



CELAL BAYAR  
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ HAFSA SULTAN HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK GEBELERDE

FABP4, CRH, GLİKOZ, ÜRE, KREATİNİN, ÜRİK ASİT, LDH, GGT,

ALP, AST, ALT, ELEKTROLİTLER, LİPİT PANELİ, İNSÜLİN

DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazan ÖZGÜR

Danışman

Prof. Dr. Semra ORUÇ KOLTAN

MANİSA 2013



**T.C.**

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ HAFSA SULTAN HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPTİK GEBELERDE**

**FABP4, CRH, GLİKOZ, ÜRE, KREATİNİN, ÜRİK ASİT, LDH, GGT,**

**ALP, AST, ALT, ELEKTROLİTLER, LİPİT PANELİ, İNSÜLİN**

**DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nazan ÖZGÜR**

**Danışman**

**Prof. Dr. Semra ORUÇ KOLTAN**

**MANİSA 2013**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	II
RESİM, TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. SINIFLANDIRMA	2
2.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3
2.1.2. PREEKLAMPSİ-EKLAMPSİ	3
2.1.3. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE GELİŞEN SÜPERMEPOZE PREEKLAMPSİ	4
2.1.4. KRONİK HİPERTANSİYON	4
2.2. PREEKLAMPSİ	4
2.2.1. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.2.2. PATOFİZYOLOJİ	7
2.3. MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL ORGAN DEĞİŞİKLİKLERİ	8
2.3.1. KARDİOVASKÜLER SİSTEM	8
2.3.2. SANTRALSİNİR SİSTEMİ VE BEYİN	8
2.3.3. HEMOTOPOETİK SİSTEM	9
2.3.4. BÖBREKLER	9
2.3.5. KARACİĞER	10
2.3.6. PLASENTA	10
2.3.7. ENDOKRİN SİSTEM	11
2.4. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER	11
2.4.1. FABP YAPISI VE FONKSİYONLARI	12
2.4.2. FABP AİLESİ	13
2.4.3. FABP4	13
2.5. CRH	14
2.6.ÜRİK ASİT	14
2.7. LİPİDLER	14
2.8. ELEKTROİLİTLER	15
2.9. METABOLİK SENDROM	15
2.9.1. İNSÜLİN DİRENCİ	16
3. MATERYAL VE METOD	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	46

## KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropin hormon
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat transaminaz
B-FABP(FABP7)	Beyin yağ asidi bağlayıcı protein
CRH	Kortikotropin-releasing hormon
DIK	Disemine intravasküler koagülasyon
E-FABP	Epidermal yağ asidi bağlayıcı protein
ELİZA	Enzim linked immunosorbant assay
FABP4	Yağ asidi bağlayıcı protein 4
GGT	Gama glutamil transferaz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	Human leukocyte antigen
H-FABP(FABP3)	Kalp yağ asidi bağlayıcı protein
I-FABP(FABP2)	Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein
KAH	Koroner arter hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
L-FABP(FABP1)	Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein
mRNA	Messenger ribonükleik asit
NES	Nükleer eksport sinyalin
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NLS	Nükleer lokalizasyon sinyali
Sf	Sayfa
SPSS	Statistical Package For Social Sciences

## RESİM TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo 1</b>	Gebeliğe bağlı hipertansif hastalık şiddet göstergeleri	6. sf
<b>Tablo 2</b>	Grupların karakteristik özellikleri	22. sf
<b>Tablo 3</b>	Grupların biyokimyasal değerleri	35. sf
<b>Şekil 1</b>	Hücrelerdeki yağ asidi trafiği	12. sf
<b>Grafik 1</b>	Grupların yaş dağılımlarının istatistiksel sonuçları	19. sf
<b>Grafik 2</b>	Grupların gebelik haftaları istatistiksel sonuçları	21. sf
<b>Grafik 3</b>	Grupların BMI değerleri istatistiksel sonuçları	23. sf
<b>Grafik 4</b>	Grupların doğum şekilleri istatistiksel sonuçları	24. sf
<b>Grafik 5</b>	Grupların doğum ağırlığı istatistiksel sonuçları	25. sf
<b>Grafik 6</b>	Grupların ürik asit düzeyleri istatistiksel sonuçları	26. sf
<b>Grafik 7</b>	Grupların kalsiyum düzeyleri istatistiksel sonuçları	28. sf
<b>Grafik 8</b>	Grupların FABP4 düzeyleri istatistiksel sonuçları	29. sf
<b>Grafik 9</b>	Grupların CRH düzeyleri istatistiksel sonuçları	30. sf
<b>Grafik 10</b>	Grupların trigliserit düzeyleri istatistiksel sonuçları	32. sf
<b>Grafik 11</b>	Grupların insülin düzeyleri istatistiksel sonuçları	33. sf
<b>Grafik 12</b>	Grupların HOMA düzeyleri istatistiksel sonuçları	34. sf

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim, çalışmamı destekleyen ve yönlendiren tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Semra ORUÇ KOLTAN'a,

Eğitimim süresince karşılaştığımız her türlü problemde yanımızda olan, bizi gerek tecrübe gerekse bilgisiyle aydınlatan ve bizleri en iyi şekilde yetiştiren Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanları Sayın Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU ve Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU başta olmak üzere diğer tüm hocalarıma,

Birlikte çalıştığım, uzman olan kıdemlilerime, asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve tüm yardımcı sağlık personeline,

Tezimin laboratuvar çalışmalarını yöneten, özverili ve titiz bir şekilde mesaisini harcayan Sayın Yrd. Doç. Dr. Yeşim Güvenç hocama,

Bu günlere gelmemde büyük emeği bulunan, bana her konuda yol gösteren ve her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme, bu zorlu süreçte desteğini her zaman yanımda hissettiğim kuzenim Emine Tok'a,

Sonsuz Teşekkürler...

## ÖZET

**Amaç:** Preeklampsi etyolojisini aydınlatmak amacıyla preeklampitik gebelerde FABP4, CRH, glikoz, üre, kreatinin, ürik asit, LDH, GGT, ALP, AST, ALT, elektrolitler, lipit paneli ve insülin düzeyleri komplike olmamış normal gebelerle karşılaştırılacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalına başvuran 18-40 yaş arası 24-40 hafta arasında sağlıklı 30 gebe ve preeklampsi tanısı almış 34 gebe dahil edildi. Gebelerin yaş, eğitim düzeyi, boy/kilo ölçümleri, gebelik sayısı, paritesi, sigara kullanma alışkanlığı, sistemik hastalık varlığı, önceki gebelik öyküleri sorgulandı. Venöz kan örnekleri alındıktan sonra FABP4, CRH, glikoz, üre, kreatinin, ürik asit, LDH, GGT, ALP, AST, ALT, elektrolitler, lipit paneli ve insülin düzeyleri çalışıldı. Sonuçlar her iki grupta SPSS-17 programında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 30 preeklampitik gebenin yaş ortalaması 27,5, kontrol grubundaki 34 gebenin ise 28,6 idi. Preeklampitik gebelerin %35,3ü nullipar, kontrol grubunun ise %26,7 si nullipardı.(p:0,06) Hasta grubunda %11,8 oranında preeklampsi, %5,9 IUMF ve %2,9 oranında erken doğum öyküsü vardı. Preeklampitik grupta BMI kontrol grubuna göre yüksek saptandı.(p<0,05) Hasta grubunda CRH, üre, ürik asit, AST, ALT, GGT, klor, trigliserit, insülin ve HOMA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı.(p<0,05) Kalsiyum düzeyleri preeklampitik grupta daha düşüktü.(p<0,05) FABP4 düzeyleri her iki grupta benzer saptandı.(p:0,98) Glikoz, LDH, ALP, LDL, total kolesterol düzeyleri preeklampitik grupta daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grupta kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, magnezyum ve HDL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

**Sonuç:** Yüksek lipid düzeyleri ve insülin direnci preeklampsi patogenezinde etkin rol almaktadır. CRH düzeylerinin de preeklampitik gebelerde yüksek saptanması preeklampsinin erken tanısında yeni bir marker olabileceği umudunu taşımaktadır. FABP'ün preeklampsideki rolünün net olarak aydınlatılabilmesi için daha geniş gruplarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, FABP4, CRH

## ABSTARCT

### THE EVALUATION OF THE SERUM LEVEL OF FABP4, CRH, GLUCOSE, UREA, CREATININE, URIC ACID, LDH, GGT, ALP, AST, ALT, ELECRTOLYTES, LIPID PANEL AND INSULIN IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

**Objective:** The investigation of the serum level of FABP4, CRH, glucose, ürea, creatinine, üric acid, LDH, GGT, ALP, AST, ALT, electrolytes, lipid panel, and insulin and comparison between pregnant women with preeclampsia and uncomplicated oregnancies to clarify the etiology of preeclampsia

**Material and Methods:** Between ages of 18-40 and 24-40 weeks of pregnancy, 30 healthy and 34 pregnant women complicated with preeclampsia who applied Celal Bayar University School of Medicine, Department of Obstetrics were included in the study. Age, education level, length/weight dimensions, number of pregnancies and parity, smoking habit, the presence of systemic disease and previous pregnancy history were evaluated. The veneus blood level of FABP4, CRH, glucose, ürea, creatinine, üric acid, LDH, GGT, ALP, AST, ALT, electrolytes, lipid panel, and insulin were analyzed. The results were compared with SPSS-17 programme for both groups.

**Results:** The mean age of 30 pregnant women complicated with preeclampsia was 27.5 where as it was 28,6 in the control group. %35,3 of the pregnant women with preeclampsia and %26,7 of pregnant women in the contol group were nulliparous. (p:0,06) %11,8 of preclampsia, %5,9 of IUMF and %2,9 of premature birth history present in the preeclampsia group. In the preeclampsia group, BMI was significantly higher than the control group. (p<0,05) Besides, the levels of CRH, ürea, üric acid, AST, ALT, GGT, clor, triglycerides, insulin ve HOMA were significantly higher in the patient group. (p<0,05) On the contrary, calcium levels were lower in the patient group. (p<0,05) FABP4 levels were similar in both groups. (p:0,98) The levels of glucose, LDH, ALP, LDL, total cholesterol were higher in the patient group although they were not statistically significant. The difference between the levels of cretainine, sodium, potassium, phosphorus, magnesium and HDL were not statistically significant.

**Conclusions:** High lipid levels and insulin resistance play a major role in the pathogenesis of preeclampsia. High detection of CRH in pregnant women with preeclampsia promises to be a new marker in the early diagnosis of preeclampsia. Further studies are needed to clarify the roe of FABP4 in the pathogenesis of preeclampsia.

**Key words:** Preeclampsia, FABP4, CRH



## 1. GİRİŞ

Günümüzde maternal, fetal hastalık ve ölümün en önemli nedenlerinden biri olmaya devam eden preeklampsi ve eklampsi, obstetride en çok araştırılan konulardan biri olmuştur. Bu nedenle özellikle ağır preeklampsi ve eklampsinin önlenmesi, teşhisi ve yönetimi maternal ve fetal prognozu iyileştirmek açısından son derece önemlidir.

Preeklampsi ve eklampsinin önlenmesinde hastalığın patofizyolojisinin bilinmesi yetmemektedir. Erken tanımlayıcı metodların bulunması ve patofizyolojik değişikliklerin durdurulması veya düzeltilmesi ile maternal mortalite ve morbiditede iyileşme sağlanabilecektir.

Erken teşhis ve gereken önlemlerin alınması preeklampsinin seyrini hafifletmekte, eklampsi nöbetlerini büyük ölçüde önlemekte ve dolayısıyla maternal-fetal morbidite mortalite riskini azaltmaktadır. [1]

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) insan plasenta kapiller endotelinde, trofoblastlarda, makrofaj ve yağ dokuda yer alan hücre içi yağ asit bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. [2] Özellikle metabolik sendromda serumda yüksekliği gösterilen FABP4 ün preeklampside yüksekliği tartışılmaktadır.

Preeklampside araştırılan bir diğer marker ise kotrikotropin-releasing hormon (CRH) dur. Çeşitli komplikasyonlar nedeniyle fetusun stresli olduğunun düşünüldüğü gebeliklerde, normal gebelikle karşılaştırıldığında fetal plazma, amniotik sıvı ve maternal plazmada CRH konsantrasyonlarının artmış olduğu gösterilmiştir. [3]

Biz de preeklampitik gebelerle komplike olmamış normal gebelerdeki FABP4, CRH, glikoz, üre, kreatinin, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), elektrolitler, lipid paneli, insülin düzeylerini karşılaştırarak bu markerların preeklampsideki anlamlılığını araştırdık. Böylece preeklampitik gebelerde özellikle yeni bir marker olan FABP4 düzeylerinin komplike olmamış gebelerle farkını ortaya koyarak, preeklampsinin erken teşhisi ve ileride uygulanabilecek tedaviler konusundaki çalışmalara yol gösterici olmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Preeklampsi; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödemle karakterize bir hastalıktır. Başlıca genç primigravidaların hastalığı olan preeklampsi gebeliklerin ortalama % 5-10' unda görülmektedir. Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diastolik kan basıncı olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. [4] Proteinüri en az 2 kez rastgele 4 saat ve fazla ara ile alınan idrar örneğinde 0.1 gr/L protein kaybı veya 24 saatlik idrarda 0.3 gr(300 mg) protein kaybı olarak tanımlanmaktadır. Tanımlamada kriterlerden birisi de ödem olmasına karşın ödemin preeklampsinin bir parçası olarak görülmemesi konusunda evrensel bir fikir birliği bulunmaktadır. [4]

Preeklampsi intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, fetal ve maternal mortaliteye yol açabilmektedir. [5-6] Şiddetli preeklampitik olguların yaklaşık %10'unda HELLP sendromu gelişmekte ve akut böbrek yetmezliği hemoraji gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu olgularda fetal ve neonatal mortalite oranı % 20-25, maternal mortalite oranı ise % 1-24 olarak bildirilmektedir. [7-8].

### 2.1. Sınıflandırma

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflandırılması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önem taşımaktadır. Gebelikte hipertansiyon sınıflandırmasında günümüzde ‘‘ National Institutes of Working Group On Hypertension In Pregnancy’’ tarafından hazırlanan sistem, anlaşılır olması nedeniyle dünya çapındaki araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir. Bu klasifikasyon aşağıdaki gibidir. [9]

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

### 2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon

- Kan basıncı ilk kez gebelikte  $\geq 140/90$  mmHg dir.
- Proteinüri izlenmez.
- Kan basıncı postpartum 12. haftadan önce normale döner.
- Kesin tanı sadece postpartum konur.

Preeklampsinin epigastrik ağrı ya da trombositopeni gibi diğer bulguları da izlenebilmektedir.

### 2.1.2 Preeklampsi

#### Hafif Preeklampsi

- 20. gebelik haftasından sonra kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg
- Proteinüri 24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg ya da dipstick ile  $\geq 1$

#### Ağır Preeklampsi

- Kan basıncı  $\geq 160/110$  mmHg (yatağında dinlenirken ve 6 saat ara ile bakılmalı)
- Proteinüri 24 saatlik idrarda  $\geq 5$  gr
- Serum kreatinin  $>1.2$  mg/dL eğer daha önceden yüksek olduğu bilinmiyorsa
- Trombositopeni ( $<100000$  mm<sup>3</sup>)
- Mikroanjiopatik hemoliz (artmış LDH)
- ALT veya AST yüksekliği
- Persistan baş ağrısı veya diğer serebral veya görsel bozukluklar
- Persistan epigastrik ağrı

#### Eklampsi

Preeklampsili bir gebede diğer nedenlerle açıklanamayan konvülziyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır.

### 2.1.3 Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperempoze preeklampsi

Kronik hipertansiyonlu kadınlar, anne ve bebek açısından morbiditeyi arttıran, süperempoze preeklampsi geliştirebilmektedir. Süperempoze preeklampsi tanısı, aşağıda belirtilen bir veya daha fazla bulguya bağlı olmaktadır:

- Hipertansif gebede yeni başlayan proteinüri (24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg)
- Gebeliğin 20. haftasından önce proteinüri görülmemesi gerekir;

ya da

Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş ( $<100000/\text{mm}^3$ ) olmasıdır.

### 2.1.4 Kronik hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı kan basıncının gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce  $\geq 140/90$  mmHg saptanması ya da hipertansiyonun ilk kez gebeliğin 20. Haftasından sonra saptanması ve postpartum 12. haftadan sonra da devam etmesi ile konulmaktadır.

## 2.2. PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Proteinüri, en az iki kez rastgele, dört saat ve fazla ara ile alınan idrar örneğinde 0,1 g/L protein kaybı veya 24 saatlik idrarda 300 mg protein kaybı olarak adlandırılmaktadır.

