



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELERDE OMENTİN-1
DÜZEYİ VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Hacer Özdemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA / 2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELERDE OMENTİN-1
DÜZEYİ VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Hacer Özdemir

Tez Danışmanı: Op. Dr. Tayfur Çift

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA / 2019

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bize bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren öncelikle klinik şefimiz Doç.Dr. Emin ÜSTÜNYURT'a, deneyimleri ve bilgi birikimini bizimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Op. Dr. Engin KORKMAZER'e, Doç. Dr. Muzaffer TEMUR'a, Yrd. Doç. Dr. Betül Dünder'a, Yrd. Doç. Dr. Nurhan Çelik'e ve aynı zamanda tezimin hazırlanmasında da katkıları olan tez danışmanım Sayın Op. Dr. Tayfur ÇİFT'e, eğitimimde kısa süreli ama büyük emeği geçen Doç Dr. Bülent Çakmak'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte birlikte çalışmaktan keyif aldığım, perinatoloji dalında bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Op. Dr. M. Özgür Akkurt, Op. Dr. Kaan Pakay, Jinekolojik ve Onkolojik Cerrahide bilgi ve deneyimlerini paylaşan Op. Dr. Elmas Korkmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte bilgi ve birikimlerini bizle paylaşan Op. Dr. M. Burak Akselim, Op. Dr. İltaç Akkurt, Op. Dr. Reşat Şaya, Op. Dr. Mustafa Demirhan, İ. Anıl Saygın ve tüm saygıdeğer uzmanlarıma, asistanlık sürecimde yanımda olan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. Sonay Öztaş, Dr. Esra Kartal, Dr. Gizem Durmaz, Dr. Tuğberk Güçlü, Op. Dr. Rampia Nizam, Op. Dr. İsmail Sağ, Op. Dr. S. Serkan Karaşin'e tezimin hazırlanmasında yardımını esirgemeyen Dr. Gülçin Serpim'e ve tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, tüm eğitim hayatımda desteklerini benden esirgemeyen saygıdeğer öğretmenlerim Ferda Şimşek ve Yusuf Şimşek'e, benden koşulsuz desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm zorluklara rağmen beni yetiştiren anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI.....	2
2.2. PREEKLAMPSİ.....	4
2.2.1. İnsidans ve risk faktörleri.....	6
2.2.2. Etiyopatogenez.....	7
2.2.2.1. Plasentanın anormal gelişimi.....	8
2.2.2.2. İmmunolojik nedenler	10
2.2.2.3. Genetik ve çevresel etmenler	11
2.2.2.4. Endotel disfonksiyonu.....	12
2.2.2.5. İnflamasyon ve sitokinler.....	15
2.2.3. Patofizyoloji ve klinik prezentasyon.....	15
2.2.3.1. Kardiovasküler sistem.....	16
2.2.3.2. Santral Sinir Sistemi ve Beyin.....	16
2.2.3.3. Hematopoetik Sistem.....	17
2.2.3.4. Böbrekler.....	18
2.3. OMENTİN-1	19
2.3.1. Omentin-1 molekülünün etki mekanizmaları	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

ACOG: The American Collage of Obstetricians and Gynecologist

AMPK: Aktivated Adenosine Monophosphate Kinase

eNOS : Endothelial Nitric Oxide Synthase

EVT: Ekstavillöz Trofoblast

HLA: Human Leukocyt Antigeni

ITLN-1: İntellektin-1

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

MHC: Majör Histecompatibility Complex

NK: Natural Killer Cell

NICU: Neonatal Yoğun Bakım İhtiyacı

PIGF: Placental Growth Factor

RAA: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

sFlt-1: Soluble Fms Like Tirozin Kinaz

sEng: Soluble Endoglin

TGF- β : Transforming Growth Factor B

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VKİ: Vücut Kitle İndeks

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Gebeliği komplike eden hipertansif hastalıklar

Tablo-2: Preeklampsi tanı kriterleri

Tablo-3: Preeklampsinin ağırlığını gösteren belirteçler

Tablo-4: Preeklampsiyle ilişkili olması muhtemel genler

Tablo-5: Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre demografik bilgileri ile kan basınçları değerlerine ilişkin karşılaştırma

Tablo-6: Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre gebelik sonuçlarına ilişkin karşılaştırma

Tablo-7: Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre demografik bilgileri ile kan basınçları değerlerine ilişkin karşılaştırma

Tablo-8: Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre kan değeri sonuçlarına ilişkin karşılaştırma

Tablo-9: Normatansif gebeler ile hafif ve şiddetli preeklampitik gebelerin kan sonuçlarına ilişkin karşılaştırma

Tablo-10: Çalışma gruplarında omentin-1 ile diğer değişkenler arasındaki spearman korelasyon analizi

Tablo-11: Preeklampitik Gebeler İçin Binominal Lojistik Regresyon Analizi

Tablo-12: Hafif Preeklampitik ve Şiddetli Preeklampitik Gebeler İçin Multinominal Lojistik Regresyon Analizi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil-1: Preeklampside anormal plasentasyon

Şekil-2: Spiral arterlerde anormal remodelling

Şekil-3: Preeklampside sistemik endotelyal disfonksiyon

Şekil-4: Flt-1 ve sFlt-1'in yapısı

Şekil-5: Obezitenin tetiklediği vasküler hastalıkların şematik modeli

Şekil-6: omentin-1'in endotel hücrelerine etkisi

Grafik 1: Grupların sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri için box plots

Grafik 2. Gruplarda Omentin-1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preeklampsisi tanısı alan gebelerdeki serum omentin-1 düzeyinin, normal gebeler ile karşılaştırılması ve bu molekülün patogenezdaki rolünün araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Haziran 2018- Eylül 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran gebeler dahil edildi. Preeklampsisi tanısı konulan 90 gebe çalışma grubunu, takiplerinde herhangi bir sorun olmayan 90 gebe de kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar omentin-1 düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaşları 18 ile 40 arasında değişen toplam 180 gebe değerlendirmeye alındı. Toplam yaş ortalaması $28,35 \pm 6,13$ idi (hasta grubunda $29,13 \pm 6,25$, kontrol grubunda $27,58 \pm 6,02$). Omentin-1 düzeyi preeklampsisi tanısı konulan grupta ortalama 63,10 Ng/ML, kontrol grubunda ortalama 64,85 Ng/ML, bulundu. Elde edilen omentin-1 düzeylerinin birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,005$).

Sonuç: Preeklampsisi tanısı konulan gebelerin serum omentin-1 düzeyleri, normotansif gebe ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsisi, Hipertansiyon, Omentin-1

ABSTRACT

Amaç: The aim of this study is to compare the serum omentin-1 levels of preeclampsia diagnosed pregnant women to normal pregnancies and to investigate the role of this molecule in pathogenesis..

Materials and methods: Volunteer pregnant women admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between June 2018 and September 2018 were included in this study. The study group consisted of 90 pregnant women diagnosed as preeclampsia and 90 pregnant women who did not have any problems in their follow-up. Groups were compared in terms of omentin-1 levels.

Results: A total of 180 pregnant women between the ages of 18 and 40 were evaluated. The mean age of the patients was 28.35 ± 6.13 (29.13 ± 6.25 in the patient group, 27.58 ± 6.02 in the control group). The mean Omentin-1 level was 63.10 Ng / Ml in the preeclampsia group and 64.85 Ng / Ml in the control group. There were no significant differences between the groups at the levels of omentin ($p > 0,005$).

Conclusion: Serum omentin-1 levels of 90 pregnant women with preeclampsia were not statistically different between the groups ($p > 0.005$).

Key words: Preeclampsia, Hypertension, Omentin-1

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsia, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize gebeliğin en ciddi yan etkilerinden birisidir. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir (1). Prevalansı %3 ile %8 arasında değişmektedir ve dünya çapında toplam 8,5 milyon kadını etkilemektedir (2).

İrk, yaş, parite, çoğul gebelik, obezite, önceki gebelikte preeklampsia öyküsü ve sistemik inflamasyon durumu gibi birçok klinik durum preeklampsinin gelişmesinde risk faktörü olarak tanımlanmıştır (3).

Plasentanın doğumu preeklampsia için bilinen tek tedavi şeklidir. Bu da plasentanın preeklampsia patogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Preeklampsinin gelişmesi için ilk adımın plasenta iskemisi ve hipoksi ile sonuçlanan yetersiz plasental sitotrofoblast invazyonu, bozulmuş trofoblast invazyonu ve yetersiz maternal spiral arter remodeling olduğu bilinmektedir (4). Bununla birlikte plasental iske mi her zaman preeklampsinin klinik belirtilerini oluşturmaz. Preeklampsinin patogeneze birçok moleküler mekanizma katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmalar, değişmiş anjiyogenik denge, sistemik enflamasyon, renin-anjiyotensin sisteminin disregulasyonu, plasental hipoksi ve iskemidir. Bu mekanizmaların birbirinden bağımsız hareket edip etmediği veya sinerjik etkiye sahip olup olmadığı bilinmemektedir (5).

Preeklampside, plasental iske mi sonucu dolaşıma yoğun bir şekilde inflamatuvar sitokinlerin salgılanması ile yaygın bir endotelial disfonksiyonu ve aktivasyonu tetiklenir. Bunun sonucunda da sistemik vasküler rezistanda artış ve hipertansiyon gelişir (6,7).

Yeni bir adipokin olan omentin, esas olarak visseral adipoz doku tarafından salgılanır (8). Omentin-1'in inflamasyona sekonder sentezlendiğini gösteren ve çeşitli mekanizmalarla vazodilatasyonda rol aldığını gösteren çalışmalar preeklampsinin patogenezinde omentin-1'in rol alabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, serum omentin-1 konsantrasyonunun normal gebelerde ve preeklamp tik gebelerde karşılaştırılması ve preeklampsinin şiddetinin omentin-1 konsantrasyonuna etkisi olup olmadığını saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Gebelerde hipertansiyon, maternal ve perinatal mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Gebelerin % 8- 15'inde görülmekte ve önemli bir gebelik komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır (9). Gebelikteki hipertansif durumlar intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon, intraserebral hemoraji, karaciğer veya akut böbrek yetmezliği gibi anne ve fetüsün morbidite ve mortalitesini arttıran çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır (10). Hipertansiyonla birlikte preeklampsi sendromu, tek başına ya da kronik hipertansiyon zemininde superempoze olan, en tehlikelidir. Gelişmiş ülkelerde, maternal ölümlerin %16'sı hipertansif hastalıklara bağlıdır. Bu oran diğer önde gelen ölüm nedenlerinden 3 kat daha fazladır (11).

2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI

Gebelikte hipertansiyon maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir. 2000 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program) çalışma grubu gebelerde görülen hipertansiyonu, hipertansiyonun başlangıç zamanlamasına göre sınıflandırmıştır (tablo-1) (12). Bu sınıflamaya göre 4 tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi- Eklampsi
3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
4. Kronik hipertansiyon

Tablo-1. Gebeliği komplike eden hipertansif hastalıklar

Gestasyonel hipertansiyon	• Kan basıncının ilk kez gebelikte sistolik kan basıncı için 140 ve üzeri veya diastolik kan basıncı için 90 ve üzeri olması ve proteinüri saptanmamış olması • Postpartum 12 haftadan önce kan basıncının normale dönmüş olması • Kesin tanı sadece postpartum konulabilir • Preeklampsinin diğer belirtileri ve semptomları olabilir (trombositopeni veya epigastrik ağrı gibi)
Preeklampsi	Minimum kriterler: • 20. gebelik haftasından sonra $\geq 140/90$ mm Hg ölçülen kan basıncı • 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ya da dipstick ile $\geq 1 +$ proteinüri saptanması Şiddetli preeklampsi kriterleri: • Kan basıncının $\geq 160/110$ mmHg olması • 24 saatlik idrarda ≥ 2 gr ya da dipstick ile $\geq 2+$ proteinüri saptanması • Serum kreatinin > 1.2 mg/dL eğer daha önceden yüksek olduğu bilinmiyorsa • Trombosit < 100000 • Mikroanjiopatik hemoliz - LDH artışı • ALT veya AST yüksekliği • Persistan baş ağrısı veya diğer serebral veya görsel bozukluklar • Persistan epigastrik ağrı
Eklampsi	• Preeklampsi olan bir gebede diğer nedenlerle açıklanamayan konvülziyon gelişmesi
Kronik hipertansiyon üzerine süperimpoze preeklampsi	• Gebeliğin 20. haftasından önce proteinüri olmayan hipertansif gebede yeni başlayan proteinüri (24 saatlik idrarda ≥ 300 mg) • Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artış veya trombositlerde ani düşüş (< 100.000)
Kronik hipertansiyon	• Kan basıncının gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce $\geq 140/90$ mmHg saptanması ya da • Hipertansiyonun ilk kez gebeliğin 20. haftasından sonra saptanması ve postpartum 12. haftadan sonra da devam etmesi

