

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

HİPERTANSİF GEBELERDE PRORENİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İRADA KATİPOVA

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR ÖZDEMİR HİMMETOĞLU

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Arastırma Projeleri Birimi tarafından 01/2014-02
proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA – 2014

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve değerli bilgilerini paylaşan tez danışmanım ve hocam Prof.Dr. Özdemir HİMMETOĞLU'na, tez çalışmam sırasında bilgisini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Ahmet ERDEM'e gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi tecrübelerinden yararlandığım başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Anıl ONAN'a ve tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve değerli meslektaşım Dr. Özgür KOÇAĞ'a, tüm GÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin genetik çalışma aşamasında yardımlarını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü öğretim üyesi Prof.Dr. Mehmet Ali ERGÜN'e ve Uzm.Bio. Sezen GÜNTEKİN ERGÜN'e özverili çalışmaları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın iyi ve kötü günlerinde her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşime, kızıma ve aileme teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr.İrada KATİPOVA

ANKARA, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI

1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIM	3
2.2 GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR SIKLIĞI.....	5
2.3 GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.4 KOMPLİKASYONLAR.....	7
2.5 GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR PATOFİZYOLOJİ.....	8
2.5.1 Plasentanın Anormal Gelişimi.....	8
2.5.2 Spiral Arterlerin Anormal Dönüşümü.....	9
2.5.3 Defektif Trofoblast Farklılaşması.....	10
2.5.4 Hipoperfüzyon, Hipoksi, İskemi.....	10
2.5.5 İmmünolojik Faktörler.....	11
2.5.6 Anjiyotensin II Artmış Duyarlılığı.....	12
2.5.7 Genetik Faktörler.....	12
2.5.8 Diyet.....	15
2.5.9 Sistemik Endotelial Disfonksiyon.....	15
2.5.9.1 Sistemik Endotelial Disfonksiyon Patogenezi.....	16
2.5.9.2 Çözünebilen Endoglin.....	18
2.5.10 İnflamasyon/İnfeksiyon.....	20
2.6 Renin ve (Pro)renin Reseptör Gen Polimorfizmi.....	20
3 GEREÇ VE YÖNTEM	23
4 BULGULAR	26
5 TARTIŞMA	30
6 SONUÇLAR	36
7 KAYNAKLAR.....	38
8 ÖZET	48

9 SUMMARY	50
10 EKLER	51
11 ÖZGEÇMİŞ.....	55

KISALTMA LİSTESİ

PRR: (Pro)Renin Reseptör

RAS: Renin-Angiotensin sistem

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

sFlt-1/sVEGFR-1: Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1

PIH: Gebeligin neden olduğu hipertansiyon

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

GFR: GlomerülerFiltrasyonHızı

AT1-AA: Anjiotensin 1 otoantikor

PG: Prostaglandin

HELLP: Hemoliz, artmış karaciger enzimleri, düşük trombosit sayısı

HT: Hipertansiyon

NK: NaturalKiller

EVT: Ekstravillöz Trofoblast hücreleri

KIR: Killer İmmünolojik Reseptör

SNP: Tek nükleotid polimorfizm

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

DM: Diabetes Mellitus

KB: Kan Basıncı

PAMELA: Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin Like Growth Factor)

3 TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Çalışmaya katılan olguların gruplara göre yaşlarının ve gebelik öyküleri durumu.....	27
Tablo-2: Çalışmaya katılan olguların gruplara göre yaş ve parite P değerleri	27
Tablo-3: Çalışmaya katılan olguların gruplara göre (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi yüzdeleri.....	28
Tablo-4: Çalışmaya katılan olguların gruplara göre (Pro)renin reseptör gen polimorfizm oranlarının Fisher's exact Chi square testi kullanılarak karşılaştırılması (P değerleri).....	28
Tablo-5: PRR gen polimorfizmi tespit edilen 8 hastanın gebelik ve doğum klinik seyrinin özeti.....	29

1 GİRİŞ

Gebelikte hipertansif hastalıklar gebelikte en sık komplike olan (% 5-10) ve maternal morbidite ve mortalite yönünden önemli sonuçları olan gebelik komplikasyonlarından. Gebelikte indüklenen hipertansiyon olarak tanımlanan hastalık grubu; gebeliğin ikinci yarısından sonra ortaya çıkan ve gebelikten sonraki 6 haftalık periyotta ortadan kalkan sadece hipertansiyon ile karakterize “Gestasyonel Hipertansiyon”, idrarda protein kaybı ile giden preeklampsi ve preeklampsiye tonik klonik konvulzyonların eklendiği eklampsi olmak üzere değişik klinik tabloları içerir.

Gebelik sırasında sistemik hipertansiyon ve buna bağlı organ fonksiyon bozukluklarına yol açan patofizyolojik olaylarla ilgili bugüne kadar pek çok teori ortaya konmuştur. Gestasyonel hipertansif hastalıkların patofizyolojisini açıklamak için anormal trofoblast invazyonu, koagülasyon anomalileri, vasküler endotelial hasar, kardiovasküler maladaptasyon, genetik yatkınlık, artmış oksidatif stres gibi birçok başlıkta sayısız çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirisi patolojik mekanizmaları tek başına açıklayamamaktadır.

Son yıllarda sistemik hipertansiyonun ortaya çıkışında Renin-Angiotensin Sisteminin (RAS) önemli rolü olduğuna dair bilimsel veriler ortaya konmuştur (1). Son zamanlarda doku RAS kavramı ortaya atılmıştır. Buna göre reseptörleri yoluyla RAS dokularda birçok fonksiyonu koordine etmektedir (2). 2002 yılında tanımlanan transmembran (Pro)renin reseptörü (PRR) renin ve (Pro)renin reseptörü olarak fonksiyon göstermektedir ve doku RAS’ı regüle etmektedir (3). Bunun yanında, ATP bağımlı bir proton pompası olan ve protonların plazma membranı boyunca transportuyla intraselüler kompartmanın asiditesini sağlayan vakuolar H[±] ATP ase sistemini de regüle eder (4). PRR fazla ekspresyonun hayvan çalışmalarında yavaş ilerleyen nefropati ve hipertansiyona neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (5, 6). İnsanlarda ise populasyon çalışmalarında PRR gen

polimorfizminin kişilerin “Kan Basıncı Profillerini” yansıttığı bilinmektedir (7, 8). Gebelik sırasında sirkulasyondaki RAS sisteminde pek çok adaptif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Gebelik hipertansiyonun patofizyolojisinde RAS sistemindeki maladaptasyonların rolü olduğuna dair veriler uzun zamandır bilinmektedir. Son yıllarda, PRR sisteminin gebelik komplikasyonlarındaki rolünü gösteren az sayıda bilimsel çalışma ortaya konmuştur. Bu çalışmalardan birinde, gebe kadınlarda gebeliğin ikinci yarısında plazma soluble PRR düzeyleri ile kan basıncı arasında önemli korelasyon olduğu gösterilmiştir (9).

Bu mevcut bulguların ışığında bu çalışmada gebelik sırasında kan basıncı yüksekliği ile komplike olan değişik hastalık komplekslerinde PRR polimorfizminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla gebelikte hipertansiyon ile komplike olan kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tanısı olan hasta grupları ile gebelik seyri normotansif olan hastalarda PRR gen polimorfizmi görölme sıklıkları karşılaştırılmıştır. Bu sayede, gebelikte hipertansif hastalıkların patofizyolojisinde altta yatan genetik bir yatkınlığın (PRR polimorfizmi) rolü ilk defa değerlendirilmiş olacaktır.

2 GENEL BİLGİLER

Erişkin bireylerde hipertansiyon en az altı saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının 90 mm Hg civadan daha yüksek bulunmasıdır. Yapılan çalışmalarda diyastolik kan basıncının tayininde beşinci Korotkoff sesin kullanılması önerilmektedir (10). Toplumdaki sıklığı ilerleyen yaşlarda artmakla birlikte erişkinlerin ortalama %20-30'unda görülen hipertansiyon gebelikte %12-22 oranında görülür (11). Hipertansiyonla birlikte preeklamps sendromu, tek başına ya da kronik hipertansiyon zemininde superempoze olan en tehlikelidir. Gebelik sırasında yeni başlangıçlı proteinürisiz hipertansiyon-gestasyonel hipertansiyon olarak tanımlanır-olguların yaklaşık yarısında preeklamps belirtileri ve bulguları ile ortaya çıkar ve preeklamps tüm gebeliklerin %3.9 unda tanımlanır (12). Dünya Sağlık Örgütü, dünya genelinde maternal mortaliteyi gözden geçirmişlerdir (13). Gelişmiş ülkelerde, maternal ölümlerin %16'sı hipertansif hastalıklara bağlıdır. Bu oran diğer önde gelen ölüm nedenlerinden 3 kat daha fazladır: kanama %13, düşük %8 ve sepsis %2 (14).

2.1 TANIM

Preeklamps tanımı ile beraber yüksek kan basıncı saptanan ancak preeklamps olarak tanımlanamayan bir gebenin uygun şekilde tedavi edilmesi amacıyla gebeliğe eşlik eden yüksek kan basıncı birçok kuruluş tarafından sınıflandırılmaya çalışılmıştır.

National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (15).

- 1- Gestasyonel hipertansiyon
- 2- Preeklamps
- 3- Eklamps
- 4 - Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklamps sendromu

5 - Kronik hipertansiyon

Bu sınıflamanın zemininin önemli bir özelliği preeklampsi ve eklampsiyi diğer hipertansif hastalıklardan ayırmasıdır, çünkü preeklampsi ve eklampsi potansiyel olarak oldukça kaygı vericidir. Bu görüş, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların etyoloji, patogenezi ve klinik yönetimini ele alan çalışmaları yorumlama ve değerlendirmede de önemlidir.

1. Gestasyonel hipertansiyon

- Kan basıncının ilk kez gebelikte 140/90 mmHg'den yüksek bulunur
- İdrarda protein bulunmaz
- Kan basıncı doğum sonrası 12. haftadan önce normale döner
- Kesin tanı sadece doğum sonrası konur

2. Preeklampsi

Hafif Preeklampsi

- a) 20. gebelik haftasından sonra en az iki ölçümde kan basıncı 140/90 mm cıvanın üzerindedir
- b) 24 saatlik idrarda 300 mg ya da dipstick ile 1 pozitiften fazla protein atılımı mevcuttur

Ağır Preeklampsi (Aşağıdaki maddelerden birinin varlığı halinde)

- a) Dinlenir halde ve en az 6 saat ara ile yapılan ölçümlerde kan basıncı 160/110 mm cıvadan yüksektir
- b) 24 saatlik idrarda 2 gr ya da dipstick ile 2 pozitiften fazla protein saptanır
- c) Serum kreatinin 1.2 mg/dL'den yüksektir
- d) Trombosit sayımı 100,000/ mm³ den düşüktür
- e) Kanda hemoliz bulguları saptanır (artmış LDH)
- f) ALT veya AST yükselmiştir
- g) Kalıcı baş ağrısı veya diğer serebral veya görsel bozukluklar mevcuttur

h) Kalıcı epigastrik ağrı görülür

3. Eklampsi

Preeklampsili bir gebede diğer nedenlerle açıklanamayan tüm vücudu tutan kasılma nöbetlerinin gelişmesidir.

4. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Daha önce hipertansif olduğu bilinen gebede, gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlayan idrarla protein kaybı (24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla) veya gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi mevcut olan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artış veya trombosit sayısı 100,000/nl altında görülmesidir.

5. Kronik hipertansiyon

Kan basıncının gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce 140/90 mm cıvadan yüksek saptanması ya da hipertansiyonun ilk kez gebeliğin 20. haftasından sonra saptanması ve doğum sonrası 12. haftadan sonra da devam etmesidir. Bunların dışında kan tablosunda hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve trombosit sayısının 100,000/mm³'ün altında olması (LP) halinde HELLP sendromu tanısı konur.