Preeklampsi, insanlara özgü bir hastalık olup , gebeliğin en yaygın medikal komplikasyonudur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10 nu etkilemektedir. Günümüzde antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen, maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. [10-11]. Ülkemizde anne ölümlerinin en önde gelen nedenlerinden biri preeklampsidir. [12]

Hastalığın semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen , etyoloji halen bilinmemektedir ve bu nedenle hastalığın önlenmesi mümkün olamamaktadır.

Preeklampsi genellikle geç ikinci trimester ve nc trimester dönemlerinde görülmekle birlikte özellikle preeklampsinin bulgularından olan renal ve plasental alanlardaki patofizyolojik değişikliklerin çok erken gebelik dönemlerinde dahi oluőabildiėi gözlenmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar; hastalığın patofizyolojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerinde yoėunlaőmaktadır.

National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group tarafından belirlenen kriterlere göre, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölümde 140mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diastolik kan basıncı olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Geçmiőte preeklampsiyi belirleyen hipertansiyon tanısı, hastanın önceki ortalama sistolik kan basıncında 30 mmHg ve üzerinde ve diastolik kan basıncında 15 mmHg ve üzerinde artış saptanması ile koyulmakta idi. Bununla birlikte bu tanımın prognoz açısından iyi bir gösterge olmadığı anlaőıldıėından NHBPEP Working Group tarafından preeklampsi için belirlenen kriterlerden biri olarak gösterilmemektedir. [4-13] dem de tanısal bir kriter olarak artık terk edilmiştir, çünkü normal olan bir çok gebe kadında da gözlenebilmektedir. [1]

Geniş bir spektrumu olan preeklampsi, hafif ve ağır preeklampsi olarak ikiye ayrılmaktadır. (Tablo -1) Bu terminoloji hastalara yaklaőımı belirlemede yardımcı olmaktadır.

**Tablo: I Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalık Şiddet Göstergeleri[1]**

	<b>Hafif</b>	<b>Ağır</b>
<b>Diyastolik kan basıncı</b>	<100 mmHg	≥110mmHg
<b>Proteinüri</b>	Eser, +1	+2 ve üzeri
<b>Baş ağrısı</b>	-	+
<b>Görme bozukluğu</b>	-	+
<b>Üst karın ağrısı</b>	-	+
<b>Oligüri</b>	-	+
<b>Konvulziyon</b>	-	+
<b>Serum kreatinin</b>	Normal	Yüksek(>1,2mg/dl)
<b>Trombositopeni</b>	-	+(<100.000)
<b>Karaciğer enzim yüksekliği</b>	Minimal	Belirgin
<b>Fetal büyüme geriliği</b>	-	+
<b>Pulmoner ödem</b>	-	+

### **2.2.1 Risk Faktörleri:**

Artmış preeklampsi riski açısından değişik risk faktörleri öne sürülmektedir. Aşağıdaki hallerde preeklampsi insidansı artmaktadır [14]:

1. Nulliparite
2. Preeklampsi aile öyküsü
3. Obezite
4. Çoğul gebelik
5. Preeklampsi öyküsü
6. Önceki gebeliklerde kötü sonuç (İntrauterin büyüme kısıtlılığı, ablasyo, fetal ölüm)

7. Önceden varolan tıbbi-genetik durumlar (Kronik hipertansiyon, renal hastalık, tip 1 diabetes mellitus, Trombofililer)

Preeklampsi insidansı sağlıklı nullipar kadınlarda %2-7 oranındadır. Bu grupta preeklampsi genelde hafif ve terme yakın ya da doğum zamanında görülmektedir. Maternal ve fetal mortalite ve morbidite oranları düşük izlenmektedir. Aksine çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi öyküsü ve trombofili durumlarında ise preeklampsinin şiddeti artmaktadır. [14]

Obezite preeklampsi için kesin bir risk faktörüdür. Dünyada obezitenin artışı preeklampsi insidansının da artmasına neden olmaktadır. Obezite preeklampsi için bir risk faktörü olan insülin direnci ile yakın ilişkilidir. İnsülin direncinin hangi mekanizmayla preeklampsiye neden olduğu henüz tam olarak anlaşılamamaktadır. [14]

### **2.2.2 Patofizyoloji**

Preeklampsi için pek çok fizyopatolojik anormallik bildirilmektedir. Bunlardan bazıları yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi, generalize vazospazm, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz, vasküler endotelial disfonksiyon, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, lökosit aktivasyonu, sitokinlerde değişiklikler ve insülin rezistansıdır. [15]

Preeklampsinin fizyopatolojisi günümüzde kabul görmüş bir çok teoriye rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Başarılı gebelik için yeterli plasental fonksiyon ve yeterli trofoblastik invazyon gereklidir. Preeklampside en çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblastik invazyondur. [16] Normal plasentasyonda ekstrasvillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakalarını invaze etmektedir. [17]. Bu olay gebeliğin 20. haftasına kadar tamamlanmaktadır. Böylece uterin spiral arter çapları artmakta, vazokonstriktif yetenekleri azalmakta ve yüksek akımlı düşük rezistanslı damarlara dönüşmektedirler. [18] Bu morfolojik değişiklikler plasental yatağın perfüzyonunu arttırmak için gerçekleşmektedir.

Hipertansiyona ek olarak hemokonsantrasyon önemli bir vasküler değişikliktir. Çünkü preeklampsi ve eklampsi sendromu olan kadınlar gebeliğin normal hipervolemisini geliştiremeyebilmektedirler. [19] Plasental yatak spiral arterlerinin endotel tabakasındaki bu değişimin gerçekleşmemesi immunolojik faktörleri harekete geçirebilmektedir. [4]

Bozulmuş endotel tabakası anjiotensin II, tromboksan A2, endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit, gibi vasodilatör ajanlara ise duyarsızlaşmaktadır. [20]

Vasospazmın kendisi de damarlarda hasar oluşturuyor görünmektedir. Tüm bu değişiklikler endotelial hücre hasarı değişikliklerine yol açmakta ve intraepitelyal hücre sızıntıları, plateletler ve fibrinojeni de içeren kan elemanları subendotelial olarak depolanmaktadır. Bu vasküler değişiklikler etrafındaki dokuların lokal hipoksiyle beraber önce hemorajiye, nekroza ve şiddetli preeklampside gözlenen end-organ değişikliklerine yol açmaktadır. [1]

Preeklampsi etyolojisinde gittikçe önem kazanan iki görüş daha vardır. Bunlardan birisi immunolojik, diğeri preeklampsiyi genetik açıdan değerlendiren çalışmalardır. Preeklampsinin yeni eşinden oluşan ilk gebelikte daha sık ve HLA-B'de daha fazla görülmesi immunolojik, annesinde preeklampsi olan gebelerin kızlarında daha yüksek oranda preeklampsi görülmesi ise genetik görüşleri desteklemektedir. [21]

## **2.3. Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri**

### **2.3.1. Kardiyovasküler sistem:**

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir. [22] Preeklampitik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur. [23] Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vasospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamamaktadır. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artmaktadır.

### **2.3.2. Santral sinir sistemi ve beyin:**

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklampitik konvülsiyonlardan sonra ise hastaların %75' inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları bulunmaktadır. [23]



### **2.3.3. Hematopoetik sistem:**

Preeklampsi-eklampsi olgularında her hastada farklı oranlarda maternal trombositopeni görülmektedir. Trombosit seviyeleri doğumdan birkaç gün sonra normale dönmektedir. Ancak bütün preeklampitik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Trombositopeni dışında görülebilen patolojiler şunlardır; bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma ve hemoliz.

Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur. [24] Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörünün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmış, antitrombin III seviyesi ise azalmış olarak gözlenmektedir. [25]

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı oluşmaktadır. [26] DİK'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir. [27]

Hemolizin oluş mekanizması vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjyopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanmaktadır.

### **2.3.4. Böbrekler:**

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artmaktadır. Preeklampitik hastalarda ise normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı %32 oranında azalmaktadır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilmektedir. Bu hastalarda glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelerinin depozitleri görülmektedir. [28] Glomerülopati sonucu, büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı geçirgenliğin artması sonucu proteinüri gelişmektedir. Proteinürinin derecesi ile glomerüllerdeki histolojik bozulmanın ve hipertansiyonun çok yakın ilişkisi bulunmaktadır.

Glomerülopati arttıkça albumine ilaveten globulinler, hemoglobin ve transferin gibi diğer proteinlerin de idrarda saptanması artmaktadır. Serum kreatinini nadiren normalin

üstüne çıkmakta ve 1gr/dl'nin üzerinde saptanması renal tutulmanın göstergesi olarak kabul edilmektedir. [29] Preeklampside ürat klirensi düşerken serumda ürik asit düzeyi artmaktadır. Ürik asit yüksekliği preeklampsinin erken belirtecidir. Oligüri ise preeklampsinin artışı ile paraleldir ve 24 saatte 400 ml'den az idrar çıkışı ile kendini gösteren oligüri varlığı intravasküler volümün ivedilikle değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Renal yetmezlik çok nadiren gözlenmektedir. Ancak bilateral renal kortikal nekroz meydana gelmişse, kalıcı böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Oligüri ve azotemi ile karakterize olan böbrek yetmezliği, doğumu takiben 1 hafta içinde düzelmektedir. Sibai, 31 olguluk akut renal yetersizlik serisinde %50'ye yakın dializ gerekliliği bildirmektedir. Proteinüri 1 hafta içinde kaybolurken, bu hastalarda hipertansiyonun normale dönmesi bazen birkaç haftayı alabilmektedir. [30]

### **2.3.5. Karaciğer:**

Preeklampsi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan HELLP Sendromu tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebinin, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlar olduğu düşünülmektedir. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama ciddi boyutlara ulaştığında kapsül rüptüre olup, hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilmektedir.

### **2.3.6. Plasenta :**

Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate olmakta ve rezistansı düşük damarlara dönüşmektedir. Preeklampside ise hatalı trofoblast invazyonu sonucunda uteroplental kan akımı azalmaktadır.

Preeklampitik hastaların uteroplental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler, hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılmaktadır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu, myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir.

### **2.3.7. Endokrin sistem:**

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklampitik gebelerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar inmektedir. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklampitik gebelerde duyarlılık bulunmaktadır.

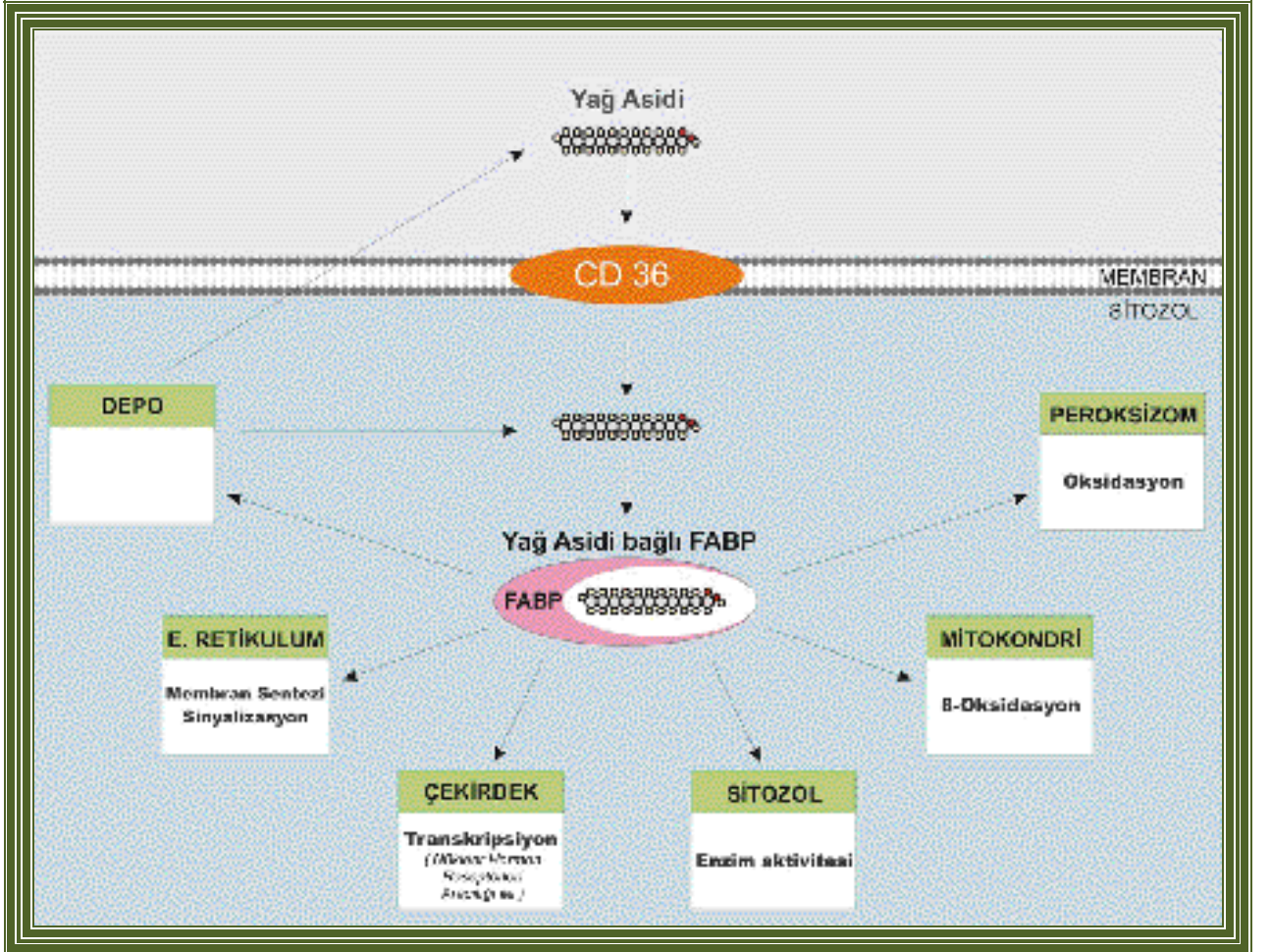
## **2.4. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER**

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) olarak bilinen intrasellüler lipid şaperonları, hücrelerde lipid cevabını düzenleyen bir grup moleküldür ve aynı zamanda metabolik ve inflamatuvar yollarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. [31] FABP'ler hemen hemen bütün memeli hücrelerinde çok miktarda salgılanan 14-15 kilodaltonluk sitoplazmik proteinlerdir. [32] FABP'ler yüksek afinite ile doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asidleri ( $\geq 14$  karbon), eikozonoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır. Ancak FABP'lerin kesin biyolojik fonksiyonları ve etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Hücre kültürü çalışmaları, kolesterol ve fosfolipid metabolizmalarının yanısıra yağ asitlerinin hücre içine alımı, depolanması ve hücre dışına verilmesinde FABP'in potansiyel etkisini ortaya koymaktadır. [31] Yüksek hızda yağ metabolizmasına sahip olan bağırsak, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi dokular yağ asidi alınımına ve kullanımına paralel olarak yüksek FABP düzeylerine sahiptirler. [32] Son zamanlarda, hücre kültürlerinde çeşitli genetik ve kimyasal modellerin kullanımı sayesinde, FABP'in metabolik ve immun cevap yolları ile ilişkisi ve lipid aracılı süreçlerdeki önemi gösterilmiştir. Hücrelerin çoğunda FABP içeriği genellikle yağ asidi metabolizmasının hızı ile ilişki göstermektedir. [31-32] Karaciğer izoformu hariç FABP'lerin çoğu ligandlarını membrandan direkt kontakt ile almaktadır. [32] Yağ asitlerinin proteinlerden transferi için bir ara basamak olarak FABP'in membran ile fiziksel temas kurması gerekmektedir.