2.2. PREEKLAMPSİ

Preeklampsia neredeyse her organı etkileyebilen gebeliğe özgü bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Önceden kan basıncının normal olması koşuluyla 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan 2 ölçümde; sistolik kan basıncının 140 ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olduğu ve buna proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere preeklampsia tanısı konulur. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein, idrarda protein: kreatinin oranının 0.3 veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan protein (300mg/dl, 1+ dipstik) olması proteinüri olarak tanımlanmaktadır (12). Proteinüri olmayanlarda yeni başlangıçlı hipertansiyonla aşağıdaki parametrelerin olması da preeklampsia tanısı koydurur. Bunlar; trombosit sayısının <100000, renal hastalık yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun 2 katına çıkması veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dL üzerinde olması, karaciğer enzim konsantrasyonlarının normalin 2 katına çıkması (sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede medikal tedaviye cevap vermeyen ağrı olabilir), pulmoner ödem, serebral veya görme ile ilgili semptomların olmasıdır (13). Preeklampsinin tanı kriterleri tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo-2. Preeklampsia Tanı Kriterleri (13)

Kan basıncı	• 20. gestasyon haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi veya • 20. gestasyon haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması ve
Proteinüri	• 24 saatlik idrar örneğinde ≥ 300 mg proteinüri • Protein: kreatinin $\geq 0,3$ • Dipstick yöntem ile $\geq 1+$ protein

Ya da proteinüri yokluğunda, yukarıdaki tansiyon değerleriyle birlikte aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı;

Trombositopeni	• Trombosit sayısı $< 100.000/\mu\text{L}$
Renal yetersizlik	• Serum kreatinin düzeyinin $> 1,1$ mg/dL olması ya da serum kreatinin konsantrasyonunun renal hastalığın olmadığı durumlarda normalin iki katına çıkması
Kc fonksiyon bozukluğu	• Karaciğer transaminaz değerlerinin normal konsantrasyonlarının iki katına çıkması
Pulmoner ödem	
Serebral ve vizuel semptomlar	

Hipertansiyon ve proteinürinin şiddeti arttıkça preeklampsia tanısı da o derece kesinlik kazanır. Aynı zamanda bunlara eşlik eden bir dizi faktör de değerlendirilerek hastalığın şiddeti hakkında değerlendirme yapılabilir (11). Preeklampside hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan kriterler tablo 3'te gösterilmiştir. Bu bulgular ve semptomlar ne kadar şiddetliyse, ihmal etme olasılığı da o kadar azalır ve gebeliğin sonlandırılma gerekliliği de o kadar artar.

Tablo-3. Preeklampsinin ağırlığını gösteren belirteçler (11)

Anormallikler	Ağır olmayan	Ağır
Diastolik kan basıncı	<110 mm Hg	≥110
Sistolik kan basıncı	<160 mm Hg	≥160
Proteinüri	≤2 +	≥3 +
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozuklukları	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülziyon	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Serum transaminaz yüksekliği	Az	Belirgin
Fetal büyüme kısıtlılığı	Yok	Bariz
Akciğer ödemi	Yok	Var

Preeklampsi olan bir gebede konvülziyonların (başka nedenlere bağlanmayan) başlaması eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Eklamptik konvülziyon hayatı tehdit eden ölümcül bir komplikasyondur. Prenatal tanı ve tedavinin etkisiyle konvülziyon gelişimi azalmış, eklampsiye bağlı anne ölümleri artık çok nadir görülmektedir. Eklampsi genellikle baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı, göğüste kasılma hissi, endişe gibi uyarıcı belirtilerden önce gelir. Konvülziyonlar görünüşte stabil olan, kan basıncında belirgin bir yükselme olmadan aniden ve uyarı olmadan ortaya çıkabilir (15). Çoğu eklamptik nöbet doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra görülür. Çok nadir olarak doğumdan 48 saat sonra meydana gelen nöbetler de bildirilmiştir (16).

2.2.1. İnsidans ve risk faktörleri

Preeklampsi, sıklıkla genç ve nullipar gebeleri etkileyen bir sendrom olsa da ileri yaş gebeliklerde kronik hipertansiyon zemininden preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. İnsidansı ırk, etnisite ile ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta

mevsimsel olarak değişebilir (17). Yapılan çalışmalarda daha önce doğum yapmamış, nullipar gebelerde multipar gebelere göre preeklampsisi insidansı daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte ölü doğum riskinin multipar gebelerde nullipar gebelere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (18)

Maternal kilo ve preeklampsisi riski arasında ilişki progresiftir. Vücut kitle indeksi (VKİ) $>35 \text{ kg/m}^2$ gebelerde preeklampsisi insidansı, VKİ $<20 \text{ kg/m}^2$ olan gebelere göre belirgin artmıştır (11). Kronik hipertansiyon, önceki gebeliğinde preeklampsisi öyküsü, pregestasyonel diabetes mellitus, çoğul gebelik ve önceki gebeliklerde kötü sonuç (intrauterin büyüme kısıtlılığı, ablasyo, fetal ölüm) varlığında da preeklampsinin insidansı artar (19).

Hipertiroidi, hiperemesis, epilepsi, Afrika ve Amerika kökenli olmak, vasküler hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, yüksek rakım, preeklampsile ilişkilendirilen diğer risk faktörleri arasındadır. Faktör-5 Leiden mutasyonu, homozigot MTRR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) gen mutasyonu, hiperhomosistinemi, antifosfolipid antikor varlığı ve trombofilinin arttığı birçok hastalıkta risk artmıştır (20). Kontrasepsiyon yöntemi olarak bariyer yöntemi kullanan kadınlarda risk artmaktadır. Partner değişimi veya gebelik öncesi seksüel aktivite süresinin uzun olması ise preeklampsisi açısından koruyucu olduğu görülmüştür (21).

2.2.2. Etyopatogenez

Preeklampsinin etyolojisi ve patofizyolojisi yapılan birçok çalışmaya rağmen hala net olarak açıklanamamıştır. Gebeliğinde,

- İlk kez koryon villusları ile karşılaşanlar,
- İkiz gebelik ve mol hidatiformda olduğu gibi çok fazla koryon villus ile karşılaşanlar,
- Daha önce böbrek veya kardiyovasküler hastalığı olanlar,
- Gebelik sırasında hipertansiyon gelişimi için genetik yatkınlığı olanlar, preeklampsie karşı daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11).

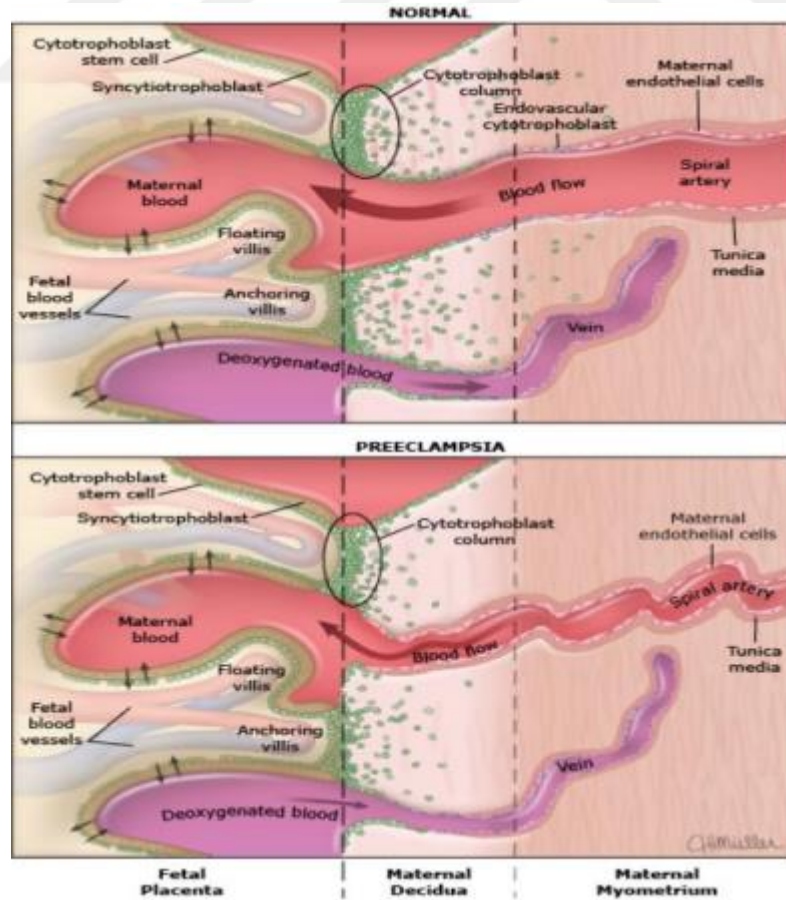
Preeklampsisi patofizyolojisi için öne sürülen hipotezlerden özellikle erken gebelik döneminde bozulmuş plasental fonksiyon üzerinde durulmaktadır. Hamileliğin erken dönemlerinde plasental vaskülarite oluşumunda meydana gelen bozukluklar sonucu plasental hipoperfüzyon/hipoksi meydana gelir. Meydana gelen hipoksi

antianjiogenik faktörlerin salınmasını sağlayarak hipertansiyon ve diğer son organ disfonksiyonu bulgularına neden olur. Bununla birlikte, anormal plasental gelişimi neyin tetiklediği ve bunu takip eden olaylar kaskatı bilinmemektedir (22). Patofizyolojide rol alan etkenler arasında ;

- Plasentanın anormal gelişimi
- İmmunolojik nedenler
- Genetik ve çevresel etmenler
- Sistemik endotelial disfonksiyon
- İnflamasyon ve sitokinler yer almaktadır.

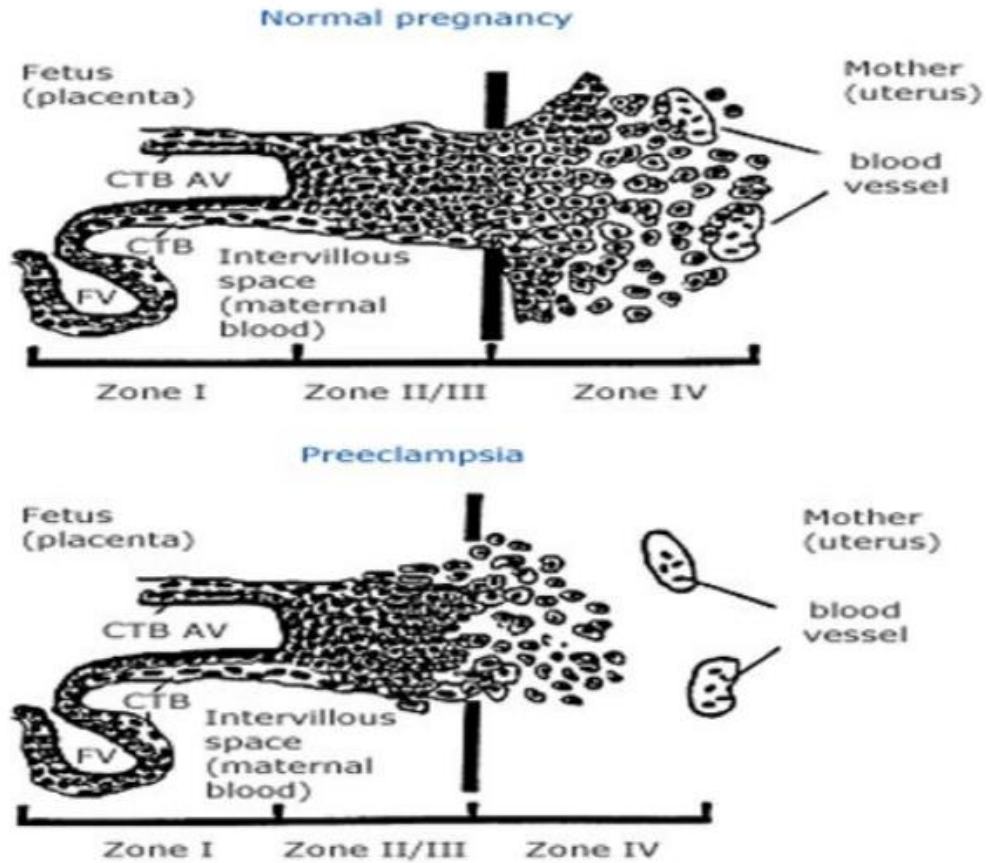
2.2.2.1. Plasentanın anormal gelişimi

Preeklampsia gelişimi için plasental dokunun varlığı şarttır. Preeklampsinin tek tedavi yöntemi plasentanın çıkarılmasıdır. Preeklampsi gebelerden elde edilen plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin anormal olduğu görülmüştür (Şekil-1) (23).



