

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**MATERNAL HİPERLİPİDEMİ İLE (LİPİT
SEVİYELERİ, LEKTİN BENZERİ OKSİDE LDL ve
OKSİDE LDL'NİN) GEBELİK PROGNOZU
İLİŞKİSİ**

Dr. Sezin ULUDAĞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2017

Bu tez İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından proje ID
21588 Proje kodu TTU-2016-21588 numarasıyla desteklenmiştir.



ÖNSÖZ

Doçtorluk sanatını bana sevdiren bu mesleği seçmemi sağlayan, iyi, dürüst ve ahlaklı insan ve doçtor olmam için hayat ve mesleki bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, bu tezin ortaya çıkmasında büyük emek gösteren, beni doğurtan, canım hocam aynı zamanda babam Prof.Dr.Seyfettin Uludağ'a,

Her zaman yanımda olan, yetişmemde ve eğitimimde desteğini hiç esirgemeyen, tüm zorlukların üstesinden birlikte geldiğimiz, en büyük dayanağım, yoldaşım, canım annem Selma Uludağ'a,

Benim gibi bu mesleği seçen, bana her zaman destek olan canım ağabeyim Genel Cerrahi Uzm. Dr. Sezgin Uludağ'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, bana baba şefkatiyle yaklaşan, tez danışmanım Prof. Dr. Fahri Öçer'e,

Eğitimimde emeği geçen, en büyük destekçilerimden biri olan Prof. Dr. Rıza Madazlı'ya,

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini hiç esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız, Prof. Dr. Altay Gezer'e,

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Prof. Dr. Fuat Demirkıran ve Prof. Dr. Macit Arvas olmak üzere İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ve hoş görüleri ile her zaman desteğini gördüğüm, iyi bir hekim olmam için katkı sağlayan Cerrahpaşa'lı olmanın ayrıcalığı ve farklılığını hissettiren Fakültemizdeki tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince geçmişte ve bugün beraber çalıştığım acı, tatlı pek çok şeyi paylaştığımız bu zorlu yolda birlikte yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve ebelerimize,

Canım Semra teyzeme ebe Semra Erten'e,

Sağladığı imkânlardan dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hafize Uzun'a,

Tezimin hazırlık döneminde emeği geçen değerli perinatoloji ekibi Dr. Ebru Davutoğlu, Dr. Ayşegül Özel, ebe, Tülay Günay, ebe Buse Bayazıt Yıldırım, perinatoloji tıbbi sekreterleri Vildan Bayraktar Karahasan ve Elif Aydın'a,

Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Sezin Uludağ

İstanbul, Temmuz 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
GRAFİK LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GEBELİĞİN VASKÜLER KOMPLİKASYONLARI.....	7
2.1.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar	7
2.1.2. Gebelik (Gestasyonel) Hipertansiyonu	9
2.1.3. Gebeliğin Oluşturduğu Hipertansiyon, Preeklampsi	9
2.1.4. Preeklampsi.....	9
2.1.5. Kronik Hipertansiyon, Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi (Süperempoze preeklampsi).....	12
2.1.6. Eklampsi	13
2.2. GEBELİKTE DİYABET TİPLERİ VE “GESTASYONEL DİYABET”	13
2.3. DİABETES MELLİTUS TİP 1 (T1 DM)	15
2.4. DİABETES MELLİTUS TİP 2 (T2 DM)	15
2.5. GEBELİK DİYABETİ “GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS”	16
2.6. FETAL GELİŞME GERİLİĞİ (FGG).....	19
2.7. SPONTAN ABORTUS.....	21
2.8. ERKEN MEMBRAN RUPTÜRÜ (EMR).....	22
2.9. ERKEN DOĞUM TEHDİDİ (EDT).....	23
2.10. GEBELİKTE İNTRAHEPATİK KOLESTAZ	25

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT.....	44
9. KAYNAKLAR	45



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hafif ve Ağır Preeklampsi de Klinik Tablonun Kıyaslanması	12
Tablo 2. Gebelik Diyabeti tanı kriterleri (IADPSG)	16
Tablo 3. Gebelik Diyabeti İçin Risk faktörleri	17
Tablo 4. Gestasyonel Diyabet Tanısında 100 g OGTT Kriterleri	17
Tablo 5. Tip 1 Diyabette Kan şekeri düzeyine bağlı Anomali Oluşma riski.....	18
Tablo 6. Fetal gelişme geriliği nedenleri	21
Tablo 7. Gebelik prognozu dağılımı.....	28
Tablo 8. Olguların yaş dağılımı.....	28
Tablo 9. Obstetrik prognoz gruplarının yaş, doğum haftası, doğum tartısı ve doğum şekli dağılımı	29
Tablo 10. Çalışma grubunda trimestreye göre lipid profili, oxLDL ve sLOX-1 düzeyleri değişimi	29
Tablo 11. Prognoz gruplarında trimestreye göre HDL dağılımı	30
Tablo 12. Prognoz gruplarında trimestreye göre LDL dağılımı.....	30
Tablo 13. Prognoz gruplarında trimestreye göre Trigliserid dağılımı.....	31
Tablo 14. Prognoz gruplarında trimestreye göre Total Kolesterol dağılımı.....	31
Tablo 15. Prognoz gruplarında trimestreye göre oxLDL değerlerinin dağılımı.....	32
Tablo 16. Prognoz gruplarında trimestreye göre sLOX-1 değerlerinin dağılımı	32
Tablo 17. Normal prognoz ve gebelik diyabeti gruplarının 1. trimestre oxLDL ve sLOX-1 değerlerinin kıyaslaması.....	34
Tablo 18. Normal prognoz ve preeklampsi gruplarının 1. trimestre oxLDL ve sLOX-1 değerlerinin kıyaslaması.....	35
Tablo 19. Normal prognoz ve diğer obstetrik komplikasyon gruplarının 1. trimestre oxLDL ve sLOX-1 değerlerinin kıyaslaması	36

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Preeklampsi etyopatogenezinin şematik gösterimi..... 9
- Şekil 2. İmplantasyon ile başlayan plasentasyon sürecinde normal ve preeklampside rolü olan faktörlerin şematik gösterimi 11



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Prognoz gruplarına göre gebelik süresince lipid profili değişimi	31
Grafik 2.	Obstetrik prognoz gruplarında trimestreye göre okside LDL değerlerinin dağılımı	32
Grafik 3.	Obstetrik prognoz gruplarında trimestreye göre sLOX-1 değerlerinin dağılımı	33
Grafik 4.	oxLDL ve sLOX-1'in gebelik diyabetini belirleyicik değeri	33
Grafik 5.	oxLDL ve sLOX-1'in preeklampsiyi belirleyicik değeri	34
Grafik 6.	oxLDL ve sLOX-1'in diğer obstetrik komplikasyonları belirleyicik değeri	35
Grafik 7.	oxLDL'nin (ng/mL) trimestreye göre prognozu belirleyicilik değeri	36
Grafik 8.	sLOX-1'in (ng/mL) trimestreye göre prognozu belirleyicilik değeri	37

KISALTMALAR

ADA	: The American Diabetes Association
ACOG	: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Cemiyeti (American College of Obstetrics and Gynecology)
IADPSG	: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
PE	: Preeklampsi
GDM	: Gestasyonel Diabet
EDT	: Erken Doğum Tehidi
EMR	: Erken Membran Ruptürü
İUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
FGG	: Fetal Gelişme Geriliği
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
OXLDL	: Okside LDL
sLOX-1	: Solubl Lektin benzeri okside LDL
BMI (VKİ)	: Beden kütle indeksi
ROS	: Reaktif Oksijen Substrat
VCAM-1	: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
ICAM-1	: İntrasellüler adhezyon molekülü-1
TNFα	: Tümör nekroz faktörü alfa TNF α ve interlökin IL
IL	: Interlökin
TXA₂	: Tromboksan A ₂
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
NO	: Nitrik oksit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte anne morbidite ve mortalitesi ile birlikte, fetus ve yenidoğanda mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli hastalıkların başında, gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, fetal gelişme geriliği, gebelik diyabeti ve erken doğum gelmektedir. Bu hastalıkların öngörüsü ve gebeliğin doğru yönetimi anne ve fetusta gözlenebilecek zararları önleme ve gerekli tedbirleri alma açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaca yönelik olarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmaların temelinde zigotun endometriyum içine yuvalanması ile başlayan utero-plasenter ünitenin fizyolojik gelişimini engelleyen oksidatif stres nedeniyle ortaya çıkan fizyopatolojik olayların önemli nedenler arasında yer aldığı genel kanısına varılmıştır (6,7,8,11,25,27).

Gebelik sürecinde kolesterol ve trigliserid ile birlikte lipid değerlerinin fizyolojik olarak yükseldiği bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda, lipid düzeylerinin fizyolojik sınırlar üzerine çıkması ile preeklampsi, gebelik diyabetine bağlı makrozomi, fetal gelişme geriliği, polihidramnios, oligohidramnios gibi diğer komplikasyonlar ile birlikte erken doğum ve fetal gelişme geriliği arasında korelasyon varlığı belirlenmiştir (14, 17,18,19,20,21,22,23,24,28,29,30,33,36,39,40,41,42). Gebe tavşanlarda gerçekleştirilen deneysel bir araştırmada, maternal hiperkolesteroleminin, fetal dokularda kollajen artışına yol açan, plasental geçirgenlik değişimi oluşturduğu belirlenmiş ve bu değişimin endotel hasarına neden olabileceği sonucuna varılmıştır(12).

Lipidlerin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan **“okside LDL”** (oxLDL), endotel hücrelerinde bulunan reseptörü **“Soluble Lectin –Like oxidized low-density lipoprotein recetor-1”** (sLOX-1) ile etkileşime girerek, nitrik oksit (NO) sentezini baskılayarak aterom plağı oluşumuna kadar gidebilen endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (44,45). Okside LDL'nin artmış olması endotel disfonksiyonun en önemli risk faktörlerinden birini teşkil etmektedir (46,47). Ekstrasellüler ortamda sLOX-1, okside LDL birikimi ile yarışmalı bir şekilde yükselir (“upregülasyon”). Bunun sonucunda endotelial NO sentezini inhibe eden endotelial disfonksiyonu geliştirir (3,5,8,11,45). Bu sonuç doğrultusunda “sLOX-1” e endotelial ve vasküler disfonksiyon düzenleyicisi gözüyle bakılmaktadır. Bu parametrenin aktivasyonu ile oksidatif stresi arttıran metabolitlerin üretimi tetiklenir. Oluşan metabolitler, TNF alfa, IL-1beta, ICAM-1, VCAM ile birlikte adhezyon moleküllerinin gen ekspresyonunu regüle eden

nükleer faktör kappa B, anahtar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu tetikleyen intrasellüler sinyal yollarını aktive ederek hücre ölümü, dolayısı ile endotel hasarı ve disfonksiyonuna neden olmaktadır(1,5,49,34,50,54,55). Böylelikle nitrik oksit (NO) yoğunluğu ile doğru orantılı olan düşük dirençli utero-plasenter ortamı bozarak, gebeliğin vasküler komplikasyonlarının temelini oluşturan vazokonstrüksiyona yol açmaktadır.

Literatürde, özellikle saf preeklampitik gebelerde, sağlıklı gebelere kıyasla maternal okside LDL (ox-LDL) ve sLOX-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sonucun, gebelerdeki patolojik oksidatif stresle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (3,7,9,10,56).

Literatürde, tüm gebelik boyunca bireysel lipid profili değişimini ve eşlik eden **oxLDL** ve **sLOX-1** düzeylerini irdeleyen araştırmaya rastlanmamıştır. Olumsuz gebelik prognozunu oluşturan preeklampsi, gebelik diyabeti, fetal gelişme geriliği, erken doğum gibi komplikasyonlarda maternal lipid düzeyi artışının belirlenmesi, bu parametrenin riskli gebeliklerin izlenmesinde ve olumsuz prognozun belirlenmesinde yararlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan, yükselmiş lipid düzeyinin, oksidatif stresle ilintili olan okside LDL ve sLOX-1 seviyelerindeki artışla ilişkisinin belirlenmesinin, lipid düzeyindeki artışın önemini vurgulayacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda, kesitsel olarak rastgele seçilen gebelerde, gebelik süreleri boyunca ölçülen lipid, okside LDL ve sLOX-1 düzeyleri ile olumsuz gebelik prognozu arasında öngörülmesi ilişkisi varlığını irdeleme amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetrik ve perinatoloji polikliniklerine başvuran gebelerde her üç trimestrede maternal oksidatif stres parametreleri; total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ile birlikte okside LDL(oxLDL) ve solubl lektin benzeri okside LDL (s LOX-1) düzeyleri ölçülerek obstetrik prognozu belirleyicilik değerleri araştırılmıştır. Bu amaçla; 12-18. gebelik haftasında olan gebelerde, aynı zamanda vasküler transformasyonun tamamlandığı 20-24. gebelik haftaları ve 28-32. gebelik haftalarında olgulardan kan örneği alınmış ve ölçülen parametrelerde saptanan değişiklikler gebelik prognozlarına göre bireysel olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Bir gebeliğin normal bir şekilde seyredip anne ve fetus açısından olumlu sonuçlanmasında en önemli unsur, döllenmiş ovumun (zigotun) uterus içine yuvalanması (implantasyon) ve plasentasyonun normal olmasıdır. Gebelikte görülen metabolik, morfolojik ve fizyolojik tüm değişimlerin oluşumunda birincil etmen placentadır. Normal plasentasyon, sağlıklı gebelik için vazgeçilmezdir.

Gebeliğin başlangıcında, villus yapılanmasına katılmayan, HLA-C, E, G ve F içeren endovasküler trofoblastlar desidua bazalisi katederek spiral arteriollerin tunica medialisinde adrenerjik denervasyon ve distal çaplarında 30-40 kat artış oluşturur (Bernoulli kuralı = kapalı kaplarda akan sıvıların basıncı yarıçapın 4. kuvveti ile ters orantılıdır). Birinci dalga trofoblastik invazyon 11-12. haftada tamamlanır. Bu invazyon sonrasında spiral arteriol duvarında endotel ile trofoblast yan yana gelerek ve bu damarların **bol ve düşük dirençli kan akımını sağlayacak “uteroplasenter membran”** haline gelmesi sağlanır. Gebeliğin ikinci trimestresinin başından itibaren başlayan ikinci dalga trofoblastik saldırı ile spiral arteriollerin myometriyum içinde kalan 1/3'lük kısmının duvarları invazyona uğrar. Bu invazyon süreci 18-19. haftada sonlanır. Bu fizyolojik troblastik invazyon sayesinde ilerleyen gebelik haftalarında normal fetal gelişim için gereksinim duyulan utero-plasenter kan akımındaki artış sağlanmış olmaktadır. Normal fizyolojik süreç engellendiğinde ya da herhangi bir nedenle yetersiz olduğunda, gebelik prognozunu olumsuz etkileyen durumlar ortaya çıkar. Yetersiz trofoblastik invazyon, plasental hipoksiye neden olmak suretiyle oksidatif stres artırıcı etki yaparak enflamatuvar mekanizmaları harekete geçirmektedir(31).Gelişen oksidatif stres plasentada infarktlara, dejeneratif değişikliklere yol açarak “gebeliğin vasküler komplikasyonları” genel başlığı altında toplanan preeklampsi (PE), fetal gelişme geriliği (FGG), gebelik diabeti (GD) ve erken doğuma (ED) neden olmaktadır.(35).

Bu hastalıkların öngörüsü ve gebeliğin doğru yönetimi anne ve fetusta oluşabilecek zararları önleme ve gerekli tedbirleri alma açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaca yönelik çok sayıda araştırma yapılmış; yetersiz plasentasyonun neden olduğu oksidatif stresin önemi vurgulanmıştır.

Gebelik, oksijen gereksinim ve tüketiminin önemli ölçüde artmış olduğu bir süreçtir. İmplantasyon ile başlayıp tek hücreden çok hücreli mükemmel bir organizma olan bebeğin doğumuna kadar geçen süreçte, oksijeni sağlayan ve kullanan sistemler

arasında doğru ve yeterli bir dengenin varlığı anne ve fetus sağlığı açısından vazgeçilmezdir. Plasental oksijenasyonda pro-oksidan/antioksidan dengesinin pro-oksidan tarafa kayması “**oksidatif stres**”, olarak tanımlanır. Son yıllarda, pek çok hastalığın fizyopatolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı veya oynayabileceği sayısız araştırmada belirtilmektedir (57).