FABP'ler aynı zamanda yağ asitlerinin eikozanoid ara bileşiklere dönüştürülmesinde ve lökotrienlerin stabilizasyonunda görev almaktadır. Ayrıca adipositlerdeki hormon duyarlı lipaz aktivitesi ile FABP4 veya epidermal yağ asidi bağlayıcı protein (E-FABP) arasında direkt protein-protein etkileşimi de rapor edilmiştir. [31] FABP'den yoksun fare modelleri oluşturulmadan önce FABP'lerin hücre biyolojisi ve kompleks sistemlerdeki lipid metabolizması üzerine olan spesifik etkileri tam olarak bilinmemekte idi. Bu çalışmalarla, FABP'ler, özellikle de FABP4 metabolik hastalıklarda tedavi hedefi olarak yeni olanaklar açmıştır. [31]

## 2.4.1 FABP Yapısı ve Fonksiyonları

Sitoplazmik yağ asidi bağlayıcı proteinler, eikozanoidler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asidleri gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile bağlanan multigenik bir protein ailesinin üyeleridir. FABP'ler, hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynamaktadır. (şekil 1) [31-32] FABP ailesinin üyeleri %20'den %70'e kadar değişen aminoasit sekans homolojisiyle orta düzeyde bir primer yapı benzerliği göstermektedir. İzofromlar arasındaki ufak yapısal değişiklikler ligand selektivitelerinde ve bağlanma aktivitelerinde farklılıklara neden olmaktadır. Tüm FABP'lerde ortak olan 10 tane antiparalel  $\beta$  tabakadan oluşan  $\beta$ -fiçı yapısı ve iki kısa  $\alpha$  heliksten oluşan yapı bulunmaktadır. Bunlardan  $\beta$ -fiçı yapısal stabiliteyi sağlamaktadır. [31]



Şekil-1 Hücrelerdeki yağ asidi trafiği

Yapısı en iyi tanımlanmış izoform olan adiposit FABP'lerinde (FABP4) potansiyel fonksiyonel domain bir nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) ve onun düzenleme bölgesini,

nükleer eksport sinyalini (NES) ve hormon duyarlı lipaz bağlanma bölgesini içermektedir. [33-34] NLS ve NES, proteinin primer yapısında ayırt edilemez, üç boyutlu yapıda gözlenen sinyaller ancak ligandın bağlanması ile oluşan konformasyonel değişikliklerle fonksiyonel hale gelebilmektedir.

FABP'ler eşliğinde hücrelerde gerçekleşen yağ asidi trafiği şekil 1'de gösterilmiştir. FABP'ler, hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynamaktadır. Lipidler depolanmak için lipid damlacıklarına, sinyal iletimi ve membran sentezi için endoplazmik retikuluma, oksidasyon için mitokondri veya peroksizoma, enzim aktivitelerini düzenlemek için sitozole, lipid aracılı transkripsiyonel kontrol için nükleusa ve otokrin veya parakrin sinyal iletimi için hücre dışına yönelmektedir.

#### **2.4.2. FABP Ailesi**

İlk kez 1972'de keşfedilen FABP'in dokuz tipi tanımlanmıştır. Karaciğer FABP(L-FABP veya FABP1), bağırsak FABP(I-FABP veya FABP2), kalp FABP(H-FABP veya FABP3), epidermal FABP(E-FABP veya FABP5), beyin FABP(B-FABP veya FABP7), adipozit FABP(A-FABP veya FABP4) olarak sınıflandırılmaktadır.

#### **2.4.3. FABP4**

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) intrasellüler yağ asidi bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. Adipoz doku, makrofajlar, insan plasenta kapiller endotel ve trofoblast tabakada üretilmektedir. [2] Yeni bir çalışma FABP4 ün mikrovasküler endotel hücrelerinde de üretildiğini göstermiştir. [35] Yağ asidi bağlayıcı proteinler inflamatuvar ve metabolik yollarla bağlantılı intrasellüler lipid şaperonları olarak işlev görürler ve aynı zamanda FABP4 kanda olgun adipositler tarafından da salgılanmaktadır. [36] Serum FABP4 düzeyleri fazla kilolu ve obez bireylerde anlamlı olarak artmıştır ve serum FABP4 düzeyleri ile bel çevresi, kan basıncı ve insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. [36] FABP4 dolaşımdaki yüksek bazal düzeyleri ve metabolik sendromu gelişme riski tahmini için 495 Çinli erkek 5 yıl boyunca izlenmiş ve yüksek FABP4 bazal serum seviyeleri olan bireylerde olumsuz kardiyometabolik risk profili görüldüğü saptanmıştır. [37] Aynı yazarların yaptığı başka bir çalışmada 479 Çinli kadın ve erkekte serum FABP4 düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiş ve bu ilişki hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi ve C -reaktif protein gibi ateroskleroza katkıda bulunan diğer risk faktörleri kontrol edildikten sonra kadınlarda da anlamlı bulunmuştur. [38] Ayrıca, plakların varlığı anlamlı olarak yüksek serum FABP4

düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. [38] Bu da serum FABP4 düzeylerinin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Fasshauer ve ark preeklampsisi gibi gebelikle ilişkili bozukluklarda FABP4 ün rolünü araştırdıkları çalışmalarında FABP4 düzeylerinin preeklampsisi olan gebelerde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. [39]

## **2.5. CRH**

Adrenokortikotropin hormon (ACTH) ön hipofiz bezinden üretilir ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin temel unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir. ACTH sekresyonu hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından kontrol edilmektedir. ACTH adrenal korteksi uyarmakta, bu da glukokortikoidler, aldosteron öncülerinin sentezini etkileyerek aldosteron salınımını sağlamaktadır. Stres bu aksı etkilemekte ve buna bağlı olarak da maternal plazma CRH konsantrasyonları komplike gebeliklerde artmaktadır. [3]

## **2.6. Ürik Asit**

Artmış serum ürik asit düzeyleri preeklampsinin karakteristik bulgularından biridir. Klinik uygulamada serum ürik asit düzeylerinin belirlenmesi hastalığın şiddeti ve yönetimi açısından önem taşımaktadır. Azalmış glomerul filtrasyon hızına sekonder azalmış ürik asit klirensi, artmış geri emilim ve azalmış sekresyon preeklampitik kadınlarda artmış ürik asit seviyelerine neden olmaktadır. [40-41]

## **2.7. Lipidler**

Lipid metabolizma bozukluklarıyla preeklampsinin sistemik bulguları arasındaki ilişkiyi destekleyen birçok kanıt bulunmaktadır. Birçok çalışmada preeklampitik gebelerin sağlıklı gebelere nazaran yüksek serum lipid düzeylerine sahip olduğu gösterilmektedir. Ayrıca lipid peroksidasyon ürünlerinin de preeklampitik gebelerde yüksek olduğu bilinmektedir. [42-43-44]

## 2.8. Elektrolitler

Preeklampsi etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen bir takım unsurların etyolojide rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bunlardan biri de serum elektrolit düzeyleri ve preeklampsi arasındaki ilişkidir. Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz miktarda mineral ve vitamin tüketen gebelerde preeklampsinin etkileri daha fazla görülmektedir. [45] Protein, lipid, kalsiyum, magnezyum, çinko ve bakır gibi çeşitli besin öğelerinin olası rolü preeklampside vurgulanmaktadır. [46-47-48] Gebelik sırasında kalsiyum alımı ile hipertansiyon arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. [49] Magnezyum birçok enzim sisteminde önemli bir kofaktör olarak etki gösteren temel bir eser elementtir. [50] Magnezyumun prepartum ve postpartum maternal ve fetal morbidite üzerine önemli etkisi olduğu ileri sürülmektedir. [51] Magnezyum kan basıncının düzenlenmesinde de önemli bir role sahiptir ve preeklampsinin tedavisinde terapötik rolü bulunmaktadır. [52]

## 2.9. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır. [53]

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005) [54]:

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

### **2.9.1 İnsülin Direnci**

- Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. [55]
- Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür.
- Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır.
- İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.
- Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz.
- Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

[HOMA: açlık insülini [ $\mu$ u/ml] x açlık plazma glukozu [mg/dl] / 405]]



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalına başvuran 18-40 yaş arası 64 gebe dahil edildi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışma grubuna dahil etmeden önce hastaların; yaş, eğitim düzeyi, boy/kilo ölçümleri, gebelik sayısı, paritesi, sigara kullanma alışkanlığı, sistemik hastalık varlığı, önceki gebelik öyküleri sorgulandı. Kronik hipertansiyon, böbrek hastalığı, diyabet ve romatizmal hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Olgular kontrol grubu ve hasta grubu olarak ikiye ayrılarak incelendi.

**Kontrol Grubu:** Daha önceki gebeliğinde ve son gebeliği boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmeyen, sistemik bir hastalığı olmayan, normotansif 24-40 hafta arasındaki gebe kadınlar bu gruba dahil edildi. Bu grupta toplam 30 hasta vardı.

**Hasta Grubu:** Bu gruptaki hastalar kan basıncı 140/90 mmHg veya üstünde olanlar ile proteniüri ve/veya ödem bulunan 24-40 hafta arasındaki gebe kadınlar idi. Bu grupta toplam 34 hasta vardı.

Araştırma yerel etik kurul tarafından onaylandıktan sonra Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran yukarıda belirtilen kriterlere uygun toplam 64 gebeden bilgilendirilmiş onam formunun okunarak rızalarının alınmasında sonra venöz kan örnekleri toplandı. Kan örnekleri alındıktan sonra 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80 derecede dondurularak analize kadar saklandı.

Serum örneklerinde ALP, AST, ALT, GGT, LDH, üre düzeyleri analizörde (Beckman Coulter AU2700, Brea, California, ABD) enzimatik yöntemle; glukoz, albumin, total protein, ürik asit, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri end point kolorimetrik yöntemle; kreatinin modifiye Jaffe yöntemiyle çalışılmıştır. Elektrolit düzeyleri analizörde (Beckman Coulter AU2700, Brea, California, ABD) indirekt İSE yöntemiyle çalışılmıştır.

Serum örneklerinde CRH düzeyleri analizörde (İmmulite 2000, California, ABD) kemilüminesans immünoassay analiz yöntemi ile tayin edilmiştir. İnsan yağ asidi bağlayıcı protein (HFABP-4) düzeyleri ELİZA (enzim linked immunosorbant assay) yöntemiyle ticari kitle (Cusabio Biotech Co., Wuhan, China) çalışılmıştır.

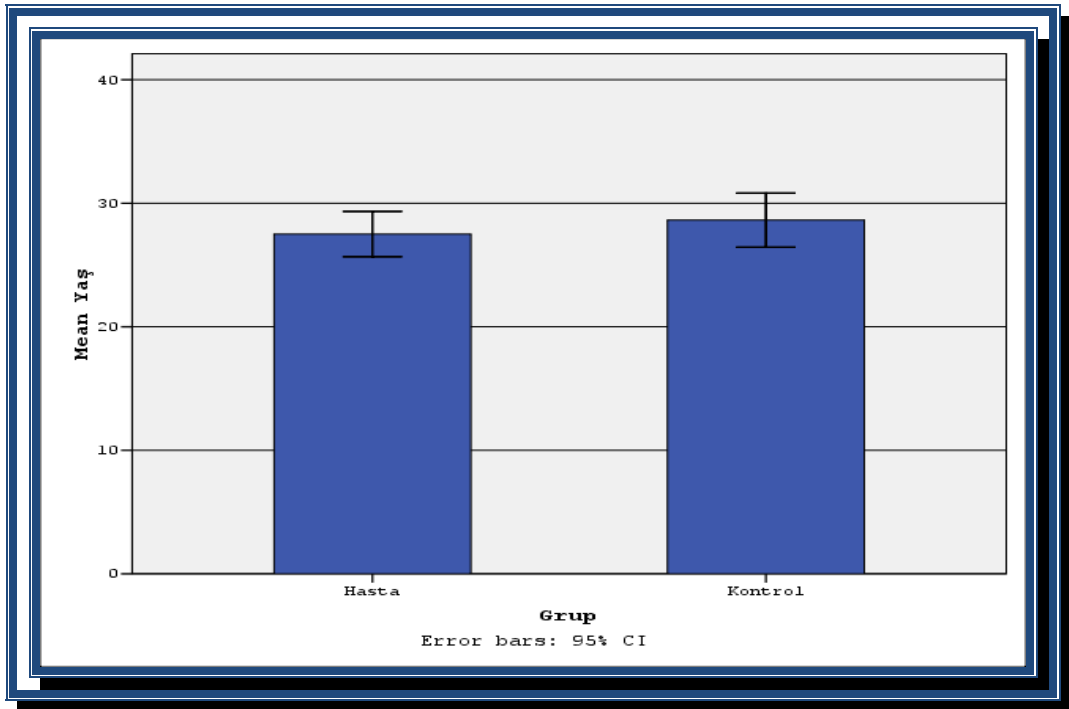
HFABP-4 kitinin intra-assay varyasyon katsayısı (CV) %8'in altındadır, inter-assay CV 'si %10 'un altındadır.

Katılımcıların boy ve kiloları kaydedilerek BMI hesaplandı.

**İstatistiksel Yöntemler:** Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) programında oluşturulan veri tabanına girildi, verilerin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin ve alt gruplarına ait ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleri, sınıfsal değişkenlerin frekans sayıları ve yüzdeleri sunuldu. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak, sürekli değişkenlerin tümü ve alt gruplarının normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Normal dağılıma uygun olan bağımsız değişkenlerin karşılaştırmalarında "Independent Samples, T Test" yöntemi, normal dağılıma uygun olmayan bağımsız grup karşılaştırmaları ise "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı. Sınıfsal değişkenler çapraz tablolar halinde frekans ve yüzdeler halinde sunuldu ve dağılımları "ki-kare" test yöntemleri ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde 1. tip hata payı alfa:0,05 olarak seçildi ve çift yönlü olarak test edildi, p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımsız gruplar arası sayısal değerlerin grafiksel gösterim olarak; Ortalama karşılaştırmaları için (ortalamanın %95 güven aralığını veren) "error bar" ile Medyan için (medyan, min max değerleri ve çeyreklikler halindeki dağılımını gösteren) "box-pilot" yöntemi ile yapıldı. Çapraz tablolara ait frekans dağılımları ise bar grafikleri ile sunulmuştur.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda, Celal Bayar Üniversitesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-40 yaş arası toplam 64 gebe yer almaktadır. Hastaların yaş, eğitim düzeyi, boy/kilo ölçümleri, gebelik sayısı, paritesi, sigara kullanma alışkanlığı, sistemik hastalık varlığı, önceki gebelik öyküleri sorgulandıktan sonra kronik hipertansiyon, böbrek hastalığı, diyabet ve romatizmal hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Daha önceki gebeliğinde ve son gebeliği boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmeyen, sistemik bir hastalığı olmayan, normotansif 30 gebe kontrol grubuna alındı. Kan basıncı 140/90 mmHg veya üstünde olanlar ile proteinüri ve/veya ödem bulunan 34 preeklampatik gebe ise hasta grubuna alındı. Hasta grubundaki 34 olgunun ortalama yaşı  $27,50 \pm 5,25$  iken kontrol grubundaki 30 olgunun ortalama yaşı  $28,63 \pm 5,85$ 'dir. Çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktur ve benzer dağılım göstermektedir. (Grafik-1)



**Grafik 1: Hasta ve kontrol grubu yaş ortalama değerleri sırasıyla;  $27,50 \pm 5,25$  ve  $28,63 \pm 5,85$  idi. İstatistiksel farkın saptanmadığı yaş bakımından homojen iki grup oluşturuldu.**

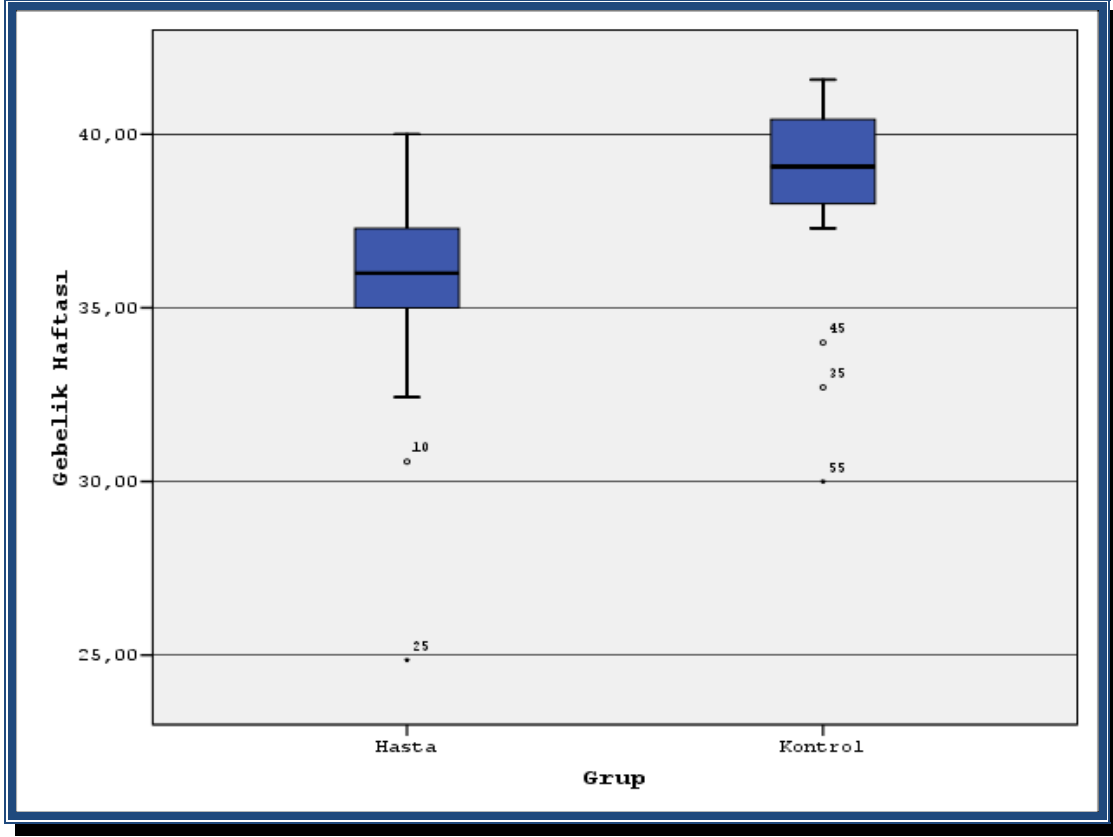
Hasta ve kontrol gruplarının eğitim düzeylerine baktığımızda; hasta grubunda %79,4 ilköğretim, %20,6 oranında lise ve üniversitesi mezunu vardı. Kontrol grubunda ise %73,3 ilköğretim, %26,7 oranında üniversite mezunu vardı. Eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 2)