Şekil 1: Preeklampside anormal plasantasyon

Sağlıklı gebeliklerde, plasentadaki sitotrofoblast hücreleri, desidua ve myometriuma doğru, maternal spiral arterlerin, endotel ve muskuler tunika media tabakalarını invaze ederek göç etmektedir. Bu invazyon ile spiral arterler endotelyumlarının ve kas liflerinin çoğunu kaybeder (24). Bunun sonucunda spiral arterler, gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlamak için, daha geniş kapasiteli, düşük dirençli ve düşük basınçlı uteroplasental damarlara dönüşerek gebelik öncesi boyutlarına göre 4-6 kat daha fazla genişlerler (Resim-2) (25). Uterusun diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında, plasentaya olan kan akımı büyük ölçüde kolaylaşır (26). Preeklampitik gebelerde ise, spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon görülür. Damar çevresinde intertisyel dokuda çok hücreli, damara invaze olamamış trofoblastların sayısında artış olduğu saptanmış, spiral arter duvarları kalın ve lumen içinde tromboz ve aterosklerotik plakları gözlenmiştir (23).



Şekil-2: Spiral arterlerde anormal remodelling

Yetersiz trofoblastik invazyonun tam olarak nedeni hala bilinmemektedir. Yetersiz invazyonun nedeni olarak, interstisyel trofoblastların invaziv karakter kazanmadan erken olgunlaşması olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (27). İntegrinler, VE-cadherin, matriks metalloproteinazlar gibi adezyon moleküllerinin trofoblastların invaziv karakter kazanmasında rol oynar. (28). Ayrıca çeşitli sitokinler, örneğin TGF- β ve TNF- α , trofoblast invazyonunu engelleyerek trofoblastların invaziv karakter kazanmasında etkilidir (29). Trofoblastik invazyondaki bozulmalar ve maternal spiral arterin yeniden yapılanmasında ki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (5).

Hipoksi, anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi sonucunda plasentadan maternal dolaşıma çeşitli faktörler salınmakta, maternal endotelial hücre fonksiyonu değişmekte ve preeklampsinin karakteristik sistemik bulguları ortaya çıkmaktadır (30).

2.2.2.2. İmmunolojik nedenler

Maternal arayüzünde bağışıklık yanıtındaki değişikliklerin preeklampsiye nasıl yol açabileceğine dair araştırmalar, plasental ve maternal hastalık arasındaki bağlantıyı ele almaktadır. Sınıflandırılmamış insan lökosit antijeni HLA-G (human leukocyte antigen) normal plasental dokulardan eksprese edilir ve immunolojik olarak yabancı plasentaya maternal bağışıklık cevabının düzenlenmesinde rol oynar (31, 32). Preeklampsi ile komplike olan gebeliklerden elde edilen plasental dokulardan daha az HLA-G proteini veya farklı HLA-G proteinlerini eksprese edebilir, bu da plasentaya karşı maternal toleransın bozulmasına neden olur (33). Sitotrofoblastlarca ortaya koyulan insan lökosit antijeni (HLA-G) muhtemelen plasentayı rejeksiyondan korumaktadır (32).

Yapılan çalışmalarda preeklampside plasenta ve maternal dolaşımda inflamatuvar sitokin düzeyleri, doğal öldürücü hücreler ve nötrofil aktivasyonunu arttığı gösterilmiştir (34).

Preeklampside kompleman faktörleri C3-C4 komponentlerinin de azalmış olarak bulunması kompleman kullanılmasının arttığına bir göstergesi olarak kabul edilebilir (35).

2.2.2.3. Genetik ve çevresel etmenler

Preeklampsi multifaktöryel poligenik bir hastalıktır. Ailede preeklampsi öyküsü bulunan primigravid bir gebelerde preeklampsi riski 2-5 kat artmıştır (36-37). Yapılan bir çalışmada preeklampitik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20 ile %40, kızkardeşlerinde %11 ile %37 ve ikiz 15 çalışmalarında %22 ile %47 arasında olduğunu belirtmiştir (11). Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren gebelerde preeklampsi gelişme riski 7 kat artmış bulunmuştur (3). Preeklampsiyle ilişkili olabileceği düşünülen yüzlerce gen mevcuttur. Preeklampsiyle pozitif ilişki olabilecek genler Tablo 3’de listelenmiştir (11).

Preeklampsi eğiliminin 18. Kromozomdaki fetal genler ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (38). Preeklampsi riski, fetal kromozom anomalilerinde ve mol hidatiform da artmıştır (39,40). Anneye ait genler dışında, paternal genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsi riski preeklampitik annelerden doğan babaların çocuklarında da artmış olarak bulunmuştur.

Tablo-4. Preeklampsiyle ilişkili olması muhtemel genler

GEN	FONKSİYON
MTHFR	Metilen tetrahidrofolaz redüktaz
F5 (Leiden)	Faktör 5 leiden
AGT	Anjiotensinojen
HLA	İnsan lökosit antijeni
NOS3	Endotelial nitrik oksit
F2	Protrombin
ACE	Anjiotensinojen konverting enzim
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein
LPL	Lipoprotein lipaz
SERPINE1	Serin peptidaz inhibitörü

Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile ilişkili faktörlerin önemli rolü vardır. Beslenmenin preeklampsi üzerine etkisine dair birçok hipotez olsa da bunlar üzerine çok az çalışma yapılmıştır. İkinci ve üçüncü trimesterde verilen vitamin C ve vitamin E desteğinin preeklampsi gelişme riskini azalttığını bildiren

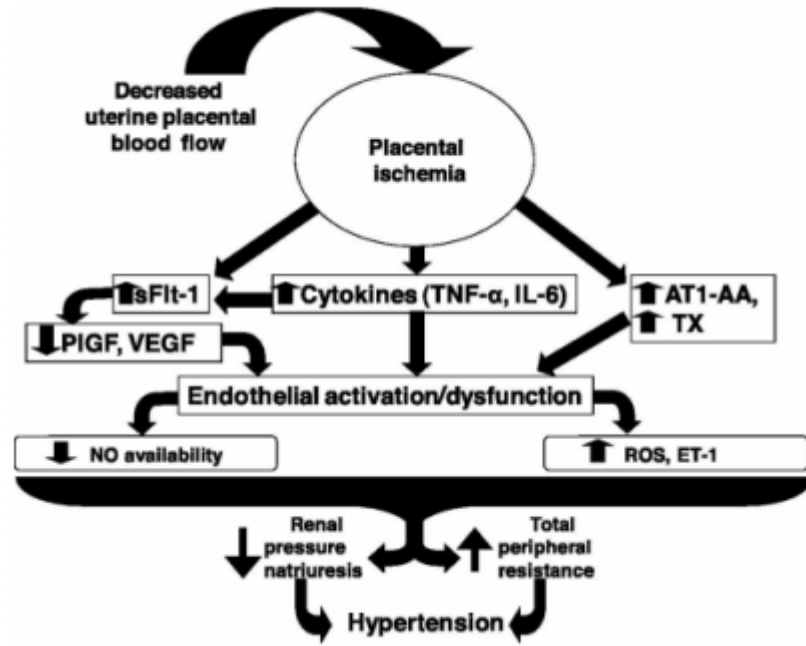
yayınlar olsa da rutin antioksidan replasmanının preeklampsiyi önlediği yönünde yeterli kanıt bulunmamaktadır (41-42). Diyetle düşük kalsiyum alanların diyetine kalsiyum ilavesi yapıldığında perinatal mortaliteyi düzelttiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (43).

Günümüzde preeklampsiyi önlemede düşük doz aspirin profilaksisi kabul gören bir uygulama olmakla birlikte aspirin üzerine çalışmalar devam etmektedir.

2.2.2.4. Endotel disfonksiyonu

İnflamatuvar değişikliklerin birçok yolla hatalı plasentasyona neden olduğu düşünülmektedir. İskemik değişikliklerin veya herhangi bir uyarıya bağlı olarak salgılanan plasental faktörlere yanıt olarak olaylar zinciri başlar ve antianjiogenik ve metabolik faktörler ile diğer inflamatuvar araçlar endotel hücre hasarına neden olur (11).

İntakt endotel, antikoagülan etkiye sahiptir. Ve endotel hücreleri nitrik oksit salgılayarak damarın düz kas hücrelerinin agonistlere karşı yanıtını azaltır. Zarar görmüş ya da aktive olmuş endotel hücreleri daha az nitrik oksit üretir ve pıhtılaşmayı tetikleyen ve vazopressörlere duyarlılığı arttıran maddeler salgırlar. Endotel hücre fonksiyon bozukluğu maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir(44). Aktive olan nötrofiller içeriğinde subendotelyal matriksi ve endotelyal hücre bütünlüğünü zedeleyebilecek elastaz ve proteazlar vardır. Ayrıca, membran lipid peroksidasyonuna, endotelyal hücre lizisine ve vasküler permeabilite artışına sebep olan toksik oksijen serbest radikaller de salınır (45). Vasküler hasara, makrofajlar, T-lenfositler, aktive olan kompleman ve koagülasyon sistemi ile trombositlerin etkileşimi katkıda bulunmaktadır (Şekil-3).



Şekil-3: Preeklampside sistemik endotelyal disfonksiyon

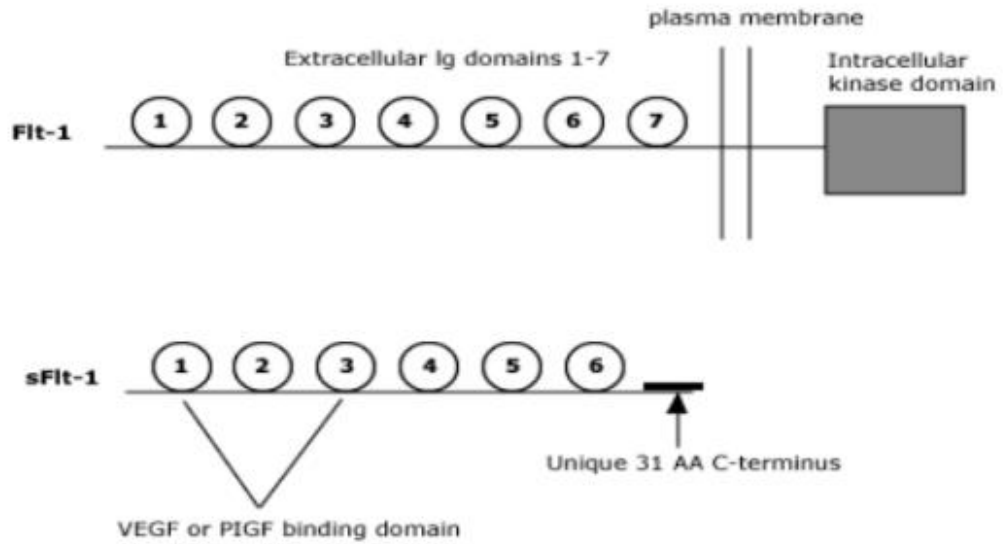
Endotelyal disfonksiyon sonucu prostaglandin I₂ (PGI₂) salınımı azalır ve subendotelyal kollagenin açığa çıkması tromboksan A₂ (TX A₂) salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. Tromboksan A₂ lehine bozulmuş, PGI₂/ TX A₂ dengesi preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstriksiyon ve hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunur (46). Normal gebelerde, vazopressörlere karşı bir direnç artışı vardır. Preeklampsili gebelerde ise norepinefrin, anjiyotensin II ve vazopressin gibi vazopressörlere karşı duyarlılığın artmış olduğu açıkça gösterilmiştir (11). Normal gebelikte vazopressör yanıtı kısmen prostaglandin sentez aracılığı ile sağlanmaktadır. Preeklampside endotelyal PGI₂ üretiminin azalması ile anjiyotensin II infüzyonuna duyarlılık artar ve vazokonstriksiyon oluşur (47).

Nitrit oksit (NO), endotel hücreleri tarafından NO sentaz tarafından L-argininden sentezlenen vazodilatator bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nin yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampitik kadınlarda, NO yıkım ürünlerinin arttığı ve uteroplazental üniteye azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). PGI ve NO yokluğunda, endotel hasarı ile ortaya çıkan trombosit aktivasyonu oluşmakta ve

böylece spiral arterlerdeki endotel hasarı ile trombositlerin yapışması ve agregasyonu meydana gelmektedir.

