

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK ANNE VE BEBEKLERİNDE
ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN DÜZEYİ
VE
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedef NARİN TONGAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN

ZONGULDAK

2015

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK ANNE VE BEBEKLERİNDE
ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN DÜZEYİ
VE
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedef NARİN TONGAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN

ZONGULDAK

2015

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

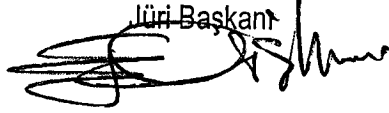
Tez Başlığı : Preeklampitik Anne ve Bebeklerinde Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyi ve Oksidan Antioksidan Sistemin Rolü

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Sedef Narin TONGAL

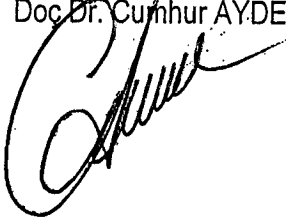
Tez Savunma Tarihi : 15/07/2015

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Etem Pişkin

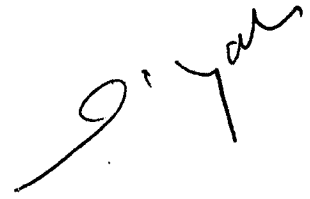
Doç.Dr. Etem Pişkin
Jüri Başkanı



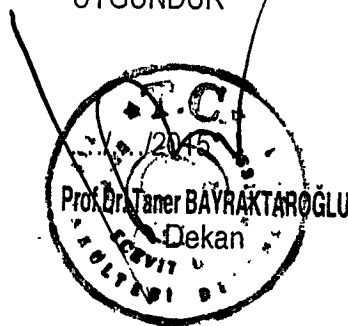
Doç.Dr. Cunnhur AYDEMİR



Doç.Dr. Mustafa ÇALIK



UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım ve eğitim sürem boyunca tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. İ.Etem PİŞKİN ve Doç. Dr. Cumhuri AYDEMİR'e

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, her türlü bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ, Doç.Dr. Mutlu YÜKSEK, Yrd. Doç. Dr.Nazmiye YÜKSEK, Yrd. Doç. Dr.Zuhal ÖRNEK ve diğer kıymetli hocalarıma,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalıştığım kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Mezun olarak aramızdan daha önce ayrılmış olan uzman arkadaşlarıma,

Çok sevgili kardeşim eşkıdemlim Dr.Ali ALTUNAY'a,

Her zaman sevgi ve saygıyla hatırlayacağım hemşire, sekreter ve tüm sağlık çalışanlarına,

Farklı branşlardan beraber çalışma ve tanıma fırsatı bulduğum asistan ve uzman olan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Murat CAN ve Öğr. Gör. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Sevgi, şefkat ve varlıklarını her an kalbimde hissettiğim, beni her zaman destekleyip yanımda olan canım annem İsmet Narin, babam İhsan NARİN, kardeşim kuzum Seden ve bana 2. kardeş olan eşi Serhat ve bize neşe getiren teyzesinin birtanesi Onur'uma ve aileme,

Bana sevgi, mutluluk ve cesaret veren sevgili eşim İsmail Özgür TONGAL, büyük sevgi ve saygı duyduğum annem Zehra TONGAL, babam Orhan TONGAL ve biricik ailesine,

Sevgi ve destekleri için kıymetli dostlarıma teşekkür ederim.

Sedef NARİN TONGAL

2015, Zonguldak

ÖZET

Narin Tongal S. Preeklampitik Anne ve Bebeklerinde Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyi ve Oksidan/Antioksidan Sistemin Rolü. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2015.

Amaç: Preeklampsisi perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Preeklampitik anne bebeklerinin tanınması, doğum sonrası ihtiyaçlarının belirlenmesi, karşılaştıkları sorunların bilinmesi, uygun yenidoğan yoğun bakım koşullarının hazırlanması ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi perinatal morbidite ve mortalite riskinin azaltılması bakımından önemlidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Nisan 2013 ile Ekim 2014 tarihleri arasında, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Kadın Doğum Servisinde takip edilen 62 gebe ve bebeği alındı. Preeklampsisi olan 31 gebe ve bebeği Grup I, Hasta grubunu; preeklampitik olmayan 31 gebe ve bebeği ise Grup II, Kontrol grubunu oluşturdu. Preeklampsisi; 20. gebelik haftasından sonra dört saat ara ile en az iki defa bakılan kan basıncının 140-159/90-109 mmHg veya birkaç dakika arayla >160/110 mmHg olması, proteinürinin spot idrarda $\geq +1$ veya 24 saatte >300 mg olması olarak tanımlandı. Çalışmada değerlendirilmek üzere annelerden doğumdan önce, korddan doğum sırasında, bebeklerden doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde kan örnekleri ve her gebeden plasenta örneği alındı. Bu çalışmada preeklampsisi tanısı olan ve olmayan annelerin yaşı, kilosu, ilk gebelik durumu, gebelik süreleri, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, bebeklerin ise doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, tedavisi süresince gelişen problemler ve komplikasyonları, klinik ve laboratuvar özellikleri, prognozları, serum asimetrik dimetil arjinin (ADMA), arjinin, nitrik oksit (NO) ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri incelendi.

Bulgular: İki grup karşılaştırıldığında prognozu etkileyebilecek antenatal faktörler (anne yaşı, düzenli gebelik takipleri, antenatal steroid uygulanma oranları, plasenta patolojileri ve oligohidramnion) açısından anlamlı fark yoktu. Preeklampitik anne grubunda ADMA düzeyinin anlamlı olarak yüksek ($p < 0.001$), arjinin değerinin anlamlı olarak düşük olduğu ($p = 0.001$), nitrik oksit düzeyi ve total antioksidan kapasite arasında ise fark olmadığı saptandı. Kord kanı değerlendirildiğinde preeklampitik grupta ADMA düzeyinin anlamlı olarak yüksek ($p = 0.001$), nitrik oksit

değerinin anlamlı olarak düşük olduğu ($p=0.017$), arjinin düzeyleri ve total antioksidan kapasite arasında fark olmadığı saptandı. Plasenta örneğinde çalışılan değerler karşılaştırıldığında preeklampitik grup plasentasında ADMA ve arjinin değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0.001$), total antioksidan kapasite düzeyinin düşük olduğu görüldü ($p=0.004$). Nitrik oksit değerinin iki grup arasında farklı olmadığı saptandı. Bebeklerle ilgili veriler değerlendirildiğinde ortalama gebelik haftaları ve cinsiyetleri benzerdi. Bebek kanları karşılaştırıldığında anne, kord kanı ve plasenta örneklerinin aksine kontrol grubunda ADMA değerinin anlamlı yüksek olduğu ($p=0.009$), preeklampitik grupta arjininin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p=0.041$), iki grup arasında nitrik oksit ve total antioksidan kapasite açısından fark olmadığı saptandı. Preeklampitik anne bebeklerinde SGA oranı ve solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye yatış anlamlı oranda fazla saptandı ($p=0.001$ ve $p=0.008$). Preeklampitik grupta annenin sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, anne ve bebek serumundaki ADMA, NO, arjinin, TAK değerleri ile bebekte SGA ve solunum sıkıntısı gelişme riski arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada preeklampitik anne grubunda serum ADMA düzeyinin literatür ile uyumlu olarak arttığı saptandı. Çalışma literatürdeki preeklampitik hastalarda nitrik oksit sentezinin azaldığı tezini desteklememektedir. Yüksek risk altındaki kadınların erken dönemde belirlenmesinde asimetric dimetil arjinin yeni bir risk belirleyicisi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Asimetrik dimetil arjinin, Nitrik oksit, Arjinin, Total antioksidan kapasite.

ABSTRACT

Narin Tongal S. Role of Asymmetric Dimethyl Arginine Level and Oxidant/Anti-oxidant System in Preeclamptic Mothers and Babies. Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Pediatrics thesis. Zonguldak, 2015.

Aim: Preeclampsia is the major cause of perinatal morbidity and mortality. Identification of preeclamptic mothers and babies is important to specify the postnatal needs, to know encountered problems, to provide proper neonatal intensive care conditions and to develop therapeutic approaches for reducing risks of perinatal morbidity and mortality.

Material and Methods: 62 pregnant women and their babies who were followed up in Zonguldak Bülent Ecevit University obstetrics service are involved in the study between April 2013 and October 2014. 31 Preeclamptic pregnant and babies (Group I), formed Patient group; 31 pregnant and babies without preeclampsia (Group II), formed Control Group. Preeclampsia is defined as having blood pressure 140-159/90-109 mmHg which was measured at least two times at intervals of 4 hours or >160/110 mmHg at intervals of couple of minutes at after 20 gestational weeks , having proteinuria in spot urine \geq +1 or >300 mg in 24 hours. Blood samples were obtained from mothers before birth, from the cord during birth, from babies in first 24 hours after birth and placenta samples were obtained from each pregnant to evaluate in the study. Age, weight, initial pregnancy state, pregnancy period, systolic and diastolic blood pressure levels of mothers with and without pre-eclampsia diagnosis, while birth weights, genders, problems and complications during treatment process, clinic and laboratory properties, prognosis, serum asymmetric dimethyl arginine levels (ADMA), arginine, nitric oxide (NO) and total antioxidant capacity (TAC) levels of babies were examined in this study.

Results: There was no significant difference between two groups about antenatal factors (age of mother, regular pregnancy follow up, antenatal steroid application, placenta pathologies and oligohydramnios) that effect on prognosis. Mean systolic and diastolic blood pressure of preeclamptic mothers was determined as higher than control group ($p < 0.001$). In the comparison of blood values, ADMA level of

preeclamptic group was significantly higher ($p<0.001$) while arginine value was significantly lower ($p=0.001$) than control group, there was no significant difference in nitric oxide level and total antioxidant capacity between two groups. In the evaluation of cord ADMA level of preeclamptic group was significantly higher ($p=0.001$) while nitric oxide value was significantly lower ($p=0.017$) than control group and there was no significant difference in arginine and total antioxidant capacity. Values which are studied in placenta samples showed that ADMA and arginine values were significantly high ($p<0.001$), total antioxidant capacity level was low ($p=0.004$) in placenta of preeclamptic group. There was no difference in nitric oxide value of two groups. In the consideration of data of babies, mean pregnancy weeks and genders were similar. Against the values of samples from mother, cord and placenta, when baby blood was compared, ADMA value of control group was significantly high ($p=0.009$) while arginine value of pre-eclamptic group was significantly high ($p=0.041$) and there was no difference between two groups about their nitric oxide and total anti-oxidant capacity. There was significantly high rate of hospitalization ($p=0.001$ ve $p=0.008$) in babies of preeclamptic mothers because of SGA (small for gestational age) rate and respiratory distress. It was not determined a significant correlation between systolic and diastolic blood pressure values, mother and baby serum ADMA, NO, arginine and TAC levels of mother and SGA rate and respiratory distress development risk in baby in preeclamptic group.

Conclusion: In this study, it is determined that serum ADMA level of preeclamptic mother group increases in accordance with literature values. This study does not support the decrease of nitric oxide synthesis thesis in preeclamptic patients as mentioned in literature. To determine the women with the high risk in the early period, the asymmetric dimethyl arginine may be used as the new risk decisive.

