

PREEKLAMPSİ



Etyoloji ve Sınıflandırmada Yeni Gelişmeler

Dr.Sadettin Güngör

Koru Sağlık Grubu Hastaneleri
Ankara

Preeklampsi

- Tek başına ya da kronik hipertansiyona superempoze olarak major risk oluşturur

- **MATERNAL MORBİDİTE VE MORTALİTE**

Akut

- Eklampsi
- Stroke
- Dekolman plasenter
- DIC
- HELLP
- Kc rüptürü
- Pulmoner ödem
- ARDS
- Akut Renal Yetmezlik
- Ölüm

Kronik

- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Koroner arter hastalığı
- Nörolojik defisit
- Erken ölüm

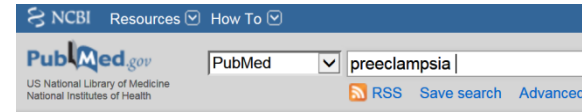
- **PERİNATAL MORBİDİTE VE MORTALİTE**

Akut

- IUGR
- Prematurite
- Ölü doğum
- Neonatal ölüm

Kronik

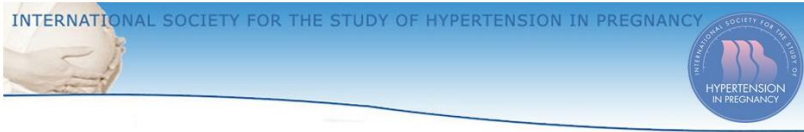
- Mental – motor handikap



Kılavuzlar



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

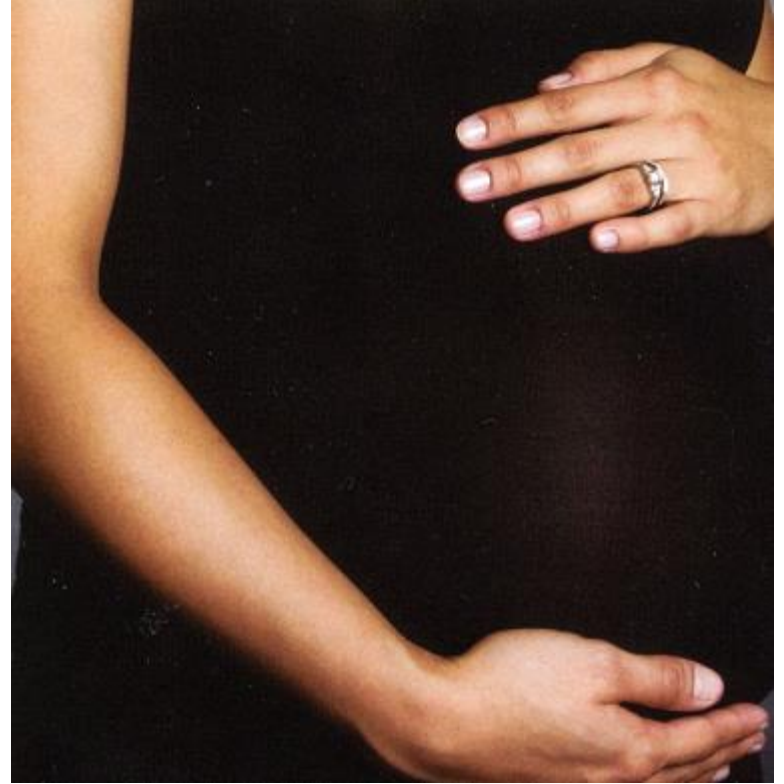
No. 307, May 2014 (Replaces No. 206, March 2008)

- **ACOG**
 - The American College of Obstetricians and Gynecologists
 - 2013
- **ISSHP**
 - The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
 - 2014
- **SOMANZ**
 - The Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand
 - 2014
- **SOGC**
 - The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
 - 2014

Neden deđiřti?

Bazı Sorunlar

- Preeklampsinin dinamik ve progresif bir süreç olması
- Hastanın durumunun sürekli yeniden deđerlendirilmesinin gerekmesi
- Preeklampsinin ilk kez puerperiumda ortaya çıkabilmesi ya da kötüleşebilmesi
- Hekimlerin ve diğer sağlık sunucularının preeklampsinin multisistemik tabiatını değerlendirmekte yetersiz kalmaları, tanı için zaman zaman tanı kriterlerine sıkı sıkıya bağlı kalma hatasına düşmeleri



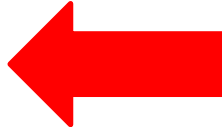
ACOG: Gebelikte Hipertansiyon

Yaklaşım

- Uzman Çalışma Grubu oluşturulması
- Literatürün gözden geçirilmesi ve kanıt düzeyinin sınıflandırılması
- Dereceli önerilerde bulunulması



Gestasyonal Hipertansiyon

- >20 haftada hipertansiyon gelişmesi
 - Önceden normotensif
 - Sistolik ≥ 140 mmHg
 - VEYA (VE/VEYA değil) 
 - Diastolik 90 mmHg
 - 4 saat arayla
- Kan basıncı en geç postpartum 6. haftada normale döner.

Preeklampsi

1. De novo

- Hafif
- Şiddetli

2. Kronik Hipertansiyona Superempoze

~~Hafif~~ Preeklampsi



- Hiçbir zaman “Hafif” değil
- Morbidite artar
- Mortalite artar
- Hızla kötüleşmesi her an mümkün; özellikle
 - Erken başladıysa
 - Eşlik eden patolojiler varsa

~~Hafif~~ Preeklampsisi



Yeni Sınıflandırma:

- PREEKLAMPSİ
 - Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsisi
- ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİ
 - Şiddetli özellikler gösteren preeklampsisi

Proteinüri

- Preeklampsi sadece HİPERTANSİF bir durum değil, multisistemik bir sendrom
- Proteinüri, bu sendromik durumu test etmenin geleneksel bir yöntemiydi
 - Ancak bazı olgularda proteinüri olmaksızın eklampsi ya da şiddetli preeklampsi görülebiliyor.
 - Proteinüri miktarı ile maternal veya fetal sonuçlar arasında güçlü bir korelasyon saptanamıyor.
- **Yeni Öneri:**
 - Preeklampsi olarak sınıflandırmak için **proteinüri şart değil**; tüm sistemik belirti ve bulgular kullanılacak

Preeklampsia



Hipertansiyon

(140–159/90–109 mmHg 4 saat arayla
veya >160/110 birkaç dakika arayla)



Sistemik Tutulum

(bir bulgu yeterli)

Proteinuri

- spot idrar protein/kreatinin >0.3
- >300 mg/24 saat
- ≥1+ dipstick test

Trombositopeni

- platelet <100,000/dL

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

- > x2 transaminaz düzeyi

Renal yetmezlik

- kreatinin >1.1 mg/dL
- başka renal hastalık yokken x2

Pulmoner ödem

Serebral veya görsel semptomlar



ATİPİK PREEKLAMPSİ terimi artık kullanılmıyor.

Şiddetli Preeklampsi



Hipertansiyon
($\geq 160/110$ mmHg 4 saat arayla)



Sistemik Tutulum
(bir bulgu yeterli)

Proteinuri

- spot idrar protein/kreatinin >0.3
- >300 mg/24 saat
- $\geq 1+$ dipstick test

Trombositopeni

- platelet $<100,000/dL$

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

- $> x2$ transaminaz düzeyi
- sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı

Renal yetmezlik

- kreatinin >1.1 mg/dL
- başka renal hastalık yokken $x2$

Pulmoner ödem

Serebral veya görsel semptomlar



>5 gr/24 saat proteinüri ve IUGR çıkarıldı.

Diğer Kılavuzlar

Proteinuri (şart değil)

- spot idrar protein/kreatinin >0.3
- >300 mg/24 saat
- $\geq 2+$ dipstick test

Trombositopeni

- platelet $<150,000/dL$
- DIC
- Hemoliz

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

- $> x2$ transaminaz düzeyi
- sağ üst kadranda epigastrik ağrı

Renal yetmezlik

- kreatinin >1.1 mg/dL

Pulmoner ödem

Serebral veya görsel semptomlar

İlk kez tanı kriteri

Uteroplazental disfonksiyon

-fetal büyüme kısıtlılığı (IUGR, FGR)

ISSHP, rutin klinik uygulamada hafif ve şiddetli preeklampsii ayırımının yapılmasını savunmuyor. Bunun yerine, preeklampsinin major maternal mortalite nedeni olduğu ve olguların durumunun hızla kötüleşebileceği düşüncesiyle hareket edilmesini öneriyor.

Şiddeti belirleyen temel faktörler:

- kan basıncı kontrolünün güçleşmesi
- klinik tablonun bozulması (pulmoner ödem, eklampsii vb)
- trombositopeninin ve FGR'nin ilerlemesi

Serum ürik asit düzeyi ya da proteinüri miktarının, doğum endikasyonu olarak kullanılması önerilmiyor.

Diğer Kılavuzlar

Renal tutulum

- Proteinüri spot idrar protein/kreatinin >0.3
 - 24 saatlik idrar proteini ve dipstick kullanılmıyor.
- serum kreatinin >1.1 mg/dL
- oligüri <80 mL/4 saat

Hematolojik tutulum

- Trombositopeni: platelet $<100,000$ /dL
- DIC
- Hemoliz

Karaciğer tutulumu

- $> x2$ transaminaz düzeyi
- sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı

Nörolojik tutulum

- Eklampsi
- Klonusla birlikte hiperrefleksi
- Persistan baş ağrısı
- Persistan görsel bozukluklar
- Stroke

Pulmoner ödem

Uteroplasental disfonksiyon

-fetal büyüme kısıtlılığı (IUGR, FGR)

ISSHP, görüşlerine paralel şekilde Hafif-Şiddetli preeklampsi ayırımı yok

Diğer Kılavuzlar

Proteinuri (şart değil)

- >300 mg/24 saat
- ≥1+ dipstick test
- spot idrar protein/kreatinin kullanılmıyor

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

- transaminazlar, **bb veya LDH'da** artış
- **sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı**
- **düşük serum alb. düzeyi**
- **bulantı veya kusma**

Hematolojik

- **yüksek BK**
- **yüksek INR veya aPTT**
- düşük platelet

Renal yetmezlik

- serum kreatinin veya **ürik asitte** artış

Kardiopulmoner

- Göğüs ağrısı/dispne
- <97% O₂ saturasyonu

Baş ağrısı veya görsel semptomlar

Fetoplasental

- Anormal NST
- IUGR
- oligohidramnios
- Anormal Doppler

Hipertansiyon (140–159/90–109 mmHg) **15 dk**
arayla yeterli

Diğer Kılavuzlar

ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİ

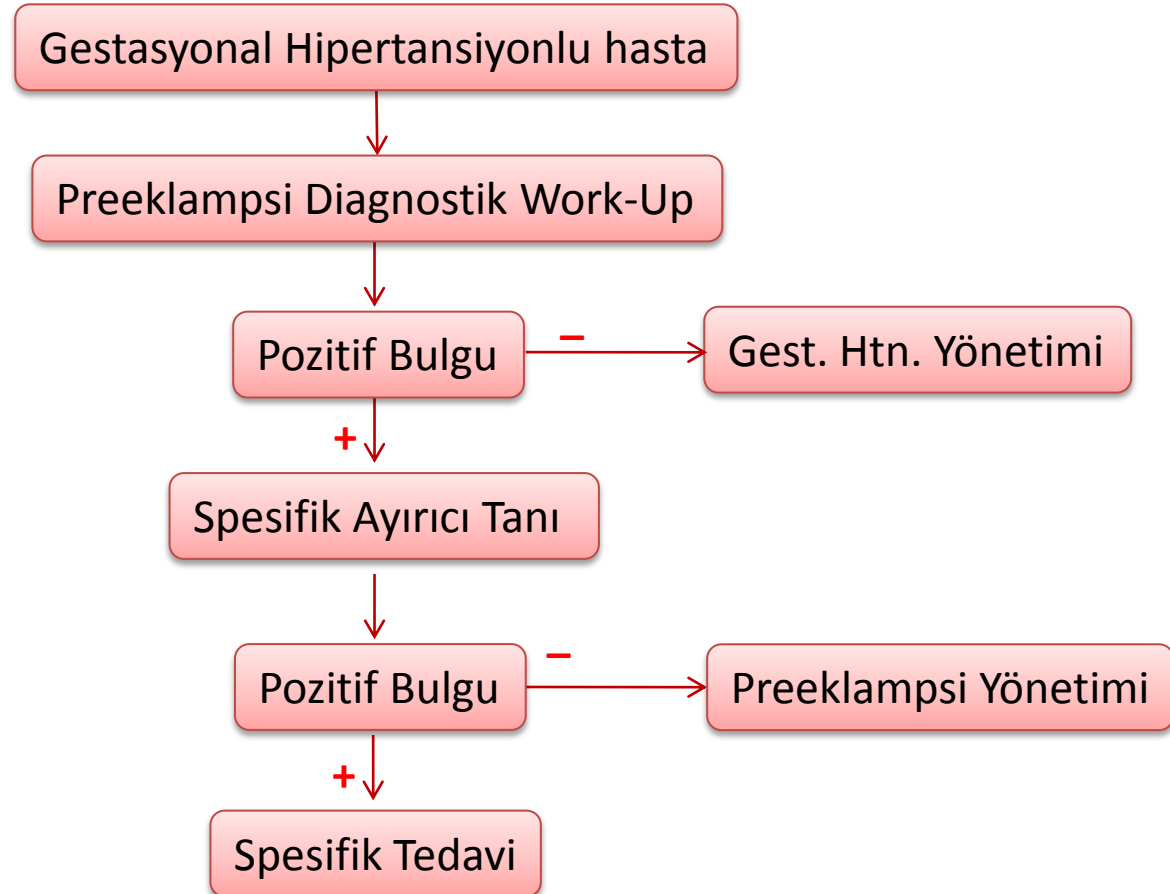
Aşağıdaki doğum gerektiren komplikasyonlardan biri:

- RENAL: akut renal yetmezlik $\pm$ dializ endikasyonu
- HEPATİK: INR $>2 \pm$ hematoma veya rüptür
- HEMATOLOJİK : platelet $<50.000 \pm$ transfüzyon ihtiyacı
- NÖROLOJİK: eklampsi $\pm$ PRES $\pm$ kortikal körlük veya retina dekolmanı $\pm$ Glasgow $<13 \pm$ stroke, TIA veya RIND
- KARDİOPULMONER: kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon ($>160/110$) $\pm$ pozitif inotrop gereksinimi $\pm$ MI veya İskemi $\pm$ pulmoner ödem $\pm$ intubasyon gereksinimi $\pm$ $<90\% O_2$ saturasyonu $\pm$ 1 saatten fazla $>50\% O_2$ desteği
- FETOPLASENTAL (Plasenta dekolmanı $\pm$ IUEx $\pm$ Reverse DV a dalgası)

Önemli Yenilik:

- 1-Masif proteinüri veya HELLP sendromu çıkarıldı.
- 2-Pulmoner ödem ve stroke ilave edildi.