2.2 GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLARIN SIKLIĞI

Hipertansif hastalıklar gebelikte görülen en sık tıbbi komplikasyonlar olup, insidansı %5-10 arasında bildirilmektedir (16). Değişik hastanelerde, bölgelerde ve ülkelere göre insidansı değişmektedir. Bu hastalık dünyada, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (17).

Dünya genelinde preeklampsi hızı incelendiğinde gerek tanı olanaklarının ve veri kaydının ilerlemesi gerekse ileri yaş gebeliklerinin ve çoğul gebeliklerin artması nedeni ile son 10 yılda bir artış söz konusudur. Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası araştırması, her yıl 63000 gebenin preeklampsi nedeni ile kaybedildiğini açıklamıştır. Ayrıca yenidoğan ölümlerinin altıda biri ve yenidoğan ünitelerinde tedavi gören bebeklerin beşte biri preeklampsiye bağlı gelişen sorunlar nedeni ile gerçekleşmektedir (13). Tüm dünyada anne ölümlerinin %16'sı gebeliğin hipertansif hastalıkları nedeni ile gerçekleşmekte, kanama ve enfeksiyondan sonra üçüncü sırada yer almaktadır (18). 2006 Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası araştırması raporu verilerine göre ülkemizde preeklampsi sıklığı %5.3 olarak saptanmıştır (37.060 / 68.893.918) (13). Sosyoekonomik boyutta incelendiğinde gelişmekte olan ülkelerde bir gebenin preeklampsi geçirme riski gelişmiş ülkedekinin yaklaşık 7 katıdır. Bunun dışında preeklampsi gelişmesi halinde eklampsiye ilerleme riski, yine gelişmiş ülkelere göre 3 kat fazladır ve hastane ortamında olsa dahi eklampsi sonucu ölüm riski 14 kat yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü gelişmekte olan ülkelerde canlı doğumların %2.8'inin, gelişmiş ülkelere ise %0.4'ünün preeklampşik gebelikler sonucu olduğunu açıklamıştır (19).

2010 yılında, yaşam boyu riske göre farklı bölgelerde geniş varyasyonlar olmakla birlikte tahmini 287,000 maternal ölüm yaşandı (gelişmiş ülkelere 3800'de 1 orana karşılık Sahra altı Afrika'da 39'da bir) (20). Gebeliğin hipertansif hastalıkları, yılda 62,000-77,000 ölüm ile dünya çapında maternal ölümlerin neredeyse %18 karşılık gelir (13).

2.3 GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsi, sıklıkla genç ve nullipar gebeleri etkilerken, yaşlı gebeler kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca, insidans ırk ve

etnisite ve bu nedenle, genetik predispozisyonla da ilişkilidir. Diğer faktörler, çevresel sosyoekonomik ve hatta mevsimsel etkilerdir (21-23).

Nullipar popülasyonda preeklampsi %3 ile 10 arasında bulunmuştur. Multiparlarda insidansı değişkendir, fakat nulliparlardan daha azdır (24).

Preeklampsiyle ilişkili diğer risk faktörleri obezite, çoğul gebelik, anne yaşının 35'den fazla olması ve Afrika-Amerikan kökendir (25-27). Maternal kilo ve preeklampsi riski arasındaki ilişki progresifdir. Vücut kitle indeksi (VKİ) < 20 kg/m² gebelerde %4.3 olan preeklampsi insidansı, VKİ > 35 kg/m² olan gebelerde %13.3'e yükselir. Tekil gebeliği olan gebelerle karşılaştırıldığında çoğul gebeliği olan gebelerde, gestasyonel hipertansiyon insidansı %6'ya karşılık %13 ve preeklampsi insidansı %5'e karşılık %13 anlamlı şekilde artmıştır (28). İnsidans zigositeyle ilişkili değildir (29). Gebelikte sigara kullanımı birçok istenmeyen sonuca neden olsa da, ironik olarak sonraki gebelikte preeklampsi insidansı yukarıda anlatılardan daha düşüktür. Preeklampsi insidansı beyaz kadınlarda %1.8 iken, Afrika-Amerikan gebelerde %3 olarak bulundu. Obezite majör bir risk faktörüdür (30).

2.4. KOMPLİKASYONLAR

Komplikasyonlar, tanının konulduğu gebelik haftasına, hastalığın şiddetine, annenin diğer sağlık sorunlarına ve derecesine bağlıdır. Maternalve Fetal/neonatal komplikasyonlar yüzdeleri ile aşağıda belirtilmiştir (31).

- Maternal

HELLP Sendromu (%20),

Yaygın damar içi pıhtılaşma (%10),

Pulmoner ödem (%2-5),

Dekolman plasenta (%1-4),

Renal yetersizlik (%1-2),

Nöbetler (eklampsi) (< %1),

Serebral hemoraji (<%1),

Karaciğer hemorajisi (< %1) ve nadiren ölüm sayılabilir.

- Fetal / Neonatal

Erken doğum (%15-60),

Perinatal ölüm (%1-2),

Hipoksemi ve nörolojik hasar (< %1)

Uzun dönem kardiyovasküler morbidite

2.5 GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR PATOFİZYOLOJİ

Gebelikte hipertansif hastalıkların gelişiminden sorumlu olan patofizyolojik mekanizmalar çok uzun süredir araştırılmaktadır. Preeklampsinin ortaya çıkış nedeni halen kesinlik kazanmasa da, günümüzde birden fazla etkenin rol oynadığı kabul edilmektedir.

2.5.1 Plasentanın Anormal Gelişimi

Preeklampsi patofizyolojisinde plasentanın kritik rolü bu epidemiyolojik ve deneysel verilerle desteklenmiştir:

- Plasental doku, hastalığın gelişimi için gerekli iken fetüs değildir (32-34).

- Preeklampsi plasentanın doğumuyla hemen her zaman tedavi olur.

Normal gebeliğin farklı dönemlerindeki insan plasentalarının incelenmesi, preeklampsili olanlarla birlikte, normal plasenta morfolojisi ve preeklampsi ile ilgili uteroplazental dolaşımdaki patolojik değişikliklerin anlaşılmasını sağlamıştır. İki birbiriyle alakalı fakat ayrı olay olan spiral arter değişimi ve trofoblast invazyonundaki defektlerin gebeliğin

hipertansif bozuklukları ve fetal gelişim geriliğinin karakteristik özellikleri olduğu barizdir (35, 36).

2.5.2 Spiral Arterlerin Anormal Dönüşümü

Normal gebeliklerde, gelişen plasentanın sitotrofoblast hücreleri desidua ve myometriuma doğru göç ederek gelişen fetus/plasentaya kan sağlayan maternal spiral arterler ve uterin arterin terminal dallarının hem endotelyum hem de kas dokusu yüksek tunica media tabakasını invaze ederler. Sonuç olarak, bu damarlar küçük musküler arteriollerden düşük dirençli yüksek kapasiteli damarlara dönüşürler ve uterusun diğer bölgelerine kıyasla plasentaya akan kanın çok daha fazla olmasını sağlarlar (37, 38). Spiral arterlerin dönüşümü muhtemelen ilk trimesterin sonlarında başlar ve gestasyonun 18-20. haftalarında tamamlanır, ancak bu arterlerin trofoblast invazyonunun hangi gestasyonel dönemde bittiği kesin olarak bilinmemektedir.

Bunun tersine, preeklampside, sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual bölümüne girer fakat myometrial bölüme girmeyi başaramaz (39, 40). Spiral arterler muskuloelastik duvarın fibrinoid materyalle yer değişimi ile gerçekleşen geniş vasküler kanallara dönüşümü tamamlayamaz; bunun yerine damarlar dar olarak kalarak plasental hipoperfüzyona neden olur. Bu defekt birden fazla kötü gebelik sonucuyla ilişkilendirilmiştir; bunlar arasında ikinci trimester fetal ölüm, plasental enfarkt, abrupsiyo plasenta, intrauterin gelişim geriliği ile birlikte veya birlikte olmayan preeklampsi, maternal hipertansiyon olmadan intrauterin gelişim geriliği, premature membran rüptürü ve preterm doğum vardır (41).

Uteroplasental dolaşımın gelişimindeki olayların normal seyrinin neden bazı gebeliklerde görülmediği bilinmemektedir. Vasküler, çevresel, immunolojik ve genetik

faktörlerin hepsinin bir rol oynadığı görülmektedir (42). Bu faktörler tartışmada incelenecektir.

2.5.3 Defektif Trofoblast Farklılaşması

Trofoblastların defektif farklılaşması (diferansiyasyon), spiral arterlerin defektif trofoblast invazyonundan sorumlu olması muhtemel mekanizmalardan biridir (43). Endotelyal invazyon süreci trofoblast farklılaşması, sitokinler, adezyon molekülleri, ekstraselüler matrix molekülleri, metaloproteinazlar ve Ib sınıfı major histo uyumluluk kompleks molekülü olan HLA-G gibi farklı sınıflardan moleküllerin ekspresyonunda değişimi içerir (44, 45). Normal farklılaşma sırasında invaze olan trofoblastlar adezyon molekül ekspresyonunu epitelyal hücre özellikli olandan (integrin $\alpha 6/\beta 1$, $\alpha v/\beta 5$, and E-cadherin) endotelyal hücre şekline (integrin $\alpha 1/\beta 1$, $\alpha v/\beta 3$, and VE-cadherin) değiştirirler ve bu süreç psödoaskülogenez olarak adlandırılır (37). Preeklampsili kadınlardan edinilen trofoblastlar upregüle adezyon molekül ekspresyonu ya da psödoaskülogenez göstermezler. Sonuçta bozuk plasantasyon ve eşlik eden iskeminin, preeklampitik fenotiple sonuçlanan sistemik endotelyal disfonksiyona sebep olan çözünür maddelerin plasental salınımına giden primer olaylar olduğu düşünülmektedir.

2.5.4 Hipoperfüzyon, Hipoksi, İskemi

Görünen o ki hipoperfüzyon anormal plasental gelişimin hem sebebi hem de sonucudur. Zayıf plasental perfüzyon, anormal plasental gelişim ve preeklampsia arasındaki sebep sonuç ilişkisi şu örneklerle desteklenmiştir:

- Preeklampsinin en azından bazı bulgularını başarıyla örnekleyen hayvan modeller mekanik olarak azalmış uteroplazental akımı göstermiştir (46, 47).

- Vasküler yetmezlikle ilişkilendirilen tıbbi durumlar (hipertansiyon, diyabet, SLE, böbrek hastalıkları, kazanılmış ve kalıtsal trombofili) anormal plasentasyon ve preeklampsi riskini artırır (48).

- Plasental akımı cevap olarak artırmadan plasenta kütlesini arttıran obstetrik durumlar (mol hidatiform, hidrops fetalis, dm, ikiz gebelik) rölatif iskemiyle sonuçlanır ve preeklampsiyle ilişkilidir (48).

- Preeklampsi yüksek irtifada yaşayan kadınlarda daha yaygındır (>3100 metre) (49).

Aynı zamanda, hipoperfüzyon da anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Hipoperfüzyondan anormal uterin damarlaşmanın fetus/plasentaya olan kan akımını artan gestasyonel yaşa uygun olarak sağlayamadığı gebelik ilerledikçe daha fazla söz edilir (50-52). İskemiyle uyumlu geç plasental değişiklikler ateros, fibrinoid nekroz, tromboz, arteriollerin sklerotik darlığı ve plasental enfarkt'ı içerir (37, 50, 51, 53, 54). Bu lezyonların tamamı preeklampsili hastalarda görülme de, hastalığın ciddiyeti ve lezyonların büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir (55, 56).