Hücrelerde, “Reaktif oksijen substrats” (ROS) ları sınırlamak, onları inaktive etmek ve hücre hasarını onarmak için antioksidan sistemler mevcuttur (58,59). ROS’lar patolojik etkilerini lipid oksidasyonu, protein sentezinin inhibisyonu ve ATP’nin azalması gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden göstermektedir (60,61). Folikül ve ovum gelişimi, ovaryen steroidogenez, ovülasyon, blastokist oluşumu, implantasyon, luteolizis ve gebelikte korpus luteumun devamlılığı gibi üreme için çok önemli fonksiyonların ROS’ların fizyolojik etkileri arasında yer aldığı belirlenmiştir (26,27). ROS’ların etkileşim sistemi dışı üreme sisteminde keskin uçlu bir bıçak gibidir. Denge ancak yeterli antioksidan varlığında sağlanır. Aksi takdirde sistem iki yönlü çalışabilme özelliği taşıdığı için patolojik süreçlere yol açabilir. Antioksidan düzeyi ya bireysel ölçüm veya total antioksidan kapasite (TAK) ölçümü ile değerlendirilir (75,76,77).

Normal gebelik süresince serum lipid ve lipoprotein düzeylerinde değişiklikler olur. Fizyolojik hiperlipidemide serum trigliserid (TG) düzeyinin arttığı, kolesterol artışının özellikle LDL ve VLDL artışı şeklinde olduğu, gebeliğin il yarısında artan HDL’nin daha sonra sabit kaldığı ve fosfolipid düzeyindeki artışın minimal olduğu bilinmektedir. Lipid düzeyindeki değişiklikler anne organizmasındaki artmış metabolik gereksinim ve hareketliliği yansıtmaktadır. Bu değişikliklerden östradiol, progesteron ve insan plasenta laktojeni (hPL) sorumlu tutulmaktadır. Doğum sonrası 24 saat içinde kolesterol ve trigliserid düzeyleri hızla düşme eğilimi gösterir. Trigliserid düzeyi yavaş düşüş gösterirken kolesterol düzeyinin hızla gebelik öncesi düzeye döndüğü bilinmektedir. Gebelikte lipid düzeyindeki artışın nedenleri arasında artan fetal kalori gereksiniminin de etkisi bulunmaktadır. Ayrıca, term gebelerde plasental lipoprotein lipaz aktivitesindeki artış, fizyolojik adaptasyonla maternal yağların fetusa transferini hızlandırmaktadır. Lipid düzeyi artışına bağlı oluşan lipid peroksitlerin endotel hasarına yol açtığı bilinmektedir (34,61).

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksitleyici bir radikalın hücre membranı yapısında bulunan doymamış yağ asidi uzun zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomu ile birleşmesi sonucunda başlamaktadır. Lipid

peroksidasyonunu başlatan başlıca radikal hidroksil radikaldır(64).Lipid peroksidasyonu membran bütünlüğünün bozulması ile birlikte açığa çıkan sitokinlerin sitotoksik etki göstermesi sonucunda hücre hasarına neden olmaktadır. Yuvalanma sürecinde trofoblastik invazyon yetersizliğine bağlı oluşan plasental hipoksi sonucunda açığa çıkan serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunun artmasına neden olmaktadır.(1,2) Artan trigliseridler çeşitli dokularda pro-oksidanlar etkisiyle perokside olarak lipid peroksitleri oluşturur(43,68). Lipid peroksitlerin en önemli metaboliti malondialdehittir. Malondialdehitin yol açtığı endotel hasarı sonucu araşidonik asit metabolizması etkinleşir ve plasental yatak başta olmak üzere genel vazokonstrüksiyon oluşur (65,66).

Dolaşımdaki trigliseridden zengin lipoproteinler, LDL'ye dönüşerek endotelial disfonksiyonu indüklemektedir. LDL, büyük partiküllere kıyasla daha hızlı okside olmakta, makrofajlar tarafından süratle fagosite edilerek köpük hücrelerini oluşturmaktadır. Endotelial hücre aktivasyonunun veya hasarının, direkt veya indirekt olarak, lökosit ve trombosit aktivasyonu ile köpük hücreleri oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Yüksek VLDL'ye maruz kalan makrofajlar, lökositler ve etkinleşmiş trombositler enflamatuvar yanıtı tetikleyerek sitokin ve adhezyon molekülleri oluşumuna yol açarak trombojenik sürece neden olmaktadır. Bu durum plasental hipoksi oluşturarak aşırı lipid peroksidasyonu ile sonuçlanan olaylar zincirini başlatmaktadır. Oluşan lipid peroksitler endotelial hücre hasarına yol açarak prostasiklin sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Endotelial disfonksiyon sonucu veya direkt lipid etkisi ile artan trombosit aktivasyonu, tromboksan sentezinde artışa yol açmaktadır. Tromboksan ve prostasiklin arasındaki bu dengesizlik gebeliğin vasküler komplikasyonlarına sebep olan vazokonstrüksiyonla sonuçlanmaktadır(62,63).

Reaktif oksijen metabolitleri (ROS) ateroskleroz gelişiminde köpük hücrelerinin oluşumunda rol oynarlar. LDL periferik dokulara endojen kolesterol taşıyan lipoproteindir. LDL, reaktif oksijen metabolitleri (ROS), lipooksijenazlar, peroksinitrit gibi reaktif nitrojen metabolitleri tarafından okside edilir. LDL subendotelial alanda oksidasyona uğrayarak aterojenik özellik kazanır. LDL doğal reseptörü aracılığıyla tanınarak hücre içine alınır. Sitoplazmik kolesterol konsantrasyonu arttığında hücre membranındaki LDL reseptörleri azalır. Hücre, kolesterol düzeyini bu yolla kontrol etmektedir(16). LDL çeşitli molekül ve enzimlerle oksitlenerek oxLDL 'ye dönüştüğünde doğal reseptörlerden farklı olan ve çöpçü (*scavenger*=sLoX) reseptörleri

adı verilen reseptörler aracılığıyla kontrolsüz bir şekilde hücre içine alınır ve hücre içinde kolesterol arttığında bu reseptörler down regüle edilemezler(5).Sonuç olarak, bu durum makrofajlarda ağır kolesterol birikimi oluşturur. Makrofajlar köpük hücresine dönüşür. Subendotelyal alanda köpük hücrelerinin birikmesi aterosklerozun ilk evresini oluşturur (66). OxLDL 'nin makrofajlar tarafından alınarak köpük hücre oluşturması ve köpük hücrelerinin subendotelyal alanda birikimi endotel disfonksiyonuna neden olarak aterogenezin anatomik bulgusundan önce karşımıza çıkmaktadır. OxLDL, monositler ve T hücreleri için kemotaksik özellik gösterir, endotelde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve trombosit agregasyonunu indükler. Nitrik oksit (NO) aktivitesi ile oluşması gereken endotel vazorelaksasyonu bozar ve endotel hücrelerinde apoptozisi uyarak endotel disfonksiyonuna neden olur(66,67).

Yakın geçmişte bir scavenger reseptör olan suda eriyebilen (soluble) lektin benzeri okside LDL'nin (sLOX-1) endotel hücrelerinde disfonksiyona neden olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmalarda hipertansiyon ve aterosklerozda sLOX-1 reseptör düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir. Tuzdan zengin diyetle hipertansiyon oluşturulan sıçanların aortik dokularında sLOX-1 m-RNA'sının yükseldiği görülmüştür. Bu bulgu erken endotel disfonksiyonda sLOX-1 reseptörünün işlevsel rolü olabileceğini düşündürmektedir (69). İnvitro çalışmalar oxLDL ve serbest oksijen radikallerinin sLOX-1 reseptör düzeylerinde artışa neden olduğunu ve oxLDL nin sLOX-1 reseptörüne bağlandığını göstermiştir (70,71). Böylelikle oxLDL ve serbest oksijen radikalleri sLOX-1 reseptörlerini artırarak ve aktive ederek endotel ve vasküler disfonksiyonu başlatmaktadır.

Çeşitli nedenlerle oluşan pro-inflamatuar sitokin düzeyi artışı oxLDL nin sLOX-1 reseptörü ile etkileşmesi sonucu daha da belirginleşir; sLOX-1 reseptörüne oxLDL'nin bağlanması sonucu endotel stimülasyonuna bağlı olarak ilave serbest oksijen radikalleri üretilir. Serbest oksijen radikalleri, TNF-alfa, intrasellüler adhezyon molekülü-1(ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1(VCAM-1) gibi proenflamatuar sitokinleri ve adhezyon moleküllerinin gen ekspresyonunu düzenleyen nükleer faktör kappa-B'yi etkinleştirerek endotel hasarına neden olur. Özellikle TNF-alfa sLOX-1 reseptörlerinin ekspresyonunu ve aktivasyonunu artırarak pozitif geri besleme (feedback) yoluyla endotel disfonksiyonu ve hasarı oluşturur.

Başlangıcı yetersiz trafoblastik invazyon olan süreç ve bu süreç içinde ortaya çıkan **oksidatif stres** ve stresin tetiklediği olaylar sonucunda gelişen uteroplasenter

yetmezlik gebelikte “**gebeliğin vasküler komplikasyonları**” olarak kabul edilen PE, FGG, GDM, oligohidramni ve ED oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

2.1. GEBELİĞİN VASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

2.1.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon, yalnız insan türünde görülen bir hastalıktır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, fetomaternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak, yuvalanma sonrasında, trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplazental ve sistemik dolaşımında endotel hasarına neden olmaları sonucu geliştiği fikri ağırlık kazanmaktadır. Bu görüşten hareketle hastalık, sistemik karakterde olup, yaygın vazospazm ve değişik organlarda hipoperfüzyon ile karakterize kompleks bir sendromdur. Hastalığın oluşumuna neden olan patoloji ne denli ağırsa, yani trofoblastik vasküler invazyon ne kadar az ise, klinik tablo da o kadar ağırdır ve erken gebelik haftalarında ortaya çıkar. Hipertansiyon bu sendromun klinik bulgularından yalnızca biridir ve saptandığında, patoloji organizmada yerleşmiş ve değişik organlar etkilenmiştir.

Hipertansiyon tüm gebeliklerin %5-8'ine eşlik eder. Hipertansif bozukluklar gebelikte en çok görülen medikal komplikasyon olup, maternal ve perinatal mortaliteyi önemli derecede arttırmaktadır. Ülkemizde ve dünyada anne ölümlerinin en önde gelen nedenidir. Tüm anne ölümlerinin %16-18'i gebeliğe eşlik eden hipertansiyona bağlanmaktadır (ACOG). Hipertansiyon, ağırlığı ölçüsünde, annede kalp krizi, kalp yetmezliği, serebrovasküler kanama ve böbrek yetmezliği riskini artırır. Fetus ve yenidoğanda plasental oksijen transferin bozulması, gelişme geriliği, erken doğum, plasenta dekolmanı, ölü doğum ve neonatal kayıp risklerini beraberinde getirmektedir.

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir. Sınıflama konusunda çok çaba harcanmış ve değişik sınıflamalar öne sürülmüş; ancak, fikir birliğine varılamamıştır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (*National Institutes of Health*, “*NIH*”) Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu (*Working Group on Hypertension in Pregnancy*) tarafından kabul edilen sınıflamaya göre gebelikteki hipertansif hastalıklar beş grup altında toplanmıştır:

I- Kronik hipertansiyon: Daha önce bilinen hipertansiyonu olan olgular

II- Gebeliğin Oluşturduğu Hipertansiyon

1-**Gebelik hipertansiyonu:** Gebeliğin 20. haftasından sonra kan basıncının yükselmesi, proteinürinin (<0.3 gr/gün) olmaması ve puerperiumdan sonra kan basıncının normale dönmesi.

2-**Hafif preeklampsi:** Gebelik hipertansiyonuna proteinürinin (>0.3 gr/gün) eklendiği olgular

3-**Ağır preeklampsi:** Erken başlayan preeklampsidir. Preeklamptik olgularda aşağıdakilerden en az birinin saptanması

- a- Yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması
- b- 24 saatlik idrarda 5 gr üzerinde proteinüri olması
- c- Oligüri, şiddetli baş ağrısı, skotom, bilinç bulanıklığı gibi serebral veya vizüel bozukluklar olması
- d- Pulmoner ödem, siyanoz ve/veya epigastrik, sağ üst kadranda ağrısı
- e- HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni)
- f- Fetal gelişme geriliği, oligohidramniyos ve fetal hipoksi bulgularının saptanması

4-**Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon:** Kronik hipertansiyona preeklampsinin eklendiği olgular

5-**Eklampsi:** Preeklampsi tablosuna konvülsiyonların eklenmiş olduğu durumdur. Anne mortalitesini önemli oranda arttırmaktadır. Gebelikte saptanan hipertansiyon etyolojik açıdan farklı iki gruba ayrılır. Birincisi gebeliğin neden olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum sonrasında normale dönen "**Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon**", ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce de mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden "**Kronik hipertansiyon**" dur. Kronik hipertansiyonda mevcut hipertansiyonun tedavisi ön planda iken, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda kan basıncı yüksekliği altta yatan organik patolojinin derecesinin göstergesidir ve tedavisi gebeliğin uygun zamanda sonlandırılmasıdır.

2.1.2. Gebelik (Gestasyonel) Hipertansiyonu

Gestasyonel hipertansiyon, 20. gebelik haftasından önce normotansif olan gebede 6 saat arayla ölçülen kan basıncında sistolik basıncın 140 mmHg, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olup, proteinürinin gözlenmediği durumdur.

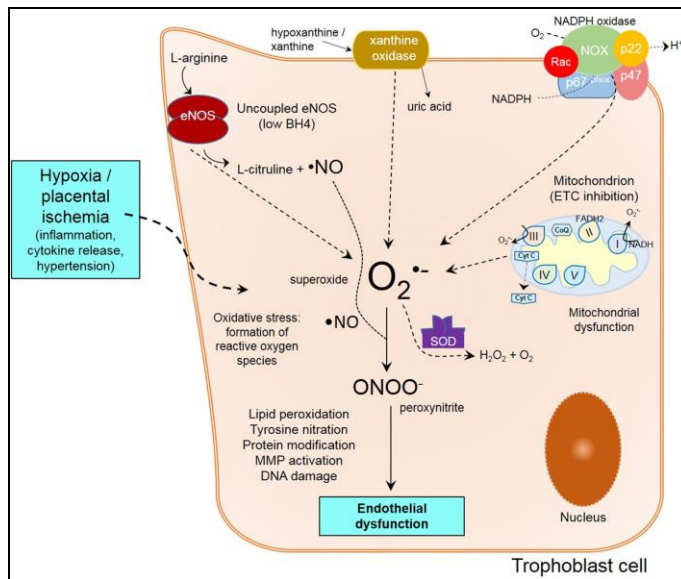
Gestasyonel hipertansiyon tanılı hastaların çoğu ilerleyen dönemlerde preeklampsi veya kronik hipertansiyon tanısı almaktadır. Preeklampsi gelişme riskinin yüksekliği (%15-25) nedeniyle preeklampsi bulgu ve semptomları açısından yakın takip edilmelidir. Preeklampsi oluşmaz ve maternal kan basıncı doğum sonrası 12. haftada normale dönerse gebeliğin geçici hipertansiyonu adını alır. Doğum sonrası 12. hafta sonrasında kan basıncı yüksekliği gözlenirse kronik hipertansiyon olarak adlandırılır. Sonraki gebelikte tekrarlama riski %25'dir.

2.1.3. Gebeliğin Oluşturduğu Hipertansiyon, Preeklampsi

Yirminci gebelik haftasından önce proteinürisi olmayan hipertansif gebede yeni başlayan patolojik proteinüri (≥ 500 mg/gün) veya hipertansif gebede 20. gebelik haftasından önce proteinüri varlığı ile karakterizedir.

2.1.4. Preeklampsi

Preeklampsi, çoğunlukla nullipar kadınlarda gözlenir ve 20. gebelik haftasından önce normotansif olan gebelerde 6 saat arayla ölçülen sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve yeni başlayan patolojik proteinüri (≥ 500 mg/gün) varlığı ile tanımlanır.



