

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELİĞİNDE PREEKLAMPSİ ÖYKÜSÜ OLAN KADINLARDA SERUM TİYOL
DİSÜLFİD DENGESİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. GİZEM BANU BÜYÜKKÜPCÜ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÜLKÜ METE URAL

BOLU

2018

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELİĞİNDE PREEKLAMPSİ ÖYKÜSÜ OLAN KADINLARDA SERUM TİYOL
DİSÜLFİD DENGESİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. GİZEM BANU BÜYÜKKÜPCÜ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÜLKÜ METE URAL
ANA BİLİM DALI BAŞKANI
PROF. DR. MEHMET ATA TOPÇUOĞLU

BOLU

2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Ata TOPÇUOĞLU olmak üzere tüm değerli hocalarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım olarak bana çalışmalarımda yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen ve her zaman güven aşılayan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ülkü METE URAL'a, vermiş olduğu emekten dolayı çok teşekkür ederim.

Tezde bakılan antioksidan değerlerinin çalışılması ve sonuçların değerlendirilmesi konusunda verdikleri destek ve yardımlardan ötürü Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Özcan EREL'e, ultrasonografik olarak karotid arter intima ve ekstra medial kalınlık ölçümlerini yapan Abant İzzet Baysal Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Zeliha ÇOŞGUN'a emeklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem Banu BÜYÜKKÜPCÜ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	2
TABLolar LİSTESİ	3
GİRİŞ	4
GENEL BİLGİLER	5-11
Preeklampsi	
Preeklampside kardiyovasküler risk faktörleri	
Oksidatif stres, tiyol disülfid dengesi	
Karotis arter intima media ve ekstra medial kalınlık ölçümü.....	
MATERYAL METOD	13-14
BULGULAR	14-23
TARTIŞMA VE SONUÇ	24-27
KAYNAKLAR	28-34

KISALTMALAR

VKI: Vücut kitle indeksi

IUGG: İntrauterin gelişme geriliği

ALT: Alanin taransaminaz

AST: Aspartat transamilaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

GGT: Gama glutamil transferaz

HELLP: High elevated liver low platelet

DM: Diabetes mellitus

KAH: Koroner arter hastalığı

HT: Hipertansiyon

RT: Reaktif oksijen türleri

KİMİK: Karotis intima media kalınlığı

KEMK: Karotis ekstra medial kalınlığı

AİBÜ: Abant İzzet Baysal Üniversitesi

US: Ultrasonogram

MİN: Minimum

MAX: Maksimum

GLM: Generalized linear regression

SPSS: Statistical package for the social sciences

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: Her iki gruba ait demografik veriler

Tablo 2: Obstetrik veriler, komorbid durumlar ilaç kullanım öyküsü

Tablo 3: Serum marker ve karotis arter kalınlık ölçümleri

Tablo 4: Serum markerlarının korelasyon analizi

Tablo 5: ROC Analizi

Grafik 1: Native tiyol eğrisi

Grafik 2: Total tiyol eğrisi

Grafik 3: Disülfid eğrisi

Grafik 4: Disülfid/ native tiyol eğrisi

Grafik 5: Disülfid/ total tiyol eğrisi

Grafik 6: Native tiyol/ total tiyol eğrisi

Grafik 9: KİMK eğrisi

Grafik 10: KEMK eğrisi

Şekil 1: Native tiyol değişkeni

Şekil 2: Total tiyol değişkeni

Şekil 3: Disülfid değişkeni

Şekil 4: KİMK değişkeni

Şekil 5: Total disülfid değişkeni

Şekil 6: Disülfid/ native tiyol değişkeni

Şekil 7: Disülfid/ total tiyol değişkeni

Şekil 8: Native tiyol/ total tiyol değişkeni

Şekil 9: KİMK değişkeni

GİRİŞ

Preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısından sonra görülebilen, hipertansiyon ve proteinürinin eşlik ettiği ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Preeklampsi tüm gebeliklerin %5-10'unda görülmektedir ve fetomaternal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplazental vasküler yatakta vazospazm sonucu ortaya çıkan yaygın endotel hasarı nedeniyle oluştuğu öngörülmektedir. Vasküler endotelyal disfonksiyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Ancak son zamanlarda elde edilen deliller, antioksidan savunma mekanizmasındaki dengesizliğin, preeklampside endotel hücre hasarına yol açabileceğini göstermektedir. Preeklampside normal gebelikten farklı olarak koruyucu antioksidan sistemlerin yetersizliğine dair bulgular vardır (2).

Gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan kadınların sonraki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığının arttığına dair bulgular vardır (3). Çalışmamızın amacı gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan ve olmayan kadınları kardiyovasküler risk ve antioksidan mekanizmalar açısından karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için BMI, tansiyon, karın bel çevresi, aile öyküsü, hastanın önceki gebeliklerinde preeklampsi, eklampsi, HELLP öyküsü ve ultrasonografik olarak karotis arter intima-media ve ekstra medial kalınlık ölçümleri yapılacaktır. Karotis arter intima media ve ekstra medial kalınlık ölçümleri kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilecek yeni ultrasonografik markırlardır. Bu ölçümler, metabolik hastalık, kardiyovasküler hastalık ve koroner arter hastalıkları için prediktif değere sahip radyolojik yöntemlerdir (4).

Oksidatif ürünlerin aşırı üretimi, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, tip 2 diabet, iskemi reperfüzyon hasarı ve immun sistem hastalıkları gibi pek çok hastalığın etyolojisinde yer alır (5). Çalışmamızda gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan ve olmayan kadınlarda, oksidatif stresin göstergesi olarak serumda tiyol disülfid dengesine baktık. Preeklampşik hasta grubunda, bu dengenin bozulması ve oksidatif stresin artması, hastalığın patofizyolojisi açısından yol gösterici olabilir.

GENEL BİLGİLER

PREEKLAMPSİ

Hipertansiyonun tanımı ölçüm yöntemlerine uygun olarak yapılan ölçümün sonunda sistolik kan basıncının 140 diastolik kan basıncının 90'ın üstünde çıkması durumudur. Hipertansiyon mevcut gebeliklerin %5-8'de görülebilen bir durumdur.

Preeklampsi neonatal mortalite ve morbidite, ölü doğum ve maternal ölüme yol açabilen bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerdeki maternal ölümlerin % 16'sı tansiyon yüksekliği ve preeklampside kaynaklanmaktadır (6). Ülkemizde de maternal ölümlerin önemli nedenleri arasında preeklampsi gelmektedir (7). Gebeliğin tansiyon yüksekliğini ne şekilde tetiklediği ve nasıl oluştuğu henüz net olarak açığa kavuşturulamamıştır. Gebelikte görülen hipertansiyonun tam olarak oluşum mekanizması gizemini korumaktadır.

Preeklampsinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak artmış sistemik inflamatuvar cevaba yanıt olarak, yaygın vasküler endotelial disfonksiyonun ve trofoblastların spiral arterlere yetersiz invazyonunun önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Multiple organlarda hipoperfüzyonla ve damarlarda yaygın spazm ve seyreden multisistemik bir hastalıktır (8). Aynı zamanda gebelikte saptanan tansiyon yüksekliğinin gebelikle ilişkisinin tam olarak doğrulanması gebeliğin seyri ve tedavi planlaması açısından büyük önem taşır.

Gebelikte ilişkili hipertansif bozukluklar dört kategoride incelenmiştir (9).

- 1) Preeklampsi/eklampsi
- 2) Kronik hipertansiyon
- 3) Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
- 4) Gestasyonel hipertansiyon

Preeklampsi; daha öncesinde normotansif olan bir kadında, gebeliğin 20. Haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyon ve organ yetmezliği ile karakterize bir durumdur. 2013 yılından itibaren, The American College of Obstetricians and Gynecologists, preeklampsi kriterleri arasından proteinüriyi çıkarmış bulunmaktadır. Aynı zamanda fetal büyüme geriliği ve masif proteinüri (5gr/24saat) de şiddetli preeklampsi tanı kriterleri arasından çıkarılmıştır;

çünkü preeklampsinin olup olmaması intrauterin gelişme geriliği yönetiminde bir değişiklik yaratmamaktadır, oligüri de ayrıca ağır preeklampsinin karakteristik tanı kriteri değildir. Preeklampsi ortaya çıkış zamanına göre erken (34 hf altı) ve geç (34 hf üzeri) olmak üzere ikiye ayrılır.