Gelişmekte olan plasenta tarafından çeşitli proanjiojenik (vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PlGF)) ve antianjiojenik faktörler (sFlt-1, sEng) salınır. Bu faktörlerin dengesi normal plasental gelişimi için önemlidir. Preeklampsi gelişimine yönelik gebelerin maternal dolaşımında anti-anjiojenik faktörlerin artması bu dengeyi bozmakta ve endotel hücre hasarına neden olmaktadır.

Soluble Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) plasentadan üretilen bir proteindir (şekil-4). sFlt-1 etkisini VEGF ve PlGF reseptörlerine bağlanarak gösterir. sFlt-1 düzeyinin artışı, VEGF ve PlGF düzeylerini azalmasına ve endotel hücre fonksiyonunda bozulmaya neden olur (49). sFlt-1 artış miktarı, hastalığın şiddeti ile orantılıdır (50).



Şekil-4: Flt-1 ve sFlt-1'in yapısı

Endolgin TGF- β ailesinin yardımcı reseptörü olup plasenta kaynaklı bir moleküldür. Endolginin solüble formu olan Soluble endolgin (sEng) endotel reseptörlerine bağlanarak çeşitli TGF- β izotoplarını inhibe eder ve endotelde NO'e bağlı vazodilatasyonu azaltır (56). sEng ile sFlt-1 arasındaki kesin ilişki bilinmemekle birlikte hem sEng hem de sFlt-1'in maternal sendromun patogenezeine ayrı mekanizmalarla katkıda bulunur (52). Preeklampitik gebelerde bu iki molekülün düzeyi artmış olduğu bulunsa da bu annelerin fetüsleri hem sEng hem de sFlt-1'in yüksek dolaşım konsantrasyonlarına sahip değildir (56). Fetüsler yüksek konsantrasyonlarda

anti-anjiyojenik faktörlere maruz kalmadığından, proteinüri veya hipertansiyon yaşamadığını düşünülmektedir.

2.2.2.5. İnflamasyon ve sitokinler

Gebelikte uterus perfüzyonunda azalma preeklampsinin temel noktalarından birisidir. Hipoksiye cevap olarak artan inflamatuvar sitokinler kardiyovasküler ve renal disfonksiyon ile ilişkilidir (54). Sağlıklı gebelikte ilk trimesterde TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) düşüktür. Preeklampitik kadınlarda plasental dokularda TNF- α antijeni ve mRNA düzeyleri artmıştır (55). TNF- α 'nın

- İnsülin sinyalizasyonunu bozabileceğinden, lipoprotein lipazı inhibe edebilir,
- PAI-1'i (Plazminojen aktivatör inhibitörü) indükleyebilir ve
- Doğrudan endotelial disfonksiyona katkıda bulunabilmesi bu sitokin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (56).

Gebe sıçanlarda yapılan çalışmada IL-6'nın kronik infüzyonunun renin anjiotensin sistemini (RAS) uyardığını gösterilmiştir (54).

Doğal öldürücü (NK) hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar doğal bağışıklığın araçlarıdır. Makrofajlar ve dendritik hücreler uterustaki ana antijen sunan hücrelerdir ve embriyonun reddedilmesini önlemek için immün yanıtın adaptasyonunu kolaylaştırırlar (57). Preeklampitik gebelerdeki plasentalarda makrofaj ve dendritik hücrelerin sayısında artış saptanmıştır (57, 58). Ayrıca preeklampsili kadınların plasentalarında sitokinlerin konsantrasyonunda, makrofajları yakalayabilen moleküller ve dendritik hücrelerde bir artış bulunmuştur (58). Preeklampitik plasentalarda sitokinler, makrofajlar ve dendritik hücrelerin sayısının artışı preeklampsili patogenezinde inflamatuvar bir ortamın ortaya çıktığı hipotezini desteklemektedir (58).

2.2.3. Patofizyoloji ve klinik prezentasyon

Preeklampsi bir multisistemik hastalıktır ve öncelikle kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve genito-üriner sistemi etkilese de preeklampside bir şekilde tüm sistemler belli bir derecede etkilenirler.

2.2.3.1. Kardiovasküler sistem

Preeklampsi, hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir. Hipovolemi, vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Plazma volümü, preeklampitik gebelerde normal gebelere göre % 9 azalmıştır ve hatta bazı ağır olgularda % 30- 40'a kadar azaldığı da görülmüştür (59). Pulmoner ödem olmayan preeklampitik gebelerde santral ven basıncı ve pulmoner kapiler basınç normaldir. Plazma volümü azalmasına rağmen santral ven basıncı ve pulmoner kapiler basıncın normal olması, intravasküler volümün santral sirkülasyona yönelmesi sonucu normal kardiyak dolum basıncının sağlanması ile mümkün olmaktadır (60).

Preeklampitik bir hastada belirli bir düzeyde santral venöz basınç sağlamak amacı ile pulmoner ödeme yol açabileceğinden bolus halinde çok sıvı verilmesi zararlıdır. Çünkü kolloid osmotik basınç, normal gebelerde azalmış albumin konsantrasyonuna bağlı olarak zaten düşüktür. Ancak preeklampitik gebelerde bu düşüklük çok belirgindir. Normal gebelerde 22 mmHg iken preeklampitiklerde 18 mmHg civarındadır (61). Damar permeabilitesinin arttığı, intravasküler sıvının ve proteinin interstisyel sahaya kaçışının mevcut olduğu preeklampitik gebelerde, pulmoner ödem riskini belirgin artmıştı.

2.2.3.2. Santral Sinir Sistemi ve Beyin

Preeklampsiye konvülzyonların eşlik etmesi eklampsi olarak tanımlanmaktadır ve maternal mortalitenin önemli bir nedenlerinden birisidir. Diğer merkezi sinir sistemi bulguları arasında, baş ağrısı, görme bozukluğu, bulanık görme, skotoma ve nadiren kortikal körlük yer alır.

Eklampsinin patogenezi tartışmalıdır. Patogeneizde koagülopati, fibrin birikimi ve hipertansif ensefalopati olduğu düşünülmektedir. Hipertansif ensefalopatinin patogeneizde etkili olduğu düşünülse de yapılan çalışmalarda birçok konvülsiyonları olan kadın sadece hafif veya orta derecede hipertansiyona sahip olduğu görülmüştür. Bununla birlikte eklampside vazokonstriksiyon seçici olabilir. Doppler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda, periferik vazokonstriksiyonun daha az belirgin olduğu durumlarda bile şiddetli serebral vazospazmın ortaya çıkabileceği görülmüştür (62,

63). Diğer taraftan vazospazm, küçük kanama odakları, mikroinfarktlar, tromboz ve serebral ödemin de eklampside rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (64).

2.2.3.3. Hematopoetik Sistem

Preeklampside özellikle, ağır olgularda pıhtılaşma bozuklukları belirgindir. Preeklampside hiperkoagülibite, normal gebelikte mevcut olan hiperkoagübilitenin belirgin olarak daha da artması ile kendini gösterir. Protrombin zamanında uzama, bazı pıhtılaşma faktörlerinin (II, V, X) aktivasyonunda artış ve fibrinojen miktarında azalma gözlenebilir. Koagülasyon ile oluşan fibrinin plazmin ile yıkımı sonucu, dimeric (D-dimer v.b.) yıkım ürünleri açığa çıkar.

Preeklampsili olgularının %15-30'unda trombositopeni gelişir. Ağır preeklampsili olgularında, 100.000/ml ve altında trombositopeniye sıklıkla rastlanır. Trombositlerden salgılanan beta-tromboglobulinlerde artma, trombosit yarılanma ömründe kısalma görülebilir ve megatrombositler periferik kanda saptanabilir (65). Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde çekirdek yapılarındaki farklılığa göre şizosit ve ekinosit olarak isimlendirilen hücrelerde artış görülmüş, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.

Ağır preeklampsili ve eklampsili olgularının yaklaşık %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır. Preeklampside DİK'in patogenezinde vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Bunu vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması desteklemektedir (66). Hemoliz, vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi sonucu meydana gelir.

HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) sendromu ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların %5-10'unda gözlenen hemoliz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve trombositopeniyi içeren bir klinik tablodur. Hemoliz, mikroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesidir ve eritrositlerin endotel hasarı olan küçük damarlardan geçişi sırasında yıkıma uğraması sonucu oluşur. Karaciğer sinüsoidlerinde fibrin benzeri madde birikimi ve perfüzyon bozukluğu sonucu periportal ve fokal parankim hücre nekrozu ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenir.

İntravasküler trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ise trombosit yıkımı ve trombositopeniye yol açar.

HELLP Sendromu ile preeklampsia arasında yakın bir ilişki bulunsa da bu sendromun %16'sında hipertansiyon hafif, %15'ine ise hipertansiyon eşlik etmeyebilir (67). Benzer olarak proteinüride bazı vakalarda bulunmayabilir. HELLP Sendromu %80 vakada antepartum dönemde gözlenir ve preeklampsiden farklı olarak beyaz ırk ve multiparlarda daha sık rastlanır.

HELLP Sendromu kriterleri 4 parametre içermektedir (68):

- 1) Düşük trombosit sayısı $< 100000 \text{ mm}^3$
- 2) Hemoliz: anormal periferik yayma, LDH $> 600 \text{ IU/L}$
- 3) AST ve/veya ALT $\geq 70 \text{ IU/L}$
- 4) Bilirubin düzeyinde artma $\geq 1,2 \text{ mg/dl}$

HELLP Sendromunda tedavi gestasyonel yaştan bağımsız olarak doğumun gerçekleştirilmesidir.

2.2.3.4. Böbrekler

Preeklampside glomerüller genişlemiştir. Bu genişleme esas olarak kapiller üzerinde gelişen intrakapiller hücrelerin hipertrofisi sonucu meydana gelmektedir. Preeklampsinin karakteristik özelliği olan bu renal lezyon, glomerüler endotelyozis olarak adlandırılmaktadır (69). Glomerülopati sonucu, büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı geçirgenliğin artması sonucu proteinüri gelişir. Proteinürinin derecesi ile glomerüllerdeki histolojik bozulmanın ve hipertansiyonun çok yakın ilişkisi vardır. Fraksiyonel ürik asit klirensi azalması ile hiperürisemi görülür. Proteinüri geç gelişebilir ve bazı gebeler proteinüri ortaya çıkmadan önce doğum yapabilir veya eklampatik konvülsiyon geçirebilirler (70).

Preeklampside hem glomerüler filtrasyon hızı hem de böbrek kan akımı azalır. Bunun sonucunda glomerular filtrasyon fraksiyonunda azalma olur. Morfolojik değişiklikler belirgin olsa da fraksiyonundaki azalma minimaldir. Gebelikte böbrek fonksiyonu normalde % 35 - % 50 arttığından, preeklampsili kadınlarda kreatinin düzeyleri hala hamilelik için normalin üst sınırlarının altında kalabilir (0.8 mg / dL).

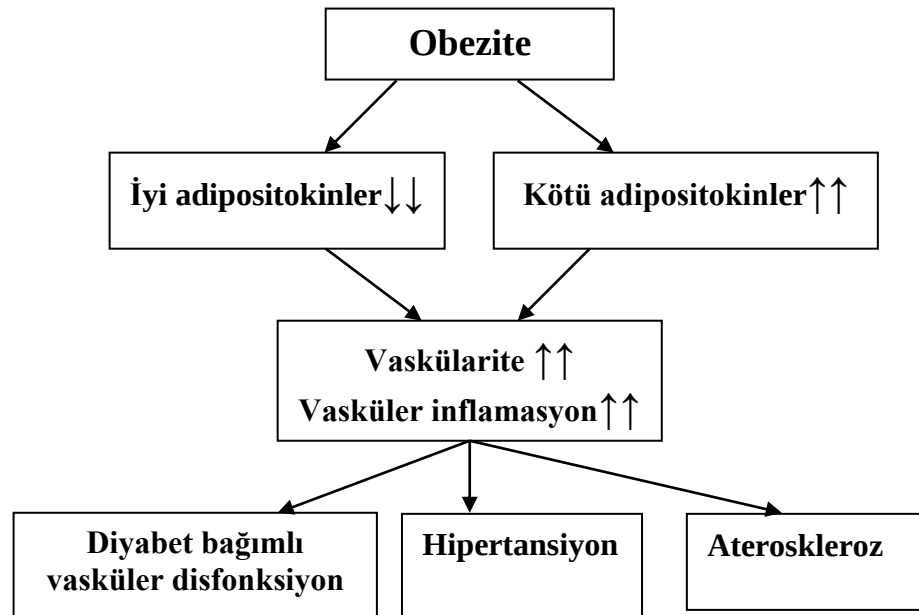
Oligüri ise preeklampsinin ağırlığı ile paraleldir. 24 saatteki idrar çıkışının 400 ml'den az olduğu oligüri durumunda intravasküler volüm değerlendirilmelidir. Renal

yetmezlik çok nadiren gözlenir. Doğum sonrası genellikle renal fonksiyonlarda tam bir iyileşme görülür. Ancak bilateral renal kortikal nekroz meydana gelmişse, böbrek yetmezliği kalıcı olabilir.