Şekil 1. Preeklampsi etyopatogenezinin şematik gösterimi(11)

Genç nulliparite ve ileri yaş multiparite, siyah ırk, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, obezite, obstetrik öyküde preeklampsi varlığı, diabetes mellitus, renal hastalık, kollajen doku hastalığı, antifosfolipid antikör sendromu, hidatiform mol, ailede preeklampsi veya eklampsi öyküsünün olması preeklampsinin başlıca risk faktörleridir.

Etiyopatogenezi

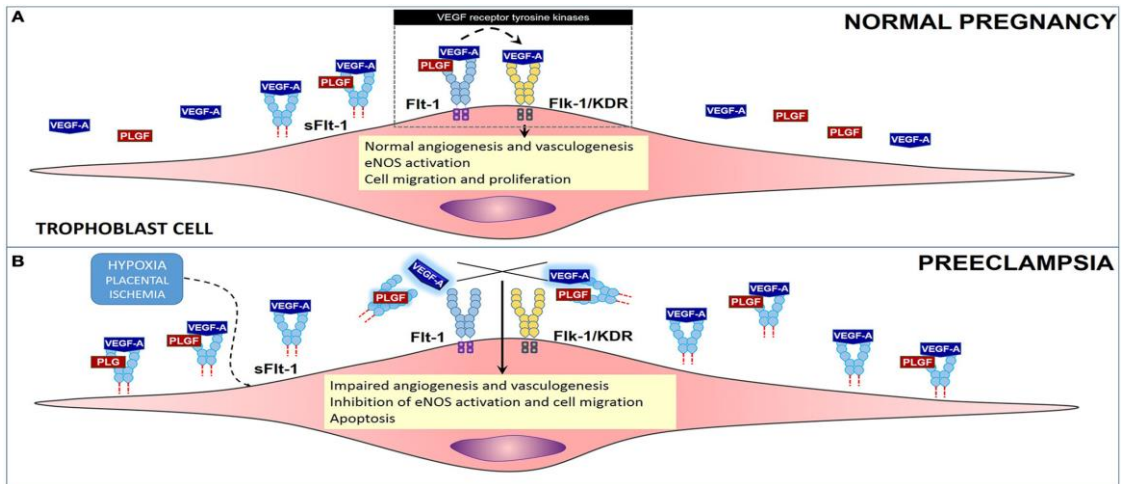
Plasentada anormal trofoblastik vasküler invazyon, maternal (plasental) ve fetal dokular arasındaki immünolojik farklılıklar, gebeliğin getirdiği kardiyovasküler ve enflamatuvar değişikliklere maternal uyumsuzluk ve genetik faktörler rol oynamaktadır.

Maternal vasküler endotel hasarı preeklampside temel rol oynamaktadır. Endotel hasarı sonucu subendotelyal kollajen açığa çıkar; bu durum da trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu tetikler. Trombositler tarafından vazokonstriktör ve agregan özelliği olan tromboksan A₂(TXA₂) salınımı artar. Tromboksan A₂ hakimiyeti hastalığın temel özelliklerinden olan vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olur. Artmış intravasküler basınç, hasarlı endotel ile birlikte intravasküler alandaki sıvının ekstravasküler alana kaçması sonucunda beyin, retina, akciğer, karaciğer ve ciltaltı dokusunda ödem ortaya çıkmasına neden olur. Hipertansiyon ve glomerüler endotel hasarı proteinüri oluşumunun nedenidir. Proteinüriye bağlı olarak intravasküler onkotik basınç azalması intravasküler sıvı kaybının artmasına yol açar. Hemokonsantrasyon kendisini artmış hematokritle gösterir. Endotel hasarının olduğu bölgede artan trombosit ve pıhtılaşma faktörleri kullanımı trombositopeni ve yaygın damariçi pıhtılaşmaya (DİK=Dissemine İnvasküler Koagülasyon) neden olur. Koagülasyon kaskadı sonrasında oluşan fibrin monomerleri mikrovasküler yapıda birikerek mikroanjiyopatik hemoliz ve buna bağlı laktat dehidrogenaz düzeyinde artışa yol açar. Serebral ödem, vazokonstriksiyon ve kapiller endotel hasarı; hiperrefleksi, klonus, konvülsiyon ve serebral kanamaya neden olabilir. Hepatik ödem ve hepatik iskemi; hepatosellüler hasar, serum transaminaz ve laktat dehidrogenaz düzeyinde artış oluşturur. Hasarlı endotelden intravasküler sıvı kaybı pulmoner ödem yapabilir. Retinada vazkonstriksiyon ve ödem; görme bozuklukları ve retina dekolmanına neden olabilir.

Gebeliğin ilk trimestresinde non-villöz endovasküler göçmen trofoblastlar maternal spiral arteriyollerin desidual bölümüne invazyon yaparak medial elastik kas dokusunu hasarlandırır ve adrenerjik denervasyon oluşturur. Arteriyol duvarı fibrinoid

bir materyal ile yer değiştirir. İkinci trimestrede endovasküler trofoblastik invazyon dalgası spiral arteriyollerin miyometriyal bölümünün kas tabakasına yönelir. Sonuçta çapı artmış, ince duvarlı düşük dirençli vasküler yapının oluşması uteroplaster kan akımında artış sağlar.

Preeklampsi gelişen hastalarda ilk endovasküler trofoblast invazyon dalgası tam olmayabilir ve ikinci dalga izlenmeyebilir. Buna bağlı olarak spiral arteriyollerin miyometriyal bölümünde tunika media hasarı ve adrejeneryik denervasyon oluşmaması, ilerleyen haftalarda plasental hipoksiye yol açacak muskuloelastik yapı ve endojen vazokonstrüktörlere yanıt verme yeteneğinin devamına yol açar. Plasental hipoksiye bağlı spiral arteriyollerin miyometriyal bölümünde ve çevre dokularda damar duvarı hasarı, plazma içeriğinin damar duvarına eksüdasyonu, myointimal hücre proliferasyonu ve fibrinoid nekroza neden olur. Myointimal hücrelerde ve ardından makrofajlarda lipid birikimi oluşması aterosklerozdaki değişikliklere benzemektedir. Lipid depolanması, spiral arteriyol lümenlerinin daralmasına yol açarak plasenta infarktlarına neden olur. Plasentadaki azalmış perfüzyon ve hipoksi, plasental faktörlerin sistemik salınımını tetikler; bu durum da sistemik enflamatuvar yanıtı neden olur. Sistemik enflamatuvar yanıt, lökositlerin aşırı aktivasyonu, tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ve interlökin (IL) gibi sitokinlerin artışıyla karakterizedir. Bu mediatörler maternal endotel hücre hasarına, nitrik oksit üretiminde değişikliğe ve prostaglandin üretiminde bozulmaya neden olur. Serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, kendi kendine artış gösteren lipid peroksit oluşumunu tetikleyerek, preeklampsi etyopatogenezinde rol oynayan oksidatif strese katkı sağlamaktadır.



Şekil 2. İmplantasyon ile başlayan plasentasyon sürecinde normal ve preeklampside rolü olan faktörlerin şematik gösterimi (11)

Gebeliğin ikinci trimestresinden itibaren fetal perfüzyon suboptimaldır. Artan fetal ve plasenter oksijen gereksinimine bağlı olarak, klinik bulgular sıklıkla üçüncü trimestrede ortaya çıkmaktadır.

Preeklampsi derecesine göre **hafif ve ağır olmak üzere ikiye** ayrılır:

Anne ve fetus üzerine etkisi göz önüne alındığında, gebelik hipertansiyonu ve hafif preeklampsi “**Hafif Grup**”; gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon, ağır preeklampsi ve eklampsi ise “**Ağır Grup**” olarak değerlendirilebilir.

Tablo 1. Hafif ve Ağır Preeklampsi de Klinik Tablonun Kıyaslanması

HAFİF PREEKLAMPSİ	AĞIR PREEKLAMPSİ
Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg	6 saat arayla istirahat sonrası iki kez sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg
Proteinüri ≥ 500 mg/gün ve < 5 g/gün	24 saatlik idrarda 5 g veya üzerinde proteinüri veya 2 rastgele idrar örneğinde 4 saat arayla 3+ veya daha fazla proteinüri
Asemptomatik olabilir Genellikle maternal ve fetal bulgular, hastalığın derecesine bağlı olmakla birlikte hafif dir.	24 saatte 500 ml den az idrar çıkışı Persistan baş ağrısı ve serebral-vizüel bulgular Eklampsi Persistan epigastrik ağrı Trombositopeni 100 binin altında Mikroanjiopatik hemoliz Artmış serum transaminaz düzeyleri (bozulmuş karaciğer fonksiyonları) Pulmoner ödem, solunum güçlüğü İntrauterin gelişme geriliği Oligohidramniyos, fetal hipoksi bulguları

2.1.5. Kronik Hipertansiyon, Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi (Süperempoze preeklampsi)

Kronik hipertansiyon, gebelik öncesinde, gebeliğin ilk 20 haftasında veya doğum sonrası 12. haftadan sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri olması ile tanımlanır.

Kan basıncı gebeliğin ilk yarısında fizyolojik değişikliklere bağlı azalarak gebeliğin ortasında en düşük değerine ulaşır, üçüncü trimestre sonunda gebelik öncesi değerlerine geri döner. Bu nedenle kronik hipertansiyonlu gebelerde kan basıncı ikinci trimestrede normal olabilir.

Kronik hipertansiyonlu gebelerde görülebilen komplikasyonlar; süperempoze preeklampsi, fetal büyüme ve gelişme geriliği, preterm doğum ve ablasyo plasentadır. Maternal kan basıncı ne kadar yüksek seyrederse bu komplikasyonların gelişme oranı o denli artar. Kronik hipertansiyon zemininde gelişmiş olan preeklampsi ağır preklampside daha ağır seyredebilir. Bu hususa dikkat edilmelidir.

2.1.6. Eklampsi

Preeklampşik gebede yeni başlayan ve başka bir nedeni tespit edilemeyen grand mal konvülsiyon görülmesidir. Konvülsiyonların doğum eyleminden önce, sonra veya doğum eylemi sırasında gerçekleşmesine bağlı olarak eklampsi sırasıyla antepartum, postpartum veya intrapartum olarak adlandırılır. Eklampsi en çok son trimestrede görülür ve terme yaklaştıkça sıklığı artar. Eklampşik konvülsiyonlar sonucunda maternal hipoksi, hiperkarbi ve laktik asidemi gelişir. Bu durum da, fetal bradikardi ve hipoksiye yol açar.

Konvülsiyonlar; serebral kanamaya, nörolojik sekellere, retina dekolmanına, psikoza ve hatta yaşam kaybına neden olabilir. Bu nedenle konvülsiyon geçiren bir gebede doğum gerekçeleşinceye kadar ve hatta doğum sonrasında konvülsiyon profilaksisi yapılmalıdır(35,78).

2.2. GEBELİKTE DİYABET TİPLERİ VE “GESTASYONEL DİYABET”

Diyabetin prevalansı, yaşam tarzı değişiklikleri ve obezite nedeniyle günden güne artış göstermektedir. Prevalansdaki bu artış gebe kadınları da etkilemektedir. Gebelik öncesi diyabet tüm gebelerin %1’inde gözlenirken, ilk kez gebelikte fark edilen veya gebelikte başlayan glukoz toleransı olarak tanımlanan “gestasyonel diabetes mellitus” (GDM) yada gebelik diabeti (GDM) gebelerin % 3-7’inde görülmektedir.

Diyabetik gebeler ile diabeti olmayan gebeler karşılaştırıldığında; doğum travmaları, makrozomi, konjenital anomaliler, gebelik kayıpları, fetal ölüm ve neonatal sorunların diyabetik gebelerde 2-3 kat arttığı görülmektedir. Maternal ve fetal-neonatal bu komplikasyonları önlemek için bu hastalığı gebelikte taramak ve mutlaka tedavi etmek gerekmektedir.

The American Diabetes Association (ADA) tarafından diyabet dört klinik tipe ayrılmıştır:

- 1) Diabetes Mellitus Tip 1 (T1 DM) : Pankreastaki BETA hücrelerinin tahrip edilmesi sonucu insülin yetersizliği
- 2) Diabetes Mellitus Tip 2(T2 DM) : İnsülin direnciyle birlikte insülin sekresyonunda defekt
- 3) Diğer Spesifik Diyabet Tipleri:
 - a) Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektler
 - b) İnsülin aktivasyonundaki genetik defektler
 - c) Ekzokrin pankreas bezinin hastalıkları (kistik fibrosis, kronik pankreatit gibi)
 - d) Genetik sendromlar (Down, Turner, Klinefelter sendromu gibi)
 - e) İlaçlar ve kimyasal nedenli (AIDS tedavisi, organ transplantasyonu)
- 4) Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM): Gebelik seyri esnasında tanı almış diyabet, tip 2 diabet ile benzerlik gösteren diabet türüdür.

Amerikan Diyabet Cemiyeti'ne göre (The American Diabetes Association "ADA") gebe olmayanlarda diyabet tanısı koymak için dört kriter belirlenmiştir:

-HbA1c' nin %6.5 ve üzerinde olması

-Açlık kan glukozunun 126 mg/dl veya üzerinde olması. Açlık en az 8 saat boyunca kalorili hiçbir gıdanın alınmaması olarak ifade edilir.

-100 gramlık Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde olması.

-75 gr OGTT tarama ve tanı amaçlı kullanılan bir testdir. Kan şekerinin 1. saatte 155 ve 2. saatte 180 mgr olması diyabet tanısı koydurur. Test, Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization "WHO") tanımlandığı gibi yapılmalı ve testte glukoz yüklemesi için suda çözülmüş 75 mg/100 mL anhidroz glukoz kullanılır.

-Hipergliseminin klasik semptomlarıyla birlikte herhangi bir zamanda ölçülen kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL ve üzerinde olması. Klasik diyabet

semptomları poliüri, polidipsi, polifaji ve açıklanamayan kilo kaybı gibi belirtiler diyabeti düşündürmelidir.

2.3. DİABETES MELLİTUS TİP 1 (T1 DM)

Pankreasda Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinin tahrip olmasıyla insülin yetmezliği ve hiperglisemiyle seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. Genel popülasyonda yaklaşık %5-10 olgu T1 DM tanısı almaktadır.

Ada hücre otoantikoru, insülin otoantikoru, glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişmiş otoantikor(GAD2) ve tirozin fosfataza karşı gelişmiş otoantikorlar beta hücrelerindeki harabiyeti gösteren belirteçler olarak kullanılmaktadır.

Hastalığın genetik zemini olmasıyla birlikte çevresel etmenlerden etkileşimle de ortaya çıkabilmektedir. Tip 1 diyabetli hastalar çalışma grubumuza dahil edilmemiştir.

2.4. DİABETES MELLİTUS TİP 2 (T2 DM)

İnsülin duyarlılığı ile insülin arasındaki dengenin kaybolması sonucu ortaya çıkmaktadır. Azalmış insülin duyarlılığı ve yetersiz insülin salınımı dolaşımda glukoz seviyesinin arttırmakta ve yağ dokusunda lipolizi baskılamaktadır. İnsülin duyarlılığının azalmasına yol açan predispozan faktörler obezite, sedanter yaşam tarzı, aile öyküsü ve genetik, puberte, ileri yaş ve bazı obstetrisyenlere göre gebelikte oluşan hormonal değişiklikler sayılabilir. Obezite, özellikle santral obezite en önemli risk faktörüdür.

Obezite hepatik metabolik fonksiyonları etkileyerek (hepatik steatoz yani viseral obezite yaparak) sitokinleri ve enflamasyon faktörlerini tetikleyerek insülin direnci artışına neden olmaktadır.

Amerikan Diyabet Cemiyeti'ne göre (The American Diabetes Association "ADA") gebe olmayanlarda prediyabet tanısı koymak için 3 kriter belirlenmiştir :

- HbA1c'nin %5.7-6.4 olması
- Açlık kan glukozunun 100- 125 mg/dL arasında olması
- Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat kan glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL arasında olması

2.5. GEBELİK DİYABETİ “GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS” (GDM)

Gebelik seyri esnasında tanı almış diyabet olmakla birlikte fizyopatolojisi tip 2 diyabete benzemektedir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında yetersiz insülin salınımı ve artmış insülin direnci ortaya çıkmaktadır. Gestasyonel diyabet farklı toplumlarda tüm gebeliklerin %3-25’inde görülmektedir. Gestasyonel diyabet , bazı etnik gruplarda ve insülin direnci artmış üreme çağındaki obez kadınlarda, tip 2 diyabet için prekürsör rol üstlenmektedir.