Key Words: Preeclampsia, Asymmetric dimethyl arginine, nitric oxide, arginine, total antioxidant system

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal gebelikte kan basıncı	3
2.2. Gebelik ve hipertansiyon	3
2.2.1. İnsidans	3
2.2.2. Terminoloji ve sınıflaması	4
2.3. Preeklampsi	4
2.3.1. Preeklampsinin tarihçesi	4
2.3.2. İnsidans	5
2.3.3. Tanı	5
2.3.4. Epidemiyoloji ve risk faktörleri	5
2.3.5. Etiyoloji.....	6
2.3.6. Patogenez	7
2.3.7. Preeklampsinin maternal komplikasyonları.....	8
2.3.8. Preeklampsinin fetal komplikasyonları	8
2.3.9. Sınıflandırmada yeni değişiklikler.....	8
2.4. ADMA	10
2.4.1. ADMA metabolizması	10
2.4.2. ADMA'nın gebelikteki değişimi	12
2.4.3. ADMA-yenidoğan	13
2.5. Nitrik oksit(NO)	13
2.6. Oksidatif stres	15

2.7. Hamilelikte antioksidan savunma mekanizması.....	16
2.8. Total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4.BULGULAR	20
4.1. Araştırmanın Genel Özellikleri	20
4.2. Grupların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri	20
5.TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34
7. EKLER.....	47
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	47

KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
NO	: Nitrik oksit
TAK	: Total antioksidan kapasite
PRMT	: Protein arjinin metil transferaz
DDAH	: Dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz
NOS	: Nitrik oksit sentaz
eNOS	: Endotelyal NOS
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
ROS	: Reaktif oksijen türleri
MDA	: Malondialdehit
RDS	: Respiratuar distres sendromu
NEK	: Nekrotizan enterokolit
IVK	: İntraventriküler kanama
SGA	: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı
IUGR	: İntrauterin büyüme kısıtlılığı

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Preeklampsi – Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi	9
Tablo 2: Şiddetli Preeklampsi – Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi	10
Tablo 3: Annelerin demografik ve laboratuvar özellikleri.....	21
Tablo 4: Bebeklerin demografik ve laboratuvar özellikleri	23
Tablo 5: Anne serumunda ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri.....	24
Tablo 6: Kord kanı ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri.....	24
Tablo 7: Bebek serumunda ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri	25
Tablo 8: Plasenta örneği ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri	25

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: ADMA sentezi ve metabolizması.....	11
Şekil 2: ADMA'nın NOS inhibisyonu.....	12
Şekil 3: Arjininden NO ve sitrüllin oluşumu	14

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi; gebeliğin yirminci haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, multisistemik bir gebelik hastalığıdır. Irksal ve bölgesel farklılıklar gözlenmesine karşın bütün gebeliklerin yaklaşık %5-7'sinde gözlenir (1,2). Preeklampsi halen tüm dünyada maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir (3,4).

Preeklampsi tedavisinde maternal ve fetal mortaliteyi azaltması nedeniyle gebenin doğurtulması sıklıkla tercih edilir. Çalışmalarda artmış pressör cevaplar, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelinler, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve endotel hücre aktivasyonu gibi görüşler ortaya atılmıştır. Plasentasyona ait bozukluklar, gebeliğin 10-16. Haftaları arasında gerçekleşirken, klinik belirti ve bulguları genellikle 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır (5).

Uyumsuz plasental gelişim bir taraftan fetal büyüme geriliğine yol açarken diğer taraftan maternal endotel harabiyetine yol açan faktörlerin üretimi ile sonuçlanır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda preeklampsi gelişiminden önce ADMA seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Yüksek risk altındaki kadınların erken dönemde belirlenmesinde ADMA yeni bir risk belirleyicisi olarak ortaya çıkabilir. Serum ADMA düzeyleri normal gebelik esnasında azalmaktadır, fakat preeklampsili gebelerde yükselmektedir. Gebelikte erken dönemde ADMA düzeyi yüksek olan kadınlarda ADMA düzeyi ile endotelial disfonksiyon arasında ilişki vardır (6).

Vasküler tonus ve yapının korunmasında endotelden salınan vazoaktif mediatörlerin önemli rolü vardır ve bu mediatörlerden en önemlilerinden birisi nitrik oksittir (NO). Normal gebelikte hem NO üretiminin, hem de NO'e cevabın arttığı bilinmektedir (7). Gebeliğin devamını sağlayan birçok fizyolojik mekanizmada bu artışın rol oynadığı düşünülmektedir (8). Bu nedenle preeklampsinin patogenezinde NO sisteminde meydana gelen bir fonksiyon bozukluğunun yer alabileceği düşünülmüş ve bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır (9). Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar sunulmuş, bir kısmında preeklampitik gebelerde NO

seviyelerinin arttığı (10,11), bir kısmında azaldığı (12,13), bazılarında ise değişmediği raporlanmıştır (14,15).

Preeklampsili veya hamilelik öncesinde de hipertansif olan bayanlarda lipid peroksidasyonu artarken, antioksidan aktiviteleri azalır. Bunların bileşkesi olarak da oksidatif stres gelişir ve fetus bu durumdan olumsuz etkilenebilir (16,17). Bu nedenle hamilelik süresince belli dönemlerde lipid peroksidasyon ve antioksidan seviyelerinin araştırılması, gerektiğinde hipertansiyonun ve preeklampsinin komplikasyonlarını azaltmak için E vitamini takviyesinin yapılması ve bol miktarda antioksidan içeren besinlerin tüketilmesi araştırmacılar tarafından tavsiye edilmektedir (16-18).

Biz bu çalışmada, sağlıklı gebeler ve bebekleri ile preeklampitik gebeler ve bebeklerinden alınan kan ve plasenta örneklerinde serum ADMA, NO, arjinin ve total antioksidan kapasite düzeylerini değerlendirdik ve sonuçları birbiriyle karşılaştırarak preklampsinin önceden tesbit edilip edilemeyeceğinin ve bunun sonucunda anne ve bebekte gelişebilecek olası sorunların önlenip önlenemeyeceğinin araştırılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Normal gebelikte kan basıncı

Gebelik, kalp damar sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (19). Gebelikte bir takım hemodinamik değişiklikler görülmektedir. Kan basıncı gebeliğin erken döneminde düşer. Kan basıncındaki düşme, vazodilatasyon sonucu olan periferik vasküler direncin düşmesiyle belirgin olarak ilişkilidir (20). Vazodilatasyondan östrojen ve progesteronun damar düz kasına yaptığı gevşetici etki sorumludur. İlave faktörler vazodilatatör prostaglandin E ve prostaglandin I2 düzeylerinde artış; renin, anjiyotensin gibi vazopressörlerin etkisine karşı olan dirençtir (21). Bununla birlikte prostasiklin ve nitrik oksit gibi lokal mekanizmaların da rolleri vardır. Periferik vasküler rezistans gebeliğin sonuna doğru artar, ancak yine de gebelik öncesi seviyelerinden daha düşük olarak kalır. Kardiyak debi, belirgin vazodilatasyondan dolayı kan basıncını korumak için yaklaşık %40 artar. Kardiyak debideki bu artış uterus ve fetusun yeterli oksijenizasyonunun sağlanması ve maternal metabolik hızdaki artışın desteklenmesi için gereklidir (20).

2.2. Gebelik ve hipertansiyon

2.2.1. İnsidans

Gebelikte kan basıncı gebeliğin erken dönemlerinden itibaren düşmeye başlarken, gebeliğin ikinci yarısından itibaren kan basıncı artmaya başlar ve termde gebelik öncesi değerlere döner. Hipertansif bozukluklar gebeliklerin %5-15' inde görülür, uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebepleri arasındadır (22).

2.2.2. Terminoloji ve sınıflaması

National High Blood Pressure Education on Working Group (2000) tarafından yapılan sınıflamaya göre gebeliğin hipertansif hastalıkları beş gruba ayrılmıştır (24):

- 1) Preeklampsi
- 2) Gestasyonel Hipertansiyon
- 3) Eklampsi
- 4) Kronik hipertansiyon
- 5) Hipertansiyona superimpose preeklampsi

2.3. Preeklampsi

2.3.1. Preeklampsinin tarihçesi

Eski çağlarda preeklampsi ve eklampsinin gebelik dönemine ait bir hastalık olduğu bilinmiyordu. 18. yüzyılın sonlarından 19. yüzyılın başlarına doğru preeklampsi ve eklampsi semptomları belirlenmeye başlandı (25,26).

20. yüzyılda preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödem gibi klinik bulgulara sahip bir hastalık olarak sınıflandırıldı.

2000 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program)'nin çalışmaları sonucunda elde edilen preeklampsi tanı kriterleri ve sınıflandırma kabul edildi. Preeklampsinin etiyolojisi hala tam olarak açık olmamakla birlikte tarih boyunca hastalığın etiyolojisi, tanı kriterleri ile ilgili elde edilen bilimsel gerçekler preeklampsinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır (25).

2.3.2. İnsidans

Nullipar kadınlarda %2- 7, multipar kadınlarda ise %0.8-5 oranında görülür. İnsidans, ikiz gebelikler ve geçirilmiş preeklampsi durumunda artmaktadır (23). Preeklampsi sadece gebeliğe özgü bir bozukluktur ve gebeliğin sonlanmasıyla ortadan kalkmaktadır.

2.3.3. Tanı

Klasik tanısı, 20. gebelik haftasından sonra gelişen hipertansiyona eşlik eden proteinüridir. Ödem tanımlamadan kaldırılmıştır. 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg ve daha yüksek olması ya da önceki değerlere göre sistolik kan basıncında 30 mmHg, diastolik kan basıncında 15 mmHg'lık artış tanı koydurucudur. Proteinüri tanısı için ise 6 saat ara ile alınmış 2 idrar örneğinde 30mg/dl veya 24 saatlik toplanmış idrar örneğinde 300 mg protein olması gerekir (23, 27).

2.3.4. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Preeklampsi genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığıdır. İlk gebeliklerinde preeklampsi geçirmiş kadınların sonraki gebeliklerinde preeklampsi geçirme riskleri artmıştır (28).

Risk faktörleri; nulliparite, çoğul gebelik, düşük sosyoekonomik düzey, mol hidatiform, geçirilmiş preeklampsi öyküsü, birinci derece akrabada preeklampsi öyküsü, obezite, kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, trombofili, renal hastalık, kollajen doku hastalıkları, dislipidemi, kondom kullanım öyküsü, donör spermi ile fertilizasyon, maternal enfeksiyon, 18. ve 24. haftalarda saptanan anormal uterin arter doppler bulgusu olmasıdır (23, 29).

2.3.5. Etiyoloji

Preeklampsinin etiolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Koryonik villuslarla ilk karşılaşan, ikiz gebelik ve mol hidatiform gibi koryon villuslara daha fazla maruz kalan, vasküler hastalığı olan ve genetik yatkınlığı olan kadınlar preeklampsi için risk taşımaktadırlar.

Güncel olarak 5 önemli etiolojik faktörden bahsedilmektedir (24, 30);

1. Anormal Trofoblastik İnvazyon: Normal gebelikte, plasentasyonda maternal vasküler cevap spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile olur. Preeklampside trofoblastik invazyonda yetersizlik vardır. Sonuçta, uteroplazental arterlerin lümeni daralır, intimadaki aterosiz ve vazospazmın sonucu olarak intervillöz perfüzyon azalır, bu da maternal endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır ve preeklampsinin klinik tablosunun oluşmasına sebep olur (28,31).

2. İmmunolojik Faktörler: Temel faktörün, plasental antijenlere karşı bloker antikorların oluşumundaki bozukluk olduğu düşünülmektedir.

Nullipar ya da ilk gebeliğinde yeterli immünizasyonun gelişmediği hastalarda risk biraz daha fazladır. Preeklampitik kadınların, normotensif kadınlara oranla anlamlı düzeyde düşük T Helper hücrelerine sahip olduğu gözlenmiştir (24). Son çalışmalarda uterin NK hücrelerinin yeterli plasental invazyonun sağlanmasında çok önemli yeri olduğu düşünülmektedir (31).

3. Vasküler patolojiler ve inflamatuvar faktörler: Maternal-fetal etkileşimde trofoblast invazyonu üzerinde etkili birkaç sitokin üretilir. IL-10 eksikliği, artmış inflamatuvar yanıtta katkıda bulunabilir. Plasental yataktaki yetersiz trofoblast invazyonu, azalmış perfüzyona bu da artmış lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin birikmesine sebep olur. Bu durum nötrofil ve makrofajların aktivasyonu, sonrasında endotelial hücre aktivasyonu ve sitokinlerin üretiminde artışa neden olur.