Preeklampsi Kriterleri:

- 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 $\geq 160/110$ mm Hg 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
- Trombositopeni
- Eklampsi

Şiddetli Preeklampsi tanısı için “American Congress of Obstetrics and Gynecology” kriterleri ;

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası mevcutsa preeklampsi şiddetli olarak değerlendirilir

- Hasta yatak istirahatinde iken en az 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 160 mm Hg ve üzeri veya diyastolik kan basıncının 110 mm Hg ve üzeri ölçülmesi
- 24 saatlik idrarda 5 gram ve üzeri veya en az 4 saat arayla alınan iki rastgele idrar örneğinde 3+ veya üzerinde proteinüri
- 24 saatten 500 ml'den az idrar çıkışı olacak şekilde oligüri
- Serebral veya görsel bozukluklar
- Pulmoner ödem veya siyanoz
- Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonları
- Trombositopeni
- Fetal büyüme geriliği

Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi; kronik hipertansif bir gebede, gebeliğin 20. haftasından sonra meydana gelen proteinüri ve/veya son organ hasarı olarak tanımlanır. Genellikle klasik preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde meydana gelebilir. Süperimpoze preeklampsinin daha şiddetli ve ağır görülme riski yüksektir ve sıklıkla fetal büyüme geriliği de süperimpoze preeklampsi de eşlik eder.

Gebeliğe bağlı (gestasyonel) hipertansiyon ise; gebeliğin ikinci yarısından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg; diastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha fazla ölçülmesi, ancak bu duruma proteinürinin eşlik etmemesidir. Bu hastalarda preeklampsi gelişmez ve kan basıncı çoğu hastada gebelikten hemen sonra en geç de postpartum 12. haftada normale dönerse, geçici hipertansiyon olarak adlandırılır.

PREEKLAMPSIDE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Obezite, preeklampsi için kesin bir risk faktörü olmakla birlikte ve vücut kitle endeksi artışıyla preeklampsi riski artar (10). Yine önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü, kronik tansiyon yüksekliği, gebelik öncesi diabetes mellitus varlığı, çoğul gebelik, trombofili zemininde oluşan hastalıklarda ve önceki gebeliklerde kötü obstetrik sonuç (intrauterin büyüme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı, intrauterin ölüm) varlığında preeklampsinin insidansı, seyri ve şiddeti belirgin bir biçimde artış gösterir. Aşağıdaki risk faktörleri gösterilmiştir;

- Nulliparite
- **Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü**
- Yaş > 40 veya < 18
- Preeklampsi için aile öyküsü
- Kronik hipertansiyon
- Kronik renal hastalıklar
- Otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendrom, sistemik lupus eritematozus vs.)
- Vasküler hastalıklar
- Diabetes mellitus
- Çoğul gebelik
- Obezite
- Hidrops fetalis
- Annenin kendisinin düşük doğum ağırlıklı olması

- Önceki gebelikte IUGR, ablasyo plasenta, fetal kayıp öyküsü
- Gebelikler arasında geçen sürenin uzaması
- Partner ile ilgili faktörler (yeni partner, öncesinde bariyer yöntem kullanılması gibi nedenlere bağlı sınırlı sperm maruziyeti)
- Hidatiform mol
- Genetik
- İnvitro fertilizasyon

Nulliparite, dünyada yapılan çalışmaların Sibai ve Cunningham tarafından yapılan analizleri sonucunda preeklampsi insidansının nullipar popülasyonlarda yüzde 3 ile 10 arasında değişen oranlarda olduğu, multiparlarda da benzer şekilde değişen oranlarda olmakla birlikte bu oranın nulliparlardan daha düşük olduğu saptanmıştır (11).

Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü; preeklampsi öyküsü olmayan kadınlara göre öykü varlığını riskin sekiz kat artığı tanımlanmıştır (Göreceli Risk 8.4, %95 Güven Aralığı 7.1-9.9) (11). Yine önceki gebelikteki preeklampsinin şiddeti bu risk artışı ile kuvvetle ilişkilidir.

Obezite; 35 üzeri maternal yaş da yer almaktadır; preeklampsi riski ile maternal ağırlık arasında ilerleyici bir ilişki mevcuttur. Vücut kitle indeksi (BMI) 20 kg /m²'nin altında olduğu zaman yüzde 4.3 olan risk BMI 35 kg / m²'nin üzerine çıktığı zaman risk yüzde 13.3'e çıkmaktadır (12,13,14).

Çoğul gebelik; ikiz gebelikler tekiz gebeliklerle kıyaslandığında gebeliğe bağlı hipertansiyon insidansı yüzde 13'e yüzde 6 ve preeklampsi insidansı yüzde 13'e yüzde 5 olarak saptanmış olup ikisinde anlamlı olarak artış izlenmiştir (15). Gebelik sürecinde sigara kullanımı birçok olumsuz obstetrik sonuçlara neden olmakla beraber, gebelik boyunca tansiyon yüksekliği riski için azalmış risk ile ilişkilendirilmiştir (16,17). Plasenta previanın da yine aynı şekilde gebelikte hipertansif bozuklukları azalttığı bildirilmiştir (18).

OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN MEKANİZMALAR

Oksidatif stresin son yıllardaki çalışmalarda büyük önem kazanmasının nedeni hücresel yıkım, hücre hasarı ve hücre ölümünde rol oynayan önemli bir mekanizma olduğuna inanılmasıdır. Birçok tıbbi hastalıkta oksidatif mekanizmanın rol oynadığına inanılmaktadır,

yine yapılan son çalışmalarda oksidatif metabolizmanın birçok hastalığın patogenezinde rol aldığı ortaya çıkmıştır.

Preeklampsinin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun başarısızlığı patogenezinde rol oynar. Saptanan verilere göre plasenta tarafından üretilen proanjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin bir dengesizliğinin endotel disfonksiyonuna aracılık etmede önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anjiogenezis başarılı plasantasyon ve trofoblastlar ile endotel arasındaki normal etkileşim için kritik bir role sahiptir. Endotel hücresi yaralanmalarının dolaşımdaki bazı belirteçleri semptomatik hale gelmeden preeklampsi gelişen kadınlarda artmış olarak gösterilmiştir. Bunlar arasında hücrel fibronektin, endotelin ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 bulunur; ayrıca değiştirilmiş bir prostasiklin / tromboksan profili mevcuttur. Ek olarak; oksidatif stres, dolaşım yetersizliği, mineral yetersizliği, inflamasyon ve metabolik anormalliklerin endotel disfonksiyonuna ve dolayısıyla preeklampsinin patogenezinde katkıda bulunduğunu da kanıtlar. Bozulmuş trofoblast invazyonu, sürekli oksidatif stres ve inflamasyonu uyarır

Preeklampsiyi ortaya çıkaran mekanizmalar hala tam olarak bilinmese bile, anjiogenik faktörlerin imbalansının endotel disfonksiyona yol açtığı ve bunun sonucunda oluşan reaktif oksijen radikallerinin (ROS) bu durumu sistemik bir sonuca doğru yaklaştırdığı düşünülmektedir. Preeklampsi gebeliğin sonlanmasıyla ortadan kalkıyor olsa da süreç başladıktan sonra medikal tedavideki problem patofizyolojisinin tam olarak anlaşılammış olmasıdır (19).

Hipertansiyon etyopatogenezinde üzerinde sıklıkla durulan mekanizmalardan biri de oksidatif strestir. Oksidatif stres, serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sonucu moleküler ve hücrel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri (ROT); fizyolojik düzeylerin üzerine çıktığında oksidatif hasara neden olan primer moleküllerdir.

ROT'un zararlı etkilerine karşı organizmayı korumak için devreye enzimatik ya da non-enzimatik antioksidan mekanizmalar girer. Tiyol; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin..) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır. ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversibile disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir.