Gestasyonel diyabet tanısı koymak perinatal komplikasyonlar ve uzun dönemde gelişecek sekeller için oldukça önemlidir.

Uluslararası Gebelik ve Diyabet Çalışma Grupları Birliği (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups “IADPSG”) gestasyonel diyabet tanısı için kriterler belirlemiştir (72,73,74).

Tablo 2. Gebelik Diyabeti tanı kriterleri (IADPSG)

Glukoz ölçümü	Glukoz Konsantrasyon Eşiği	HAPO Grubunda Kümülatif Eşik Değer %
Açlık Plazma Glukozu	92 mg/dL (5.1 mmol/L)	8.3
1.SaatPlazma Glukozu	180 mg/dl (10.0 mmol/L)	14
2.SaatPlazma Glukozu	153 mg/dl (8.5 mmol/L)	16.1

Gebelere 75 mg oral glukoz tolerans testi uygulanmış ve gestasyonel diyabet için bu değerler eşik değer olarak belirlenmiştir.

Gestasyonel diyabet için risk değerlendirilmesi, henüz diyabet tanısı almamış tüm kadınlara ilk prenatal ziyarette yapılır. Açlık plazma glukozu, HbA1c ve rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Eğer açlık plazma glukozu 126 mg/dL veya üzerindeyse, HbA1c %6.5 veya üzerindeyse ve randomize plazma glukozu 200 mg/dL veya üzerindeyse bu aşikar diyabet olarak adlandırılır. Açlık plazma glukozu 92-126 mg/dl arasındaysa bu gestasyonel diyabet olarak adlandırılır. Açlık plazma glukozu 92 mg/dL’nin altındaysa 24. haftadan 28. haftaya kadar 75 mg oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır.

Tablo 3. Gebelik Diyabeti İçin Risk faktörleri (VKİ: Vücut Kütle İndeksi)

GDM için Düşük Risk Grubu	GDM için Yüksek Risk Grubu
Yaş < 25 Diyabet öyküsü olmamalı Gebelik öncesi kilo normal Gebelikte kilo alımı normal Kötü obst. öykü olmamalı Anormal glukoz testi olmamalı Açlık kan şekeri normal <95	GDM %68 tekrar ve ailede DM öyküsü İleri yaş, <30, etnisite (hint, arap) Obezite VKI > 27-30 Açıklanamayan fetal ölüm, zor doğum Makrozomik bebek , polihidramnios Diğer endokrin bozukluklar, AKŞ >95 , glikozüri Polikistik over sendromu

American College of Obstetricians ve Gynecologists (ACOG) ve American Diabetes Association (ADA) 2 basamaklı tanı testini desteklemektedir: 24. haftadan 28. haftaya kadar 50 mg glukoz tolerans testi yapılır; açlık ve tokluk olmak üzere iki örnek alınır; 1.saat plazma glukoz düzeyi 135mg/dL veya üzerinde ya da 140 mg/dL üzerindeyse hastaya 3 saat süreli 100 mg oral glukoz tolerans testi uygulanır.

Tablo 4. Gestasyonel Diyabet Tanısında 100 g OGTT Kriterleri(74)

Gestasyonel Diyabet için değerlendirme	100 mg glukoz yüklemesi sonrasında plazma glukoz düzeyi
Açlık Plazma Glukozu	95 mg/dl (5.3 mmol/l)
1.Saat Plazma Glukozu	180 mg/dl (10.0 mmol/l)
2. Saat Plazma Glukozu	155 mg/dl (8.6 mmol/l)
3. Saat Plazma Glukozu	140 mg/dl (7.8 mmol/l)

Gebelikte diyabetin hem maternal hem de fetal komplikasyonları vardır:

Maternal komplikasyonlar

Diyabetik annelere bakıldığında hipertansiyon, preeklampsi, sezaryenle doğum, erken doğum ve maternal mortalite gibi durumlar non-diyabetik gebelere göre daha sık karşımıza çıkmaktadır. Özellikle tip 1 diyabette retinopati, nefropati (nedeni tam anlaşılacakla birlikte kontrolsüz diyabet, diyabetle birlikte hipertansiyonun olması ve genetik nedenlere bağlı olarak ortalama 5 yıl içinde diffüz glomerüloskleroz şeklinde kendini gösterir) ve kardiyovasküler hastalıklar (kronik hipertansiyon, gestasyonel

hipertansiyon ve aterosklerotik- iskemik kalp hastalıkları) mortalite ve morbidite için ciddi risk teşkil etmektedir. Annede görülebilecek komplikasyonlar diyabetin süresi ve kan şekeri kontrolü ile yakından ilgilidir.

Fetal Komplikasyonlar

I-Gebelik Kayıpları: Tekrarlayan spontan düşüklerin oranı özellikle kan şekeri regülasyonu kötü olan pregestasyonel diyabetli kadınlarda normal popülasyona göre oldukça sıktır. Prekonsepsiyonel dönemde iyi kan şekeri profili ve HbA1c düzeyi bu oranı düşürmektedir

II-Fetal Konjenital Malformasyonlar: Prekonsepsiyonel dönemde aşırı diyabeti olan kadınlarda anomali görülme sıklığı topluma kıyasla %1-2 oranında daha fazladır. Hiperglisemi embriyolojik gelişimi etkilemektedir. Embriyolojik glukotoksitide en büyük rolü glukoz transporter olan GLUT-2 oynanmaktadır. Diyabetik teratojenitede oksidatif stres, artan lipid peroksidasyonu ve azalan antioksidatif mekanizmanın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Kısacası fetal anomaliler özellikle embryogenez döneminde mevcut olan hipergliseminin tetiklediği oksidatif stres sonucu oluşmaktadır. Bu itibarla iyi kontrol edilemeyen Tip 1 diyabetli gebelerde anomali riski artmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde, gebelik öncesinde mutlaka öglisemi sağlanacak şekilde kan şekeri regülasyonu yapılmalıdır (Açlık <95 mg/dL, 1. saat tokluk \leq 140 mg/dL ve 2. saat \leq 120 mg/dL altında olacak şekilde kan şekeri regülasyonu yapılmalıdır). Ögliseminin sağlanması anomali oluşma riskini sağlıklı gebe düzeyine indirmektedir.

Tablo 5. Tip 1 Diyabette Kan şekeri düzeyine bağlı Anomali Oluşma riski

Anomali	Yaklaşık göreceli risk	Risk yüzdesi
Tüm kardiyak defektler	18	8.5
Tüm santral sinir sistemi anomalileri	16	5.3
Anensefali	13	
Spina bifida	20	
Diğer anomaliler (renal, gastro-intestinal sistem)	8	18.4

III-İntrauterin gelişme geriliği: Genellikle diyabet ve gebelikte görülmez, ancak vaskülopati ile komplike olan diyabetiklerin bebeklerinde görülebilir.

IV-Fetal makrozomi: Fetal organogenez esnasında annedeki glukoz plasentadan fetusa geçer, fakat insülin plasentadan geçemez. Fetus, hiperglisemiye kompanse etmek için insülin salınımını artırır. İnsülin ve insülin benzeri faktörler fetus için anabolik hormonlardır; anormal büyüme ve gelişmeye neden olurlar. Geniş abdominal çevre, normal kafa çevresi ve iskelet gelişimi ile orantısız artmış ciltaltı yağlanma ve viseromegali (ventriküller septum hipertrofisi gibi) vardır. Literatürde 4250 gr ve üzeri makrozomi olarak adlandırılmakta; normal doğumda omuz distozisi, brakial pleksus paralizisi ve klavikula-humerus kırıkları gibi ciddi riskleri beraberinde getirmektedir.

Neonatal dönemde de polistemi-hiperviskosite, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, solunum zorluğu sendromu ve hipertrofik konjestif kardiomyopati gibi ciddi komplikasyonları açısından izlenmelidir.(35,78)

2.6. FETAL GELİŞME GERİLİĞİ (FGG)

Potansiyel büyümesini yakalayamamış veya ultrasonda gebelik haftasına göre tahmini ağırlığı 10. persantil altında olan fetusu tanımlamak için kullanılır. Fakat her suboptimal büyümeyi fetal gelişme geriliği olarak tanımlamak doğru olmaz. Patolojik gelişme geriliğinde, gebelik seyrinde fetal gelişimde yavaşlama ve yavaşlamanın giderek artmasına ek olarak plasental dolaşımda direnç artışı ile başlayan oligohidramniyos ve fetal asfiksi gibi patolojik bulguların oluşması beklenir.

Fetal gelişme geriliği, prematürüteden sonra perinatal mortalite ve morbidite nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Neonatal ölümlerin %50'si, intrauterin kayıpların %30'u ve doğum eyleminde gelişen fetal asfiksisinin %50'si fetal gelişme geriliği kaynaklıdır. Tüm yaşamı etkileyen kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve nörolojik hastalıkların da oluşumunu kolaylaştıran bir patolojidir.

Fetal gelişme geriliği sorunun ortaya çıkış zamanına göre simetrik ve asimetric olabilir. Simetrik gelişme geriliği, erken başlangıçlı olup iskelet sistemi gelişimini de etkileyerek biparietal çap (BPD) ve abdominal çevre (AC) nin geri kalması ile karakterizedir; asimetric gelişme geriliği ise geç dönemde ortaya çıkan iskelet sistemi ve biparietal çapın normal olduğu fakat abdominal çevrenin geri kaldığı durumdur.

Maternal vasküler hastalıklar, uteroplental perfüzyonu azalttığı için intrauterin gelişme geriliğinin %25-30 'undan sorumludur. Normal fetuslarda maternal vasküler hastalık en önemli intrauterin gelişme geriliği nedenidir. Erken başlangıçlı ağır preeklampsi ile birlikte kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi fetal gelişimi kısıtlayan önemli maternal etkenlerdir (7835).

Patogenez

1. Fetal büyüme potansiyelinin azalması: Genetik ve kromozomal nedenler, toksik ve teratojenik etkenler ve enfeksiyonlar büyüme potansiyelini azaltır. Etkileri konsepsiyonla başlar, embriyogenezde sürer. Kızlar erkeklere göre daha hafiftir. Her ekstra X kromozomu fetal ağırlığı 250-300 gr düşürmektedir.

2. Uteroplental yetmezlik: Genellikle plasental mikrosirkülasyon yetersizliği sonucu oluşur. Uteroplental kan akımında direnç artmıştır. Oluşum zigotun yuvalanmasıyla başlar, etkilerinin ortaya çıkışı ikinci trimestre sonrasındır. Ana patoloji, tersiyer villus arteriyollerinin azalmasıdır. Bu azalma, arteriyol formasyon eksikliği plasental mozaisizm ya da mevcut arteriyollerin sonradan trombozu neticesinde oluşmaktadır. Genellikle asimetric IUGG nedenidir. Primiparite, plasenta yapışma anomalileri, preeklampsi, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, SLE, diyabet, nefropati ve postterm gebelik uteroplental yetmezlik nedenleridir (78).

3. Maternal kötü beslenmeye bağlı fetal beslenme bozukluğu: Anemi, özellikle hemoglobin değerinin 6 gr/dL'nin altına düşmesi, metabolik bozukluklar, sigara kullanımı, kronik alkolizm, madde bağımlılığı, sosyo-ekonomik şartların kötü olması sonucu ortaya çıkmaktadır.(35,78)

Tablo 6. Fetal gelişme geriliği nedenleri(35)

Plasental Yetmezlik	Anormal Plasentasyon	Plasenta Anomalileri	Fetal Enfeksiyon	Genetik Faktörler Diğer	
Açıklanamayan MSAFP yüksekliği Preeklampsi Antifosfolipid antikor sendromu	Diyabet Kalp Hastalıkları Hipertansiyon Nefropati Tiroid Hastalıkları Karaciğer yetmezliği Otoimmün hast AFAS Trombofili	Plasenta Previa Pl infarktüsleri Pl. Sirkumvallata Pl akreata Pl hemanjiom	CMV Toksooplazma Herpes Sifiliz Rubella	Trizomi 13,18,21 Triploidi Turner Send.	Fenilketonüri Sigara Alkol Madde bağımlılığı Çoğul Gebelik Sosyoekonomik düzey Stres ve şiddet Ağır Metaller

2.7. SPONTAN ABORTUS

Spontan abortus gebeliğin en yaygın komplikasyonudur ve gebeliğin 20. haftadan önce sonlanması ve/veya 500 gramdan küçük fetus kaybı olarak tanımlanmaktadır. Spontan abortuslar da gebeliğin bir vasküler komplikasyonudur. İlk trimestrede gerçekleşen spontan abortusların %50'sinde anormal karyotip mevcuttur. Diğer nedenler nadir gözlenmekle birlikte; enfeksiyonlar, anatomik defektler, endokrin patolojiler, immunölojik faktörler ve toksik maddeye maruz kalmadır.

Tekrarlayan gebelik kaybı: Yirminci gebelik haftası öncesinde, ardarda 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı, sıklıkla nedeni belirlenmeksizin, çiftlerin %5 kadarını etkiler. Sonraki gebeliklerde sağlıklı bebek sahibi olma olasılığı altta yatan nedene ve düşük sayısına bağlıdır.(78)

Düşük Nedenleri

Genetik hatalar (anöplöidiler “trizomiler”, dengeli translokasyonlar, kromozom insersiyon anomalileri, delesyon ve inversiyonları)

Uterus ve serviks anomalileri (doğumdal uterus anomalileri, servikal yetmezlik, submüköz leiomyomlar, endometriyum polipleri, in utero DES'e maruz kalma sonucu oluşan malfomasyonlar ve Asherman sendromu)

Endokrin patolojiler (tiroid bozuklukları, hiperprolaktinemi, kontrolsüz diabetes mellitus, luteal faz defekti)

Enfeksiyonlar (toksoplazma, listeria, herpes, sitomegalovirus)

Trombofililer: Kalıtsal ya da edinsel trombofilik faktörler artmış venöz tromboembolizm riskine bağlı uteroplasental dolaşımda tromboza neden olarak preeklampsi, ablasyo plasenta, gelişme geriliği, fetal kayıp ve tekrarlayan düşüklere neden olabilir. Faktör 5 Leiden mutasyonu en sık görülen herediter trombofilidir. Yaklaşık olarak %5 oranında görülür. Protrombin G20210A gen mutasyonu genel popülasyonu yaklaşık %2-5 arasında görülür. Metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizmleri, homosistinemi, protein C ve protein S eksiklikleri diğer önemli trombofilik nedenleridir.

Antifosfolipid antikor sendromu, karakteristik klinik ve antifosfolipid antikorları varlığı (antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülan ve anti B2 glikoprotein -1 antikorları) ile tanımlanan otoimmün bir hastalıktır. Sistemik lupuslu hastaların %20 sinde gebelik kaybı görülür. Bu hastalarda kaybedilen gebeliklerden antifosfolipid antikorları sorumludur.(78,35)

Antifosfolipid antikorları tromboembolik olaylara (venöz ve arteriyel) zemin hazırlarken uteroplasental dolaşımın bozulmasına neden olarak fetal hipoksi, fetal kayıp, IUGG, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, preterm doğum ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olur.(35)

2.8. ERKEN MEMBRAN RUPTÜRÜ (EMR)

Aktif doğum eylemi başlamadan önce amniyonun ve koryonun kendiliğinden yırtılması (ruptüre olması) olarak tanımlanır; 37.gebelik haftasından önce preterm erken membran ruptürü terimi kullanılır.

İntrauterin enfeksiyonlar erken membran ruptürü için belirgin risk faktörüdür. Erken membran ruptürü ve erken doğum öyküsü, servikal yetmezlik, polihidramnios, çoğul gebelik, travma, fetal malformasyonlar, geçirilmiş konizasyon ve amniyosentez diğer risk faktörleridir.

En önemli komplikasyonları koryoamniyonit, plasenta dekolmanı ve kordon prolapsusudur.

Koryoamniyoyitte NADP(H) oksidaz aktivitesi artar. Bu durum plasentadan COX-2 (siklooksigenaz-tip 2) enziminin salinimi arttirarak prostaglandin E2 sentezine neden olur. Amniyotik membranlarda metalloproteinaz adı verilen bir grup endopeptidaz grubu enflamasyonu baslatarak oksijen radikalleri arasındaki dengeyi bozar. Bu bakış açısı ile erken mebran ruptürü de gebeliğin vasküler komplikasyonu olarak ele alınabilir. (78,35).