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi preeklampsi patogenezinde kritik komponentlerdir ve hipoperfüze, iskemik plasenta, maternal endotelyal hücre fonksiyonunu değiştiren çeşitli faktörleri maternal dolaşıma vererek preeklampsinin karakteristik sistemik bulgu ve belirtilerine yol açar (47, 57-62).

2.5.5 İmmünolojik Faktörler

İmmünolojik faktörlerin anormal plasental gelişime muhtemel katkı sağladığı düşüncesi, paternal/fetal antijenlere önceden maruz kalmanın preeklampsiye karşı koruyucu olduğu gözlemine dayanır (63-69). Nullipar kadınlar ve farklı insanlardan gebe kalan, gebelikleri arasında uzun ara olan, bariyer kontrasepsiyon kullanan ve intrasitoplazmik sperm

enjeksiyonu ile gebe kalan kadınlar paternal antijenlere daha az maruz kalırlar ve preeklampsii geliştirme riskleri daha fazladır.

Graft versus host hastalığında gözlenen organ rejeksiyonuna benzer olarak İmmunolojik anormallikler preeklamptik kadınlarda gözlemlenmiştir (70). Ekstravillöz trofoblast hücreleri (EVT) HLA sınıf I antijenlerin olağandışı bir kombinasyonunu eksprese ederler; HLA-C, HLA-E ve HLA-G. EVT hücreleri ile yakın temasta bulunan çeşitli reseptörler eksprese eden (CD94, KIR ve ILT) Natural killer (NK) hücreler maternal desiduaı infiltrate eden sınıf I molekülleri tanıması ile bilinirler. NK ile EVT hücreleri arasındaki ilişkinin plasental implantasyonu kontrol ettiğı hipotezi vardır. Preeklampsii maternal ve paternal genler arasındaki çatışmanın anormal plasental implantasyonu artmış NK aktivitesi ile indüklediğine inanılıyor.

Preeklampsii kadınlarda plasental yatak biyopsileri preeklamptik desidua dokudaki dendritik hücre infiltrasyonunu açığa çıkarmıştır (72). Dendritik hücreler, transplantasyon antijenlerine antijen spesifik T hücre cevabının önemli bir başlatıcısıdır. Artmış dendritik hücre sayısının, maternal ve fetal antijen sunumunun desidua seviyede değişmesi ile sonuçlanabilmesi mümkündür, bu da ya anormal implantasyon ya da fetal antijenlere maternal immünolojik yanıtın değişmesi ile sonuçlanır.

Ancak, bu teori için kesin kanıtlar eksiktir. Maternal NK hücrelerinde Killer immünolojik reseptörlerin (KIR) fetal HLA-C haplotiplerinin polimorfizmine yönelik genetik çalışmalar gösterdi ki KIR-AA genotipinde ve fetal HLA-C2 genotipinde fazlaca artmış preeklampsii riski vardır (73). Sistematiik bir derleme makalesine göre bir ya da daha fazla spesifik HLA alelinin preeklampsii patogeneğinde rol oynadığı yönünde açık bir kanıt bulunmamaktadır (74). Yazarlar preeklampsinin immunogenetik belirleyicilerini çalışırken, sadece genotip yerine, maternal, paternal ve fetal HLA tiplerinin arasındaki ilişkinin hesaba katılması gereken daha önemli bir faktör olduğunu öne sürdüler.

Daha fazla ümit vadeden bir bulgu ise preeklampsili hastaların anjiotensin AT-1 reseptörüne karşı artmış agonistik antikor üretmesidir. Bu antikor intraselüler serbest kalsiyumu harekete geçirir ve preeklampside görülen artmış plasminojen aktivator inhibitor-1 üretimi ve sıg trofoblast invazyonunun sebebi olabilir (75-78). Ek olarak, anjiotensin AT-1 reseptör antikoru sFlt-1 sekresyonunu uyarır (79). Bu değişikliklerin patojenik mi yoksa epifenomen mi olduğu belli değildir.

2.5.6 Anjiotensin II Artmış Duyarlılığı

Anjiotensin 2'ye karşı artmış duyarlılık preeklampsili hastalarda tanımlanmıştır (80) ve preeklampitik hastalarda artmış bradikinin reseptör upregülasyonu ile ilişkili olabilir. Upregulasyon B2 reseptörlerinin anjiotensin 2 tip 1 reseptörleri ile heterodimerizasyonuna yol açar ve bu AT1/B2 heterodimer anjiotensin 2'yein vitro cevabı artırır (81).

Yukarıda tartışıldığı üzere, preeklampsi hastaları anjiotensin AT-1 reseptörüne karşı artmış agonistik antikor seviyelerine sahiptir. Anjiotensin 2 AT-1 reseptörü için endojen ligandır, yani bu reseptörün otoantikorlar ile artmış aktivasyonu preeklampsideki hipertansiyonu ve vasküler hasarı indükleyebilir. Fare çalışmaları bu teoriyi destekliyor (82, 83).

2.5.7 Genetik Faktörler

Çoğu preeklampsi vakaları sporadik olsa da, genetik faktörlerin hastalığa yakınlıkta bir rol oynadığı düşünülmektedir (84-93). Preeklampsiye genetik predispozisyon şu gözlemlere dayandırılmıştır:

- Preeklampsi aile öyküsü olan primigravid kadınların (örnek etkilenmiş anne ya da kızkardeş) bu öyküsü olmayan primigravid kadınlara göre 2-5 kat artmış riski vardır (85, 86, 93, 94). Preeklampsiye maternal katkı imprinted genler ile parsiyel olarak açıklanabilir (95). Preeklampsili kızkardeşlerde yapılan bir çalışmada, annenin yalnızca fetus/plasentaya 10q22'de yanlış anlamlı STOX1 mutasyonu kalıtıldığı zaman

preeklampsia geliştirdiği gösterilmiştir; fetus/plasenta paternal homologu taşıdığı zaman ise preeklampsia fenotipi ortaya çıkmamıştır.

- nceki gebeliğinde preeklampsia olan kadınların preeklampsia riski 7 kat artmıştır.
- Preeklampsia ile komplike olmuş bir gebelikten doğan erkeklerin eşleri böyle bir hikaye bulundurmayan erkeklerin eşlerine göre daha yüksek preeklampsia riski gösterir (87-93).
- nceki partneri preeklampsia olan bir erkekten gebe kalan bir kadının bu hastalığı geliştirme riski önceki partneri normotansif olanlara göre daha yüksektir (88).

İkizlerde yapılan bir preeklampsia çalışması genetik bağlantı göstermese de (97), veri yığını fetal genlere hem maternal hem paternal katkının defektif plasantasyon ve bunu izleyen preeklampside bir rolü olduğunu gösteriyor.

sFlt-1 ve Flt-1 genleri 13. kromozomda taşınır. Bu kromozomdan fazla bir kopyası olan fetüsler (trizomi 13 gibi) bu geninrnlerini normallere göre daha fazlaretmelidirler. Aslında, trizomi 13'l fetüsü taşıyan annelerdeki preeklampsia riski diğer tüm trizomilere ya da kontrol grubu gebelere göre çok fazla artmıştır (98). Ek olarak, bu kadınlarda dolaşımdaki sFlt-1/PIGF oranı anlamlı bir şekilde artmıştır, bu da onların artmış preeklampsia riskine katkıda bulunur (99).

HELLP sendromundaki genetik faktörlerin preeklampsidekilerden uzak olduğu öne sürülürse 12q'daki farklı bir lokus HELLP sendromu ile bağlantılı olabilir fakat HELLP sendromu olmadan preeklampsia ile bağlantılı değildir (91). 12q23teki uzun, protein kodlamayan RNA HELLP sendromuna yol açan potansiyel mekanizmalardan biri olarak anılmıştır (100). Bu RNA extravillz trofoblast migrasyonu için önemli olabilecek geniş bir gen grubunu düzenler.

Anjiotensinojen gen varyantı (T235), endotelial nitrik oksid sentaz ve trombofili genleri gibi çeşitli bazı aday genler preeklampsia ile ilişkilendirilmiştir fakat geniş çalışmalar bunların hastalığa yatkınlıkta önemli olduğunu gösterememiştir (84). 343

izlandalı preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon hastası kadının genom tarama çalışmaları 2p13 lokusunda preeklampsiye maternal yatkınlık olabileceğini gösteren anlamlı veriler verdi ve Avustralyadan benzer bir çalışma 2q14.2 beta inhibin geninin yakınında iki tek nükleotid polimorfizm (SNPs) ve preeklampsi arasında bir ilişki gösterdi (OR 1.5) (101). Diğer potansiyel anlamlı lokuslar 2p12, 2p25 ve 9p13 (90, 102, 103) idi.

2.5.8 Diyet

Preeklampsi patogenezinde kalsiyum ve kalsiyotropik hormonların rolü belirsizdir.

2.5.9 Sistemik Endotelyal Disfonksiyon

Preeklampsinin tüm klinik özellikleri yaygın endotelyal disfonksiyona klinik cevap olarak açıklanabilir (104-105). Örnek olarak, hipertansiyon vasküler tonusun endotelyal kontrolünün bozulmasından kaynaklanırken, proteinüri ve ödem artmış vasküler permeabileden ve koagülapati de prokoagülanların anormal endotelyal ekspresyonundan kaynaklanır. Baş ağrısı, nöbetler, görsel semptomlar, epigastrik ağrı ve fetal gelişim geriliği beyin, böbrek, karaciğer ve plasenta gibi hedef organların damarlanmasındaki endotelyal disfonksiyonun sekelleridir.

Preeklampsik kadınlarda yaygın endotelyal disfonksiyonu destekleyen laboratuvar bulguları şunlardır:

- Dolaşımdaki selüler fibronektin, faktör 8 antijen ve trombomodulin artmış konsantrasyonu (106-108).
- Bozulmuş akım-bağımlı vazodilatasyon (109, 110) ve bozulmuş asetilkolin bağımlı vazorelaksasyonu (111).
- Nitrik oksit ve prostasiklin gibi endotelyal kaynaklı vazodilatörlerin azalmış üretimi ve endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin artmış üretimi
- Anjiotensin 2'ye karşı artmış vasküler reaktivite (80).

- In vitro çalışmalarda preeklampitik kadınların serumunun insan umbilikal ven endotelial hücre kültüründe endotel aktivasyon göstermesi (112).
- Bozulmuş endotelial fonksiyon, preeklampitik gebelikten 3 yıl sonra brakiyal arterin akım-bağımlı dilatasyonu ile gösterilebilir (113). Bunun bir sebep mi yoksa preeklampitik gebeliğin bir sonucu mu olduğu bilinmiyor.

Önceden var olan vasküler hastalık ve preeklampsii geliştirmeye yatkınlık arasındaki ilişki önceki endotelial hücre hasarı nedeniyle olabilir (114). Önceki endotelial hasar preeklampsii geliştiren kadınların yaşamı boyunca kardiyovasküler hastalık için neden yüksek riskte olduğunu da açıklayabilir (115, 116). Preeklampsii hikayesi olan kadınlar son dönem böbrek yetmezliği ve hipotiroidi için uzun dönemde yine artmış risk altındadır (117, 118).

2.5.9.1 Sistemik Endotelial Disfonksiyon Patogenezi

Memelilerin plasantasyonu fetüse oksijen ve besin sağlamaya yönelik uygun vasküler ağı geliştirmek için yaygın anjiogenez gerektirir. Çeşitli proanjiogenik (VEGF, PlGF) ve antianjiogenik faktörler (sFlt-1) gelişen plasenta tarafından özenle ayarlanır ve bu faktörlerin dengesi normal plasental gelişim için çok önemlidir. Antianjiogenik faktörlerin artmış üretimi bu dengeyi bozar ve preeklampsinin sistemik endotelial disfonksiyon karakteri ile sonuçlanır.

sFlt-1, VEGF, PlGF - Tirozin kinaz 1 (sFlt-1 ya da VEGFR-1) gibi çözünen maddeler vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) tabii gelişen dolaşımdaki antagonistleridir. VEGF anjiogenezi uyarmada önemli bir rolü olan endotelial spesifik mitojendir (119, 120). Onun aktiviteleri, primer olarak iki yüksek afiniteli reseptör tirozin kinaz olan ve vasküler endotelial hücre yüzeyinde selektif olarak eksprese edilen VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile olan iletişim tarafından düzenlenir. VEGFR-1'in iki izoformu vardır: transmembran izoform ve çözünebilen izoform (sFlt-1 ya da VEGFR-1).