Yeni Sınıflamanın Pratiğe Etkileri



Etyoloji

Risk Faktörleri

Patogeneze

Patofizyoloji

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

- Terrone DA, et al. Cardiopulmonary morbidity as a complication of severe preeclampsia HELLP syndrome.J Perinatol 2000
- Bauer ST & Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia.Semin Perinatol2009
- Desai DK, et al. Cardiac abnormalities in pulmonary oedema associated with hypertensive crises in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol1996
- Thornton CE, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy.Hypertens Pregnancy 2009

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Aksedant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

- Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia.Semin Perinatol2009
- Ito T, et al. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia.AJNR Am J Neuroradiol 1995
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.N Engl J Med1996

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Aksedant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

RENAL

- Glomerüler endotelyozis
- Proteinüri -Podositüri
- Akut tübüler nekroz (ATN)
- Akut böbrek zedelenmesi (AKI)

- Brown MA & Gallery ED. Volume homeostasis in normal pregnancy and pre-eclampsia: physiology and clinical implications. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1994
- Stillman IE & Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. J Am Soc Nephrol 2007
- Henao DE, et al. A novel renal perspective of preeclampsia: a look from the podocyte. Nephrol Dial Transplant 2007
- Henao DE, et al. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis. Hypertens Pregnancy 2010
- Martin AC & Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? Nat Rev Nephrol 2010

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Aksedant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

RENAL

- Glomerüler endotelyozis
- Proteinüri -Podositüri
- Akut tübüler nekroz (ATN)
- Akut böbrek zedelenmesi (AKI)

HEPATİK

- Periportal inflamasyon
- Hepatik disfonksiyon / yetmezlik
- Hepatik hematom / rüptür

- Barton JR & Sibai BM. Gastrointestinal complications of pre-eclampsia.Semin Perinatol2009
- O'Brien JM & Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome.Clin Obstet Gynecol 2005
- Fang CJ, et al. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP.Br J Haematol 2008

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Aksedant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

RENAL

- Glomerüler endotelyozis
- Proteinüri -Podositüri
- Akut tübüler nekroz (ATN)
- Akut böbrek zedelenmesi (AKI)

HEPATİK

- Periportal inflamasyon
- Hepatik disfonksiyon / yetmezlik
- Hepatik hematoma / rüptür

HEMATOLOJİK

- Mikroanjiopatik hemoliz
- Trombositopeni
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Aksedant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

RENAL

- Glomerüler endotelyozis
- Proteinüri -Podositüri
- Akut tübüler nekroz (ATN)
- Akut böbrek zedelenmesi (AKI)

HEPATİK

- Periportal inflamasyon
- Hepatik disfonksiyon / yetmezlik
- Hepatik hematoma / rüptür

HEMATOLOJİK

- Mikroanjyopatik hemoliz
- Trombositopeni
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

FETAL

- Fetal gelişme geriliği (IUGR, FGR)
- Makrozomi

- Almog B, et al. Placenta weight percentile curves for singleton and twins deliveries. Placenta 2011
- Norwitz ER, et al. Prolonged pregnancy: when should we intervene? Clin Obstet Gynecol 2007
- Caughey AB, et al. What is the best measure of maternal complications of term pregnancy: ongoing pregnancies or pregnancies delivered? Am J Obstet Gynecol 2003
- Jones CJ, Fox H. Ultrastructure of the placenta in prolonged pregnancy. J Pathol 1978
- Mayhew TM, Barker BL. Villous trophoblast: morphometric perspectives on growth, differentiation, turnover and deposition of fibrin-type fibrinoid during gestation. Placenta 2001
- Mayhew TM, Wadrop E. Placental morphogenesis and the size of villous trees and intervillous pores. Placenta 1994
- Dubiel M, et al. Fetal and placental power Doppler imaging in normal and high-risk pregnancy. Eur J Ultrasound 1999
- Dubiel M, et al. Computer analysis of three-dimensional power angiography images of foetal cerebral, lung and placental circulation in normal and high-risk pregnancy. Ultrasound Med Biol 2005
- Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. J Soc Gynecol Investig 2004

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Aksedant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

RENAL

- Glomerüler endotelyozis
- Proteinüri -Podositüri
- Akut tübüler nekroz (ATN)
- Akut böbrek zedelenmesi (AKI)

HEPATİK

- Periportal inflamasyon
- Hepatik disfonksiyon / yetmezlik
- Hepatik hematom / rüptür

HEMATOLOJİK

- Mikroanjiyopatik hemoliz
- Trombositopeni
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

FETAL

- Fetal gelişme geriliği (IUGR, FGR)
- Makrozomi

SİSTEMİK VE UTEROPLASENTAL PERFÜZYONDA AZALMA

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Aksedant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

RENAL

- Glomerüler endotelyozis
- Proteinüri -Podositüri
- Akut tübüler nekroz (ATN)
- Akut böbrek zedelenmesi (AKI)

HEPATİK

- Periportal inflamasyon
- Hepatik disfonksiyon / yetmezlik
- Hepatik hematoma / rüptür

HEMATOLOJİK

- Mikroanjiyopatik hemoliz
- Trombositopeni
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

FETAL

- Fetal gelişme geriliği (IUGR, FGR)
- Makrozomi

PATOFİZYOLOJİK TRİAD

1. Angiotensin II (AII) ve endothelin gibi vazoaaktif maddelere artan yanıt nedeniyle ortaya çıkan VAZOKONSTRÜKSİYON
2. Kapiller sızıntı ve total ekstrasellüler sıvının intravasküler kompartmandan interstisyel kompartmana kaymasına bağlı PLAZMA HACMİNDE AZALMA
3. Endotelial aktivasyonun tetiklemesiyle ortaya çıkan ve intravasküler tromboza neden olan PLATELET AKTİVASYONU

SİSTEMİK VE UTEROPLASENTAL PERFÜZYONDA AZALMA

KARDİOPULMONER

- Hipertansiyon
- İntravasküler hacimde azalma -Generalize ödem
- Kardiomyopati / -Sol ventrikül disfonksiyonu
- Pulmoner ödem -Respiratuar distress send. (ARDS)

SSS

- Eklampsi –Koma
- Transient İskemik Atak (TIA)
- Reversible iskemik nörolojik defisit (RIND)
- Serebrovasküler Akseant (CVA)
- Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

RENAL

- Glomerüler endotelyozis
- Proteinüri -Podositüri
- Akut tübüler nekroz (ATN)
- Akut böbrek zedelenmesi (AKI)

HEPATİK

- Periportal inflamasyon
- Hepatik disfonksiyon / yetmezlik
- Hepatik hematoma / rüptür

HEMATOLOJİK

- Mikroanjyopatik hemoliz
- Trombositopeni
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

FETAL

- Fetal gelişme geriliği (IUGR, FGR)
- Makrozomi

UTERO-PLASENTASYON DİSFONKSİYON

PREEKLAMPSİ SENDROMU

UTERO-PLASANTASYON DİSFONKSİYON

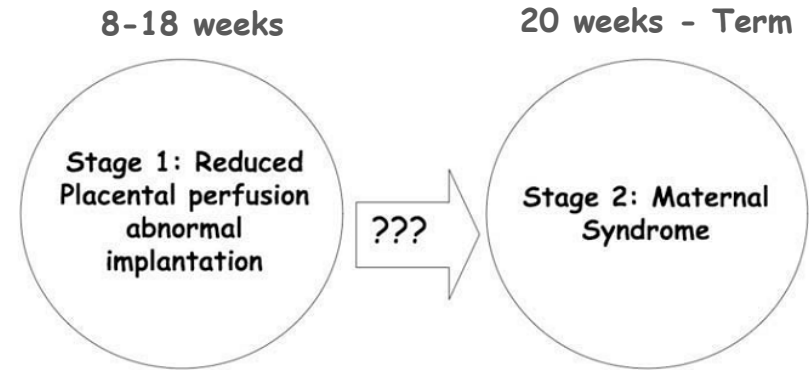
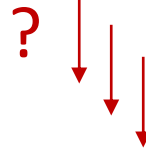
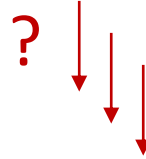


Fig. 1. Preeclampsia: a two stage disorder: preeclampsia is initiated by reduced placental perfusion (Stage 1). This results in the release of factor(s) that leads to the maternal systemic pathophysiological changes (Stage 2).