2.9. ERKEN DOĞUM TEHDİDİ (EDT)

Erken doğum tehdidi 20.gebelik haftası sonrası ile 37. gebelik haftası tamamlanmadan önceki dönem arasında servikste ilerleyici silinme ve açılmaya yol açan, yeterli güç ve sıklıktaki kontraksiyonların varlığı olarak tanımlanır. Doğum eyleminin 34-36. haftalar arasında olması geç preterm eylem olarak adlandırılır ki bu tüm preterm eylemlerin %70-75 'ini oluşturur. Tokografik olarak 20 dakikada 4 veya daha fazla veya 60 dakikada 8 veya daha fazla kontraksiyonların varlığı, serviksin açıklığının 1 cm den fazla olması ve servisin silinmesinin %50'den fazla olması prematür eylemi gösterir. Preterm doğum görülme sıklığı %6-12 arasında değişmektedir. Etiyolojide en sık neden idyopatik spontan prematür doğumdur. Sosyoekonomik koşulların düşük olması, uterus ve servikse ait nedenler (müllerian anomali,servikal yetmezlik, miyom, çoğul gebelik, polihidramniyos), enfeksiyon (intrauterin enfeksiyon ve bakteriyel vaginozis), maternal sistemik hastalıklar, önceki gebelikte preterm doğum abortus hikayesi olması, madde bağımlılığı ve sigara kullanımı etiyolojide rol oynamaktadır.

Erken doğuma neden olabilecek faktörler

İatrojenik erken doğum

Medikal hatalar

Maternal nedenler: Sistemik hastalıklar

Önemli obstetrik olmayan abdominal patolojiler

Ağır preeklampsi ve eklampsi

Travma

Sigara ve madde kullanım

Uterusa ait nedenler: Malformasyonlar

Akut over torsiyonu

Büyük miyomlar

Desiduitis, desidual tromboz ve hemoraji

İdyopatik uterin aktivite

Plasental nedenler: Plasenta dekolmanı

Plasenta previa

Marjinal sinüs ruptürü

Geniş koryoanjiyoma

Amniyotik sıvıya ait nedenler : Membranları intakt olan oligohidramniyos

Koryoamniyotik membranların erken rüptürü

Polihidramniyos

Subklinik intramniyotik enfeksiyon

Klinik koryoamniyonit

Fetal nedenler : Fetal malformasyonlar

Çoğul gebelikler

Fetal hidrops

Fetal gelişme geriliği

Fetal distres ve fetal ölüm

Servikal nedenler : Servikal yetmezlik

Servikal kısıalma

Akut servisit ya da vajinit

Fizyopatolojisi net bilinmemekle birlikte tetikleyici faktörlerin (enflamasyon, stres, uteroplazental iskemi, hemoraji) hücrel veya humoral immüniteyi uyardığı, lokal mediatörlerin salınımını arttırdığı veya azalttığı ve metalloproteinazları oksidatif stres yaratan mediatörleri uyardığı bunun sonucu da prematür eylemin başladığı düşünülmektedir(21) Preterm eylem bebeklerde neonatal mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır. Respiratuar distres sendromu, intrakraniyal kanama, nekrotizan

enterokolit ve sepsis gelişme riski term bebeğe oranla 1,5-2 kat daha fazladır; bu durum mortalite ve morbitenin artışının ana nedenidir(78).

2.10. GEBELİKTE İNTRAHEPATİK KOLESTAZ

Safra asitlerinin tam temizlenememesi sonucu plazmada artışı ve bilirubin, AST, ALT, GGT ve alkalen fosfataz düzeyi artışı ile karakterize olan özellikle 2.trimestrede kaşıntı ve ikterle ortaya çıkan patolojidir. Nedeni tam bilinmemekle birlikte genetik duyarlılığı olan kadınlarda meydana gelme olasılığı yüksektir. Plazma östrojen yüksekliği, sülfatlanmış progesteron metabolitlerinin sekresyonundaki azalmanın rolü olabilir. Kolestazda LDL yükselmesi HDL düşüşü görülmektedir. Oksidatif stres belirteçlerinden 8-izo-PGF2 alfanın kolestazda azaldığı gözlenmiş olup lipid peroksidasyonunda hasara neden olduğu görülmüştür. Böylelikle oksidatif stresin ortaya çıkmasında bir etkidir(36). Safra asitleri fetal myokarda çöküp kalbin kontraksiyon yeteneğinin bozulmasına yol açarak anne karnında fetal kayıplara sebep olabilir.(7836).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe ve Perinatoloji Polikliniklerine başvuran gebeler üzerinde yapılmıştır.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'na sunulan çalışma için etik kurul onayı alındı (Karar N; A-20 / 2015). Hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak, hepsine dosya düzenlendi. Hastalar bilgilendirilerek onam belgesi imzalatıldı ve doğuma kadar izlendi.

Diabetes mellitus tip1 ve tip2, nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı, kronik hipertansiyon, VKİ 30 veya üzerinde olanlar, tiroid hastalığı ve hiperlipidemisi olan gebeler ve lipid metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olan gebeler çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Çalışmaya 212 gebe ile başlanmasına rağmen, izlem kriterlerini tamamlayan 92 olgu ile bitirildi. Olgulardan her üç trimestrede (12-18., 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında) istenen rutin gebelik tetkiklerine total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL eklendi; okside LDL(oxLDL) ve solubl lektin benzeri okside LDL (sLOX-1) düzeyleri için 5 ml maternal serum toplandı, analiz edilinceye kadar -80 C°de saklandı.

Preeklampsi tanısı, gebeliğin 20. haftasından sonra 15 dakika dinlenmeyi takiben en az iki ölçümde tansiyonun $\geq 140/90$ mmHg üzerinde olması ve /veya tansiyon yükselmesi ile birlikte idrarda 500 mg/gün'den fazla prateinüri varlığında koyuldu. Gebelik diyabeti tanısı, 24-26. gebelik haftalarında 75 gr glukoz yükleme testi yapılan olgularda (açlık kan şekeri ≥ 92 mg/dL, 1. saat glukoz düzeyi ≥ 180 m/dL, 2.saat ≥ 153 mg/dL) belirtilen değerlerden ikisinin varlığında koyuldu. Saptanan diğer obstetrik komplikasyonların tanısı literatürde belirtilen güncel ve fikir birliğine varılmış olan kriterlere göre yapıldı.

Gebelik sonuçlarına ilişkin veriler, kliniğimizde doğurtulanlarda (n=63) kendi kayıtlarımızdan; tarafımızdan izlenip dış merkezde doğurtulanlarda ise (n=29) telefonla görüşülerek öğrenilmiştir.

Okside LDL düzeyleri enzim-bağlantılı immün sorbent ölçüm (ELISA) ticari analiz kiti (YH Bioresearch Laboratory, Shanghai, China, Kat. No: YHB2228Hu) ve sLOX-1 düzeyleri enzim-bağlantılı immün sorbent ölçüm (ELISA) ticari analiz kiti (YH

Bioresearch Laboratory, Shanghai, China, Kat. No: YHB2770Hu) kullanılarak Biyokimya Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Analizler, kit protokollerine uygun olarak gerçekleştirildi. Absorbans değerleri mikropate okuyucu ELX800 (Bio-Tek Instruments, Inc., Vermont, USA) kullanılarak 10 dakika içerisinde ölçüldü. Standart eğri çizilerek sonuçlar hesaplandı.

ELİSA yöntemi için gereken kitleler "İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri "fonu tarafından verilen destekle temin edilmiştir (Proje ID: 21588, Proje kodu: TTU-2016-21588).

Olgularımızın gebelik prognozu, **normal, gebelik diyabeti, preeklampsi ve diğer komplikasyonlar** olarak sınıflandırıldı.

Erken doğum, erken membran ruptürü, preeklampsi dışında ortaya çıkan fetal gelişme geriliği (FGG), gebelik kolestazi, preeklampsi olmadan gelişmiş oligohidramnyos, diyabet olmadan gelişen polihidramniyos **diğer komplikasyonlar** başlığı altında toplandı.

Sorunlu obstetrik prognoz saptanan olguların biyokimyasal verileri, gebeliği sorunsuz seyreden olgularımızın verileri ile karşılaştırıldı.

Çalışma verilerimizin istatistik değerlendirmesi SPSS-20 programı ile yapıldı. Olgularımızın total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve okside LDL (oxLDL) ve solubl lektin benzeri okside LDL (sLOX-1) 'nin her trimestredeki sonuçları non-parametrik Friedman ve tekrarlayan ölçümler (*repeated measures*) testi ile değerlendirildi. Normal prognoz, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve diğer komplikasyonlar gruplarını karşılaştırmada ANOVA ve Tukey HSD testleri; parametrik olmayan veriler için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Birinci trimestrede gestasyonel diyabet ve preeklaampsi gelişen olgularda oxLDL ve sLOX-1 optimal cut-off değerleri için ROC analizi ile ROC eğrisi çıkarıldı. P değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzu, Mart 2015- Ocak 2017 yılları arasında kliniğimiz gebe ve perinatoloji bilim dalı polikliniklerine başvuran ve yöntemde belirtilen biyokimyasal ölçümleri tamamlayan 92 olgu oluşturdu. Otuz dört olguda herhangi bir komplikasyon gelişmeden normal gebelik seyri izlendi; 27 olguda gebelik diyabeti; 17 olguda preeklampsi ve geriye kalan 14 olguda da erken doğum, erken membran ruptürü, oligohidramniyos, gebelik kolestazı gibi diğer komplikasyonlar gelişti. (Tablo 7).

Tablo 7. Gebelik prognozu dağılımı

Prognoz	Olgu sayısı	%
Normal gebelik	34	37
Gebelik diyabeti	27	29,3
Preeklampsi	17	18,5
Diğer komplikasyon grubu	14	15,2

Çalışma grubunun yaş ortalaması 30.11 olarak belirlendi (tablo 8) Gebelik prognozuna ilişkin total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, oxLDL ve sLOX-1 düzeylerinin yaşa bağlı anlamlı değişim göstermediği saptandı.

Tablo 8. Yaş dağılımı

Yaş Grubu	%
<25 yaş	%19,6
25-29 yaş	%38,2
30-34 yaş	%25,9
35-39 yaş	%14,2
40 yaş üzeri	% 2,2

Olgularımızın ortalama doğum haftası 37.9 ± 1.74 hafta (30-41), ortalama doğum tartısı $3206,8 \pm 457,32$ gr (1920-4300) olarak belirlendi. Normal prognoz grubunun ortalama doğum haftası 38.72 ± 1.03 hafta (37-41), ortalama doğum tartısı 3477 ± 408 gr (2760-4300) bulundu. (tablo-9) Preeklampsi grubunun ortalama doğum haftasının 36.6

± 2.9 hafta (30-40), ortalama doğum tartısının $2868,57 \pm 462$ gr (1920-3500), olduğu belirlendi (tablo-9). Gebelik diyabeti gelişen olgularda ortalama doğum haftası $38,18 \pm 1.25$ (36-40 gh) ve ortalama doğum kilosu 3102 ± 342 (2580-3800 g) olduğu saptandı (tablo-9).

Tablo 9. Obstetrik prognoz gruplarının yaş, doğum haftası, doğum tartısı ve doğum şekli dağılımı

Prognoz	Yaş m \pm SD (min-mak)	Ortalama Doğum Haftası m \pm SD (min-mak)	Ortalama Doğum Tartısı m \pm SD (min-mak)	Doğum Şekli	
				ND n (%)	C/S n (%)
Normal	29.38 \pm 4.67	38.73 \pm 1.03 (37-41)	3477 \pm 408 (2760-4300)	26.5	52.9
Preklampsi	28.70 \pm 5.93	36.6 \pm 2.9 (30-40)	2868 \pm 462 (1920-3500)	11.8	70.6
Gebelik diyabeti	32.62 \pm 4.98	38.18 \pm 1.25 (36-40)	3102 \pm 342 (2580-3800)	33.3	55.6
Diğer kompl.	28.78 \pm 4.62	37.58 \pm 0.99 (36-39)	3220 \pm 452 (2070-3700)	35.7	57.1

Olgularımızın % 37 ‘si vaginal yoldan doğurtulurken % 67.9 ‘una sezaryen uygulandı.

Grupta yer alan 92 olguya ait lipid profili düzeyleri ile birlikte “ox LDL” ve “sLOX-1” değerleri örnekleri topladığımız 12-18 (I. Trimestre), 20-24 (II. Trimestre) ve 28-32. (III. Trimestir) gebelik haftalarında saptanan değerler sırasıyla irdelendi.

Tablo 10. Çalışma grubunda trimestreye göre lipid profili, oxLDL ve sLOX-1 düzeyleri değişimi

Trimestre	HDL	LDL	Trigliserid	Total Kolesterol	oxLDL			sLOX		
	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	M	25p	75p	M	25p	75p
I	66,29 \pm 14,68	101,05 \pm 24,73	123,25 \pm 43,6	178,85 \pm 29,53	783,54	619,47	1499,77 #	1,07	0,82	1,67 δ
II	73,14 \pm 18,04 *	134,63 \pm 29,9 *	178,12 \pm 60,51 *	222,37 \pm 36,21 *	806	589,5	1438,25 #	1,08	0,86	1,98 δ
III	68,53 \pm 17,76	146,28 \pm 32,02 *	229,27 \pm 76,16 *	239,84 \pm 39,98 *	787,98	586,31	1444,01 #	1,01	0,72	2,32 δ

* p<0.001, # p>0.05 (0,927), δ p>0.05 (0.056)

Çalışma grubumuzda, ikinci trimestre ortalama HDL değerinin, ilk ve son trimestre değerine oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo-10), Ortalama LDL, trigliserid ve total kolesterol değerlerinin gebelik ilerledikçe arttığı kaydedildi.

Üçüncü trimestre LDL değerinin I. ve II. trimestre değerlerine göre, II. trimestre değerinin ise I. trimestreye oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. (Tablo-10) . Aynı düzey değişiminin trigliserid ve total kolesterol için de geçerli olduğu kaydedildi (Tablo-10). Trimestreler arasında 25. ve 75. persantil değerleri arasında ox-LDL ve s-LOX-1 değişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo-10).

Gebelik prognozuna göre yapılan ayırmda; normal seyir gösteren gebeler (normal prognoz) ile, preeklampsi, gebelik diyabeti ve diğer komplikasyonlar grubu gebeler arasında Anova ve Tukey testi ile yapılan değerlendirmede total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri açısından belirgin farklılık gözlenmemiştir. Ancak normal prognoz grubunda ikinci trimestre ortalama HDL düzeyinde anlamlı derecede artış kaydedildi (Tablo-11,12,13,14 ve Grafik -1).