Plasental gelişim faktörü (PIGF) de predominant olarak plasenta yapılan VEGF ailesinin diğer bir üyesidir. O da VEGFR-1 reseptörüne bağlanır.

sFlt-1 dolaşımdaki VEGF be PIGF nin proanjiogenik biyolojik aktivitesini onları bağlayarak ve endojen reseptörleri ile iletişimini engelleyerek antagonize eder. Artmış sFlt-1 plasental ekspresyon ve sekresyonu preeklampsinin patogenezinde şu gözlemler nedeniyle merkez rol oynar (121-130):

- sFlt-1 uygulanan farelerde albüminüri, hipertansiyon ve glomerüler endoteliozisin özgün patolojik değişiklikleri görülür.

- In vitro, preeklampitik doku kültürü süpernatantlarından sFlt-1 'in kaldırılması endotelial fonksiyonu ve anjiogenezi normal seviyelere çeker. Zıt olarak, VEGF ve PIGF nin eksojen uygulanması aşırı sFlt-1 tarafından indüklenen antioanjiogenik durumu tersine çevirir.

- Normotansif kontrollerle kıyaslandığında, preeklampitik kadınlarda sFlt-1 dolaşımdaki seviyeleri artmıştır ve serbest VEGF ile serbest PIGF düşmüştür. Çalışmalar preeklampitik kadınlarda VEGF ve PIGF nin klinik hastalık başlangıcından daha önce düştüğünü göstermiştir (128, 131-136). Örnek olarak: Bir vaka kontrol çalışması gösterdi ki sFlt-1 düzeylerinde değişiklikler preeklampsisi gelişiminde prediktiftir (128). sFlt-1 seviyeleri tüm kadınlarda gebelikte artmış, ancak normotansif kontrollerle karşılaştırıldığında preeklampsisi geliştiren kadınlarda bu durum gestasyonun daha erken safhalarında başlamıştır (21-24 arası 33-36 haftaya karşılık) ve daha yüksek seviyelere çıkmıştır. Bu iki grup arasında serum sFlt-1 konsantrasyonundaki anlamlı fark klinik hastalık başlangıcından 5 hafta önce ortaya çıkmıştır. PIGF ve VEGF seviyeleri sFlt-1 in artışıyla birlikte düşmüştür. Bu da sFlt-1 tarafından bağlanmayla ilişkili olabilir.

- Diğer bir çalışmada, SVEGFR-1 konsantrasyonu hastalığı ciddiyeti ile ilişkili gösterildi: SVEGFR-1 konsantrasyonları daha ciddi veya daha erken başlangıçlı (<34 hafta) preeklampsisi olan kadınlarda hafif seviyeli yada geç preeklampsili olanlara göre daha

yüksekti (125). Bununla birlikte, preeklampsili kadınlarda, klinik hastalık başlangıcından 2-5 hafta önce normotansif kalan kadınlara göre daha yüksek SVEGFR-1 seviyeleri vardı (125).

Toplamda bu gözlemler gösteriyor ki sFlt-1'in preeklampsinin en azından bazı özelliklerinde major bir rolü vardır (137). Ancak, sFlt-1 plasenta artmış üretimi için tetik bilinmiyor. Büyük ihtimalle bu tetik plasental iskemidir (138). In vitro, plasental sitotrofoblastların oksijen varlığı azaldığı zaman sFlt-1 üretimi için eşsiz bir gücü vardır (139). Hipoksi tarafından indüklenen transkripsiyon faktörlerinin (HIFs) preeklampitik plasentalarda artmış ekspresyonu bu hipotezle uyumludur (140). Artmış sFlt-1 sekresyonunun preeklampsinin erken plasental gelişim anormalliği karakterinden sorumlu olup olmadığı yoksa başka faktörlerden kaynaklanan plasental iskemiyeye sekonder bir cevap mı olduğu bilinmiyor. Genetik faktörler ve plasental büyüklük de sFlt-1 aşırı üretiminde bir rol oynayabilir (örnek multiple gestasyon) (141).

Bu gözlemler için klinik uygulamalar yapılmamıştır. sFlt-1 serum ölçümü halen deneyseldir ve preeklampsi gelişimindeki tahmin gücü prospektif, longitudinal çalışmalarla belirlenmelidir (137). sFlt-1:VEGF oranı idrar ölçümü preeklampsi geliştirme yüksek riski olan kadınları bulmak için ve klinik tanıyı onaylamak için daha iyi bir test olarak görünüyor. Yüksek sFlt-1:PIGF de preeklampsi nedeniyle iki hafta içinde doğum gerektiren kadınları seçmek için kullanılabilir (142). Gelecekte aferez ya da sFlt-1 bağlayan ilaçlar sFlt-1 seviyelerini düşürmek için ve preeklampsiyi önlemek ya da tedavi etmek için kullanılabilir (143).

2.5.9.2 Çözünebilen Endoglin

Plasenta tarafından düzenlenen sinerjik faktörler de sFlt-1 dışında preeklampside görülen yaygın endotelyal disfonksiyon patogenezinde bir rol oynayabilir. Bu hipotezle uygun olarak, ratlarda preeklampsi fenotipi çıkarmak için gereken sFlt-1 protein plazma

konsantrasyonu, preeklampsi hastalarında görülen seviyelerden birkaç kat fazlaydı ve sFlt-1 uygulanan hayvanlarda koagulasyon ya da karaciğer fonksiyon anormallikleri raporlanmadı (121).

Eng, TGF*beta için koreseptördür ve vasküler endotelyum ile sinsityotrofoblastların hücre membranlarında fazlaca eksprese edilir (144). Çözünebilir endoglin olarak tarif edilen (sEng) Engnin plasenta kaynaklı çözünen bir formu, preeklampsinin diğer bir önemli düzenleyicisi olan bir antianjiogenik protein olarak görünüyor (81, 144-146).

sEng ile sFlt-1 in kesin ilişkisi bilinmese de, görünen o ki hem sEng hem de sFlt-1 maternal sendromun patogenezeine farklı mekanizmalarla katkıda bulunur. Bu hipotezi çeşitli kanıtlar destekler (81, 144-146).

- sEng preeklamptik kadınlarda klinik bulgular başlamadan 2-3 ay önce artmıştır, bu durum hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir ve doğumdan sonra düşer. Artmış sEng seviyeleri ile sFlt-1:PIGF oranı artışı preeklampsi gelişiminin en prediktif bulgularıdır.

- In vivo, sEng vasküler permeabilityi artırır ve hipertansiyonu indükler. Gebe ratlarda, örnek olarak, sFlt-1 in vasküler etkilerini potansiyelize ederek, HELLP sendromu ve fetal gelişim geriliği dahil olmak üzere ciddi preeklampsi benzeri bir durum yaratır.

- sEng endotelial hücrelerde TGF-beta-1 sinyalini inhibite eder ve eNOS'un TGF-beta-1 aracılı aktivasyonu ile vazodilatasyonu bloke eder, bu da disregüle TGF-beta sinyalinin preeklampsi patogenezinde dahil olduğunu öne sürer.

Preeklamptik annelerin fetüsleri sEng ya da sFlt-1'in yüksek dolaşım konsantrasyonlarına sahip değildir (147). Bu da gösterir ki fetüsler anneleri gibi proteinüri ya da hipertansiyon yaşamazlar çünkü antianjiogenik faktörlerin yüksek konsantrasyonlarına maruz kalmazlar.

2.5.10 İnflamasyon/Enfeksiyon

Dolaşımdaki sinsityotrofoblast debrisinin maternal inflamasyona ve sendromun bazı özelliklerine katkıda bulunduğu hipotez edilmiştir (148). Terme yakın normal gebeliklerde bulunan maternal inflamasyonun bulguları preeklampside abartılıdır. Normal gebeliklerde dökülen trofoblastik debris ve mikropartiküller proinflamatuardır ve bu süreç preeklampside artmıştır (149). Bu mikropartiküller sFlt-1 ve sEng gibi antianjiogenik proteinler taşır (150). İnflamatuvar durumun da sFlt1 ve sEng gibi toksik faktörlere karşı vasküler endotelial duyarlılığı artırdığı muhtemeldir ancak kesin kanıtlar eksiktir.

Maternal enfeksiyon ve preeklampsisi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sistemik derleme ve metaanaliz gösterdi ki preeklampsisi riski üriner sistem enfeksiyonu ve periodontal hastalığı olan gebe kadınlarda artmıştır. Preeklampsisi ile Klamidya pnömoni, h. Pylori ve cmv; tedavi edilmiş veya edilmemiş HIV; malarya, HSV tip 2; bakteriyel vajinozis yada m. hominis antikoru varlığı arasında ilişki bulunamamıştır.

2.6 Renin ve (Pro)renin Reseptör Gen Polimorfizmi

Gebelikte (Pro)Renin Reseptör ve Kan Basıncı Dolaşımdaki renin-anjiyotensin sisteminin (RAS), kan basıncının kontrolünde (BP) önemli bir rol oynadığına inanılmıştır (1, 151). Son zamanlarda bir başka fonksiyonel RA kavramı, doku RAS, ortaya çıkmıştır ve büyük ölçüde kabul görmüştür. Doku RAS'ın çeşitli organlarda doku-spesifik fonksiyonlarla ilgili olduğuna inanılır (2).

Renin ve (Pro)reninin reseptörü olan (Pro)renin reseptör ((P) RR) ilk defa 2002'de tanımlanmıştır (3). (P)RR doku RAS'ı düzenler (150) ve protonları plazma membranından geçiren ve intrasellüler kompartmanları asitleştiren, ATP-bağımlı proton pompası olan vaküoler H[±] ATPase (V-ATPase)'in düzenlenmesinde ve fonksiyonunda önemli rol oynar(4). (P)RR ve doku RAS arasındaki ilişkiye bakıldığında hayvan çalışmaları (P)RR

overekspresyonunun doku RAS aktivasyonunun yanı sıra yavaş yavaş progresif nefropati ve hipertansiyona yol açtığını göstermiştir (5, 6, 153).

(P)RR 3 farklı moleküler biçimde karşımıza çıkar: (1) uzun zincir transmembran protein, (151) plazmada ve idrarda çözünür (P)RR ((s(P) RR) ve (2) transmembran ve sitoplazmik alanlardan oluşan trunkat form (154). Hem uzun zincir (P)RR hem de s(P)RR renini ve (Pro)renini bağlayabilir ve bu yüzden (P)RR bağlı (Pro)renin, doku RAS'ı aktive eder (155). Uzun zincir ve trunkat (P)RR V-ATPase'in işlevini etkileyebilir. Bu yüzden sadece s(P)RR V-ATPase'ten bağımsız doku RAS durumunu yansıtan biyomarker görevi görür (4, 5, 6, 153-156).

İnsanlarda, popülasyona dayalı araştırmalar (P)RR gen polimorfizmlerinin kan basıncı seviyesini etkileyebileceğini ileri sürmüştür (7, 8). Bu nedenle, doku RAS'nın (P)RR tarafından etkin hale getirilmesi, insanların kan basıncı regülasyonu ile ilgili bir faktördür.