PREEKLAMPSİ SENDROMU

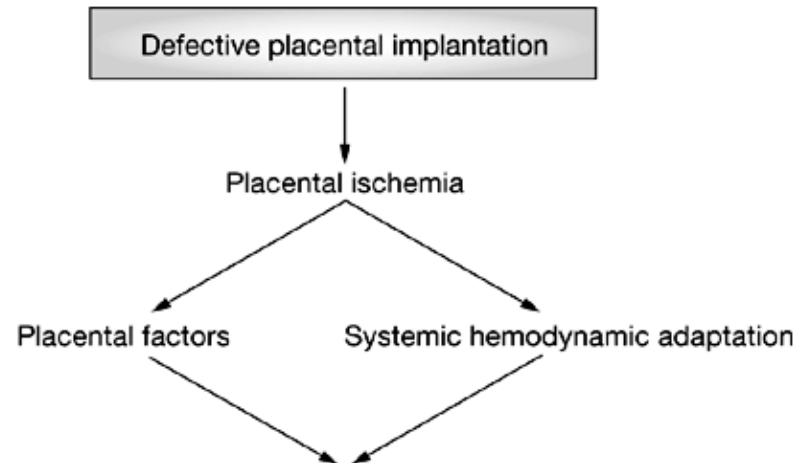


UTERO-PLASENTASYON DİSFONKSİYON

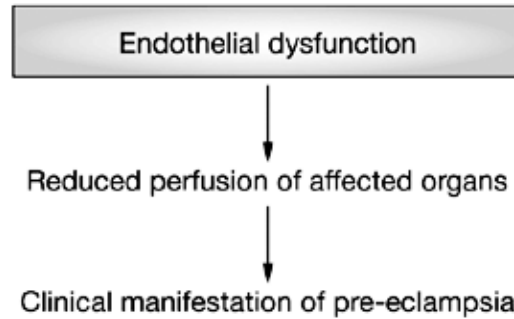


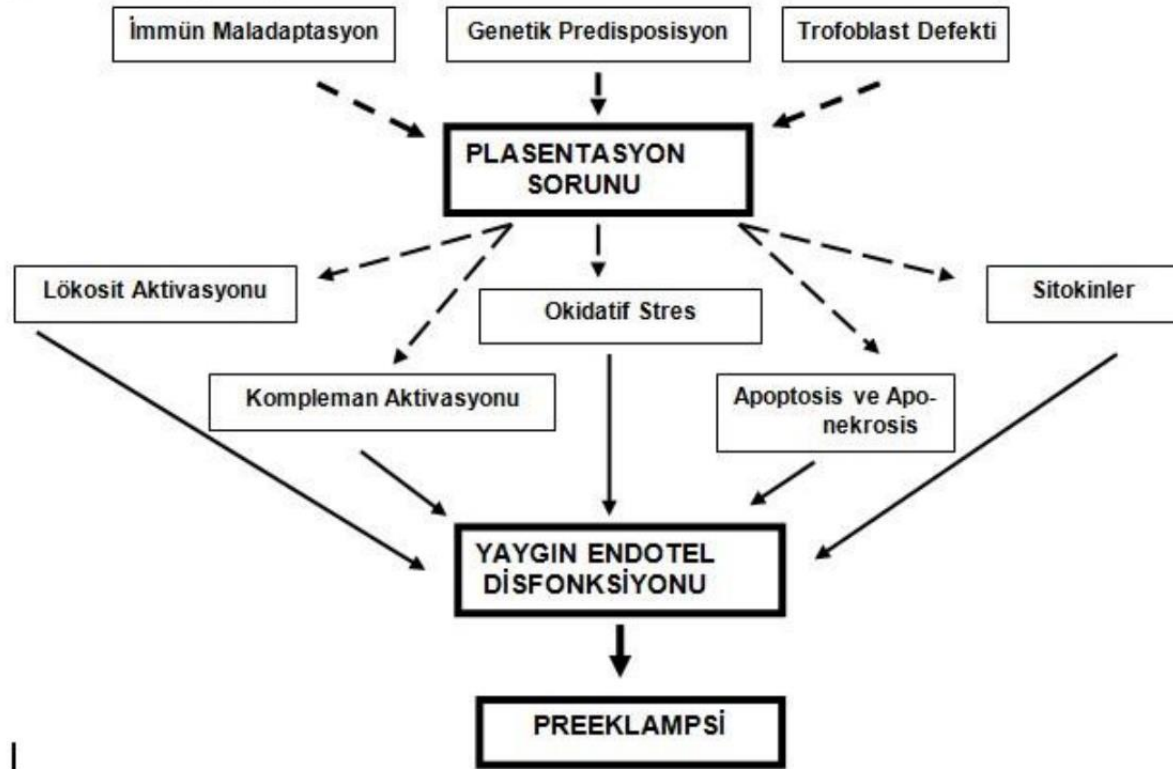
PREEKLAMPSİ SENDROMU

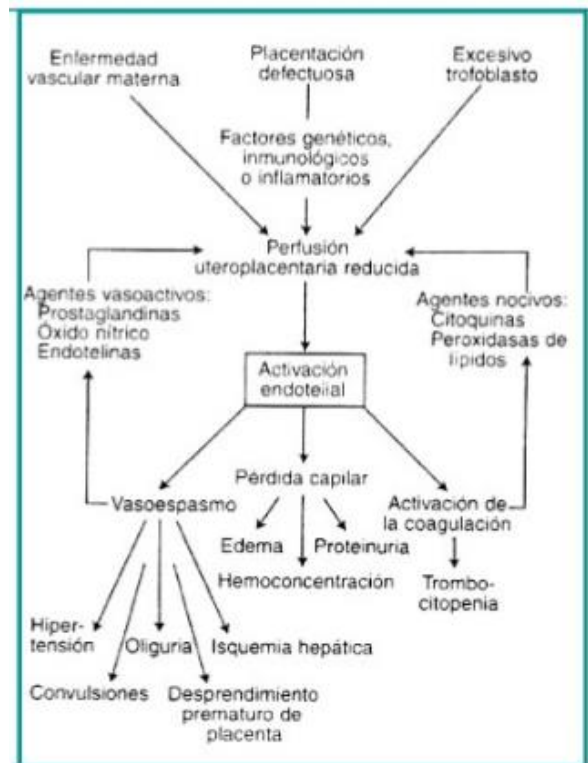
Stage 1

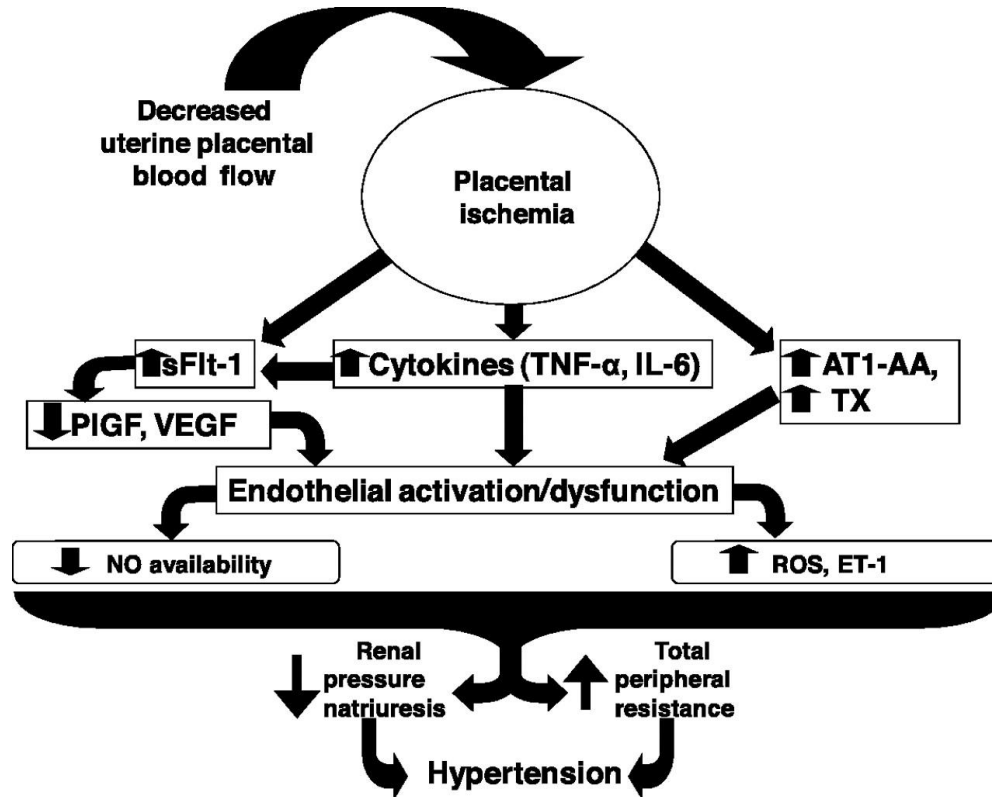


Stage 2

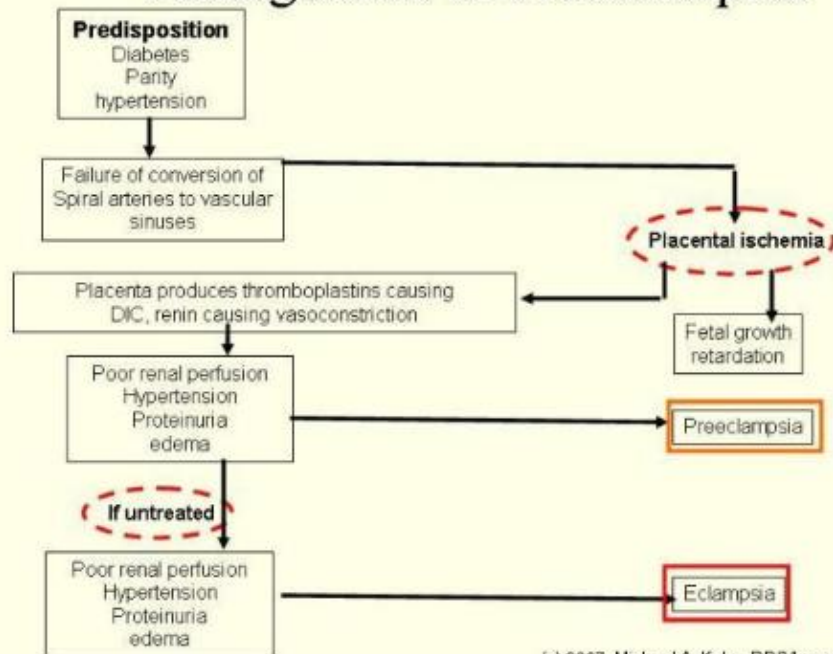








Pathogenesis of Preeclampsia



Fetal / Placental Factors

- Impaired trophoblast invasion
- Multiple pregnancy

Poor placental
perfusion

Intrauterine growth
restriction

Cytokine release

**Oxidative
Stress**

**Endothelial
damage**

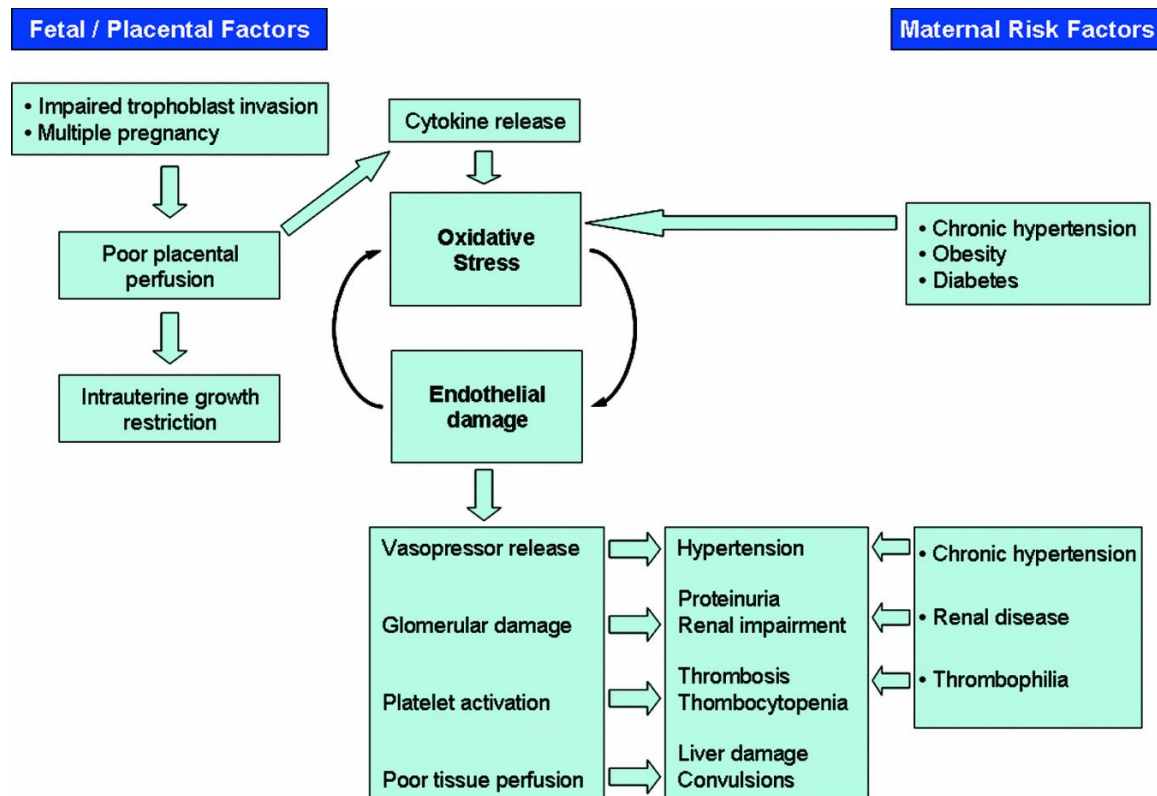
Vasopressor release
Glomerular damage
Platelet activation
Poor tissue perfusion

Hypertension
Proteinuria
Renal impairment
Thrombosis
Thombocytopenia
Liver damage
Convulsions

Maternal Risk Factors

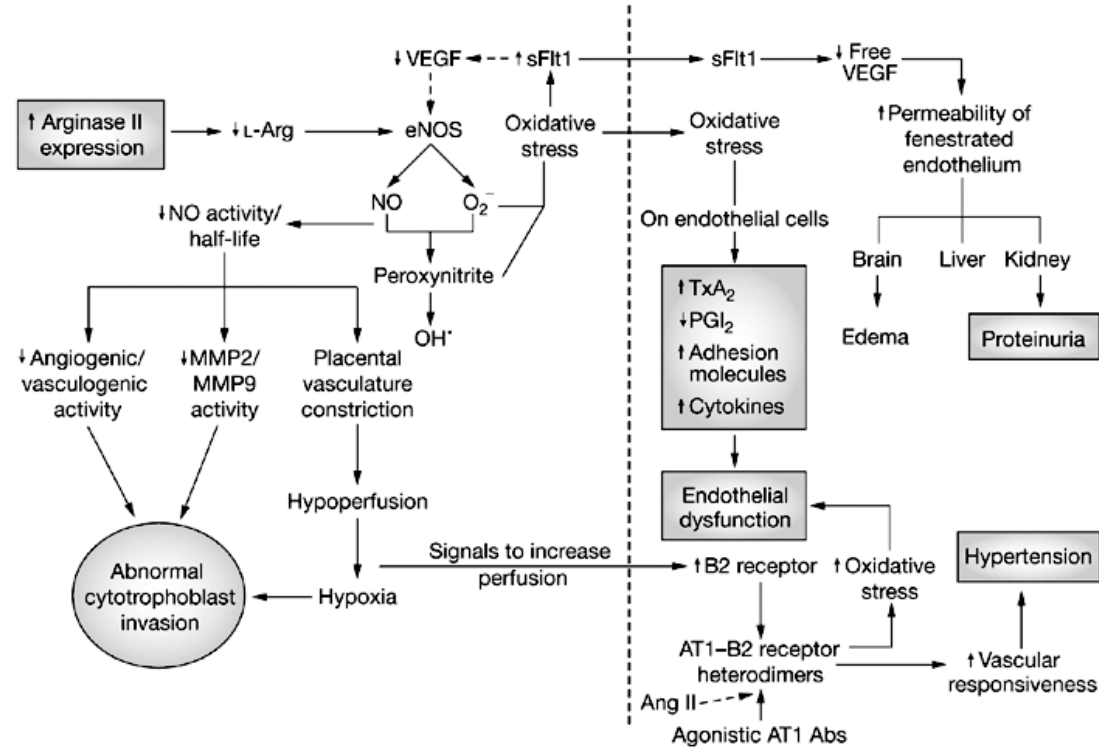
- Chronic hypertension
- Obesity
- Diabetes

- Chronic hypertension
- Renal disease
- Thrombophilia

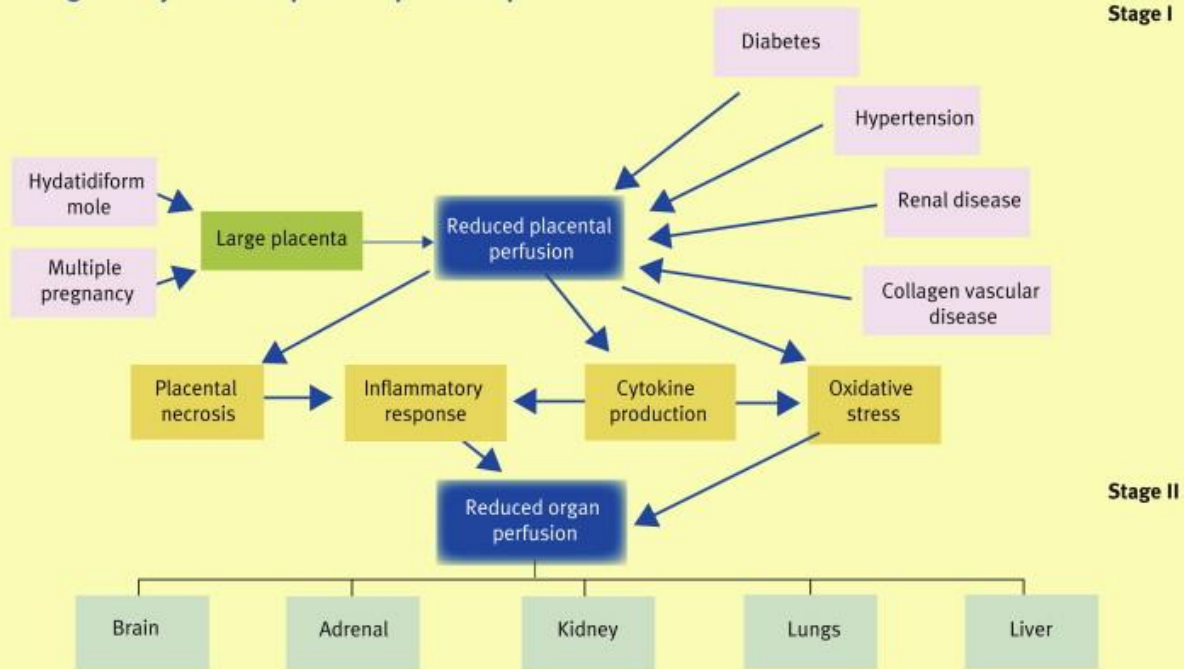


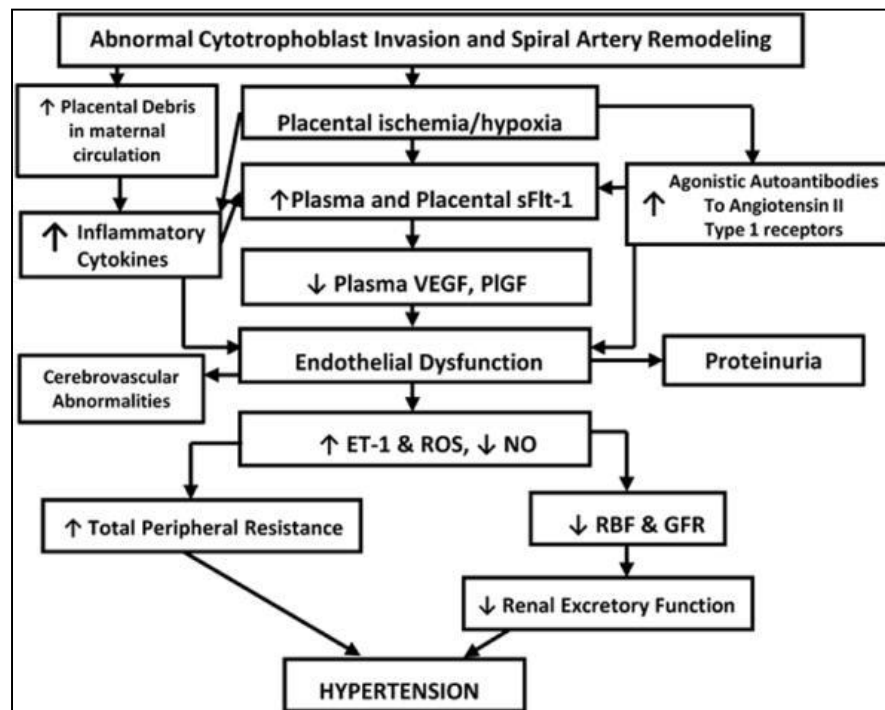
Placenta

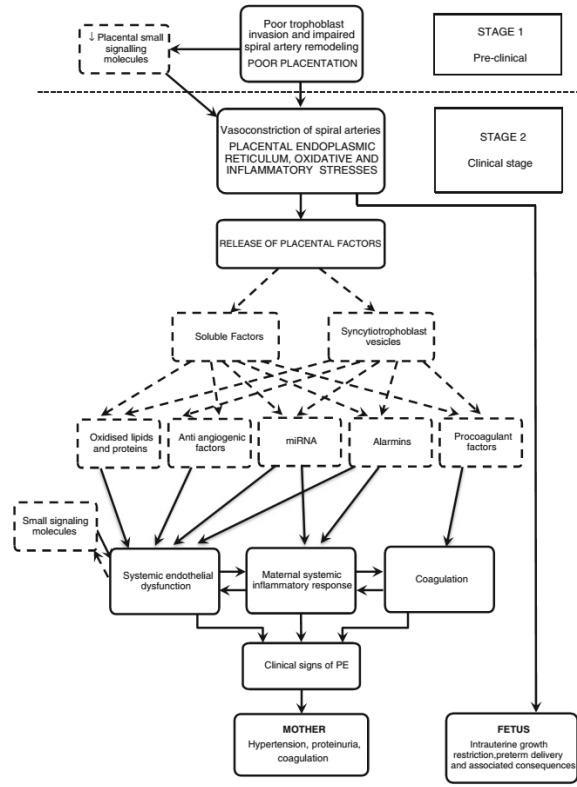
Maternal circulation/organs

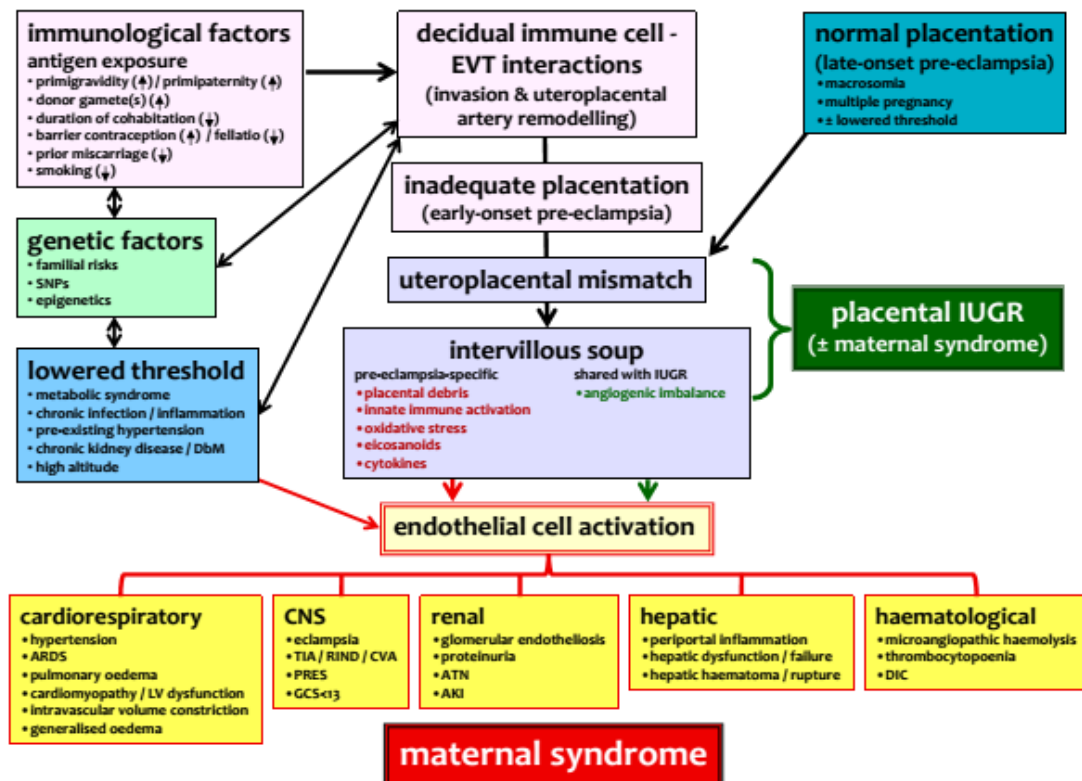


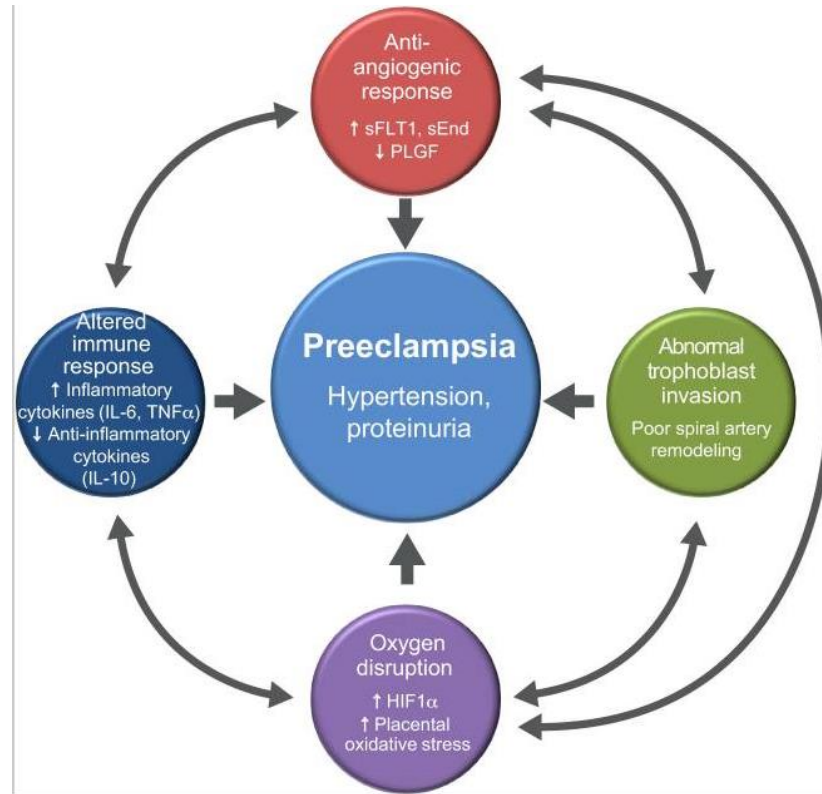
Two-stage theory for development of pre-eclampsia