Artmış lipid peroksidasyonu ve serbest radikaller bir vazodilatör görevi gören nitrik oksitin inaktivasyonuna neden olur. Preeklampside; plasenta, amnion sıvısı ve plazmada sitokinler, TNF-alfa, TNF-alfa reseptörleri artmış olarak bulunmuştur. Bu durum prostosiklinde azalmaya tromboksan A₂'de artmaya sebep olmaktadır (24,28).

4. Nutrisyonel Faktörler: Bazı çalışmalar diyet ile preeklampsi arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Genel populasyonda sebze ve meyveyi yüksek oranda ihtiva eden diyet ile beslenenlerde preeklampsi insidansının düşük olduğu; kalsiyum, çinko ve magnezyum gibi elementlerin takviyesinin preeklampsiyi önlediği görülmüştür (24, 30, 32).

Günümüzde gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların önlenmesinde, gebelikte antioksidan tedavi (vitamin E, vitamin C, Betakaroten) verilmesinin yararları tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, rutin antioksidan tedavinin anlamlı faydasının olmadığı gözlenmiştir (33). Bazı çalışmalarda ise, vitamin E ve Vitamin C kombine verilmesi durumunda preeklampsi riskini azalttığı ortaya konmuştur (34). Kalsiyum, antioksidan vitaminler, folik asit ve aspirinin yüksek riskli grupta yararları olduğu görülmüştür (35).

5. Genetik Faktörler: Preeklampsi ve eklampsiye eğilimde genetik faktörler de etkindir. Tek gen modeli veya poligenik kalıtım geçişini gösteren çalışmalar vardır. HLA-DR4 antijenleri ve fetal anti-HLA-DR immunoglobulin antikörleri preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir (24).

Birçok HLA gen tiplerinin preeklampsi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36,37). Annesi preeklampsi olanların gebe kızlarında daha fazla preeklampsi görülmesi genetik görüşleri desteklemektedir (28, 38).

2.3.6. Patogenezi

Vazospazm: Preeklampsi kadınlarda damarlardaki vazokonstriksiyona bağlı olarak damar duvar rezistansı artar, hipertansiyon ortaya çıkar ve eş zamanlı olarak endotelial hasar oluşur. Endotelial hasarı damar duvarında trombosit ve fibrinojen birikimine yol açar. Bunun sonucunda iskemi, nekroz, hemoraji ve ardından end-organ yetmezliği oluşabilir (24).

Endotelial hücre aktivasyonu: İntakt endotelin antikoagülan özellikleri vardır. Hasarlı endotel ise koagülasyonu destekleyici yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vazopressör ajanlara duyarlılığı artırır (24). Endotel hücre hasarına sebep olarak preeklampsiye zemin hazırlayan birçok faktör olmakla beraber, temeli vasküler endotelial disfonksiyona olan bağlı olan diyabet, renal hastalıklar, obezite,

dislipidemi, trombofili hastalıklarda preeklampsi riski artmakla beraber, preeklampitik hastaların da ileriki hayatlarında kardiovasküler hastalık, Tip 2 diabet ve renal hastalık risklerinin arttığı ileri sürülmektedir (31).

2.3.7. Preeklampsinin maternal komplikasyonları (23,28);

1. Eklampsi ve buna bağlı nörolojik sekeller
2. HELLP Sendromu
3. İntrakranial hemoraji
4. Kalp yetmezliği
5. Pulmoner ödem
6. Akut tübüler ve kortikal nekroz
7. Akut ve kronik böbrek yetmezliği
8. Dissemine intravasküler koagülopati
9. Maternal mortalite

2.3.8. Preeklampsinin fetal komplikasyonları (23, 24, 28);

1. İntrauterin gelişme geriliği
2. Ablasyo plasenta
3. Perinatal asfiksi
4. Prematür doğum

2.3.9. Sınıflandırmada yeni değişiklikler

--Preeklampsinin dinamik ve progresif bir süreç olması nedeniyle kılavuzlarda bazı değişiklikler yapıldı.

ACOG: Gebelikte Hipertansiyon

GESTASYONEL HİPERTANSİYON

≥ 20 haftada hipertansiyon gelişmesi

– Önceden normotensif – Sistolik ≥ 140 mmHg VEYA (VE/VEYA değil) –

Diastolik 90 mmHg – 4 saat arayla

- Kan basıncı en geç postpartum 6. haftada normale döner.

PREEKLAMPSİ

1. De novo

→ Hafif

→ Şiddetli

2. Kronik Hipertansiyona Superempoze

- Hiçbir zaman “Hafif” değil
- Morbidite artar
- Mortalite artar
- Hızla kötüleşmesi her an mümkün;

özellikle

– Erken başladıysa

– Eşlik eden patolojiler varsa

Yeni Sınıflandırma:

Tablo 1: Preeklampsi – Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi

Hipertansiyon (140-159/90-109 mmhg 4 saat arıyla veya > 160/110 mmhg birkaç dakika arıyla) + Sistemik tutulum (bir bulgu yeterli)	Proteinüri -spot idrar protein/kreatinin>0.3 - >300 mg/24 saat - ≥ 1+dipstick test Trombositopeni -platelet < 100.000/dl Karaciğer fonksiyon bozukluğu ->x2 transaminaz düzeyi Renal yetmezlik -kreatinin>1.1 mg/dl -başka renal hastalık yokken x2 Pulmoner ödem Serebral veya görsel semptomlar
--	---

Tablo 2: Şiddetli Preeklampsi – Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi

<p>Hipertansiyon ($\geq 160/110$ mmhg 4 saat arayla)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Sistemik tutulum (bir bulgu yeterli)</p>	<p>Proteinüri -spot idrar protein/kreatinin>0.3 - >300 mg/24 saat - $\geq 1+$dipstick test</p> <p>Trombositopeni -platelet $< 100.000/dl$</p> <p>Karaciğer fonksiyon bozukluğu -$\times 2$ transaminaz düzeyi -sağ üst kadrant veya epigastrik ağrı</p> <p>Renal yetmezlik -kreatinin>1.1 mg/dl -başka renal hastalık yokken $\times 2$</p> <p>Pulmoner ödem</p> <p>Serebral veya görsel semptomlar</p>
--	--

Proteinüri

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

2.4. ADMA

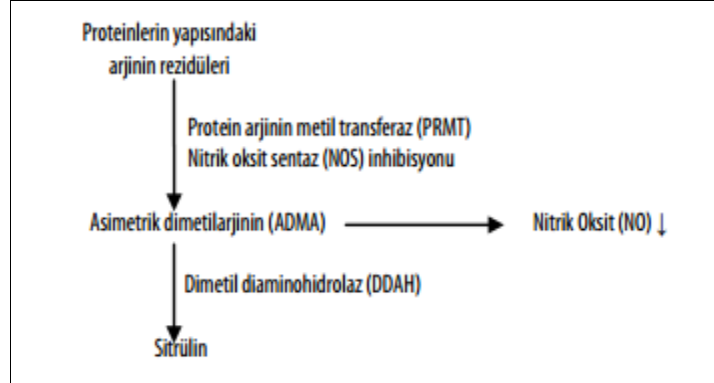
2.4.1. ADMA metabolizması

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenlemeyle

eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir (39). (Şekil 1).

PRMT'nin başlıca iki tipi vardır: PRMT1 ve PRMT2.

PRMT1 enzimi başlıca histon ve histon dışı nükleer proteinleri metillerken, PRMT2 ise sadece miyelin bazık proteini metillemektedir (40).

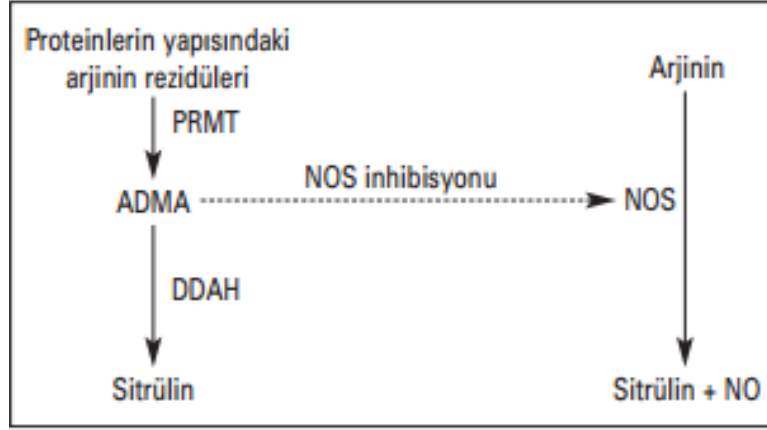


Şekil 1: ADMA sentezi ve metabolizması

ADMA'nın %10'luk kısmı böbrekler yoluyla uzaklaştırılırken, geriye kalan %90'luk kısım ise dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilmektedir (41). DDAH enziminin iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 DDAH aktivitesi böbrekte ve beyinde fazlayken, tip 2 DDAH aktivitesi kalpte, plasentada ve böbrekte oldukça fazla bulunmaktadır. ADMA'nın DDAH tarafından metabolize edilmesi sonucunda sitrülün ve dimetilamin oluşmaktadır.

ADMA konsantrasyonunun başlıca belirleyicisi DDAH enzimidir. DDAH sitozolik bir enzimdir. DDAH'nin in vitro ve in vivo olarak aşırı üretimi ile NOS aktivitesi ve NO üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (42). Hücre içi göreceli olarak stabil bulunan ADMA bir hücrede yapıldığında başka bir hücredeki NOS enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptir (43). Gözlemler ADMA birikiminin NO sisteminde sinyal iletimi düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabildiği göstermektedir (44).

ADMA'yı önemli kılan, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini yarışmalı olarak inhibe etmesidir (Şekil 2).



Şekil 2: ADMA'nın NOS inhibisyonu

Nitrik oksit (NO) sadece endotel bağımlı vazodilatasyon değil aynı zamanda damar duvarındaki düz kas proliferasyonu, lümendeki hücre-hücre etkileşimleri, platelet adezyon ve agregasyon inhibisyonu ve monosit adezyon inhibisyonu gibi düzenleyici fonksiyonları da olan; vasküler dengenin sağlanmasında ve organ kan akımının idamesinde rol alan kilit bir moleküldür (45,46).

ADMA, böylesine önemli fonksiyonlara sahip anti-aterojenik bir molekülün sentezini selektif olarak inhibe eder ve NO'nun koruyucu etkilerinden vasküler sistemin faydalanmasını engelleyerek patofizyolojik etkilerini gösterir (47,48).

NOS'un enzimatik aktivitesinin L-arjinin konsantrasyonu (doğal substrat) ve ADMA'nın konsantrasyonu (endojen inhibitör) arasındaki oran (L-Arjinin/ADMA) tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. Normal L-arjinin seviyeleri varlığında ADMA seviyelerindeki herhangi bir yükselme, optimal NO sentaz aktivitesi ile ilgili olarak göreceli L-arjinin yetmezliğine neden olabilir. ADMA, NO sentazın yarışmalı bir inhibitörü olduğu için, inhibitör etkisi, enzimin substratı L-arjinin konsantrasyonundaki artıştan çok fazla etkilenebilir (49).

2.4.2. ADMA'nın gebelikteki değişimi

Gebelik sırasında annenin sistemik vasküler fonksiyonları değişir; uterin kan akımı ve kardiyak output artar, periferik direncin düşmesiyle kan basıncı düşer. NO sentez artışı, gebelikte, annedeki vasküler adaptasyonun önemli bir kısmından sorumludur (50,51).