Hamilelik sürecinde, dolaşımdaki RAS'ın birçok farklı komponentinde değişiklik meydana gelir. Ancak daha önceki raporlarda doku RAS'ının trofoblast invazyonu ve göçünün yanı sıra fetoplazental dolaşımda da önemli bir rol oynadığının bildirilmesine rağmen doku RAS'ın gebelikteki fonksiyonu tam olarak açıklanmamıştır (157, 158). Gebelik sürecinde klinik olarak hiçbir sorunu olmayan kadınların bile kan basınçlarında gebelik yaşlarına göre değişiklik gösterdikleri bilinmektedir; kan basıncı 24 ve 26. gestasyon haftaları arasında en düşük seviyesindedir, daha sonra hamileliğin sonuna kadar artar (158). Ayrıca dolaşımdaki RAS, gebelik sürecinde preeklampsi de dahil hipertansif bozuklukların gelişiminde rol oynar (1, 157, 160).

Bu mevcut bulguların ışığında bu çalışmada gebelik sırasında kan basıncı yüksekliği ile komplike olan değişik hastalık komplekslerinde PRR polimorfizminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu sayede, gebelikte hipertansif hastalıkların

patofizyolojisinde altta yatan genetik bir yatkınlığın (PRR gen polimorfizmi) rolü ilk defa değerlendirilmiş olacaktır.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Eylül 2013–Mayıs 2014 tarihleri arasında birinci, ikinci, üçüncü trimesterlerde, başvuran 24 preeklamlamptik, eklamptik, 20 kronik hipertansiyonlu, 20 gestasyonel hipertansiyonlu ve 20 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 84 gebe üzerinde yapılmıştır. Preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon tanısını alan olgular çalışma grubunu, sağlıklı gebeler de kontrol grubunu oluşturdu.

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan 28 Ağustos 2013 tarih ve B.10.4.İSM.4.06.68.49 no’lu karar ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı.

Çalışmaya katılan tüm gebelerden antekübital venöz kan standart EDTA’lı tüplere 2 cc alındı. Kan örnekleri alınırken, çalışmaya alınan tüm gebelerde doğum eylemi başlamamıştı. Örnekler elde -20°C ortamında analiz edilene kadar saklandı. Analiz yapılmadan önce kan örnekleri +4°C alındı.

Bu araştırma için PPR gen polimorfizmi çalışması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapıldı.

DNA eldesi: Bu çalışmaya katılan hasta ve kontrollerden elde edilen EDTA’lı periferik kanlardan DNA, DNA İzolasyon Kiti ile elde edildi.

PCR-RFLP: Kontrollerden elde edilen genomik DNA ile ATP6AP2 (ATPase, H⁺ transporting, lysosomal accessory protein 2) geni PCR yöntemi ile çoğaltılarak RFLP yöntemi ile endonükleaz enzim kesimi işleminden sonra Agaroz Jel Elektroforezinde yürütülerek analiz edildi.

ATP6AP2 geni (IVS)5+169C>T [rs5918007] bölgesi için C>T yanlış anlamlı mutasyonu çalışıldı. Bu amaçla CATGAATATCATTAATTTCCGTCTTTT ve

AAATTTCAAGTAGTATAAGGAATGGGT primerleri ile 176 baz çiftlik PCR amplifikasyonu yapıldı. Daha sonra elde edilen ampliconlar MscI enzimi ile 37C'de bir gece süresince kesildi. Daha sonra agaroz jel elektroforezinde 176 bp C allelini; 147+29 bp ise T allelini gösterildi. Çalışma grubunu oluşturan gebelerde preeklampsisi tanısı, 140/90 mm Hg veya daha yüksek kan basıncı ve bununla beraber rastgele alınan bir idrar örneğinin dipstiğinde 1+ veya daha yüksek protein konsantrasyonu veya 24 saatlik idrarda 300 mg veya üzeri proteinüri olarak tanımlanırken, eklampsisi, diğer nedenlere bağlanmayan konvülsiyon (nöbetlerin) görülmesidir. Kronik hipertansiyon, gebelikten önce hipertansiyonun olması veya 20.gebelik haftasından önce tanının konması ile tanımlanmaktadır. Doğum sonu 42 günü geçen hipertansiyon, kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Gestasyonel hipertansiyon, gebelikte veya preeklampsisi veya önceden var olan hipertansiyon bulgu ve belirtiler olmadan, postpartum ilk 24 saat içinde gelişen kan basıncı yüksekliğidir. Kan basıncı doğumdan 6 hafta içinde normale dönebilir. Hipertansiyon, kan basıncının sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg ve üstü olmasıdır. Hipertansiyon en az iki defa, 4 saat ara ile gösterilmeli ve ölçümler arası süre bir haftayı geçmemelidir. 24 saatlik idrarda 300 mg altındaki proteinüri olarak tanımlandı. Kan basıncı 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü, sistolik basınç Korotkof 1. oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkof 5. oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirildi.

Kontrol grubu mevcut gebeliğinde veya daha önceki gebeliklerinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş olan, sistemik hastalığı ve / veya gestasyonel diabetes mellitusu olmayan, normotansif, gebeliklerinin son trimesterinde bulunan ve herhangi bir obstetrik problemi olmayan gebelerden seçildi.

Gestasyonel diabetes mellitus, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, bağ doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı, tiroid hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm gebelerden obstetrik anamnezi, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisini içeren anamnez ve özgeçmiş anamnezi alındı. Kilo ve boy kayıt edildi, VKG hesaplandı. Genel fizik muayene ve fetal kalp monitorizasyonunu takiben ultrasonografik olarak fetal ölçümler, prezentasyon bakıldı. Gebelik yaş tayininde ultrasonografi bulguları ile verifiye edilmiş olan son adet tarihi esas alındı. Tüm gebelerden, hastaneye yatışta rutin istenen tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tetkiğı sonuçları kaydedildi. Preeklampsi, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon tanısı alan gebelerde acil yönetim gerektirmeyen durumlarda 24 saatlik idrarda ESBACH yöntemi ile protein miktarı belirlendi. Gebeliğın sonlandırılmasına karar verilen gebeler; eylem süresi boyunca sürekli fetal elektronik monitorizasyon ve kontraksiyon takibinde izlendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında oluşturulan 4 grubun her birine 20-24 hasta dahil edilmiştir. Gruplar arasında PPR gen polimorfizmi'nin değerlendirilmesinde niteliksel veriler için yüzde dağılımı, niceliksel veriler için ortalama $\pm$ sd, karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U testi ve ki-kare testi, kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için tüm veriler SPSS for Windows İBM 21 istatistik paket programı kullanıldı. Sonuç değerlendirme kriterleri her grup için ayrı incelenip birbiriyle karşılaştırılmıştır.

4 BULGULAR

Çalışmamızda PRR gen polimorfizminin saptanması amacıyla Eylül 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Poliklinikleri ve Doğum servisinde ayaktan veya yatarak tedavi gören ve araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan toplam 105 hastanın kan örnekleri toplanarak Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik laboratuvarında çalışmaya alındı. 19 hasta yeterli kalitede DNA elde edilemediği için çalışma dışında bırakıldı. Bunlardan 8'i kronik hipertansiyon, 5 hasta preeklampsi, eklampsi grubunda, 3 hasta gestasyonel hipertansiyon grubunda ve 3 hasta kontrol grubunda idi. Diabetes Mellitus nedeniyle toplam 2 hasta çalışma grubu dışında bırakıldı. Bu hastalar kronik hipertansiyon grubunda idi. 105 hastadan 84'ünde PRR gen analizi elde edilebilmiştir. Bu hastaların 20'si normal kontrol grubugebe, 24'ü preeklampsi, eklampsi, 20'si gestasyonel hipertansiyon olan gebe ve 20'si de kronik hipertansiyon olan gebelerdir.

Hastaların yaş, gravida, parite ve vücut kitle indeksi ortalamaları Tablo-1'de gösterilmiştir. Kontrol gruptaki 20 hastanın ortalama yaşı 29, ortalama VKİ 24 iken preeklampsi grubundaki 24 hastanın yaş ortalaması 29.5, ortalama VKİ 30 idi. Kronik hipertansiyon grubundaki 20 hastanın ortalama yaşı 32.9, VKİ ise 34 idi. Gestasyonel grubunda 20 hastanın ortalama yaşı 28.5, ortalama VKİ 30.7 olarak saptanmıştır. Kronik hipertansiyon ile preeklampsi, eklampsi grupları arasında parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.005$). Gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubunda parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Preeklampsi, eklampsi grubu ve gestasyonel hipertansiyon grubu ile kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile $p=0.008$, $p=0.0001$).

Tablo-1. Çalışmaya katılan olguların gruplara göre yaşlarının ve gebelik öyküleri durumu

	Ortalama±SD
Yaş	
Preeklampsi,eklampsi	29.58±1.16
Gestasyonel hipertansiyon	28.55±1.20
Kronik hipertansiyon	32.90±0.96
Kontrol grubu	29.06±0.99
Tüm gruplar	30.04±0.57
Gravida	
Preeklampsi,eklampsi	1.79±0.20
Gestasyonel hipertansiyon	2.10±0.34
Kronik hipertansiyon	2.60±0.33
Kontrol grubu	1.71±0.23
Tüm gruplar	2.05±0.14
Parite	
Preeklampsi,eklampsi	0.53±0.19
Gestasyonel hipertansiyon	0.38±0.10
Kronik hipertansiyon	0.75±0.21
Kontrol grubu	1.35±0.30
Tüm gruplar	0.74±0.11
VKİ	
Preeklampsi,eklampsi	30.00±1.38
Gestasyonel hipertansiyon	30.70±1.08
Kronik hipertansiyon	34.20±2.51
Kontrol grubu	24.76±0.96
Tüm gruplar	30.11±0.87

Tablo-2. Çalışmaya katılan olguların gruplara göre yaş ve parite P değerleri

Gruplar	Parite	VKİ
Kronik hipertansiyon - Preklampsi, Eklampsi	0.005	0.28
Kronik hipertansiyon - Gestasyonel hipertansiyon	0.12	0.68
Kronik hipertansiyon - Kontrol grubu	0.30	0.001
Preklampsi, Eklampsi - Gestasyonel hipertansiyon	0.27	0.55
Preklampsi, Eklampsi - Kontrol grubu	0.67	0.008
Gestasyonel hipertansiyon - Kontrol grubu	0.60	0.0001

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ve diğer gebelik ile komplike hipertansiyon gruplarında PRR gen polimorfizmi saptanan hastaların sonuçları Tablo 3’de gösterilmiştir. Buna göre, kontrol grubu olan ve gebeliği normotansif seyreden hastalarda PRR gen polimorfizmi saptanmaz iken, Gebelikte hipertansiyon ile komplike 64 hastanın

sonuçlarına bakıldığında ise, 8 hastada (%12.5) PRR gen polimorfizmi saptandığı görülmüştür. Hipertansif hastaların alt grupları tek tek incelendiğinde, kronik hipertansif hastalarda %15, preeklampsilerde %8.3 ve gestasyonel hipertansif hastalarda %15 oranında PRR gen polimorfizmi saptanmıştır. Hasta sayıları az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yöntemi olarak Fisher's exact Chi square testi kullanılarak gruplar arasında PRR gen polimorfizmi görülme oranları karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir (Tablo-4).

Tablo-3. Çalışmaya katılan olguların gruplara göre (Pro)renin reseptör genpolimorfizmi yüzdeleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Polimorfizm	%
Kronik hipertansiyon	20	3	15
Preeklampsi, Eklampsi	24	2	8,3
Gestasyonel hipertansiyon	20	3	15
Kontrol grubu	20	0	0

Tablo-4. Çalışmaya katılan olguların gruplara göre (Pro)renin reseptör gen polimorfizm oranlarının Fisher's exact Chi square testi kullanılarak karşılaştırılması (P değerleri)

	P Değeri
Kontrol Grubu – Kronik Hipertansiyon	0.11
Kontrol Grubu – Preeklampsi, Eklampsi	0.29
Kontrol Grubu – Gestasyonel Hipertansiyon	0.11

Gebelikte PRR gen polimorfizmi pozitif olan ve gebelik takibi tamamlanan toplam 8 hastanın gebelik takibi ve doğuma ait klinik verileri Tablo 5'de özetlenmiştir. Bu

bulgulara göre, PRR gen polimorfizmi pozitif olan hastalarda gebelik sonuçlarının ve komplikasyonlarının ağırlığı yönünden fark bulunamamıştır.