Preeklampside kalsiyum düzenlenmesinden sorumlu hormonlarda (1,25-dihidroksivitamin D, paratiroid hormon) değişiklikler de mevcuttur. Bu değişiklikler sonucunda normal gebelikte gözlenen artmış idrar kalsiyum atılımının aksine, hipokalsiüri ile ilişkilidir (71).

2.3. OMENTİN-1

Ekstra enerjinin depolanmasında görev alan yağ dokusu son zamanlarda adipositokin olarak adlandırılan çeşitli sitokinleri salgılayan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Adipositokinler iyi adipositokin ve kötü adipositokin olarak iki gruba ayrılmıştır. Obez olgularda, iyi adipositokinlerin kan konsantrasyonları azalabilirken, TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 gibi kötü adipositokinler de artabilir. Bu iki tipteki adipositokinler arasındaki denge, diyabetle ilişkili vasküler disfonksiyon, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi obezite ile ilişkili vasküler komplikasyonları önleyerek veya şiddetlendirerek vasküler sistemi etkileyebilir (72) (Şekil-5).



Şekil-5: Obezitenin tetiklediği vasküler hastalıkların şematik modeli

Son zamanlarda, klasik adipositokinlere ek olarak, omentin, visfatin, nesfatin, vaspin ve chemerin olarak adlandırılan yeni adipositokinler keşfedilmiş ve bunlar iyi adipositokinler grubunda yer almaktadır.

Omentin, adipoz dokularında insülin duyarlılığı olan 313 aminoasitten oluşan yeni bir adipositokindir. Omentin, visseral adipoz dokulardan subkutanöz yağ dokulara göre daha fazla eksprese edilir (74).

Omentin geni, birkaç popülasyonda tip 2 diyabet ile ilişkisi olan 1q22-q23 kromozomal bölgesinde yer alır (75). Bu gen lokalizasyonu omentinin aynı zamanda insanlarda tip 2 diyabet duyarlılığı için aday bir gen olabileceğini de düşündürmektedir. (76). Daha sonra yapılan çalışmalar omentinin, adipositlerde insülin aracılı glukoz alımını artırabildiğini, omentinin esas olarak visseral olarak değil subkutanöz yağ dokusunda eksprese olduğunu göstermiştir (74).

Omentinin, Omentin-1 ve Omentin-2 olmak üzere 2 homolog izoformu mevcuttur (77). Omentin molekülünün biyolojik aktivitesi tam anlaşılamamış olsa da, omentin-1 molekülünün önemli bir izoformu, aşırı kilolu veya obez, bozulmuş glukoz regülasyonu ya da Tip 2 Diyabetes mellitus olan insanların plazmasında konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar omentin-1 düzeyinin leptin, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, açlık insülin düzeyi ve homeostasis model 25 assessment (HOMA) indeksi ile negatif yönde korelasyon, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) ile pozitif yönde korelasyon olduğu göstermiştir. Ayrıca omentin-1 molekülünün birçok kronik iltihabi hastalıkla ilişkili olduğu da bildirilmiştir (78).

2.3.1. Omentin-1 molekülünün etki mekanizmaları

Omentin;

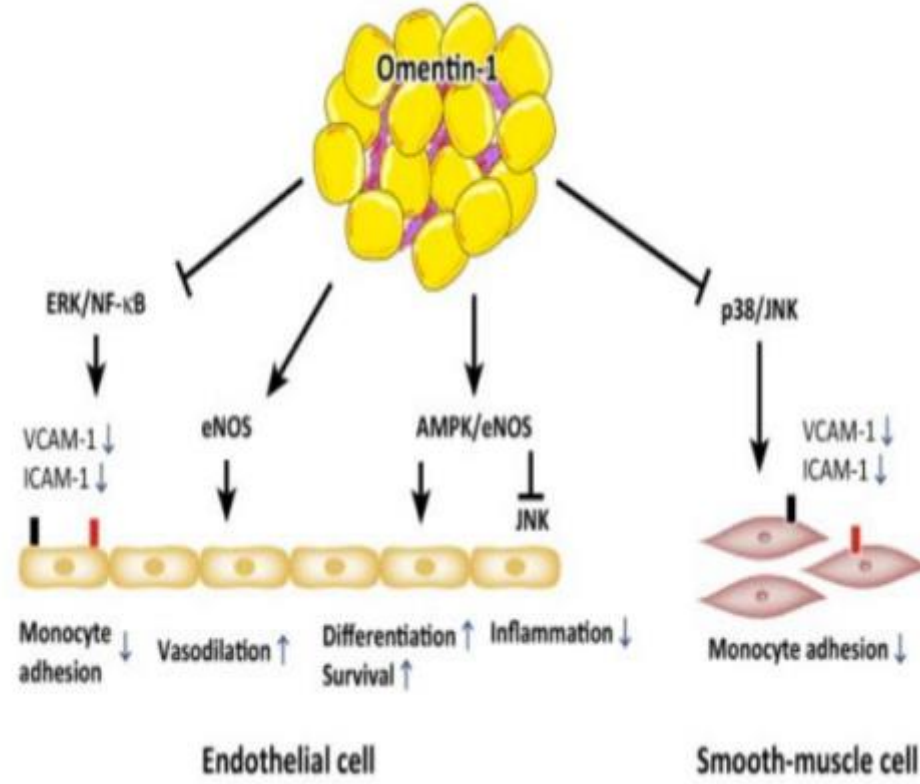
Kan düzeyleri obezitede düşer (78).

İnsülin etkisini güçlendirmektedir (81).

Vasküler endotelial hücrelerde proinflamatuvar moleküllerin TNF-a aracılı indüksiyonunu inhibe edebilirler (72).

Endotel hücrelerinin migrasyonunu ve anjiogenezi invitro olarak azaltmaktadır (Şekil-6) (79).

Fetal büyümeye etkisi vardır (80).



Şekil-6: omentin-1'in endotel hücrelerine etkisi

Normal kilolu insanlara kıyasla, obez ve aşırı kilolu kişilerde serum omentin-1 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Obezlerde omentin-1' in gen ekspresyonu azalması bu sonuca neden olmaktadır. Omentin-1' in obezite ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda olumlu etkileri belirlenmiştir. Kandaki omentin-1 düzeyleri adiponektin ve HDL ile pozitif ilişkili bulunurken BMI, bel çevresi, insülin direnci, trigliserit ve leptin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca kadınlarda da erkeklerle göre daha yüksek serum omentin-1 düzeyleri saptanmıştır (78).

Rekombinant omentin-1' in in vitro koşullarda eklenmesi ile insülin aracılı glukoz alımının hem subkutan, hem de omental adipositlerde arttığı gösterilmiştir. Omentin-1' in bu etkisinde Akt/protein kinaz B yolağının rol oynadığı ileri sürülmüştür (72). Akt serin/treonin protein kinazdır. Glukoz metabolizması, hücre çoğalması ve apoptoz gibi önemli hücresel olaylarda ikinci haberci olarak rol oynamaktadır.

Omentin-1 Akt/protein kinaz B'yi aktive ederek insülin sinyal iletisini güçlendirmekte, ve bu yolla adipositlere glikoz transportunu arttırmaktadır (81).

Omentin-1' in antiinflamatuvar etkili olduğu da gösterilmiştir. TNF- α ile uyarılan siklooksijenaz-2' nin ekspresyonunu baskıladığı ve bu etkisini AMPK/eNOS/NO yolağını inhibe ederek gösterdiği bildirilmiştir (72).

Omentin Akt sinyal yoluyla nitrik oksit sentetaz enzimini düzenlemekte ve böylece endotel disfonksiyonu üzerine etki edebilmektedir. Yine nitrik oksit üzerinden noradrenalinin yol açtığı vazokonstriksiyonu antagonize eder. Omentin endotel hücrelerinin migrasyonunu ve angiogenezi invitro olarak azaltmaktadır. Bu nedenle omentinin angiogenez ve ateroskleroz üzerine de etkileri olabileceği düşünülmektedir (79).

Umbilikal kord kanında yüksek omentin seviyeleri saptanmıştır. Omentinin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi olması ve kord kanındaki yüksek omentin seviyeleri nedeniyle omentinin fetal büyümeyi uyarıcı etkisi olduğu iddia edilmektedir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2018 Temmuz ve Eylül arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğumhane birimine başvuran gönüllü gebeler dahil edildi. Çalışma grubunu preeklampsisi tanısı alan 90 hasta, kontrol grubunu gebelik takibinde tansiyon yüksekliği olmayan, normotansif olan 90 hasta oluşturdu.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.06.2018 tarih ve 2011-KAEK-25 2018/06-35 numaralı kararı ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı.

Kan basıncının doğru ölçümü için Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) esas alındı. Her olgunun kan basıncı standart ölçüm tekniği ile klinikte ölçüldü. Tansiyon ölçümü, otururken 5 dakika dinlenme sonrası, kolluk kalp seviyesindeyken brakial arter kan basıncı ile değerlendirildi. Ölçümler, eğitimli sağlık ekibi üyesi tarafından ideal olarak uygun kolluk boyutuna sahip test edilmiş tansiyon cihazı ile yapıldı. Ölçümlerde en az iki kez sistolik veya diastolik kan basınçları tekrarlarından birinde >5 mmHg üzerinde oynama olursa iki ilave ölçümle birlikte tekrarlanması uygun görüldü. Her tekrar uygun bir dinlenme arası verilerek yapıldı.

Preeklampsisi tanısında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) cemiyetinin 2013 yılında yayınladığı rehberdeki standart kriterler temel alındı. Buna göre;

- Öncesinde normotansif seyreden >20 hafta gebelerde en az 4 saat arayla istirahat halinde iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi veya 20. gestasyon haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi ve 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri veya protein / kreatinin oranının ≥ 0.3 mg / mg olması veya kantitatif ölçüm yapılamıyorsa Dipstick $\geq 1+$ protein saptanması ya da;

- Yeni başlayan hipertansiyon ve aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlaması (proteinüri var veya yok)
 - Platelet sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$
 - Serum kreatinin $>1,1 \text{ mg/dL}$ veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması
 - Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin üst sınırının en az iki katı olması
 - Pulmoner ödem
 - Serebral veya vizüel semptomlar

Ağır Preeklampsi tanısı için de ACOG tarafından 2013 yılında aşağıda belirtilen kriterler kullanıldı. Buna göre;

- Hasta yatak istirahatindeyken en az 4 saat arayla iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının $\geq 160 \text{ mmHg}$ ve/veya diyastolik kan basıncının $\geq 110 \text{ mmHg}$ olarak ölçülmesi ya da;
- Platelet sayısı $< 1.1 \text{ mg/dL}$ veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması) ya da;
- Bozulmuş Karaciğer fonksiyonu, Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin üst sınırının en az iki katı olması, yaygın sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı ya da;
- Pulmoner ödem ya da;
- Serebral veya vizüel semptomlar bulgularından herhangi birinin olması hastalığın şiddetli özelliklerini tanımlar.

Çalışmaya 18 yaşından küçük olan, ek hastalığı olan (tip 1 ve tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi), çoğul gebeliği olan ve gebelik haftası 20 haftanın altında olan hastalar alınmadı. Hasta grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturuldu. Tüm gebelerin anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıp ultrasonografik ölçümlerine göre fetal gelişimleri değerlendirildi.

Maternal kan örnekleri, >20 hafta gebeliği olan kliniğimize başvuran tüm preeklampitik hastalardan tanı konulduğu anda alındı. Sağlıklı gebelerden ise hasta grubu ile benzer gebelik haftasında olanlardan başvurduklarında herhangi bir tedavi başlanmadan önce kan örnekleri alındı. Çalışma için ayrı bir biyokimya tüpüne 3 cc

venöz kan alınmıştır. Toplanan kanlar 2000 rpm’de 20 dakika santrifüjü edildi ve elde edilen serumlar -80 °C’de derin dondurucuda saklanmıştır.