Genetik
Predispozisyon

İmmun
Maladaptasyon

Medikal / Çevresel
Faktörler

UTERO-PLASENTASYON DİSFONKSİYON

PREEKLAMPSİ SENDROMU

Genetik
Predispozisyon

İmmun
Maladaptasyon

Medikal / Çevresel
Faktörler

UTERO-PLASENTASYON DİSFONKSİYON

PREEKLAMPSİ SENDROMU

GENETİK PREDİSPOZİSYON

- ❖ Preeklampsili olguların annesi, kızı, kızkardeşi ve torunlarında preeklampsia riski artar.
- ❖ Monozigotik ikizlerin ikisinde birden preeklampsia gelişme oranı dizogitiklere göre yüksektir.
- ❖ Fetal kromozom anomalileri (T13), mol hidatiform ve preeklampsi annelerden doğan babaların çocuklarında risk artar.
- ❖ *Trombofili, hemodinami, endotel fonksiyonu, sitokinler, oksidatif stres, lipid metabolizması, endokrin sistem ve anjiyogenez bağlantılı 50'den fazla gen ileri sürülmüştür.*
- ❖ *Genome-wide linkage çalışmaları en az 3 preeklampsia bağlantılı lokus ortaya koymuştur; 2p12, 2p25 ve 9p13.*
- ❖ **Preeklampsia ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır.**
- ❖ **Birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki preeklampsia eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir.**

- Sibai B, et al. Pre-eclampsia. Lancet 2005
- Salonen Ros H, et al. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. Am J Med Genet 2000
- Wilson ML, et al. Molecular epidemiology of pre-eclampsia. Obstet Gynecol Surv 2003
- Oudejans CB, et al. Genetics of pre-eclampsia: paradigm shifts. Hum Genet 2007

Genetik
Predispozisyon

İmmün
Maladaptasyon

Medikal / Çevresel
Faktörler

UTERO-PLASENTASYON DİSFONKSİYON

PREEKLAMPSİ SENDROMU

İMMÜN MALADAPTASYON

- ❖Sperm ile kısa süreli temas preeklampsi riskini artırır: Primiparite, primipaternite, donör spermi, bariyer kontrasepsiyon, prekonsepsiyonel dönemin kısa olması, >5 yıl gebelik aralığı..
- ❖Felatio, düşük öyküsü ve sigara riski azaltır.
- ❖*Preeklampside plasentada ortaya çıkan hipoksi, inflamasyon veya oksidatif stres trofoblastlarda apoptosise yerine nekroz veya aponekroza yol açar. Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagozite edilir ve bu hücreler TNF-alfa, IL-12 ve IFN-c gibi sitokinler salgırlar.*
- ❖*Normal gebeliklerde lenfosit dengesi Th2/ süpresör T-helper lehinedir. Bu denge sitotoksik Th1 /pro-inflamatuar T-helper olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside bu denge tersine dönmüştür.*
- ❖**Maternal immün sistem, stres veya anormal hücre ölümün anne açısından “tehdit” olarak algılandığı için aktive olur. Ortaya çıkan anti-fetal immünite de preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olur.**

- Saito S, et al. The role of the immune system in preeclampsia. Mol Aspects Med 2007
- Huppertz B, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. Placenta 2003
- Saftlas A, et al. Immunogenetic Determinants of Preeclampsia and Related Pregnancy Disorders. Obstet Gynecol 2005

Genetik
Predispozisyon

İmmun
Maladaptasyon

Medikal / Çevresel
Faktörler

UTERO-PLASENTASYON DİSFONKSİYON

PREEKLAMPSİ SENDROMU

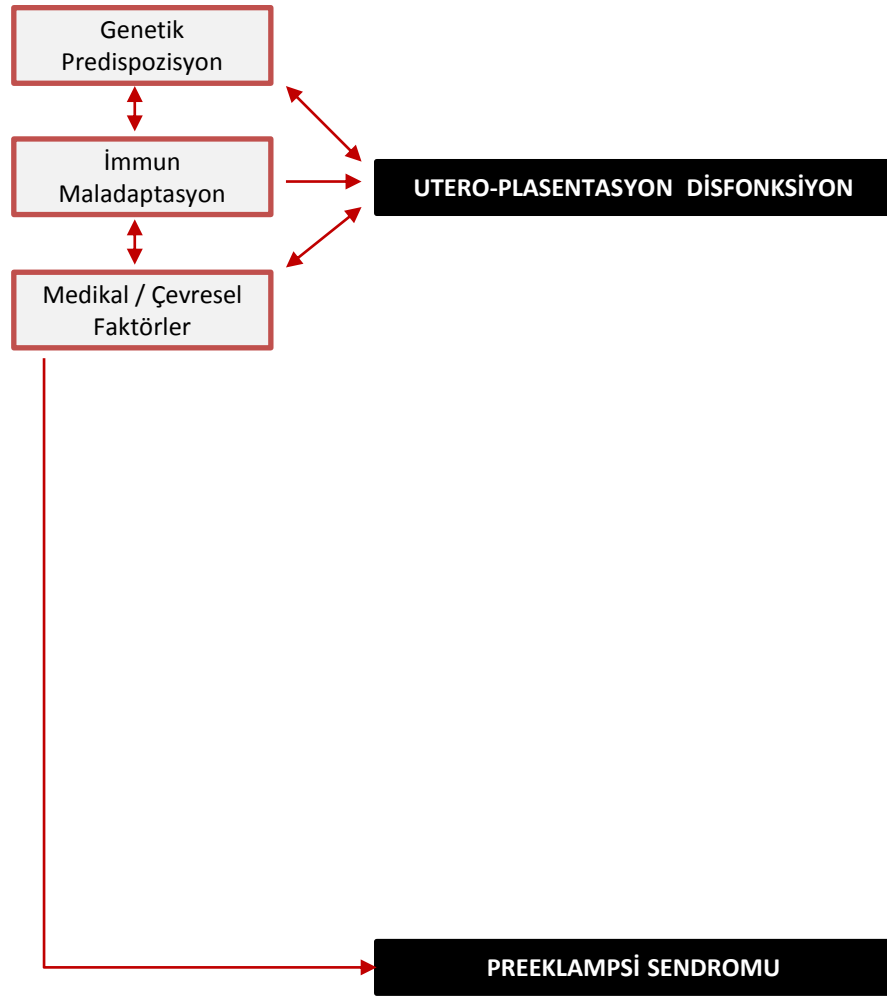
MEDİKAL VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

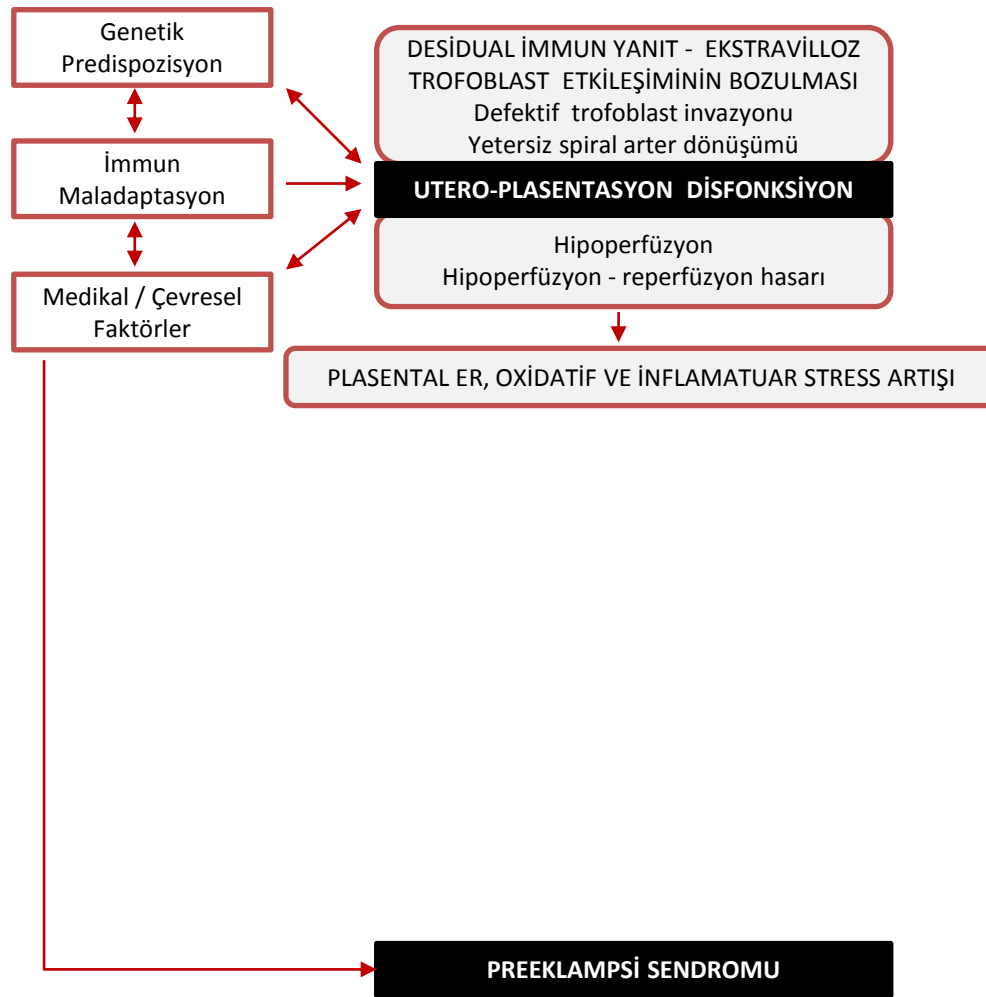
❖ MEDİKAL DURUMLAR: Maternal obesite, pregestasyonel diabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, otoimmün konnektif doku hastalıkları preeklampsi riskini artırır.

❖ OBSTETRİK DURUMLAR: Çoğul gebelik, mole hidatidiform

❖ **Pro-inflamatuar duruma yatkınlığı arttıran maternal faktörler, gebeliğin fizyolojik stresi ile biraraya geldiğinde sistemik / uteroplental inflammatuar yanıtın artışına neden olurlar.**

- Duckitt K & Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ2005
- Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. J Matern Fetal Med 2000
- Chappell LC, et al. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension. A prospective study. Hypertension 2008
- Thadhani R, et al. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999
- Sibai BM, et al. Risk factors in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. Am J Obstet Gynecol 1995

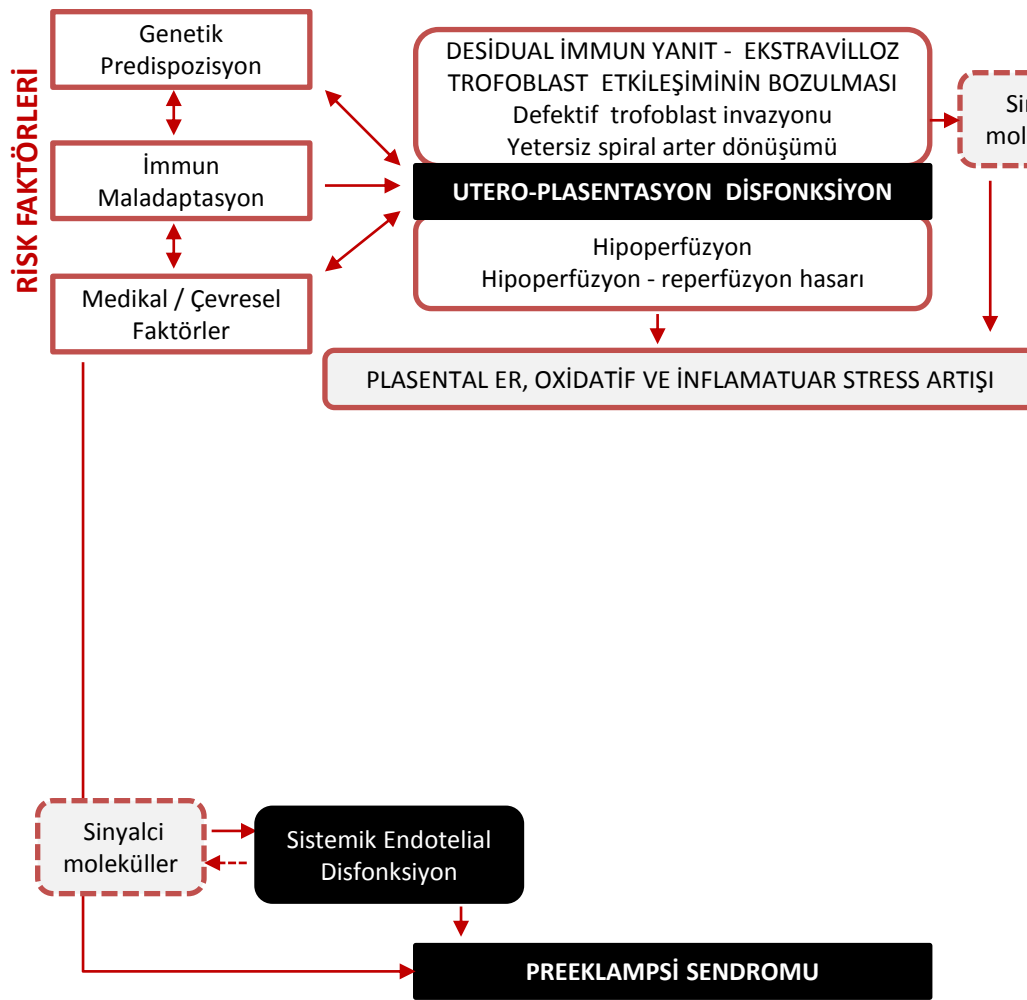




PLASENTAL PATOLOJİ

- ❖ Uterin spiral arterlerin fetusun gereksinimlerini karşılayacak şekilde remodellenmesi, uterin natural killer hücrelerin (uNK) ve makrofajların burada akümülyasyonuna ve vasküler düz kası ve endotelyumu bozmalarını gerektirir.
- ❖ Ardından invaziv ekstrasillöz sitotrofoblastlar (EVC), desiduaı ve myometriumun üçte birini infiltre eder ve spiral arter lümenlerini döşerler.
- ❖ Böylelikle spiral arterler, düşük kapasiteli-yüksek rezistanslı iken yüksek kapasiteli-düşük rezistanslı hale dönuşürler.
- ❖ Preeklampside bu süreç başarısızdır ve dönuşemeyen spiral arterler intermittant ve yüksek akım hızları nedeniyle hipoperfüzyona ve hipoperfüzyon-reperfüzyon hasarına yol açarlar.
- ❖ Bu durum, endoplazmik retikulum için güçlü bir stimulandır.
- ❖ ER stress yanıtı, hücresel homeostazı koruyamaz ve oksidatif ve inflamatuvar stresi engelleyemezse sınıtyoblastik tabakanın apoptozu / nekrozu ortaya çıkar.