Önceki gebelik öyküleri sorgulandığında hasta grubunda önceki gebelikte preeklampsi öyküsü %11,8 oranında saptandı. Yine hasta grubunda %5,9 IUMF ve %2,9 oranında erken doğum öyküsü vardı. Kontrol grubunda ise önceki gebelikte kötü obstetrik öykü oranı %0 idi. (Tablo 2)

Hasta grubunda nullipar gebe oranı %35,3, kontrol grubunda ise %26,7 idi. Preeklamptik gebelerdeki nullipar oranı normotansif gebelere göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 2)

Hasta grubunda sistolik kan basıncı ortalama değeri 150mmHg (min140;max190), diyastolik kan basıncı ortalama değeri 100mmHg (min70;max110) idi. Kontrol grubunda ise sistolik kan basıncı ortalama değeri 110mmHg (min90;max120), diyastolik kan basıncı ortalama değeri 70mmHg (min60;max80) idi. (Tablo 2)

Doğumda gebelik haftalarını karşılaştırdığımızda preeklampsi grubunda ortalama gebelik haftası 36 hafta (min24;max40), kontrol grubunda ise 39 hafta (min30;max40) idi. Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde doğumda daha küçük gebelik haftası saptadık. ( $p<0,05$ ) (Grafik 2)

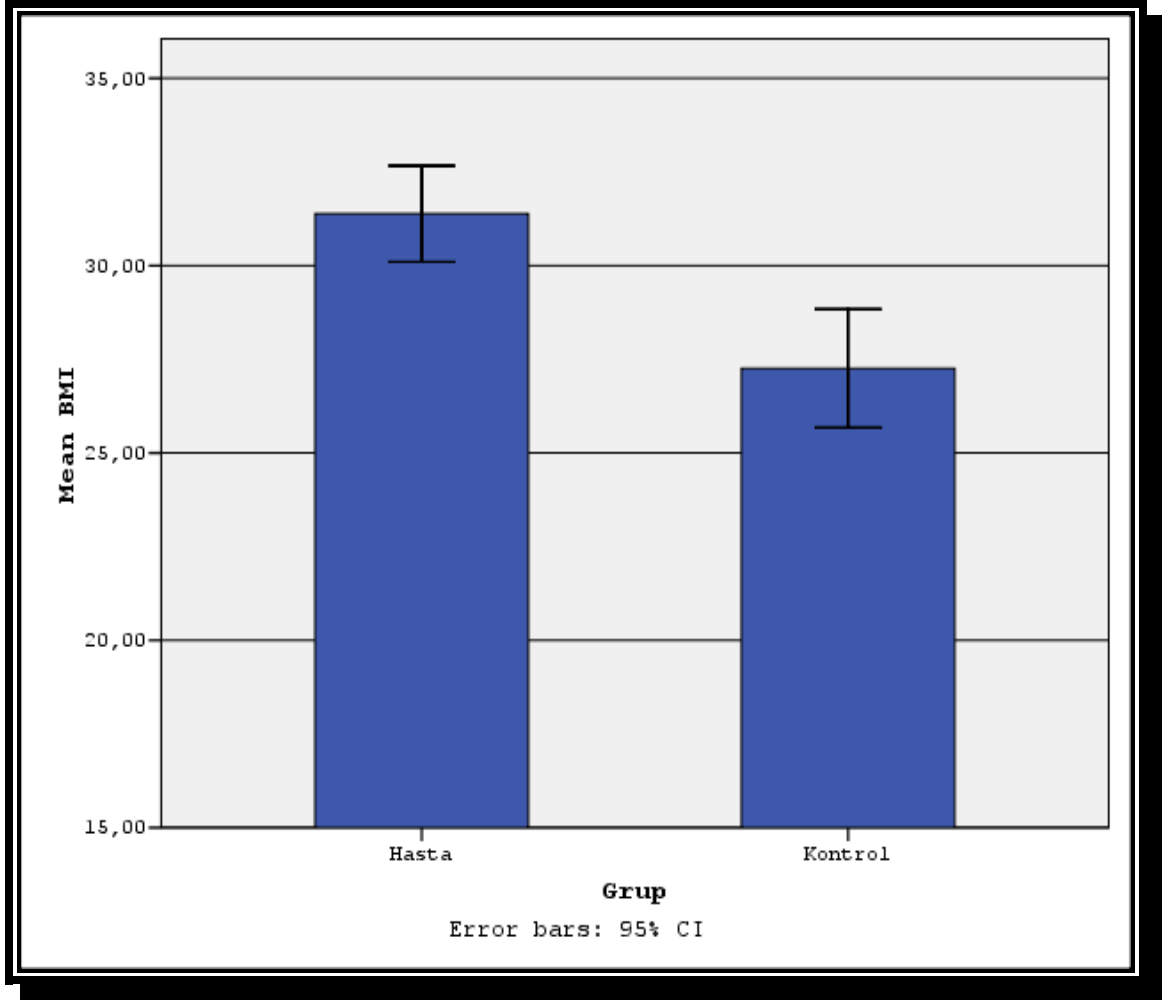


**Grafik 2 : Hasta ve kontrol grupları doğumda gebelik haftası median değerleri sırasıyla; 36 hafta(min 24; max 40) ve 39 hafta (min30;max40) idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde doğumda daha küçük gebelik haftası saptandı. ( $p<0,05$ )**

**TABLO 2. Preeklampsi ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri**

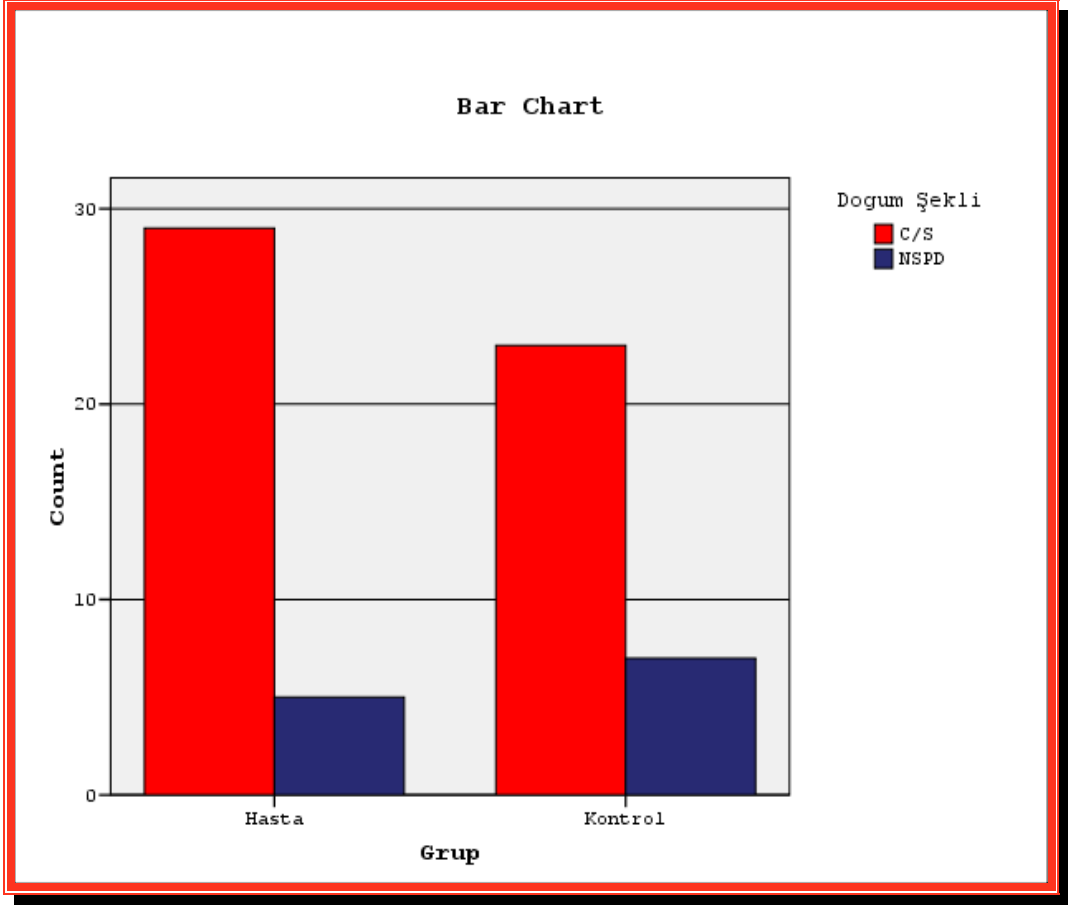
<b>Değişken</b>	<b>Preeklampsi</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P</b>
Sayı	34	30	
Eğitim(İlköğretim)	% 79,4	% 73,3	
Eğitim(Lise)	% 11,8	% 23,3	
Eğitim(Üniversite)	% 5,9	% 3,3	
Eğitim(Yüksek lisans)	% 2,9	% 0	
Gelir Düzeyi(<1000TL)	% 70,6	% 70,0	
Gelir Düzeyi(1000-2500TL)	% 11,8	% 26,7	
Gelir Düzeyi(>2500)	% 17,6	% 3,3	
Yaş	27,50±5,25	28,63±5,85	0,41
Obtetrik Öykü(Preeklampsi)	% 11,8	% 0	
Obtetrik Öykü(IUMF)	% 5,9	% 0	
Obtetrik Öykü(Erken Doğum)	% 2,9	% 0	
Nullipar	% 35,3	% 26,7	0,06
BMI(kg/m2)	31,38±3,67	27,25±4,23	<b>&lt;0,05</b>
Sigara	% 0	% 0	
Sistolik KB(mmHg)	150(min140;max190)	110(min90;max120)	<b>&lt;0,05</b>
Diyastolik KB(mmHg)	100(min70;max110)	70(min60;max80)	<b>&lt;0,05</b>
Gebelik Haftası(Doğumda)	36(min24;max40)	39(min30;max40)	<b>&lt;0,05</b>
Doğum Ağırlığı(g)	2387±790	3200±319	<b>&lt;0,05</b>
Doğum şekli(C/S)	% 85,3	% 76,7	0,57
Doğum şekli(NSPD)	% 14,7	% 23,3	0,57

Hasta grubunda ortalama BMI değeri  $31,38 \pm 3,67$  iken kontrol grubunda  $27,25 \pm 4,23$  olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu BMI değerleri karşılaştırıldığında preeklampsi grubunda BMI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. (Grafik-3)



**Grafik 3: BMI ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla;  $31,38 \pm 3,67$  ve  $27,25 \pm 4,23$  idi. Hasta grubunda BMI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. ( $p < 0,05$ )**

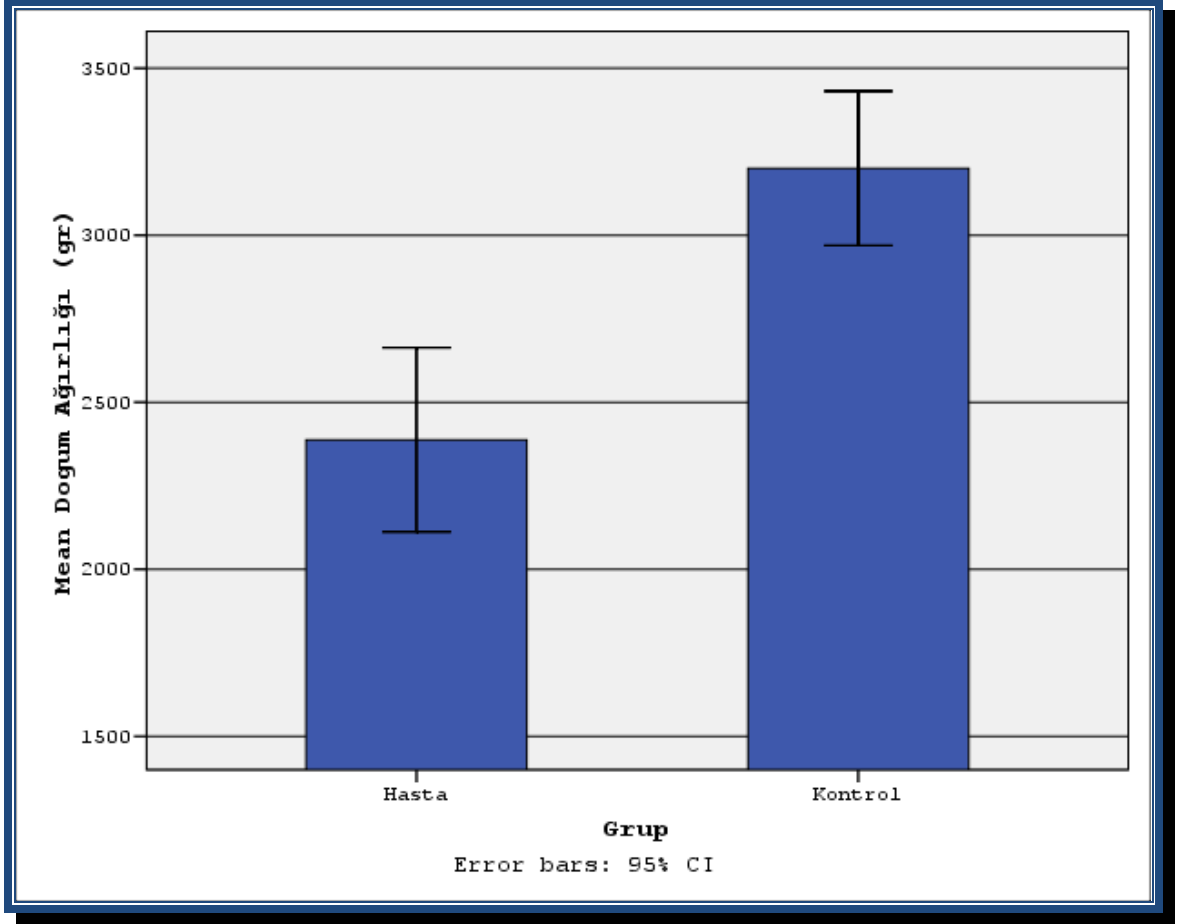
Hasta grubunda sezeryan ve normal doğum oranları sırasıyla; %85,3 ve %14,7 idi. Kontrol grubunda ise %76,7 sezeryan ve %23,3 normal doğum oranı vardı. Hasta ve kontrol grubunda sezeryan ve normal doğum açısından istatistiksel fark saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Grafik:4)



**Grafik 4 : Hasta grubunda sezeryan ve normal doğum oranları sırasıyla; %85,3 ve %14,7 ; Kontrol grubunda ise %76,7 ve %23,3 idi. Hasta ve kontrol grubunda sezeryan ve normal doğum açısından istatistiksel fark saptanmadı. ( $p>0,05$ )**