Tablo 11. Prognoz gruplarında trimestreye göre HDL dağılımı

Prognoz	Normal		Gebelik Diyabeti		Preeklampsi		Diğer	
	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD
I.trimestre	<u>66,35</u>	<u>16,049</u>	<u>66,48</u>	<u>13,534</u>	64,82	15,237	<u>67,57</u>	<u>14,059</u>
II. trimestre	74,41	17,87	72,67	17,94	70,71	18,92	73,93	19,18
III. trimestre	<u>70,21</u>	<u>16,776</u>	68,93	16,429	<u>62,71</u>	<u>18,570</u>	70,79	21,694
p	<0,001***		>0,001		>0,001		>0,001	

Tablo 12. Prognoz gruplarında trimestreye göre LDL dağılımı

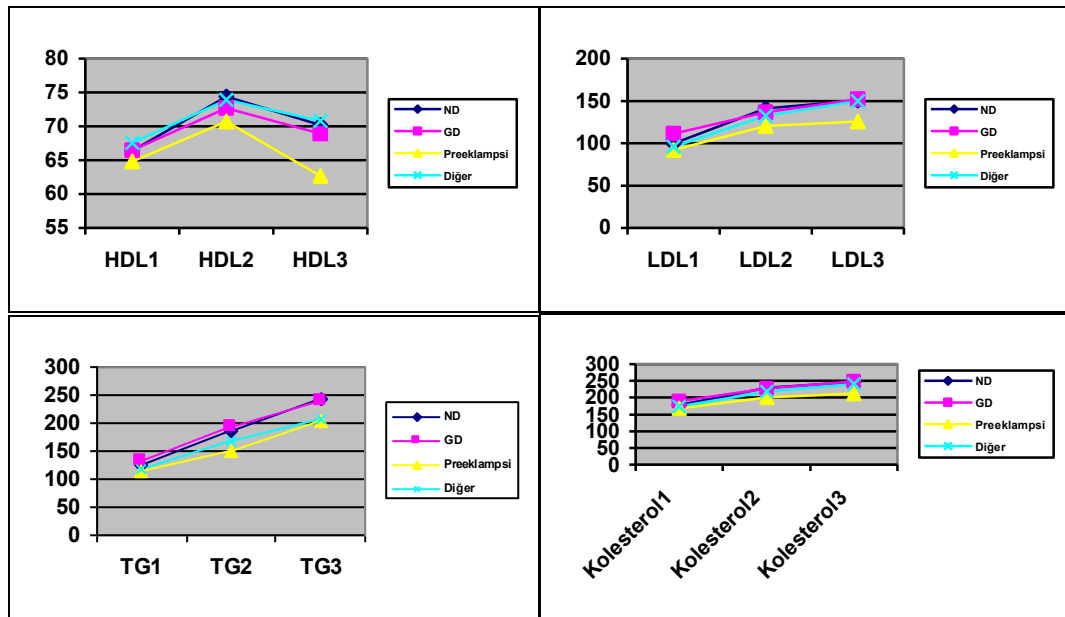
Prognoz	Normal		Gebelik Diyabeti		Preeklampsi		Diğer	
	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD
I.trimestre	<u>99,62</u>	<u>27,194</u>	<u>111,22</u>	<u>22,199</u>	<u>92,12</u>	<u>18,705</u>	<u>95,79</u>	<u>25,223</u>
II.trimestre	141,12	30,648	136,48	28,655	120,47	21,648	132,50	35,632
III.trimestre	150,47	29,246	152,19	33,658	125,65	25,152	149,79	35,687
p	>0,001		>0,001		>0,001		>0,001	

Tablo 13. Prognoz gruplarında trimestreye göre Trigliserid dağılımı

Prognoz	Normal		Gebelik Diyabeti		Preeklampsi		Diğer	
	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD
I.trimestre	124,71	45,718	130,96	42,394	112,53	42,578	117,86	43,601
II.trimestre	184,50	65,715	193,19	71,982	150,82	35,405	166,71	32,757
III.trimestre	242,68	82,584	240,07	68,111	202,18	65,340	208,79	81,500
p	>0,001		>0,001		>0,001		>0,001	

Tablo 14. Prognoz gruplarında trimestreye göre Total Kolesterol dağılımı

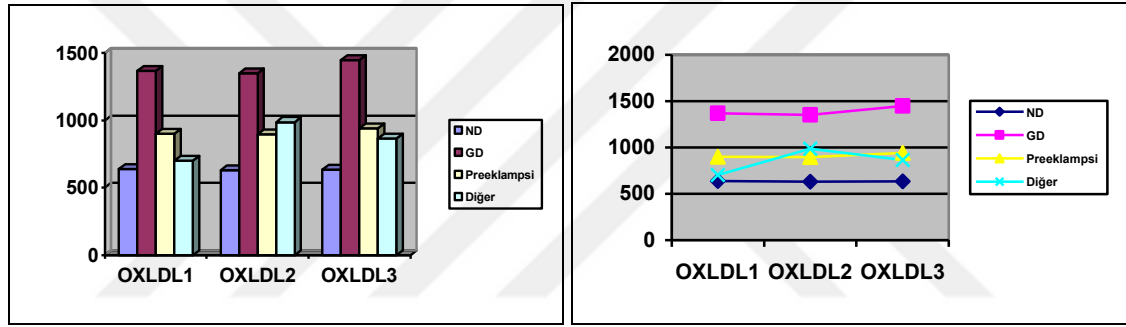
Prognoz	Normal		Gebelik Diyabeti		Preeklampsi		Diğer	
	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD
I.trimestre	177,74	30,105	189,67	28,258	168,00	28,198	173,86	28,311
II.trimestre	230,21	31,348	227,74	37,004	201,29	32,935	218,57	42,341
III.trimestre	246,38	29,493	247,85	41,116	212,76	36,736	241,36	52,296
p	>0,001		>0,001		>0,001		>0,001	

**Grafik 1. Prognoz gruplarına göre gebelik süresince lipid profili değişimi**

Prognoz grupları arasında oxLDL ve sLOX-1 değerleri açısından anlamlı farklılık bulunduğu saptandı ($p < 0.001$). Lektin benzeri okside LDL düzeyinin gestasyonel diabetes ve preeklampsi gelişen gruplarda anlamlı derecede artış gösterdiği belirlendi (Tablo-15,16; Grafik-2,3).

Tablo 15. Prognoz gruplarında trimestreye göre oxLDL değerlerinin dağılımı

Prognoz	Normal (n= 34)			Gebelik Diyabeti (n=27)			Preeklampsi (n=17)			Diğer (n=14)			p	
	(ng/mL)	m	25p	75p	m	25p	75p	m	25p	75p	m	25p		75p
oxLDL1		639,38	566,7	725,7	1368,98	803,35	2091,35	901,57	802,42	5200,	703,27	597,04	1471,16	<0,001
oxLDL2		629,50	568,5	662	1350,3	986,00	2375,0	896,20	585,07	2798,5	987,5	583,50	1324,99	<0,001
oxLDL3		633,00	556,6	858	1447,0	705,75	1796,0	940,79	588,23	1916,5	865,6	532,59	1394,50	<0,001

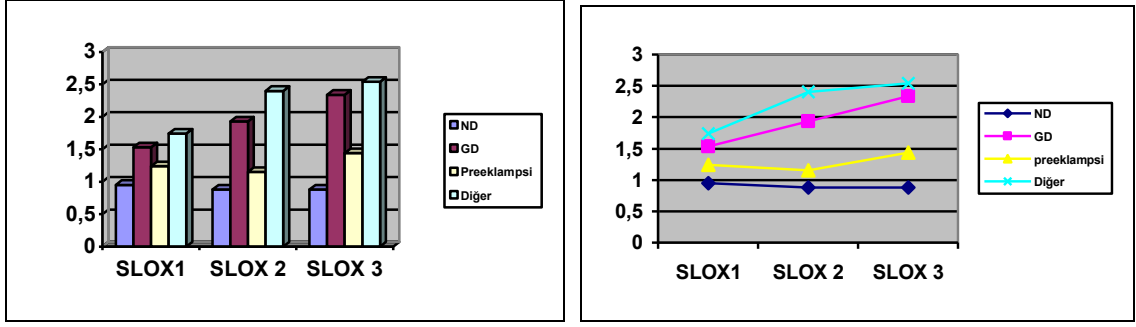


Grafik 2. Obstetrik prognoz gruplarında trimestreye göre okside LDL değerlerinin dağılımı

(Gebelik diyabeti ile preeklampsi gruplarında normal prognoz grubuna kıyasla her üç trimestrede anlamlı oxLDL yüksekliği görülmektedir.)

Tablo 16. Prognoz gruplarında trimestreye göre sLOX-1 değerlerinin dağılımı

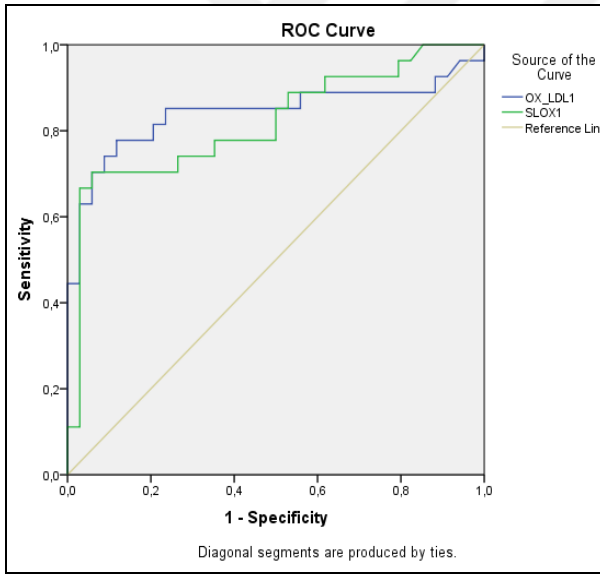
Prognoz	Normal (n= 34)			Gebelik Diyabeti (n=27)			Preeklampsi (n=17)			Diğer (n=14)			p	
	(ng/mL)	m	25p	75p	m	25p	75p	m	25p	75p	m	25p		75p
sLOX1		.95	.57	1,07	1,53	1,05	1,98	1,24	,84	1,74	1,18	,85	1,74	<0,001
sLOX 2		.88	.67	1,07	1,93	,99	2,83	1,15	1,01	2,40	1,64	1,02	1,97	<0,001
sLOX 3		.88	.63	1,03	2,34	,97	3,07	1,44	,78	2,54	1,06	,73	2,22	<0,001



Grafik 3. Obstetrik prognoz gruplarında trimestreye göre sLOX-1 değerlerinin dağılımı

(Normal prognoz grubuna kıyasla preeklampsi, gebelik diyabeti ve diğer komplikasyon gruplarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir.)

ROC analizi, 1.trimestre ox-LDL ve sLOX-1 değerlerinin gebelik diyabeti gelişimini öngörmeye anlamlı düzeyde etkin olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.001$). Duyarlılık ve özgüllük değerleri tablo-17 ve ROC eğrisi Grafik -4' de sunulmuştur.



Gebelik Diyabeti Öngörü oxLDL (ng /ml)	Gebelik Diyabeti Öngörü sLOX-1 (ng /ml)
Eşik Değer Duyarlılık % Özgüllük%	Eşik Değer Duyarlılık % Özgüllük %
600 91.4 35.1	1 74.1 50
700 82.7 73.5	1.1 69.1 82.6
800 77.8 88.2	1.2 66.7 88.2
900 74.1 94.1	

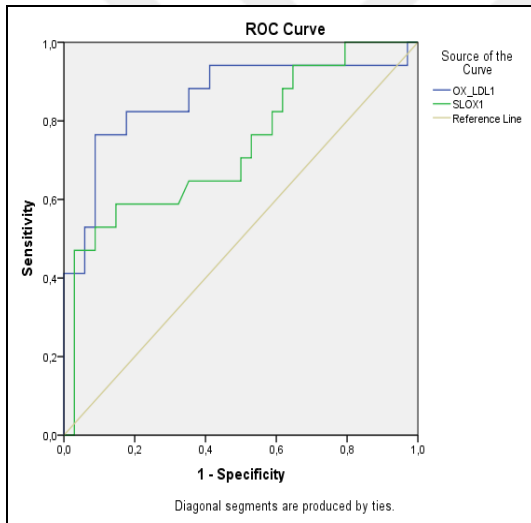
Grafik 4. oxLDL ve sLOX-1'in gebelik diyabetini belirleyicik değeri

Tablo 17. Normal prognoz ve gebelik diyabeti gruplarının 1. trimestre oxLDL ve sLOX-1 değerlerinin kıyaslaması

Normal Prognoz / Gestasyonel Diyabet	Area	Std. error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güvenilirlik aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
I. Trim. ox_LDL	,842	,060	,000	,724	,959
I. Trim sLOX-1	,819	,058	,000	,705	,932

(Gebelik diyabetini belirleyicilik değerinin varlığı görülmektedir.)

Aynı şekilde, 1.trimestre oxLDL ve sLOX-1 düzeyi ölçümünün preeklampsi gelişme riskini anlamlı düzeyde öngörebildiği kaydedilmiştir (p<0.001). Tablo-18 ve Grafik-5’de duyarlılık ve özgüllük değerleri sunulmuştur.



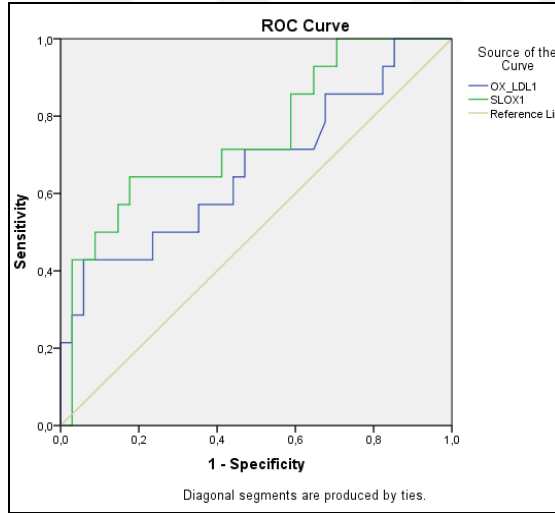
Preeklampsi Öngörü oxLDL (ng /ml)	Preeklampsi Öngörü sLOX-1 (ng /ml)
Eşik Değer Duyarlılık % Özgüllük%	EşikDeğer Duyarlılık % Özgüllük%
600 82.4 35.3	1 70.6 50.0
700 66.8 73.5	1.1 80.8 86.3
800 60.8 82.4	1.2 52.9 88.2
900 51 94.1	

Grafik 5. oxLDL ve sLOX-1’in preeklampsiyi belirleyicik değeri

Tablo 18. Normal prognoz ve preeklampsi gruplarının 1. trimestre oxLDL ve sLOX-1 değerlerinin kıyaslaması

Normal Prognoz / Preeklampsi	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güvenilirlik aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
I.Trim.ox LDL	,860	,064	,000	,735	,984
1.Trim sLOX-1	,736	,077	,006	,585	,888

Diğer komplikasyonlar grubunun ROC analizinde, 1.trimestre sLOX-1 değerlerinin diğer patolojileri de anlamlı ($p < 0.01$) derecede öngörebildiği belirlendi. Duyarlılık ve özgüllük değerleri tablo-19 ve grafik-6'da sunulmuştur.



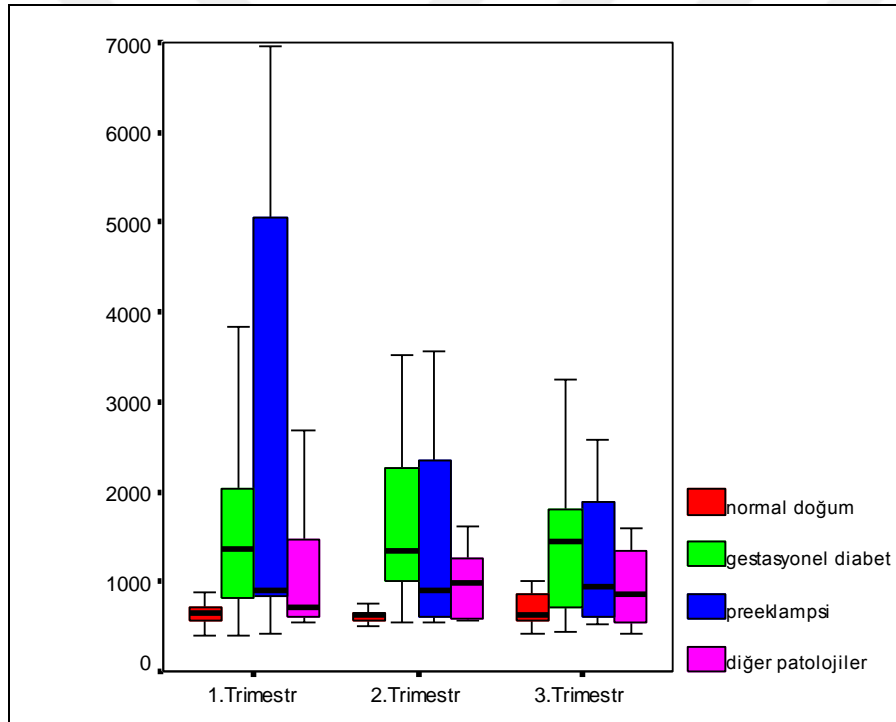
Diğer komplikasyonların Öngörüsü oxLDL (ng/ml)	“Diğer” Gupda Öngörü sLOX-1 (ng/ml)
Eşik Değer Duyarlılık % Özgüllük %	Eşik Değer Duyarlılık % Özgüllük %
600 70.7 35.3	1 68.3 50
700 56.1 73.5	1.1 53.7 82.4
800 53.7 88.2	1.2 51.2 88.2
900 46.3 91.2	

Grafik 6. oxLDL ve sLOX-1'in diğer obstetrik komplikasyonları belirleyicik değeri