Gebelikte ADMA seviyesindeki düşüklük, normotansif gebelerdeki vasküler dilatasyondan ve kan basıncı değişikliklerinden özellikle sorumludur. ADMA konsantrasyonları normal gebelik sırasında düşer ve birinci trimestırın sonunda minimuma ulaşır, sonra gebelik yaşıyla birlikte düzeyleri artar (52). Ancak gebelikte düşük olduğu fakat gebelik haftaları arasında fark olmadığı yönünde yayınlar da vardır (53).

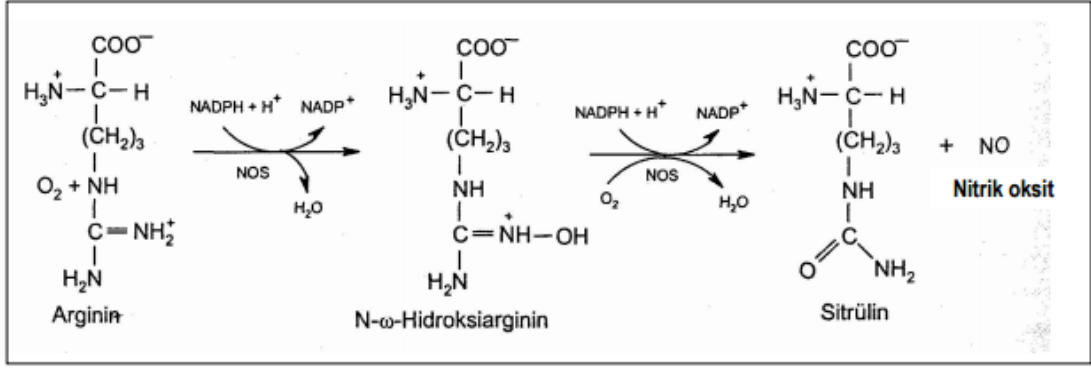
ADMA'nın ana eliminasyon yolu DDAH tarafından yıkılmasıdır, ancak renal hiperfiltrasyon gebelik sırasındaki düşük ADMA konsantrasyonlarından sorumlu olabilir. Çünkü DDAH enzimi böbrek glomerüllerinde ve tubuluslarında oldukça yüksek düzeylerde bulunur ve bu da renal hiperfiltrasyonla böbreklere gelen ADMA düzeylerinde azalmaya neden olabilir (54).

2.4.3. ADMA-yenidoğan

Erişkin çalışmalarının aksine ADMA'nın normal düzeyleri ile ilgili olarak yapılmış çocuk çalışması çok azdır. Vida ve ark.nın yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada venöz kord kanında ADMA düzeyinin yaklaşık 1.06 μM olduğu ve bu değerın postnatal 2.günde 0.66 μM 'e gerilediği bildirilmiştir. Preterm infantlarda plazma ADMA düzeyi ilk hafta değişmeden kalırken, 4.hafta 0.66-0.95 μM düzeylerinde seyretmektedir (55,56). Çocukluk çağında ADMA düzeyi erişkinlerden yüksek olup, doğumdan 25 yaşına kadar her yıl ortalama 15 Nm azalmaktadır (56,57). Sonuç olarak renal fonksiyonlara bağlı olarak ADMA düzeyi yenidoğan ve erişkin dönemde yüksektir.

2.5. Nitrik oksit(NO)

Bir aminoasit olan L-arjininden "nitrik oksit sentaz (NOS)" enziminin etkisi ile sentezlenen NO, trombosit agregasyonunu inhibe eden ve damarlarda vazodilatasyona neden olan etkili bir serbest radikaldır (58) (Şekil 3).



Şekil 3: Arjininden NO ve sitrüllin oluşumu

İlk bulunduğu yıllarda "endotel kaynaklı gevşetici faktör-endothelium derived relaxing factor (EDRF)" olarak tanımlanan (59) ancak daha sonra NO olduğu anlaşılan (60,61) bu çok küçük lipofilik molekül, sitozolik guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunu artırır ve böylece hücre içi Ca⁺⁺ miktarını azaltarak vazodilatasyona neden olur.

NO gaz halinde bulunan bir moleküldür, yarı ömrü çok kısadır (yaklaşık 4 saniye) ve hızla metabolitleri olan nitrit (NO₂) ile nitrata (NO₃) dönüşür (62).

Normal gebelikte hem NO üretiminin, hem de NO'ya cevabın arttığı bilinmekte (58,62), gebeliğin devamını sağlayan birçok fizyolojik mekanizmada bu artışın rol oynadığı düşünülmektedir (63). Bu nedenle preeklampsinin patogenezinde NO sisteminde meydana gelen bir fonksiyon bozukluğunun yer alabileceği düşünülmüş ve çok sayıda araştırma yapılmıştır (56). Ancak yapılan bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuş, bir kısmında preeklampitik gebelerde NO seviyelerinin arttığı (65,66), bir kısmında azaldığı (67,68), bazılarında ise değişmediği raporlanmıştır (69,70).

Nitrik oksit, gebelikte güçlü bir vazodilatör olarak fetoplasental dolaşımın düzenlenmesinde önemli rol oynar (71). Yapılan çalışmalarda insan plasental villuslarında NOS varlığı gösterilmiştir (72,73). Plasental NOS'ın endotelial tipte olduğu ve sinsisyotrofoblastların plasental eNOS(endotelial NOS)'ın esas kaynağı olduğu enzimatik ve immünohistokimyasal metotlar kullanılarak gösterilmiştir (74).

eNOS tarafından meydana getirilen NO' in bazal vasküler tonusun sağlanması, trombosit aktivasyonunun önlenmesi ve endotele lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (74-76).

2.6. Oksidatif stres

Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidlerinin oluşumuna yol açarlar. Lipid peroksidasyonu, membran lipidleri ve diğer hücre komponentlerine zarar vererek membran geçirgenliğini ve fonksiyonlarını bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır.

Preeklampside artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin esas kaynağının plasenta olduğu bilinmektedir (77). Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluşur. Bazen bu serbest radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızmakta, moleküler oksijenle etkileşerek serbest oksijen radikalleri oluşturmaktadırlar. Hücrede oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), antioksidan savunma sistemleri tarafından ortadan kaldırılırlar. Bazen hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen türleri (ROS) oluşabilir. Hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır.

Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Preeklampside de oksidatif stresin arttığını kanıtlayan çalışmalar yapılmıştır. Sağlıklı gebelerde, gebelik nedeniyle oluşan oksidatif stresin etkisiyle, artan lipid peroksidasyonu ve serbest radikal aktivitesinin yanısıra, antioksidan aktivitede de artış meydana gelmektedir. Böylece sağlıklı gebelerde oksidan ve antioksidan aktivite birbirini dengelemektedir. Preeklampside antioksidan aktivitenin gebelik boyunca yeterince gelişmediği bildirilmektedir (78,79).

Preeklampside lipid peroksidasyonunun değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda; preeklampitik gebelerin serum lipid peroksid düzeyleri normal gebelere göre yüksek bulunmuş (80,81) ve hipertansiyonun şiddetiyle lipid peroksid seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır (81).

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada maternal lipid peroksid düzeyleri ağır preeklampside en yüksek düzeyde bulunmuştur (82). Hubel ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampitik grupta antepartum MDA(Malondialdehit) konsantrasyonları kontrol grubuna göre %50 daha yüksek bulunmuştur (83). Noyan ve arkadaşlarının çalışmasında ise, preeklampitik gebelerde hem eritrosit hem de serum MDA düzeyleri

yüksek saptanmıştır (84). Öte yandan, preeklampside artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin en büyük kaynağının plasenta olduğu düşünülerek yapılan çalışmalarda, preeklamptik plasentalarda bu ürünlerin normal plasentalara göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür (85).

Sekhiba ve Yoshioka, erken gebelik döneminden terme kadar insan plasentasında lipid peroksidasyon aktivitelerindeki değişimleri incelemişlerdir. Normal gebelikte MDA'nın üçüncü ayda maksimum düzeye ulaştığını, plasenta oluşumunun morfolojik olarak tamamlandığı beşinci aydan sonra hızla düşüp, termde minimum düzeye indiğini bildirmiştir. (86).

Hubel ve arkadaşları, preeklampside uteroplasental perfüzyon azalmasının plasentadaki hipoksi ve hasarı artırarak MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin artışına yol açtığını vurgulamışlardır (87). Walsh ve arkadaşları da preeklamptik kadınların trofoblast ve villöz doku kültürlerini yaparak lipid peroksit düzeylerini ölçmüşler ve normal gebeliği olan kadınların plasenta lipid peroksit seviyelerinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (88).

Preeklampside oksidatif stres artar. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerinin oluşumuna yol açarlar. Lipid peroksidasyonu, membran lipidleri ve diğer hücre komponentlerine zarar vererek membran geçirgenliğini ve fonksiyonlarını bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Preeklampside artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin esas kaynağının plasenta olduğu bilinmektedir (89).

Oksidan/ antioksidan sistemle ADMA arasındaki yakın ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısı da giderek artmaktadır. Oksidatif stresin ADMA'nın hem yapımındaki hem de yıkımındaki enzim aktivitelerini değiştirerek etki ettiğine dair kanıtlar vardır (90).

2.7. Hamilelikte antioksidan savunma mekanizması

Normal koşullarda oluşan lipid peroksidasyonunda devreye giren antioksidan sistem, hamilelikte de aynı şekilde rol almaktadır (91). Yapılan çoğu çalışmalarda serum antioksidan aktivitesinin lipid peroksidasyonundaki artış oranında arttığı tespit edilmiştir.

Hamilelikte antioksidan düzeyinin, hamileliğin ilk trimestirinde yaklaşık % 50, son trimestirinde ise % 80-90 oranında arttığı ve gebeliğin sona ermesiyle birlikte

tekrar düşüŖe geçtiği görülmüŖtür. Antioksidan düzeyindeki artış preeklampsili gebelerde daha yavaŖtır ve her dönem için preeklamptik olmayan gebelerin antioksidan seviyelerinden daha düşüktür (91,92).

2.8. Total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi

Total antioksidan kapasite (TAK) serumdaki enzimatik olan ve olmayan tüm antioksidanların durumunu yansıtabilmektedir (93,94). Plazma, serum, idrar ve diğer biyolojik örneklerde sayısız antioksidan bulunduğundan bunların tek başına ölçümü hem çok pratik olmamakta, hem de biyosistemdeki toplam antioksidan durumu yansıtmamaktadır. Toplam antioksidan aktivite, antioksidan durumu özetlemek açısından, bilinen ya da henüz keşfedilmemiş olan antioksidanların tek başına ölçülmesinden daha çok bilgi verebilir (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Nisan 2013 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Kadın Doğum servisinde takip edilen yaşları 18 ile 42 arasında değişmekte olan 62 gebe ve doğum sonrası bebekleri ile yapılmış prospektif klinik bir çalışmadır.

Preeklampsisi olan 31 gebe ve bebeği Grup I, hasta grubu; preeklamptik olmayan 31 gebe ve bebeği ise Grup II, kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışmada Grup I ve Grup II'yi oluşturan annelerin yaşları, kilosu, ilk gebelik durumu, gebelik süreleri, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, bebeklerin doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, tedavisi süresince gelişen komplikasyonlar klinik ve laboratuvar özellikleri, prognozları ile ilgili veriler incelendi.

20. gebelik haftasından sonra dört saat ara ile en az iki defa bakılan kan basıncı 140-159/90-109 mmHg veya birkaç dakika arayla >160/110 mmHg olan, spot idrarda $\geq +1$ veya 24 saatte >300 mg proteinürisi olan hastalar preeklamptik olarak kabul edildi.