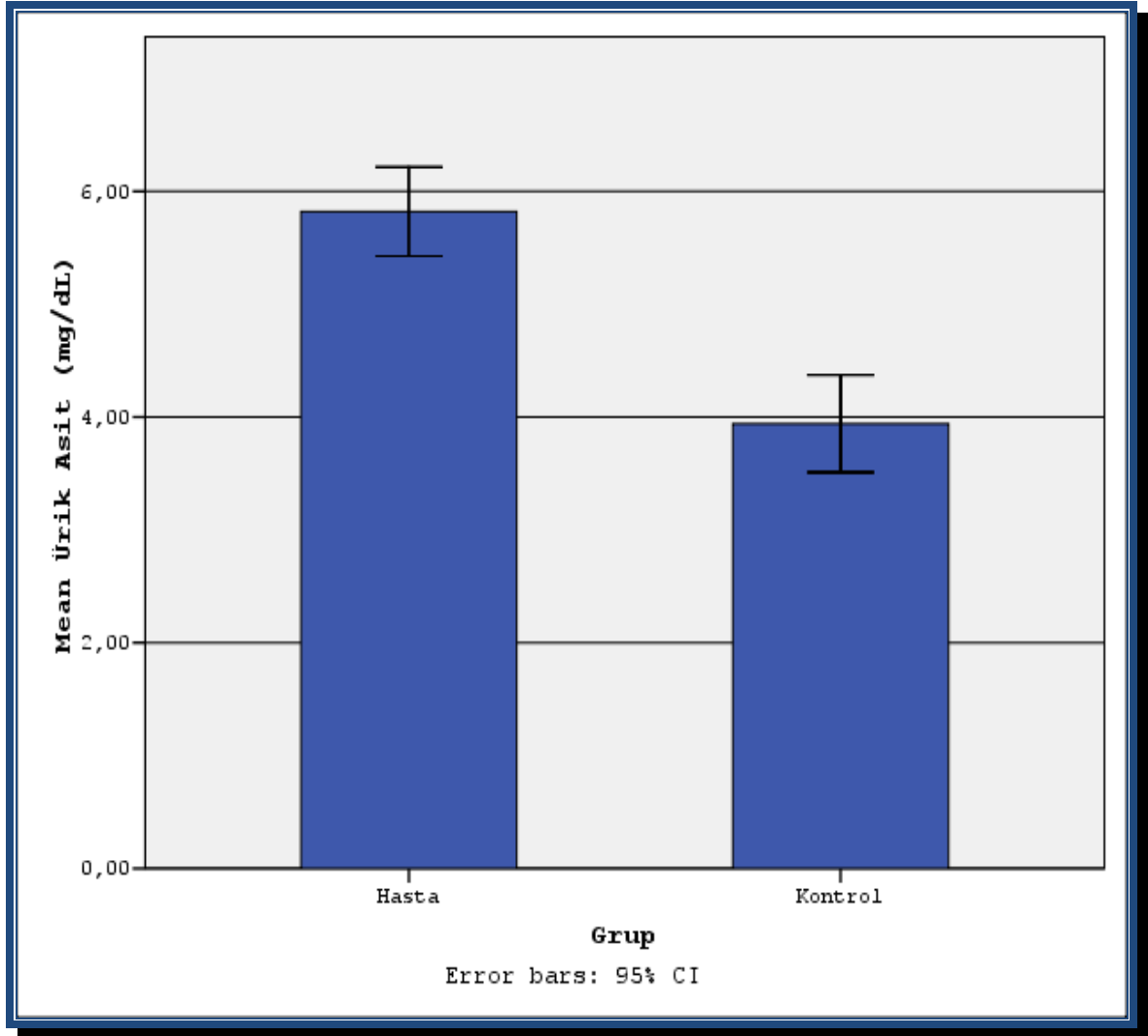


Preeklampsi grubunda ortalama doğum ağırlığı  $2387 \pm 790$  gr, kontrol grubunda ise  $3200 \pm 319$  gr idi. Preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük doğum ağırlığı saptandı. ( $p < 0,05$ ) (Grafik 5)



**Grafik 5 : Hasta ve kontrol grupları doğum ağırlığı ortalama değerleri sırasıyla;  $2387 \pm 790$  gr, kontrol grubunda ise  $3200 \pm 319$  gr idi. ( $p < 0,05$ )**

Ürik asit düzeylerinin ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla;  $5,82 \pm 1,12 \text{ mg/dL}$  ve kontrol grubunda  $3,94 \pm 1,15 \text{ mg/dL}$  idi. Hasta grubunda ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. ( $p < 0,05$ ) (Grafik 6)

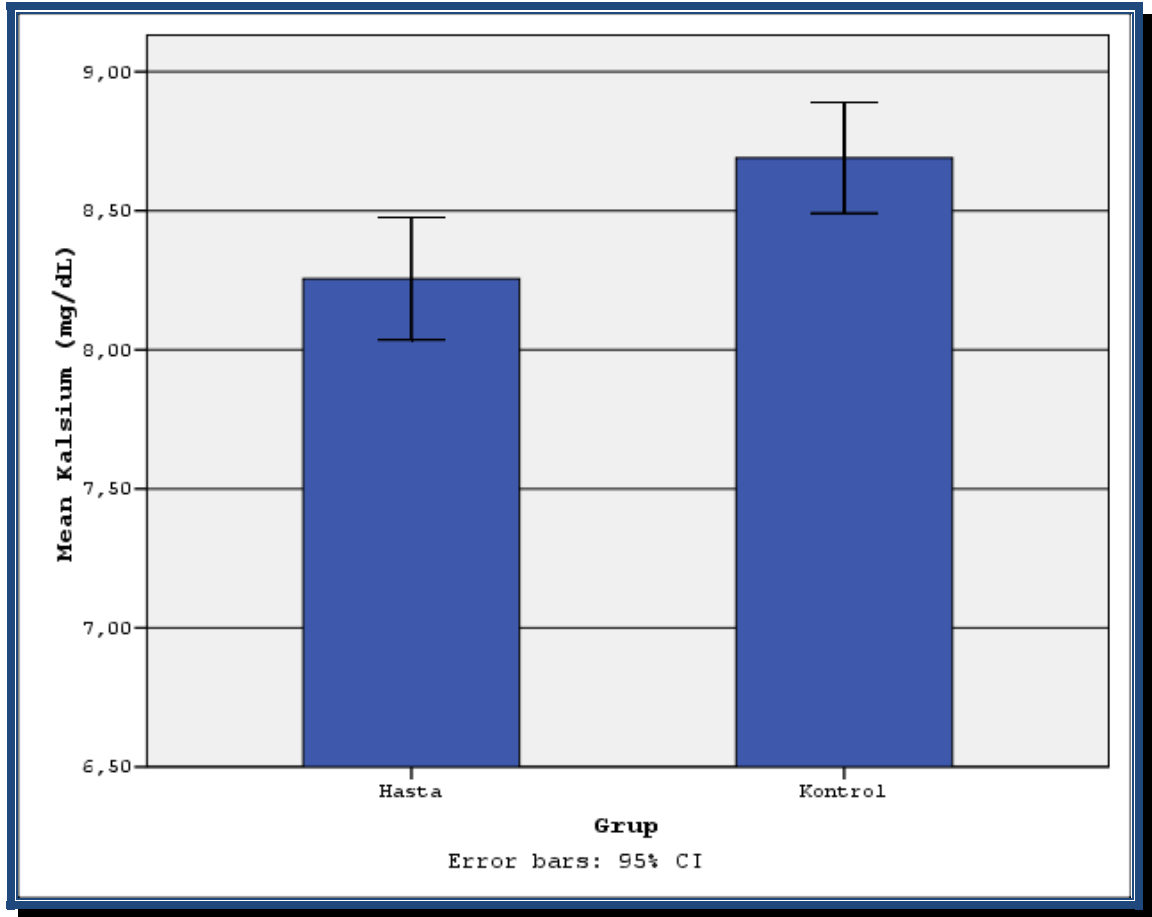


**Grafik 6 : Ürik asit düzeylerinin preeklampsi grubunda ortalama değeri preeklampsi grubunda  $5,82 \pm 1,12 \text{ mg/dL}$  ve kontrol grubunda  $3,94 \pm 1,15 \text{ mg/dL}$  idi. Preeklampsi grubunda ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. ( $p < 0,05$ )**

Hasta ve kontrol grubundaki üre düzeylerine baktığımızda hasta grubunda 18,50 mg/dL (min5;max27), kontrol grubunda ise 13 mg/dL (min8;max29) olarak saptandı. Preeklampsi grubunda üre düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. (p:0,01) Kreatinin düzeyleri hasta grubunda 0,60mg/dL (min0,40;max0,90), kontrol grubunda ise 0,60mg/dL (min0,50;max1,00) idi ve istatistiksel olarak fark saptanmadı.

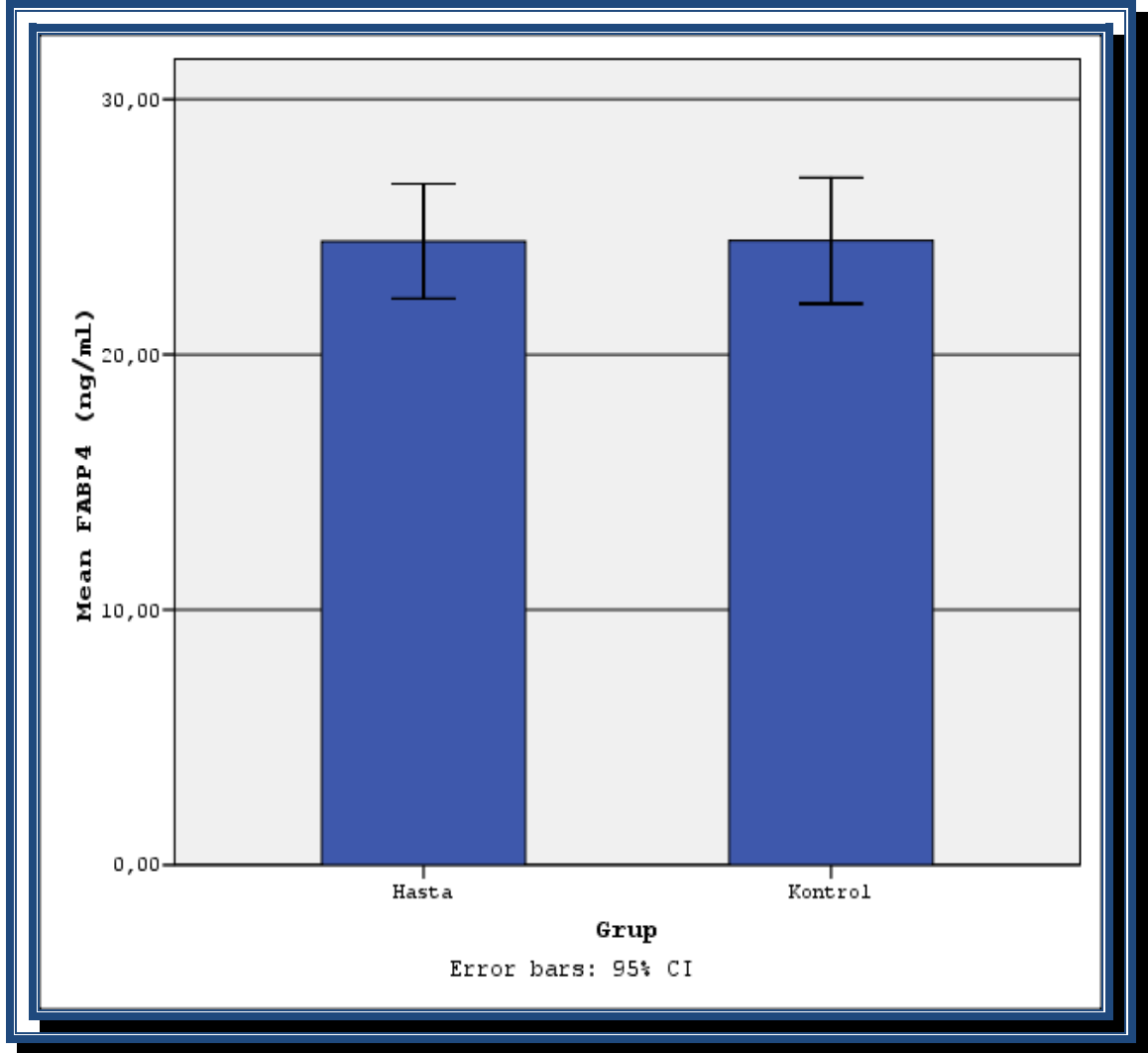
Preeklamptik gebelerle normotansif gebelerin elektrolit düzeylerini karşılaştırdık. Sodyum düzeyleri hasta grubunda 137mmol/L (min126;max145), kontrol grubunda 135mmol/L (min132;max165); potasyum düzeyleri hasta grubunda  $4,37\pm 0,47$ mmol/L, kontrol grubunda  $4,13\pm 0,39$ mmol/L ; fosfor düzeyleri hasta grubunda  $4,03\pm 0,75$ mg/dL , kontrol grubunda  $3,71\pm 0,68$ mg/dL, magnezyum düzeyleri hasta grubunda 2,10mg/dL (min170;max4;80), kontrol grubunda 1,90mg/dL (min1,70;max2,30) olarak saptandı. Preeklamptik gebelerde normotansif gebelere göre sodyum, potasyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Serum klor düzeyleri ise hasta grubunda 106mmol/L (min91;max113), kontrol grubunda 102mmol/L (min98;max107) olarak hesaplandı ve hasta grubunda klor düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. (Tablo 3)

Preeklampitik ve normotansif gebelerde kalsiyum düzeyleri sırasıyla  $8,25\pm 0,63\text{mg/dL}$  ve  $8,69\pm 0,53\text{mg/dL}$  idi. Preeklampitik gebelerde kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. ( $p<0,05$ ) (Grafik 7)



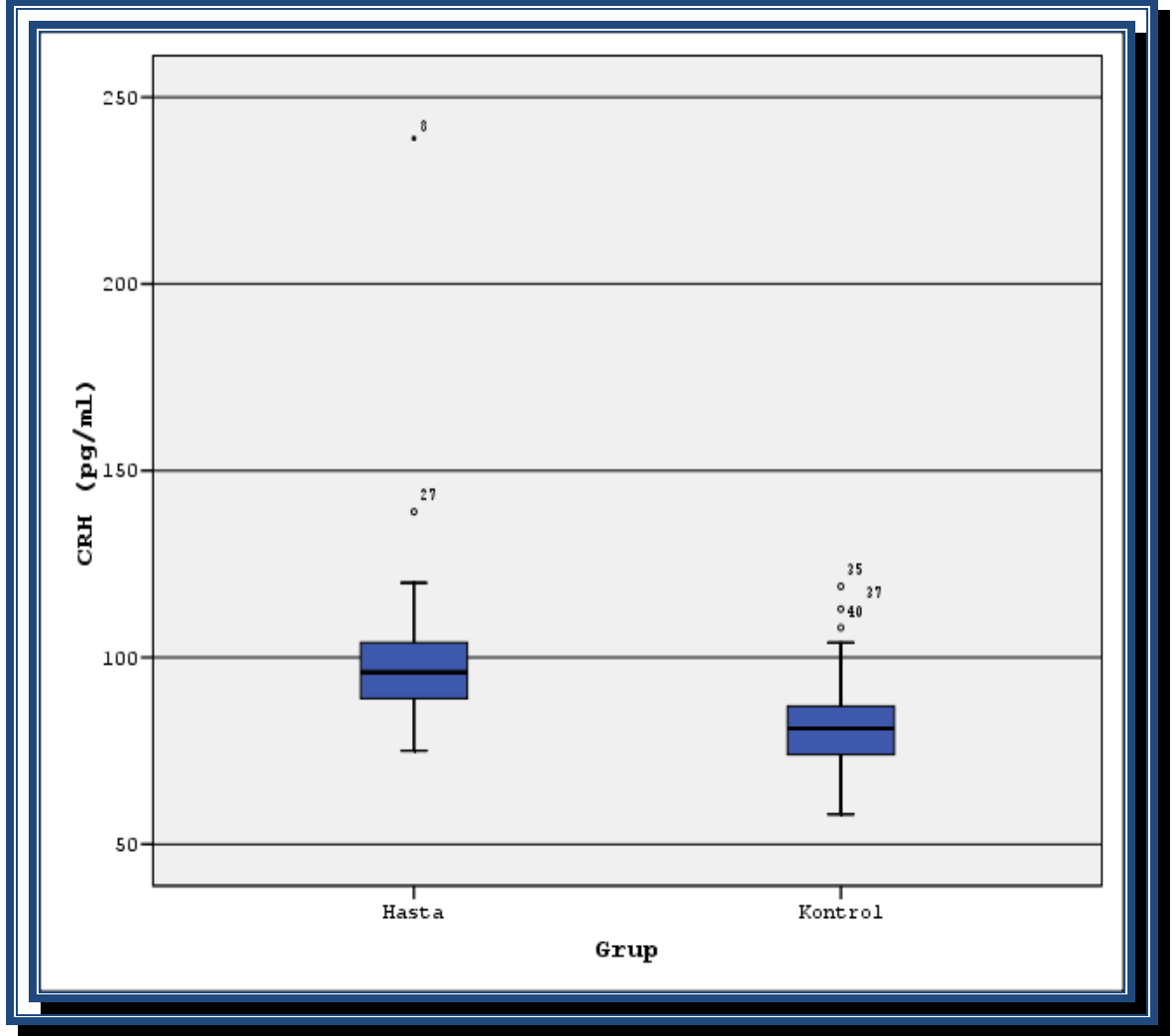
**Grafik 7 : Hasta ve kontrol grubunda kalsiyum düzeyleri sırasıyla  $8,25\pm 0,63\text{mg/dL}$  ve  $8,69\pm 0,53\text{mg/dL}$  idi. Hasta grubunda kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. ( $p<0,05$ )**