TİYOL DİSÜLFİD DENGESİ

Proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, proteinlerin fonksiyonlarının regülasyonu, enzim fonksiyonlarının regülasyonu, reseptörlerde, taşıyıcılarda, Na-K kanalında, transkripsiyonda rolleri vardır. Dinamik tiyol/disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir.

Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır. Proteinlerin tiyol grupları düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür (20).

Tiyol disülfid denge ölçümleri; Native Tiyol [-SH], Dinamik Disülfid [-S-S-], Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin dinamik “-SH/-S-S-” homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılır (20). Tiyol /disülfid homeostazi (TDH) anti-oksidan korunma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücrel aktivitede kritik bir role sahiptir (21,22). Daha önceleri prediabet, otoimmün subklinik hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi), polikistik over sendromu, Kırım Kongo kanamalı ateşi, ani sensorinöral işitme kaybı, prematür ovarian yetmezliği gibi birçok değişik hastalıkta TDH'nın etyopatogenetik rolü üzerinde araştırma yapılmıştır (23-24). Bu homeostazın immün etyopatogeneizde çok önemli bir role sahip olduğu ve TDH'ndaki dengesizliğin oksidatif stres ve doku inflamasyonu aracılığıyla hastalığı tetikleyerek etki ettiği düşünülmektedir.

KAROTİS ARTER KALINLIK ÖLÇÜMÜ

İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür. Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK'nın ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir. 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda karotis İMK (KİMK) sı aterosklerozu

belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır. Arterler, en içte intima, orta da media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve de aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir (25).

Karotis intima - media kalınlığı (KİMK) kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Başta diabetes mellitus, tansiyon yüksekliği, kronik renal yetmezlik gibi kardiyovasküler mortaliteyi etkileyen hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (26,27). Karotis intima-media kalınlığı aterosklerotik risk faktörlerinin kümülatif etkisini değerlendirmek için kullanılan sade ve pahalı olmayan bir yöntemdir. KİMK kardiyak risk faktörleri ile ilişkilidir, ilerleyen süreçte muhtemel miyokard infarktüsü ve inme riskinin bağımlı olmayan belirleyicisidir (28,32).

MATERYAL –METOD

ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI:

Çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlandı ve dâhil edilen tüm bayanlara bilgilendirilmiş olur formları verilerek yazılı onamları alındı. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilerek doğumu gerçekleştiren toplam 104 kişi çalışmaya dâhil edildi. Bunlardan, gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan 52 kişi hasta grubunu, gebelik takipleri normotansif olarak seyreden ve komplikasyonsuz olarak doğum yapan 52'si ise kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grup için, son 5 yıl içinde doğum yapmış ve en son doğumun üzerinden en az bir yıl süre geçmiş olan benzer yaş aralığındaki bayanlar seçildi.

Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak gebeliğinde preeklampsi tanısı olan ve takipleri normal olan gebeler telefonla aranarak hastaneye çağırıldı. Her iki gruptaki bayanların demografik verileri, tansiyon, bel çevresi, vücut kitle indeksleri kaydedildi. Tiyoil disülfid dengesini araştırmak için 4-5 cc kan örneği alınarak, 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve serum ayrıştırılarak serum örnekleri -80 'C de analiz gününe kadar saklandı. Hasta ve kontrol sayıları tamamlandıktan sonra serum örnekleri soğuk zincir bozulmadan Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalına ulaştırılarak çalışıldı.

Doğum sonrası dönemde artmış kardiyovasküler risk değerlendirmesi için AİBÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında karotis arter ekstra medial ve intima media kalınlık ölçümleri yapıldı. Karotis İMK ve EMK ölçümleri üniversitemiz Radyoloji Anabilim Dalında 12 yıllık deneyimi olan tek radyolog tarafından yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazı (GE LOGIQ S8, General Electric Ge Logic 9, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) ve yüksek frekanslı lineer prob ile yapıldı. Ölçümler, 10 dakika istirahat sonrasında, hasta supin pozisyonda iken sağ karotis arterden yapıldı ve cihaz ayarlarının tüm hastalarda aynı olmasına özellikle dikkat edildi.

İMK ölçümü ana karotis arter posterior duvarından karotis bulbusun yaklaşık 1 cm proksimalinden yapılmış olup her hasta için alınan iki ölçümün ortalaması kaydedildi. EMK ölçümü (Jugular ven intima-lumen arayüzünden karotis media-adventisya marjine olan mesafe), juguler ven ile karotis arter arasındaki mesafenin en küçük olduğu ve kolayca görüntülediği karotis arter segmentinde değerlendirildi (karotis bulbusun yaklaşık 1-1,5 cm

proksimalinde yaklaşık 0,3-1 cm'lik bir segment lokalizasyonunda) ve ardışık alınan iki ölçümün ortalaması kaydedildi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik verileri, native tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid / native tiyol, disülfid / total tiyol, native tiyol / total tiyol değerleri ve karotis arter intima media ve ekstra medial kalınlık ölçümleri kaydedilerek istatistiksel analizleri yapıldı.

İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistik olarak kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca ve en küçük- en büyük değerler verilmiştir. Normallik varsayımı hem Kolmogrov-Smirnov test istatistiği ile hem de görsel olarak incelenmiştir. Grupları karşılaştırmada iki grup olduğu durumda parametrik test varsayımları sağlanıyorsa *iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi*, varsayımlar sağlanmıyorsa ise *Mann-Whitney u testi*, üç grup olduğu durumda parametrik test varsayımları sağlanıyorsa *tek yönlü varyans analizi*, varsayımlar sağlanmıyorsa ise *Kruskal Wallis testi* kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Değişkenlerin hasta ve kontrol gruplarını doğru sınıflama performanslarını incelemek için ROC analizi ile eğri altında kalan alan (area under the ROC curve- AUC) değerleri kullanılmıştır. Yaş değişkenine göre düzeltme yaparak gruplar arasındaki fark olup olmadığı genelleştirilmiş doğrusal modeller (generalized linear regression-GLM) yardımı ile incelenmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak alınmıştır. Analizler SPSS V21.0 paket programı ile yapılmıştır.

DÂHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Doğumdaki gestasyonel haftaya ve doğum şekline bakılmaksızın, gebeliğinde preeklampsi gelişme öyküsü olan kadınlar ve komplikasyonsuz gebelik geçiren benzer yaş grubundaki kadınlar çalışmaya dâhil edildi. Çoğul gebelik, gestasyonel diabetes mellitus, gebelik kolestazi, gestasyonel dermatoz, polihidroamnios, plasenta previa, dekolman plasenta, erken membran rüptürü, gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu ve sistemik hastalığı olanlar ve bu sistemik hastalığı için ilaç kullanan gebeler çalışma dışında bırakıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 24 ile 44 arasında değişen toplam 104 kişi dâhil edildi. Bunların 52'si hasta, 52'i ise kontrol grubunu oluşturdu. Her iki gruba ait demografik veriler tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.

		Kontrol	Hasta	p
Yaş		36,96 ± 8,06	34,73 ± 5,63	0,077
Meslek	Ev hanımı	15 (%28,8)	38 (%73,1)	<0,001
	İşçi	3 (%5,8)	6 (%11,5)	
	Memur	34 (%65,4)	8 (%15,4)	
Boy		161,36± 5,19	160,58	0,444
Kilo		68,46 ± 13,08	76,44± 14,85	0,005
VKİ		26,33± 5,06	29,68± 14,85	0,002
Sistolik KB		110,54 ± 14,41	129,63 ± 21,11	<0,001
Diyastolik KB		73,59 ± 10,91	83,40 ± 13,81	<0,001
Bel Çevresi		86,02± 12,01	91,44 ± 13,22	0,031
Aile DM öyküsü		27 (%51,9)	26 (%50,0)	0,844
Aile HT öyküsü		25 (%48,1)	37(%71,2)	0,016
Aile pre öyküsü		4 (%7,7)	5 (%9,6)	0,727
Aile Obezite		7 (%13,5)	6 (%11,5)	0,767
Aile KAH öyküsü		16 (%30,8)	24 (%46,2)	0,107

Çalışmaya dâhil edilen bayanların önceki gebeliklerine ait obstetrik verileri tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.