Gebelik ile ilgili bilgiler hastanemizdeki kayıt bilgilerinden ve annelerden ayrıntılı bilgi alınarak öğrenildi. Major konjenital anomalisi olan ve cerrahi gerektiren patolojisi olan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Preeklamptik term ve preterm gebeler ile preeklamptik olmayan term ve preterm gebelerden oluşan 2 grup arasında anne kanı, kord kanı, bebekten alınan 2cc kan ve plasenta örneği ile ADMA, NO, arjinin ve total antioksidan kapasite çalışıldı.

Kan örnekleri tüplere alınarak serumun tam kandan ayrılması için 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edildi. Numuneler analiz yapılana kadar polietilen tüplere aktararak -80°C'de saklandı. Bütün dokular, analize kadar derin dondurucuda (-80°C) depolandı. Plasental dokular makasla küçük parçalar halinde kesildikten sonra buz soğukluğunda on hacimlik 150 mM KCl içinde cam teflon homojenleştirici (Ultra Turrax T18 IKA BASiC) kullanılarak homojenize edildi (5000 rpm'de 2 dakika boyunca). Homojenat 15 dakika boyunca 5000 x g'de santrifüje tabi tutuldu, analiz için kullanıldı. Toplam nitrit ve nitrat (NO kararlı metaboliti) serum ve dokudaki düzeyleri Griess reaksiyonu ile ölçüldü. Kısaca, sülfanilamit çözeltisi eklenip ve beklendikten sonra, N-1-naphtylethylenediamine

dihidroklorür çözeltisi ilave edildi. Daha sonra, absorbanı 540 nm'lik dalga boyunda bir mikrokuyucu ile ölçülmüştür. Numunelerin nitrit konsantrasyonları, nitrit standart referans eğrisiyle karşılaştırılarak belirlendi.

TAK (Toplam antioksidan kapasite) düzeyleri Shimadzu UV 1601 spektrofotometre (Shimadzu Corporation Kyoto, Japonya) kullanılarak kolorimetrik yöntemeye dayalı bir ticari kit (Immundiagnostik, Bensheim, Almanya) ile ölçüldü. Dışardan belli miktarda eklenen hidrojen peroksit (H₂O₂) ile antioksidanların reaksiyona girmesi neticesinde antioksidan kapasite belirlendi. Antioksidanlar belli miktarlardaki H₂O₂'yi ortadan kaldırmaktadır. Kalan H₂O₂, fotometrik olarak renkli bir ürün olan TMB'ye enzimatik reaksiyonla dönüşerek belirlendi.

Serum ve doku ADMA konsantrasyonları, ticari bir enzim-bağlantılı immünosorban (ELISA) kit (Immundiagnostik, Bensheim, Almanya) ile birlikte immüno miktar ile ölçüldü. Serum ve doku arjinin seviyeleri imalatçının protokolü izlenerek ELISA kitleri (Cusabio Wuhan, Çin) kullanılarak ölçüldü.

Çalışmanın istatistikleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Yates ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Araştırmanın Genel Özellikleri

Çalışma Nisan 2013 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Kadın Doğum servisinde takip edilen yaşları 18 ile 42 arasında değişmekte olan 62 gebe ve doğum sonrası bebekleri ile yapıldı.

Olgular 31'er kişilik "Preeklampsi grubu - Grup I" ve "Kontrol grubu - Grup II" olmak üzere iki grup olarak incelendi.

4.2. Grupların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

Preeklampsi tanısı almış hasta grubu ile normotansif olan kontrol grubu anne yaşı açısından karşılaştırıldığında, preeklampşik grubun yaş ortalaması $28,94 \pm 5,99$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $28,84 \pm 4,92$ idi. Anne yaşı açısından fark saptanmadı ($p=0.945$) (Tablo 3).

Preeklampşik grupta kontrol grubuna göre anne ağırlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi ($p=0.007$)(Tablo 3).

Preeklampşik grupta ortalama gebelik haftası 36.4 hafta, kontrol grubunda 36.8 hafta olarak saptandı. İki grup arasında gebelik süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.98$) (Tablo 3).

Preeklampsinin risk faktörlerinden nullipar olma açısından grupların karşılaştırılmasında kontrol grubunda 9, preeklampşik grupta 14 annenin ilk doğumu olduğu saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.293$) (Tablo 3).

Preeklampşik grubun ortalama sistolik kan basıncı $153,45 \pm 14,67$ mmHg, diastolik kan basıncı $91,77 \pm 11,05$ mmHg idi. Kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı $111,12 \pm 8,81$ mmHg, diastolik kan basıncı $68,58 \pm 6,29$ mmHg idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p<0.001$). Kalp tepe atımı da preeklampşik grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.039$) (Tablo 3).

Gruplarda yer alan annelerin alınan kan örneklerinin karşılaştırılmasında grupların beyaz küre, hemoglobin ve platelet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

İki grup arasında annelerin bilinen hastalıkları açısından belirgin fark saptanmadı, her iki grupta birer anne sigara içiyordu.

Tablo 3: Annelerin demografik ve laboratuvar özellikleri

	Grup I (n=31) Ort \pm SD Min-max	Grup II (n=31) Ort \pm SD Min-max	P
Anne yaşı (yıl)	28.9 \pm 5.9 (18-42)	28.8 \pm 4.9 (21-37)	0.945
Anne kilosu (kg)	85.7 \pm 19.2 (54-130)	74.5 \pm 10.7 (50-93)	0.007*
Gebelik süresi (hafta)	36.4 \pm 2.9 (30-40)	36.8 \pm 2.9 (33-38)	0.980
Nulliparite (%)	14/31 (%45.1)	9/31 (%29)	0.293
Sistolik kan basıncı (mmHg)	153.4 \pm 14.6 (140-190)	111.1 \pm 8.8 (90-126)	<0.001*
Diastolik kan basıncı (mmHg)	91.7 \pm 11.0 (60-110)	68.5 \pm 6.2 (55-82)	<0.001*
Kalp tepe atımı (/dk)	84.61 \pm 8.76 (72-102)	81.45 \pm 13.53 (66-136)	0.039*
Anne beyaz küre sayısı (/mm³)	12780.64 \pm 3223.6 (5400-17400)	11887.09 \pm 2975.2 (5700-20300)	0.261
Anne hemoglobini (g/dl)	11,05 \pm 1.37 (8,8-13,7)	10,72 \pm 1.21 (8,1-13,4)	0.313
Anne platelet sayısı (/mm³)	201677.4 \pm 65587.8 (90000-355000)	203064.5 \pm 58525.17 (111000-384000)	0.933

Kontrol grubunda gebelik haftası açısından 22 bebek term, 7 bebek geç preterm, 2 bebek orta derecede preterm olarak; preeklampatik grupta 18 bebek term, 9 bebek geç preterm, 4 bebek ileri preterm olarak doğdu. 34 (0/7) ile 36 (6/7) hafta arasındaki doğumları geç preterm; 32 (0/7) ile 33 (6/7) hafta arasındaki doğumları orta derecede preterm; 32 (0/7) altındaki doğumları ise ileri preterm doğum olarak tanımlamıştır (96).

Preeklampatik anne bebeği tanısı ile takip edilen yeni doğanların sayısı 31 olup bu sayının 14'ü (%45.2) erkek, 17'si (%54.8) kız bebeklerden, kontrol grubundaki

yenidoğanların sayısı ise 31 olup bunun 17'si(%54.8) erkek 14' ü(%45.2) kız bebeklerden oluştu. Her iki grubu oluşturan bebekler cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.611$)(Tablo 4).

Preeklampitik anne bebeklerinin doğum ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0.001$) (Tablo 4).

İki grup arasında kord Ph ve APGAR skoru açısından fark saptanmadı (Tablo 4).

Gruplarda yer alan bebeklerin kan örneklerinin laboratuvar açısından karşılaştırılmasında grupların beyaz küre, hemoglobin, hematokrit ve platelet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Yenidoğan yoğun bakıma yatışı gereken 11 preeklampitik anne bebeğinin yoğun bakımda median kalış süresi 26 (6-58) gün, kontrol grubunda yatış gereken 3 hastanın median yatış süresi 2 (2-30) gündü.

Hastaneye yatırılan bebeklerin yatış nedenlerinde preeklampitik bebeklerin solunum sıkıntısı nedeniyle yatışlarının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ($p=0.008$).

Preeklampitik grupta yatış sonrası antibiyotik başlama oranı istatistiki olarak anlamlı fazla saptandı ($p=0.026$).

6 yenidoğanda (%9.7) doğum 34 haftanın altında gerçekleşti, bunların 4 tanesi preeklampitik grupta (%6.4), 2 tanesi kontrol grubundaydı (%3.2); iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.67$).

Gruplar hastalarda görülen sağlık problemleri bakımından karşılaştırıldığında RDS (Respiratuar distres sendromu) oranlarında belirgin bir farklılık saptanmadı ($p=0.612$), kontrol grubunda 33 haftalık 1 hastada, preeklampitik grupta sırayla 30-32-34 haftalık olmak üzere 3 hastada klinik ve radyolojik olarak RDS tanısıyla surfaktan ihtiyacı gelişti. Preeklampitik grupta yenidoğan yoğun bakımdaki takipleri sırasında 1 hastada pnömotoraks, 1 hastada evre IIA NEK (nekrotizan enterokolit) gelişmiştir. Prematüre hastaların ROP (prematüre retinopatisi) takibinde sorun yaşanmadı. İntraventricüler kanama (IVK) nedeniyle sekel gelişimi izlenmedi. Perinatal asfiksini klinik bulguları, ensefalopati, konvülziyon, çoklu organ tutulumu her iki grupta da gelişmedi.

Gruplar arası tedavi karşılaştırılmasında kan kültürü ile kanıtlanmış sepsis oranları arasında farklılık olmamasına rağmen preeklampatik grupta antibiyotik tedavisi hastaların klinik takibiyle daha yüksek oranda başlandı (p=0.026).

Gruplarda yer alan bebeklere verilen tedaviler açısından yapılan karşılaştırmada fototerapi, dopamin, surfaktan, pentaglobin, kafein, mekanik ventilatör uygulaması, eritrosit transfüzyon ihtiyacı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Kontrol grubunda hiçbir bebek için inotropik destek gereksinimi olmazken, preeklampsi grubunda 3 bebekte inotropik destek gereksinimi oldu. Ancak istatistiki fark saptanmadı (p=0.238).

İki grupta da bebek ölümü olmadı.

Tablo 4: Bebeklerin demografik ve laboratuvar özellikleri

	Grup I (n=31) Ort ± SD Min-max	Grup II (n=31) Ort ± SD Min-max	P
Bebek cinsiyeti (K/E)	17/14	14/17	0.611
Doğum ağırlığı (gram)	2493.87 ± 972.24 (850-3900)	3262.90 ± 629.83 (1910-4050)	0.001*
Düşük doğum ağırlığı	18/31	4/31	0.001*
Kord Ph	7.31 ± 0.05 (7.15-7.41)	7.31 ± 0.37 (7.26-7.39)	0.86
1.dk.APGAR	8.03 ± 1.07 (5-9)	8.22 ± 1.23 (4-9)	0.244
5.dk.APGAR	9.32 ± 0.70 (8-10)	9.45 ± 0.88 (7-10)	0.226
Bebek beyaz küre sayısı (/mm³)	10229.03 ± 4071.13 (5100-25900)	10806.45 ± 1972.29 (7800-15100)	0.197
Bebek hemoglobini (g/dl)	15.2 ± 1.04 (12,7-18,1)	14.72 ± 1.31 (12-17,1)	0.108
Bebek platelet sayısı (/mm³)	285387 ± 111939.2 (170000-659000)	273700.0 ± 77608.72 (115000-461000)	0.724

Tablo 5: Anne serumunda ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri

Anne	Grup I (n=31) Ort ± SD	Grup II (n=31) Ort ± SD	P
ADMA (umol/L)	0.92 ± 0.288	0.652 ± 0.146	<0.001*
Arjinin (umol/L)	35.17 ± 17.50	41.27 ± 15.67	0.001*
Nitrik oksit (umol/L)	26.74 ± 12.82	25.80 ± 13.03	0.735
TAK (umol Trolox Equivalent/L)	289.43 ± 72.44	291.82 ± 70.00	0.972

Anne kan değerleri karşılaştırıldığında preeklampatik grupta ADMA düzeyinin anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$), arjinin değerinin anlamlı olarak düşük ($p=0.001$) olduğu, nitrik oksit ve antioksidan kapasite arasında ise fark olmadığı saptandı.