- Smith SD, et al. Evidence for Immune Cell Involvement in Decidual Spiral Arteriole Remodeling in Early Human Pregnancy. Am J Pathol. 2009
- Knofler M, Pollheimer J. IFPA Award in Placentology Lecture: Molecular regulation of human trophoblast invasion. Placenta. 2012
- Erlebacher A. Immunology of the Maternal-Fetal Interface. Annu Rev Immunol. 2013
- Burton GJ, et al. Placental Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in the Pathophysiology of Unexplained Intrauterine Growth Restriction and Early Onset Preeclampsia. Placenta. 2009



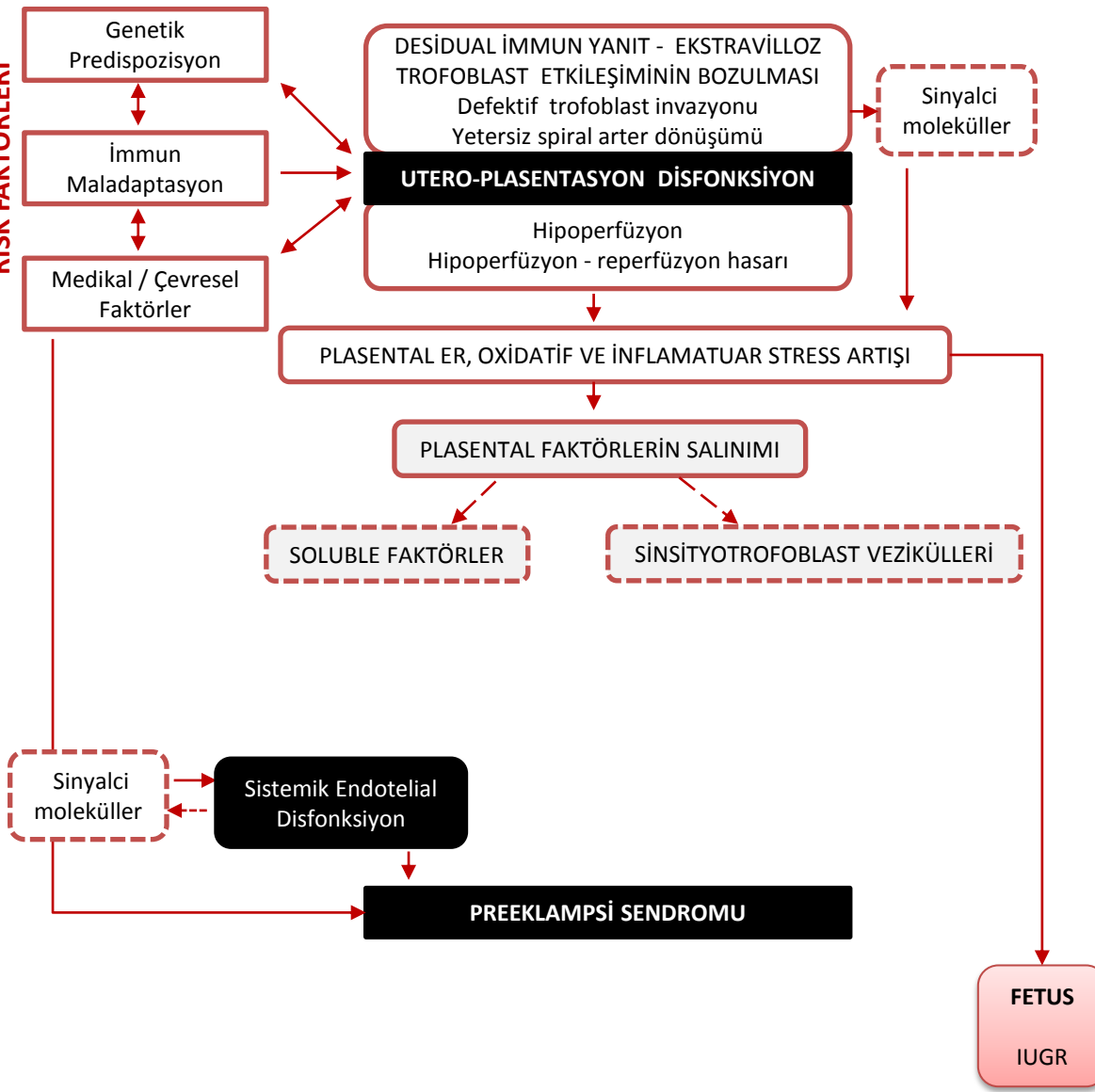
KÜÇÜK SİNYALCI MOLEKÜLLER (GAZOTRANSMİTTER)

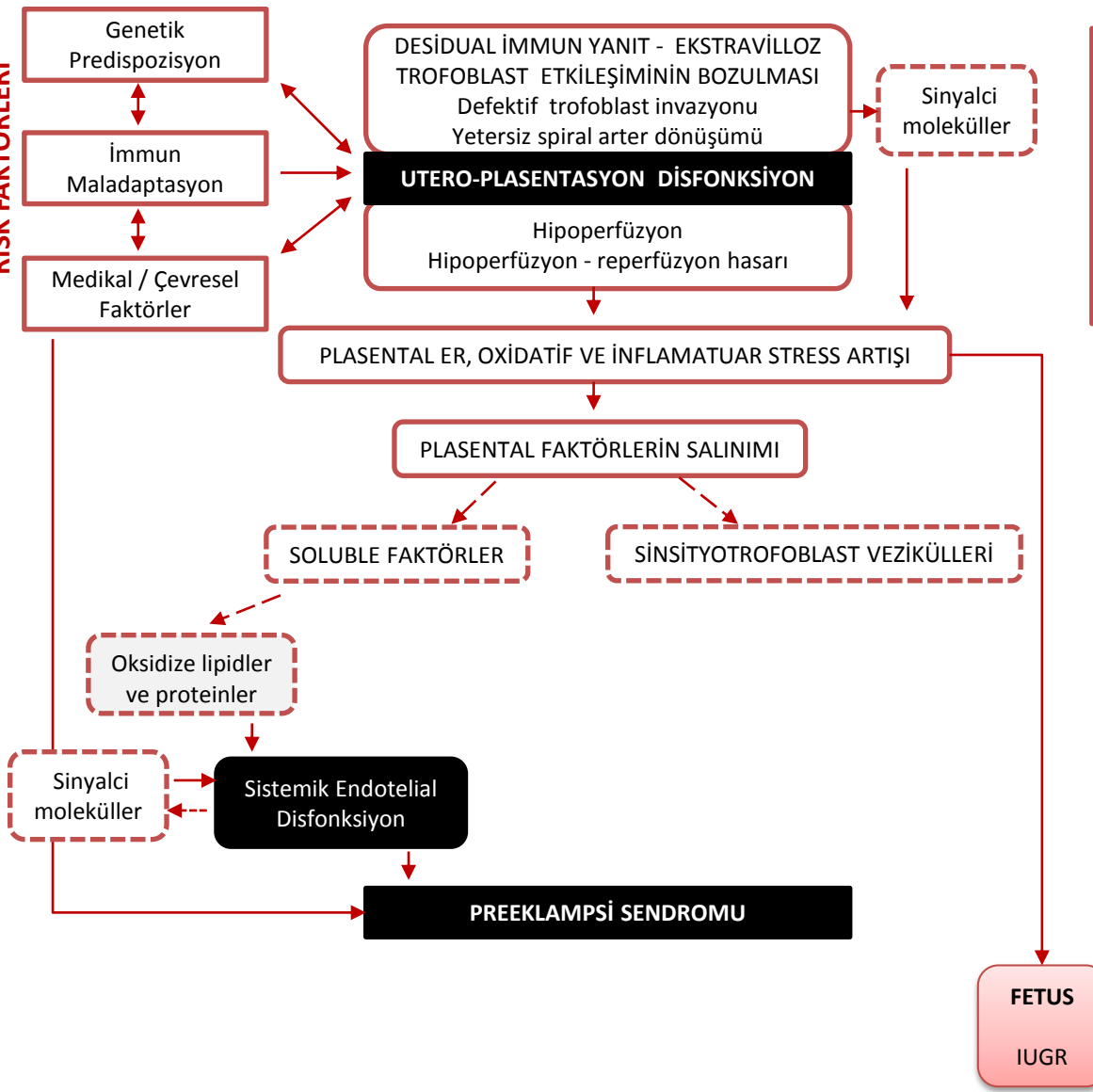
- ❖ NO (nitrik oksit), CO (Karbonmonoksit) ve H₂S (hidrojen Sülfid)
- ❖ NO Sentaz (NOS), Hem Oksijenaz (HO) ve Systationin gama-liyaz (CSE) enzimleriyle plasental ve sistemik üretilirler.
- ❖ NO trofoblast invazyonunda ve vasküler direncin azaltılmasında rol alır. Antioksidan ve antikoagulandır.
- ❖ CO anti-enflamatuar ve anti-apoptotiktir.
- ❖ Preeklampside bu moleküllerin plasental ve maternal damarlardan üretimi azalmıştır.

KLİNİK ÖNEMİ

- ❖ Stabiliteleri sağlanırsa, toksisiteleri kontrol edilebilirse ve uygun verilmiş yolları geliştirilebilirse terapötik potansiyelleri var.

- Bannenberg GL, Vieira HLA. Therapeutic applications of the gaseous mediators carbon monoxide and hydrogen sulfide. Expert Opin Ther Pat. 2009
- Yang GD, et al. H(2)S as a physiologic vasorelaxant: Hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. Science. 2008
- Gielen S, et al. Exercise-Induced Modulation of Endothelial Nitric Oxide Production. Curr Pharm Biotechnol. 2011
- Huang LT, et al. Roles of Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Pregnancy and Fetal Programming. Int J Mol Sci. 2012
- Ahmed A. New insights into the etiology of preeclampsia: identification of key elusive factors for the vascular complications. Thrombosis research. 2011
- Nakamura M, et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. Prenatal Diag. 2009
- Wang KQ, et al. Dysregulation of Hydrogen SulfideProducing Enzyme Cystathionine gamma-lyase Contributes to Maternal Hypertension and Placental Abnormalities in Preeclampsia. Circulation. 2013

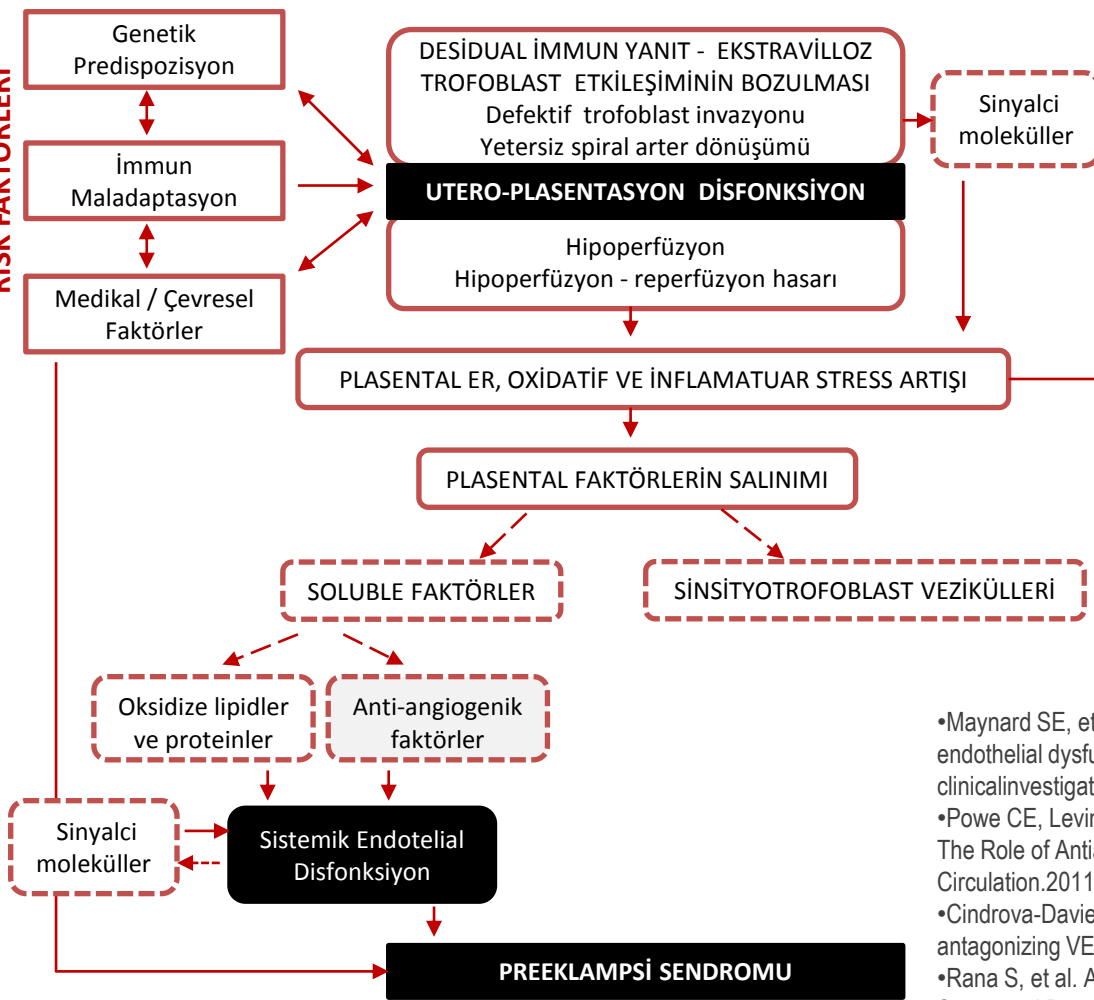




OKSİDİZE LİPİDLER VE PROTEİNLER

- ❖ Oksidatif stress proteinleri ve lipidleri modifiye eder.
- ❖ Maternal LDL, oksidize LDL'ye dönüştürülür. Oksidize LDL, Lectin benzeri oksidize LDL reseptör-1'e (LOX-1) bağlanır.
- ❖ Preeklampside plasental ve sistemik LOX-1 ekspresyonu artmıştır. Bu endotelial disfonksiyona ve oksidatif stresste artmaya yol açar.

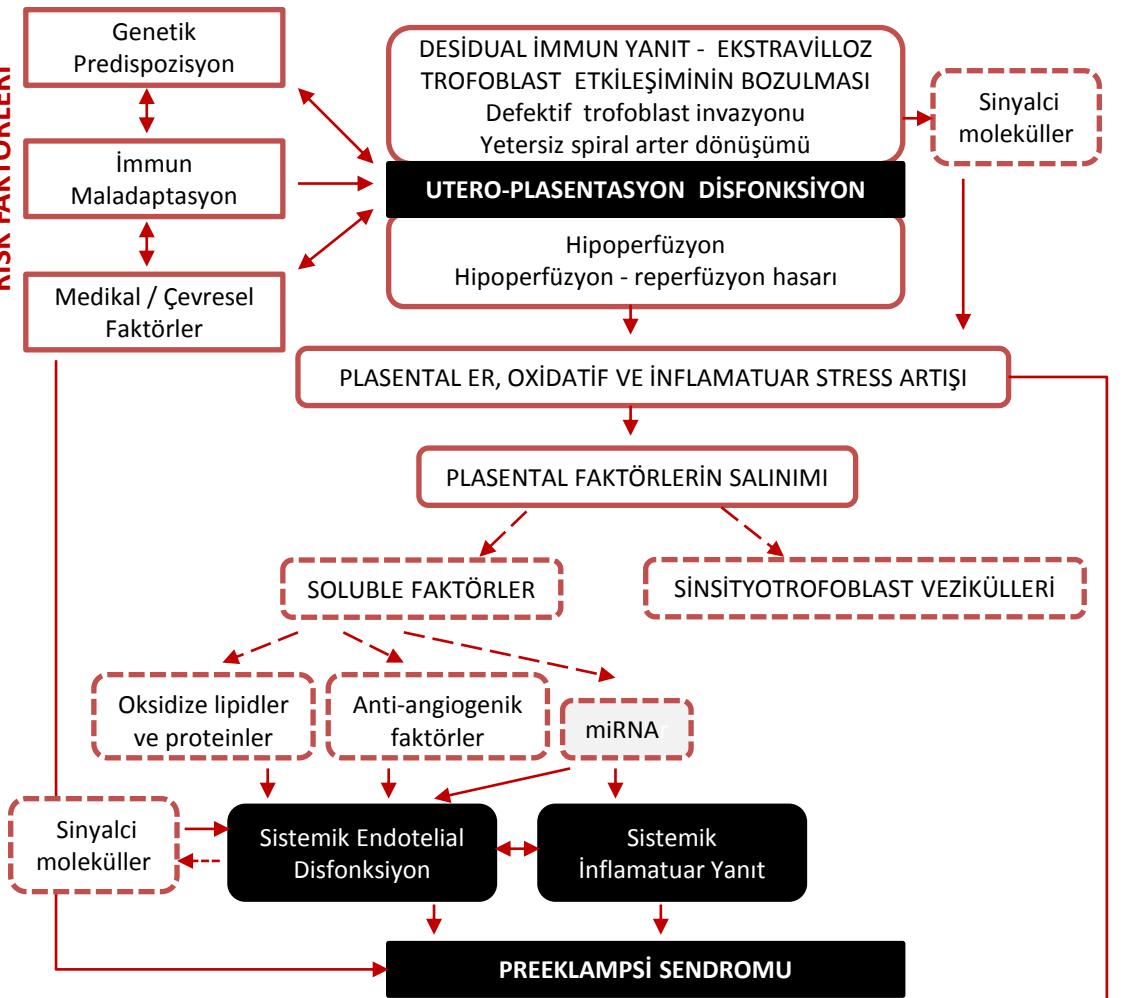
- Lee H, et al. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in human preeclamptic placenta: Possible implications in the process of trophoblast apoptosis. Placenta. 2005
- Sankaralingam S, et al. Increased Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Expression in the Maternal Vasculature of Women With Preeclampsia Role for Peroxynitrite. Hypertension. 2009



ANTİ-ANGİOGENİK FAKTÖRLER

- ❖ Soluble fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) anti-anjiojeniktir. Vasküler endotelin bütünlüğünün korunmasında rolü olan vasküler endotelial growht faktör (VEGF) ve plasental growht faktöre (PlGF) bağlanır ve bunların anjiojenik etkisini nötralize eder, inflamatuvar sitokinlere olan duyarlılıklarını artırır.
 - ❖ Soluble Endoglobulin (sEng) anti-anjiojeniktir. Transforming growht faktör-β'ye bağlanır ve anjiojenik etkilerini antagonize eder.
 - ❖ sFlt-1 ve sEng birlikte verildiğinde sinerjistik etki eder.
 - ❖ Preeklampside sFlt-1 ve sEng seviyeleri artmış; VEGF ve PlGF seviyeleri azalmıştır. Şiddete korelidir.
- KLİNİK ÖNEMİ**
- ❖ sFlt-1 / PlGF oranı yüksek olanlarda erken preeklampsia daha fazla görülmektedir. Prediktif bir marker olarak rutin kullanıma girebilir.

- Maynard SE, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. The Journal of clinical investigation. 2003
- Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. Circulation. 2011
- Cindrova-Davies T, et al. Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling. Cardiovascular research. 2011
- Rana S, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. Circulation. 2012
- Rana S, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. Hypertension in Pregnancy. 2013
- Soto E, et al. Lateonset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. J Matern-Fetal Neo M. 2012



miRNA (mikroRNA)

❖ miRNA, gen ekspresyonunu regüle eden küçük RNA türleridir. Trofoblastlar, ekzomlar içerisinde bolca miRNA salarlar.