Preeklampsi grubunda FABP4 düzeyleri  $24,44 \pm 6,43 \text{ ng/mL}$ , kontrol grubunda ise  $24,46 \pm 6,60 \text{ ng/mL}$  idi ve her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. ( $p:0,98$ ) (Grafik 8)



**Grafik 8 : Hasta ve kontrol grubunda FABP4 düzeyleri sırasıyla;  $24,44 \pm 6,43 \text{ ng/mL}$  ve  $24,46 \pm 6,60 \text{ ng/mL}$  idi. İstatistiksel anlamda fark saptanmadı. ( $p:0,98$ )**

CRH düzeylerinin ortalama değeri preeklampsi grubunda 96pg/mL (min75;max239), kontrol grubunda ise 81pg/mL (min58;max119) idi. Preeklampsi grubunda CRH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. ( $p<0,05$ ) (Grafik 9)



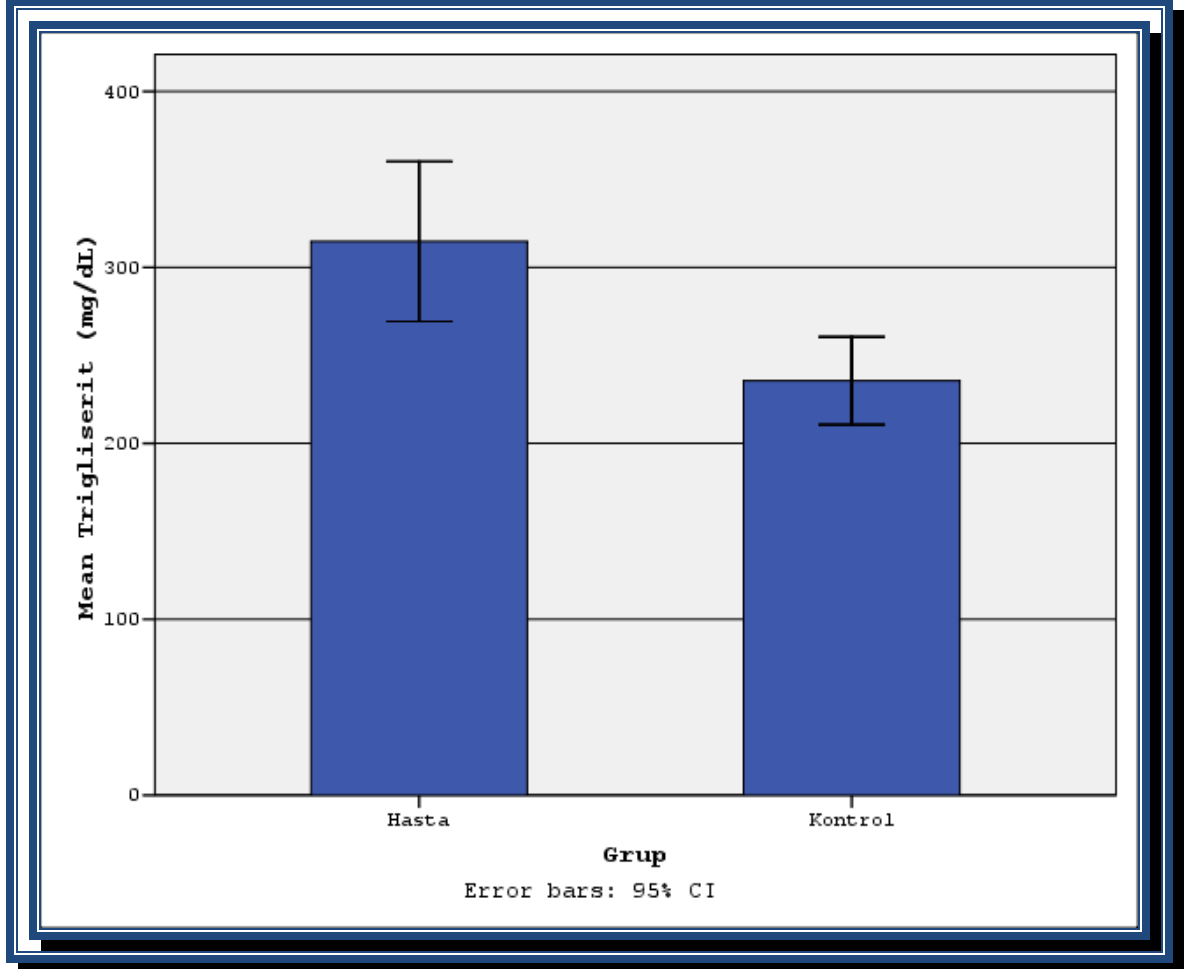
**Grafik 9 : Hasta ve kontrol grubunda CRH düzeyleri ortalama değerleri sırasıyla; 96pg/mL(min75;max239) ve 81pg/mL(min58;max119) idi. Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre CRH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. ( $p<0,05$ )**

Preeklampitik gebelerle normotansif gebelerin karaciğer enzim düzeylerini karşılaştırdığımızda; hasta grubunda AST ortalama değeri 27U/L (min15;max63), kontrol grubunda 18,50U/L (min11;max84) idi ve AST düzeyleri preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. ( $p<0,05$ ) ALT düzeyleri ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla; 16,50U/L (min7;max53) ve 10U/L (min5;max149) idi. Hasta grubunda ALT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. ( $p<0,05$ ) ALP ortalama değeri hasta grubunda  $176,29\pm74,59$ U/L, kontrol grubunda ise  $148,67\pm38,47$ U/L idi. ALP düzeyleri için hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark olmasa da ( $p:0,06$ ) hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti. GGT ortalama değerleri hasta grubunda 12U/L (min4;max126), kontrol grubunda 8U/L (min4;max22) idi ve preeklampsi grubunda GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ( $p<0,05$ ) Hasta ve kontrol grubunda LDH ortalama değerleri sırasıyla; 238,50U/L (min127;max540) ve 197,50U/L (min154;max364) olarak belirlendi. Preeklampitik gebelerde LDH düzeyleri normotansif gebelere göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p:0,05$ ) (Tablo 3)

Açlık kan şekeri düzeyi ortalama değerleri preeklampitik ve normotansif gebelerde sırasıyla; 82,50mg/dL (min63max;180) ve 77,00mg/dL (min40;max125) olarak belirlendi ve hasta grubunda açlık kan şekeri düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p:0,07$ ) (Tablo 3)

Preeklampitik ve normotansif gebelerde lipid paneli düzeylerini karşılaştırdık. HDL düzeyleri ortalamaları hasta grubunda  $65,15\pm15,65$ mg/dL ve kontrol grubunda  $68,60\pm13,77$ mg/dL idi. HDL düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p:0,35$ ) LDL düzeylerine baktığımızda hasta ve kontrol grubunda sırasıyla; 129mg/dL (min60;max291) ve 113,50mg/dL (min43;max161) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p:0,06$ ) Preeklampitik gebelerde total kolesterol düzeyleri ortalamaları 253mg/dL (min144;max566), kontrol grubunda ise 232,50mg/dL (min160;max361) idi ve fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p:0,06$ ) (Tablo 3)

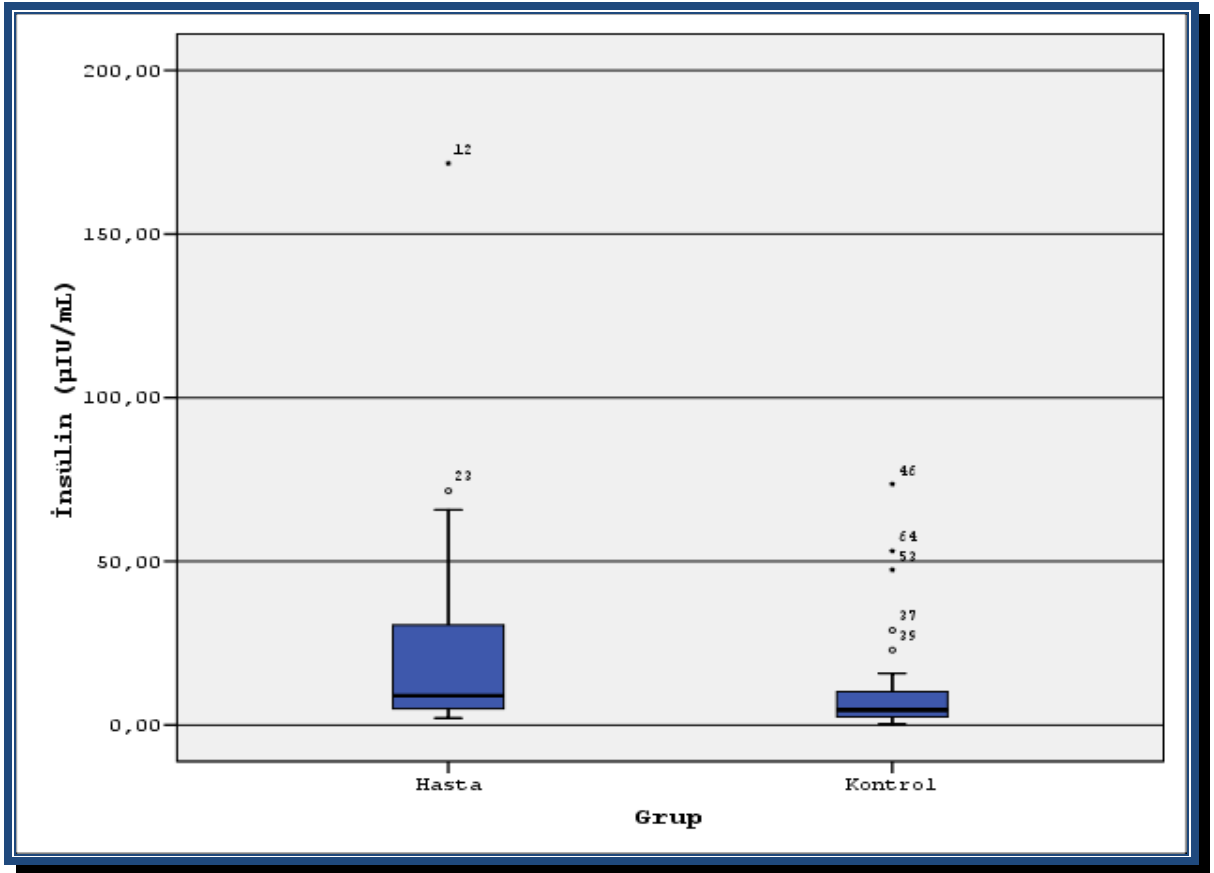
Trigliserit düzeyleri hasta grubunda  $314,74 \pm 130,17$  mg/dL ve kontrol grubunda ise  $235,57 \pm 66,69$  mg/dL olarak hesaplandı. Trigliserit düzeyleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. (Grafik 10) ( $p < 0,05$ )



**Grafik 10 : Hasta ve kontrol grubunda trigliserit düzeyi ortalama değerleri sırasıyla;  $314,74 \pm 130,17$  mg/dL ve  $235,57 \pm 66,69$  mg/dL idi ve Trigliserit düzeyleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. ( $p < 0,05$ )**

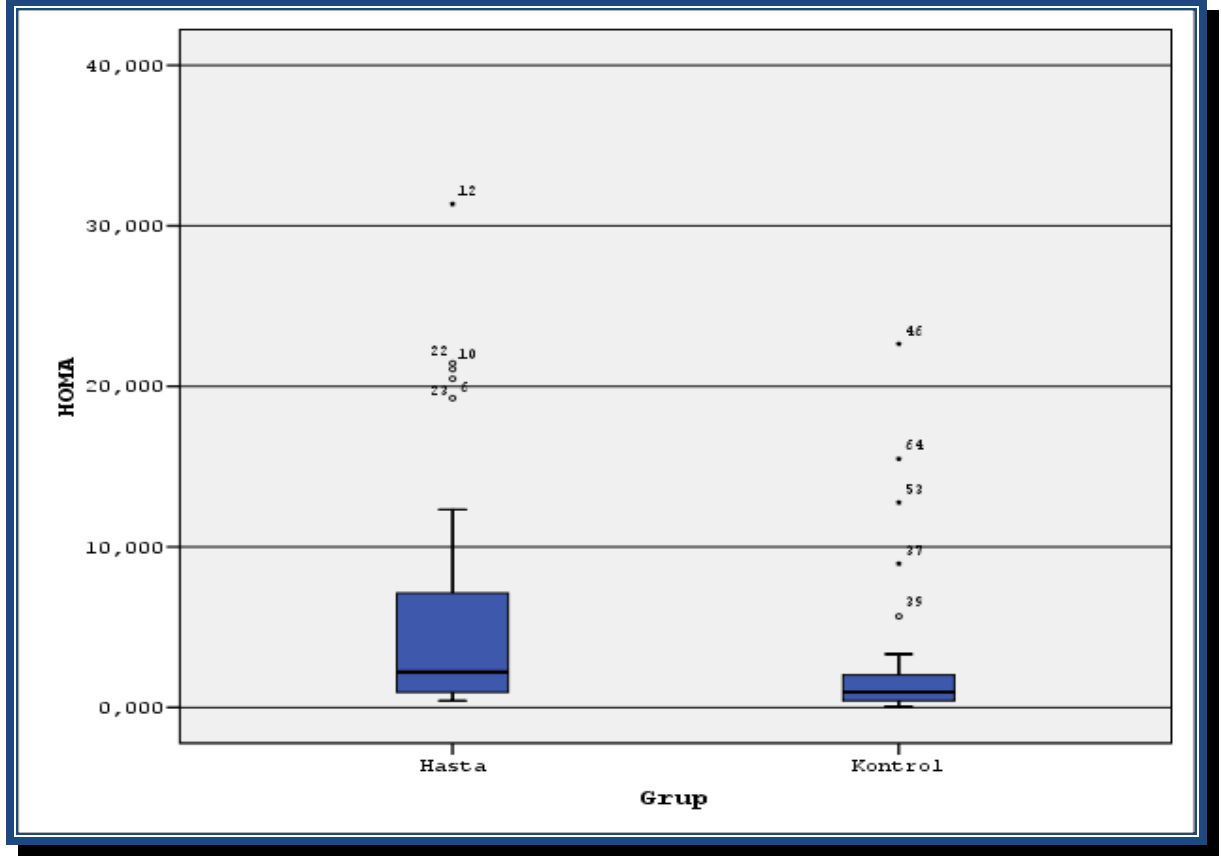


Hasta grubunda insülin düzeyi ortalaması  $8,98\mu\text{IU}/\text{mL}$  (min2,10;max171,60), kontrol grubunda ise  $4,58\mu\text{IU}/\text{mL}$  (min0,25;max73,61) idi ve preeklampitik gebelerde insülin düzeyleri normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. (p:0,02) (Grafik 11)



**Grafik 11 : Hasta ve kontrol grubunda insülin düzeyi ortalamaları sırasıyla;  $8,98\mu\text{IU}/\text{mL}$  (min2,10;max171,60) ve  $4,58\mu\text{IU}/\text{mL}$  (min0,25;max73,61) idi ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. (p:0,02)**

Hasta grubunda HOMA düzeyi ortalaması 2,21 (min0,42;max31,35) ve kontrol grubunda 0,95 (min0,05;max22,64) idi ve preeklampsi grubunda HOMA düzeyleri daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0,01) (Grafik 12)



**Grafik 12 : Hasta ve kontrol grubunda HOMA düzeyi ortalamaları sırasıyla; 2,21(min0,42;max31,35) ve 0,95(min0,05;max22,64) idi. Preeklampsi grubunda HOMA düzeyleri daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0,01)**