Tablo-5. PRR gen polimorfizmi tespit edilen 8 hastanın gebelik ve doğum klinik seyrinin özeti

Hasta	Grup	Yaş	G/P	Doğum Şekli	Doğum Ağırlığı	Komplikasyon
SÖ	KH	27	1/0	C/S	3130	Yok
MÖ	KH	30	2/1	C/S	2400	Yok
SD	KH	29	3/2	NSVYD	3630	Yok
MT	GH	27	1/0	C/S	1665	Prematür doğum
ZK	GH	31	1/0	C/S	3000	Yok
SA	GH	27	4/1	C/S	2260	Oligohidraamnios (tek arter tek ven)
AY	PE	29	1/0	C/S	2430/2220	Prematür doğum
ND	PE	21	1/0	NSVYD	3400	RDS, fetal kardiak anomali, postpartum ex

5 TARTIşMA

Gebelikte hipertansif hastalıklar gebelikte en sık komplike olan (% 5-10) ve maternal morbidite ve mortalite yönünden önemli sonuçları olan gebelik komplikasyonlarındanr. Gebelikte indüklenen hipertansiyon olarak tanımlanan hastalık grubu; gebeliğın ikinci yarısından sonra ortaya çıkan ve gebelikten sonraki 6 haftalık periyotta ortadan kalkan sadece hipertansiyon ile karakterize “Gestasyonel Hipertansiyon”, idrarda protein kaybı ile giden preeklamps ve preeklampsiye tonik klonik konvulziyonların eklendiğı eklamps olmak üzere değışik klinik tabloları içerir.

Gebelik sırasında sistemik hipertansiyon ve buna bağı organ fonksiyon bozukluklarına yol açan patofizyolojik olaylarla ilgili bugüne kadar pek çok teori ortaya konmuştur. Gestasyonel hipertansif hastalıkların patofizyolojisini açıklamak için anormal trofoblast invazyonu, koagulasyon anomalileri, vasküler endotelyal hasar, kardiovasküler maladaptasyon, genetik yatkınlık, artmış oksidatif stres gibi birçok başlıkta sayısız çalışma yapılmıştır (163). Bu çalışmaların hiçbirisi patolojik mekanizmaları tek başına açıklayamamaktadır.

Son yıllarda sistemik hipertansiyonun ortaya çıkışında Renin-Angiotensin Sisteminin (RAS) önemli rolü olduğına dair bilimsel veriler ortaya konmuştur (1). Son dönemde ise özellikle hipertansiyon gelişimi olmak üzere bazı patofizyolojik olayların mekanizmasını açıklamak için doku RAS kavramı ortaya atılmıştır. Buna göre reseptörleri yoluyla RAS dokularda birçok fonksiyonu koordine etmektedir (2). 2002 yılında tanımlanan transmembran (Pro)renin reseptörü (PRR) renin ve (Pro)renin reseptörü olarak fonksiyon göstermektedir ve doku RAS ini regüle etmektedir (3). Bunun yanında, ATP bağımlı bir proton pompası olan ve protonların plazma membranı boyunca transportuyla intraselüler kompatmanın asiditesini sağılayan vakuolar H[±]ATP ase sistemini de regüle eder (4). Hayvan çalışmalarında PRR fazla ekspresyonunun yavaş ilerleyen nefropati ve

hipertansiyona neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (5, 6). İnsanlarda ise populasyon çalışmalarında PRR gen polimorfizminin kişilerin “Kan Basıncı Profillerini” yansıttığı bilinmektedir (7, 8).

Gebelik sırasında sirkulasyondaki RAS sisteminde pek çok adaptif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Gebelik hipertansiyonunun patofizyolojisinde RAS sistemindeki maladaptasyonların rolü olduğuna dair veriler uzun zamandır bilinmektedir (157). Son yıllarda, PRR sisteminin gebelik komplikasyonlarındaki rolünü gösteren tek çalışma ortaya konmuştur. Bu çalışmada, gebe kadınlarda gebeliğin ikinci yarısında plazma soluble PRR düzeyleri ile kan basıncı arasında önemli korelasyon olduğu gösterilmiştir (9).

Renin-anjiotensin sistemi (RAS) sistemik ve renal hemodinamiklerin ana düzenleyicisidir. Nguyen ve ark (3) yakın dönemde spesifik olarak renin ve (Pro)renini bağlayan, yeni bir transmembran domain proteini tanımlayarak (Pro)renin reseptör [(P)RR] olarak isimlendirmişlerdir. (P)RR geni insanlarda X kromozomunun p11.4 loküsünde bulunmaktadır. PRR gen eksikliği olan hayvan modeli oluşturulamadığı için PRR knock out hayvanlarda genin kesin fonksiyonun tam olarak gösterilebilmesi mümkün olmamıştır. Ancak, (P)RR’nin kan basıncının (KB) düzenlenmesi üzerindeki fonksiyonel etkisi, genetik olarak modifiye edilmiş hayvan modellerinde, bazı araştırmacıların bir (P)RR blokörü olarak kabul ettikleri handle region peptide (HRP) kullanılarak incelenmiştir (161). Ayrıca, insan (P)RR geni fazla ekspresyonu bulunan transgenik ratlarda kan basıncının yükseldiği ancak böbrek fonksiyonlarının normal olduğu da gözlenmiştir (162).

İnsanlara ilişkin veriler, hayvan çalışmalarının aksine azdır. (P)RR’nin insan kullanımına uygun bir antagonisti veya agonisti olmadığı ve mevcut hayvan verileri de tutarsız olduğu için Ott ve diğer araştırmacılar (P)RR’nin fonksiyonel klinik önemini

incelemek için genetik bir yaklaşım belirlemişlerdir (7,8). İnsanlarda (P)RR geninin birkaç tekli nükleotid polimorfizmi (SNP) saptanmıştır (Ulusal Biyoteknoloji Merkezi). 2009 yılında Japonyada yapılan Ohasama çalışmasında Hirose ve ark (P)RR geninin IVS5+169>T polimorfizminin erkeklerde ambulatuvar kan basıncıyla ilişkili olduğunu ancak kadınlarda bu durumun söz konusu olmadığını göstermiştir (7).

Ott ve ark ise Japon populasyonunda saptanan (P)RR geninin IVS5+169>T polimorfizminin beyaz ırkta kan basıncını ve renal hemodinamikleri etkileyip etkilemediği ve bu durumun, sistemik ve renal hemodinamiklerin ana düzenleyicisi olan RAS komponenti veya aldosteronla ilgili olup olmadığı sorusunu yanıtlamak için yaptıkları çalışmada hipertansiyon (n=57), hiperkolesterolemi (n=42), veya metabolik sendrom (n=94) hastaları ve sağlıklı bireylerden (n=73) oluşan toplam 266 hastada kan basıncı birkaç kez ölçülmüş ve renal hemodinamik incelemeleri yapılmıştır. Bu çalışmada klinikte ölçülen sistolik KB değeri karşılaştırıldığında, (P)RR gen polimorfizminin C alel ve T alel taşıyıcıları arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca T alel taşıyıcılarıyla kıyaslandığında C alel taşıyıcılarında klinikte ölçülen diastolik KB seviyelerinin düşük olma eğilimi daha fazla izlenmiştir. Klinikte ölçülen kalp hızı değeri bakımından iki grup arasında bir farklılık izlenmemiştir. Bunun yanında farklı bir günde yapılan KB ölçümleri sonucunda C alel ve T alel taşıyıcıları arasında istirahat halindeki sistolik KB anlamlı derecede değişmekteyken; istirahat halindeki diastolik KB ve kalp hızları benzer bulunmuştur.

Christian Ott ve diğer araştırmacıların bulgularıda önce yapılmış hayvan ve insan çalışmalarının raporlarıyla uyumludur. Hirose ve arkadaşları (7) Ohasama çalışması analizinde (P)RR geni IVS5+169C>T polimorfizminin erkeklerdeki ambulatuvar KB ile ilişkisini saptarken kadınlarda bu bağlantıyı saptamamışlardır. Ohasama çalışmasında ofis

KB ile (P)RR gen polimorfizmi arasında kesin bir ilişki bulunmamıştır. İlk bakışta bu sonuçlar kafa karıştırıcı olabilir ancak birkaç faktörle açıklanmaları mümkündür. Birincisi, iki çalışma popülasyonu arasında klinik karakteristikler bakımından farklılıklar mevcuttur. İkincisi, etnik bir topluluktaki genetik bulgulardan yola çıkılarak bir başka etnik grubun genetik bulguları öngörülemez. Bu nedenle KB ölçümlerinde uygulanan farklı yöntemlerin genetik determinantlar ve KB arasındaki ilişkiyi etkilemiş olması muhtemeldir. Çalışmalar arası sonuçların farklı olmasını açıklayan bir diğer faktör ise Christian Ott ve diğer araştırmacıların çalışmasında tüm hastalarda antihipertansif ilaçlar kesilirken Ohasama çalışmasındaki hastaların yaklaşık % 40'ının antihipertansif ilaçların yanı sıra büyük ihtimalle RAS-modüle edici ilaçlar da almakta olmasıdır.

(Pro)renin reseptör sisteminin hipertansiyon başta olmak üzere bazı sistemik hastalıkların oluşumundaki rolü üzerinde pek çok çalışma olmasına rağmen, gebelik komplikasyonu olan sistemik hastalıklardaki rolü ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Gestasyonel DM ve gebelikte hipertansiyon durumlarında (Pro)renin sisteminin araştırıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Watanabe ve ark tarafından yapılan bir çalışmada birinci trimesterde soluble (Pro)renin reseptör düzeyinin gestasyonel diabetes mellitus gelişme olasılığını öngörmedeki yeri araştırılmış ve bu çalışmada ilk trimester (Pro)renin reseptör düzeyi yüksek olan hastalarda gebeliğin ilerleyen haftalarında Gestasyonel DM gelişme olasılığının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (164).