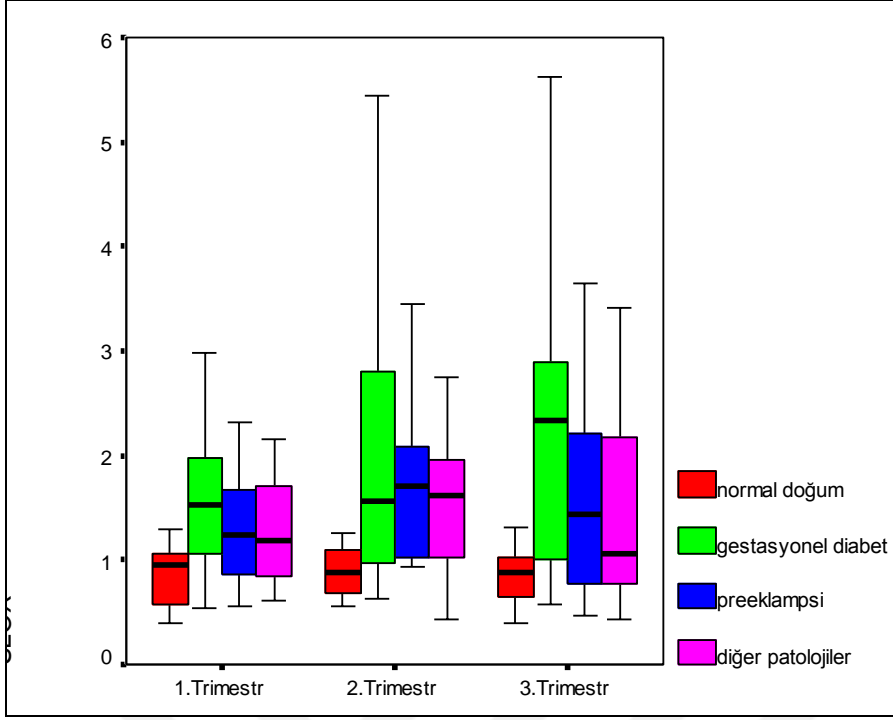
Tablo 19. Normal prognoz ve diğer obstetrik komplikasyon gruplarının 1. trimestre oxLDL ve sLOX-1 değerlerinin kıyaslaması

Normal prognoz / diğer obstetrik komplikasyonlar	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güvenilirlik aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
I.Trim ox LDL	,667	,092	,071	,486	,848
I.Trim sLOX-1	,748	,081	,007	,590	,906

[Birinci trimestre sLOX-1 ölçümü diğer obstetrik patolojileri anlamlı derecede öngörebilmektedir. Duyarlılık ve özgüllük ($p < 0.01$)



Grafik 7. oxLDL'nin (ng/mL) trimestrere göre prognozu belirleyicilik değeri



Grafik 8. sLOX-1'in (ng/mL) trimestreye göre prognozu belirleyicilik değeri

5. TARTIŞMA

Gebelik, anne yaşamında fizyolojik bir durum olmasına karşın, normal seyir dışına çıktığında anne ve fetus yaşamını tehlikeye sokan önemli bir hastalık haline dönüşmektedir. Bu nedenle tüm gebeliklerin başından itibaren yakından izlenmesi gereklidir. Gebeliğin normal seyrederken anne ve fetus açısından olabildiğince iyi sonuçlanmasında çok sayıda etkenin uyum içinde olmasının yanısıra zigotun endometriyum içine yuvalanması ile başlayan plasentasyonun sağlıklı gerçekleşmesi ilk ve vazgeçilmez koşuldur. Yuvalanma sürecinde trofoblastik invazyon neticesinde düşük dirençli ve bol akımlı utero-plasenter ünitenin oluşması gebeliğin normal seyredebilmesini sağlayan en önemli aşamalardan biridir (11,25). Çeşitli nedenlerle plasentasyon süreci engellendiğinde veya yetersiz olduğunda gebelik prognozu olumsuz etkilenmektedir. Yetersiz veya engellenmiş trofoblastik invazyon, plasental hipoksiye neden olarak oksidatif stresi arttırmakta ve gebeliğe olumsuz etkili enflamatuvar mekanizmaları etkinleştirmektedir. Oluşan oksidatif stres ve uyardığı biyokimyasal olaylar, plasental vasküler yapıda tromboz oluşumunu arttırarak utero-plasenter yetmezliğe yol açmaktadır (11), Bu olaylar birbirini tetikleyen kısır döngü şeklinde olup, sonuçta “gebeliğin vasküler komplikasyonları “olarak kabul edilen preeklampsi, gebelik diyabeti, fetal gelişme geriliği, oligohidramniyos, erken doğum, plasenta dekolmanı ve hatta erken gebelik kayıplarının temel kaynağının oluşturmaktadır (26,27,78).

Gebelik izleminde temel amaç, mevcut durumu değerlendirerek gelişebilecek olası komplikasyonları öngörebilmek ve sonrasında gerekli önlemleri alarak anne ve fetus açısından oluşabilecek olumsuzlukları en aza indirgeyebilmektir. Bu amaca yönelik, yetersiz plasentasyonu öngörebilmeyi amaçlayan, oksidatif stres belirteçlerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaya da devam etmektedir. Son yıllarda, pek çok hastalığın fizyopatolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı veya oynayabileceği sayısız araştırmada gösterilmiştir (29,36,50,51,52,53,57,60,70,71,72).

Çalışmamız, gebeliğin vasküler komplikasyonlarının ana nedeni niteliğindeki plasentasyon defektine bağlı olarak arttığı bilinen serbest oksijen radikallerinin erken dönemde saptanmasında, gebelikte artan lipid düzeyleri nedeniyle, okside LDL ve reseptörü solübl Lektin benzeri okside LDL-1 düzeyleri ölçümünün öngörülmesi değerini irdelemeyi amaçlamaktadır. Bu amaca yönelik olarak, çalışma kapsamındaki tüm olgularda gebeliğin her trimestresinde lipid profili ile birlikte oxLDL ve sLOX-1 bireysel

ölçümleri yapıldı, elde edilen veriler bütün olarak ve prognostik subgruplara ayrılarak değerlendirildi ve literatür sonuçları ile karşılaştırıldı.

Uncu ve arkadaşları 1995 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, preeklampitik ve normotensif gebelerde lipid profili, apoprotein A ve apoprotein B düzeylerini karşılaştırmışlar; trigliserid düzeyinde saptadıkları artış ile gebelik hipertansiyonu arasında direkt ilişki bulunmadığını bildirmiştir (28). Gallos ve arkadaşları metanalizlerinde gebelerde trigliserid düzeyi yüksekliğinin erken dönemde preeklampsiyi öngörmeye yol gösterici olduğunu ve risk grubundaki kadınlara trigliserid düşürücü tedaviler verilebileceğini öne sürmüştür (41). Spracklen ve arkadaşları preeklampsi gelişen gebelerde normotansif gebelere oranla total kolesterol ve trigliserid düzeyinin yükseldiğini, en önemli artışın LDL düzeyinde görüldüğünü belirtmiştir (38). Çalışmamızda, her trimestrede preeklampsi gelişen olguların ortalama trigliserid düzeyinin normal prognoz grubunun ortalama değerinden daha düşük olduğu gözlenmiştir. Diğer lipid profili parametreleri açısından, normal prognoz grubu ile obstetrik patoloji saptanan gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir.

Emet ve arkadaşları, gebelerde 14 hafta öncesi ve 28. hafta sonrası ölçülen lipid profilindeki değişimlerin gebelik diyabeti ve preeklampsi açısından öngörüselle değerinin bulunmadığını bildirmiştir (30) . Çalışmamızda da, her üç trimestre yapılan lipid ölçümlerinde saptanan değişimlerin preeklampsi ve gebelik diyabetini belirleyicilik değerinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Maymunah ve arkadaşları, kendileri tarafından yeterli bulunmayan araştırmalarında, 14-20. gebelik haftaları arasında hiperkolesterolemi saptanan gebelerde preterm doğum ve düşük tartılı bebek doğurma riskinin arttığını belirtmişlerdir.(32) Çalışmamızda maternal kolesterol düzeyi ile preterm doğum riski arasında korelasyon bulunmamıştır.

Jin ve arkadaşları, ileri gebelik haftalarında saptanan maternal hiperkolesteroleminin gestasyonel diyabet, preeklampsi, gebelik kolestazi ve makrozomik bebek riskini arttırdığını; HDL yüksekliğinin ise gestasyonel diyabet ve makrozomik bebek doğumu açısından önleyici olduğunu belirtmiştir (37).İrksal farklılık bulunmakla birlikte, çalışmamızda total kolesterol ve kolesterol alt gruplarının risk belirleyici ve önleyici etkilerinin varlığına ilişkin bulgu saptanmamıştır.

Alanis ve arkadaşları, gebeliğin ilk yarısında obez gebelerde total kolesterol ve trigliserid düzeyinin arttığını bildirmiştir (15,13). Çalışmamızda obez gebeler araştırma kapsamına alınmamıştır.

Literatür tarandığında her üç trimestrede lipid profilini değerlendiren çalışmaların yok denecek kadar az olduğu görülmüştür. Çalışmamızda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinin tüm prognoz gruplarında giderek arttığı; HDL düzeyinin ise önce artış gösterdiği sonrasında azalmaya başladığı kaydedilmiştir. Gebelikte lipid düzeyinde gözlenen genel artış ve serbest oksijen radikallerinin lipidlere kolay bağlanabiliyor olması, oksidatif stresin erken dönemde belirlenmesinde okside lipid fraksiyonları düzeyi ölçümünün yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Timalsina ve arkadaşları, 20 hafta sonrasında preeklampsi gelişen gebelerde total kolesterol, trigliserid, LDL ve okside LDL'nin arttığını, lipid profilinin zayıf bir belirteç olduğunu, özellikle okside LDL'nin hem oksidatif stresin derecesini göstermede hem de hastanın gelecekteki kardiovasküler hastalık riskini belirlemede değerli bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir.(39).Preeklampsi tablosu gelişip hipoksik ortamda serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması sonucunda okside LDL düzeyinin artması beklenen sonuçtur. Çalışmamızda, preeklampsi tablosu oluşmadan, ilk trimestrede alınan örneklerin icemesinde, oxLDL ve sLOX-1'in belirleyicilik değerinin varlığı saptanmıştır.

İnvitro çalışmalar oxLDL ve serbest oksijen radikallerinin sLOX-1 reseptör düzeyinde artışa neden olduğunu ve oxLDL nin sLOX-1 reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir (4,5,45,46,47). Sonuçlarımız bu veriyi doğrular niteliktedir. Böylelikle oxLDL ve serbest oksijen radikalleri sLOX-1 reseptörlerini artırarak ve aktive ederek endotelial disfonksiyonu başlatmaktadır. Preeklampsi gebelerin arter duvarında sLOX-1 in artışının saptanması bu varsayımı kanıtlamaktadır (3,4,39) Çalışmamızda, preeklampsi ve gebelik diyabeti gruplarında okside LDL değerlerinin, normal prognoz grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İlk trimestrede yapılan oxLDL ölçümlerinde gebelik diyabeti öngörüsü için eşik değer 900 ng/mL alındığında duyarlılığın %74, özgüllüğün % 94,1 olduğu belirlendi. Diğer önemli bir belirteç olan sLOX-1 inde preeklampsi ve gestasyonel diyabet gelişen gruplarda anlamlı ($p < 0.001$) düzeyde arttığı kaydedildi. sLOX-1 için eşik değer 1.2 ng/mL alındığında, gebelik diyabeti öngörüsü açısından duyarlılığın % 69.1 ve özgüllüğün % 82.6 olduğu gözlemlendi. Preeklampsi öngörüsü için sLOX-1 için eşik değer 1.1 ng/ml olarak alındığında

duyarlılığın % 80.8 ve özgüllüğün 86.3 olduğu, oxLDL için eşik değer 700 ng / ml alındığında, duyarlılığın % 66.8 ve özgüllüğün % 73.5 olduğu görüldü. Aynı zamanda, çalışma grubumuzda “fetal gelişme geriliği, oligohidramnios, erken doğum, gebelik koletazi gibi olguların toplandığı diğer komplikasyon grubunda da oxLDL ve sLOX-1 değerlerinin normal gebelik prognozsuz gösteren olgulara $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. Bu grubun homojen bir grup olmamasına rağmen böyle bir sonucun ortaya çıkışı bu iki belirtecin gebeliğin vasküler komplikasyonları için genel bir belirteç niteliğinde olabileceği fikrini de düşündürmektedir. Olgu sayısının artırılması bu verilerin güvenilirliğini arttıracak ve gebeliğin vasküler komplikasyonlarının öngörüsüne ışık tutacaktır. Gebelikte lipid profili izleminin prognostik öngörü açısından önem taşımadığı; ancak erken gebelikte oxLDL ve sLOX-1 ölçümlerinin yetersiz plasentasyonun, neden olacağı klinik patoloji manifest hale geçmeden, belirlenmesinde, özellikle preeklampsi ve gebelik diyabeti öngörüsünde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ

Her üç trimestrede lipid profili değerinde tüm gebe grubunda gebelik yaşı ile paralel anlamlı artış olmaktadır, ancak bu artışın gebelik prognozu ile ilgili olmadığı saptandı. Gebelik izleminde ve prognostik öngörüde lipid profili değerlendirilmesinin, özel bir durum olmadığı takdirde, gerekli olmadığı sonucuna varıldı.

Erken gebelikte (12-18. haftalarında) oxLDL ve sLOX-1 düzeylerinin komplikasyon gelişen gruplarda anlamlı derecede yükseldiği normal gebelik prognozu saptanan gebelere kıyasla her üç trimesterde anlamlı derecede yükseldiği, bu yükselişin özellikle preeklampsi ve gebelik diyabeti öngörüsünde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Olgu sayısının artırılması bu verilerin güvenilirliğini arttıracak ve gebeliğin vasküler komplikasyonlarının öngörüsüne ışık tutacaktır.

Erken gebelikte oxLDL ve sLOX-1 ölçümlerinin yetersiz plasentasyonun neden olan oksidatif stresin belirlenmesinde faydalı bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı, gebelikte oluşan oksidatif strese bağlı oluşan, preeklampsi, gebelik diyabeti, erken doğum gibi komplikasyonlar ile gebeliğin her üç trimestrede bakılan total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, oxLDL ve sLOX-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek.

MATERYAL VE METHOD: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe ve perinatoloji polikliniklerine Mart 2015-Ocak 2017 yılları arasında başvuran diabetes mellitus tip1 ve tip2 ,nefrotik sendrom,karaciğer hastalığı, kronik hipertansiyon,VKI 30 ve üzerinde olanlar ,tiroid hastalığı ve hiperlipidemisi olmayan ve lipid metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan 212 gebeden her üç trimesterde materyal alınabilen 92 gebe randomize olarak dahil edildi. 92 gebeden her üç trimestrede, (12-18. 20-24. ve 28-32.) gebelik haftalarında total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, oxLDL ve sLOX-1 düzeyleri tayini için 5 ml serum toplandı.

BULGULAR: Olguların 34' sinde herhangi bir komplikasyon izlenmedi, 27 olguda gestasyonel diyabet, 17 olguda preeklampsi ve 14 olguda diğer patolojik durumlar (erken doğum tehdidi, erken membran ruptürü, gebelik kolestazi) izlendi.

Her üç trimestrede gebelerin tamamında total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeyleri gebeliğin yaşı ile orantılı olarak anlamlı yükselme gösterirken, bu yükselişin prognozla ilişkili olmadığı görüldü. OxLDL ve sLOX-1 parametreleri gestasyonel diyabet, preeklampsi ve diğer komplikasyonları içeren grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu anlamlı artışın, preeklampsi ve gebelik diyabetinde $p < 0.001$, diğer komplikasyon grubunda $p < 0.01$ düzeyinde olduğu saptandı.

SONUÇ: Gebelikte ortaya çıkan ve maternal-fetal mortalite ve morbiditeyi arttıran nedeni tam bilinmemekle birlikte çeşitli nedenlerle ortaya çıkan oksidatif stres sonucu gelişen, patolojik durumlardan özellikle preeklampsi ve gebelik diyabeti başta olmak üzere erken membran ruptürü, erken doğum ve gebelik kolestazi gibi komplikasyonların ön görüşünde lipid profilinin yetersiz olduğu görüldü. Buna karşın gebelikte ortaya çıkabilecek preeklampsi ve gebelik diyabeti gibi önemli komplikasyonların öngörüsünde erken gebelikte oxLDL ve sLOX-1 düzeylerinin artışının oksidatif stres için önemli bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of our clinical investigation is to determine the correlation between pregnancy prognosis and oxidative stress caused by lipid profile (total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL), oxygenated LDL (oxLDL) and soluble lectin-like oxygenated LDL (LOX-1) measured at 12-18th gestational week, 20-24th GW and 28-32th GW (all trimesters).