Değişkenler	Kontrol (n:52)	Hasta (n:52)	P	
Gravida	3,4 ±1,2	2,7 ±2,1	0,294	
Parite	2,6 ± 1,6	2,3 ± 1,4	0,439	
Doğum sonrası geçen süre	3,32± 8,79	2,76±1,48	<0,001	
Doğumdaki gestasyonel hafta	38,79 ±1,24	34,87 ±3,83	<0,001	
Gebelikte alınan kilo	15,29 ± 6,29	13,48± 5,84	0,132	
Bebek doğum kilosu	3241,25± 559,5	2374,23 ± 1009,85	<0,000	
İUGG	6 (%11,5)	23 (%44,2)	< 0,001	
HELLP	0	7 (%13,5)	0,013	
Proteinüri	0	28 (%53,8)	<0,001	
Antihipertansif kullanımı	0	26 (%50,02)	<0,001	
Gebelikte en yüksek sistolik KB	122,25 ±9	175,23± 29,65	<0,001	
Gebelikte en yüksek diyastolik KB	80,29 ±5,58	107,63± 17,48	<0,001	
Ortalama arteriyel kan basıncı	94,28 ±6,09	130,17 ± 19,56	<0,001	
Vizüel semptom	0	26 (%50,0)	<0,001	
Preeklampsi öyküsü	0	16 (%30,8)	<0,001	
Eklampsi krizi	0	3 (%5,8)	0,243	
Antikoagülan ilaç kullanımı	2	13 (%25,5)	0,002	
	Aspirin	0		9 (%69,2)
	Clexane	2		4 (%30,8)

Gruplar arasında mesleklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Kontrol grubunda %65,4 oranında memur daha fazla iken hasta grubunda %73,1 oranında ev hanımı daha fazladır. Gruplar arasında gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hasta grubunda 26 (%50,02) kişide antihipertansif kullanım öyküsü vardı. Bunların 24'ü Alfamed, 2'si ise kalsiyum kanal blokörü kullanmışlardı. Hasta grubunda 13, kontrol grubunda ise 2 kişide antikoagülan ilaç kullanımını mevcuttu.

Gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan 52 hastanın dosyaları incelendiğinde, bunların 7'sinde HELLP sendromu geliştiği tespit edildi. HELLP sendromu gelişen ve gelişmeyen preeklampsi hastaları ve kontrol grubu serum tiyol disülfid dengesi ve karotis arter kalınlık ölçümleri açısından karşılaştırılmıştır. Grupların, native tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve native tiyol/total tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol oranları ve karotis arter intima media ve ekstra medial kalınlık ölçümleri tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3.

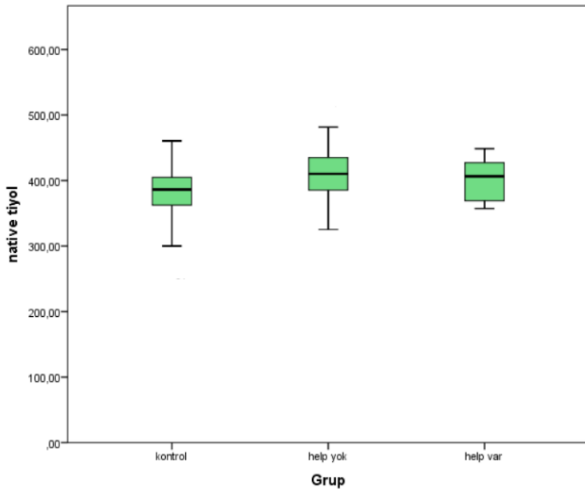
	Kontrol	HELLP (-)	HELLP (+)	P
Native Tiyol	412,13 ±42,86 ^b	400,71± 36,26 ^{a,b}	379,66 ±42,21	0,002
Total Tiyol	449,51± 49,16 ^b	438,41 ±31,77 ^{a,b}	425,18 ±35,75	0,019
Disülfid	18,85± 7,14	18,69± 6,43	20,68± 8,89	0,393
KİMK	0,62± 0,09	0,67 ±0,07 ^b	0,69 ±0,09 ^{a,b}	0,001
KEMK	0,69± 0,09	0,78± 0,07 ^b	0,77 ±0,08 ^{a,b}	<0,001
Total Tiyol /Disulfid	22,61 ±16,69	26,16 ±7,66	25,46 ±7,19	0,089
Disulfid / Native tiyol	0,06± 0,03 ^a	0,05 ±0,01 ^b	0,05± 0,02 ^{a,b}	0,046
Disulfid / Total tiyol	0,05± 0,02	0,04± 0,01	0,04± 0,02	0,089
Native tiyol / Total Tiyol	0,89 ±0,07 ^a	0,92 ±0,02 ^b	0,91± 0,03 ^{a,b}	0,041

- Farklı küçük harf alan ortalamalar istatistiksel olarak anlamlıdır.

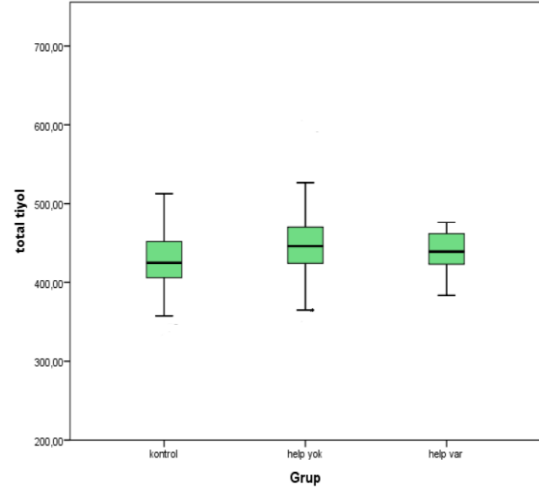
Native tiyol değerine bakıldığında a harfi HELLP olmayan grubun değerini b harfi ise kontrol grubunun değerini göstermektedir ve bu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. Total tiyol değerinde de her iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Native tiyolde olduğu gibi total tiyolde de yine kontrol ve HELLP olmayan grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. HELLP olmayan grup ile total tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Disülfid değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Total tiyol/disülfid ve disülfid/total tiyol değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Disülfid/native tiyol değerlerinde ise kontrol grubu ile HELLP olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Native tiyol/total tiyol değerlerinde ise gruplar arasında kontrol grubu ve HELLP olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmıştır.

KİMK ve KEMK değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Preeklampsi şiddeti arttıkça KİMK ölçümünde anlamlı artış saptanmıştır. KEMK ölçümü de hasta grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek tespit edilmiştir. KİMK ve KEMK değerlerinde kontrol grubu ile HELLP olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

Şekil 1.

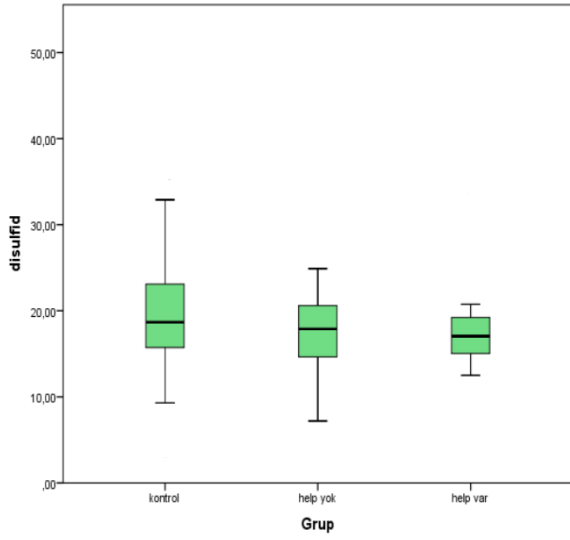


Şekil- 2.