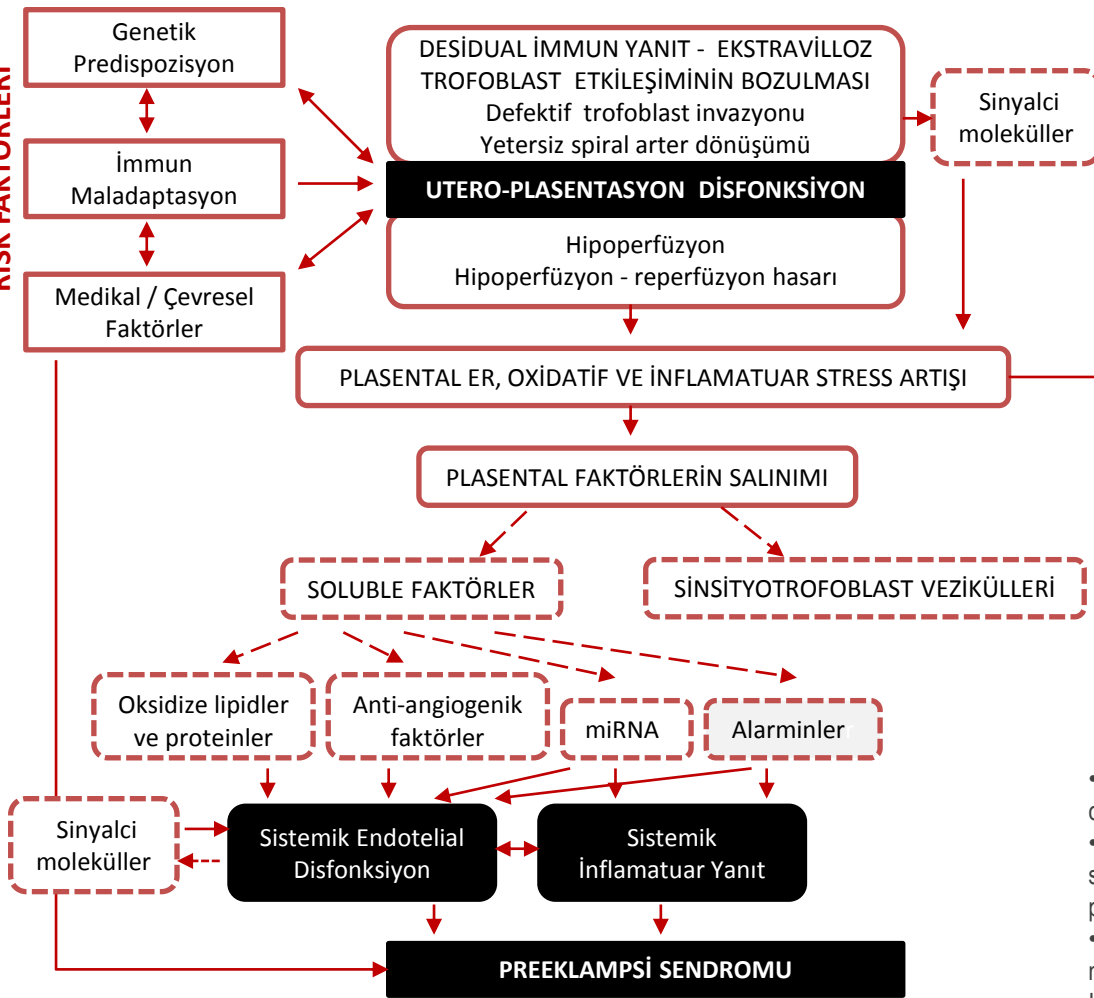
❖ Preeklampside miRNA düzeyleri artmıştır.

KLİNİK ÖNEMİ

❖ Biomarker olarak kullanılma potansiyelleri vardır.

• Gommans WM, Berezikov E. Controlling miRNA regulation in disease. Methods Mol Biol. 2012

• Sargent I, et al. Extracellular vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia. In: Harrison P, Gardiner C, Sargent I, editors. Extracellular vesicles in health and disease. UK: Pan Stanford Publishing; 2014



ALARMINLER

❖ (Damage-associated molecular pattern molecules- DAMPs), hücre stresi ya da zedelenmesi üzerine salınan şiddetli pro-inflamatuvar özellikle hücre içi moleküllerdir:

- High-mobility Group Box Protein 1 (HMGB1)
- Heat Shock Protein 70 (HSP70)
- S100B

- Advanced Glycation End Products (Ages)
- Cell Free ATP
- Actin

• Fetal Haemoglobin ve DNA

❖ Maternal immün hücreleri toll-like receptors (TLRs) ve receptor for advanced glycation end products (RAGE) gibi reseptörler aracılığıyla aktive ederler ve güçlü sistemik inflamasyona ve endotelial disfonksiyona yola açabilirler.

KLİNİK ÖNEMİ

❖ Biomarker olarak kullanılma potansiyelleri vardır.

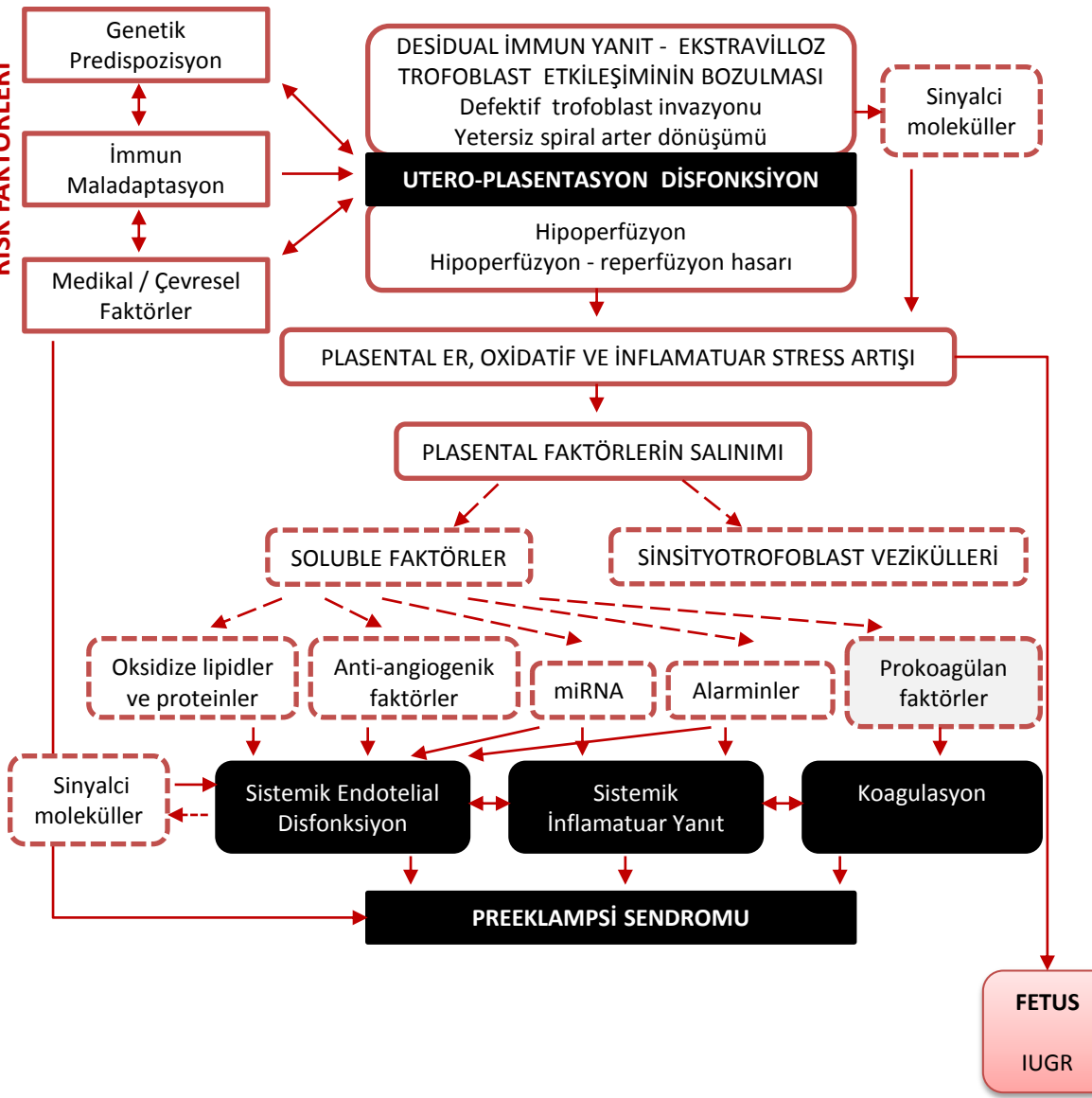
• Roe ND, Ren J. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases. Vascular pharmacology. 2012

• Barut F, et al. Expression of heat shock protein 70 and endothelial nitric oxide synthase in placental tissue of preeclamptic and intrauterine growthrestricted pregnancies. Pathology, research and practice. 2010

• Scharfe-Nugent A, et al. TLR9 provokes inflammation in response to fetal DNA: mechanism for fetal loss in preterm birth and preeclampsia. Journal of Immunology. 2012

• Centlow M, et al. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. Fertil Steril. 2008

• Olsson MG, et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. Free radical biology & medicine. 2010

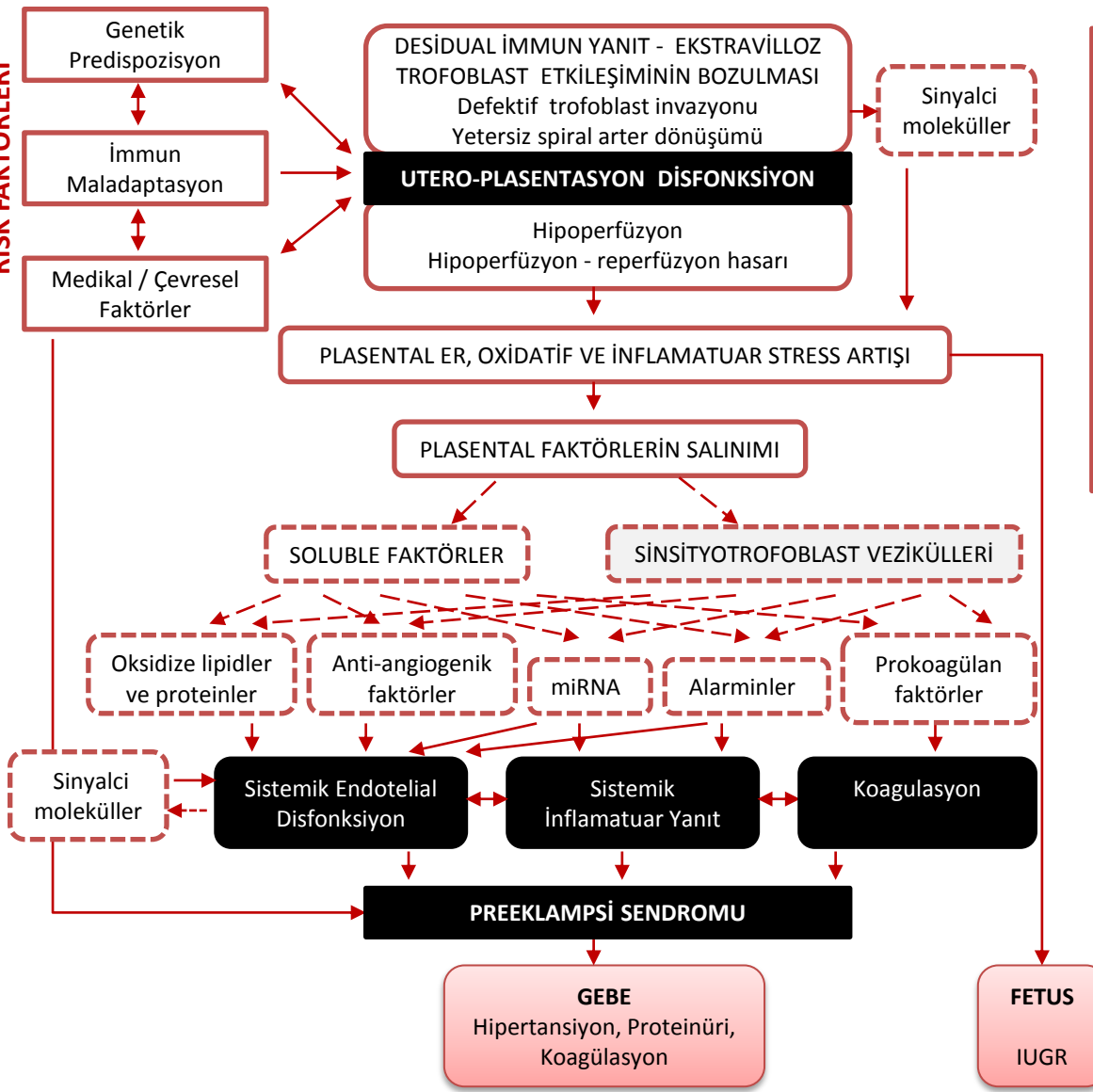


PROKOAGULAN FAKTÖRLER

- ❖ Preeklampside maternal plazma ve plasentada:
 - Trobomodulin
 - Tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörü
 - Doku faktörü ve
 - Prokoagulan fosfolipid düzeyleri artmıştır.
 - ❖ Prokoagulan faktörlerdeki bu artış, preeklampside rastlanan trombin formasyonu ve fibrin depolanmasındaki artışla uyumludur.
- KLİNİK ÖNEMİ**
- ❖ Biomarker olarak kullanıma potansiyelleri vardır.

• Rousseau A, et al. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for preeclampsia? European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2009

• 77. Teng Y, et al. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe pre-eclampsia patients. Thromb Res. 2010



SİNSİTYOTROFOBLAST VEZİKÜLLERİ

- ❖ ER, oksidatif ve inflammatuar strese yanıt olarak sinsityoblastlardan salınırlar.
- ❖ Eksozom, nekrotik debris, apoptotik parçacıklar ve mikroveziküller şeklindedirler. Büyüklükleri 30 nm – 5 µm arasındadır.
- ❖ Proinflammatuar, anti-angiogenik, protrombotik ve prokoagulan özellikleriyle lökosit, trombosit ve vasküler endotel aktivasyonuna neden olurlar.
- ❖ Preeklampitik gebelerin plasentalarında daha yüksek oranda tespit edilmişlerdir.
- ❖ Beraberlerinde taşıdıkları faktörlerin anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

•Holder BS, et al. Heightened pro-inflammatory effect of preeclamptic placental microvesicles on peripheral blood immune cells in humans.
•Biology of reproduction. 2012

Preeklampsia Sınıflama Önerileri

Dominant patolojiye göre

- Placentar
- Maternal

Marker düzeylerine göre

- Angiogenik ($\uparrow$ sFlt-1 / PlGF)
- Non-angiogenik (N/ $\downarrow$ sFlt-1 / PlGF)

Ortaya çıkış zamanına göre

- Erken (<34 hf)
- Geç (>34 hf)

Placentar = Angiogenik = Erken

Maternal = Non-angiogenik = Geç

Preeklampsia Sınıflama Önerileri

Dominant patolojiye göre

- Plazental
- Maternal

Marker düzeylerine göre

- Angiogenik ($\uparrow$ sFlt-1 / PlGF)
- Non-angiogenik (N/ $\downarrow$ sFlt-1 / PlGF)

Ortaya çıkış zamanına göre

- Erken (<34 hf)
- Geç (>34 hf)

Plazental = Angiogenik = Erken

Maternal = Non-angiogenik = Geç

	ERKEN PREEKLAMPSİ	GEÇ PREEKLAMPSİ
Sıklık (%)	%20	%80
Klinik semptomlar	<34 hafta	>34 hafta
Olumsuz sonuçlar	Yüksek (x20)	İhmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	Yüksek	İhmal edilebilir
Risk Faktörleri	Aile öyküsü	Diyabet Çoğul gebelik Yüksek BMI İleri Maternal yaş

•Oudejans CB, et al Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. Hum Genet 2007

•von Dadelszen P, et al. Subclassification of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2003

•Madazlı R, et al. Preeklampsia Eklampsia Olgularımızın Perinatal ve Obstetrik Sonuçları. Türkiye Klinikleri J Gyne col Obst 2011

•Valensise H, et al. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension 2008

Erken Preeklampsi

GEBELİKTE ARTAN RİSKLER

- Daha fazla IUGR
- Perinatal mortalite
- Plasental patoloji
- Maternal mortalite
- Rekürrens olasılığı
- Nulliparite oranının azalması

YAŞAM BOYU ARTAN RİSKLER

- Maternal kardiovasküler hst
- Maternal kronik hipertansiyon
- Maternal metabolik sendrom
- Maternal renal hst
- Kardiovasküler hastalığa bağlı ölüm riski
- Çocukta kardiovasküler hastalık