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu biyokimyasal değerleri**

<b>Biyokimyasal marker</b>	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P</b>
<b>FABP4(ng/mL)</b>	24,44±6,43	24,46±6,60	0,98
<b>CRH(pg/mL)</b>	96(min75;max239)	81(min58;max119)	<b>&lt;0,05</b>
<b>AKŞ(mg/dL)</b>	82,50(min63max;180)	77,00(min40;max125)	0,07
<b>Üre(mg/dL)</b>	18,50(min5;max27)	13(min8;max29)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Kreatinin(mg/dL)</b>	0,60(min0,40;max0,90)	0,60(min0,50;max1,00)	0,86
<b>Ürik asit(mg/dL)</b>	5,82±1,12	3,94±1,15	<b>&lt;0,05</b>
<b>LDH(U/L)</b>	238,50(min127;max540)	197,50(min154;max364)	0,05
<b>AST(U/L)</b>	27(min15;max63)	18,50(min11;max84)	<b>&lt;0,05</b>
<b>ALT(U/L)</b>	16,50(min7;max53)	10(min5;max149)	<b>&lt;0,05</b>
<b>ALP(U/L)</b>	176,29±74,59	148,67±38,47	0,06
<b>GGT(U/L)</b>	12(min4;max126)	8(min4;max22)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Sodyum(mmol/L)</b>	137(min126;max145)	135(min132;max165)	0,14
<b>Potasyum(mmol/L)</b>	4,37±0,47	4,13±0,39	>0,05
<b>Klor(mmol/L)</b>	106(min91;max113)	102(min98;max107)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Kalsiyum(mg/dL)</b>	8,25±0,63	8,69±0,53	<b>&lt;0,05</b>
<b>Fosfor(mg/dL)</b>	4,03±0,75	3,71±0,68	0,08
<b>Magnezyum(mg/dL)</b>	2,10(min170;max4;80)	1,90(min1,70;max2,30)	0,07
<b>HDL(mg/dL)</b>	65,15±15,65	68,60±13,77	0,35

<b>LDL(mg/dL)</b>	129(min60;max291)	113,50(min43;max161)	0,06
<b>Total kolesterol(mg/dL)</b>	253[min144;max566]	232,50(min160;max361)	0,06
<b>Trigliserit(mg/dL)</b>	314,74±130,17	235,57±66,69	<b>&lt;0,05</b>
<b>İnsülin(µIU/mL)</b>	8,98 (min2,10;max171,60)	4,58 (min0,25;max73,61)	<b>0,02</b>
<b>HOMA</b>	2,21(min0,42;max31,35)	0,95(min0,05;max22,64)	<b>0,01</b>

## 5. TARTIŞMA

Preeklampsi gebeliklerin ortalama % 5-10' unda görülmekte ve intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, fetal ve maternal mortaliteye yol açabilmektedir. [5,6] Şiddetli preeklamptik olguların yaklaşık %10'unda Hellp sendromu gelişmekte ve akut böbrek yetmezliği hemoraji gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu olgularda fetal ve neonatal mortalite oranı % 20-25, maternal mortalite oranı ise % 1-24 olarak bildirilmektedir. [7-8]

Bu kadar önemli maternal ve fetal sonuçlara sebep olan preeklampsinin erken teşhisi, mümkünse önlenmesi ve ilerlemesinin durdurulması halen obstetrisinin en önemli sorunlarından birisini oluşturmaktadır.

Maternal plazma CRH düzeylerinin komplike gebeliklerde arttığı bilinmektedir. [3] Ayrıca FABP4 ün de preeklampsi gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Gebelik dışında FABP4 düzeyleri erişkinlerde beş yıllık izlem süresinde metabolik sendrom gelişme riskini de belirlemektedir. [37] Aynı zamanda FABP4 serum düzeylerinin bağımsız olarak kadınlarda karotid arter-intima media kalınlığı ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. [38] Hayvan çalışmaları FABP4 düzeyinin metabolik ve kardiyovasküler hastalık ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. [56]

Biz de çalışmamızda preeklampside rutin baktığımız karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin yanısıra FABP4, CRH, lipid paneli ve insülin düzeylerini çalıştık. Preeklamptik ve normotansif gebelerin bu biyokimyasal markerlar açısından ortalama serum düzeylerini karşılaştırdık.

Christina M. ve ark. 2011 yılında preeklampsi gelişiminde maternal serum FABP4'ün rolünü araştıran bir çalışma yapmışlardır. [57] Toplam 94 gebenin katıldığı çalışmada birinci ve ikinci trimesterde FABP4 düzeyi yüksek saptanan gebelerin preeklampsi geliştirdiği görülmüştür. Preeklampsi geliştiren gebelerle normotansif gebelerin FABP4 düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ( $p<0,01$ ) Cristina M. ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada ikinci trimester maternal FABP4 düzeyleri ortalama değerleri preeklamptik gebelerde  $20,4\pm 12,3$ ng/ml ve preeklampsi

geliştirmeyen grupta ise  $10,1\pm 4,7$ ng/ml olarak gözlenmiştir. Fasshauer M. ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada ise preeklampitik ve normotansif gebelerde FABP4 düzeylerini karşılaştırmışlardır. [39] Maternal serum FABP4 düzeyi preeklampitik grupta  $24,5\pm 9,7$ microg/L ve kontrol grubunda  $14,8\pm 7,1$ microg/L olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede preeklampitik grupta yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda preeklampsi olduğu belirlenmiş 34 gebe ve normotansif 30 gebenin serum FABP4 düzeylerini karşılaştırdık. Preeklampsi grubunda FABP4 düzeyleri ( $24,44\pm 6,43$ ng/mL) belirtilen iki çalışmayla karşılaştırıldığında benzerdi ancak bizim çalışmamızda kontrol grubunda da ( $24,46\pm 6,60$ ng/mL) benzer sonuçlar saptadık. Literatürde preeklampside FABP4 ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda ve genelde birinci ve ikinci trimester gebeler üzerinde yapılmış çalışmalardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise gebelerin büyük çoğunluğu üçüncü trimesterdedir. Bu da FABP4'ün preeklampsideki rolünün net bir şekilde ortaya konulabilmesi için tüm trimesterları içeren daha geniş bir popülasyon grubunda yapılacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Christina M. ve ark. yüksek BMI değerine sahip olan gebelerin preeklampsi geliştirdiğini göstermişlerdir. [57] Bu çalışmada preeklampsi grubunda ortalama BMI  $32,8\pm 7,3$  ve normotansif grupta ise  $26\pm 5,5$  olarak bildirilmiştir. Yine Fasshauer M ve ark. nin çalışmasında da preeklampsi grubunda BMI düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Thadhani R. ve ark. nin 1999 yılında yaptıkları çalışmada gebelik öncesi yüksek BMI olan kadınların preeklampsi geliştirdiğini göstermişlerdir. [58] Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak BMI ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla;  $31,38\pm 3,67$  ve  $27,25\pm 4,23$  idi ve preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Bu da preeklampsinin etyolojisinde obezite, fazla kilo alımı ve insülin direncinin rolü olduğunu düşündürmektedir.

Ön hipofiz bezinden üretilen ACTH sekresyonu hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından kontrol edilmektedir. ACTH'nın adrenal korteksi uyarması sonucunda glukokortikoidler, aldosteron öncülerinin sentezini etkileyerek aldosteron salınımını sağlamaktadır. Stres bu aksı etkilemekte ve maternal plazma CRH konsantrasyonları komplike gebeliklerde artmaktadır. [3] Literatürde komplike gebelikler ve CRH ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır. Bunlarda

çoğunlukla plasental CRH, kord kanında CRH ve maternal CRH mRNA düzeyleri çalışılmıştır. Maternal serum CRH düzeylerinin komplike gebeliklerde arttığını gösteren çalışmalardan biri 2012 yılında Hodicka Z ve ark. tarafından yapılmıştır. [59] Bu çalışmada preeklampsi ve IUGR olan gebelerde serum CRH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Liapi CA. ve ark 1996 yılında gebeliğin indüklediği hipertansiyonda maternal serum CRH düzeyini çalışmışlar ve hipertansif grupta gebeliğin her döneminde CRH düzeyinin ( $P<0.0005$ ) yüksek olduğunu göstermişlerdir. [60] Biz de çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak CRH düzeyini preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulduk. ( $p<0,05$ )

Lipid metabolizma bozukluklarıyla preeklampsinin sistemik bulguları arasındaki ilişkiyi destekleyen birçok kanıt bulunmaktadır. Birçok çalışmada preeklampitik gebelerin sağlıklı gebelere nazaran yüksek serum lipid düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. [42-43-44] Bunu destekleyen bir çalışmada birinci trimester serum kolesterol düzeyi yüksek olan 11 gebenin preeklampsi geliştirdiği, serum kolesterol düzeyi normal olan 26 gebenin ise izole gestasyonel hipertansiyon geliştirdiği görülmüş. [61] Ayrıca çalışmalarda etkilenen gebelerin plasenta kapillerlerinde aterosklerotik değişiklikler görülmüş ve fibrin ve köpük hücrelerinden oluşan birikintiler izlenmiştir. [62-63] Lipid peroksidasyon ürünleri de preeklampitik gebelerde yüksek saptanmış [64-65] ve bu lipid peroksidasyon ürünlerinin de endotelial hasar ve vazokonstriksiyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. [64-66] Preeklampitik gebelerde güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin seviyesinin de yüksek olduğu görülmüş [67] ve hayvan çalışmalarında da yüksek endotelin düzeylerinin yüksek kolesterol düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. [68] Sonuç olarak yüksek lipid düzeyleri insülin rezistans sendromunun bir komponentidir [69] ve insülin rezistansı da preeklampsiyle ilişkilendirilmiştir. [70-71] Thadhani R. ve ark. 216 gestasyonel hipertansif ve 86 preeklampitik gebeden oluşan çalışmada yüksek serum kolesterol düzeyine sahip kadınların preeklampsi geliştirdiğini gösterilmişlerdir. [58] Kaaja R. ve ark 22 preeklampitik ve 16 normotansif gebe üzerinde yaptıkları çalışmada preeklampsi grubunda yüksek serum trigliserit düzeyi saptamışlardır. [72] Bizim çalışmamızda da serum trigliserit düzeylerini preeklampitik gebelerde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptadık. ( $p<0,05$ ) Ayrıca total kolesterol ve LDL düzeylerini de

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulduk. (p:0,06) Bu bulgularımız literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Preeklampsisi ve insülin direnci sendromu arasında bazı benzer biyokimyasal değişiklikler bulunmaktadır. Bu değişiklikler de insülin direnci ve preeklampsisi arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Kaaja R. ve ark 29-39 hafta arasındaki 22 preeklamptik ve 16 normotansif gebenin oral glikoz yükleme sonrası preeklamptik gebelerin yüksek insülin cevabı verdiklerini göstermişler ve insülin direncinin preeklamptik grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır. [72] Hiperinsülinemi ve insülin direncinin preeklampsisi gelişimde rolü olduğunu gösteren çalışmalardan bir diğeri de Sowers JR ve ark tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 18-25 haftalar arasında 140 nullipar gebe alınmış ve serum insülin düzeyleri bakılmıştır. Yüksek serum insülin düzeyi gösteren gebelerin preeklampsisi geliştirdiği tespit edilmiştir. (p<0,01) [73] Martinez Abundis E. ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise [74] preeklamptik ve sağlıklı gebelerde açlık kan şekeri, açlık serum insülin ve oral glikoz yükleme sonrası serum insülin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Açlık kan şekeri her iki grupta benzer saptanmış ancak açlık serum insülin ve yükleme sonrası insülin düzeyleri preeklamptik grupta yüksek bulunmuştur. (p<0,05) Yapılan çalışmalar preeklampsisi klinik olarak belirginleşmeden önce birinci trimesterde artmış insülin rezistansının preeklampsisiyle ilgili olabileceğini göstermiştir. [75] Ayrıca çalışmalar insülin direncinin preeklampside "nedensel yol" olabileceği hipotezini desteklemektedir. [76] Bu durum yeni tedavi yöntemlerine işaret etmesi açısından önem taşımaktadır. İlk olarak gebelik öncesi ya da gebeliğin ilk dönemlerinde saptanan insülin direnci dikkate alınarak preeklampsisi riskinin azaltılabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda preeklampsisi öyküsü olan kadınlarda uzun vadede değiştirilebilir kardiyovasküler hastalık risk faktörünün de kontrol altına alınabileceği ön görülmektedir. [77] Bizim çalışmamızda da Martinez Abundis E. ve ark nın çalışmasında olduğu gibi hasta ve kontrol grubunda serum açlık kan şekeri düzeyleri arasında istatistiksel fark saptamadık. Açlık serum insülin düzeyleri de literatürü destekler şekilde preeklamptik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulduk. (p:0,02) Yine açlık serum insülin ve açlık serum glikoz düzeylerinden elde edilen ve insülin direncini yansıtan HOMA değeri de preeklamptik grupta anlamlı derecede yüksekti. (p:0,01) Çalışmalar preeklampsinin hiperinsülinemi ve artmış insülin direnciyle birlikteliğini ve bu



durumun gebelik sonrası 3 ay devam ettiğini göstermektedir. İnsülin direnci belki de preeklampsi patogenezinde etkili bir faktör olabilir ve preeklampsi öncesinde kadınlarda kardiyovasküler morbiditeyi belirgin şekilde arttırabilir. [72] Sonuç olarak insülin direncinin preeklampsi patogenezinin nasıl katkıda bulunduğunu daha iyi anlamamız için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır ve böylece uygun stratejiler geliştirilerek preeklampsi riskini azaltmak mümkün olabilecektir.

Artmış serum ürik asit düzeyleri preeklampsinin karakteristik bulgularından biridir. Klinik uygulamada serum ürik asit düzeylerinin belirlenmesi hastalığın şiddeti ve yönetimi açısından önem taşımaktadır. Azalmış glomerul filtrasyon hızına sekonder azalmış ürik asit klirensi, artmış geri emilim ve azalmış sekresyon preeklampitik kadınlarda artmış ürik asit seviyelerine neden olmaktadır. [40-41] Birçok çalışma yükselmiş maternal ürik asit düzeylerinin kötü maternal ve fetal sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. [78-79] Yine bir dizi çalışmada birinci ve ikinci trimesterde bakılan yükselmiş serum ürik asit düzeylerinin preeklampsinin potansiyel bir belirteci olduğu bildirilmiştir. [80-81] Bellomo G. ve ark nın 2011 yılında yaptıkları çalışmada gestasyonel hipertansiyon şüphesi olan 206 nullipar gebenin ürik asit düzeylerini değerlendirilerek, ürik asit düzeyleriyle preeklampsi geliştirme ve SGA bebek doğurma oranlarını karşılaştırmışlardır. [82] Preeklampsi geliştiren grupta serum ürik asit ve kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. ( $p<0.001$ ) Aynı şekilde ürik asit düzeyleri yüksek saptanan grupta doğumdaki gebelik haftasının daha küçük ( $p<0,001$ ) ve SGA oranlarının da bu grupta daha yüksek olduğu gözlenmiştir. ( $p<0,001$ ) Kaaja R. ve ark nın yaptığı çalışmada da preeklampitik gebelerin daha yüksek serum ürik asit düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir. [72] Bizim çalışmamızda da Bellomo ve ark. çalışmasına benzer şekilde preeklampitik grupta ürik asit seviyesini belirgin şekilde yüksek bulduk. ( $p<0,05$ ) Ayrıca ürik asitin belirgin arttığı preeklampitik grupta doğumdaki gebelik haftasının daha küçük olduğunu saptadık. ( $p<0,05$ )

Preeklampsi artan maternal ve fetal mortaliteyle ilişkili gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur. Etyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen bir takım unsurların etyolojide rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bunlardan biri de serum elektrolit düzeyleri ve preeklampsi arasındaki ilişkidir. Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz miktarda mineral ve vitamin tüketen gebelerde preeklampsinin etkilerinin daha fazla görüldüğü

tespit edilmiştir. [45] Protein, lipid, kalsiyum, magnezyum, çinko ve bakır gibi çeşitli besin öğelerinin olası rolü preeklampside vurgulanmıştır. [46-47-48] Belizan ve Villar gebelik sırasında kalsiyum alımı ile hipertansiyon arasındaki ters ilişkiyi göstermiştir. [49] Benzer bulgular daha başka çalışmalar tarafından da desteklenmiştir. [83-84] Hipokalsiüri [85], düşük idrar kalsiyum kreatinin oranı [86] ve diyetle yetersiz süt alımı [87] ile preeklampsisi arasında da ilişki bulunmuştur.

Magnezyum birçok enzim sisteminde önemli bir kofaktör olarak etki gösteren temel bir eser elementtir. [50] Çeşitli çalışmalar magnezyumun prepartum ve postpartum maternal ve fetal morbidite üzerine önemli etkisi olduğunu ileri sürmüştür. [51] Magnezyum kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve preeklampsinin tedavisinde de terapötik rolü bulunmaktadır. [52] Jain S. ve ark tarafından yapılan bir çalışmada serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerinin preeklampsideki rolü araştırılmıştır. [88] Preeklamptik 50 ve sorunsuz 50 gebe üzerinde yapılan çalışmada serum kalsiyum ve magnezyum düzeyleri preeklamptik grupta düşük saptanmıştır. ( $p<0,05$ ) Bera S. ve ark nın preeklamptik gebeler üzerinde serum elektrolitlerinin rolünü araştırdıkları çalışmalarında normotansif ve preeklamptik gebelerde serum sodyum ve potasyum düzeyleri arasında fark gösterememişlerdir. [89] Serum kalsiyum düzeyleri arasında da fark saptanmamış ancak serum magnezyum düzeylerinin preeklamptik grupta daha düşük olduğu görülmüştür. ( $p<0,05$ ) Bizim çalışmamızda da serum sodyum ve potasyum düzeylerini her iki grupta benzer saptadık. Serum kalsiyum düzeylerini ise Jain S. ve ark nın çalışmasındaki gibi preeklamptik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptadık. ( $p<0,05$ ) Bizim çalışmamızda serum magnezyum düzeylerini ise Bera S. ve Jain S. nin çalışmalarından farklı olarak iki grupta da benzer bulduk. Serum klor düzeyleriyle preeklampsisi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma literatürde bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızda preeklamptik grupta klor düzeyini yüksek saptadık ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Preeklampsiyi önlemek için patogenezi ve bu hastalığın seyrinde etkili faktörleri bilmek gereklidir. Biz sınırlı sayıda olgu üzerinde çalıştık. Elektrolit düzeyindeki değişikliklerinin preeklampsinin patogenezinde ve erken tanısında etkili olabileceğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamız birinci trimester gebeleri içermediğinden ayrıca sınırlı sayıda olguyu değerlendirdiğinden, preeklampsinin erken

tanı ve tedavisi için daha büyük gruplarla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünürüz.

Preeklampside karaciğer ilk etapta etkilenmemektedir. Şiddetli preeklampsili kadınların sadece %10'nunda karaciğer tutulumu görülmektedir. [90] Serum transaminazlarının hafif yüksekliği sık olarak gözlenmektedir. Ancak yüksek oranda artmış karaciğer enzimlerinin şiddetli preeklampsinin değişik bir formu olan HELLP sendromunun bir parçası olduğu aşikardır. Çalışmamızda AST, ALT ve GGT düzeyleri preeklamptik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık. ALP ve LDH düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamsız olmakla beraber preeklampsisi grubunda daha yüksekti.

## 6. SONUÇLAR

Preeklampsia özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere maternal ve fetal mortalite ve morbidite oranlarını arttırmaktadır. Hastalığın etyolojisine yönelik birçok çalışma yapılsa da henüz kesin bir nedenin bulunmaması hastalığın önlenmesi konusunda bizi çaresiz bırakmaktadır. Bununla birlikte preeklampsinin erken tanısı ve gerekli tedavinin zamanında yapılması fetal ve maternal mortalite ve morbidite oranında belirgin azalma sağlayacaktır. Bu bağlamda biz de preeklampsinin etyolojisinde ve erken tanısında etkili olabileceğini düşündüğümüz CRH ve preeklampside yakın zamanda yeni bir marker olarak araştıran FABP4 maternal düzeylerini araştırdık. Ayrıca preeklampsinin etyolojisinde rolü olduğu düşünölen insölin direnci ve lipid paneli düzeylerinin preeklampsideki anlamlılığını da değerlendirdik.

Literatürde CRH nın daha erken gebelik haftalarında da preeklampitik gebelerde yüksek saptandığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Çalışmamızda CRH maternal düzeyleri preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ve literatürdeki diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Bu da bize CRH nın preeklampsinin erken tanısında etkili bir marker olarak kullanılabileceği konusunda umut vermektedir.

Serum klor düzeyleriyle preeklampsia arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda preeklampitik grupta klor düzeyini yüksek saptadık ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Lipid metabolizma bozukluklarıyla preeklampsinin sistemik bulguları arasındaki ilişkiyi destekleyen birçok kanıt bulunmaktadır. Aynı zamanda yüksek lipid düzeyleri insölin rezistans sendromunun bir komponentidir. Preeklampsia ve insölin direnci sendromu arasında bazı benzer biyokimyasal değişiklikler insölin direnci ve preeklampsia arasında olası bağlantıyı göstermektedir. Bizim çalışmamızda da preeklampitik gebelerde serum insölin, HOMA ve trigliserit düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. İnsölin direncinin preeklampsia patogeneğinde nasıl etkili olduğuna dair veriler yetersiz olmakla birlikte literatürde bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece uygun stratejiler

geliştirilerek preeklampsi riskini azaltmak belki de yok etmek mümkün olabilecektir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar anormal lipid metabolizması ve insülin direnciyle serum FABP4 düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiş ve preeklampsi patogenezinde de FABP4 ün etkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde preeklampsi ve FABP4 alanında çalışmalar sınırlı sayıda olmakla beraber preeklamptik gebelerde özellikle birinci ve ikinci trimesterde yüksekliği gösterilmiştir. Biz çalışmamızda ise preeklampsi ve sağlıklı gebelerde FABP4 düzeylerini benzer bulduk. Hasta sayımızın az olması ve gebelerimizin büyük kısmının üçüncü trimesterde olmasının sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini düşündük. Bununla birlikte FABP4 ün patogeneizde nasıl bir etkisi olduğu ve gebeliğin hangi dönemlerinde anlamlı düzeyde olduğunun belirlenmesi için daha geniş gruplar ve tüm trimester gebeleri de içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak preeklampsinin önlenmesi preeklampsi patogenezinde etkili faktörlerin aydınlatılması, erken teşhis ve tedavi imkanlarının geliştirilmesiyle mümkün olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom.KD. Williams Obstetric. 21 st Edition. New York, McGraw-Hill 2001; Chapter 24
- 2- Scifres CM, Chen B, Nelson DM, Sadovsky Y 2011 Fatty acid binding protein 4 regulates intracellular lipid accumulation in human trophoblasts. J Clin Endocrinol Metab 96:E1083–E1091
- 3- Ceska Gynekol. 2012 Apr;77(2):142-4. Adrenocorticotropin hormone--possible marker of pregnancy pathologies. Hodická Z, Bienertová-Vasků J, Ventruba P, Vasků A
- 4- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22.
- 5- Reddy U, Witter F: Hypertensive disorders of pregnancy. In: Nicholas C, Lambrou AN, Morse EW. The Johns Hopkins manual of Gynecology and Obstetrics. Lippincott Williams&Wilkins, 1999
- 6- Mobie WC, Sibai BM: Hypertensive states of pregnancy. In: Pernoll MI. Current Obstetric-Gynecologic Diagnosis-Treatment (Seventh Ed.), new Jersey, Apleton- Lange: 373-87,1991
- 7- Norwitz ER, Chaur D, Repke JJ: Acute complications of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 45(2):720-725, 2002
- 8- Sibai BM: The HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 162:311-6, 1990
- 9- Roberts Jm M. Pregnancy related hypertansion.(In): Creasy RK , Resnik R.,eds. Maternal–Fetal Medicine. 5 th ed. Philedelphia: WB Saunders company, 2004:859-99
- 10- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Washington,DC,The college; 1996, Technical Bulletin No. 219
- 11- National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:1689-1712
- 12- Madazlı R., Özgön M., Aksu M.F., Köse Y.: Maternal Mortality in Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology and Intensive Care Unit.

Weinstein D, Chervenak F (eds). The First World Congress on Maternal Mortality. Monduzzi Editore, 1997, pp 145-148

13-- Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure  $\geq 15$  mmHg to a level  $< 90$  mmHg in association with proteinuria? Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 787-92

14-S.G. Gabbe-J.R. Niebyl-J.L. Simpson (Çev.Ed. M. Tanır-T.Şener), obstetri, İstanbul, 2009, kısım 6, sf 866.

15- Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359

16- Pijnenborg R. Trophoblast invasion. Reprod Med Review 1994; 3: 53-73.

17- Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. J Clin Invest 1993; 91: 950-60.

18- Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. Handbook of hypertension, volume 10: hypertension in pregnancy. New York, Elsevier, 1998: 16-37

19- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eklampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 951-63.

20- American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eklampsia. ACOG Practice Bulletin. Number 33, January 2002.

21- Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eklampsia in the descendants of eklamptic women. Br J Obstet Gynecol 1986, 93:898-908

22- Cotton DB, Lee W, Huhta JC. et al: hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988;158,523

23- Cotton DB, Gonik B, Dorman KF: Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. Am J Obstet Gynecol 1984;148,152

24- Samuels P, Main AK, Tomaski A, Mennuli MT, Gabbe SG, Cines DB: Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. Am J Obstet Gynecol 1987;157,69.

- 25- Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142,275
- 26- Bell WR: Disseminated intrvascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980;146,189.
- 27- Salch AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF: Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157,331
- 28- Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol.* 1991 Feb;77(2):171-5
- 29- Cunningham F.G., Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy. *N Eng Med* 199; 326: 927-32
- 30- Sibai BH, Villar MA, Mabie BC: Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy: pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(3): 777-81
- 31- Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 489- 503
- 32- Storch J CB. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 73-95
- 33- Ayers SD, Nedrow KL, Gillilan RE, Noy N. Continuous nucleocytoplasmic shuttling underlies transcriptional activation of ppargamma by fabp4. *Biochemistry* 2007; 46: 6744-52.
- 34- Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, Bernlohr DA. Interaction of the adipocyte fatty acid-binding protein with the hormone-sensitive lipase: Regulation by fatty acids and phosphorylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 32424-32
- 35- Elmasri H, Karaaslan C, Teper Y, Ghelfi E, Weng M, Ince TA, Kozakewich H, Bischoff J, Cataltepe S 2009 Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells. *FASEB J* 23:3865–3873
- 36- Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, Wat NM, Wong WK, Lam KS 2006 Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 52:405–413
- 37- Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, Yeung DC, Janus ED, Sham PC, Lam KS 2007 Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation* 115:1537–1543



- 38- Yeung DC, Xu A, Cheung CW, WatNM, YauMH, Fong CH, Chau MT, LamKS 2007 Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1796–1802
- 39- Fasshauer M, Seeger J, Waldeyer T, Schrey S, Ebert T, Kratzsch J, Loßner U, Blüher M, Stumvoll M, Faber R, Stepan H 2008 Serum levels of the adipokine adipocyte fatty acid-binding protein are increased in preeclampsia. *Am J Hypertens* 21:582–586
- 40- Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Daftari AR, Roberts JM. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:160:e1– e8.
- 41- Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2425–2437.
- 42- Gratacos E, Casals E, Sanllehy C, Cararach V, Alanso PL, Fortuny A. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:896-901
- 43- Vigne J, Murai JT, Arbogast BW, Jia W, Fisher SJ, Taylor RN. Elevated nonesterified fatty acid concentrations in severe preeclampsia shift the isoelectric characteristics of plasma albumin. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3786-92
- 44- Lorentzen B, Drevon CA, Endresen MJ, Henriksen T. Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:530-7
- 45- Raman L, Shatrugna V (2002) Nutrition during pregnancy and lactation. In: Mahtab SB, Prahlad Rao N, Vinodini R (eds) *Textbook of human nutrition*. IBH, New Delhi, p 509
- 46- Motghare VM, Faruqui AA, Dudhgaonkar S, Purwar M (2003) Pharmacotherapy of hypertension in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 8:541–549
- 47- Wynn A, Wynn M (1988) Magnesium and other nutrients deficiencies as possible causes of hypertension and low birth weight. *Nutr health* 6:69–88
- 48- Deborah M (2000) Role of nutrition in prevention of toxemia. *Am J Clin Nutr* 72:S298–S300
- 49- Belizan JM, Villar J (1980) The relationship between calcium intake and edema, proteinuria and hypertension-gestosis: a hypothesis. *Am J Clin Nutr* 33:2202–2210
- 50- Sarma PC, Gambhir SS (1995) Therapeutic uses of magnesium. *Indian J Pharmacol* 27:7–13

- 51- Doyle W, Crawford MA, Wynn AH, Wynn SW (1989) Maternal magnesium intake and pregnancy outcome. *Magnes Res* 2:205–210
- 52- Touyz RM (2003) Role of magnesium in pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 24:107–136
- 53- Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002;165:285-92.
- 54- METABOLİK SENDROM KILAVUZU © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2009
- 55- Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:538–544.
- 56- Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou ve, Spiegelman BM 1996 Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 274:1377–1379
- 57- Christina M. Scifres, Janet M. Catov, and Hyagriv Simhan, Maternal Serum Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) and the Development of Preeclampsia, Magee-Womens Research Institute, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania 15213;2011-2276
- 58- Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC, High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy, *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):543-50.
- 59- Hodická Z, Bienertová-Vasků J, Ventruba P, Vasků A., Adrenocorticotropin hormone possible marker of pregnancy pathologies, *Ceska Gynekol* 2012 Apr;77(2):142-4.
- 60- Liapi CA, Tsakalia DE, Panitsa-Fafliia CC, Antsaklis AI, Aravantinos DI, Batrinos ML, Corticotropin-releasing-hormone levels in pregnancy-induced hypertension, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Sep;68(1-2):109-14.
- 61- Van den Elzen HJ, Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, de Bruijn AJ, Grobbee DE. Serum lipids pregnancy and risk of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;117-22
- 62- Roberts JM, Redman CW, Pre-eclampsia; More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51
- 63- Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:614-20

- 64- Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musc, TJ, Rodgers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;79:1025-34
- 65- Branch DW, Mitchell MD, Miller E, Palinski W, Witztum JL. Pre-eclampsia and serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein. *Lancet* 1994;343:645-6
- 66- Roberts JM, Taylor RN, Goldfein A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991;4:700-8
- 67- Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH. Plasma endothelin levels in preeclampsia: Elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:962-8
- 68- Lerman A, Webster MW, Chesebro JH, Edwards WD, Wei CM, Fuster V, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993;88:2923-8
- 69- Winocour PH, Kaluvya S, Brown L, Farrer M, Millar JP, Neil AW, et al. The association of different measures of insulinemia with vascular risk factors in healthy normoglycemic, normotensive non-obese men and women. *QJ Med* 1991;79:539-60
- 70- Laivuori H, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2908-11
- 71- Lorentzen B, Birkeland KI, Endersen MJ, Henriksen T. Glucose intolerance in women with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;22-7
- 72- Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism*. 1999 Jul;48(7):892-6.
- 73- Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens*. 1995 Jan;8(1):1-4.
- 74- Martinez Abundis E, Gonzalez Ortiz M, Quiñones Galvan A, Ferrannini E. Hyperinsulinemia in glucose-tolerant women with preeclampsia. A controlled study. *Am J Hypertens*. 1996 Jun;9(6):610-4.
- 75- Myles Wolf, Laura Sandler, Kristine Muñoz, Karen HSU, Jeffrey L. Ecker, and Ravi Thadhani, First Trimester Insulin Resistance and Subsequent Preeclampsia: A Prospective Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(4):1563–1568
- 76- Stanley K, Fraser R, Bruce C 1998 Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. *Br J Obstet Gynaecol* 105:756–759
- 77- Hannaford P, Ferry S, Hirsch S 1997 Cardiovascular sequelae of toxemia of

pregnancy. *Heart* 77:154–158

78- Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet*. 1976;1:1370 –1373.

79- Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011;24:489–495.

80- Thangaratnam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan HS. for TIPPS(tests in prediction of pre-eclampsia severity)review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of preeclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2006;113:369 – 378.

81- Gigue`re Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, Lafond J, Le`gare´ F, Forest JC. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2010;56:361–375.

82- Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. 2. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension, *Hypertension*. 2011 Oct;58(4):704-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177212. Epub 2011 Aug 29.

83- Hamlin RH (1952) The prevention of eclampsia and pre-eclampsia. *Lancet* 1:64–68

84- Belizan JM, Villar J, Repke J (1988) The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol* 158:898–902

85- Kumru S, Aydin S, Simsek M, Sahin K, Yaman M, Ay G (2003) Comparison of serum copper, zinc, calcium, and magnesium levels in pre-eclamptic and healthy pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 94:105–112

86- Kazerooni T, Hamze-Nejadi S (2003) Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 80:279–283

87- Duvokot EJ, DeGroot CJ, Bloemenkamp KW, Oei SG (2002) Pregnant women with a low milk intake have an increased risk of developing pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 105:11–14

88- Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res*. 2010 Feb;133(2):162-70. doi: 10.1007/s12011-009-8423-9. Epub 2009 Jun 23.

89- Bera S, Siuli RA, Gupta S, Roy TG, Taraphdar P, Bal R, Ghosh A. Study of serum electrolytes in pregnancy induced hypertension. *J Indian Med Assoc*. 2011 Aug;109(8):546-8.

90- Weinstein L: syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:159, 1982