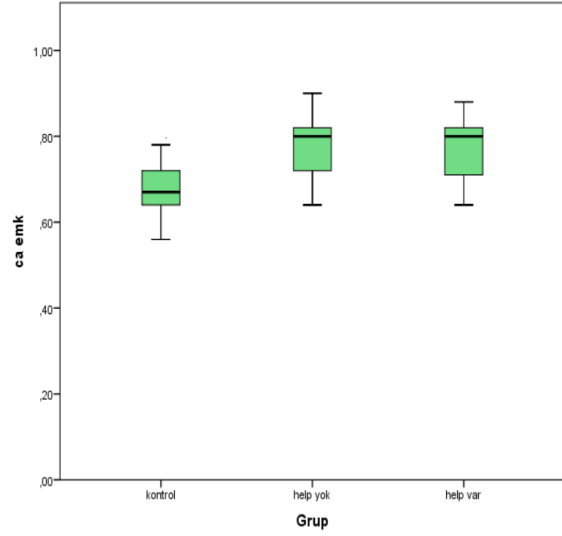


Şekil 1' de gruplar arasındaki native tiyol oranları gösterilmiştir. Şekil 2'de ise gruplar arasındaki total tiyol oranları gösterilmiştir.

Şekil 3.

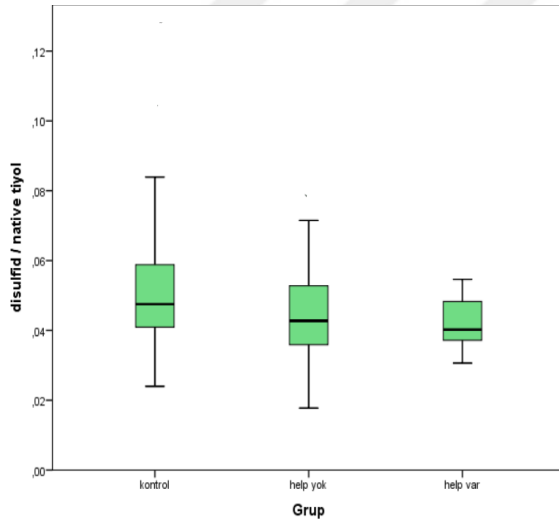


Şekil 4.

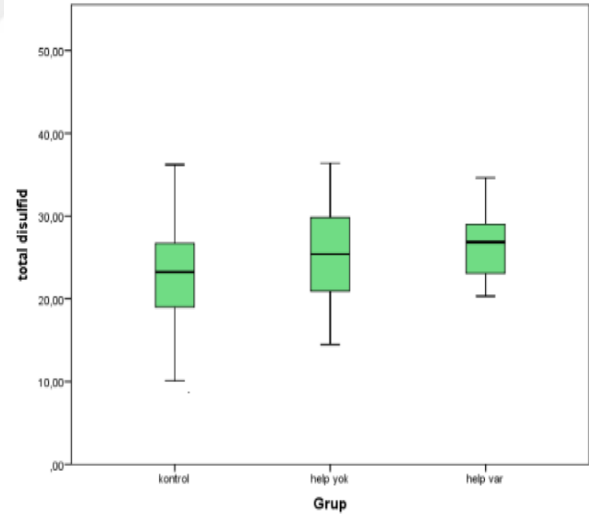


Şekil 3’ de gruplar arasındaki disulfid şekil 4’ de ise gruplar arasındaki KIMK değerleri gösterilmiştir.

Şekil 5.

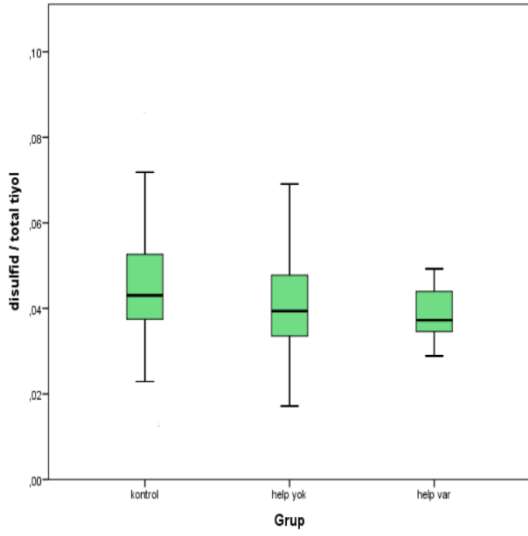


Şekil 6.

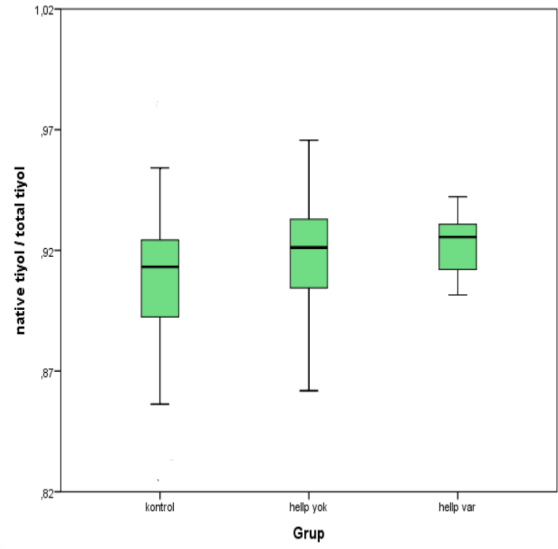


Şekil 5’ de gruplar arasındaki total disulfid oranları şekil 6’ da ise disulfid/total tiyol oranları gösterilmiştir.

Şekil 7.

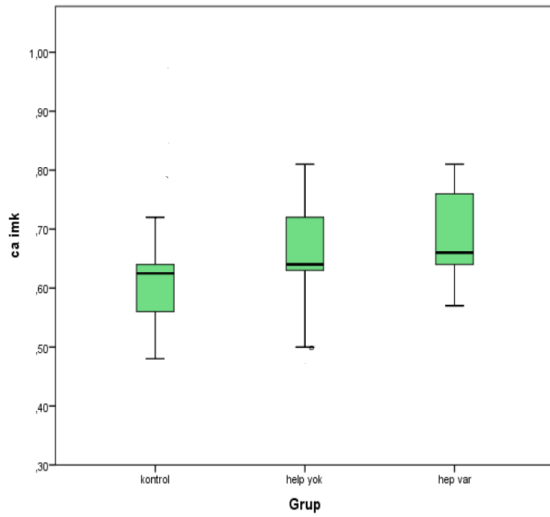


Şekil 8.



Şekil 7’de gruplar arasındaki disülfid/total tiyol oranları şekil 8’de ise gruplar arasındaki native tiyol/total tiyol oranları gösterilmiştir.

Şekil 9.



Şekil 9’ da ise gruplar arasındaki KİMİK değerlerin oranları gösterilmiştir.

Tiyol disülfid dengesinin, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, KEMK ve KİMİK ölçümleri ile olan korelasyon analizi tablo 4 ‘ de gösterilmiştir.

Tablo 4. Korelasyon analizi

	Native tiyol		Total tiyol		Disülfid/ native total		Disülfid / total tiyol		Native tiyol / total tiyol	
	R	p	r	p	r	P	r	P	r	p
Sistolik KB	0,143	0,147	0,187	0,057	0,010	0,920	0,005	0,961	-0,011	0,913
Diyastolik KB	0,047	0,636	0,095	0,340	0,026	0,795	0,018	0,857	0,025	0,798
KİMK	0,147	0,137	0,044	0,660	<i>-0,199</i>	0,042	-0,166	0,092	0,205	0,037
KEMK	0,237	0,015	0,217	0,027	-0,085	0,392	-0,056	0,575	0,092	0,355

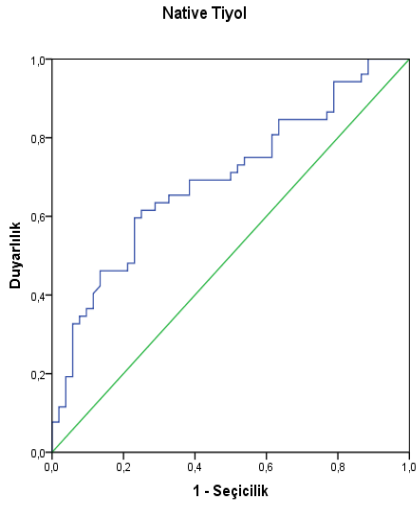
Tablo 4’de sadece native tiyol/total tiyol oranının KİMK değeri olan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur, diğer değerlerin korelasyon analizleri istatistiksel olarak anlamsız izlenmiştir. Tablo 5’de hasta ve kontrol grubu için ROC analizi yapılmıştır.