•Poon LC, et al. Firsttrimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009

•Chappell LC, et al. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension. 2008

•Stekking E, et al. Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome. Obstet Gynecol. 2009

•Davis EF, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. Pediatrics. 2012

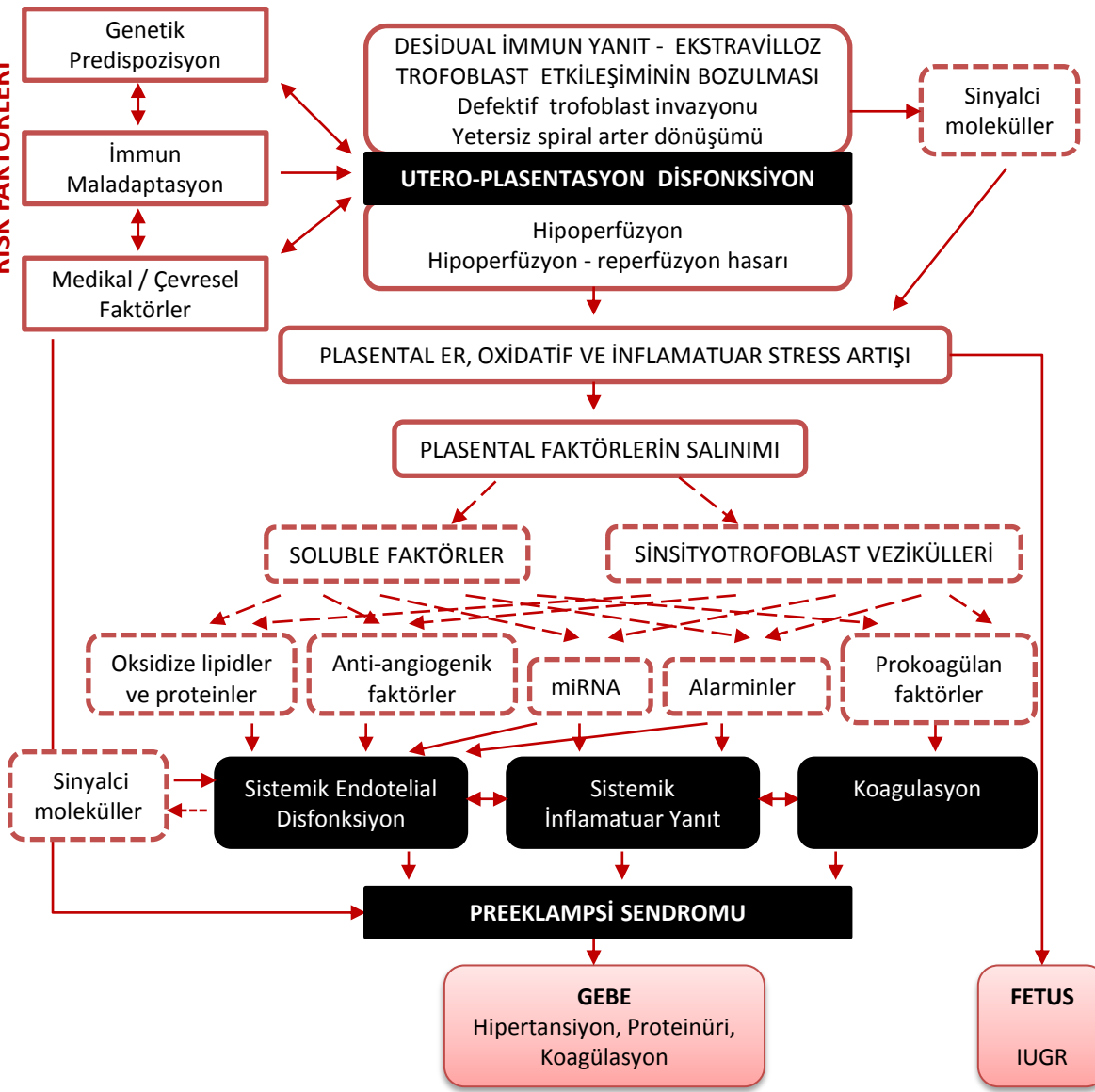
•Fugelseth D, et al. Myocardial function in offspring 5-8years after pregnancy complicated by preeclampsia. Early Hum Dev. 2011

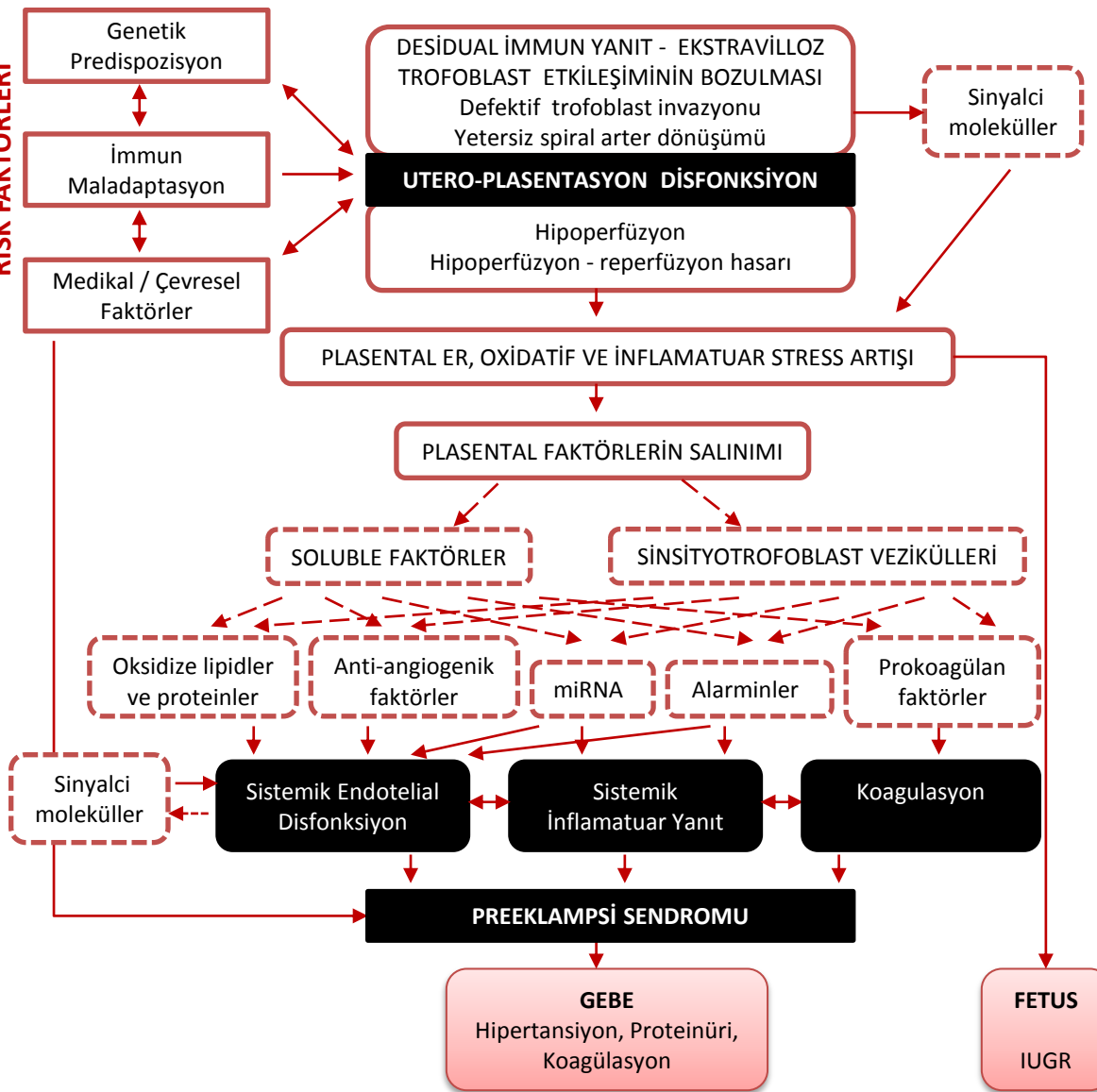
•Mongraw-Chaffin ML, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. hypertension. 2010

•Davis EF, et al. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. Clin Sci. 2012

•Ogge G, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. J Perinat Med. 2011

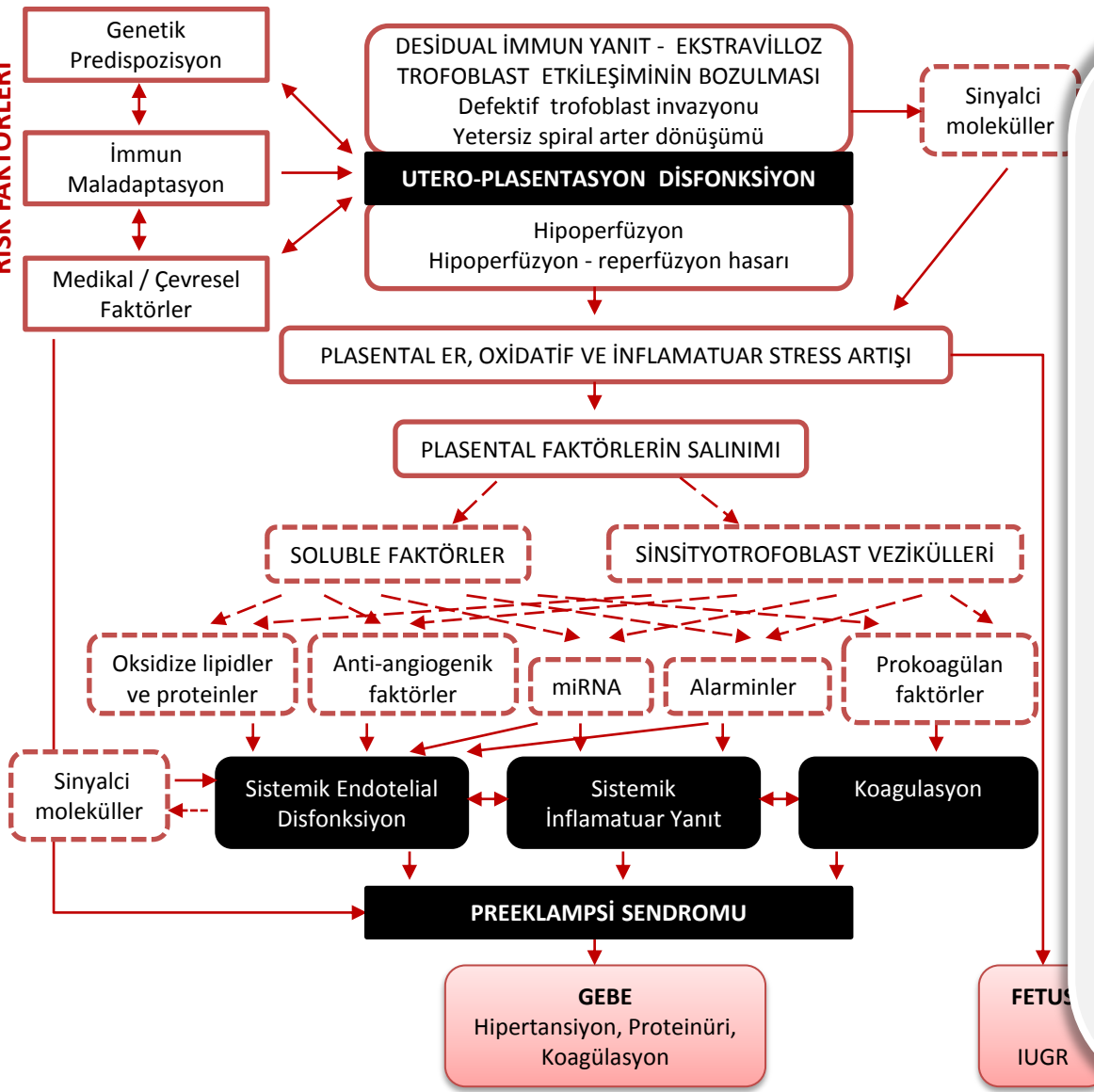
•Sebire NJ, et al. Term preeclampsia is associated with minimal histopathological placental features regardless of clinical severity. J Obstet Gynaecol. 2005