Tablo 6: Kord kanı ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri

Kord kanı	Grup I (n=31) Ort ± SD	Grup II (n=31) Ort ± SD	P
ADMA (umol/L)	0.887 ± 0.05	0.589 ± 0.17	0.001*
Arjinin (umol/L)	40.16 ± 21.52	40.57 ± 25.70	0.693
Nitrik oksit (umol/L)	14.92 ± 8.64	20.077 ± 14.11	0.017*
TAK (umol Trolox Equivalent/L)	284.24 ± 49.67	289.96 ± 54.28	0.349

Kord kanı değerlendirildiğinde preeklampatik grupta anlamlı olarak ADMA düzeyinin yüksek ($p=0.001$), nitrik oksit değerinin anlamlı olarak düşük ($p=0.017$) olduğu, arjinin ve total antioksidan kapasite arasında ise fark olmadığı saptandı.

Tablo 7: Bebek serumunda ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri

Bebek	Grup I (n=31) Ort ± SD	Grup II (n=31) Ort ± SD	P
ADMA (umol/L)	0.723 ± 0.48	0.759 ± 0.48	0.009*
Arjinin (umol/L)	45.11 ± 13.83	38.45 ± 9.93	0.041*
Nitrik oksit (umol/L)	25.90 ± 12.83	27.49 ± 8.78	0.571
TAK (umol Trolox Equivalent/L)	297.17 ± 83.34	326.67 ± 71.52	0.140

Bebek kanları karşılaştırıldığında kontrol grubunda ADMA değerinin anlamlı yüksek olduğu (p=0.009), preeklampitik grupta arjininin anlamlı olarak yüksek olduğu(p=0.041),iki grup arasında nitrik oksit ve total antioksidan kapasite arasında fark olmadığı saptandı.

Tablo 8: Plasenta örneği ADMA, NO, arjinin, TAK düzeyleri

Plasenta	Grup I (n=31) Ort ± SD	Grup II (n=31) Ort ± SD	P
ADMA (umol/g prot)	0.466 ± 0.36	0.433 ± 0.014	<0.001*
Arjinin (umol/g prot)	29.31 ± 18.89	15.60 ± 6.26	<0.001*
Nitrik oksit (umol/g prot)	6.40 ± 4.11	4.20 ± 1.50	0.065
TAK (mmol Trolox Equivalent/mg protein)	0.35 ± 0.15	0.50 ± 0.21	0.004*

Plasenta örneğinde çalışılan değerler karşılaştırıldığında preeklampitik grup plasentasında ADMA ve arjinin değerlerinin anlamlı olarak yüksek (p<0.001), total antioksidan kapasitenin düşük olduğu görüldü (p=0.004). Nitrik oksit değerinin iki grup arasında farklı olmadığı saptandı.

Anne kan basıncı ile anne ADMA, arjinin, NO, TAK düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Preeklampatik grupta sistolik kan basıncı değeri arttıkça bebek ADMA değerinin arttığı, arada zayıf derecede bir korelasyon olduğu saptandı ($p=0.048$, $r=0.359$). Kontrol grubunda kan basıncı ile bebek ADMA düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Preeklampatik grupta bebek kilosu arttıkça bebek nitrik oksit düzeyinin arttığı, arada orta derecede bir korelasyon saptandı ($p=0.002$, $r =0.543$). Diğer parametreler açısından korelasyon saptanmadı.

Kontrol grubunda bebek kilosu ile bebek serumundaki parametreler arasından korelasyon saptanmadı.

Preeklampatik grupta gebelik haftası arttıkça bebek nitrik oksit düzeyinin arttığı, arada zayıf derecede bir ilişki saptandı ($p=0.023$, $r =0.407$). Gebelik haftası ile bebek ADMA, arjinin, TAK düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Kontrol grubunda gebelik haftası ile bebek ADMA, arjinin, NO, TAK düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Her iki grupta da gebelik haftası ile anne ADMA, arjinin, NO, TAK düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Preeklampitik anne bebeklerinin tanınması; doğum sonrası ihtiyaçlarının belirlenmesi, karşılaştıkları sorunların bilinmesi, uygun yenidoğan yoğun bakım koşullarının hazırlanması ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi perinatal morbidite ve mortalite riskinin azaltılması bakımından önemlidir. Çalışmamızda sağlıklı ve preeklampitik gebeler ve bebeklerinden alınan kan ve plasenta örneklerinde serum ADMA, NO, arjinin ve total antioksidan kapasite düzeylerini değerlendirdik ve sonuçları karşılaştırarak yüksek risk altındaki kadınların önceden tesbit edilip edilemeyeceğinin ve bunun sonucunda anne ve bebekte gelişebilecek olası sorunların önlenip önlenemeyeceğinin araştırılmasını amaçladık.

Yakın takip ve tedaviden yararlanabilecek popülasyonu belirlemek için, hangi hastaların preeklampsi gelişimi için risk altında olduğunu tahmin etmek önemlidir. Anne ve fetus üzerine etkisi göz önüne alındığında gebeliğin hipertansif hastalıkları hekim tarafından çok iyi bilinmeli ve yönetilmelidir. Gebeliğin hipertansif hastalıklarının çoğunda etyoloji belirsiz olup, oluşumu engellenememektedir. Erken tanı ve hipertansiyonun kontrolü gebeliğin hipertansif hastalıklarının yönetiminde önemli yer tutmaktadır. Bu sebeple gebelerin antenatal takiplerin önemi konusunda bilgilendirilmesi ve takiplerin önemle yapılmasının maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacağı düşünülebilir.

Preeklampsi gelişiminin temel mekanizmaları ve etyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte, endotel hücre hasarının klinik tablonun oluşumunda önemli katkısı olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle de endotel hücre hasarını belirlemede birçok belirteç üzerinde çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir (97,98). Yapılan çalışmalarda preeklampsi gelişiminden önce ADMA seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir.

Preeklampitik anne bebekleri ile aynı gebelik haftasındaki diğer bebekler karşılaştırıldığında perinatal prognozları açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. Preeklampsi, anneye bağlı SGA nedenleri içinde sıklıkla görülmektedir. Helvacı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SGA (gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı) olarak kabul edilen bebeklerin %31'inin preeklampitik anne bebeği olduğunu saptamışlardır (99). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda 4 bebekte (%12.9),

preeklampitik grupta 18 bebekte (%58.1) SGA saptandı. Çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinin doğum ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Preeklampsideki temel bozukluk maternal spiral arterlerde trofoblastik invazyonun yetersiz veya hiç olmaması sonucu uteroplental ve sistemik dolaşımda endotel hasarı ve sonuç olarak da anormal plasentasyonun olmasıdır. Böylece uteroplental dolaşımda yüksek direnç gelişir ve plasental perfüzyonda azalma olur, fetusa giden kan azalır (100). Preeklampside fetoplental perfüzyon bozulduğu için IUGR (intrauterin büyüme geriliği) gelişebilmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında sigara içimi, plasenta anomalileri ve annenin diğer hastalıkları açısından fark olmaması nedeniyle preeklampitik hasta grubunda SGA oranının fazla olmasının nedeninin fetoplental perfüzyon bozukluğuna bağlı gelişmiş olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda preeklampitik bebeklerde anlamlı olarak daha fazla solunum sıkıntısı görüldü. Schiff ve arkadaşlarının (101) yaptıkları çalışmada daha önceki çalışmaların aksine preeklampsinin fetal akciğer matürasyonuna katkı sağlamadığı belirtilerek, akciğer matüritesinin arttığı belli bir gestasyonel yaş olmadığını bildirmişlerdir. Benzer olarak Köksal ve arkadaşları (102) yaptıkları çalışmada solunum sıkıntısı gelişen yenidoğanların %29'unun annesinde preklampsi saptamaları bu çalışmayı destekler niteliktedir. Preeklampitik grupta kontrol grubuna göre solunum sıkıntısının daha yüksek oranda olmasının ileri preterm sayısının bu grupta daha fazla olmasına ve preeklampsinin akciğer matürasyonu üzerine yarattığı olumsuz etkilere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Gebelik süresi açısından her iki grup arasında fark olmamasına rağmen ortalama gestasyonel haftalarının $36,64 \pm 2,36$ (30,0-40,14) olması çalışmamızda prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yeterli sayıda olmadığını göstermektedir. Prematüre ve term bebekler arasında karşılaştırma yapmamıza imkân verecek hasta sayımızın olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Yenidoğan yoğun bakıma yatışı gereken 12 preeklampitik anne bebeğinin yoğun bakımda median kalış süresi 26 (6-58) gün, kontrol grubunda yatış gereken 3 hastanın median yatış süresi 2 (2-30) gündür. Preeklampitik grupta 4 kat fazla yatış gerekmesine rağmen kontrol grubunda yatışı gereken hasta sayısının az olması

nedeniyle istatistiki olarak değerlendirilemedi, ancak çıkan sonucun preeklampsinin bebekler üzerine etkisi açısından klinik olarak anlamlı olduğu düşünöldü.

Preeklampsi-ADMA ilişkisini ilk kez Fickling ve arkadaşları göstermiş, preeklampsili gebelerde ADMA düzeyini sağlıklı gebelere göre anlamlı oranda yüksek saptamışlardır (103). Pettersson ve arkadaşları hem arjinin hem de ADMA düzeyini çalışmışlar, preeklampitik gebelerde arjinin düzeyleri açısından bir fark olmadığını ve plazma arjinin/ADMA oranının düşük olduğunu göstermişlerdir (104). Savvidou ve arkadaşları ADMA yüksekliğinin preeklampsinin klinik işaretlerinden daha önce geliştiğini ve kadınlarda anormal uterin arter doppler dalgalarıyla birlikte olduğunu, gebeliğin 23. haftasında ADMA düzeylerinin arttığını rapor etmişlerdir (105). Speer ve arkadaşları preeklampside maternal ADMA konsantrasyonlarının hamileliğin yarısında yükselmeye başladığını ve doğuma kadar bu yüksekliği koruduğunu bulmuşlardır (106). Buna karşılık Kim YJ ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ise L-Arjinin seviyelerinin preeklampsili gebelerde normal gebelere göre önemli ölçüde düşük bulmalarına karşın ADMA seviyelerinde önemli bir değişiklik tespit etmemişlerdir (107).

Çalışmamızda preeklampitik annelerin serumunda, bebek kord kanında ve plasenta örneklerinde ölçölen ADMA değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar ADMA'nın preeklampsinin patogeneğinde rol oynadığı düşöncesini desteklemektedir. Tsukahara ve arkadaşları yenidoğanların umblikal kord kanında ADMA konsantrasyonlarının yetişkinlere, sağlıklı çocuklara ve emziren kadınlara göre iki kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar umblikal ADMA konsantrasyonlarının doğumun şeklinden veya maternal preeklampsiden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (108). Çalışmamızda beklediğimiz aksine serum ADMA düzeyi postnatal dönemde kontrol grubu bebeklerde preeklampitik bebeklere göre daha yüksek saptanmıştır. Erişkin çalışmalarının aksine ADMA'nın normal düzeyleri ile ilgili olarak yapılmış çocuk çalışması çok azdır. Çalışmaların az sayıda olması, çalışmalarda net verilerin olmaması nedeniyle kontrol grubu bebeklerde ADMA yüksekliği açısından daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünölmüştür.