Tablo 5. ROC Analizi (Hasta ve Kontrol Grubu İçin Yapılmıştır.)

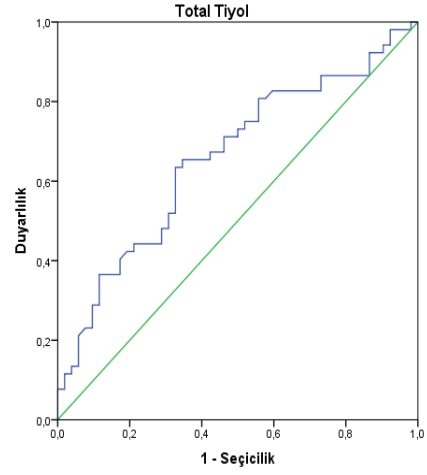
Değişken	AUC	%95 Güven Aralığı	P
Native tiyol	0,695	0,594 – 0,796	0,001
Total tiyol	0,658	0,553 – 0,763	0,005
Disülfid*	0,577	0,467 – 0,687	0,175
Disülfid / native tiyol*	0,641	0,534 – 0,747	0,013
Disülfid / total tiyol*	0,625	0,517 – 0,732	0,028
Native tiyol/ total tiyol	0,643	0,537 – 0,749	0,012
KİMK	0,714	0,614 – 0,814	<0,001
KEMK	0,787	0,696 – 0,877	0,001

Native tiyol değerinin hasta ve kontrol gruplarını doğru şekilde sınıflama performansı %69,5 olarak elde edilmiştir ($p=<0,001$). Total tiyol için ise bu oran %65,8 olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. KİMK ve KEMK için sonuçlar sırasıyla %71,4 ve %78,7 olarak analiz edilmiş olup, ileri dercede anlamlıdır.

Grafik 1.

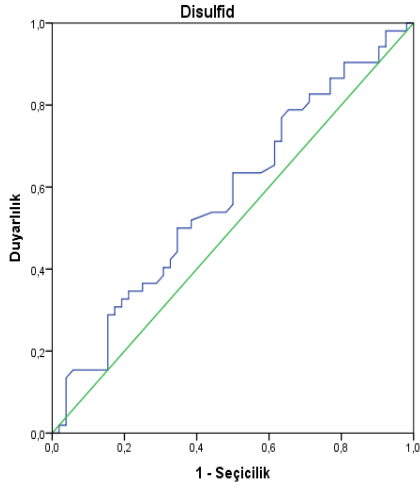


Grafik 2.

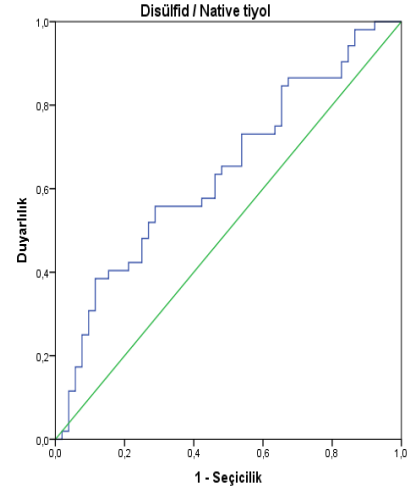


Grafik 1’ de gruplar arasında native tiyolün grafik 2’de ise total tiyolün ROC eğrileri gösterilmiştir.

Grafik 3.

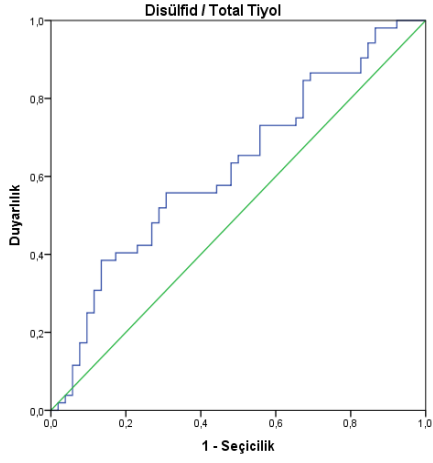


Grafik 4.

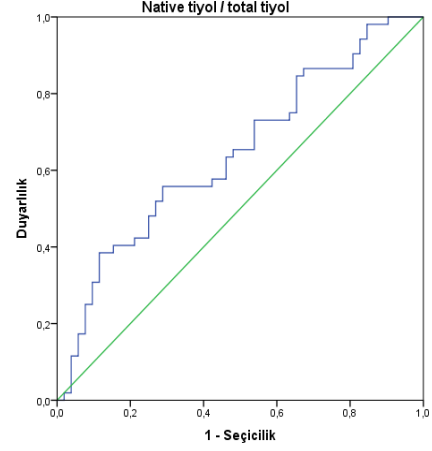


Grafik 3’ de gruplar arasında disülfid parametresinin ROC eğrisi, graik 4’ de ise disülfid/total tiyol oranının ROC eğrisi gösterilmiştir.

Grafik 5.

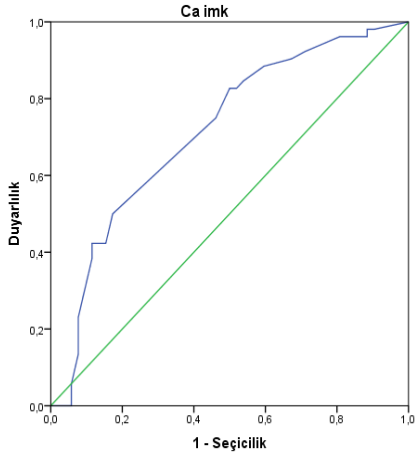


Grafik 6.

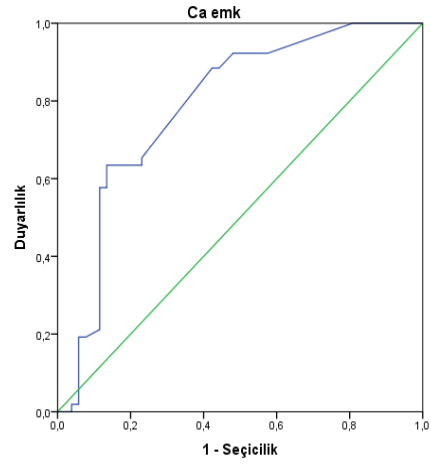


Grafik 5’ de gruplar arasındaki disülfid/total tiyol oranının ROC eğrisi, grafik 6’da ise native tiyol/total tiyol oranının ROC eğrisi gösterilmiştir.

Grafik 7.



Grafik 8.



Grafik 7’ de gruplar arasındaki KİMK ‘ın ROC eğrisi, grafik 8’de ise KEMK ‘ın ROC eğrisi gösterilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Oksidatif stres; serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sonucu moleküler ve hücresele fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı organizmayı korumak için devreye enzimatik ya da non-enzimatik antioksidan mekanizmalar girer. Tiyol; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Reaktif oksijen türleri ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür. Dinamik tiyol/disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücresele sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir.

Preeklampsi, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip, etyolojisi henüz bilinmeyen, plasental iskemi ve endotel disfonksiyonu ile karakterize ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Preeklampsiye yol açabilecek kritik değişiklikler arasında; hipoksi, iskemi, artmış oksidatif stres, artmış vasküler direnç ve uteroplental mikrodolaşımda hipoperfüzyon sayılabilir. Preeklampsi ve oksidatif stres arasındaki ilişkiye daha önce birçok çalışmada değinilmiştir (33-36). Preeklamptik kadınlarda serum antioksidan konsantrasyonlarında azalma ve lipid peroksidasyon ürünlerini içeren oksidatif stres belirteçlerinde artış Gupta ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalizde de gösterilmiştir(37). Dinamik tiyol / disülfid homeostazı zayıfladıkça vasküler yapılardaki oksidatif hasar anlamlı olarak artar. Dinamik tiyol / disülfid homeostazının azalmasıyla artan reaktif oksijen türleri, nitrik oksit ve prostasiklin gibi faktörleri inhibe ederek vazokonstrüksiyona yol açar (38). Bu da; oksidatif stresin ve tiyol / disülfid oranında azalmanın kan basıncındaki artışla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan ve olmayan benzer yaş grubundaki kadınları, native tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve native tiyol/total tiyol, disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranları açısından karşılaştırdık. Preeklampsi öyküsü olan grupta native tiyol ve total tiyol düzeyleri preeklampsi öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Disülfid seviyesi ise preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak, preeklampsi grubunda tiyol/disülfid dengesinin bozulduğunu tespit ettik. Bu bulgular preeklampsinin etyolojisi konusunda yön gösterici olabilir.