Serum Omentin-1 düzeyleri biyokimya labratuarında ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekansları ve yüzdeleri verilmiştir. Kantitatif (nicel) tanımlayıcı istatistiksel methodlar normal dağılan verilerde ortalama, standart sapma kullanılırken normal dağılmayan verilerde ortalama, standart sapma, medyan ve genişlik değerleri verilmiştir. Normal dağılan verilerin tespitinde kolmogrow smirrov testi uygulanmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik (nitel) veriler için kullanılan ki kare testi kullanılmıştır. Nicel verilerin karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösterenlerde one way anova, normal dağılım göstermeyen verilerde ise kruskal wallis testi uygulanmıştır. Nicel verilerin arasındaki ilişki için spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Preeklampsi varlığını öngörebilecek değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli binominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Hafif ve şiddetli preeklampsi varlığını öngörebilecek değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli multinominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 180 gebe dahil edildi. Preeklampsisi tanısı konulan 90 (%50,0) gebe hasta grubunu, takiplerinde herhangi bir sorun olmayan 90 gebe (%50) de kontrol grubunu oluşturdu. Hasta grubundaki 55 gebede hafif preeklampsisi, 35'inde de şiddetli preeklampsisi mevcuttu.

Araştırmaya katılanların demografik özellikleri ve kan sonuçlarına ilişkin frekans ve yüzdelere tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Araştırmaya katılan hastaların preeklampsisi durumuna göre demografik bilgileri ile kan basınçları değerlerine ilişkin karşılaştırma

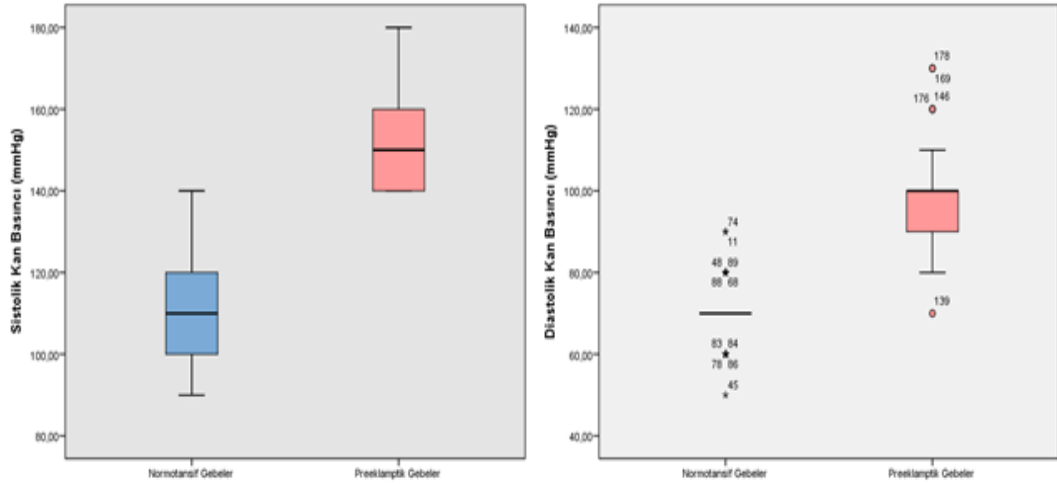
	Normotansif Gebeler	Preeklampsik Gebeler	P
Yaş (yıl) *	27,58 ±6,02	29,13 ±6,25	0,091
Boy (cm)*	161,34 ±5,30	160,31 ±5,73	0,211
Maternal kilo (kg)*	78,06 ±14,04	83,78 ±15,63	0,011
VKI (kg/m²)*	29,96 ±5,18	32,59 ±5,65	0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) ^δ	110,00 (50,00)	150,00 (40,00)	<0,001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) ^δ	70,00 (40,00)	100,00 (60,00)	<0,001

* Normal dağılım gösteren veriler $\bar{x}$ (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada student t test kullanılmıştır. ^δ Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada mann whitney u testi kullanılmıştır.

Araştırmaya katılanlar demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p>0,05$), maternal kilo, VKİ, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).

Maternal kilo açısından gruplar değerlendirildiğinde preeklampsik gebelerde normotansif gebelere oranla maternal kilo istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,011$). Vücut kitle indeksleri(VKİ) açısından gruplar değerlendirildiğinde de preeklampsik gebelerde normotansif gebelere oranla VKİ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,001$).

Sistolik ve diastolik kan basınçları değerlendirildiğinde ise preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$) (Grafik 1).



Grafik 1. Grupların sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri için box plots

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsisi durumuna göre gebelik sayısı, parite sayısı, abort sayısı ve yaşayan çocuk sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Araştırmaya katılan hastaların preeklampsisi durumuna göre gebelik sonuçlarına ilişkin karşılaştırma

	Normotansif Gebeler	Preeklampitik Gebeler	P
Gebelik ^δ	2,00 (7,00)	2,00 (6,00)	0,987
Parite ^δ	1,00 (10,00)	1,00 (5,00)	0,942
Abort ^δ	0 (5,00)	0 (4,00)	0,952
Yaşayan çocuk sayısı ^δ	1,00 (5,00)	1,00 (4,00)	0,900

^δ Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada mann whitney u testi kullanılmıştır.

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsisi durumuna göre yaş ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p>0,05$) maternal kilo, BMI, sistolik ve diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Maternal kilo açısından gruplar değerlendirildiğinde hafif preeklampitik

gebelerde normotansif gebelere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,028). VKİ açısından gruplar değerlendirildiğinde hafif preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla vücut kitle indeksi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,006). Sistolik ve diastolik kan basıncı bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık vardır (p<0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre demografik bilgileri ile kan basınçları değerlerine ilişkin karşılaştırma

	Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler	P
Yaş (yıl) *	27,58 ±6,02	29,00 ±6,05	29,34 ±6,63	0,232
Boy (cm)*	161,34 ±5,30	161,00 ±5,63	159,23 ±5,80	0,152
Maternal kilo (kg)*	78,06 ±14,04	84,78 ±16,95	82,20 ±13,37	0,028 p1
VKI (kg/m²)*	29,96 ±5,18	32,64 ±5,80	32,50 ±5,50	0,006 p1
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)^δ	110,00 (50,00)	150,00 (20,00)	160,00 (30,00)	<0,001 p1,p2,p3
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)^δ	70,00 (40,00)	90,00 (40,00)	110,00 (50,00)	<0,001 p1,p2,p3

* Normal dağılım gösteren veriler $\bar{x}$ (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada oneway anova test kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda bonferroni test kullanılmıştır.

^δ Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda conover-ıman test kullanılmıştır. p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması, p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması, p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması.

a

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsi durumuna göre doğum haftası, BUN, kreatinin,ALT ve proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken (p<0,05) diğer değişkenler (WBC, HG PLT,RDW,PDW,HCT,MCV, AST, Omentin-1) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Doğum haftası açısından gruplar değerlendirildiğinde preeklampitik gebelerin normotansif gebelere göre daha erken doğum yaptıkları gözlenmiştir. Doğum haftası

preeklampitik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,001$).

BUN, kreatinin, ALT ve proteinüri açısından preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Omentin-1 açısından gruplar değerlendirildiğinde preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla daha yüksek bulunmuştur fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 8).

Tablo 8. Araştırmaya katılan hastaların preeklampsisi durumuna göre maternal serum parametrelerinin sonuçlarına ilişkin karşılaştırma

	Normotansif Gebeler	Preeklampitik Gebeler	P
Doğum haftası ^δ	38,00 (12,00)	36,00 (13,00)	<0,001
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$) ^δ	9,80 (17,00)	10,60 (18,70)	0,174
HB ^δ	11,50 (8,30)	11,60 (7,90)	0,888
PLT *	231,09 $\pm$ 67,98	234,44 $\pm$ 67,70	0,740
RDW ^δ	14,95 (103,60)	15,20 (12,50)	0,429
PDW ^δ	17,30 (4,30)	17,40 (76,00)	0,885
HCT ^δ	35,25 (218,60)	34,65 (30,60)	0,185
MCV ^δ	85,20 (91,30)	83,80 (82,60)	0,247
BUN ^δ	7,01 (8,88)	10,28 (1024,26)	<0,001
Kreatinin(mg/dL) ^δ	0,63 (57,55)	0,70 (73,57)	<0,001
AST (U/L) ^δ	20,00 (24,00)	22,00 (169,00)	0,087
ALT (U/L) ^δ	10,00 (25,00)	12,00 (255,00)	0,026
Proteinüri ^δ	0 (1,00)	2,00 (3,00)	<0,001
Omentin-1 ^δ	63,10 (350,70)	64,85 (290,10)	0,523

* Normal dağılım gösteren veriler $\bar{X}$ (Ortalama) $\pm$ SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada student t test kullanılmıştır. ^δ Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada mann whitney u testi kullanılmıştır.

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsisi durumuna göre doğum haftası, HCT, BUN, kreatinin ve proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Doğum haftası bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık vardır ($p<0,001$). HCT açısından gruplar değerlendirildiğinde hafif preeklampitik gebelerde normotansif ve şiddetli preeklampitik gebelere oranla HCT değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0,016$). BUN açısından

gruplar değerlendirildiğinde şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif ve hafif preeklampitik gebelere oranla BUN değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Kreatinin açısından gruplar değerlendirildiğinde şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla kreatinin değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Proteinüri açısından gruplar değerlendirildiğinde hafif ve şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla proteinüri değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Normotansif gebeler ile hafif ve şiddetli preeklampitik gebelerin kan sonuçlarına ilişkin karşılaştırma

	Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler	P
Doğum haftası ^δ	38,00 (12,00)	37,00 (13,00)	35,00 (11,00)	<0,001 ^{p1,p2,p3}
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$) ^δ	9,80 (17,00)	10,60 (13,40)	10,60 (18,70)	0,295
HB ^δ	11,50 (8,30)	11,60 (6,10)	11,90 (7,10)	0,080
PLT *	231,09 $\pm$ 67,98	232,75 $\pm$ 66,58	237,11 $\pm$ 70,33	0,906
RDW ^δ	14,95 (103,60)	15,30 (12,50)	15,10 (11,70)	0,615
PDW ^δ	17,30 (4,30)	17,40 (76,00)	17,40 (2,80)	0,979
HCT ^δ	35,25 (218,60)	34,00 (24,40)	35,40 (19,50)	0,016 ^{p1,p3}
MCV ^δ	85,20 (91,30)	83,90 (82,60)	83,60 (21,10)	0,318
BUN ^δ	7,01 (8,88)	8,80 (1024,26)	11,68 (65,72)	<0,001 ^{p2,p3}
Kreatinin(mg/dL) ^δ	0,63 (57,55)	0,67 (72,57)	0,74 (73,46)	<0,001 ^{p2}
AST (U/L) ^δ	20,00 (24,00)	21,00 (61,00)	22,00 (166,00)	0,153
ALT (U/L) ^δ	10,00 (25,00)	11,00 (43,00)	12,00 (254,00)	0,080
Proteinüri ^δ	0 (1,00)	1,00 (3,00)	3,00 (3,00)	<0,001 ^{p1,p2}
Omentin-1 ^δ	63,10 (350,70)	66,30 (254,20)	63,20 (288,50)	0,732

* Normal dağılım gösteren veriler $\bar{x}$ (Ortalama) $\pm$ SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada oneway anova test kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda bonferroni test kullanılmıştır. ^δ Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir.. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda conover-ıman test kullanılmıştır. p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması, p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması, p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde omentin-1 ile doğum haftası, WBC, HB, PLT, RDW, PDW, HCT ve BUN arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 10).

Normotansif gebelerde omentin-1 ile AST arasında pozitif yönlü düşük derecede ilişki vardır. Hafif preeklampitik gebelerde omentin-1 ile kreatinin arasında negatif yönlü düşük derecede ilişki vardır. Şiddetli preeklampitik gebelerde ise omentin-1 ile kreatinin arasında pozitif yönlü orta derecede, ALT ile negatif yönlü orta derecede ilişki vardır. ($p<0,05$) (Tablo 10).