plasental patoloji VAR | YOK

maternal patoloji VAR | YOK

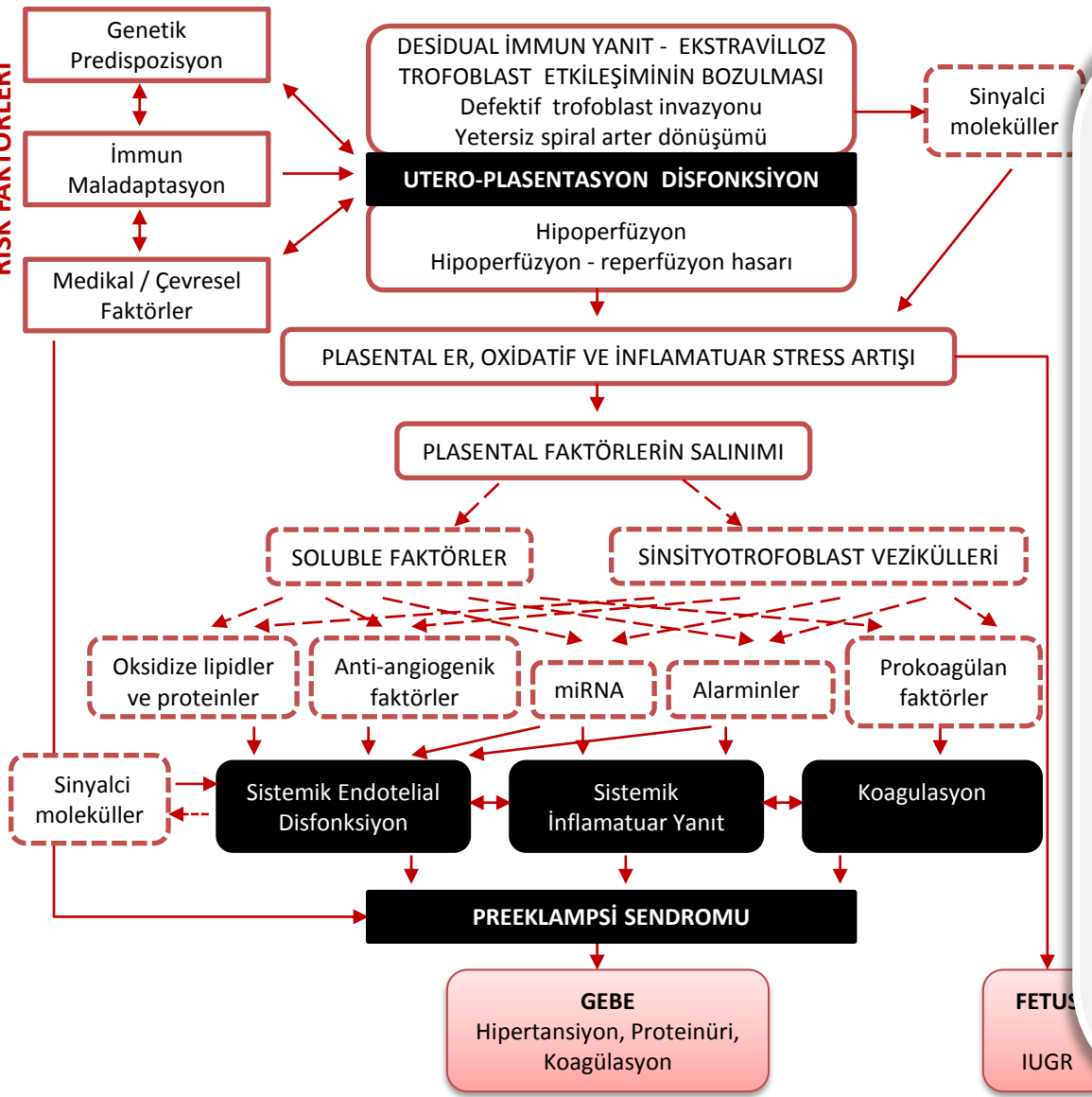


1

2

3

4



1 2 3 4

PLASENTAL

İmplantasyon ve Vaskülogenez

Normal

**MATERNAL**

Endotelial – İnflamatuvar Fonksiyon

Normal

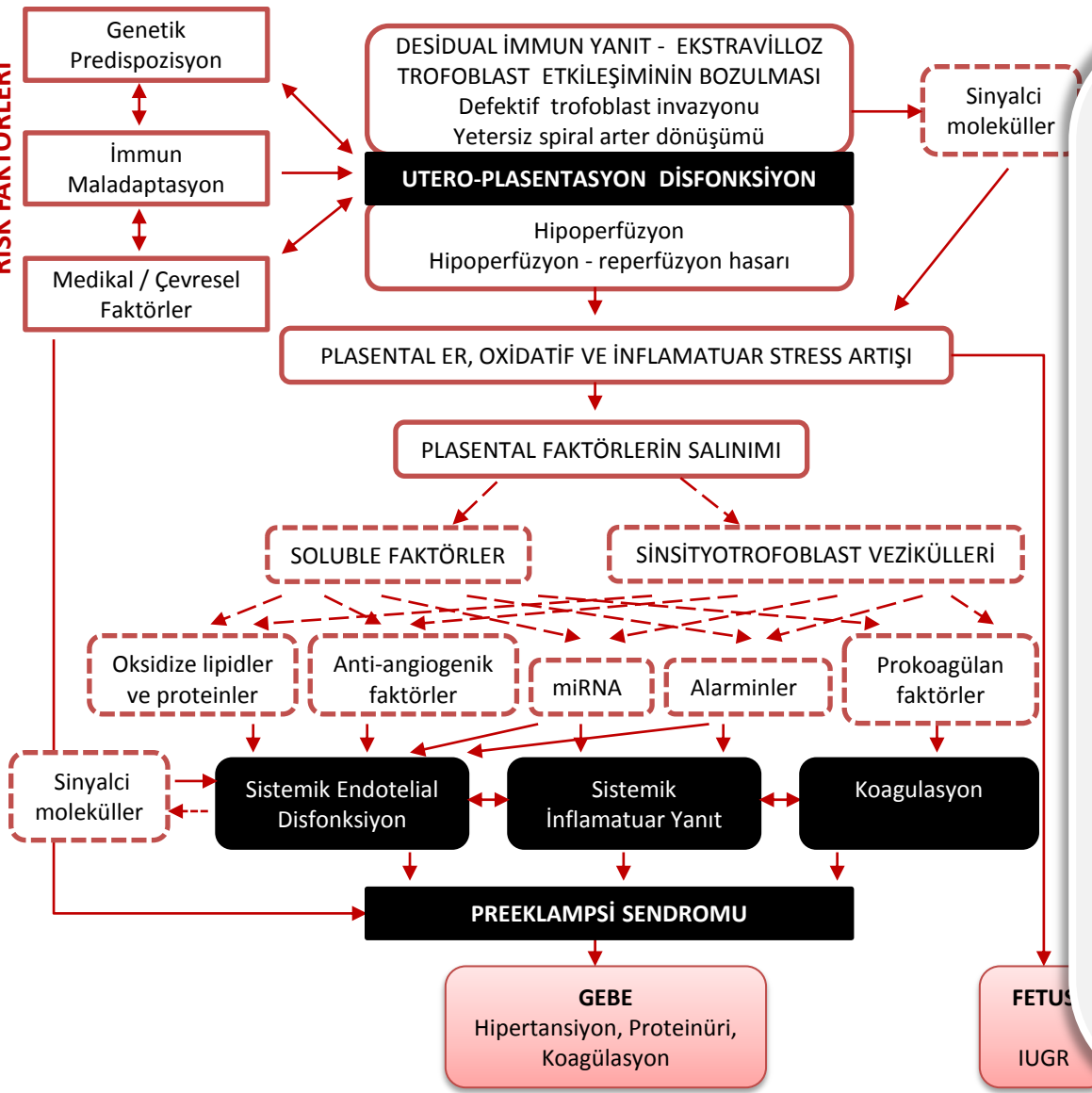
**KLİNİK SEYİR**

Fetal

Maternal

Normal

Normal



1 2 3 4

PLASENTAL

İmplantasyon ve Vaskülogenez

Anormal
Ekstrinsik

MATERNAL

Endotelial – İnflamatuvar Fonksiyon

Normal



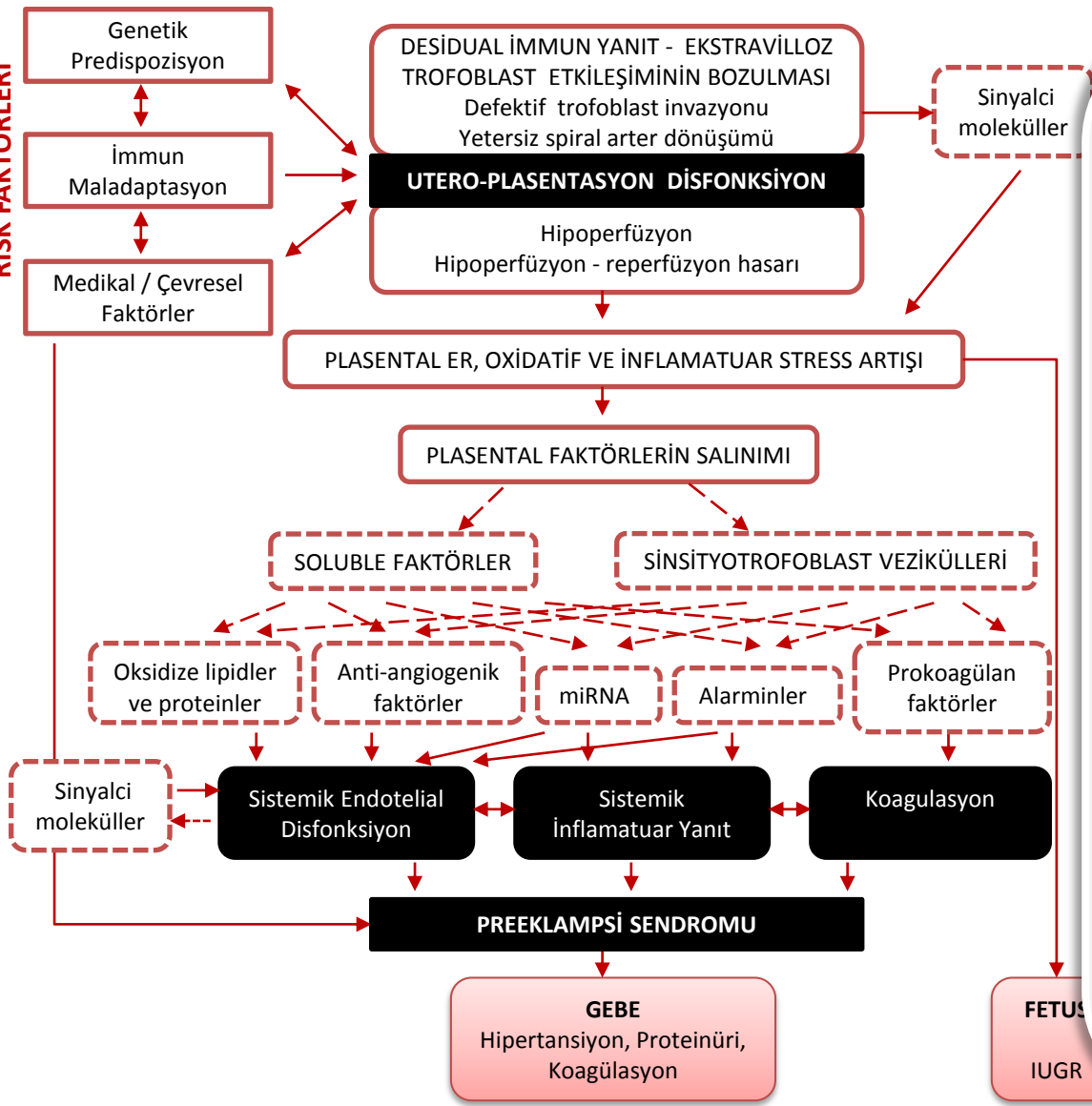
KLİNİK SEYİR

Fetal

Maternal

IUGR

Normal



1 2 3 4

PLASENTAL

İmplantasyon ve Vaskülogenez

Anormal
İntrinsik**MATERNAL**

Endotelial – İnflamatuvar Fonksiyon

Normal

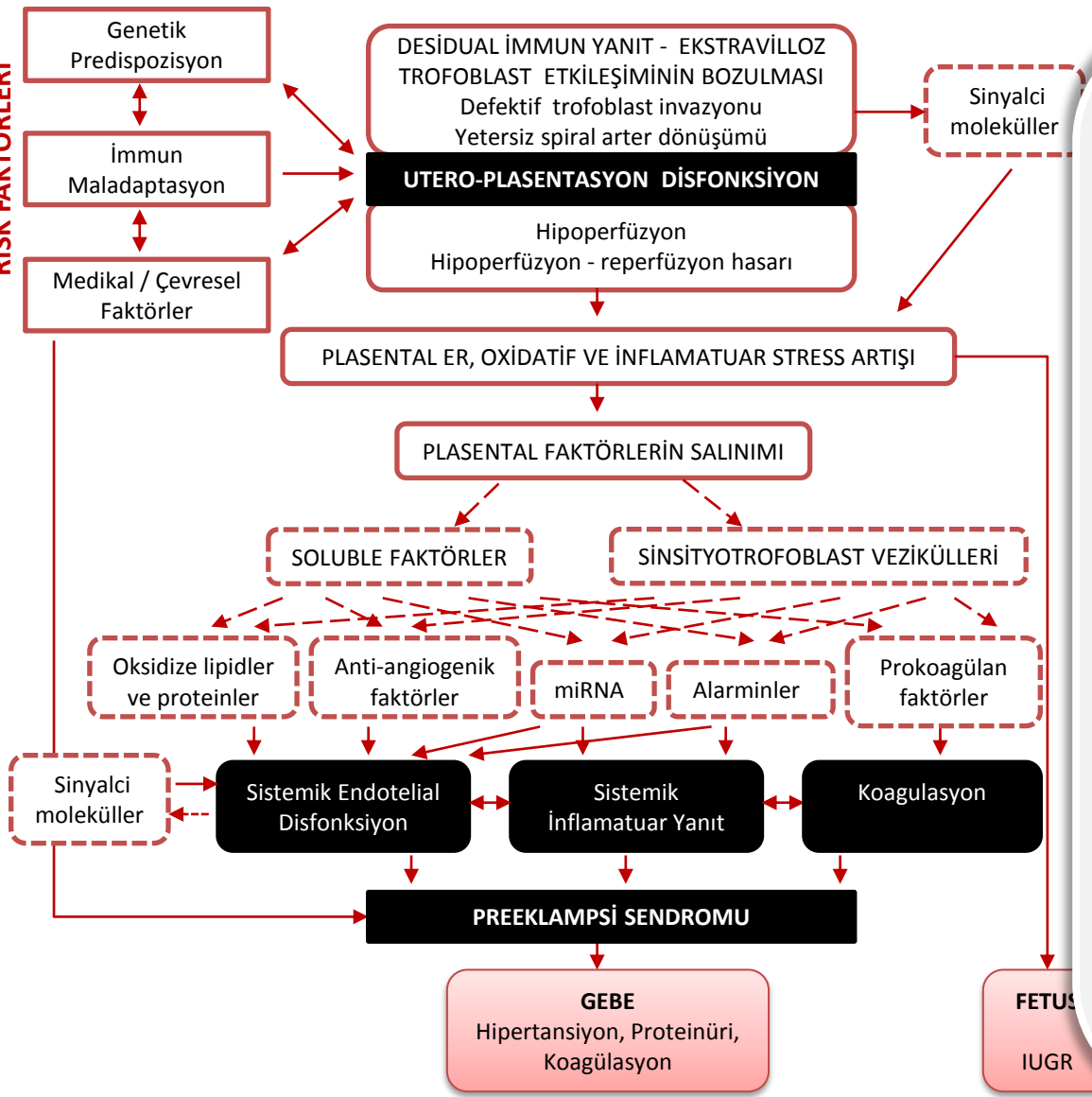
**KLİNİK SEYİR**

Fetal

Maternal

Normal

±Geç
PE



1 2 3 4

PLASENTAL

İmplantasyon ve Vaskülogenez

Normal

**MATERNAL**

Endotelial – İnflamatuvar Fonksiyon

Anormal

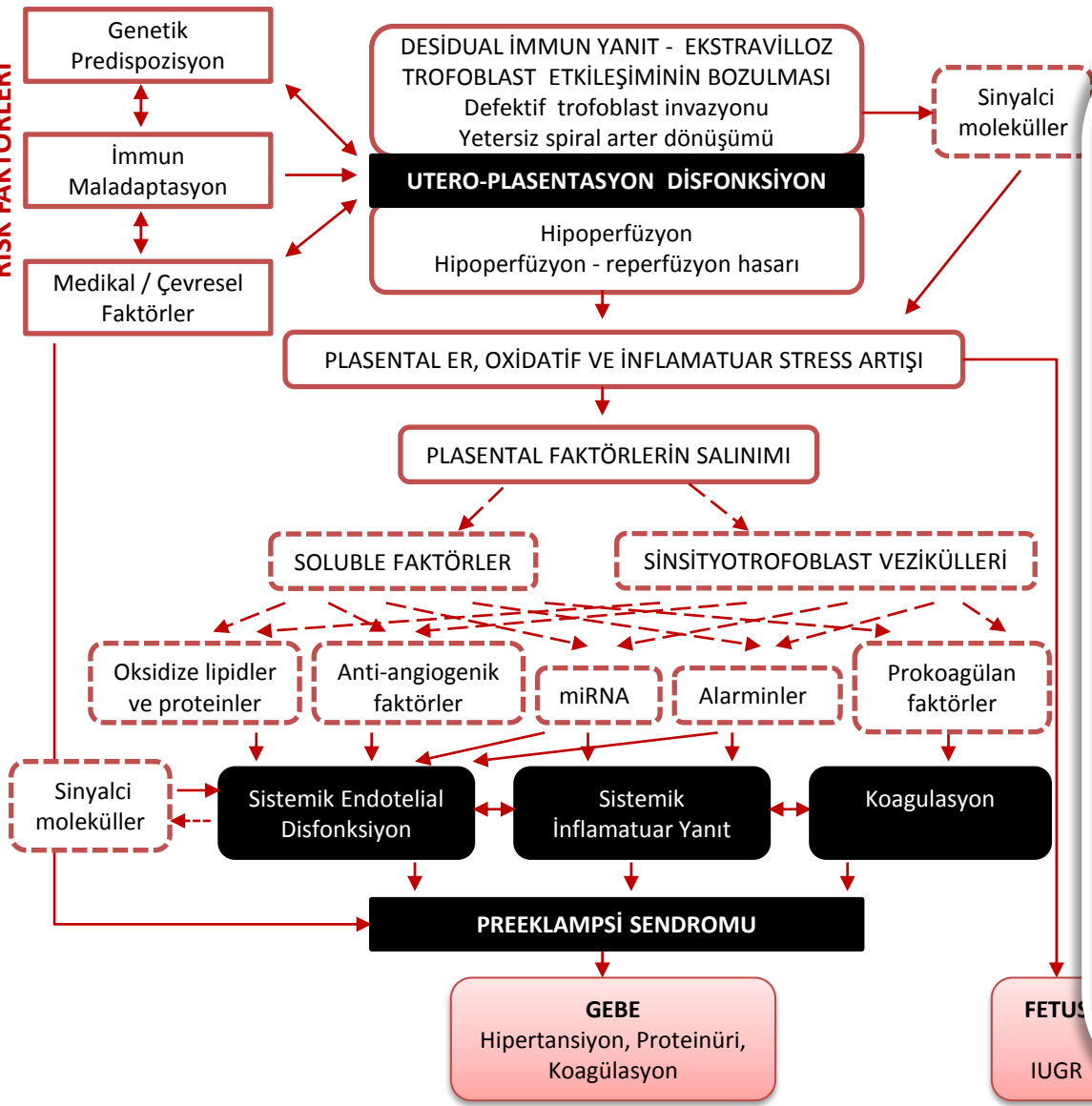
**KLİNİK SEYİR**

Fetal

Maternal

±IUGR

Erken
PE



1 2 3 4

PLASENTAL

İmplantasyon ve Vaskülogenez

Anormal



MATERNAL

Endotelial – İnflamatuvar Fonksiyon

Anormal



KLİNİK SEYİR

Fetal

Maternal

IUGR

Erken
PE

FETUS

IUGR

Özet

Sınıflandırma

- Tanı kriterleri, preeklampsinin klinik variabilitesine, multifaktöriyel patogeneze, multisistemik etkilerine ve prognostik belirteçlerine uygun olarak daha geniş bir bakış açısıyla yeniden tanımlanıyor.
 - Proteinüri, artık preeklampsi tanısı için şart değil. masif proteinüri, şiddetli preklampsiyi göstermiyor.
 - Hafif – Şiddetli sınıflaması artık keskin çizgilerini kaybediyor.
 - Fetal tutulum, ilk kez sendromun bir muhtemel bir komponenti olarak kabul ediliyor.
 - Erken Preeklampsi / Geç preeklampsi kavramı ve prediktif marker literatürü çok geniş, ancak henüz kılavuzlarda yer bulabilmiş değiller.

Özet

Etyopatogenez

- Etyoloji ve patogenez hala tam olarak bilinmiyor.
- “2 Stage Disease” kavramı tüm klinik tabloları açıklayamıyor.
- Genetik, immunolojik, medikal, obstetrik ve çevresel risk faktörlerinin kadından kadına ve bir kadının gebeliğinden gebeliğine farklı kombinasyonlarla etkili olabileceği düşünülüyor.

PREEKLAMPSİ



Etyoloji ve Sınıflandırmada Yeni Gelişmeler

Dr.Sadettin Güngör

Koru Sağlık Grubu Hastaneleri
Ankara