Literatürde gebelikte hipertansif komplikasyonlar ile (Pro)renin reseptör sistemi arasındaki ilişkinin araştırıldığı tek çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada plazma soluble (Pro)renin reseptör (s(P)RR) konsantrasyonlarının gebelik hipertansiyonunu öngörmedeki yeri araştırılmıştır (9). Bu prospektif kohort çalışmasında gebeliğin erken döneminde bulunan

(< 16 hafta) ve normal kan basıncına (sistolik<140mm Hg ve diyastolik<90 mm Hg) sahip

437 gebe kadına plazma s(P)RR konsantrasyonları ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 3 gebelik evresinde (20-24, 28-32 ve 36-40 haftalık gebelik) regresyon analizi ve pre-eklampsi insidansını değerlendirmek lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Plazma yoğunluğu erken, orta (16 - 28 haftalar) ve geç gebelik döneminde (>28 hafta) ve doğumda sırasıyla ortalama 29.7 ± 10.0 , 31.3 ± 12.0 , 39.2 ± 8.9 ve 40.4 ± 10.2 ng/ml (ortalama $\pm$ SD)dir. Gebeliğin erken döneminde plazma s(P) RR yoğunluğundaki 1 ng/ml artış sonraki 3 gebelik dönemindeki sistolik ve diyastolik kan basıncındaki yükselmenin sırasıyla şu şekilde olacağını öngörmektedir: 20 haftadan 24. Haftaya kadar 0.11 (%95 CI, $0.014 - 0.20$) / 0.093 ($0.027 - 0.16$)mm Hg, 28 haftadan 32. Haftaya kadar 0.11 ($0.029 - 0.19$) / 0.88 ($0.027 - 0.15$)mm Hg ve 36. haftadan 40. Haftaya kadar 0.16 ($0.058 - 0.26$) / 0.12 ($0.043 - 0.19$) mm Hg. Orta ve geç gebelik dönemindeki plazma s(P)RR yoğunluğu kan basıncı ile ilgili değildir. Uyarlanmış modeller doğumda 75 persentil üzerinde plazma s(P)RR yoğunluğuna sahip kadınların önemli oranda pre-eklampsi riski taşıdıklarını ortaya çıkarmıştır (olasılık oranı, 22.5 (%95 CI, $1.8 - 279.9$)). Sonuç olarak erken gebelikte dolaşımdaki s(P)RR seviyelerinin yüksek olması, sonradan oluşacak kan basıncı yüksekliğinin belirticidir ve doğumdaki yüksek yoğunluk büyük ölçüde preeklampsi ile ilgilidir (9). Bu çalışmanın bulguları gözönüne alınarak (P)RR gen polimorfizminin gebelikte hipertansif komplikasyon gösteren hastalar ile normotansif kontrol grubu arasında görülme sıklığının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ancak diğer çalışmada plazma soluble (P)RR düzeyleri çalışıldığından iki çalışmanın verilerini doğrudan karşılaştırma olanağı yoktur. Bizim çalışmamızda kontrol grubu olan ve gebeliği normotansif seyreden hastalarda (P)RR gen polimorfizmi saptanmaz iken, gebelikte hipertansiyon ile komplike 64 hastanın sonuçlarına bakıldığında ise, 8 hastada (%12.5) PRR gen polimorfizmi saptandığı görülmüştür. Hipertansif hastaların alt grupları tek tek incelendiğinde, kronik hipertansif hastalarda %15, preeklampsilerde %8.3 ve gestasyonel

hipertansif hastalarda %15 oranında (P)RR gen polimorfizmi saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarını önceki çalışmanın verileri ile birlikte değerlendirdiğimizde (P)RR gen polimorfizminin bir grup kadında gebelikte hipertansif komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını arttırdığını söylemek doğru olacaktır. Ancak (P)RR gen polimorfizminin görülme sıklığının hipertansif gebelerde de çok yüksek olmaması nedeniyle RAS ve bunu modüle eden (P)RR gen fonksiyonlarının gebelikte hipertansif olayların patofizyolojisini tümüyle açıklayamayacağı söylenebilir. Bununla birlikte, daha geniş populasyonlarda yapılacak gen çalışmaları sonucunda gebelikte hipertansif komplikasyonların öngörülmesinde (P)RR gen defektlerinin kullanımı ile ilgili daha çok bilgi edilme olanağı olacaktır.

6 SONUÇLAR

Preeklampsi etyolojisi kesin olarak bilinmeyen ve tek bir sebeple açıklanamayan karmaşık bir hastalıktır. Normal gebelikte ortaya çıkan ve preeklampitik olgularda daha aşık olabilen metabolik bozukluklar preeklampsinin sadece bir kısmını açıklayabilir.

Yaptığımız çalışmada gebelik sırasında kan basıncı yüksekliği ile komplike olan değişik hastalık komplekslerinde PRR gen polimorfizminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için gebelikte hipertansiyon ile komplike olan kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tanısı olan hasta grupları ile gebelik seyri normotansif olan hastalarda PRR gen polimorfizmi görülme sıklıklarının karşılaştırılmıştır. Bu sayede, gebelikte hipertansif hastalıkların patofizyolojisinde altta yatan genetik bir yatkınlığın (PRR gen polimorfizmi) rolü ilk defa değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu olan ve gebeliği normotansif seyreden hastalarda PRR gen polimorfizmi saptanmaz iken, gebelikte hipertansiyon ile komplike 64 hastanın sonuçlarına bakıldığında ise, 8 hastada (%12.5) PRR gen polimorfizmi saptandığı görülmüştür. Hipertansif hastaların alt grupları tek tek incelendiğinde, kronik hipertansif hastalarda %15, preeklampsilerde %8.3 ve gestasyonel hipertansif hastalarda %15 oranında PRR gen polimorfizmi saptanmıştır. Ancak, kontrol grubundaki hastalarda (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi saptanmamasına rağmen kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon olan gebelerde kontrol grubundaki gebelere göre maternal (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. . Çalışmamızın bulguları istatistiki anlamlı farkı ortaya koymamış olsada, anlamlı ilişkiyi göstermek için daha fazla hastanın katılımının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, elde ettiğimiz bulgular RAS ve bunu modüle eden (P)RR gen fonksiyonlarının gebelikte hipertansif olayların patofizyolojisini tümüyle

açıklamasa da bir grup hastada hipertansif olayların gelişimine neden olabileceğini göstermektedir.

7 KAYNAKLAR

1. Anton L, Brosnihan KB. Systemic and uteroplacental renin–angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2:349–362
2. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86:747–803
3. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest*. 2002;109:1417–1427.
4. Kinouchi K, Ichihara A, et al. The (pro)renin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H⁺-ATPase assembly in murine cardiomyocytes. *Circ Res*. 2010;107:30–34.
5. Kaneshiro Y, Ichihara A, Takemitsu T, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int*. 2006;70:641–646.
6. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, et al. Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1789–1795.
7. Hirose T, Hashimoto M, Totsune K, et al.. Association of (pro)renin receptor gene polymorphism with blood pressure in Japanese men: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2009;22:294–299.
8. Ott C, Schneider MP, Delles C, et al. Association of (pro)renin receptor gene polymorphism with blood pressure in Caucasian men. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21:347–349.
9. Watanabe N, Bokuda K, Fujiwara T. Et al. Soluble (pro)renin receptor and blood pressure during pregnancy: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5):1250-6.
10. Blank S.G., Heleth G., Pickering T.G., 1994, How should diastolic blood pressure be defined during pregnancy. *Hypertension*; 24:234
11. Millr D.A., Mishel D.R., Goodwin M., Brenner P.F., 2002 Management of common problems in obstetric and gynecology. *Hypertansiyon in Pregnancy*. Fourth edition; 112-9
12. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: Final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* Vol. 55, 2006
13. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al: WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet* 367:1066, 2006
14. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, et al: Pregnancy-related mortality in the United States 1991–1997. *Obstet Gynecol* 101:289, 2003
15. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:51, 2000
16. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:S1, 2000
17. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 102:181, 2003

18. WHO,2005, The worLd health report:2005: make every mother and child safe. Geneva
19. Dolea C, Abouzahr C.,2003, Global.burden of hypertensive disorders of pregnancy inthe year 2000. Global Burden of Diseases 2000 Working Paper. Geneva: World HealthOrganization (WHO).
20. World Health Organization, UNICEF, UNFPA and the World Bank.Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2010. Geneva: World HealthOrganization, 2012 [World Health Organization website: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631_eng.pdf].Accessed 12 June 2013.
21. Lawlor DA, Morton SM, Nitsch D, Leon DA: Association between childhoodand adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension: Results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *J EpidemiolCommunity Health* 59:49, 2005
22. Palmer SK, Moore LG, Young DA, et al: Altered blood pressure and increasedpreeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J ObstetGynecol* 180:1161, 1999
23. Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and monthly variation inrates of preeclampsia at delivery among U.S. births. Abstract No 294. Presentedat the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
24. Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. InLindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's HypertensiveDisorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, In press, 2009,p 215
25. Conde-Agudelo A, Belizan JM: Risk factors for pre-eclampsia in a large cohortof Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynaecol* 107:75,2000
26. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al: Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 177:1003, 1997
27. Walker JJ: Pre-eclampsia. *Lancet* 356:1260, 2000
28. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive disorders in twin versus singletongestations. *Am J Obstet Gynecol* 182:938, 2000
29. Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, et al: Relationship of twin zygosity andrisk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 185:819, 2001
30. Getahun D, Ananth CV, Oyeese Y, et al: Primary preeclampsia in the second pregnancy. *Obstet Gynecol* 110:1319, 2007
31. V. Berghella, Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines, 2007 InformaUK, Hypertensive Disorders, I:3-22
32. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27:239.
33. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:391.

34. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
36. Dolea C and AbouZahr C. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP), World Health Organization, Geneva, July 2003. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf (Accessed on January 05, 2012).
37. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008; 21:521.
38. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347:f6564.
39. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:544.e1.
40. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130.
41. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR Surveill Summ* 2003; 52:1.
42. Main EK. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:511.
43. MacKay AP, Berg CJ, Liu X, et al. Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999-2005. *Obstet Gynecol* 2011; 118:104.
44. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, et al. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101:217.
45. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97:533.
46. Schutte JM, Steegers EA, Schuitmaker NW, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010; 117:399.
47. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
48. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1011.
49. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:723.
50. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1408.

51. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140:171.
52. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:131.
53. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1013.
54. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, et al. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1901.
55. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004; 111:200.
56. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359.
57. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2587.
58. Bramham K, Briley AL, Seed PT, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011; 18:623.
59. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:460.
60. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341:1447.
61. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:669.
62. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31:33.
63. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:329.
64. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927.
65. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1.
66. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med* 2011; 40:380.
67. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, et al. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1464.
68. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, et al. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1102.
69. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; 52:805.

70. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:481.e1.
71. Filetti LC, Imudia AN, Al-Safi Z, et al. New onset delayed postpartum preeclampsia: different disorders? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:957.
72. Bigelow CA, Pereira GA, Warmley A, et al. Risk factors for new-onset late postpartum preeclampsia in women without a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:338.e1.
73. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1520.
74. Martin JN Jr, May WL, Magann EF, et al. Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1407.
75. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24.
76. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011; 377:219.
77. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29:294.
78. Berks D, Steegers EA, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1307.
79. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; 27:2257.
80. Shahul S, Rhee J, Hacker MR, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2D speckle-tracking imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:734.
81. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:506.
82. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:523.
83. Phelan JP, Yurth DA. Severe preeclampsia. I. Peripartum hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:17.
84. Clark SL, Greenspoon JS, Aldahl D, Phelan JP. Severe preeclampsia with persistent oliguria: management of hemodynamic subsets. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:490.
85. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1443.
86. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, et al. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57:85.
87. Nabatian S, Quinn P, Brookfield L, Lakier J. Acute coronary syndrome and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1204.

88. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, et al. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG* 2000; 107:1417.
89. Joyal D, Leya F, Koh M, et al. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med* 2007; 120:819.e13.
90. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:330.
91. Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:158.
92. Desai DK, Moodley J, Naidoo DP, Bhorat I. Cardiac abnormalities in pulmonary oedema associated with hypertensive crises in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:523.
93. Thornton CE, von Dadelszen P, Makris A, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30:169.
94. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543.
95. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147:943.
96. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr* 1990; 116:243.
97. Steinhäuslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995; 43:110.
98. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001; 55:436.
99. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:1076.
100. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20:516.
101. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999; 22:307.
102. Shidham G, Hebert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:8.
103. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:979.
104. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:66.
105. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24:588.

106. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:648.
107. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:320.e1.
108. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113:369.
109. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:519.
110. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2281.
111. Henao DE, Mathieson PW, Saleem MA, et al. A novel renal perspective of preeclampsia: a look from the podocyte. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1477.
112. Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110:831.
113. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987; 70:334.
114. Prieto JA, Mastrobattista JM, Blanco JD. Coagulation studies in patients with marked thrombocytopenia due to severe preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12:220.
115. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:S1.
116. Minakami H, Oka N, Sato T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1043.
117. Dani R, Mendes GS, Medeiros Jde L, et al. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:292.
118. Walters BN. Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30:117.
119. Swank M, Nageotte M, Hatfield T. Necrotizing pancreatitis associated with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2012; 120:453.
120. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci* 2008; 271:158.
121. Shah, AK, Whitty, J. Characteristics of headache in women with eclampsia. *Neurology* 1999; 52(Suppl 2):A285.
122. Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:308.
123. Dinn RB, Harris A, Marcus PS. Ocular changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:137.
124. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67:242.
125. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1291.