Tablo 10. Çalışma gruplarında omentin-1 ile diğer değişkenler arasındaki spearman korelasyon analizi

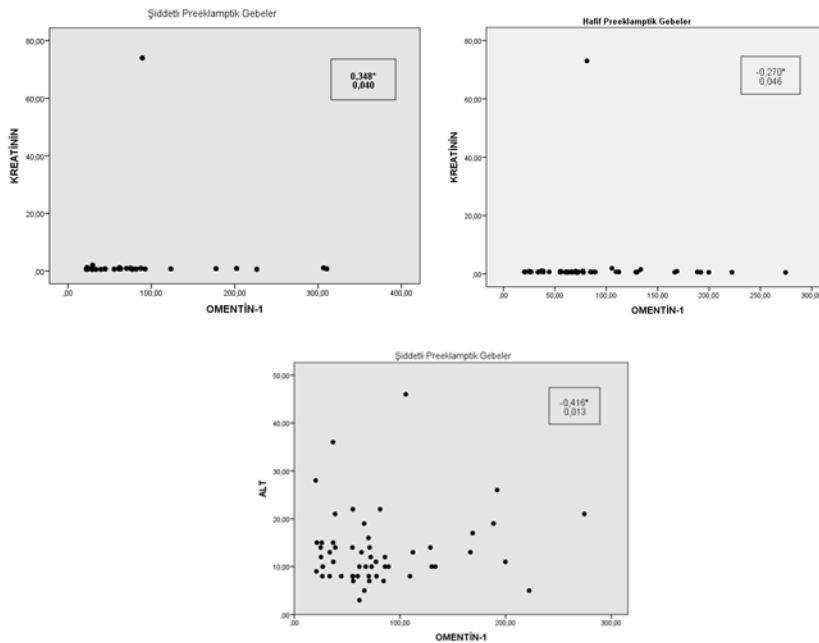
		OMENTİN-1			
		Normotan sif Gebeler	Preeklampsi k Gebeler	Hafif Preeklampsi k Gebeler	Şiddetli Preeklampsi Gebeler
Yaş (yıl)	r	0,119	-0,017	-0,077	0,042
	p	0,262	0,875	0,579	0,811
BMI (kg/m ²)	r	-0,204	0,174	0,228	0,109
	p	0,054	0,101	0,094	0,534
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	r	-0,014	-0,082	-0,033	-0,232
	p	0,892	0,443	0,809	0,181
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	r	-0,067	-0,130	-0,215	-0,108
	p	0,527	0,223	0,115	0,535
Gebelik	r	0,037	0,057	0,156	-0,103
	p	0,727	0,591	0,255	0,557
Parite	r	0,125	-0,012	0,092	-0,172
	p	0,241	0,911	0,502	0,324
Abort	r	-0,018	0,039	0,071	0,004
	p	0,867	0,716	0,604	0,984
Yaşayan	r	0,103	-0,028	0,064	-0,163
	p	0,336	0,790	0,641	0,348
WBC	r	-0,045	-0,201	-0,184	-0,300
	p	0,675	0,057	0,179	0,080
HB	r	0,005	-0,075	-0,167	0,096
	p	0,963	0,482	0,223	0,584
PLT	r	0,085	0,089	0,066	0,155
	p	0,424	0,406	0,630	0,374
RDW	r	-0,111	-0,069	-0,084	-0,104
	p	0,298	0,517	0,540	0,550
PDW	r	0,031	-0,195	-0,142	-0,200
	p	0,770	0,066	0,300	0,250
HCT	r	-0,068	-0,146	-0,212	-0,005
	p	0,522	0,170	0,120	0,975
MCV	r	0,154	-0,046	0,047	-0,169
	p	0,147	0,669	0,734	0,332
BUN	r	-0,042	0,001	-0,096	0,160
	p	0,696	0,991	0,484	0,360

R: korelasyon katsayısı. Korelasyon analizi olarak spearman r'ho korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 10 devamı. Çalışma gruplarında omentin-1 ile diğer değişkenler arasındaki spearman korelasyon analizi

		OMENTİN-1			
		Normotan sif Gebeler	Preeklamp ik Gebeler	Hafif Preeklamp ik Gebeler	Şiddetli Preeklamp k Gebeler
Kreatinin	r	-0,091	0,014	-0,270*	0,348*
	p	0,393	0,895	0,046	0,040
AST	r	0,215*	-0,044	0,027	-0,160
	p	0,041	0,679	0,843	0,358
ALT	r	0,055	-0,176	0,004	-0,416*
	p	0,606	0,096	0,976	0,013
Proteinüri	r	-0,077	0,083	-0,043	0,276
	p	0,468	0,439	0,757	0,108

r: korelasyon katsayısı. Korelasyon analizi olarak spearman r'ho korelasyon analizi kullanılmıştır.



Grafik 2. Gruplarda Omentin-1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri

Preeklampsiyi (hafif+şiddetli) öngörebilecek değişkenleri belirlemek amacıyla binominal lojistik regresyon kullanılmıştır(Tablo-11). Preeklampsi üzerine etki eden faktörleri belirlemek ve odds oranların bulmak için tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Referans kategori olarak normatansif gebeler alınmıştır.

Tekli lojistik regresyon analizi sonuçları p değeri<0,25 olan yaş, BMI, AST, ALT değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Preeklampitik gebeler için oluşturulan çok değişkenli modelde BMI artışı ile preeklampside etkili olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında preeklampsisi görülme riski 1,120 kat artmaktadır.

Tablo 11. Preeklampitik Gebeler İçin Binominal Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	Wald	OR	%95 GA	P	Wald	OR	%95 GA	P
Yaş	2,848	1,042	0,993 – 1,094	0,091	1,057	1,029	0,975 – 1,085	0,304
BMI	9,472	1,094	1,033 – 1,159	0,002	11,104	1,120	1,048 – 1,198	0,001
Ast	4,604	1,046	1,004 – 1,090	0,032	2,098	1,043	0,985 – 1,105	0,148
Alt	5,287	1,066	1,010 – 1,126	0,021	2,440	1,060	0,985 -1,141	0,118
Plt	0,111	1,001	0,996 – 1,005	0,739				
Omentin-1	0,016	1,000	0,996 – 1,005	0,898				

GA (95 %); güven aralığı; OR: odds oranı. Wald: testistatistiği değeri. Bağımlı değişken 3 gruptan oluştuğu için multinominal lojistik regresyon kullanılmıştır. Referans kategori normotansif gebeler olarak alınmıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda p<0,25 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Hosmer ve Lemeshow testi p>0.05 çıkmış olup modellerin veriye uyumu iyidir.

Preeklampsisi grupları normotansif, hafif preeklampitik ve şiddetli preeklampitik gebelerden oluştuğu için multinominal lojistik regresyon kullanılmıştır (Tablo-12). Preeklampsisi üzerine etki eden faktörleri belirlemek ve odds oranların bulmak için tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Referans kategori olarak normotansif gebeler alınmıştır.

Hafif preeklampitik grupta tekli lojistik regresyon analizi sonuçları p değeri<0,25 olan yaş, BMI, AST, ALT değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Çok değişkenli modelde BMI hafif preeklampsisi öngördürücüsü olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında hafif preeklampsisi görülme riski 1,121 kat artmaktadır.

Şiddetli preeklampitik grupta tekli lojistik regresyon analizi sonuçları p değeri<0,25 olan yaş, BMI, AST, ALT değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Çok değişkenli

modelde BMI şiddetli preeklampsi etkili olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında şiddetli preeklampsi görülme riski 1,119 kat artmaktadır.

Tablo 12. Hafif Preeklampitik ve Şiddetli Preeklampitik Gebeler İçin Multinomial Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	Wald	OR	%95 GA	P	Wald	OR	%95 GA	P
Hafif Preeklampitik Gebeler								
Yaş	1,82 1	1,0 39	0,983 - 1,098	0,177	0,48 4	1,02 2	0,962 - 1,085	0,487
BMI	7,89 2	1,0 96	1,028 - 1,169	0,005	9,54 1	1,12 1	1,043 - 1,206	0,002
Ast	3,04 2	1,0 39	0,995 - 1,084	0,081	1,66 1	1,04 1	0,979 - 1,106	0,197
Alt	3,91 9	1,0 59	1,001 - 1,121	0,048	1,85 2	1,05 5	0,977 - 1,139	0,174
Plt	0,02 1	1,0 00	0,995 - 1,005	0,886				
Omentin-1	0,00 1	1,0 00	0,995 - 1,005	0,974				
Şiddetli Preeklampitik Gebeler								
Yaş	2,06 3	1,0 48	0,983 - 1,118	0,151	1,19 1	1,04 0	0,969 - 1,117	0,275
BMI	5,61 7	1,0 92	1,015 - 1,174	0,018	7,07 7	1,11 9	1,030 - 1,215	0,008
Ast	5,94 4	1,0 56	1,011 - 1,104	0,015	1,87 2	1,04 7	0,980 - 1,118	0,171
Alt	6,28 7	1,0 78	1,016 - 1,142	0,012	2,56 2	1,06 9	0,985 - 1,159	0,109
Plt	0,20 1	1,0 01	0,996 - 1,007	0,654				
Omentin-1	0,04 1	1,0 01	0,995 - 1,006	0,840				
GA (95 %); güven aralığı; OR: odds oranı. Wald: testistatistiği değeri. Bağımlı değişken 3 gruptan oluştuğu için multinomial lojistik regresyon kullanılmıştır. Referans kategori normotansif gebeler olarak alınmıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda p<0,25 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır.								

5.TARTIŞMA

Maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi olan preeklampsi, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize gebelik komplikasyonudur (1). Plasentanın çıkarılması, preeklampsi için bilinen tek tedavi şeklidir ve bu da plasentanın preeklampsinin patogenezinine başlıca katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Preeklampsinin gelişmesi için ilk adımın, yetersiz plasental sitotrofoblast invazyonu, bozulmuş trofoblast invazyonu, maternal spiral arter remodelinginin yetersiz olması ve plasental iskemi ve hipoksi ile sonuçlandığı bilinmektedir.

Preeklampside bozulmuş trofoblast invazyonu ve yetersiz maternal spiral arter remodeling plasenta iskemisi ve ve hipoksi ile sonuçlanmaktadır (4). Plasental iskemi sonucu dolaşıma yoğun bir şekilde inflamatuvar sitokinlerin salgılanması ile yaygın bir endotelial disfonksiyonu ve aktivasyonu tetiklenir. Bunun sonucunda da sistemik vasküler rezistanda artış ve hipertansiyon gelişir (6,7).

Adipokinler adipoz dokudan üretilen TNF-a, interleukin-6 (IL-6), leptin, resistin, visfatin ve chemerin'i de içeren moleküllerdir. Obezite, metabolik sendrom, diabetes ve koroner arter hastalığı oluşumunda önemli rollere sahiptirler. Yapılan çalışmalar IL-6, leptin, visfatin, adiponektin ve chemerinin serum konsantrasyonlarının preeklampsi varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Omentin son zamanlarda tespit edilmiş, selektif olarak visseral yağ dokusundan salınan yeni bir adipositokindir (81). Omentin-1 molekülünün etki mekanizması net olarak anlaşılamamış olsa da, bu konuda yapılan bir kaç çalışma, omentin-1' in etki mekanizması hakkında bize önemli bilgiler sunmaktadır.

Omentin-1'in inflamasyona sekonder sentezlendiğini gösteren ve çeşitli mekanizmalarla vazodilatasyonda rol aldığını gösteren çalışmalar preeklampsinin patogenezinde omentin-1'in rol alabileceğini düşündürmektedir.

Maruyama ve ark. yaptığı çalışmada, omentin-1'in hem in vivo hem de in vitro olarak endotel fonksiyonları ve revaskülarizasyon üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, omentin proteini AMP-aktive edilmiş protein kinaz fosforilasyon yolağını aynı isimli enzim sayesinde aktive etmekte, bu sayede endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aktifleşmektedir. Sonuçta omentin-1

48 molekülünün eNOS yolağını stümüle etme yeteneği sayesinde iskemiye yanıt olarak endotel hücre fonksiyonunu ve revaskülarizasyonu uyardığı gösterilmiştir (82).

Yamawaki ve ark. omentin-1 molekülünün endotel fonksiyonları üzerine direkt etkisini araştırmıştır. Yapılan çalışmada omentin-1 verilmiş sıçan aortunda noradrenalin ile kontraksiyon olmadığı görülmüş. Aynı zamanda, omentin-1'in, aort ve mezenterik arterde endotelyumdan üretilen NO ile aracılık edilen, endotele bağlı bir vasorelaksasyonu doğrudan indüklediği bulunmuştur. Böylece omentin-1'in kan damarları üzerinde vazodilatör etkisi olduğu görülmüştür (73).

Yapılan çalışmalarda bir çok kronik hastalığın seyrinde omentin-1 düzeyinin azaldığı ve proinflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeyinin ise artmış olduğu görülmüştür. IL-6 ve omentin-1 arasındaki bu negatif korelasyonun bu molekülün antiinflamatuvar bir molekül olduğunu düşündürmüştür (83,84).