Literatürde preeklampitik hasta grubunda tiyol disülfid oranının çalışıldığı 4 çalışmaya rastladık (39-42). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar bu çalışma sonuçları ile uyumlu çıkmıştır. Ama bizim çalışmamızın literatürdeki bu çalışmalardan farkı gebelerde yapılmamış olmasıdır. Şuan gebe olmayıp, daha önceki gebeliğinde preeklampsi tanısı alan ve almayan ve doğum sonrası en az 1 yıl süre geçmiş olan bayanlar karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda, gebeliğinde preeklampsi tanısı alıp, sonrasında sağlık açısından herhangi bir problemi olmayan bayanlarda tiyol/disülfid hemostazını inceleyen ilk çalışmadır. Preeklampsinin şiddeti ile tiyol/disülfid hemostazındaki bozulma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit ettik. Preeklampsi öyküsü olan hastalar içinde HELLP tablosu gelişen hastaları ayrı bir grup yaparak değerlendirdiğimizde; preeklampsi, HELLP ve kontrol grupları arasında tiyol/disülfid hemostazındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgular; preeklampsinin şiddeti artarken plazma native ve total tiyol düzeylerinin azaldığını, disülfid düzeylerinin ise arttığını göstermektedir. Sonuç olarak, tiyol/disülfid dengesi bozuldukça, preeklampsinin şiddetinin de arttığını belirledik.

Çalışmamızda preeklampsi hastalarında anlamlı derecede daha düşük native ve total tiyol seviyeleri tespit ettik ve bu değerler ile sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon belirledik. Tiyol, hidrojen sülfid üretiminde de etkin rol oynar. Hidrojen sülfid, proanjiojenik bir ajan olup damar duvarı endotelinden ve düz kas hücrelerinden salınır ve vazorelaksasyona yol açar (43). Native ve total tiyolün düşük seviyeleri, hidrojen sülfid üretiminin azalmasına, bu da vazodilatasyonda yetersizliğe neden olur. Bu tablo da preeklampsinin ana belirtisi olan kan basıncının artmasına neden olabilir.

Yapılan ROC analizinde native tiyol değerinin hasta ve kontrol gruplarını doğru şekilde sınıflama performansı %69,5 olarak elde edilmiştir ($p=0,001$). Bu oran total tiyol için ise %65.8 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,005$). Native ve total tiyol değerleri preeklampsi hastalarında etyolojiyi aydınlatma ve risk saptamasında tanısal değeri olabilecek markırlar olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak; tiyoller serumda başlıca bulunan antioksidan bileşenlerdendir. Preeklampside native ve total tiyol seviyeleri azalır ve tiyol/disülfid homeostazı bozulur. Tiyol/disülfid homeostazı preeklampsinin patofizyolojisinde rol oynayabilir ve native tiyol, total tiyol ve tiyol/disülfid oranı preeklampsiyi öngörmede belirteç olarak kullanılabilir. Preeklampitik hastaların yönetiminde tiyol/disülfid homeostasisinin düzenlenmesi etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

Karotis arter intima media kalınlık ölçümü, yaş ve cinsiyete bağlı farklılık gösterebilen, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazı ile non invaziv olarak değerlendirilebilen bir belirteçtir. Randomize kontrollü çalışmalarda, subklinik ateroskleroz, preeklampsi ve kardiyovasküler hastalıkların tespitinde karotis arter intima media kalınlık ölçümünün geçerliliği gösterilmiştir (44,45).

KİMK ölçümü, hipertansiyon, preeklampsi, metabolik ve kardiyovasküler hastalık gruplarında daha önce birçok kez çalışılmıştır. Subklinik aterosklerozun belirteci olarak kabul edilen bu değerde artış olması anlamlı olarak kabul edilmektedir. Preeklampitik hastalarda yapılan birçok çalışmada, normotensif gebelere göre preeklampitik olanlarda KİMK ölçümleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (46-49). Bizim çalışmamızda preeklampsi öyküsü olan ve olmayan reproduktif yaş grubundaki sağlıklı bayanlarda KİMK ölçümü yapılmıştır. Gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan bayanlarda KİMK ölçümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Literatürde gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan bayanlarda KİMK ölçümü yapılmış sadece bir çalışmaya rastlayabildik (50). Bu çalışma doğum sonrası en az 10 yıl süre geçen postmenapozal bayanlarda yapılmıştır. KİMK ölçümü yaş ile değişebilen bir değer olduğu için biz çalışmamızda ölçüm yaptığımız bayanları premenapozal yaş grubundan seçtik. Çalışmamızın özgün yanı; gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan ve doğum sonrası herhangi bir sağlık problemi (gestasyonel diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı) yaşamayan, reproduktif yaş grubundaki bayanlarda yapılmış olmasıdır. Her iki grup arasında sonuçların anlamlı çıkması KİMK ölçümünün preeklampsi öyküsü olan bayanlarda kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin arttığı yönünde yorumlanabilir. Premenapozal hasta grubunda bu ölçüm değerlerinin kullanılması KVS hastalık açısından prediktif bir markır olarak kullanılabilir ve erken yaşta risk tespiti yapılabilmesi önlem alma açısından zaman kazandırıcı olabilir.

Karotis arter intima media kalınlık ölçümü, subklinik ateroskleroz için yaygın olarak kabul edilen bir gösterge olmasına rağmen, karotis arter ekstra medial kalınlık ölçümü ise yeni bir ultrasonografik markırdır (51-53). Aterosklerozda majör karakteristik özellik damar duvarında kalınlık artışıdır. Karotis arter intima media kalınlığında artış olması aterosklerozun en erken bulgusudur. Çalışmamızda karotis arter intima media kalınlık ölçümü ile yeni bir belirteç olan karotis arter ekstra medial kalınlık ölçümü yaparak grupları karşılaştırdık. Gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan hastaların içinden HELLP sendromu gelişenleri ayrı bir grup olarak değerlendirdiğimizde, sonuçlar üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. Gebeliğinde şiddetli preeklampsi (HELLP) tanısı alan grupta karotis arter intima media ve

karotis arter ekstra medial kalınlık ölçümlerini diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit ettik. Yapılan ROC analizinde karotis arter intima media ve karotis arter ekstra medial kalınlık ölçümleri hasta ve kontrol gruplarını doğru sınıflama performansı sırasıyla %71.4 ve %78.7 olarak bulunmuştur (p=0.001).

Karotis arter ekstra medial kalınlık ölçümü yeni bir markır olduğu için literatürde oldukça az sayıda çalışma vardır ve preeklampitik hasta grubunda karotis arter ekstra medial kalınlık ölçümünün kullanıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. Preeklampitik hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda bu iki ultrasonografik markırı anlamlı olarak yüksek bulmamız, preeklampsinin patofizyolojisinde yer alan vasküler endotel disfonksiyonun göstregesi olabilir. Aynı zamanda bu belirteçler, preeklampitik hastalarda ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olan aterosklerozun erken dönem bulguları olabilir. Sonuç olarak, non invaziv ultrasonografik belirteçler, preeklampsi öyküsü olan hastaların takibinde ve risk değerlendirmesinde kullanılabilir parametreler olabilir. Fazla sayıda hasta içeren yeni çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group, on High Blood Pressure in Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*,(2000), 183, 1-22.
2. Roberts JM., Hubel CA., The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*,(2009), 30, 32-37.
3. Fatma J,Karoli R,SiddiquiZ,Gupta HP,Chandra A,Pandey M.Cardio-metabolic Risk Profile in Women with Previos History of Preeclampsia.*J Assoc Physicians India*.2017, 65(9) 23-27.
4. Haberka M, Lelek M, Bochenek T, Kowalówka A, Młynarski R, Mizia-Stec K, GašiorZ. Novel combined index of cardiometabolic risk related to periarterial fat improves the clinical prediction for coronary artery disease complexity. *Atherosclerosis*. (2018), 268:76-83.
5. Sesti F, Tsitsilonis OE, Kotsinas A, Trougakos IP. Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis. *In Vivo*. (2012), 26(3):395-402.
6. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA: Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, (2006), 29(2):283-289.
7. Saretzki G, Von Zglinicki T: Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci*,(2002), 959:24-29.
8. Kaplan M, Ates I, Yuksel M, Ozderin Ozin Y, Alisik M, Erel O, Kayacetin E. Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. (2017), 6;8(2):120-126.