126. Carpenter F, Kava HL, Plotkin D. The development of total blindness as a complication of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66:641.
127. Sheehan, HL, Lynch, JB. Pathology of toxemia of pregnancy. Churchill and Livingstone, London 1973.
128. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:416.
129. Drislane FW, Wang AM. Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe pre-eclampsia. *J Neurol* 1997; 244:194.
130. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, et al. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 89:561.
131. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:166.
132. Zunker P, Ley-Pozo J, Louwen F, et al. Cerebral hemodynamics in pre-eclampsia/eclampsia syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:411.
133. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:435.
134. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96:950.
135. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:148.
136. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101:575.
137. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, et al. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155:203.
138. Eskild A, Romundstad PR, Vatten LJ. Placental weight and birthweight: does the association differ between pregnancies with and without preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:595.e1.
139. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004; 111:298.
140. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, et al. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta* 2014; 35:202.
141. Powe CE, Ecker J, Rana S, et al. Preeclampsia and the risk of large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:425.e1.
142. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1785.
143. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:818.

144. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:449.
145. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341:c2207.
146. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26:447.
147. Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, Fisher S. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:364.
148. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:125.
149. Ihle BU, Long P, Oats J. Early onset pre-eclampsia: recognition of underlying renal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:79.
150. Reiter L, Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:883.
151. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008;264:224–236.
152. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nakagawa T, Nishiyama A, Kawachi H, Shimizu F, Inagami T. Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli to hypertensive renal damage. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2495–2503.
153. Pavolotskaya A, McCombs G, Darby M, Marinak K, Dayanand NN. Sulcular sulfide monitoring: an indicator of early dental plaque-induced gingival disease. *J Dent Hyg*. 2006;80:11.
154. Cousin C, Bracquart D, Contrepas A, Corvol P, Muller L, Nguyen G. Soluble form of the (pro)renin receptor generated by intracellular cleavage by furin is secreted in plasma. *Hypertension*. 2009;53:1077–1082.
155. Yoshikawa A, Aizaki Y, Kusano K, Kishi F, Susumu T, Iida S, Ishiura S, Nishimura S, Shichiri M, Senbonmatsu T. The (pro)renin receptor is cleaved by ADAM19 in the Golgi leading to its secretion into extracellular space. *Hypertens Res*. 2011;34:599–605
156. Cruciat CM, Ohkawara B, Acebron SP, Karaulanov E, Reinhard C, Ingelfinger D, Boutros M, Niehrs C. Requirement of prorenin receptor and vacuolar H⁺-ATPase-mediated acidification for Wnt signaling. *Science*. 2010;327:459–463.
157. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2008;29:763–771.
158. Hering L, Herse F, Geusens N, Verlohren S, Wenzel K, Staff AC, Brosnihan KB, Huppertz B, Luft FC, Muller DN, Pijnenborg R, Cartwright JE, Dechend R. Effects of circulating and local uteroplacental angiotensin II in rat pregnancy. *Hypertension*. 2010;56:311–318.
159. Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, Letcher RL, Romney BM, Von Oeyon P, Papera S, Sealey JE, Laragh JH. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med*. 1980;68:97–104.
160. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31:47–58.

161. Nguyen G, Muller DN. The biology of the (pro)renin receptor. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:18–23.
162. Burckle CA, Jan Danser AH, Muller DN, Garrelds IM, Gasc JM, Popova E, et al. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006; 47:552–556.
163. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF. Danforth's *Obstetrics and Gynecology* 9th ed. 2003; 16:257-71
164. Watanabe N, Morimoto S, Fujiwara T, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by soluble (pro)renin receptor during the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun; 98(6):2528-35

8 ÖZET

Hipertansif ve Sağlıklı Gebelerde Pro(renin) Reseptör Genin Polimorfizmi

Amaç: Bu çalışmada gebelik sırasında kan basıncı yüksekliği ile komplike olan değişik hastalık komplekslerinde PRR gen polimorfizminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda takip edilen 24 adet preeklampsi+eklampsi, 20 adet kronik hipertansiyon, 20 adet gestasyonel hipertansiyon hastası ile birlikte 20 sağlıklı birey olmak üzere toplam 84 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hasta ve kontrollerden elde edilen kan örnekleri dondurularak daha sonra PPR gen polimorfizmi çalışması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılmıştır.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarına göre gebelikte hipertansif durumlarla komplike olan hastalardan kronik hipertansiyonu olan 20 hastanın 3'ünde (%15), gestasyonel hipertansiyonu olan 20 hastanın 3'ünde (%15) ve preeklampitik ve eklampitik 24 hastanın 2'sinde (%8.33) (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi saptandı. Gebeliği normotansif seyreden 20 sağlıklı gebede ise (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi saptanmadı. Bununla birlikte, çalışmamızın sonucunda kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon olan gebeler ile kontrol grubundaki gebeler arasında (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Kontrol grubunda hastalarda (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi saptanmamasına rağmen hipertansif grubu oluşturan hastalarda (Pro)renin reseptör gen polimorfizmi tespit edilme oranları düşük olduğu için kontrol grubu ile fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmadı. Bununla birlikte gebelikte hipertansif komplikasyon gelişen hastalarda (Pro)renin reseptör gen bozuklukları bir grup hastada hipertansif olayların gelişiminde rol alabileceğini göstermektedir. Çalışmanın bulguları istatistiki anlamlı farkı ortaya koymamış olsada, (Pro)renin reseptör gen polimorfizminin gebeliğin

hipertansif komplikasyonlarını öngörmeye kullanılabilişliğini göstermek için daha fazla hastanın katılımının olduğı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kan basıncı, polimorfizm, (Pro)renin reseptör.

9 SUMMARY

Pro(renin) Gene Polimorfizm: Hypertensive Pregnants via Healthy Pregnants

Purpose: In this study it was aimed to compare maternal PRR polymorfizm for different hypertensive disorders of pregnancy and normotensive controls.

Material and Method: A total of 84 pregnant women, after patient approval, are divided into 4 groups: 24 patients with preeclampsia or eclampsia, 20 patients with chronic hypertension, 20 patients with gestational hypertension, and 20 healthy control patients. For all groups blood is taken with tubes that include EDTA for DNA isolation. Reseptore genes are studied with DNA isolation kits Pro(renin).

RESULTS

As a result of our study, from patients complicated with hypertensive disorders in pregnancy; 3 patients from 20 (%15) in the chronic hypertension group, 3 patients from 20 (%15) in the gestational hypertensive group, 2 patients from 24 (%8.33) in the preeclampsia and eclampsia group (Pro)renin reseptor gene mutation was detected. According to pregnant women in the control group, pregnant women with chronic hypertension, preeclampsia, eclampsia, and gestational maternal hypertension in terms difference of (Pro)renin reseptor gene polymorphisms was not statistically significant. Despite (Pro)renin reseptor gene polymorphism was not detected in control group, the gene reseptor polymorphism rate detected in hypertensive group was low that's why the results were not statistically significant.

(Pro)renin reseptor gene polymorphism can be the cause of hypertensive disorders developing in pregnancy. Results of this study showed no statistically significant difference between the groups, but more studys with more participant are needed to show the effect of (Pro)renin reseptor gene polymorphism in hypertensive disorders.

Key words: :Blood pressure, polymorphism, (pro)renin reseptor.

10 EKLER



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırma Etik Kurulu**

Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

28.08.2013

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

“Hipertansif ve sağlıklı gebelerde pro(renin) reseptör genin polimorfizmi”adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe,amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Doç.Dr. K.Okhan AKIN
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad. Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA
	TELEFON	3569000/1117
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipertansif ve sağlıklı gebelerde pro(renin) reseptör genin polimorfizmi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.ÖZDEMİR HİMMETOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	GÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlensel ilaç çalışması	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	Uzmanlık Tezi	
	Diğer ise belirtiniz				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

ASLI GİBİ!

Zeliha ÖZBİLGE

Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Sekreteri

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

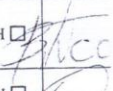
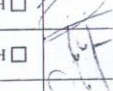
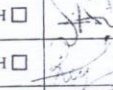
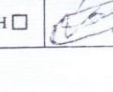
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:381	Tarih: 28.08.2013			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. K. Okhan AKIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. K. Okhan AKIN Bşk.	Biyokimya ve Klinik Biyokimya	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Op.Dr.Ömer Faruk Taner Bşk.Yrd.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr Deniz Erbaş	Fizyoloji	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mustafa N. İlhan	Halk Sağlığı, İş Ve Meslek Hastalıkları	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Mehmet Ali Ergün	Tıbbi Genetik	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mustafa Ark	Farmakoloji (PhD)	Gazi Üniv.Ecz.Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. Nermin Çapan	Göğüs Hastalıkları	Atatürk Göğüs Hst.Ve Göğüs Cer. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ülkü Yazıcı	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst.Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

ASLI GİRİZ
Zelina Özilge
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Baran Acar	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Derun Taner Ertuğrul	Endokrinoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Cem Hasan Razi	Çocuk Alerjisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Semih Değerli	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Reyhan Sönmez Özcan	Avukat	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin Tekin	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİ

Zeliha ÖZBİLGE
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırma Etik Kurulu Sekreteri

11 ÖZGEÇMİŞ

Adı : İrade

Soyadı : KATIPOVA

Doğum Yeri ve Tarihi : Özbekistan – 22.01.1983

Eğitimi :

2009 - ... : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı / Ankara

2006 - 2008 : Ulusal Onkoloji Merkezi Bışkek / Kırgızistan

2000 - 2006 : Kırgız Devlet Tıp Akademisi Bışkek / Kırgızistan

1990 – 2000 : Lise No 1 Bışkek / Kırgızistan

Yabancı Dil : Rusça, İngilizce

Bilimsel Etkinlikler ve Sempozyumlar :

1. II. Jinekolojik Onkolojik Cerrahide Video-Workshop (2011)
2. Her Yönüyle PCOS Kurs ve Sempozyumu (2013)
3. II. Ürojinekoloji’de Güncel Yaklaşımlar ve Cerrahi Uygulamalar Kursu (2013)
4. I. Ankara Jinekolojik Robotik Cerrahi Kursu (2013)
5. 11. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi & 5. Akdeniz Ülkeleri Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi (2013)
6. Eller Ameliyatta Laparoskopi Eğitimi Kursu (2013)
7. İnfertil Olgulara Yaklaşım Kursu (2014)
8. Temel Obstetrik Ultrasonografi Kursu (2014)
9. 12. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi & 6. Akdeniz Ülkeleri Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi (2014)

Bildiri Özetleri:

1. Plasenta Previa Ve Perkreatalı Hastaya Yaklaşım. İrade Katipova, Könül Mürsel, Nuray Bozkurt, Deniz Karçaaltıncaba, Haldun Güner. 11. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi & 5. FGOM Kongresi (2013)- Poster Sunum.
2. Meme Kanserinin Uterus Leyomyomuna Metastazı. Könül Mürsel, İrade Katipova, Merve Öztürk, İsmail Güler, Haldun Güner, Anıl Onan. 12. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi & 6. FGOM Kongresi (2014)- Poster Sunum.
3. Pelvik Kitlelerde Radyoterapi Öncesi Over Transpozisyonu. İrade Katipova, Merve Öztürk, Mehmet Anıl Onan, İsmail Güler, Könül Mürsel. 12. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi & 6. FGOM Kongresi (2014)- Poster Sunum.