Ometin ve preeklapsi arasında ilişkiyi Haiping ve ark. preeklapsi tanısı almış 128 gebe ve sağlıklı 96 gebe ile incelemiştir. Yapılan bu çalışmada preeklampsili hastaların serum omentin-1 konsantrasyonunu anlamlı oranda düşük saptamıştır. Aynı zamada ağır preeklampsili hastaların serum omentin-1 düzeyleri diğer preeklampsili hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Çalışmada ayrıca serum omentin-1 konsantrasyonu vücut kitle indeksi, sistolik arteriel kan basıncı ve HOMA-IR düzeyleri ile negatif korelasyon olduğu görülmüştür (85).

Biz de çalışmamızda toplam 90 preeklapsi tanısı almış 90 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 180 hasta ile omentin ile preeklapsi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Haiping ve arkadaşlarından farklı olarak çalışmamızda omentin-1 düzeyi ile preeklamptik gebelerde normotansif gebelere oranla daha yüksek bulunmuş olsada istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Preeklamptik gebelerde BUN, kreatinin, ALT ve proteinüri normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu.

Omentin-1 değeri ile WBC, HGB, HTC, PLT, glukoz, üre, kreatinin değeri arasında anlamlı fark yoktu.

6. SONUÇ

Preeklampsinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış, erken tanısı ve önlenmesi halen başarılammamıştır. Preeklampsisi mekanizması henüz kesin olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da, önde gelen hipotezler erken gebelik haftalarından itibaren ortaya çıkan plasental disfonksiyon konusunda neredeyse hemfikirlerdir. Erken tanı ve gereken önlemlerin alınması preeklampsinin seyrini hafifletmekte, eklampsisi nöbetlerini çoğunlukla önlemekte ve fetal-maternal morbidite ve mortalite riskini azaltmaktadır.

Preeklampsinin etyopatogenezinde rol alan plasental iskemi ve hipoksi sonucu dolaşıma yoğun bir şekilde inflamatuvar sitokinlerin salınması ile endotel disfonksiyonu ve aktivasyonu gelişir. Yapılan çalışmalarda omentin-1'in antiinflamatuvar bir sitokin olabileceğini ortaya koymaktadır.

Biz bu çalışmada omentin-1'in preeklampsisi patogenezinde rol oynayabileceğinin gösterilmesi hedefledik. Serum omentin-1 düzeyleri hasta ve kontrol grubunda prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya ayrılan sürenin ve dahil edilen hasta sayısının yetersiz olması çalışmamızın gücünü kısıtlamıştır. Yapılan çalışmalar omentin-1'in vazodilatasyonla ilgili basamaklarda rol oynayabileceğini bildirmiştir. Fakat preeklampsisi gelişimi sadece vazokonstriksiyon ile açıklanamayacağı, diğer hümmoral ve immünalajik faktörlerden de etkilenebileceği göz önünde bulundurulduğundan omentin-1 molekülünün preeklampsisi etyopatogenezindeki rolünün daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla değerlendirildiğinde anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Omentin-1 ve gebeliğin hipertansif hastalıkları üzerine yapılacak yeni çalışmalar ile etiyopatogeneizde esas hedef gösterilen anormal plasental vasküler yapılanma ve iskeminin nedeni ortaya koyularak, gestasyonel hipertansif bozuklukların öngörme ve önlenmesinde daha ileri biyokimyasal belirteçler ve tedaviler geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM and Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010; 56: 166–171.
2. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, et al. Review: biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta* 2012; 33(Suppl): S42–S47.
3. Duckitt K and Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
4. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod.* 2006;12(6):747-55.
5. Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Pregnancy.* 2012;2012:298343. doi: 10.1155/2012/298343. Epub 2012 Feb 23. Review.
6. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S43-8.
7. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008 ;51(4):970-5.
8. Tan BK, Adya R and Randeva HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20: 143–148.
9. Centre for Maternal and Child Enquiries. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl 1):1–203
10. Günalp S., Yüce K., Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi 3. baskı sayfa 1093, (2014)
11. Cunningham FG., Leveno KJ., Bloom SL., Hauth JC., Rouse DJ., Spong CY., Chapter 34 Pregnancy Hypertension, *Williams obstetrics*. 23rd Edition McGraw-Hill, New York, Pp 706-756, (2009)
12. Lindheimer MD., Conrad KP., Karumanchi SA., Renal physiology and disease in pregnancy,. *Seldin and Giebisch's The Kidney; Physiology and Pathophysiology*, 4th ed., Alpern RJ, Hebert SC, Academic Press, Elsevier, San Diego, California, Pp 2339 –98, (2008)
13. Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122

14. Von Dadelszen P, Ayne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):219-27.
15. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG; American Society of Hypertension. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Apr;11(4):214-25.
16. Hirshfeld-Cytrin J, Lam C, Karumanchi SA, et al. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Survey*. 2006;61:471–480.
17. Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and monthly variation in rates 53 of preeclampsia at delivery among U.S. births. Abstract No:294 Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for maternal fetal medicine, January 26-31, 2009
18. Ananth CV, Basso O. Impact of Pregnancy-Induced Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality in First and Higher Order Births: A Population-Based Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(1):118-123
19. GA, D., Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 1999. 42:422-435.
20. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 437-41.
21. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Academic Press/Elsevier, 2014. p.37-57.
22. Fukui A , Yokota M, Funamizu A , Nakamura R ,Fukuhara R , Yamada K, et al. Changes of NK cells in preeclampsia . *Am J Reprod Immunol* 2012;67:278-86
23. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta*; 24: 510–516, 2003
24. Jennifer Uzan, Marie Carbonnel, Olivier Piconne, Roland Asmar, Jean-Marc Ayoubi. Vascular Health and Risk Management Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management:7 467–474, 2011
25. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 58: 40-66
26. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascularadhesion phenotype. One cause of defective endovascularinvasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.

27. Pijnenborg, R., et al., The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta*, 1981. 2(4): p. 303-315.
28. Isaka, K., et al., Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*, 2003. 24(1): p. 53-64.
29. Reister, F., et al., Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Laboratory investigation*, 2001. 81(8): p. 1143-1152.
30. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71: 977.
31. Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, et al. A genomewide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q. *Am J Hum Genet* 1997;60:1158-67.
32. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990;248:220-3
33. Main E, Chiang M, Colbern G. Nulliparous preeclampsia (PE) is associated with placental expression of a variant allele of the new histocompatibility gene: HLA-G [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:289.
34. Taylor RN. Review: immunobiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:79-86.
35. Pcttruchio O: Aetiology of preeclampsia. In: Studd J. ed. *Progress in obstetrics and gynaecology*. Vol. 1. Edinburgh: Long man Group, 51,1981.
36. Mogren I, Högborg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10:518
37. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:23
38. Majander, K.K., et al., A follow-up linkage study of Finnish pre-eclampsia families identifies a new fetal susceptibility locus on chromosome 18. *European Journal of Human Genetics*, 2013. 21(9): p. 1024-1026.
39. Boyd, P., R. Lindenbaum, and C. Redman, Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *The Lancet*, 1987. 330(8556): p. 425-427.
40. Goldstein, D. and R. Berkowitz, Current management of complete and partial molar pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*, 1994. 39(3): p. 139-146.
41. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et all. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:8106.
42. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4227

43. Hofmeyr G, Belizán J, von Dadelszen P, Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing preeclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* 2014;121:951-7.
44. Greer IA, Butterworth B, Liston WA: Neutrophil activation in PIH: localisation to the placental bed. *Proceedings VII World Congress of Hypertension in Pregnancy*, Perugia, Italy, p. 276, 1990.
45. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 524,1987.
46. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of Preeclampsia *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 205–223.
47. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, et al: Prostacyclin/ thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188:986
48. Nicholas H, . Morris, Bryan M. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *BJOG* 1996; 103:4-15.
49. Sibai BM. Discussion. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190: 1547
50. Levine RJ, Lam C., Qian C, Yu KF ve ark. Circulating angiogenic factors and the risk f preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004. 350:672.
51. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008;59:61.
52. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin Induces Placental Growth Factor (PGF) and Ameliorates Preeclampsia in a Mouse Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(4):1451-1455.
53. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J-İ, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12(6):642-649.
54. Babbette D. LaMarca, Michael J. Ryan, Jeffrey S. Gilbert, Sydney R. Murphy, Joey P. Granger, "Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia," *Current Hypertension Reports*, vol. 9, no. 6, pp. 480–485, 2007.
55. Solomon CG. Seely EW. "Hypertension in pregnancy a manifestation of the insulin resistance syndrome?" *Hypertension*, vol. 37, no. 2, pp. 232–239, 2001.
56. Huang SJ., Chen CP., Schatz F., Rahman M., Abrahams V. M. and C. J. Lockwood CJ. "Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua," *Journal of Pathology*, vol. 214, no. 3, pp. 328–336, 2008.

57. Lockwood CJ., Matta P., Krikun G., et al., "Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in first trimester human decidual cells: Implications for preeclampsia," *American Journal of Pathology*, vol. 168, no. 2, pp. 445–452, 2006.
58. Estelles A., Gilabert J., Grancha S., et al., "Abnormal expression of type 1 plasminogen activator inhibitor and tissue factor in severe preeclampsia," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 79, no. 3, pp. 500–508, 1998.
59. Chesley LC, Lindheimer MD. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. In Rubin PC (ed) *Handbook of Hypertensive: Hypertension in Pregnancy*. Vol:10 Amsterdam, Elsevier, 1988: 38-65.
60. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1443-8
61. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observation in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 330-4
62. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakiyama M, Arai Y. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:928-32.
63. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedjeo P, Herd JA, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:814-21.
64. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991; 18: 661-82
65. Inglis TC, Stuart J, George AJ, Davies AJ. Haemostatic and rheological changes in normal pregnancy and preeclampsia. *Br J Haematol* 1982; 50: 461-5.
66. Zehua, W., X. Guirong, and Z. Ying, The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester. *Journal of Huazhong University of Science and Technology--Medical Sciences--*, 2001. 21(3): p. 253- 255.
67. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 181-192
68. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 1000-1006.
69. Gaber LW, Lindheimer MD. Pathology of the kidney, liver, and brain. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 231-62.

70. Conrad KP, Lindheimer MD. Renal and cardiovascular alterations. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. Hypertensive disorders in pregnancy. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 263-326.
71. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987;316:715-8.
72. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses, *Biol. Pharm. Bull.* 34 (2011) 307– 310
73. Hideyuki Yamawaki, Junji Kuramoto, Satoshi Kameshima, Tatsuya Usui, Muneyoshi Okada, Yukio Hara Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. Laboratory of Veterinary Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Kitasato University, Aomori 034-8628, Japan
74. Rong-Ze Yang, Mi-Jeong Lee, Hong Hu, Jessica Pray, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* Published 1 June 2006 Vol. 290 no. E1253- E
75. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C: Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005, 1732(1-3):96-102
76. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, Seya T: Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem* 2001, 276(26):23456-23463
77. Conrad KP, Stillman I, Lindhemer MD: The kidney in normal pragnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
78. Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56: 1655–61.
79. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J.* 2007;153(6):907-17.
80. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Liosi S, Hassiakos D, MalamitsiPuchner A. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabolism.* 2011;60(4):486-90.
81. Marshall D. Lindheimer, James M.Roberts ve F.Gary Cunningham. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Third Edition)* 2009.

82. Maruyama S, Shibata R, R Kikuchi, et al. Fat-derived Factor Omentin Stimulates Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization via Endothelial Nitric Oxide Synthasedependent Mechanism. *J Biol Chem.*2012, 287 (1) : 408-17.
83. Schäffler A, Zeitoun M, Wobser H, Buechler C, Aslanidis C, Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 3.
84. Senolt L, Polanská M, Filková M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1410–1.
85. Haiping L, Jianfeng Wu, Haiyu W, et. al. Association of serum omentin-1 concentrations with thepresence and severity of preeclampsia. *Annals of Clinical Biochemistry* 2015, Vol. 52(2) 245–250.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Hacer Özdemir

Doğum Yeri ve Tarihi: Kaş/Antalya 05.10.1990

Yabancı Dil: İngilizce

İletişim adresi: S.B.Ü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta Adresi: hcr_ozdemir@hotmail.com

Eğitim Durumu

İlkokul: Beymelek İlköğretim Okulu

Lise: Demre Anadolu Lisesi

Üniversite: Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2011

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011-2014

Görev Yerleri

Demre Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim 2014

S.B.Ü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın

Hastalıkları ve Doğum, 2014-2019