9. National High Blood Pressure Education Program Working Group, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, (2000), 183, 1-22.
10. Qiao C, Wang C, Zhao J, Liu C, Shang T: Elevated Expression of KiSS-1 in Placenta of Chinese Women with Early-Onset Preeclampsia. *PLoS eOn.*(2012), 7(11):e48937.
11. Ananth CV, Basso O., Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality., *Epidemiology*,(2010), 21, 118-123.
12. Conde-Agudelo A., Belizán JM., Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women., *BJOG*, (2000), 107, 75-83.
13. Sibai BM., Ewell M., Levine RJ., Klebanoff MA., Esterlitz J., Catalano PM., Goldenberg RL., Joffe G., Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women., The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group., *Am J Obstet Gynecol.*, (1997), 177, 1003-10.
14. Bergmann A., Ahmad S., Cudmore M., Gruber A. D., Wittschen P., Lindenmaier W., et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J. Cell Mol. Med.* (2010). 14, 1857–1867.
15. Alexander JM., McIntire DD., Leveno KJ., Cunningham FG., Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol*, (2000), 108, 826-832
16. Bainbridge SA., Sidle EH., Smith GN., Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: The specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta., *Med Hypotheses*, (2005), 64, 17-27.
17. Zhang J., Klebanoff MA., Levine RJ., The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*,(1999), 18, 1407- 1413.

18. Ananth CV, Bowes WA, Savitz DA, et al: Relationship between pregnancy- induced hypertension and placenta previa: A populationbased study. *Am J Obstet Gynecol*,(1997), 177, 997.
19. Maynard, S.E., et al., ekskes plasental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, (2003). 111(5): 649-58.
20. Treffers P. Adolescent Pregnancy Issues in Adolescent Health and Development, II. Series. Geneva, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, (2004); 63:5-10.
21. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. (2014); 47: 326-332.
22. Jones DP, Liang L. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* (2009); 47: 1329-1338.
23. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O, et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract*. (2015); 110:166-171.
24. Isik H, Sahbaz A, Timur H, Aynioglu O, Atalay Mert S, et al. The use of thiol/disulfide as a novel marker in premature ovarian failure. *Gynecol Obstet Invest*. (2017); 82:113-118.
25. Bots M L, Sutton-Tyrrell K. Lessons From the Past and Promises for the Future for Carotid Intima-Media Thickness, *J Am Coll Cardiol*, (2012); 60: 1599–1604.
26. Jeevarethinam A, Venuraju S, Weymouth M, et al. Carotid intimal thickness and plaque predict prevalence and severity of coronary atherosclerosis: a pilot study. *Angiology*.(2015);66:65-69.
27. Schmidt-Trucksäss A, Grathwohl D, Schmid A. Structural, Functional, and Hemodynamic Changes of the Common Carotid Artery With Age in Male Subjects, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (1999); 19: 1091-1097.

28. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention conference V: beyond secondary prevention; identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden—writing group III. *Circulation* (2000);101:16-22.
29. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* (1997);146:483-494.
30. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* (1993);87:II56-65
31. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* (1990);81:33-40.
32. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* (1999), 340:14-22
33. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* (2018), 17;19(5).
34. Sultana Z, Maiti K, Aitken J, Morris J, Dedman L, Smith R. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol.* (2017),77(5).
35. Cuffe JS, Xu ZC, Perkins AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomark Med.* (2017), 11(3):295-306.
36. Jauniaux E, Burton GJ. [The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* (2016), 45(8):775-785.

37. Gupta S, Aziz N, Sekhon L, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* (2009);64:750–759.
38. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, et al. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res* (2007), 30: 1159–1167.
39. Yuvaci HU, Akdemir N, Bostanci MS, Yazar H, Cevrioglu S, Ozden S, Unal O, Paker MK, Neselioglu S, Erel O. Evaluation of the level of thiol-disulphide homeostasis in patients with mild and severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* (2016), 6(4): 394-399.
40. Korkmaz V, Kurdoglu Z, Alisik M, Cetin O, Korkmaz H, Surer H, Erel O. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2016), 29(23):3848-3853.
41. Ozler S, Erel O, Oztas E, Ersoy AO, Ergin M, Sucak A, Neselioglu S, Uygur D, Danisman N. Serum Thiol/Disulphide Homeostasis in Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* (2015), 34(4):474-485.
42. Shibata E, Ejima K, Nanri H, Toki N, Koyama C, Ikeda M, Kashimura M. Enhanced protein levels of protein thiol/disulphide oxidoreductases in placentae from pre-eclamptic subjects. *Placenta.* (2001), 22(6):566-572.
43. Bazavilvaso-Rodri'guez MA, Herna'ndez-Valencia M, Santillan-Morelos JG, et al. Oxidative stress changes in pregnant patients with and without severe preeclampsia. *Arch Med Res* (2011), 42:195–198.
44. Peters SA, den Ruijter HM, Grobbee DE, Bots ML. Results from a carotid intima-media thickness trial as a decision tool for launching a large-scale morbidity and mortality trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* (2013), 6(1):20-25.
45. Califf RM. Biomarkers, putative surrogates, surrogates, and decision making. *Circ Cardiovasc Imaging.* (2013), 6(1): 6-7

46. Blaauw J, Souwer ET, Coffeng SM, Smit AJ, van Doormaal JJ, Faas MM, van Pampus MG. Follow up of intima-media thickness after severe early-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* (2014), 93(12):1309-1316.
47. Yuan LJ, Duan YY, Xue D, Cao TS, Zhou N. Ultrasound study of carotid and cardiac remodeling and cardiac-arterial coupling in normal pregnancy and preeclampsia: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* (2014), 25;14:11
48. Akhter T, Larsson M, Wikström AK, Naessen T. Thicknesses of individual layers of artery wall indicate increased cardiovascular risk in severe pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2014), 43(6):675-680.
49. Akhter T, Wikström AK, Larsson M, Naessen T. Individual common carotid artery wall layer dimensions, but not carotid intima-media thickness, indicate increased cardiovascular risk in women with preeclampsia: an investigation using noninvasive high-frequency ultrasound. *Circ Cardiovasc Imaging.* (2013), 6(5):762-768.
50. Garovic VD, Milic NM, Weissgerber TL, Mielke MM, Bailey KR, Lahr B, Jayachandran M, White WM, Hodis HN, Miller VM. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Subclinical Atherosclerosis in Women With Remote Histories of Preeclampsia: Results From a Rochester Epidemiology Project-Based Study and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* (2017), 92(9):1328-1340.
51. Sereflican B, Kizildag B, Halicioglu S, Goksugur N, Tuman B, Dagistan E. Extra-medial thickness of carotid artery in patients with Behçet's disease: evaluation of atherosclerotic vessel wall changes with a novel carotid artery ultrasound index. *Int J Dermatol.* (2016), 55(10):1124-1130.
52. Skilton MR, Sullivan TR, Ayer JG, Garden FL, Harmer JA, Leeder SR, Toelle BG, Webb K, Marks GB, Celermajer DS. Weight gain in infancy is associated with carotid extra-medial thickness in later childhood. *Atherosclerosis.* (2014), 233(2):370-374

53. Skilton MR, Sullivan TR, Ayer JG, Harmer JA, Toelle BG, Webb K, Marks GB, Celermajer DS. Carotid extra-medial thickness in childhood: early life effects on the arterial adventitia. *Atherosclerosis*. (2012), 222(2):478-482.