Akut inflamatuvar yanıt sırasında plazma aminoasit dönüşümünün yüksek olduğu gösterilmiştir (109-112). Bu yüksek plazma aminoasit dönüşümü endojen mediyatörler tarafından uyarılan inflamatuvar ve hipermetabolik durum ile açıklanabilir (113). Vücut protein yıkımının artması sonucu endojen aminoasitlerin plazmaya geçişi artar , bir yandan dışarıdan alınan gıda ve ilaçlarla ve proteolizis ile proteinden indirgenerek L-Arjinin düzeyi artarken, bir yandan da L-Arjininin katıldığı birçok metabolik yol ile parçalanması sonucu azalabilmektedir (114). L-Arjinin üretimi bir yandan artarken, diğer yandan da tüketilmesi L-Arjininin plazma düzeyinde stabil olmayan değişikliklere neden olabilir (114,115). Birçok sentez ve metabolizma yoluna katılan L-Arjininin plazma düzeyi değişiklik gösterebilir (114). Noris ve arkadaşları preeklampsili gebelerde L-arjinin düzeylerini umbilikal kord kanında ve villöz dokularda daha düşük bulmuşlardır (116). Bizim çalışmamızda ise kord kanı düzeylerinde arjinin açısından fark olmadığı, bebek ve plasenta düzeylerinin ise Noris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak preeklampitik grupta anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Kim YJ ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak preeklampitik anne grubunda ise arjinin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Preeklampitik annelerde artan ADMA düzeyi arjinin metilasyonu ve proteoliz ile sağlandığı için arjinin düşüklüğünü açıklayabilir. Teorik olarak arjinin, ADMA'nın yerini alabilir, NOS aktivitesini tamir edebilir. Artmış ADMA'nın etkilerini ortadan kaldırmak veya ADMA seviyelerini azaltmak için arjininin tedavide kullanılabilir (117). Arjinin desteği sağlamak ADMA'nın NOS aktivite inhibisyonunun üstesinden gelerek endotel disfonksiyonunu düzeltici müdahale olarak değerlendirilebilir.

Çeşitli çalışmalarla endotelial kaynaklı nitrik oksit vasküler tonusun sürdürülmesinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Azalmış nitrik oksit sentezinin preeklampitik hastalarda artmış vasküler direnç yol açtığı iddia edilmiştir. Ancak çalışmalar sonucunda preeklampitik hastalarda NO üretimi üzerinde birbirinden farklı görüşler vardır.

Davidge ve ark.(118) çalışmalarında preeklampitik gebeler ile sağlıklı gebeler arasında serum nitrik oksit miktarında herhangi bir değişiklik saptanmasına rağmen, bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda preeklampitik gebelerde serum NO düzeylerinde artış saptamışlardır (119-121). Benedetto ve arkadaşları ise

preeklampsinin ağırlığı ile orantılı olarak nitrik oksit sentezinin arttığını belirtmişlerdir (122). Hata ve Seligman'ın yaptıkları çalışmalarda ise preeklampsi grubunda serum NO düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir (123,124).

Çalışmamızda preeklampitik anne serumunda yüksek konsantrasyonda ADMA saptanmasına rağmen NO açısından Davidge ve arkadaşlarının(118) yaptığı çalışmayla benzer şekilde iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız literatürde farklı görüşler içeren çalışmalara ek olarak preklampsi patogenezinde nitrik oksit sentezinin baskılandığı hipotezini desteklememektedir. Nitrik oksit labil bir moleküldür, pek çok doku ve hücrede sentezlenmektedir. Bu nedenle plazma nitrik oksit düzeyi tek başına endotel kaynaklı nitrik oksiti yansıtmayabilir. Çalışmamızda anne serumunda iki grup arasında fark saptanmamasının nedeni nitrik oksit salınımının insanlarda başka faktörlere de bağlı olarak değişebileceği olabilir. Hipertansif hastalıklardan başka; sistemik hastalıkların varlığı, beslenme, çevresel faktörler, kişinin yaşı, uygulanan immunohistokimyasal teknik, alınan plasenta bölgesine bağlı olarak da değişebilir. Ancak preeklampitik gruptan alınan kord kanlarında nitrik oksit düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0.017$). Plasenta ve bebek kanı çalışmalarında ise anne sonuçları ile uyumlu olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.065$, $p=0.57$). Nitrik oksitin preeklampsi patofizyolojisinde oynadığı rolü aydınlatmak ve endotel fonksiyon bozukluğunun işleyişini ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Akyol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsili hastaların kord kanlarında, ADMA, MDA (malondialdehit) düzeylerinin ve antioksidan enzimlerin aktivitesinin arttığını bulmuşlardır (125). Budak ve ark. yaptığı çalışmada normal ve preeklampitik gruplar arasında total antioksidan kapasite açısından istatistiksel olarak fark saptamamışlardır (126). Literatürde birbirinden farklı olarak total antioksidan kapasitenin arttığı (127) ve azaldığını (128) gösteren çalışmalar vardır. Preeklampsi ve plasental disfonksiyona bağlı olarak gebelerde artan oksidatif stres ve gelişen yetersiz antioksidan savunmanın gebelerle birlikte prenatal olarak bebekleri de etkilediği gösterilmiştir (129-131). Bizim çalışmamızda iki grup arasında total antioksidan kapasite düzeyleri arasında fark olmadığı saptandı. Preeklampitik gebelerde artan serbest radikallere bağlı endotel hücre hasarını ortadan kaldırmak için antioksidan sistemlerin devreye girdiği ileri sürülmektedir. Preeklampsiden

etkilenen organ olan plasentada kullanıma bağı azalması beklenen total antioksidan kapasitenin düşük olması bu tezi desteklemiştir. Annenin ve bebeğin kanında her iki grupta normal saptanan total antioksidan kapasite tüm vücut sistemini yansıttığından diğer bölgelerden gelen antioksidan maddelerin varlığının bu duruma neden olduğu söylenebilir.

Preeklampatik grupta annenin sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, anne ve bebek serumundaki ADMA, NO, arjinin, TAK değerleri ile bebekte SGA ve solunum sıkıntısı gelişme riski arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuç ADMA yüksekliğinin preeklamsi ile ilişkili olduğunu göstermekle birlikte, ADMA'nın SGA ve solunum sıkıntısı gibi preeklamsinin perinatal komplikasyonları ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur.

Sonuç olarak hastalıkların patogenezi anlamak ve bunları tedavi ile ilişkilendirmek, yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve hatta hastalıklar oluşmadan sağlıklı kişilerin risk faktörlerinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Kardiyovasküler sistem üzerine birçok düzenleyici etkisi bulunan nitrik oksiti inhibe etmesi nedeni ile son zamanlarda üzerinde sık araştırma yapılan moleküllerden biri olan ADMA, çalışmamızda preeklampatik annelerde yüksek bulunmuştur. Preeklampatik annelerin erken dönemde tesbitinde bir risk belirleyicisi olarak ADMA'nın kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- İki grup arasında gebelik süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.98$).
- 2- Preeklampitik anne bebeklerinin doğum ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0.001$).
- 3- Hastaneye yatırılan bebeklerin yatış nedenleri açısından preeklampitik bebeklerde anlamlı oranda solunum sıkıntısı nedeniyle yatışta artış olduğu görüldü ($p=0.008$).
- 4- Anne kan değerleri karşılaştırıldığında preeklampitik grupta ADMA düzeyinin anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$), arjinin değerinin anlamlı olarak düşük ($p=0.001$) olduğu, nitrik oksit ve antioksidan kapasite arasında ise fark olmadığı saptandı.
- 5- Kord kanı değerlendirildiğinde preeklampitik grupta anlamlı olarak ADMA düzeyinin yüksek ($p=0.001$), nitrik oksit değerinin anlamlı olarak düşük ($p=0.017$) olduğu, arjinin ve total antioksidan kapasite arasında ise fark olmadığı saptandı.
- 6- Bebek kanları karşılaştırıldığında kontrol grubunda ADMA değerinin anlamlı yüksek olduğu ($p=0.009$), preeklampitik grupta arjininin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p=0.041$), iki grup arasında nitrik oksit ve total antioksidan kapasite arasında fark olmadığı saptandı.
- 7- Plasenta örneğinde çalışılan değerler karşılaştırıldığında preeklampitik grup plasentasında ADMA ve arjinin değerlerinin anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$), total antioksidan kapasitenin düşük olduğu görüldü ($p=0.004$). Nitrik oksit değerinin iki grup arasında farklı olmadığı saptandı.
- 8- Çalışmamızda preeklampitik annelerin serumunda, bebek kord kanında ve plasenta örneklerinde ölçülen ADMA değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar ADMA'nın preeklampsinin patogenezinde rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir.
- 9- Kardiyovasküler sistem üzerine birçok düzenleyici etkisi bulunan nitrik oksiti inhibe etmesi nedeni ile son zamanlarda üzerinde sık araştırma yapılan moleküllerden biri olan ADMA, çalışmamızda preeklampitik annelerde yüksek bulunmuştur. Preeklampitik annelerin erken dönemde tesbitinde bir risk belirleyicisi olarak ADMA'nın kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Eva ML, Smets A, Allerdien VA, Attie TJI, Go B, John MG, Van VB, Cees BM, Oudejans A. Novel biomarkers in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*, 2006; 364: 22-32
2. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obst Gynecol* 2002; 187: 16-23.
3. Pijnenborg R, Roberston WB, Brosens I, Dixon G. Trophoblastic invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 1981; 2: 71-91.
4. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum. Reprod* 2004; 19: 206-9.
5. Papageorghio AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicholaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.
6. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 61-5.
7. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. The nitric oxide pathway in preeclampsia: pathophysiological implications. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 25-42.
8. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 3-24.
9. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide* 2000; 4(4): 441-58.
10. Ranta V, Viinikka L, Halmesmaki E, Ylikorkala O. Nitric oxide production with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 442-5.

11. Karabulut AB, Öztürk LÇ, Sezgin N, Hasçalık Ş, Kafkaslı A. Preeklampitik gebe kadınlarda ve bebeklerinin kordon kanında, nitrik oksit metabolitleri olan nitrit ve nitratın plazma düzeylerinin araştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 8(1):1-4.
12. Mutlu-Turkoglu U, Aykac-Toker G, Ibrahimoglu L, Ademoglu E, Uysal M. Plasma nitric oxide metabolites and lipid peroxide levels in preeclamptic pregnant women before and after delivery. Gynecol Obstet Invest 1999; 48(4): 247-50.
13. Müderris II, Özçelik B, Muhtaroglu S. Preeklampsia ve eklampside maternal serum nitrik oksid ve total antioksidan aktivite seviyelerinin önemi. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi 2002; 12(1): 25-9.
14. Egerman RS, Andersen RN, Manejwala FM, Sibai BM. Neuropeptide Y and nitrite levels in preeclamptic and normotensive gravid women. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 921-3.
15. Diejomaoh FM, Omu AE, Al-Busiri N, Taher S, Al-Othman S, Fatinikun T, Fernandes S. Nitric oxide production is not altered in preeclampsia. Arch Gynecol Obstet 2004; 269(4): 237-43.
16. Verit FF, Erel O, Sav M, et al. Oxidative stress is associated with clinical severity of nausea and vomiting of pregnancy. Am J Perinat 2007;24:545-8
17. Eiben B, Glaubitz R. First-trimester screening: an overview. J Histochem Cytochem 2005; 53:281-3.
18. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994;171:150-7.
19. Önder MR, Akıllı A. Hipertansiyon. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1998.s.91.