MATERYAL AND METHODS: In a randomized trial, 92 out of 212 pregnant women who applied to İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department perinatology outpatient clinics between March 2015 and January 2017 were selected on the basis of having a BMI ≥ 30 kg/m² and not having Diabetes Mellitus type 1 and 2, nephrotic syndrome, liver disease, chronic hypertension, thyroid disease, hyperlipidemia and not using any drugs affecting lipid profile. In all trimesters, 5 ml of serum was collected from these 92 women to measure total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, oxLDL and sLOX-1.

RESULTS: In 34 women no complication was found, in 27 gestational diabetes, in 17 preeclampsia and in 14 other pathological cases (threat of premature labor, early membrane rupture, gestational cholestasis, fetal anomalies) were observed. In all trimesters, there was not a significant difference between women with complications and healthy ones in terms of total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL levels, yet oxLDL and sLOX-1 levels were significant in women with gestational diabetes and preeclampsia.

CONCLUSION: Even though there is inadequate knowledge about the reasons of gestational complications (threat of premature labor, early membrane rupture, gestational cholestasis, fetal anomalies) increasing maternal-fetal mortality and morbidity, measuring oxLDL and sLOX-1 levels at early gestational weeks could serve as an useful marker to estimate the oxidative stress.

9. KAYNAKLAR

1. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW (2004) Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. *Circulation*, 109: 1022-1028.
2. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A (2006) The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta*, ;367:36-47.
3. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita, T (2001) Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 21:955-960.
4. Musso G, Cassader M, De Michieli F, Saba F, Bo S, Gambino R. Effect of lectin-like oxidized LDL receptor-1 polymorphism on liver disease, glucose homeostasis, and postprandial lipoprotein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1033-42.
5. Kobayashi N, Hata N, Kume N, Seino Y, Inami T, Yokoyama S, Shinada T, Tomita K, Kaneshige T, Mizuno K. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction: time-dependent comparison with other biomarkers: time-dependent comparison with other biomarkers. *Circ J.* 2011;75(6):1433-9.
6. Tuten A, Erman H, Korkmaz GG, Oncul M, Gelisgen R, Sozer V, Acıkgöz S, Simsek G, Uzun H. Comparison of maternal and umbilical cord blood soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 levels in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Nov;290(5):1007-13.
7. Tuten A, Aydemir B, Oncul M, Kiziler AR, Acıkgöz AS, Korkmaz GG, Sozer V, Uzun H. The association of lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) K167N and 3'UTR188CT polymorphisms with maternal plasma soluble LOX-1

levels and preeclampsia risk in Turkish population. Arch Gynecol Obstet. 2015 Mar;291(3):563-71.

8. Zhang Y, Ye Y, Wang Y, Chen W. Inhibition of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Protects against Plasma/Hypoxia-Mediated Trophoblast Dysfunction Associated with Preeclampsia. Gynecol Obstet Invest. 2015 Jan 27.
9. English FA, McCarthy FP, McSweeney CL, Quon AL, Morton JS, Sawamura T, Davidge ST, Kenny LC. Inhibition of lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 receptor protects against plasma-mediated vascular dysfunction associated with pre-eclampsia. Am J Hypertens. 2013 Feb;26(2):279-86.
10. Aydin S, Benian A, Madazlı R, Uludag S, Uzun H and Kaya S (2004) Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 113, 21-25. doi:10.1016/s0301-2115(03)00368-3.
11. Lissette C. Sanchez-Aranguran, Carlos E. Prada, Carlos E. Riano-Medina and Marcos Lopez (October 2014) Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Frontiers in Physiology article 372, volume 5 doi:10.3389/fphys.2014.00372
12. Elemara Franntz, Honorio Sampaio, Menezes, Kellyn Cristine Lange, Milena Pacheco Abegg, Cora Albrecht Correa, Leoni Zangalli, Jefferson Luis Vieira, Claudio Galeano Zettler (2012) The effect of maternal hypercholesterolemia on the placenta and fetal arteries in rabbits. Acta Cirurgica Brasileira – VOL. 27(1) 2012-7
13. Ephraim RKD, Doe PA, Amoah S, Antoh EO (September 2014) Lipid Profile and High Maternal Body Mass Index is Associated with Preeclampsia: A Case – Control study of the Cape Coast Metropolis. Annals of Medical and Health Sciences Research vol 4, issue 5 doi:10.4103/2141-9248.141542
14. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Desilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P, Society of Obstetricians and

Gynaecologists of Canada Genetics Committee(2008 oct)Obstetrical Complications Associated with Abnormal Maternal Serum Markers Analytes J Obstet Gynaecol can. (2008 oct ,30(10):918-49).

15. Adriana Garduno-Alanis,Gilberto Vazquez-de Anda,Roxana Valdes-Ramos,Juan O.Talavera,Javier E.Herrera-Villalobos,Gerardo G.Huitron-Bravo and Eduardo Hernandez-Garduno(2015)Predictors of Hyperlipidemia During The First Half of Pregnancy in Mexican Women Nutr host.2015,31:508-513 doi:10.3305/nh.2015.31.1.7608
16. Ogura K,Miyatake T,Fukui O,Nakamura T,Kameda T,Yoshino G,Low Density Lipoprotein Particle Diameter in Normal Pregnancy and Preeclampsia .J Atheroscler Thromb 2002,9(1):42-7
17. Sattar N,Greer IA.Louden J,Lindsay G,McConnell M,Shepherd J ,et al.Lipoprotein Subfraction Changes in Normal Pregnancy:Threshold Effect of Plasma Triglyceride on Appearance of Small ,Dense Low Density Lipoprotein.J Clin Endocrinol Metab 1997;82(8):2483-91
18. Di Cianni G,Miccoli R,Volpe L,Lencioni C,Ghio A,Giovannitti MG,et al.Maternal Triglyceride Levels and Newborn Weight in Pregnant Women with Normal Glucose Toleranse.Diabet med 2005;22(1):21-5
19. Kustagi P,Arvapally S,Maternal Mid-pregnancy Serum Triglyceride Levels and Neonatal Birth Weight.Int J Gynaecol Obstet 2009;106(6):258-9
20. Magnussen EB,Vatten LJ,Lund-Nilsen TI,Salsesen KA,Davey Smith G,RomundstadPR.Preprenancy Cardiovascular Risk Factors as Predictors of Preeclampsia:Population Based Cohort Study.BMJ 2007;335(7627):97816-21
21. Catov JM, Bodnar LM,Kip KE,Hubel C,Ness RB,Harger G,Roberts JM.Early Pregnancy Lipid Concentrations and Spontaneous Preterm Birth.Am J Obstet Gynecol 2007;197(6):610-17
22. Jan MR,Nzali R,Shah J,Akhtar T.,A Study of Lipoprotein in Normal and Pregnancy Incuced Hypertensive Women in Tertiary Care Hospitals of the

North West Frontier Province –Pakistan .Hypertens Pregnancy 2012;31(2):292-9

23. Vrijkotte TG, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, Van Eijsden M, Twickler MB. Maternal Lipid Profile During Early Pregnancy and Pregnancy Complications and Outcomes: The ABCD Study. J Clin Endocrinol Metab. 2012 nov; 97(11):3917-25
24. Gelişgen R, Genç H, kayalı R, Oncul N, Benian A, Guralp O, Uludag S, Cakatay U Albayrak M, Uzun H: Protein oxidation markers in women with and without gestational diabetes mellitus: a possible relation with paraoxonase activity. Diabetes Res Clin Pract. 2011 dec; 94 (3): 404-9
25. Uzun H, **Uludağ S**, Guralp O, Topçuoğlu A: gebelikte oksidatif stres ve stres bulguları. **Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi, 22(1):3-14, 2008**
26. Ashok Agarwall, Sajal Gupta, Role of reactive oxygen species in female reproduction and the effects of antioxidant supplementation –Part 2, AgroFOOD industry hi-tech Anno 16-No:4 July/August 2005
27. Ashok Agarwall, Sajal Gupta, Role of reactive oxygen species in female reproduction. Part 1.Oxidative stres: a general overview, AgroFOOD industry hi-tech January/February 2005
28. Gürkan Uncu, Pınar Tuncel, Osman Deviloğlu, Nevin Özaraç, Şakir Küçükkömürçü: Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Olgularında Lipid Profili, Perinatoloji Dergisi Cilt-3, Sayı 3-4 /Ağustos-Eylül 1995
29. Semra Kayataş Eser, Ertunç Mega, Gülçin Demirdöven, Arzu Koç, Fahrettin Kanadıkırık: Preeklampşik Gebelerde Serum Lipid Düzeyleri, Göztepe Tıp Dergisi 17:99-101,2002
30. Turgay Emet, Işık Üstüner, Seda Güvendağ Güven, Gülşah Balık, Ülkü Mete Ural, Yeşim Bayoğlu Tekin, Şenol Şentürk, Figen Kır Şahin ,Ayşe Filiz Avşar: Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes, Arch Gynecol Obstet 2013 288:49-55 DOI 10.1007/s00404-013-2750-y

31. Leslie Myatt, PhD, FRCOG ,Alina Maloyan PhD:Obesity and Placental Function, *Semin Reprod Med* 2016 ;34:42-49
32. Adegbesan-Omilabu Maymunah, Okunade Kehinde, Gbadegesin Abidoeye, Akinsola Oluwatosin: Hypercholesterolaemia in pregnancy as a predictor of adverse pregnancy outcome, *African Health Sciences* Vol 14 Issue 4, December 2014
33. Anadeep Chandi, Daya Sirohiwal, Roopa Malik: Association of early maternal hypertriglyceridemia with pregnancy-induced hypertension, *Arch Gynecol Obstet* 2015 292:1135-1143 DOI 10.1007/s00404-015-3706-1
34. Andrea Leiva, Camila Diez de Medina, Rocio Salsoso, Tamara Saez,Sebastian San Martin,Fernando Abarzua,Marcelo Farias,Enrique Guzman-Gutierrez, Fabian Pardo,Luis Sobrevia:Maternal Hypercholesterolemia in Pregnancy Associates With Umbilical Vein Endothelial Dysfunction Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Arginase 2,*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 2444-2453.DOI:10.1161/ATVBAHA.113.301987
35. Uludağ S: Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ders Kitabı: Üniversitesi Yayın No: 4897, Cerrahpaşa Tıp fakültesi yayın No: 274, ISBN 978-975-404-854-4, İstanbul, 2009
36. Y.-Y. HU, J.C.LIU, A.-Y. XING: Oxidative stres markers in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective controlled study *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015;19:3181-3186
37. Wen-Yuan Jin, Sheng-Liang Lin, Ruo-Lin Hou, Xiao-Yang Chen, Ting Han, Yan Jin, Li Tang,Zhi-Wei Zhu and Zheng-Yan Zhao :Associations between mateernal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes:a population-based study from China :Jin et al.*BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16:60 DOI 10.1186/s12884-016-0852-9
38. Cassandra N. Spracklen, Caitlin J. Smith, Audrey F. Saftlas, Jennifer G. Robinson, and Kelli K. Ryckman: Maternal Hyperlipidemia and the Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis: *American Journal of Epidemiology* vol.180,No. 4 DOI:10.1093/aje/kwu145 2014

39. Santosh Timalina, Prajwal Gyawali, Aseem Bhattarail: Comparison of lipid profile parameters and oxidized low-density lipoprotein between normal and preeclamptic pregnancies in a tertiary care hospital in Nepal: *International Journal of Women's Health* 2016;8 627-631
40. Dolores Busso, Lilian Mascareno, Francisca Salas, Loni Berkowitz, Nicolas Santander, Alonso Quiroz, Ludwig Amigo, Gloria Valdes and Attilio Rigotti: Early onset intrauterine growth restriction in a mouse model of gestational hypercholesterolemia and atherosclerosis: *Hindawi Publishing Corporation Biomed Research International* Volume 2014, Article ID 280497, 11 pages
41. ID Gallos, K Sivakumar, MD Kilby, A Coomarasamy, S Thangaratinam, M Vatish: Preeclampsia is associated with , and preceded by, hypertriglyceridaemia : a meta-analysis *BJOG* 2013 ;120:1321-1332
42. Carl A. Hubel: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Preeclampsia: *Exp Biol Med* (Maywood) 1999 222:222
43. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in regulation of plasma low density lipoprotein subfraction: Relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106:241-53.
44. Niu N, Sun SZ, Han B, Wang Y, Relationship of ox-LDL/LOX-1 and vascular endothelial dysfunction of diet-induced obese immature rats and nicotinic acid's intervention outcomes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013 Nov 12;93(42):3388-93
45. Smirnova IV, Sawamura T, Goligorsky MS. Upregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in endothelial cells by nitric oxide deficiency *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Jul;287(1):F25-32. Epub 2004 Mar 9.
46. Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K., Tanaka M, Kita T. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor -1 predicts prognosis after acute coronary syndrome—a pilot study. *Circ. J.* 2010 Jul;74(7) 1399-1404.

47. W.Larry Kenney, Joseph G. Cannon, Lacy M. Alexander. Cutaneous microvascular dysfunction correlates with serum LDL and sLOX-1 receptor concentrations *Microvascular Research* 85 (2013) 112-117
48. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
49. Aydin S, Benian A, Madazli R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113:21-5.
50. Madazli R, Aydin S, Uludağ S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 797-802.
51. Choi JW, Im MW, Pai SH. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32: 257-63.
52. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.
53. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 807-16.
54. Everet RB, Worlwy RC, Mc Donald PC et al: Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on proster response to Angiotension II in human pregnancy; *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1978;46:1007-10.
55. Prieto JA, Panyutich AV, Heine RP. Neurophil activation in preeclampsia: Are defensins and lactoferrin elevated in preeclamptic patients. *J Reprod Med* 1997;42:29-32.

56. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T: Dislipidemi in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;306:247-249
57. Serafini M., Baynes JW Del Rio D. Role of oxidative stress in development of Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report*. 2004;9:145-152.
58. Sinclair A.J., Barnett A. H., Lunec J.L. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med* 1990;43:334-44
59. Kontic-Vucinic O, Terzic M, Radunovic N. The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy. *J Perinat Med* 2008;36:282-90.
60. Lambeth JD. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med*. 2007;43:332-47.
61. Montelengo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrerea E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651-9.
62. Sattar N, Bedomir A, Berry C, et al: Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: Pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997;89:403.
63. Lorentzen B, Endresen MJ, Clausen T, et al: Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks gestation in women who later develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:103.
64. Yagi K. Lipid Peroxides and Human Diseases. *Chem Phys Lipids*. 1987; 45:337-51.
65. Slater TF. Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation Methods in *Enzymology* 1984;105:283-93.

66. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: Basic Mechanisms Oxidation, Inflammation and Genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.
67. Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP. Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*. 1995;44:1054-8.
68. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açikgoz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004;202:227-235.
69. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;237:496-8.
70. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:955-60.
71. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Pastorino A, Rigoni A, Nava C, Davoli A, Lo Cascio V, Sawamura T. The platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:499-507.
72. The HAPO Study Cooperative Research Group ,Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes,The New England Journal of Medicine 2008 VOL:358 NO:19
73. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups , International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy 2009 .

74. American College of Obstetricians ve Gynecologists (ACOG);Gestasyonel Diyabet Mellitus .Practise Bulletin No 137 ,Obstet Gynecol 122:406-416,2013
75. Jozwik M,Wolczynski S,Szamatowicz M:Oxidative stres markers in preovulatory follicular fluid in humans.Mol Hum reprod 1999,5:409-413
76. Ishikawa M:Oxygen radicals-superoxide dismutase system and reproduction medicine.Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1993 ,45:842-848.
77. Paszkowski T, Traub Al,Robinson SY,Mcmaster D:Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid.Clin Chim Acta 1995,236:173-180.
78. Cunningham, Macdonald, Gant, Leveno, Gilstrap, Hankins, Clark; Williams Obstetrics 24.Edition Prentice-Hall, International ,Inc