20. Onbaşıoğlu M. Fetal Trombofilinin Preeklampsi ve İntrauterin Büyüme Geriliği Olgularında Etkisi (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi;2008
21. Büyükaşık H. Preeklampsiyi Öngörmeye İkinci Trimester Maternal Serum Fibronektin Ölçümünün Yeri (tez). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2006.
22. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 88(3):265-70.
23. Bailis A, Witter F. Hypertensive disorders of pregnancy. Kimberly B. Fortner, MD; Linda Szymanski, MD; Harold E. Fox, MD; Edward E. Wallach, MD. *Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics.* Lippincott Williams&Wilkins 2007; 180-191.
24. Gary C, Norman FG, Kenneth JL, Larry CG, Jonh CH, Katharine DW. *Williams Obstetrics*, 22st edition, McGraw-Hill. 2005; 761-809.
25. Sibai N, Caritis SN. Prevention of pre-eclampsia with low dose aspirin in healthy nulliparaus pregnant women. *Eng J. Med*, 1993; 329: 1213
26. Chesley LC. *Hypertensive disorders in pregnancy.* NY: Appleton-Century-Crofts.1978.
27. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77(1):67-75.
28. Mungan T. Gebelik ve Hipertansiyon. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2006; 451-68.
29. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2): CD000492.

30. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008; 78(1):93-100.
31. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29(7): 576-82.
32. Adamova Z, Ozkan S, Khalil RA. Vascular and cellular calcium in normal and hypertensive pregnancy. *Curr Clin Pharmacol*. 2009;4(3):172-90.
33. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23; (1):CD004227
34. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23;(1):CD004227.
35. Grill S, Rusterholz C, Zanetti- Dällenbach R et al. Potential markers of preeclampsia-a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 14; 7:70.
36. O'Brien M, Dausset J, Carosella ED, Moreau P. Analysis of the role of HLA-G in preeclampsia. *Hum Immunol*. 2000;61(11):1126-31.
37. Zhang Z, Jia LT, Zhang LL. Polymorphism of HLA-A and HLA-B in pre-eclampsia. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2009;18;41(4):418-25.
38. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*. 2005; 15; 877.
39. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1023-30.
40. Ghosh SK, Woon KP, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. Myelin basic protein and histon specific enzymes. *J Biol Chem* 1988; 263:19024-33.

41. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:33-40.
42. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang BY et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003; 108:3042-3047.
43. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis. *Clin Nutr* 2003; 22:99-104.
44. Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett* 1996; 215:209-211.
45. Cooke J, Dzau V. (1997) Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular disease. *Circulation* 96: 379–382.
46. Napoli C, Ignarro LJ. (2001) Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 5: 88–97
47. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. (1992) Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20 (Suppl. 12):S60–62
48. Rees DD, Palmer RM, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. (1990) Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br. J.Pharmacol.*101:746–52
49. Böger, R., H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “l-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J. Nutr.* 2004; 134: 2842–2847
50. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 272:441-63. 51. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH, Spencer JA, Imms FJ. Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 272:748-52.

52. Holden DP, Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:551-6.
53. Maeda T, Yoshimura T, Okamura H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in maternal and fetal circulation. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10:2-4.
54. Fliser D. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA): the silent transition from an “uraemic toxin” to a global cardiovascular risk molecule. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:71-9.
55. Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. *Neonatology* 2007, 92: 8-13.
56. Lücke T, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Tsikas D, Das AM. Developmental changes in the L-arginine/nitric oxide pathway from infancy to adulthood: plasma asymmetric dimethylarginine levels decrease with age. *Clin Chem Lab Med* 2007, 45: 1525-30.
57. Tsikas D. A critical review and discussion of analytical methods in the L-arginine/nitric oxide area of basic and clinical research. *Anal Biochem* 2008, 379:139-63.
58. Weiner CP, Thompson LP. Nitric oxide and pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21(5): 367-80.
59. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373-6.
60. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(24): 9265-9.

61. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327(6122): 524-6.
62. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 25-42.
63. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 3-24.
64. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide* 2000; 4(4): 441-58.
65. Ranta V, Viinikka L, Halmesmaki E, Ylikorkala O. Nitric oxide production with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 442-5.
66. Karabulut AB, Öztürk LÇ, Sezgin N, Hasçalbık fi, Kafkaslı A. Preeklampitik gebe kadınlarda ve bebeklerinin kordon kanında, nitrik oksit metabolitleri olan nitrit ve nitratın plazma düzeylerinin araştırılması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 8(1):1-4.
67. Mutlu-Turkoglu U, Aykac-Toker G, Ibrahimoglu L, Ademoglu E, Uysal M. Plasma nitric oxide metabolites and lipid peroxide levels in preeclamptic pregnant women before and after delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48(4): 247-50
68. Müderris II, Özçelik B, Muhtaroglu S. Preeklampsi ve eklampside maternal serum nitrik oksid ve total antioksidan aktivite seviyelerinin önemi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2002; 12(1): 25-9.
69. Egerman RS, Andersen RN, Manejwala FM, Sibai BM. Neuropeptide Y and nitrite levels in preeclamptic and normotensive gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 921-3.
70. Diejomaoh FM, Omu AE, Al-Busiri N, Taher S, Al-Othman S, Fatinikun T, Fernandes S. Nitric oxide production is not altered in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269(4): 237-43.

71. Norman JE, Cameron IC. Nitric oxide in human uterus. *Rev Reprod* 1996; 1: 61-68.
72. Myatt L, Brockman DE, Eis ALW, Pollock JS. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the human placenta. *Placenta* 1993; 14: 487- 495.
73. Eis ALW, Brockman DE, Pollock JS, Myatt L. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human villous and extravillous trophoblast populations and expression during syncytiotrophoblast formation in vitro. *Placenta* 1995; 16: 113-126.
74. Zarlingo TJ, Eis AL, Brockman DE, Kossenjans W, Myatt L. Comparative localization of endothelial and inducible nitric oxide synthase isoforms in haemochorial and epitheliochorial placentae. *Placenta* 1997; 18: 511- 520.
75. Buttery LDK, McCarthy A, Springall DR, Sullivan MH, Elder MG, Michel T, Polak JM. Endothelial nitric oxide synthase in the human placenta: regional distribution and proposed regulatory role at the feto-maternal interface. *Placenta* 1994; 15: 257-265.
76. Conrad KP and Davis AK. Nitric oxide synthase activity in placentae from women with pre-eclampsia. *Placenta* 1995; 16: 691-699.
77. Henriksen T. The role of lipid peroxidation and oxidative lipid derivatives in the development of preeclampsia. *Semin Perinatol* 2000;24:29-32.
78. Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh GP. Superoxide anion formation and glutathione levels in patients with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:28-30.
79. Kharb S. Total free radical trapping antioxidant potential in preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:23-6.
80. Serdar Z, Gur E, Develioğlu O, Colakoğulları M, Dirican M. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia. Lipid peroxidation in preeclampsia. *Pathophysiology* 2002;9(1):21.

81. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Doi D, Yoneyama K, Otsuba Y, Araki T. Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activities in preeclampsia. *Clin Chem Acta* 2002;322:169-73.
82. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1695-1700.
83. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:975-82.
84. Noyan T, fiekeroğlu MR, Dülger H, Kamacı M. Preeklampsi ve sağlıklı gebelikte lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:461-465.
85. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1642-1666.
86. Sekhiza K, Yoshioka T. Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:368-371.
87. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-1034.
88. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides and thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1888.
89. Henriksen T. The role of lipid peroxidation and oxidative lipid derivatives in the development of preeclampsia. *Semin Perinatol* 2000;24:29-32
90. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:41-51.

91. Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1701-4.
92. Mutlu-Turkoglu U, Ademoglu E, Ibrahimoglu L, Aykac-Toker G, Uysal M. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:37-40
93. Erel O: A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285.
94. Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-119.
95. Işık A, Koca S: Behçet hastalığında total antioksidan cevap ve oksidatif stres. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006;20:415- 421.
96. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. Late-Preterm Infants: A Population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390-401.
97. Satter N, Clark P, Greer IA, et al. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy complicated with preeclampsia. *Atherosclerosis* 2000; 148:407-11.
98. Van den Elzen HJ, Wladimirof JW, Cohen-Overbeek TE, et al. Serum lipids in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103(2):117-22
99. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2014; 4(1):44-50
100. Salafia C, Shiverick K: Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects. *Placenta*. 20(4):273-9; 1999
101. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169: 1096- 1101.
102. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 28 (1): 9-12, 2002

103. Fickling SA, Williams D, Vallance P, Nussey SS, Whitley GS. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. *Lancet* 1993; 342:242-3.
104. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:808-13.
105. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in pregnant woman who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003; 361:1511-7.
106. Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:112.
107. Kim YJ, Park HS, Lee HY. Reduced Larginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta* 2006; 27(4-5): 438-44.
108. Tsukahara H, Ohta N, Tokuriki S, Nishijima K, Kotsuji F, Kawakami H, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in umbilical blood. *Metabolism* 2008; 57:215-20.
109. Castillo I, Yu YM, Marchini S, et al: Phenylalanine and tyrosine kinetics in critically ill children with sepsis. *Pediat Res* 35: 580, 1994
110. Jahoor F, Desai M, Herndon DN, et al: Dynamics of protein metabolism response to burn injury. *Metabolism* 37: 330, 1988 [http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(88\)90132-1](http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(88)90132-1)
111. Lyons J, Rauh-Pfeiffer A, Ming-Yu Y, et al: Cysteine metabolism and whole blood glutathione synthesis in septic pediatric patients. *Crit Care Med* 29: 870, 2001

112. Ming Y-Y, Ryan CM, Castillo L, et al: Arginine and ornithine kinetics in severely burned patients: Increased rates of arginine disposal. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E509, 2001
113. Carcillo JA, Cunnion RE: Septic shock. *Crit Care Clin* 13: 553, 1997
114. Argaman Z, Young VR, Noviski N, et al: Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 31: 591, 2003
115. Böger RH, Bode-Böger SM: The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 79, 2001
116. Noris M, Todeschini M, Casis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazzola S, et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension* 2004; 43:614-22. Epub 2004 Jan 26.
117. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 1557-64.
118. Sandra T. Davidge PhD. Christopher P. Stranko BS and James M. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1008- 13
119. Nabunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, Kimura T, Matsuzaki N, Nitta Y, Fujiya T, Kidoguchi KI, Azuma C, Saji F. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:186-193.
120. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: 3 Sayfa: 196- 201
121. Richard K.Silver MD Michael J.Kupfermine MD.Tanya L. Russel BA. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 103- 17.

122. Benedetto C, Marozio L, Neri I, Giarola M, Volpe A, Facchinetti F. Increased L-citrulline/L-arginine plasma ratio in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 395- 99.
123. Hata T, Hashimoto M, Kanenishi K, Akiyama M, Yanagihara T, Maumura S. Maternal circulating nitrite levels are decreased in both normal normotensive pregnancies and and pregnancies with preeclampsia. *Gynecol Obste Invest* 1999;48: 93-7.
124. Seligman. SP. Buyon JP. Clancy RM. Young BK. Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 944- 8.
125. *Yeni Tıp Dergisi* 2015;32:13-16
126. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 67:3, 2004
127. Kharb S: Total free radical trapping antioxidant potential in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol* 2000; 69: 23.
128. Shaarawy M, Aref A, Salem ME, Sbeiba M: Radical scavenging antioxidants in pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:123.
129. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev* 2003; 71:111-116.
130. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996; 85:1-4
131. Moison RMW, De Beaufort AJ, Haasnoot AA, Dubbelman TMAR, Van Zoeren-Grobbe D, Berger HM. Uric acid and ascorbic acid redox ratios in plasma and tracheal aspirate of preterm babies with acute and chronic lung disease. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:226-234.

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 22/01/2013
TOPLANTI NO : 2013/02

KARARLAR :

- 4- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN'in sorumluluğunda yapılacak olan 2012-156-25/12 Protokol no'lu "Preeklampatik Anne ve Bebeklerinde Asimetrik Dimetil Arginin Düzeyi ve Oksidan/Antioksidan Sistemin Rolü" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı