



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

NULLİPAR ve MULTİPAR GEBELERDE OBEZİTENİN PROBPN, LİPİT
PARAMETRELERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
IŞIL YAVRU

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Doç.Dr.Köksal Deveci

TOKAT – 2019

**NULLİPAR ve MULTİPAR GEBELERDE OBEZİTENİN PROBİP,
LİPİT PARAMETRELERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: / /

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun
...../...../..... tarih ve sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü:

Mühür
İmza

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE
ETİK SÖZLEŞME

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(.../.../2019...)

IŞIL YAVRU

İmzası

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimime başladığım günden bu yana bilgi birikimime çok büyük katkıları olan, deneyimi ve bilgisiyle bana yol gösteren, konu seçimi, yazımı ve tesliminde de yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli hocam sayın Doç.Dr. Köksal DEVECİ'ye ,yine aynı zamanda tezi düzenlememde de emeği geçen sayın Yrd.Doç.Dr. Cansel ÖZMEN 'e,

İşe başladığım andan itibaren yüksek lisans dönemi ve tez çalışmam boyunca da her zaman yanımda olan aileme,

Beni ders dönemimde Amasya Tokat arası yolda eşlik eden ve çocuklarımla bakımını bu zorlu tez yazımı ve iş hayatımda büyük özveri ile yapan eşime,

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği şefi Prof.Dr.Osman Fadıl KARA hocama,

Ve hastalarımın birçoğuna ulaşmamda bana çok büyük yardımları olan kadın doğum uzmanı sayın Op.Dr. Mustafa BOYACI' ya,

Hastanede çalışırken iş aralarında araştırmama destek olan çok tatlı arkadaşım diyetisyen Derya ÇAĞLAYAN' a teşekkürlerimi sunarım.

NULLİPAR ve MULTİPAR GEBELERDE OBEZİTENİN PROBNP,
LİPİT PARAMETRELERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Son zamanlarda obezite tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Maternal obezite, nesiller arası bir obezite döngüsünü teşvik eden, yenidoğanlarda advers metabolik etkilerle ilişkilidir. Bu çalışmada, gebelik sayısının obeziteyi etkileyip etkilemediğini ve aynı zamanda tek gebelik ve 2' den fazla gebeliği olanlarda obezitenin serum lipid, total oksidatif stres ve brain natriüretik peptid (PROBNP) düzeyleri üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda, Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğine gelen gönüllülerden kan örnekleri alındı. Vücut kitle indeksine göre obezite kriterleri normal kilolu ($VKİ = 18,5-24$), fazla kilolu ($25 \leq VKİ < 30$) ve obez ($VKİ \geq 30$) obez olarak belirlendi. Çalışmaya katılan gönüllülerden 20' si normal kilolu, 20' si fazla kilolu ve 40' ı obez olacak şekilde 80 gönüllü gebeden oluşturuldu. Gönüllülerden sarı kapaklı plastik jelli tüplere ~ 5 ml alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Çalışma yapılmaya kadar $-20^{\circ}C$ ' de saklandı. Yeteri hasta sayısına ulaşıncaya örnekler $-20^{\circ}C$ 'den çıkartılıp, çözüldükten sonra tek seferde Roche cobas Elecsys marka PROBNP (beyin natriüretik peptid), lipid paneli, TAC(total antioksidan kapasite) ve TOS (total oksidatif stres) Roche cobas 6000 isimli cihazda serum düzeyleri ölçüldü.

Bel, kalça, PROBNP, TAC, gebelik sayısı bakımından nullipar ve multipar grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). LDL, HDL, VLDL, TG, TOS ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) parametreleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Obez multipar gebelerde, nullipar obez olmayan gebelere kıyasla PROBNP ve TAC değerleri düşük, TOS, bel, kalça ölçümleri ve yaşları yüksek bulunmuştur. Nullipar ve multipar gebeler arasında LDL, HDL, VLDL, TG, TAC ve TOS, OSİ parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Araştırmamızın sonuçları bize multiparite ve obezitenin gebelerde PROBNP değerinde azalmaya neden olabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Multipar, Beyin Natriüretik Peptid, Total Antioksidan kapasite, Total Oksidatif Stres, Beden Kitle İndeksi

EVALUATION OF EFFECT OF OBESITY ON PROBNP, LIPID PARAMETERS
AND OXIDATIVE STRESS IN NULLIPAR AND MULTIPAROUS PREGNANCY

ABSTRACT

Recently, obesity has become an important public health problem with increasing frequency all over the world. Maternal obesity is associated with adverse metabolic effects in offspring, which promotes an intergenerational cycle of obesity. In this study, we aimed to determine whether the number of pregnancies affects obesity and whether obesity has an effect on serum lipid, total oxidative stress and brain natriuretic peptide (PROBNP) levels in women with single pregnancy and more than 2 pregnancies.

In our study, blood samples were collected from volunteers who came to Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital Gynecology Department. According to body mass index, obesity criteria were determined as normal weight (BMI = 18.5–24), overweight ($25 \leq \text{BMI} < 30$) and obese ($\text{BMI} \geq 30$). 80 volunteers were included in the study, 20 of whom were normal weight, 20 were overweight and 40 were obese. ~ 5 ml blood samples taken from the volunteers in yellow-cap plastic gel tubes were centrifuged and separated. It was stored at -20°C until the study. When sufficient number of patients were reached, the samples were removed from -20°C and thawed, then Roche cobas Elecsys brand PROBNP (brain natriuretic peptide), lipid panel, TAC (total antioxidant capacity) and TOS (total oxidative stress) serum levels were measured in Roche cobas 6000 device.

There was a statistically significant difference between waist, hip, PROBNP, TAC, nulliparous and multiparous groups ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed between LDL, HDL, VLDL, TG, OSI and TOS parameters

($p > 0.05$). PROBNP and TAC values were low, TOS, waist, hip measurements and age were higher in obese multiparous women compared to non-nulliparous pregnant women. No statistically significant difference was observed between nulliparous and multiparous pregnant between LDL, HDL, VLDL, TG, TAC and TOS and OSI parameters ($p > 0.05$)

Results of our research that multiparity and obesity can cause reduction of PROBNP value in pregnant women.

Key words: Multiparous, Brain Natriuretic Peptide, Total Antioxidant capacity, Total Oxidative Stress, Body Mass Index

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	I.
TEŞEKKÜR.....	II.
ÖZET	III.
ABSTRACT.....	V.
İÇİNDEKİLER.....	VII.
TABLolar	VIII.
ŞEKİLLER.....	IX.
KISALTMALAR:.....	X.
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Obezite Nedir?	3
2.1.1.Dünyada Obezite'nin Durumu.....	8
2.1.2. Obezite Nasıl Saptanır?	9
2.2. Maternal Obezite.....	10
2.2.1. Gebelikte Kilo Alımı ve Yönetimi.....	12
2.2.2. Obezitenin Maternal Komplikasyonları.....	13
2.2.3. Maternal Obezitenin Fetal Komplikasyonları	14
2.3. Obezite Ve Beyin Natriüretik Peptid	15
2.3.1. Natriüretik Peptidler	15
2.3.2. Natriüretik Peptid Reseptörleri	17
2.3.2.1. Guanilil Siklaz.....	17
2.3.3. Natriüretik Peptidlerin Dokuya Özgü Metabolizması	19
2.3.4. Natriüretik Peptid ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi.....	20
2.3.5. Natriüretik Peptidlerin Terapötik ve Klinik Uygulamaları	20
2.3.6. B Tip Natriüretik Peptid	21
2.3.7. ProBNP ve VKİ Arasındaki İlişki	22
2.3.8. ProBNP ve Böbrek İlişkisi	25
2.4. Obezitede Oksidatif Stres	25
2.4.1. Serbest Radikaller.....	29
2.4.2. Gebelik ve Oksidatif Stres.....	29
2.5. Obezite ve Lipid Metabolizması.....	31
2.5.1. Maternal Obezite ve Lipid Parametreleri.....	32
3.YÖNTEM	34
3.1.Hastaların Seçimi Ve Grupların Oluşturulması	34
3.2. Parametrelerin Ölçümü	35
3.2.1. TAC Ölçümü	35
3.2.2. TOS Ölçümü.....	35
3.2.3. OSİ Hesaplaması	35
3.3.4. ProBNP Ölçümü	35
3.3.5. Lipid Parametreleri Ölçümü.....	36
3.3.6. VLDL Kolesterol Hesaplaması	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR VE YORUM	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6.ÖZGEÇMİŞ	56
7.KAYNAKLAR	56
8.EKLER.....	65

TABLolar

	SAYFA
Tablo. 1 Natriüretik peptidlerin reseptör afiniteleri	6
Tablo. 2 Yetişkinlerde VKİ'ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite Sınıflandırılması	9
Tablo. 3 Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık oluşma riski ve bel çevresi ölçümleri	10
Tablo. 4 VKİ'ye göre gebelik boyunca alınması tavsiye edilen kilo	13
Tablo. 5 Parametrelerin nullipar ve multipar gebelere göre tanımlayıcı istatistik Verileri	37
Tablo. 6 Nullipar ve multipar grupların nicel parametrelerinin karşılaştırılması	38
Tablo.7.1 Gebe kadınlarda ölçülen her bir parametrenin korelasyon düzeyi	41
Tablo.7.2 Gebe kadınlarda ölçülen her bir parametrenin korelasyon düzeyi	42
Tablo.8 Nullipar zayıf, nullipar kilolu ve multipar gebelerin karşılaştırmalı verileri	44

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil. 1 Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı	7
Şekil. 2 Kardiyak NP' lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri	17
Şekil. 3 Üç anatür natriüretik peptid ve reseptörleri	18
Şekil. 4 Natriüretik peptidlerin diyet ve fiziksel aktivite ile ilişkili rolü	24
Şekil. 5 Obezitede mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz	27

KISALTMALAR:

ANP:	ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİD
BBB:	KAN BEYİN BARIYERİ
cAMP:	SİKLİK ADENİZİN MONO FOSFAT
CAT:	KATALAZ
cGMP:	SİKLİK GUANOZİN MONO FOSFAT
CNP:	C REAKTİF PROTEİN
CNS:	MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ
DNA:	DEOKSİRİBONÜKLEİK ASİT
DSÖ:	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
GPx:	GLUTATYON PEROKSİDAZ
HDL:	YÜKSEK DENSİTELİ LİPOPROTEİN
HIV:	İNSAN İMMÜNİYETMEZLİK VİRÜSÜ
IL 6:	İTERLÖKİN 6
KVH:	KARDİYO VASKÜLER HASTALIK
LDL:	DÜŞÜK DENSİTELİ LİPOPROTEİN
MDA:	MALONDİALDEHİT
NP:	NATRİÜRETİK PEPTİTLER
NPRA:	NATRİÜRETİK PEPTİD RESEPTÖR A
NPRB:	NATRİÜRETİK PEPTİD RESEPTÖR B
NPRC:	NATRİÜRETİK PEPTİD RESEPTÖR C
OSİ:	OKSİDATİF STRES İNDEKSİ
PROBNP:	BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD
RNA:	RİBONÜKLEİK ASİT

ROS:	REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ
ROS:	REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ
SOD:	SÜPEROKSİT DİSMUTAZ
TAC:	TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE
TNF α	TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR
TOS:	TOTAL OKSİDATİF STRES
TRG:	TRİGLİSERİD
VKİ:	VÜCUT KİTLE İNDEKSİ
VLDL:	ÇOK DÜŞÜK DENSİTELİ LİPOPROTEİN
WHO:	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
WHtR:	BEL YÜKSEKLİK ORANI

1. GİRİŞ

Obezite ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) Framingham Kalp Çalışmasına göre vücut ağırlığı ile koroner kalp hastalığı arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur ve obez bireylerdeki en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak görülmektedir. (Keskin L.,2009). Maternal obezite, yüksek plazma trigliserit ve düşük plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (Hertelyova ve ark. ,2016). Transjenerasyonel obezitenin induksiyonunun biyokimyasal parametreler, üreme performansı ve konjenital anomali sıklığı üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlı Wistar sıçanlarında yapılan bir çalışmaya göre obezitenin farelerde çoklu ters üreme sonuçlarına sebep olduğu ortaya çıkmıştır ve maternal obezitenin hem kadınlar hem de nesiller boyu yenidoğan için komplikasyonlara neden olabileceğini bulmuşlardır (Soares T. ve ark. ,2018). Kalp yetmezliği (KY) dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir. B-tipi natriüretik peptid (BNP) veya NT-ProBNP plazma konsantrasyonları KY tanısı ve risk sınıflandırması için kullanılmaktadır. Lewis ve arkadaşları obez hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada BNP konsantrasyonlarının azaldığını öngörerek KY hastalarında ProBNP glikosilasyonu, plazma NT-ProBNP ve vücut kitle indeksi (BMI) arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve dolaşımdaki NT-ProBNP seviyelerinin obez hastalarda oldukça düşük olduğunu bulmuşlardır (Lewis,1996). Tüm dünyada çocuk doğurma çağındaki kadınlarda obezite prevalansı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Alcalá ve arkadaşları obezitenin, diğer patolojik değişikliklerin yanı sıra, düşük durumlu kronik enflamasyon, metabolizma bozukluğu ve oksidatif stres ile karakterize olduğunu söylemektedirler (Alcalá ve ark. ,2018). Gebeliğin başlı başına bir

stres faktörü olduğunu bilmekteyiz. Ama kalp hastalığı ve gebelik arasındaki ilişki halen net bir şekilde açıklanamamıştır.

Yapılan literatür taramasında, bir ve birden fazla gebelikte kardiyak belirteci olan ProBNP ve oksidatif stres ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada ilk gebelik ve birden fazla gebeliğin obeziteyle ilişkili olup olmadığı, gebeliğe bağlı obezite ile ProBNP ve oksidatif stres arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obezite Nedir?

Obezite, sağlığa zarar verebilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (WHO). Dünya Obezite Federasyonu, obezitenin bir salgın olarak kabul edildiğini ve dünyanın karşı karşıya olduğu en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edildiğini bildirmektedir. ABD'de tütün kullanımından sonra önlenebilir ölümlerin en sık ikinci nedenidir (Obesity and overweight, WHO). 1980'den beri, obezite dünya çapında ikiye katlanmıştır ve 2014 itibariyle 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kilolu ve 600 milyondan fazlası obez olarak tespit edildi (WHO,2014). Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20'sini, kadınlarda ise %25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır. Erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda ise %30'un üzerine çıkması durumunda obezite söz konusudur (Türkiye obezite ile mücadele ve kontrol programı ,2010-2014).

Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Obezite tanım ve derecelendirmesinin beden kitle indeksi (VKİ)'ne dayanarak “ $VKİ=Ağırlık (kg)/Boy (m^2)$ ” formülü ile değerlendirilir. Obeziteyi saptamak için kullanılan en pratik yol, Vücut Kitle İndeksi(VKİ)'dir. VKİ 18,5 'den düşük olanlar düşük kilolu, 18,5 ile 24,9 arasında olanlar normal kilolu, 25,0 ile 29,9 arasında olanlar fazla kilolu, 30,0'dan büyük olanlar obez olarak değerlendirilmektedir (OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU,2018). Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan başka yöntemler de bulunmaktadır. Bunlar dış görünüş, antropometrik ölçümler ve laboratuvar ölçümleri gibi yöntemlerdir (TAF Preventive Medicine Bulletin, 2009: 8(4)).

Dünya Sağlık Örgütüne göre obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları (astım), kas-iskelet sistemi bozuklukları ve bazı kanser türleri gibi diğer birçok hastalık için önemli bir risk faktörüdür (Ann Clin Lab Sci. , 2011).

Halberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezitenin, merkezi sinir sistemi (MSS) değişiklikleri, kan-beyin bariyeri (KBB) ve hipotalamus ve hipokampus gibi serebral yapılarda değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz gibi ilgili değişiklikler de dahil olmak üzere obezitede mitokondriyal disfonksiyon ve genel organizasyon üzerine odaklanılarak periferik dokularda, KBB ve MSS'de değişiklikler içeren genel bir görüş sunulmaktadır (Halberg N.,2008). WHO ya göre, tüketilen kaloriler ile harcanan kaloriler arasındaki enerji dengesizliği, obezitenin temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Obezite, yağ asitlerinin genişleyen adipoz doku kitlesinde daha fazla depolanması ile karakterizedir (Galic S. , Oakhill J.S. , 2010).

En yüksek obezite oranları 20-29 yaş arasında, üç veya daha fazla çocuk sahibi kadınlarda saptanmıştır (Kaya ve ark. , 2012). Taşkın yaptığı bir çalışmada çok doğum yapan kadınlarda obezitenin sık görülmesinin bundan gebeliğin sorumlu olabileceğini akla getirmektedir. Gebelik öncesi VKİ'ne göre gebelikte önerilen kilo alımı VKİ'si 19,8'den düşük olanlara 11,25–18 kg, VKİ'si 19,8–26,0 arasında olanlara 11,5–16 kg, VKİ'si 26,0–29,0 arasında olanlara 7,0–11,5 kg, VKİ'si 29,0'dan yüksek olanlara 7 kg veya daha az kilo artışı önerilmiştir (Taşkın L. , 2007).

Amerikalı beyaz kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada doğum sonrası 6. ayda vücut ağırlığında 1,4 kg'lık artış olduğu gösterilmiştir ve gebelik öncesi fazla kilolu olan kadınlarda doğum sonrası 1,9 kg artış olduğu belirlenmiştir (Cedergren MI. , 2004).

A tipi natriüretik peptit reseptörüne hem ANP hem de PROBNP bağlanır. CNP ise daha çok B tipi reseptöre bağlanır. A tipi reseptöre en yüksek afinitesi olan natriüretik peptid ANP, daha sonra PROBNP ve CNP'dir. B tipi reseptörler en çok beyinde bulunur. Bu iki reseptöre, adrenal bezlerde ve böbreklerde de rastlanır. Natriüretik peptitlerin A ve B 21 tipi reseptörlere bağlanmasıyla guanilat siklaz aktive olur ve hücre içi cAMP düzeyi artar (Maack T, Suzuki MI, Almeida FA ve ark.,1987). NPRC ise guanilat siklaz yolunu kullanmaz. Bu reseptöre bağlanan natriüretik peptitler hücre içine alınırlar. Her 3 natriüretik peptit NPRC'ye aynı afinite ile bağlanır. Ayrıca vasküler hücreler ve böbrek tübülüslerinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi de NP'lerin yıkımında rol oynarlar (Munagala VK ve Burnett JC., 2004).

Tablo 1: Natriüretik peptidlerin reseptör afiniteleri

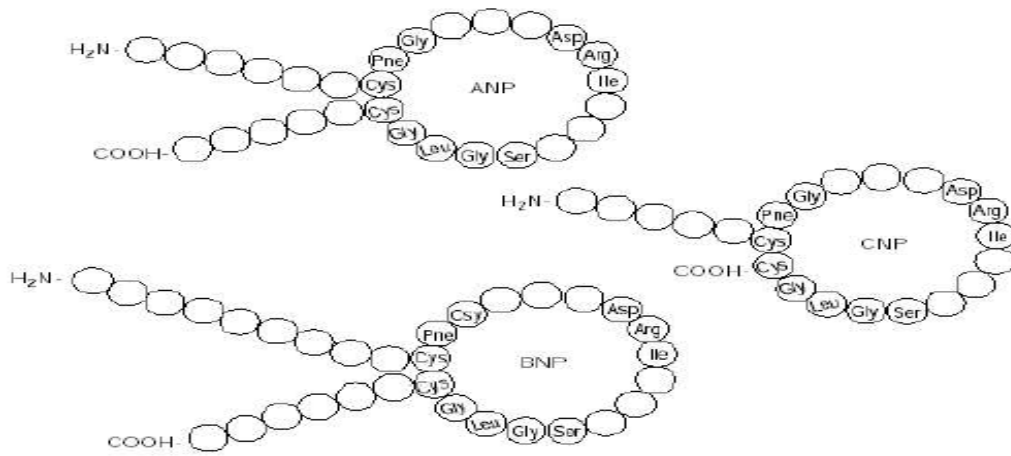
NPRs	ANP	BNP	CNP
NPRA	+++++++	+++++	
NPRB			+++++++
NPRC	+++++++	++++	++++

+ : Afinite derecesi.

Yapılan başka bir çalışmada obez hastalarda natriüretik peptit düzeylerinin, obez olmayan kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. “Framingham Heart Study” ile çok sayıda obez hasta ile yapılmış çalışmalarda, ProBNP ve ANP düzeylerinin vücut kitle indeksi ve bel çevresi kalınlığı ile ters orantılı olduğu ortaya konmuştur (Wang TJ. ve ark.,2004). Benzer diğer çalışmalarda da ProBNP düzeyi obezlerde, non obezlere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (Journal of the American College of Cardiology. 2004 ; 43(9): 1590-5).

Adipöz dokuda bulunan “natriüretik peptit reseptör clearance” (NPRC) reseptör genotipinin ya da miktarının, obeziteye olan eğilimden sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Obezitenin NPRC düzeyi üzerinde etkili olduğuna yönelik çalışmalar vardır. NPRC gen polimorfizminin obeziteye olan eğilimin etkenlerinden biri olabileceği; NPRC AA genotipini taşıyanlarda CC ve CA genotipini taşıyanlara göre, obezite ve abdominal obeziteye daha az oranda rastlandığı gösterilmiştir (Sarvani R, ve ark., 2004). Yapılan bazı çalışmalarda NPRC ekspresyonunun azalmasının, natriüretik peptit artışına yol açtığı ve artan natriüretik peptitlerin, lipolitik ve lipomobilize edici etkiye neden olduğu ortaya konmuştur (Sengenés C. ve ark.,2000).

Şekil 1. Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı



Gösterilen aminoasitler her üç peptidde ortak olarak bulunmaktadır (Suga S. ve ark. , Raine AE ve ark.,1992).

Yapılan başka bir çalışmada NT-pro-ProBNP' nin, kardiyak yetmezlikte olumsuz sonuçların yararlı bir prognostik belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır. NT-ProBNP düzeyleri gebelikte olumsuz klinik olaylarla ilişkilidir. Erken tanı kriterlerinde, doğum sonrası olaylar için bile yüksek riskli gebelik tanılarında başarılı bir araç olabilir (Marcela ve ark.,2015).

Perulu kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada multiparite ve obezite birlikteliği arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ve VKI artışının maternal morbidite ve mortaliteyle birlikte önemli ölçüde arttığı yönünde ilişkilendirilmiştir (Huayanay-Espinoza CA¹, Quispe R¹ ve ark.2017).

Obezitenin olumsuz etkilerinden bir diğeri de lipid metabolizması üzerinedir. Bu etkisini plazma kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), TG düzeylerinde yükselme ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde düşme olarak göstermektedir (Nazlıcan E,2008). Framingham kalp

çalışmasına göre fazla kilo ve obezite konjestif kalp yetersizliği gelişimi bakımından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Türk erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 30 yaş ve üzeri kadınlarda obezite prevalansı %44,2' dir (Çayır ve ark. , 2011).

Son zamanlarda, Rhea Kohort aynı zamanda maternal eş değişkenler ve cinsiyet için düzeltilmiş modellerde maternal TG ile LDL ve yenidoğan TG arasında ilişki bulmuştur. Nokie van ve arkadaşları eğer daha çok çalışma yapıp sonuçlar doğrulanırsa maternal lipidlerin, fetusu gelecekteki metabolik sağlık için programlayabilme potansiyeline sahip olabileceğini ve bu bilginin kadınları gebelik öncesinde sağlıklı bir yaşam tarzı edinmeleri için motive etmede kullanılabileceğini göstermektedir (Noekie van Lieshout ve ark. , 2016).

2.1. 1.Dünyada Obezite'nin Durumu

Obezite dünya çapında bir sağlık sorunudur. DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı yöresinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA çalışmasında 10 yılda obezite prevalansında %10-30 arasında bir artış saptandığı bildirilmiştir (Zora S.,2016). Kardiyovasküler sistem dahil hemen bütün sistemlerde hastalıkların artışı ile ilişkili olan obezite, Avrupa ve Kuzey Amerika'da erken ölümün sigaradan sonraki ikinci temel risk faktörüdür ve obezite sıklığındaki artış yalnızca Avrupa ve Kuzey Amerika gibi ekonomik refah düzeyi yüksek ülkelerde değil, düşük-orta gelir seviyesindeki ülkelerde de yüksek seviyelerdedir (Türkiye Kardiyoloji Derneği, 2018). Yine DSÖ verilerine göre DSÖ verilerine göre dünya genelinde obezite sıklığı (beden kitle indeksi [VKİ] ≥ 30 kg/m²) 1975 yılından sonraki 40 yıllık dönemde yaklaşık üç kat artmıştır.

Obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, inme, kardiyak hastalıklar, bazı kanser türleri ve artritin de aralarında olduğu pek çok rahatsızlık ile ilişkilidir (DSÖ).

2.1.2. Obezite Nasıl Saptanır?

DSÖ Asyalılar için sağlıklı VKİ değerini 23 kg/m² olarak kabul etmekte, 23,00-24,99 kg/m² arası VKİ düzeylerinde daha fazla kilo almamaları önerilmekte ve 25 kg/m² nin üstü şişman olarak kabul edilmektedir (DSÖ).

Tablo 2. Yetişkinlerde VKİ'ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırılması

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)	VKİ (kg/m ²)
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00-16.99	16.00-16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00-18.49	17.00-18.49
Normal	18.50-24.99	18.50-22.99
		23.00-24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥25.00	≥25.00
Şişmanlık öncesi (pre obez)	25.00-29.99	25.00-27.49
		27.00-29.99
Şişman obez	≥30.00	≥30.00
Şişman 1.derece	30.00-34.99	30.00-32.49
		32.50-34.99
Şişman 2.derece	35.00-39.99	35.00-37.49
		37.50-39.99
Şişman 3.derece	≥40.00	≥40.00

Kaynak : (global database on BMI,WHO)

DSÖ'ne göre bel/kalça oranı kadınlarda 0.85' den ve erkeklerde ise 1.0' den fazla ise android tip obezite olarak kabul edilmektedir. Tek başına bel çevresi ölçümünün

erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm ve üzerinde olması hastalık riski ile ilişkilidir (DSÖ).

Tablo 3. Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık oluşma riski ve bel çevresi ölçümleri

Cinsiyet	Risk (Uyarı sınırı) (=VKİ>25)	Yüksek risk (Eylem sınırı) (=VKİ>30)
Erkek	> 94	> 102
Kadın	> 80	> 88

İlerleyen yaşta gebe kalma, kadınların ya fazla kilolu ya da obez gebe kalmalarına neden olmaktadır (Bulut ve Mihmanlı, 2014). Bazı çalışmalarda diyabetik olmayan gebelerde de kan glukoz seviyesi ve maternal trigliserit seviyeleri ile fetal ağırlık arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (Uyar ve ark., 2014).

2.2. Maternal Obezite

Son yıllarda maternal obezite sıklığında dünya çapında bir artış olduğu görülmüştür. ABD’de 2003-2006 yılları arasında yapılan bir anket çalışmasında 20-44 yaş arası kadınların %32’ sinin obez olduğu belirlenmiştir (WHO, 2009). Amerika Birleşik Devletleri’ nde yapılan bir çalışmada gebe kadınlar arasında obezite görülme insidansı %18,5-38,3 arasında değişmektedir. PRAMS (Pregnancy Risk Assessment Monitoring System) verilerine göre gebelik öncesi obezite prevalansı son on yılda %69 oranında artmıştır (Kabaran S., Samur G.,2010).

Maternal obezite, öncelikle hipertansif hastalık (kronik hipertansiyon ve preeklampsi), diyabet (gebelik öncesi ve gebelik), sezaryen ve enfeksiyon oranlarının artmasıyla hamilelik sürecini olumsuz yönde etkiler ve ayrıca gebelik yaşına göre

büyük bebek doğurma riskini de arttırır veya makrozomik yenidoğana sebep olur ve bu da ileri yaş çocuklukta obezite riskine ve bununla ilişkili morbiditeye sebep olabilir (Curr Opin Obstet Gynecol.).

Maternal obezite, bazı ülkelerde 5 kadından 1'ini etkileyen hamilelikte en sık görülen metabolik bozukluktur. Obez kadınlardan doğan bebekler doğumda daha fazla yağlanma ile daha ağırdır ve yaşam boyu obezite ve metabolik hastalığa karşı savunmasızdırlar, bu da fetüs sağlığının obez bir intrauterin ortama fetal maruz kalma ile “programlandığını” göstermektedir. Plasenta, anne sağlığının doğum öncesi gelişim üzerindeki etkisini dikte etmede önemli rol oynamaktadır. Maternal obezite, integral plasental reseptörlerin ve taşıyıcıların glukokortikoidler ve besinler için işlevini etkiler.

Maternal obezite orta evre gebelikte fetal gelişim sırasındaki kalp fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler. Obez annelerden doğan erişkin yenidoğanlarda KVH hastalık riski ve mortalite artmaktadır. Maternal obezitenin hayvan modelleri üzerine yapılan araştırmalar, erişkinlerde kalp fonksiyonlarındaki azalmanın, yaşla restore edildiği gibi geçici olduğunu da göstermiştir. Buna göre, birkaç sinyal yolu fetal gelişim sırasında kalpte aşamalı olarak aktive olur ve yeni doğanın kalbinde de doğum sonrası sürekli olarak aktive edilir.

Özetle, hamilelik sırasında yüksek anne VKİ'si yenidoğanlarda KVH ve mortalite riskinde ılımlı bir artış ile ilişkilidir. Obezite, sürekli değişken olarak KVH riski ve mortalite ile ilişkilidir. Maternal VKİ ne kadar yüksekse, yenidoğanlarda risk o kadar yüksektir. Yine de obez anneler için yenidoğanların neden hastalık geliştirdiği ve bazılarının neden gelişmediği açık değildir. KVH riskinde artış insanlarda kesin olarak belirtilmemiştir. Maternal obezite çocukluk ve yetişkinlik dönemindeki aterosklerotik profil

ve artmış kan basıncı ve kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (Abdalla A. ve ark.,2019).

2.2.1. Gebelikte Kilo Alımı ve Yönetimi

DSÖ şişmanlıkve obeziteyi “sağlığa zarar veren anormal ya da aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamış ve gebelikte obezite prevalansının %1,8 ile %25,3 arasında olduğunu belirtmiştir. The Center for Disease Control gebelerde obezite prevalansının doğurgan çağda kadınlardaki obezite durumunu Amerika’da doğurganlık çağındaki kadınların %25’ inin şişman, %25’ inin obez olduğunu ve maternal obezitenin maternal ve perinatal mortalite için büyük bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (Yanikkerem ve Mutlu , 2012). Yine DSÖ obezite yi tüm ülkeler için “Global Epidemiyi” olarak ilan etmiş ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve malnütrisyonla eşdeğer düzeyde milenyumun en büyük öldürücü hastalıklarından biri olduğunu ve üreme dönemindeki kadınlarda ve genç insanlarda daha yaygın olduğunu bildirmiştir (Nelson SM., Fleming RF. ,2007).

Türkiye nüfus ve sağlık araştırması sonuçlarına göre ise Türkiye’deki kadınların %1,6’sının vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5’ten küçükken, %58,4’ ünün fazla kilolu veya obez kadınlardan oluştuğu bildirilmektedir (Taşdemir ve ark,2015). Yaş, ırk, sosyo ekonomik farklılıklara rağmen 20-55 yaş arası kadınlarda obezite oranlarında 2 kat artış kaydedilmiştir (Aktulay ve ark. ,2011).

Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM), 2009 yılında DSÖ’nün obezite sınıflandırmasını temel alarak, gebelikte farklı VKİ düzeylerine göre kilo alımını düzenleyen bir öneri kılavuzu yayınlamıştır (Bulut ve Mihmanlı,2014).

Tablo 4. VKİ'ye göre gebelik boyunca alınması tavsiye edilen kilo.

Gebelik öncesi VKİ	VKİ (kg/m:) (DSO)	2. ve 3. Trimester kilo alım hızı (g/hafta)	Toplam Kilo Alımı **+Aralığı (kg)
Düşük kilolu	<18.5	450-590	12.7-18.1
Normal	18.5-24.9	360-450	11.3-15.9
Fazla kilolu	25.0-29.9	220-320	6.8-11.3
Obez	≥30.0	180-270	5.0-9.1

IOM 2009 Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines'dan değiştirilerek.Gebeliğin ilk trimesterinde yaklaşık 0.5-2 kg alındığı varsayılmıştır (Carmichael et al., 1997)

2.2.2. Obezitenin Maternal Komplikasyonları

Doğum öncesi komplikasyonlar spontan abortus, konjenital anomaliler, diabetes mellitus, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon ve venöz tromboembolizmdir. (Yanikkerem ve Mutlu,2012). Doğum öncesi ve doğum sonrası VKİ 30'un üzerinde ya da vücut ağırlığı 90 kg'ın üzerinde olanların doğum sonrası tromboembolik olaylar için önemli risk taşıdığı vurgulanmaktadır (The Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists,2004).

Madan ve arkadaşlarının 2010 da kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kadınların %23'ünün obez, %5' inin aşırı obez olduğunu; kadınların yaş ve paritesinin artmasıyla birlikte VKİ'inin arttığını belirtmiştir (Madan JC, Davis JM, Craig WY. ve ark.,2009). İsrail de VKİ verilerine ulaşılabilen 7766 doğum yapan kadın ile yapılan retrospektif bir araştırmada gebelik öncesi VKİ, gebelik süresince kilo alımı ve maternal hiperglisemi arasındaki ilişkiyi incelenmiş, VKİ yüksek olan kadınların gebelik sırasında daha az kilo aldıkları bulunmuştur; ancak VKİ kategorilerinin alt grup analizinde hiperglisemi grubu ve kilo alımı arasında önemli bir fark saptanmamıştır (Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslander R.,2011).

Staoekholm Pregnancy and Women's Nutrition un yaptığı bir çalışmada, 563 kadın 15 yıl izlenmiş ve gebelik süresince fazla kilo alanlarda (>15,6 kg) postpartum 1

ve 15. yıllarda daha fazla kilo alımı olduğu görülmüştür ve gebelikte aşırı kilo alımının ilk gebeliklerde ya da obez olan kadınlar arasında daha fazla olduğu bulunmuştur (TAF Preventive Medicine Bulletin, 2012).

2.2.3. Maternal Obezitenin Fetal Komplikasyonları

Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışmasına göre VKI ile kötü obstetrik sonuçlar arasında sıkı bir ilişki vardır (Perinatoloji Dergisi 2014). Obez annelerin karşılaşacağı fetal risklerden bazıları; prematürite, ölü doğum, konjenital anomaliler (ör: nöral tüp defektleri), makrozomi ve doğum sonrasında çocuk ve adolesan obezitesidir ve bu risklerden en fazla olanı konjenital anomalili bebek doğurma olasılığıdır (Bulut ve Mihmanlı,2014).

McGuire ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik sırasında aşırı kilo alan obez kadınlarda gestasyonel yaşa göre makrozomik bebek oranında artış kaydedilmiştir. Fetal anomalilerin ultrasonu, obez kadınlarda zayıf görüntülediği için konjenital anomalilerin ultrason taraması sırasında atlanabileceği vurgulanmış ve maternal obezitenin, nöral tüp defektleri ve konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (McGuire W, Dyson L, Renfrew M. 2010).

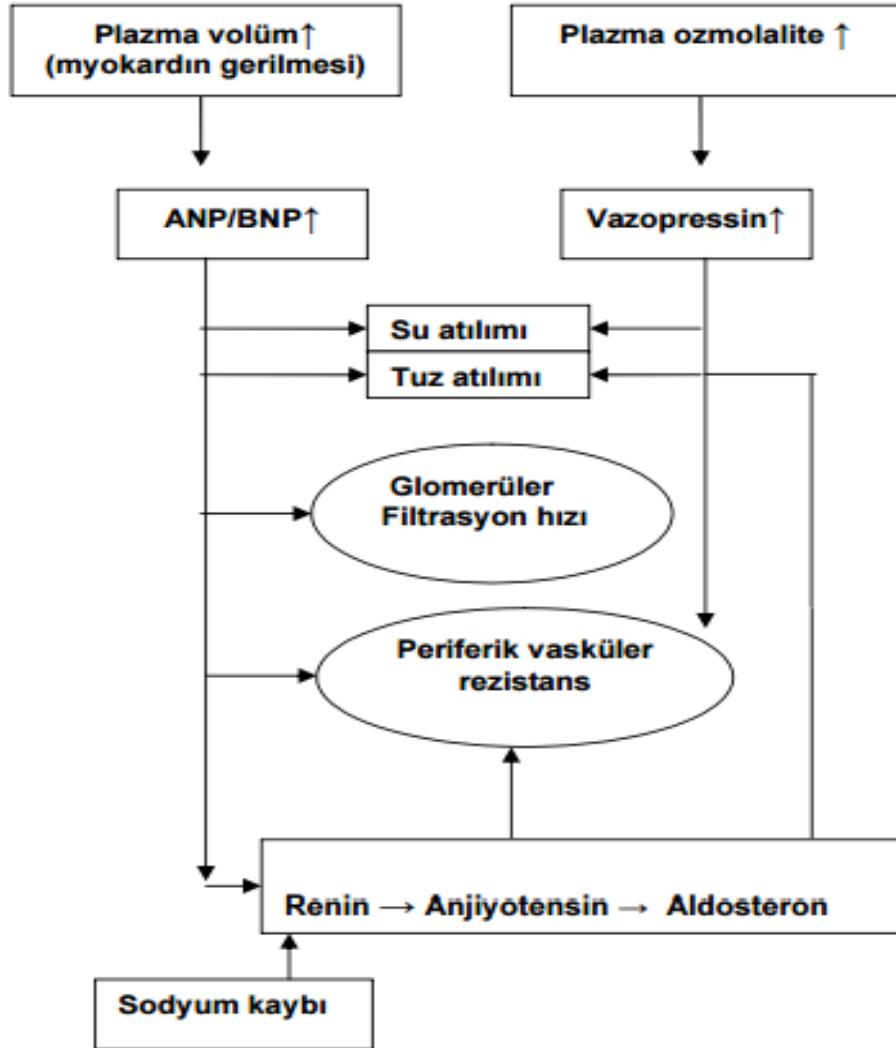
Obez kadınlarda, obezite hiperinsülinemi ayarlansa bile konjenital anomalilerde risk faktörü oluşturmayı sürdürmektedir (Walters MR, Taylor JS.,2009). Normal bir ultrason muayenesinde konjenital anomali riski normal BKİ'li kadınlar arasında 250 de 1 ve obez kadınlar arasında 100'de 1'dir (McGuire W, Dyson L, Renfrew M.,2010). Obstetrik fetal komplikasyon olarak VKİ 30-40 arasında iken 1.APGAR skorunun 7'nin altında olması 1.27 (1.22-1.32) kat artmış, VKİ> 40 kg/m² iken bu risk 1.63 (1.53-1.74) kat artmış olarak bulunmuştur. Fetal komplikasyon olarak makrozomili bebek (>4000 gr) doğurma oranı da yaklaşık 2 kat artmıştır (Akyol A. , 2018).

2.3. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler, kalp, beyin ve diğer organlarda sentezlenirler (Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi). Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle ederler (O.M.U. Tıp Dergisi 21(4): 188–194, 2004). Natriüretik peptit ailesi 3 peptitten oluşur: atrial natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (ProBNP) ve C tip natriüretik peptit (CNP). 1981’ de yapılan bir çalışmada atriyal doku parçalarının sıçanlara infüze edilmesiyle natriürezde artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Beyin natriüretik peptit (PROBNP) ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmistir. İnsanlarda da daha çok kalp ventriküllerinde sentez edilir (Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H.). Natriüretik peptidler natriüretik peptid reseptör-A (NPRA), natriüretik peptid reseptör-B (NPRB) ve natriüretik peptid reseptör-C (NPRC) üzerinden etki ederler. A ve B tipi reseptörler, cGMP sinyal sistemini kullanırlar. Bu reseptörler natriüretik peptitlerin kardiovasküler ve renal etkilerinin ortaya çıkmasında rol alırlar (Koller KJ. , Goeddel DV.,1992). Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler; periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar (Yamamoto K., Burnett JC Jr.ve ark.,1996). De Bold ve ark. 1981’de kalbin sıvı ve tuz dengesinde rol alan endokrin organlardan olduklarını keşfetmişlerdir. ANP veya BNP'nin natriüretik peptid reseptör A'ya bağlanması, hedef hücrelerde, aracılık etmek için ikinci haberci olarak siklik guanil monofosfatın indüklenmesini sağlar bunlardan bazıları: natriürez; su diürez; glomerüler filtrasyon oranının arttırılması; sistemik sempatik etkinliklerin azaltılması; plazma hacmi; kalp debisi ve kan basıncı; ve kalp fibroblastlarının

mitozlarını ve kardiyovasküler kas hücrelerinin hipertrofisini engellemedir (Wong PC ve ark.,2016). ANP, lipolizi, lipit oksidasyonunu, adipositin kahverengileşmesini ve insülin duyarlılığını artırır ve ANP genetik varyantları üzerine yapılan çalışmalar, yüksek ANP plazma seviyeli bireylerin daha düşük kardiyometabolik risk olduğunu ortaya çıkarmıştır (Cannone V ve ark.,2019). Farelerdeki gen silme deneyleri, ANP'nin kan basıncını ve kardiyak preload'ı düşüren geniş sistemik fonksiyonlara sahip olduğunu gösterirken ProBNP, kalpte fibrozu önler. C tipi natriüretik peptid (CNP), kalpteki düşük konsantrasyonlarda bulunur ve uzun kemik büyümesini uyardığı kondrositlerdeki yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Yamamoto K., Burnett JC Jr.veark.,1996).

Şekil 2: Kardiyak NP'lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri



Kaynak: (Cowie MR , Struthers AD. Ve ark. ,1997).

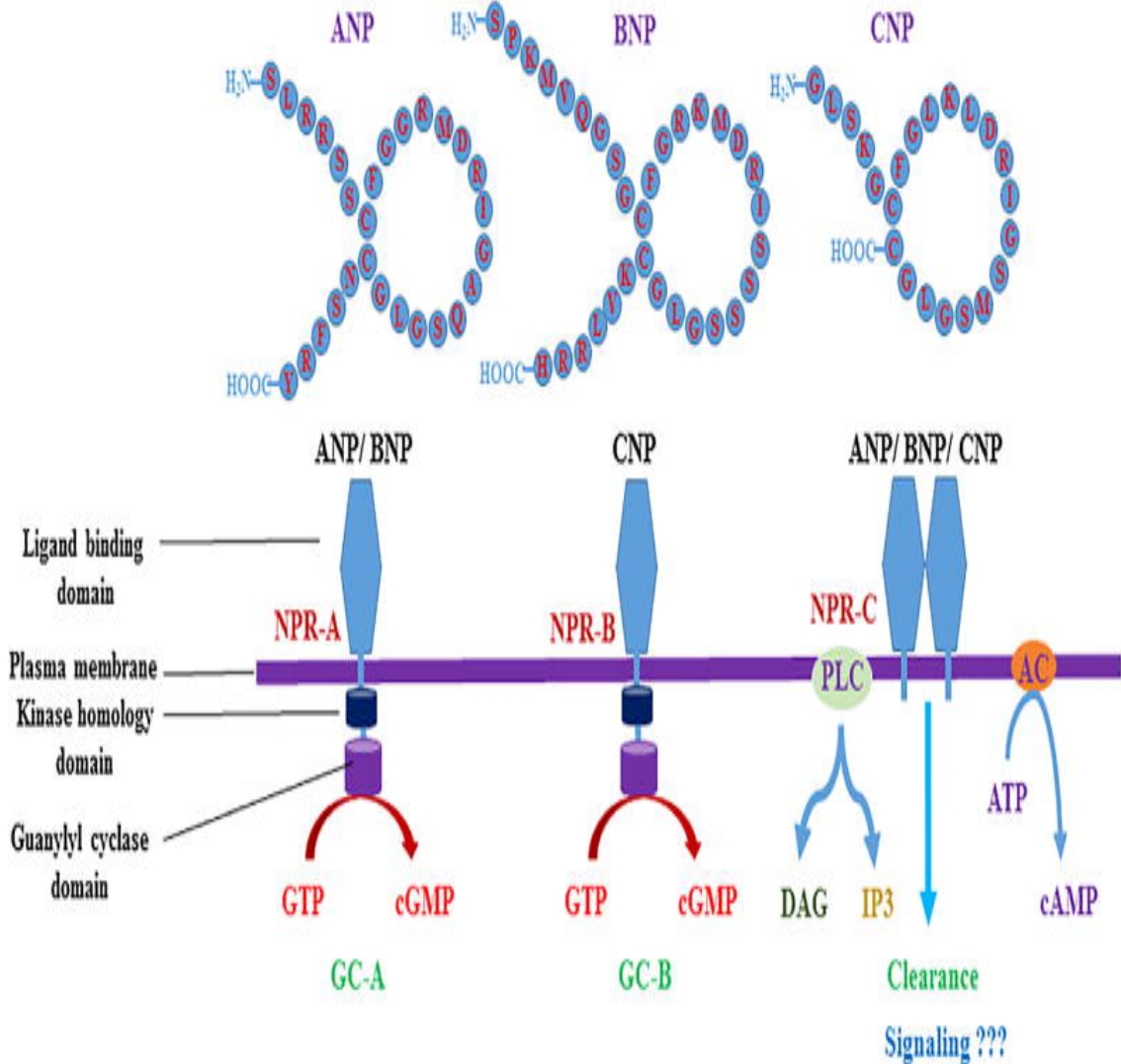
2.3.2. Natriüretik Peptid Reseptörleri

2.3.2.1. Guanilil Siklaz

Guanilil siklaz-A (GC-A), ANP veya PROBNP ile bağlandıktan sonra cGMP'nin sentezini katalize eden partiküllü bir guanil siklazdır. Geniş bir hücre dışı ligand bağlanma alanı, tek membranlı bir alan ve kinaz homoloji alanı düzenleyici, sarmal-sarmal-dimerizasyon ve guanil siklaz-katalitik alanlardan oluşan büyük bir hücre içi bölge içerir. Guanilil siklaz-B (GC-B), GC-A'ya homologtur, ancak CNP tarafından

aktive edilir. Natriüretik peptidlerin çoğu fizyolojik etkilerine bu iki reseptör aracılık eder. C-A aktivasyonu ile ilgili en iyi karakterize fizyolojik fonksiyonlar renal sodyum ve su atılımı, vazorelaksasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin antagonizması ve endotelial ekstrasvazyondur. Buna karşılık, farelerde ve insanlarda ailesel mutasyonlardaki gen silme çalışmaları, CNP / GC-B sisteminin uzun kemik büyümesine aracılık ettiğini gösteren ilgi uyandıran veriler sağlar (Potter LR. ve Hunter T. ,2001).

Şekil 3. Üç ana tür natriüretik peptid ve reseptörleri



Kaynak : (Moro C. ve Smith SR.,2009).

Üç natriüretik peptidin hepsi de natriüretik peptid reseptörü-C'yi (NPR-C) bağlar. NPR-C, GC-A ve GC-B'nin hücre dışı alanlarına homolog olan ancak sadece 37 hücre içi aminoasit içeren bir disülfid bağlı homodimerdir. Ayrıca, sinyal fonksiyonlarına sahip olabilir. Ancak fizyolojik verilerin çoğu NPR-C'nin birincil rolünün natriüretik peptitleri reseptör aracılı bir içselleştirme ve bozunma işlemi yoluyla hücre dışı ortamdaki temizlemek olduğunu gösterir. NPR-C, üç aile üyesini de benzer yakınlıklarla bağlar (Koller KJ, Lowe DG, Bennett GL, Minamino N. ve ark.,1991).

2.3.3. Natriüretik Peptidlerin Dokuya Özgü Metabolizması

Natriüretik peptitler vücuttan hızla temizlenir. Üç mekanizma resmen bu sürece katkıda bulunabilir: reseptör aracılı bozunma, hücre dışı proteazlarla bozunma ve peptitlerin idrar veya safra gibi vücut sıvılarına salgılanması. Bireysel organların dolaşımdan molekülleri uzaklaştırma kabiliyeti, venöz konsantrasyonun arteriyel konsantrasyondan çıkarılması ve bu değerin molekülün arteriyel kan konsantrasyonu ile bölünmesiyle hesaplanan ekstraksiyon oranı ile tanımlanmaktadır. Bu, A / V farkı olarak adlandırılan fark, organın söz konusu molekülü ne kadar verimli bir şekilde çıkardığını veya azalttığını belirler. ANP için ekstraksiyon oranı yaklaşık % 20 ila % 75 arasında değişmekle birlikte çoğu organ için genellikle yaklaşık % 35'tir. Organın molekülün tüm vücut konsantrasyonları üzerindeki net etkisini belirlemek için organ kan akışı da dikkate alınmalıdır. Böylece, ekstraksiyon oranı, dakikada litre birimlerinde açıklanan organ temizleme oranını oluşturmak için organ plazma akışı ile çarpılır. Bu hesaplamaları kullanarak, birkaç organ için natriüretik peptit giderimi belirlenmiştir (Santhekadur ve ark. ,Biomed Pharmacother., 2017)

2.3.4. Natriüretik Peptid ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Natriüretik peptidlerden, ANP ve ProBNP'nin kardiyovasküler hastalıklarda rolü iyi bilinmektedir. Kardiyak kökenli dolaşımdaki bu hormonlar, hemodinamik ve hasar önleyici etkilere sahiptir ve intravasküler kan hacminin ve damar tonusunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Kalp yetmezliği sırasında ANP ve ProBNP'nin plazma seviyelerinde bir yükselme olduğu ve bu hormonların kalp yetmezliğini telafi ettiği düşünülmektedir. ProBNP, diürez, natriürez, vazodilatasyon, aldosteron sentezinin inhibisyonu ve renin salgılanma eylemlerini gerçekleştirir ve bu nedenle kalp yetmezliği (KY), koroner arter hastalığı, çok yüksek kan basıncı gibi kardiyovasküler hastalıkların koşulları altında kardiyokoruyucu hormonlar olarak önemli bir rol oynamaktadırlar. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, B tipi natriüretik peptiddeki yüksek artışın, kardiyovasküler hastalıklarda belirleyici bir faktör olarak etki ettiği gösterilmiştir (Nishikimi T., Maeda N., Matsuoka H.,2006).

2.3.5. Natriüretik Peptidlerin Terapötik ve Klinik Uygulamaları

Obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserdeki ana rollerine bağlı olarak, natriüretik peptidlerin çeşitli terapötik ve klinik uygulamaları vardır. Natriüretik peptidlerin otokrin, parakrin veya endokrin mekanizması ile etki eden hormonlardır ve çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenler ve glukoz homeostazı, enerji harcaması, yağ metabolizması, intravasküler hacim, kan basıncı, natriürez, diürez, iltihaplanma ve kanserde önemli bir rol oynarlar (Hu G., Uang X., Zhang K., Jiang H., Hu X.,2014). Son çalışmalar, ANP'nin supra fizyolojik infüzyonunun insan gönüllülerinde plazma insülin seviyesini yükselttiğini ve diyabetik hastalar üzerinde çok faydalı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Kalp kaynaklı kökenleri nedeniyle, bu peptidlerin konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve daha sonra böbrek hastalıklarının tedavisinde

potansiyel terapötik ajanlar olarak yararlı etkilerini incelemişlerdir. Birçok klinik çalışma, sentetik ANP'nin hipertansiyon veya kronik kalp yetmezliği gibi kalp hastalığı olan hastalara infüzyonunun birçok yararlı etkiye sahip olduğunu ve yüksek sodyum ve su atılımı ve kan basıncının düşmesine neden olduğunu ortaya koymuştur. ProBNP hormonunun ayrıca ANP ve klinik olarak da nesiritid (ticari marka Natrecor) olarak da bilinen insan rekombinant ProBNP' sinden klinik olarak yararlı olduğu ve endojen ProBNP' ninkiyle aynı etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Corti R.ve ark.,2001 ve Vila G.ve ark.,2012). İntravenöz PROBPN infüzyonunun sağlıklı gönüllülerde toplam ve plazma asillenmiş ghrelin konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bir başka ilginç çalışma, düşük dozlu sürekli ANP tedavisinin, kalp cerrahisi öncesi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek bozulmasını koruduğunu ve önlediğini göstermektedir. Böylece, ProBNP'nin faydalı etkilerine dayanarak, kalp yetmezliği olan hastalarda önemli bir teşhis, prognostik ve terapötik ajan olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, gelecekte araştırmacılar, natriüretik peptid sistemini klinik olarak manipüle etmenin ve klinik ve farmakolojik uygulamalar için kullanmanın ideal yoluna odaklanmalıdırlar (Schlueter N. Ve ark. ,2014).

2.3.6. B Tip Natriüretik Peptid

İlk olarak beyin dokusunda bulunduğu için beyin natriüretik peptid olarak da isimlendirilen ProBNP, kalpte beyinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Demirtaş S. ve ark.,2014). Kalpte miyosit içinde sentez edilen 134 aminoasitten oluşan preProBN, buradan 26 aminoasitin ayrılmasıyla ProBNP meydana gelir. Kana salınan preProBNP, aktif formu olan ProBNP'ye ve inaktif formu olan NT-ProBNP'ye ayrılır. NT-ProBNP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (Yardan ve ark., 2004). Bazal yüksek BNP ve NT-proBNP konsantrasyonları, 30 ve 90 günlerde advers olayların

öngörücüsüdür (Kwan G. Ve ak.,2007). Klinikte immünolojik yöntemlerle ölçülebilen ProBNP, sol ventrikül hipertrofinde artmakla birlikte kardiyovasküler hastalıkların tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır (Elnoamany MF., Abdelhameed AK.,2006). Gebelik öncesi fonksiyonel durum ve öncel kardiyak olayların bilinmesi özellikle prognostik değere sahiptir ve çeşitli etkileri arasında natriürez, vazodilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu ve sempatik sinir aktivitesinin inhibisyonu bulunmaktadır (Radwan H ve ark.,2014).

2.3.7. ProBNP ve VKİ Arasındaki İlişki

Son zamanlarda, araştırmacılar obezite (30 veya daha yüksek bir VKİ olan) ve dolaşımdaki ProBNP seviyeleri arasında tutarlı bir ters ilişki olduğunu göstermiştir. Wang ve diğ. Orijinal Framingham Kalp kohort çalışmasında kalp yetmezliği olmayan 3389 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada obezite ile PROBNP düzeyleri arasındaki ters ilişkiyi tanımlayan ilk çalışmaydı (Wang T.,Larson M.,Levyet D. ve ark.,2004). Çok değişkenli regresyon analizi, sol ventrikül kitlesi ve sol atriyal boyut gibi ekokardiyografik değişkenler için ayarlandı. Ortalama plazma PROBNP seviyeleri sırasıyla VKİ < 25 olanlarda 21.4 pg / mL, 25 ila 29.9 arası VKİ olanlarda 15.5 pg / mL ve fazla kilolu ve obez (VKİ 30'dan büyük veya eşit) olanlarda 12.7 pg / mL bulunmuştur. Bu çalışmanın önemli bir sınırlılığı, kesitsel tasarımıydı ve obezitenin gelişmesinden önce PROBNP düzeylerinin belirlenmesinin mümkün olmadığı belirlenmiştir (Madamanchi ve ark.,2014).

Dallas Kalp Çalışmasının büyük bir popülasyona dayalı kohortunun incelenmesi, Wang ve ark. VKİ, ProBNP ve NT-proProBNP düzeyleri arasındaki ters

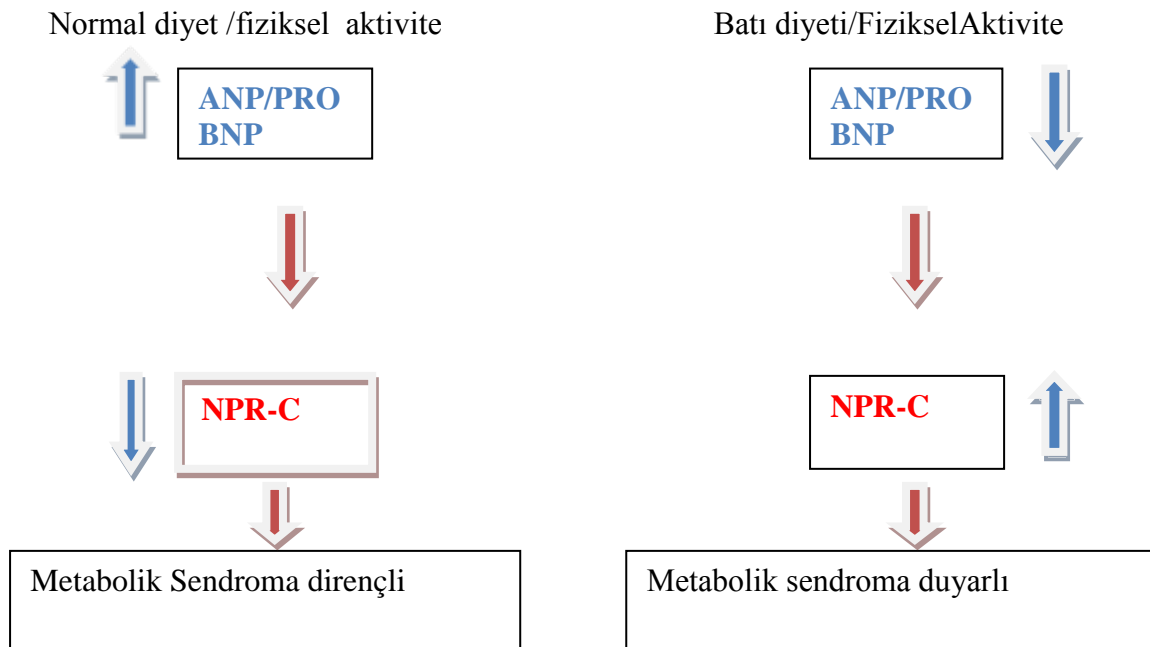
ilişkiyi göstermektedir. Bu çalışma, 30-65 yaşlarında Dallas County sakinlerini rastgele seçilen 2707 hastayı içermektedir (Das S.R. ,Drazner M.H. ve Dries D.L.,2005) . Obezite ve düşük PROBNP değerleri (<4 ng / L) veya düşük NT-proPROBNP (en düşük cinsiyete özgü çeyrek; erkekler için 7.6 ng / L ve kadınlar için <20.4 ng / L) arasındaki ilişki çok değişkenli regresyon modelleri ile değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, etnisite, sol ventrikül kitlesi, hipertansiyon ve diyastol sonu volümü için daha yüksek VKİ değerleri daha düşük ProBNP ve NT-proProBNP düzeyleri ile ilişkili bulundu (p <0.001). Bununla birlikte, VKİ'nin doğrudan dual enerji X-ışını absorpsiyometri türevli yağsız ve yağ kütlesi ile değiştirilmesi üzerine, daha yüksek yağsız kitle düşük ProBNP ve NT- pro ProBNP seviyeleri ile daha yakından ilişkilidir. Azalmış NT-proProBNP seviyeleri de akut KKY ile birlikte stabil olan obez hastalarda da gözlenmiştir (Frankenstein L. , Remppis A. , Nelles M. ve ark.,2008). Buna karşılık, Olmsted County,'de yer alan katılımcıların çok değişkenli bir analizinde yaş ve cinsiyet için ayarlama yapıldıktan sonra, BMI'nin 746 kişiden oluşan sağlıklı bir kohortunda NT- pro PROBNP seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (Chaitanya Madamanchi ve ark.,2014).

Suita çalışması, kalp hastalığı olmaksızın Japonya'daki kentsel alanlardan elde edilen 1759 kişiyi, BMI ve PROBNP arasındaki ters ilişkinin, Batı ülkelerindeki VKİ' lere kıyasla daha düşük bir popülasyonda var olup olmadığını, bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini tespit etmiştir (Sugisawa T. Ve ark.,2010). Bu çalışmadaki olgular 38-95 yaş aralığında ve ortalama VKİ değeri 22.8 idi. Yaş, nabız sayısı, serum kreatinin, sistolik kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisi için ayarlanan

çok değişkenli regresyon analizi, her iki cinsiyette de BMI ve ProBNP düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir ($p < 0.01$).

Normal diyet (düşük kalorili yiyecekler) ve düzenli fiziksel aktivite, NPR-C ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak ANP ve ProBNP seviyelerinin artmasını sağlar. Oysa, obezite koşullarında artmış NPR-C ekspresyonu (fiziksel aktivitenin azaldığı batı diyeti), ANP ve ProBNP seviyelerinin düşmesine neden olur. Obez deneklerin adipositlerinde, obezite, diyabet, hipertansiyon ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına yol açan NPR-C ekspresyonu artmıştır. Artan NPR-C ekspresyonunun ayrıca ANP aracılı lipolizin baskılanmasına neden olduğu bilinmektedir (Bordicchia M., Liu D., ve ark.,2012).

Şekil 4: Natriüretik peptidlerin diyet ve fiziksel aktivite ile ilişkili rolü



Kaynak:(Moro C. ve Smith SR.,2009).

2.3.8. ProBNP ve Böbrek İlişkisi

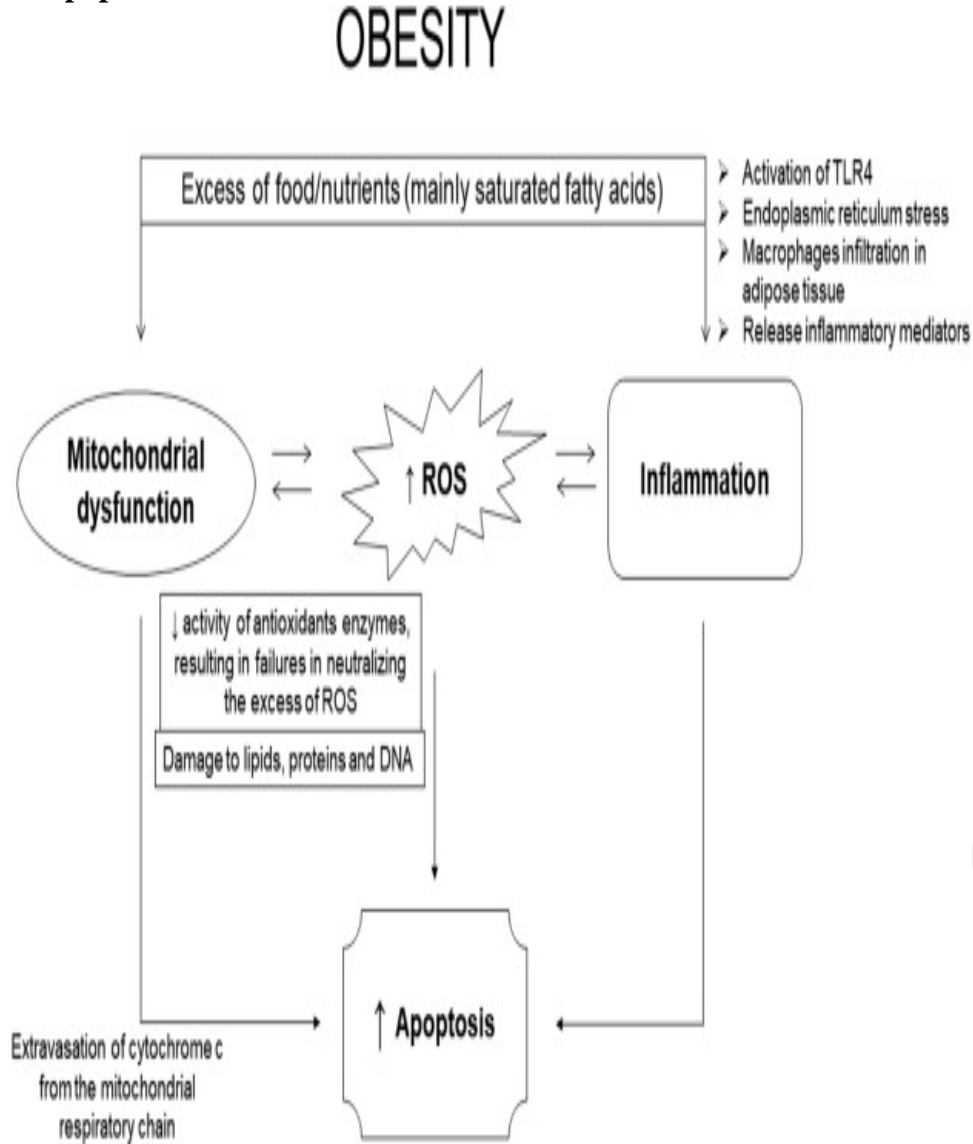
Renal fonksiyon, daha spesifik olarak glomerüler filtrasyon hızı, obez koroner kalp yetmezliği hastalarında ProBNP düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Çünkü obezite, daha yüksek glomerüler filtrasyon oranları ile ilişkilidir. Bu, obez hastaların dolaşımdaki ProBNP seviyelerini, bu molekülleri daha etkin bir şekilde temizledikleri için depresyona girmiş olabileceğini düşündürmektedir (Tsutomoto T. Ve ark.,2006). ProBNP'nin kısa yarı ömrü (~ 23 dk) verildiğinde, bu açıklama makul olacaktır. Bununla birlikte, Suita çalışması, çok değişkenli regresyon analizinin diğer değişkenler arasında serum kreatinin düzeyine göre ayarlandığı ve yine de BMI ve ProBNP arasındaki ters ilişkiyi bulduğu için bu teoriye dayanmaktadır (Madamanchi C ve ark.,2014).

2.4. Obezitede Oksidatif Stres

Obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, astım, uyku bozuklukları, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kısırlık gibi ilişkili komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini bozan ciddi bir birincil sağlık yükü olarak kabul görmektedir. Araştırmalar gösteriyor ki oksidatif stres obeziteyle ilişkili komplikasyonlarda kritik rol oynamaktadır (Manna P., ve ark., 2015). İnflamasyon ve oksidatif stres obezite ile birbiriyle ilişkilidir (Kuhn, M., Voss, M., Mitko, D. Ve ark.,2004). Obezitede görülen iltihap ile ilişkili mekanizmalar reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırabilir (Potthast, R. ve Potter, L.R.,2005). Mitokondriyal solunum kaynaklı süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumundaki artış obezlerde, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizmanın artmasından (oksijen tüketimi) kaynaklı artmaktadır (Furukawa S, ve ark.2004). Epidemiyolojik, klinik ve

hayvan çalışmaları, oksidatif stresin obezitenin patogenezindeki rolünü ve bununla ilişkili risk faktörlerini bildirmiştir. Oksidatif stres, beyaz yağ dokusunun (WAT) birikmesini uyararak ve yiyecek alımını değiştirerek obeziteyi tetikleyebilir; Hem hücre kültürü hem de hayvan çalışmaları oksidatif stresin preadiposit proliferasyonunda, adiposit farklılaşmasında ve olgun adipositlerin boyutunda bir artışa neden olabileceğini göstermiştir (Savini I. ve ark.,2013). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) tokluk ve açlığın davranışını kontrol eden hipotalamik nöronlar üzerinde farklı etkiler uygulayarak vücut ağırlığının kontrolünde rol oynadığı bulunmuştur (Manna P. ve Jain S.,2015). Tekli doymamış yağ asitleri, ω -3 çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar, mikro besinler, fitokimyasallar ve probiyotikler bakımından zengin gıdaların diyet tüketiminin vücut ağırlığının korunmasında ve metabolik hastalıkların görülme sıklığının azaltılmasında yardımcı olduğu bulunmuştur (Arora T., ve ark.,2013).

Şekil 5: Obezitede mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz



Kaynak : (Rockenfeller P. , Ring J. , Muschett V. , ve ark,2010). Fatty acids trigger mitochondrion-dependent necrosis Cell Cycle, 9 (2010), pp. 2836-2842

Oksidatif stres süreci, ROS üretimi ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlikten, aşırı ROS üretimi lehine veya antioksidanlar tarafından uzaklaştırılma hızına zarar verir. Oksidatif stres, lipidler, proteinler ve DNA gibi biyomoleküllerin oksidasyonuna ve bunun sonucu olarak hücreler ve dokulara karşı potansiyel oksidatif hasar olan biyolojik işlevlerinin ve / veya homeostatik dengesizliğin kaybolmasına yol

açabilir. Dahası, hücre yapısına zarar vererek, oksidatif stres bir inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir veya güçlendirebilir. Bu nedenle, oksidan bileşikleri ile antioksidanlar arasındaki denge, yeterli organ ve doku işleyişi için gereklidir (Mello,A., ve ark.,2017).

Yüksek kalorili besin alımının, çocuk ve ergenlerde salgın orana ulaşan küresel bir sosyo-ekonomik ve sağlık sorunu olan obeziteye neden olduğu bulunmuş. Emelyanova ve arkadaşları yüksek kalorili ve yağ içeriği örüntüsünün kardiyak yapı ve mitokondriyal enerji üzerindeki etkisini belirlemek için 10 hafta boyunca fareleri yüksek ve düşük yağlı diyet ile beslemişler. Yüksek yağlı diyet ve düşük yağlı diyet ile beslenen farelerde gözlenen oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) kompleksleri aktivitesinin kardiyak morfolojisindeki ve selektif redüksiyondaki değişikliklerin, yağ içeriğinin oksidatif stres üzerine aşırı kalorilerle ilişkili olabileceğini öngörmüşler (Emelyanova ve ark. ,2019).

Vitaminler ve flavanoidler antioksidan etkiye sahiptirler. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak fonksiyonlarını engelleyici etki gösterirler. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller “zincir kırıcı etki” gösterirler. Serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onararak “onarıcı etki” gösterirler (Valko M.ve ark. , 2006).

Birçok hücre içi değişikliğin obezite içinde gerçekleştiği ve mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyonu içerdiği sonucuna varılabilir. Obezitede mevcut olan iltihaplanma süreci, oksidatif strese, dolayısıyla mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir. İlaveten, fazla besin arzı, mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir ve oksidatif strese yol açabilir, bu süreç inflamatuvar sürecin başlangıcına ve şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Bütün bu değişiklikler hücrel apoptoza neden olabilir. Dahası, çalışmalar periferik dokulardan beyin dokusuna kadar tüm vücut

hücrelerinin obezite nedeniyle meydana getirilen değişikliklerden etkilenebileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, merkezi hücre değişiklikleri, beyindeki performansı, özellikle de hipotalamus ve hipokampusun (obezite tarafından en çok etkilenen beyin yapıları) uyguladığı önemli işlevleri tehlikeye atabildiğinden endişe uyandırmaktadır (Mello,A., ve ark.,2017).

2.4.1. Serbest Radikaller

Serbest radikal, bir veya daha fazla eşleştirilmemiş elektron içeren herhangi bir moleküldür. Radikaller birçok metabolik yolun normal ürünleridir. Bazıları temel işlevleri yerine getirirken kontrollü (kafesli) bir formda bulunur. Diğerleri serbest formda bulunur ve çeşitli doku bileşenleri ile etkileşime girer. Son yıllarda, analitik metodolojilerdeki gelişmelerin yanı sıra serbest radikallerin ve oksidanların neden olduğu ince etkilerin hücrel sinyalleşmenin modüle edilmesinde önemli olduğunun farkına varılması, bu reaktif türlerin toksik mekanizmalar ve hastalık süreçlerindeki Rice-Evans ve Miller antioksidan durumun değerlendirilmesi için antioksidanların tek tek ölçülmesi yerine total antioksidan düzey ölçümünün daha değerli olacağını bildirmişlerdir (Rice-Evans C., Miller NJ.,1994).

2.4.2. Gebelik ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hamilelik ve buna bağlı komplikasyonlar dahil olmak üzere çeşitli patolojik ve fizyolojik durumlarda rol oynar (Wang YP. ve ark.,1991). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesinde bir dengesizlik ve antioksidan savunmaların onları yok etme yeteneği olarak tanımlanan oksidatif stres aynı zamanda serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki bir dengesizlik olarak olumsuz gebelik sonuçlarının

patogenezinde kilit bir faktör olarak kabul edilmektedir (Yılmaz ve ark.,2015) Obezite de kronik inflamatuvar hastalık olarak tanımlanmıştır. Yağ dokusundaki adipositler ve çevrelerindeki bağ dokusundan salınan, adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen moleküllerin vücutta kronik inflamasyon ve artmış oksidatif strese yol açacak sinyalleri tetiklediği gösterilmiştir. Obez bireylerde yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve inflamasyon düzeylerinin arttığı gösterilmiş, bunların insülin direnci, tip 2 DM gelişimi, endotelyal disfonksiyon, erken kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır (Kılıç T , 2010).

1. Miyokardın iş yükünün artması sonucu respiratuvar zincirin iş yükü artar, bunun sonucunda reaktif oksijen molekülleri artar.
2. Vücut kitle indeksinin artması ile hücrelere uygulanan basınç artar ve böylece inflamatuvar sitokinlerin artışı sonucu ROS artar.
3. Vücutta yağ dokusu artışı sonucu buradan inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar.
4. Diyetle aşırı yağ alımının oksidatif stresi tetiklediği düşünülmektedir.

Diyet ve egzersiz tedavisi ile hastaların vücut ağırlığının ve yağ dokusunun azalması ile TOS'in (Total Oksidatif Stres) azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Mohn A, Catino M, Capanna R , ve ark. , 2005).

Sağlıklı bir yaşam için organizmanın oksidan-antioksidan dengesinin korunması gereklidir. Serbest radikaller normal metabolik süreç esnasında endojen olarak üretilir ve güneş ışınları, radyasyon, sigara, çevre kirliliği gibi dış etkenler de serbest radikallerin oluşumunda rol oynar (Sarma AD., Mallick AR.,2010). Serbest radikaller dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran atom, atom grupları veya moleküllerdir. Ömürleri çok kısadır ve kararsız bir yapı gösterirler. Bu tanecikler, etrafındaki moleküller ile etkileşime girerek, bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler.

Serbest radikal oluşumundaki artış veya antioksidan savunma sistemindeki yetersizlik nedeniyle organizmada oksidatif stres gelişir (Lobo V. ve ark. , 2010).

Vücutta serbest radikallerin fazla olması hücrenin esansiyel makromoleküllerinde hasara, anormal gen ekspresyonuna, reseptör aktivitesinde bozulmaya yol açar (Kaya ve ark. ,2012). ROS' un dahil olduğu hastalıklarda etkili antioksidant tedaviler geliştirme süreci çok yavaş ilerlemektedir.Hücre içi oksidatif hasarı azaltmadıkları için, diyet antioksidanlarının mega dozları insan hastalıklarını önlemede başarısız oldu (Halliwell B.,2012)

Gebelikte obezite, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olup, besinsel antioksidan savunmaların birlikte tükenmesiyle beraber istenmeyen perinatal ve uzun dönem çocukluk problemlerine yol açabilir (Sen ve ark. ,2019). Obezitenin erken evrelerinde başlangıçta antioksidan enzimlerde artış gözlenirken, kronikleştikçe enzimler azalmaktadır. Adipoz doku ve oksidatif stres pozitif ilişki içindedir ve santral obezite oksidatif stres için bağımsız bir risk faktörüdür. Obez kadınlar gebelik süresince daha fazla yağın birikimi ile ağırlaşarak lipotoksositeye, metabolik bozukluğa ve inflamasyona karşı bir yatkınlığa sahiptir. (Kaya ve ark. ,2012).

2.5. Obezite ve Lipid Metabolizması

Plazma lipoproteinleri, lipidler ve apolipoproteinler olarak küresel makromoleküler komplekslerdir. Dolaşımında VLDL'den oluşan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), ağırlıklı olarak ester kolesterol taşımaktadır ve diğer lipoproteinlerde olduğu gibi reseptör aracılı endositozla dokulara ve karaciğere alınarak parçalanmaktadır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ters kolesterol taşınması

denilen yolla dokulardan serbest kolesterolü alıp esterleştirerek, kullanılmak veya safrayla atılmak üzere karaciğere taşımaktadır (Elgün, 2008).

Obezitenin lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin başında plazma kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), TG düzeylerinde yükselme ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde ise düşme gelir ve adipoz dokudaki serbest yağ asitlerinin artışı karaciğerde insülin alınımının azalmasına ve yağ miktarının artmasına neden olur.

(Nazlıcan E.,2008 ve Zora, S.,2016).

2.5.1. Maternal Obezite ve Lipid Parametreleri

Obezite ve insülin direnci ile oksidatif stres parametreleri arasında pozitif ilişkinin olduğu bilinmektedir. Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmada en fazla hidrojen peroksit (H₂O₂) üretiminin yağ dokusunda olduğu ve oksidatif stresten esas sorumlu olduğu gösterilmiştir (Söylemez ve ark. ,2010).

Önceki çalışmalar ayrıca, fetal büyüme ihtiyaçlarını karşılamak için metabolizması gebelik boyunca değişen anne lipidinin obstetrik komplikasyonlar üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Klinik olarak maternal lipid profilleri genellikle toplam kolesterol (TK), trigliseritler (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ile ölçülür. Catov ve diğ. erken gebelikte artmış TK ve TG konsantrasyonlarının, spontan preterm doğum için iki kattan fazla artmış risk ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Dahası, kanıtlar, gebelikte erken dönemde TG'deki her bir birim artışın, hipertansiyon sendromu (PIH), preeklampsi ve PTL' nin gebeliğin riskinin artmasıyla doğrusal olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, büyük bir kohort çalışması, gebelik boyunca artan TG seviyelerinin, PTL ve makrozomi riskinin artmasına katkıda bulunduğunu keşfetti (Arch

Gynecol Obstet., 2019). Yapılmış bir başka çalışmada normal kilolu annelere göre obez annelerin yenidoğanlarında malondialdehid, süperoksit anyon ve nitrik oksit düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiş ve maternal obezitenin mitokondriyal disfonksiyonu, mitokondriyal reaktif oksijen türlerinde ve oosit, zigot ve embriyonik yaşamda oksidatif strese artışla indüklediğine dair bazı kanıtlar bulunmuş. Anne-plasenta-fetusun tüm ünitesini etkileyen oksidan / antioksidan durumundaki rahatsızlıklar, hamilelik sırasında, bir dizi maternal ve fetal komplikasyonlardan sorumlu olabileceği bulunmuştur (Malti, N.,ve ark.,2014).



3.YÖNTEM

3.1.Hastaların Seçimi Ve Grupların Oluşturulması

Bu araştırma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma hastanesi Yönergesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızda Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma hastanesine gelen 21- 29 gebelik haftasında olan 18- 40 yaş aralığında kadın doğum kliniğine rutin kontrollerine gelen 40 multipar (2' den fazla gebeliği olan) obez (BKI >30) gebeden ve kontrol grubu olarak 40 nullipar (ilk gebeliği olan) obez olmayan gebelere “Gönüllü Olur Formu” doldurularak alınan kan örnekleri, Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında santrifüj edilip, ayrılan serum eppendorf tüplere 3 e bölünerek -20° C' de 1 ay boyunca dondurularak saklanmıştır. Lipid parametreleri (LDL, VLDL, HDL, TG) alındığı gün spektrofotometre ile ölçülürken, ProBNP için ayrılan serum Amasya Eğitim Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında kemilüminesans yöntemi ile, TAC ve TOS parametreleri ise Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında spektrofotometre ile kalorimetrik olarak analiz edilmiştir. Hastalar kan verdikten sonra diyetisyen polikliniğinde antropometrik ölçümler alınarak vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır. VKİ, vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile bulunan bir sayıdır. VKİ 18,5 'den düşük olanlar düşük kilolu, 18,5 ile 24,9 arasında olanlar normal kilolu, 25,0 ile 29,9 arasında olanlar fazla kilolu, 30,0'dan büyük olanlar obez olarak değerlendirilmiştir. (VKİ) ≥ 30 kg / m² olan kadınlar obez, bel çevresi ≥ 88 cm olan kadınlar ise viscerally obez olarak kabul edilmiştir. Gebelerin bel ve basen bölge ölçümleri yapılmıştır. Gebeliği olmayan kadınlar, nullipar olarak, 2 doğumdan fazla doğum yapanlar multipar olarak sınıflandırılmıştır. Demografik özellikler,

antropometrik indeksler (VKİ: Vücut kitle indeksi; WC: Bel çevresi) formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

3.2. Parametrelerin Ölçümü

3.2.1. TAC Ölçümü

Serum TAC düzeyleri Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Roche Hitachi cobas 501 marka cihazda) Rel Assay Total Antioksidan Test Kiti (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Gaziantep, Türkiye) kullanılarak kalorimetrik olarak ölçülmüştür.

3.2.2. TOS Ölçümü

Serum TAC düzeyleri Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Roche Hitachi cobas 501 marka cihazda) Rel Assay Total Antioksidan Test Kiti (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Gaziantep, Türkiye) kullanılarak kalorimetrik olarak ölçülmüştür.

3.2.3. OSİ Hesaplaması

OSI (oksidatif stres indeksi) oksidatif stres derecesi için bir belirteçtir. TAS'ın birimi $\mu\text{mol Trolox ekivalent/L}$ 'ye çevrilir ve aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplandı. Oksidatif stres indeksi = $\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalent/L}) \times 100 / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox ekivalent/L})$ (Kosecik M ve ark., 2005)

3.3.4. ProBNP Ölçümü

Serum ProBNP düzeyleri Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesine gelen gebelerden alınan kanlar önce santrifüj edildi ve -20°C 'de 1 ay boyunca dondurularak saklandı. Analiz günü serum örnekleri çözülürken roche cobas 411 cihazında, kemilüminesans yöntemiyle diagnostik PROBNP kiti kullanılarak

ölçülmüştür.

3.3.5. Lipid Parametreleri (HDL, LDL, TG) Ölçümü

Serum HDL, LDL, TG kolesterol düzeyleri Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle Becman AU 5800 cihazında çalışılmıştır.

3.3.6. VLDL Kolesterol Hesaplanması

Serum VLDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı. VLDL kolesterol: $\text{Trigliserit}/5$ Friedewald ve ark. ,1972).

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 18.00 istatistik programı ile değerlendirilmiş olup, verilerin analizi için önce normal dağılımına bakılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Normal dağılım testi sonuçlarına göre; normal dağılan veriler, parametrik testlerden ikili gruplar için student t testi kullanılmış. Normal dağılmayan veriler, non-parametrik testlerden ikili gruplar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki sıklığın karşılaştırılması için ki kare testi kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmaları için ise anova testinden yararlanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi veya Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ olması kabul edildi.

4. BULGULAR VE YORUM

Çalışmamıza 40'ı nullipar, 40'ı ise multipar olan 80 gebe kadın, vücut kitle indeksine göre, düşük kilolu ($VKİ \leq 18.5$), normal kilolu ($VKİ = 18,5-24$), fazla kilolu ($25 \leq VKİ < 30$) ve obez ($VKİ \geq 30$) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ancak bu VKİ' ne göre düşük kilolu grupta gebe kadın yoktu. Gebelerin 20'si normal kilolu, 20'si fazla kilolu ve 40'ı obez olarak belirlendi. Hastaların ortalama yaşı nullipar gebelerde $26,35 \pm 5,94$ iken, multipar gebelerde $31,92 \pm 4,28$ yıldır.

Tablo 5. Parametrelerin nullipar ve multipar gebelere göre tanımlayıcı istatistik verileri

	Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	nullipar	40	26,3500	5,94224
	multipar	40	31,9250	4,28107
Kilo(kg)	nullipar	40	65,0500	8,16481
	multipar	40	80,5750	10,47803
Boy(cm)	nullipar	40	162,0500	6,10989
	multipar	40	154,7000	5,16000
BKI(kg/m ²)	nullipar	40	24,5813	2,71014
	multipar	40	33,5165	3,84316
Bel(cm)	nullipar	40	92,1500	5,60014
	multipar	40	103,4250	16,55587
Kalça(cm)	nullipar	40	100,5500	5,63392
	multipar	40	114,6500	7,34690
LDL(mg/dl)	nullipar	40	152,9750	30,89726
	multipar	40	158,5750	30,96059

HDL(mg/dl)	nullipar	40	68,6750	12,76893
	multipar	40	68,0750	9,59804
VLDL(mg/dl)	nullipar	40	41,0300	15,15266
	multipar	40	43,9100	14,44338
TG(mg/dl)	nullipar	40	205,2000	75,89574
	multipar	40	219,5500	72,21689
PROBNP(pg/ml))	nullipar	40	45,19	4,85
	multipar	40	36,76	4,58
TAC(mmol/lt)	nullipar	40	1,3098	,63228
	multipar	40	1,0798	,13026
TOS(μmol/lt)	nullipar	40	1,7005	,97336
	multipar	40	1,9532	1,33535
OSİ	nullipar	40	144,1636	91,68986
	multipar	40	181,0608	120,46254
Gebelik haftası	nullipar	40	23,7750	1,91469
	multipar	40	24,2250	1,98051
Gebelik sayısı	nullipar	40	1,0000	,00000
	multipar	40	3,2750	,59861

Çalışmada yer alan gebe kadınların kilolarının ortalamaları, 72.81 ± 12.17 kg, boylarının ortalamaları 158.40 ± 6.72 cm, vücut kitle indekslerinin ortalamaları 29.05 ± 5.57 , bel çevrelerinin ortalamaları 97.79 ± 13.53 cm, kalçalarının ölçümlerinin ortalamaları 107.60 ± 9.62 , kan LDL seviyelerinin ortalamaları 155.80 ± 30.86 mg/dl, kan HDL seviyelerinin ortalamaları 68.38 ± 11.23 mg/dl, kan VLDL seviyelerinin ortalamaları 42.47 ± 14.78 mg/dl, kan TG seviyeleri ortalamaları 212.40 ± 73.96 ng/ml,

kan PROBNP seviyeleri ortalamaları 40.98 ± 29.95 pg/ml, TAC seviyeleri 1.195 ± 0.46 ng/ml, TOS seviyeleri 1.827 ± 1.16 ng/ml olarak hesaplandı. Gebelik haftaları ortalamaları 24 ± 1.94 , gebelik sayıları ortalamaları ise 2.13 ± 1.22 olarak bulundu. Student T testi sonuçlarına göre nullipar ve multipar gruplarda yaş, kilo, boy, VKI, bel, kalça, LDL, HDL, VLDL, TG, ProBNP, TOS, OSI, gebelik haftası verileri varyansları homojendir (Levene testine göre). Yaş, kilo, boy, VKI, bel, kalça, ProBNP, TAC, gebelik sayısı bakımından nullipar ve multipar grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. VLDL, HDL, LDL, TG, TOS, OSI değerlerinde fark anlamlı çıkmamıştır.

Tablo 6. Nullipar ve Multipar grupların nicel parametrelerinin karşılaştırılması

	Nullipar (n=40)	Multipar (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	25.75 ± 0.67	31.93 ± 0.67	$< 0,0001^*$
Kilo (kg)	65.05 ± 1.29	80.58 ± 1.67	$< 0,0001^*$
Boy (cm)	162.1 ± 0.96	154.7 ± 0.81	$< 0,0001^*$
VKI (kg/m²)	24.58 ± 0.42	33.52 ± 0.60	$< 0,0001^*$
Bel (cm)	92.15 ± 0.88	103.4 ± 2.61	$< 0,0001^*$
Kalça (cm)	100.6 ± 0.89	114.7 ± 1.16	$< 0,0001^*$
LDL (mg/dl)	153 ± 4.88	158.6 ± 4.89	0,421
HDL (mg/dl)	68.68 ± 2.01	68.08 ± 1.51	0,813
VLDL (mg/dl)	41.03 ± 2.39	43.91 ± 2.28	0,387
TG (mg/dl)	205.02 ± 12.00	219.6 ± 11.42	0,389
PROBNP (pg/ml)	45.19 ± 4.85	36.76 ± 4.58	0,045*
TAC (mmol/lt)	1.31 ± 0.09	1.08 ± 0.02	0,27
TOS (µmol/lt)	1.70 ± 0.15	1.95 ± 0.21	0,336
OSI	$144,16 \pm 14,49$	$181,060 \pm 19,046$	0,127
Gebelik Haftası	$23,77 \pm 1,91$	$24,22 \pm 1,98$	0,305
Gebelik Sayısı	$1,0000 \pm ,00000$	$3,2750 \pm ,59861$	0,000*

*p değeri 0,05'den az olanlar student T testine göre anlamlı olarak değerlendirildi.



Nullipar gebelerde yaş ortalaması 25.75 ± 0.67 , multipar gebelerde yaş ortalamaları 31.93 ± 0.67 arasında bulundu. Yaşın nullipar ve multipar gebelik arasında istatistiksel olarak anlam ifade ettiği bulundu. Kilo ortalamaları nullipar gebelerde 65.05 ± 1.29 kg, multipar gebelerde 80.58 ± 1.67 kg bulundu. Bu ortalamalar iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Boy ortalamaları nullipar ve multipar gebelerde sırasıyla, 162.1 ± 0.96 cm ve 154.7 ± 0.81 cm olarak hesaplandı. Boyun iki grup arasında istatistiksel olarak anlam ifade ettiği belirlendi. Nullipar gebelerin, VKİ ölçüm ortalamaları 24.58 ± 0.42 , multipar gebelerin ise 33.52 ± 0.60 olarak hesaplandı. Nullipar ve multipar gebeler arasında VKİ'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bel ölçümleri yapıldığında 92.15 ± 0.88 cm ortalamaya sahip Nullipar gebeler ile 103.4 ± 2.61 cm ortalamaya sahip multipar gebeler arasında istatistiksel olarak anlam bulundu. Nullipar gebelerin, kalça ölçüm ortalamaları 100.6 ± 0.89 , multipar gebelerin ise 114.7 ± 1.16 olarak hesaplandı. Nullipar ve multipar gebeler arasında kalça ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlam gözlendi ($p < 0.05$). Nullipar gebelerin, ProBNP ölçüm ortalamaları 45.19 ± 4.85 , multipar gebelerin ise 36.76 ± 4.58 olarak hesaplandı. Nullipar ve multipar gebeler arasında ProBNP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlam gözlendi ($p < 0.05$). Nullipar ve multipar gebe gruplarında LDL, HDL, VLDL, TG, TAC, OSI ve TOS parametreleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p < 0.05$).

Tablo 7.1. Gebe kadınlarda ölçülen her bir parametrenin korelasyon düzeyi

		YAŞ	KİLO	BKI	PROBNP	TAC	TOS	OSİ
YAŞ	r değeri	1	,361**	,444**	-,155	-,193	-,006	,050
	P değeri		,001	,000	,169	,086	,959	,657
KİLO	r değeri	,361**	1	,900**	-,080	-,068	,011	,044
	P değeri	,001		,000	,479	,551	,926	,700
BKİ	r değeri	,444**	,900**	1	-,225*	-,179	,041	,095
	P değeri	,000	,000		,045	,113	,721	,403
ProBNP	r değeri	-,155	-,080	-,225*	1	,221*	-,014	-,069
	P değeri	,169	,479	,045		,049	,899	,543
TAC	r değeri	-,193	-,068	-,179	,221*	1	,028	-,232*
	P değeri	,086	,551	,113	,049		,808	,038
TOS	r değeri	-,006	,011	,041	-,014	,028	1	,958**
	P değeri	,959	,926	,721	,899	,808		,000
OSİ	r değeri	,050	,044	,095	-,069	-,232*	,958**	1
	P değeri	,657	,700	,403	,543	,038	,000	
GH	r değeri	,249*	,089	,132	-,020	,109	-,004	-,074
	P değeri	,026	,435	,245	,859	,334	,971	,513
GS	r değeri	,513**	,722**	,845**	-,251*	-,208	,063	,108
	P değeri	,000	,000	,000	,025	,064	,581	,341
LDL	r değeri	,151	,046	,057	-,115	-,177	,047	,101
	P değeri	,183	,683	,613	,311	,116	,680	,374
HDL	r değeri	-,053	-,054	-,069	,071	-,212	,050	,091
	P değeri	,642	,636	,542	,529	,059	,662	,425
VLDL	r değeri	,149	,146	,127	-,023	,081	-,131	-,156
	P değeri	,187	,197	,261	,838	,474	,246	,168
TG	r değeri	,149	,146	,127	-,023	,081	-,131	-,156
	P değeri	,188	,197	,262	,839	,475	,246	,168

GH: Gebelik haftası, GS: Gebelik sayısı

** . Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlı

* . Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı.

Tablo 7.2. Gebe kadınlarda ölçülen her bir parametrenin korelasyon düzeyi

		GH	GS	LDL	HDL	VLDL	TG
YAŞ	r değeri	,249*	,513**	,151	-,053	,149	,149
	P değeri	,026	,000	,183	,642	,187	,188
KİLO	r değeri	,089	,722**	,046	-,054	,146	,146
	P değeri	,435	,000	,683	,636	,197	,197
BKI	r değeri	,132	,845**	,057	-,069	,127	,127
	P değeri	,245	,000	,613	,542	,261	,262
PROBNP	r değeri	-,020	-,251*	-,115	,071	-,023	-,023
	P değeri	,859	,025	,311	,529	,838	,839
TAC	r değeri	,109	-,208	-,177	-,212	,081	,081
	P değeri	,334	,064	,116	,059	,474	,475
TOS	r değeri	-,004	,063	,047	,050	-,131	-,131
	P değeri	,971	,581	,680	,662	,246	,246
OSİ	r değeri	-,074	,108	,101	,091	-,156	-,156
	P değeri	,513	,341	,374	,425	,168	,168
GH	r değeri	1	,154	-,034	,048	,079	,079
	P değeri		,171	,765	,672	,486	,489
GS	r değeri	,154	1	,058	-,044	,102	,101
	P değeri	,171		,609	,695	,369	,371
LDL	r değeri	-,034	,058	1	,414**	,259*	,259*
	P değeri	,765	,609		,000	,020	,020
HDL	r değeri	,048	-,044	,414**	1	-,124	-,124
	P değeri	,672	,695	,000		,274	,274
VLDL	r değeri	,079	,102	,259*	-,124	1	1,000**
	P değeri	,486	,369	,020	,274		,000
TG	r değeri	,079	,101	,259*	-,124	1,000**	1
	P değeri	,489	,371	,020	,274	,000	

Çalışma parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendiğinde, yaş ile kilo, BKI, gebelik haftası arasında pozitif doğrusal ilişki gözlenmiştir. Yaş ile kilo arasında korelasyon vardır. ProBNP ile VKİ, TAC, GS arasında korelasyon vardır. VKİ arttıkça ProBNP azalmaktadır. GS arttıkça PROBNP azalmaktadır. ProBNP ile VKİ arasında zayıf, negatif bir ilişki bulundu. ($r:-225$, $p=0,045$). ProBNP ile TAC değerleri arasında ise zayıf bir pozitif ilişki bulundu. ($r: 221$, $p=0,049$). ProBNP ve GS değerleri arasında zayıf bir negatif korelasyon bulundu ($r:-251$, $p=0,025$).

Nullipar grubu zayıf ve kilolu olmak üzere iki gruba ayırdığımızda gruplar arası parametrelerin çoklu karşılaştırmalı sonuçları Tablo 4' de verilmiştir. Buna göre; multipar grubun yaş ortalaması $31,9 \pm 4,2$ ' dir. Nullipar kilolu grubun yaş ortalaması $26,3 \pm 4,4$ 'dür. Multipar grubun kilo ortalaması $80,5 \pm 10,4$ ' dür. Nullipar zayıf grubun ise $59,8 \pm 6,8$ 'dir. VKİ ölçümü multipar grupta $33,5 \pm 3,8$ iken nullipar zayıf grupta $22,2 \pm 1,6$ 'dır. Multipar grupta bel ölçümü ortalaması $103,4 \pm 15,5$ ' dir, nullipar zayıf grupta $88,8 \pm 3,3$ 'dür. Multipar grupta kalça ölçümü ortalaması $114,6 \pm 7,3$ 'dür. Nullipar zayıf grupta kalça ölçümü ortalaması $97,6 \pm 4,2$ ' dir. Multipar grupta LDL $158,8 \pm 39,9$ iken, nullipar zayıf grupta $151 \pm 34,5$ 'dir. Multipar grupta HDL ölçüm ortalaması $68 \pm 9,5$ iken, nullipar zayıf grupta ise $67 \pm 10,3$ ' dir. TG ortalaması multipar grupta $219,5 \pm 72,2$, nullipar zayıf grupta ise $187,6 \pm 55,2$ ' dir. Multipar grupta ProBNP ölçüm ortalaması 2851 ± 2335 iken, Nullipar zayıf grupta 2488 ' dir. TAC ortalaması multipar grupta $1 \pm 0,1$ iken, nullipar zayıf grupta 1.3 ± 0.6 'dir. Multipar grupta OSİ hesaplaması 181 ± 120 iken, nullipar zayıf grupta $159,3 \pm 115,2$ ' dir.

Tablo 8. Nullipar zayıf, nullipar kilolu ve multipar gebelerin karşılaştırmalı verileri

	Nullipar zayıf N:20	Nullipar kilolu N:20	Multipar N:40	P değeri
Yaş(yıl)	26,35±7,24 ^c	26,35±4,47 ^c	31,92±4,28 ^{a,b}	p<0,005
Kilo(kg)	59,85±6,89 ^c	70,25±5,68 ^{a,c}	80,57±10,47 ^{a,b}	p<0,005
Boy(cm)	163,15±7,17 ^c	160,95±4,75 ^c	154,70±5,16 ^{a,b}	P<0,005
BKİ(kg/m ²)	22,28±1,60 ^{b,c}	26,88±1,16 ^{a,c}	33,51±3,84 ^{a,b}	p<0,005
Bel(cm)	88,85±3,31 ^c	95,45±5,52	103,42±16,55 ^a	p<0,005
Kalça(cm)	97,65±4,22 ^c	103,45±5,44 ^c	114,65±7,34 ^{a,b}	p<0,005
LDL(mg/dl)	151,05±34,58	154,90±27,49	158,57±30,96	p>0,005
HDL(mg/dl)	70,35±14,90	67±10,32	68,07±9,59	p>0,005
VLDL(mg/dl)	37,53±11,05	44,53±17,98	43,91±14,44	p>0,005
TG(mg/dl)	187,65±55,25	222,75±90,12	219,55±72,21	p>0,005
BNP(pg/ml)	53,00±36,45	37,99±2177	36.76 ± 4.58	p>0,05
TAC(mmol/lt)	1,30±0,63	1,31±0,64	1,07±0,13	p>0,05
TOS(μmol/lt)	1,89±1,23	1,50±0,58	1,95±1,33	p>0,05
OSİ	159,36±115,23	128,96±59,08	181,06±120,46	p>0,05

a:Nullipar zayıf gruptan p<0,01 anlamlı

b:Nullipar kilolu gruptan p<0,01 anlamlı

c:Multipar gruptan p<0,01 anlamlı

Gruplar arasındaki fark Anova çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır.

Yaş satırında, nullipar zayıf ile multipar arasında istatistiksel anlam vardır. Nullipar kilolu ile multipar arasında istatistiksel anlam vardır ($p<0.05$). Çalışmaya multipar grubu obez olarak, nullipar grubu da obez olmayan aldığımız için zaten anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Boy yönünden nullipar zayıf ve kilolu grubu multipar grup ile karşılaştırdığımız zaman anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$) Bel ölçümleri nullipar zayıf ve multipar grup arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$). Kalça ölçümleri multipar grubu nullipar zayıf ve kilolu grup ile karşılaştırdığımız zaman anlamlıdır ($p<0.05$). Lipid parametreleri daha önce diğer testlerdeki karşılaştırmadan da anlaşılacağı üzere anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).

Anova çoklu karşılaştırma varyans analizine göre BNP, TAC, TOS, OSİ değerlerinde de anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, 21. yüzyılın en büyük halk sağlığı sorunlarından biridir. 1980'den bu yana, obezite prevalansı (vücut kitle indeksi [BMI] $\text{kg}30\text{kg} / \text{m}2$) yetmişen fazla ülkede iki katına çıkmış ve diğer birçok ülkede sosyoekonomik gelişme aralığında istikrarlı bir şekilde artmıştır (The GBD 2015 Obesity Collaborators). 2010 yılında Avrupa genelinde gebelik öncesi obezite prevalansının tahminleri Polonya'da %7,1' den İskoçya'da % 20.7' ye kadar değişmektedir. 2011–12 yıllarında, ABD'de 20–39 yaş arası kadınlarda obezite prevalansı yaklaşık %31,8 idi (Zeitlin J. , Mohangoo A. , Delnord M. ,2010). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2016'da kadınların yüzde 39,2'si obez, yüzde 69,3'ü şişman ve obez grubunda sınıflandırıldı. Son 40 yılda Türkiye'de de obezite oranında büyük bir artış kaydedildi (WHO). Gebelik sayısı arttıkça annenin ve bir sonraki bebeğin kilosunun da artacağı yönünde görüşler vardır. Yapılan bir çalışmada parite ile doğum kilosu arasında da bu yönde pozitif bir ilişki bulunmuştur (Viegos O. ve ark. ,1989 ve Goldenberg RL. ve ark.,1991). Maternal obezite, yüksek seviyelerde serbest yağ asitleri, reaktif oksijen türleri ve enflamatuar hücrelere neden olduğu gösterilen kronik bir enflamatuar durumdur. Son çalışmalar, hamilelik sırasında obez kadınların plazmasında lipit peroksidasyon ürünlerinin seviyelerinin arttığını ortaya koymaktadır. Prospektif olarak incelenen bir çalışmada iki yüz kırkbeş gebe kadın ve yenidoğanları ele alınmış ve anneler zayıf ve obez olarak 2 gruba ayrılmıştır. Kordon kanı ölçümleri yapılarak oksidatif stresleri ölçülmüş, sonucunda maternal obezitenin yenidoğanlarda oksidatif stresi artırdığı ilişkisi çıkmıştır. Veriler, hamilelik sırasında hem anneler hem de doğumdan hemen sonra bebekler için antioksidan korumanın gerekli olduğunu göstermektedir (Negro, S. ve ark. 2017). Beyin natriüretik peptidi (ProBNP), diüretik, natriüretik ve

vazodilatör özelliklerine sahip kardiyak bir hormondur. Plazma B tipi natriüretik peptid konsantrasyonlarının ölçümü, konjestif kalp yetmezliği olan erişkinlerde tanı koymaya, prognozu değerlendirmeye ve tedaviye yardımcı olmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Neonatal Netw. , 2015). Biz çalışmamızda paritenin (2'den fazla çocuk sahibi olma) obeziteyi etkileyip etkilemediğini, maternal obezitenin lipid parametreleri, oksidatif stresi ve ProBNP' yi ne yönde etkilediğini araştırmayı amaçladık.

Maternal obezite yenidoğanda metabolik bozuklukları uyarmaktadır fakat bu mekanizma hala açıklığa kavuşturulamamıştır (Wang, H. 2019). Maternal fizyolojik adaptasyonlar arasında enerji rezervini arttırmak için vücut yağının artması, insülin duyarlılığındaki geçici azalmanın ikinci ve üçüncü trimesterlere göre %40-50 oranında azalması ve böylece dolaşımdaki lipid ve aminoasit konsantrasyonlarında ki artış sayılabilir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) etkisine ikincil hepatik lipazın etkisizleştirilmesi ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yükselmesine bağlı olarak trigliserit (TG) seviyelerinde bir artış olduğundan bu değişiklikler hamilelik sırasında östrojen seviyelerinin artmasından kaynaklanmaktadır (Chatterjee C., Sparks D. L.,2011 ve Catalano P. M., Shankar K., 2017). Gebelik sırasındaki yüksek östrojen seviyeleri, adipoz lipoprotein lipaz ve hepatik lipazın (HL) düşük aktivitelerine bağlı olarak trigliserit bakımından zengin VLDL'nin hepatik sentezine neden olur (Knopp R. H. ve ark. ,1992). Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ), gebelikteki kilo alımı, glukoz toleransı ve trigliserit düzeylerinin yeni doğan kilosuna ve birbirleriyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Parlakgümüş ve ark., 2013). Gebelikte fetal kalori ihtiyacının artmasından dolayı hormonal ortamının etkisi altında tüm lipid taşıyıcılarının miktarı artar ve HDL

kolesterol 25. haftada, LDL kolesterol ise 36. haftada en yüksek değerine ulaşmaktadır (Erdem, Ş., 2009). Bizim çalışmamızda da nullipar ve multipar gebelerin lipit parametrelerinde artış gözlemlendi. Multipar gebelerdeki artış nullipara göre yüksek bulundu. Fakat bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Gebelik haftasının aynı olmaması ve gebelik sayısının fazla olmasının aradaki farkı belirgin olarak arttırmadığı sonucuna ulaşılabilir. Çünkü beslenme şekli, genetik yatkınlık gibi etmenler de bu durumu değiştirebilir veya bir başka nedeni de çalışma grubumuzun gebelik haftasının farklılık yaratmaması ve çalışma grubumuzun yetersiz olması olabilir.

Gebe kadınlarda adipoz dokularının progresif birikimi, hamilelik sırasında leptin seviyelerinin artması ile güçlü bir korelasyon göstermektedir çünkü bu durumun amacı fetüs için glikoz kullanılabilirliğini geliştirmek ve hamile kadın için alternatif enerji kaynakları sunmak olan “leptin direnci” olarak düşünülmektedir ki bununla ilgili iki grup, Khouly ve ark. ve Wang ve diğ. gebeliğin ilk üç ayında, total kolesterol (TK), TG ve LDL-c düzeylerinin ve düşük serum HDL-c düzeylerinin preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçları ile korele olduğunu göstermiştir (El Khouly N. I. ,ve ark. ,2016 ve. Wang C. , ve ark.2017). Gebelik öncesi kardiyovasküler riskin tanımlanması sınırlıdır ancak kardiyovasküler riskin tanısında kolay uygulanabilir ve erişilebilir, maliyeti etkin ve yeterli teşhis performansına sahip yöntemlerin kullanılması önemlidir. Önceki çalışmalar hamilelik sırasında, trigliserit, total kolesterol, LDL-c ve VLDL-c serum seviyelerinin arttığını göstermiştir. Buna karşın, HDL-c düzeyleri gebeliğin ilk ve ikinci trimesterleri arasında yükselir, ancak üçüncü trimesterde düşer. Farklı çalışmalar, normal hamilelik sırasında, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerine kıyasla ve sağlıklı gebe

olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında üçüncü trimesterde daha düşük, insülin duyarlılığında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (Int J Endocrinol., 2018). Nokie van ve arkadaşları eğer daha çok çalışma yapıp sonuçlar doğrulanırsa maternal lipidlerin, fetusu gelecekteki metabolik sağlık için programlayabilme potansiyeline sahip olabileceğini ve bu bilginin kadınları gebelik öncesinde sağlıklı bir yaşam tarzı edinmeleri için motive etmede kullanılabileceğini göstermektedir (Noekie van Lieshout ve ark. , 2016). Nullipar ve multipar gebe üzerinde yapmış olduğumuz prospektif çalışmamızda HDL değeri ortalama 68 dir. Bizim çalışma grubumuz 2. trimesterdedir. HDL' ler yüksek seyretmiştir ama iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Lipid parametreleri genel olarak 2.trimesterde yükselmekte ve 3. Trimesterde yükseliş azalmaktadır. Çalışmamızda nullipar ve multipar gebeler arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durum çalışma sayımızın yetersiz oluşuyla veya gebelik haftasıyla ilişkili olabilir. Lipid parametrelerinin yüksekliğinin gebelik üzerine etkisini değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına gerek duyulmaktadır.

Birçok çalışmada obez bireylerde oksidatif stresin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca obezitede süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin düşük olduğu da saptanmıştır (Özata M. ve Capel ID. ve ark. , 2003) Vücudumuzda oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Total oksidan düzeyinin (TOS) total antioksidan kapasiteyi (TAK) aştığı durumlarda oksidatif stres ve doku hasarı gelişir (Kılıç T. , 2010). Halberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezitenin, merkezi sinir sistemi (MSS) değişiklikleri, kan-beyin bariyeri (KBB) ve hipotalamus ve hipokampus gibi serebral yapılarda değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon,

oksidatif stres ve apoptoz gibi ilgili değişiklikler de dahil olmak üzere obezitede mitokondriyal disfonksiyon ve genel organizasyon üzerine odaklanılarak periferik dokularda, KBB ve MSS'de değişiklikler içeren genel bir görüş sunulmaktadır (Halberg N.,2008). Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, total antioksidan kapasite oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilmelidir ve oksidatif stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi hücre içi toplam oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir (Toy,2012). Farklı oksidanların ve antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülmeleri de zaman alıcıdır. Yoğun iş yükü, pahalı ve komplike teknik gerektirdiğinden tek tek çalışılmaları yerine TOS ve TAK düzeylerinin ölçümü ile daha doğru sonuç alınacağı kabul edilmektedir (Özata M.,ve ark., Erel O., 2003). Bu çalışmada daha doğru sonuç vermesi açısından biz de TOS ve TAC kitleri ile çalışmamızı gerçekleştirdik.Organizmanın antioksidan kapasitesi, eksojen ve endojen kaynaklar tarafından sağlanmakla birlikte bunlar; diyetle veya supleman olarak alınan A, C, E, selenyum, çinko, manganez ve magnezyum gibi eksojen antioksidanlardır. Öte yandan, endojen antioksidanlar, süperoksit dismutazları (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidazları (GPx) gibi bir dizi enzimi içermektedir (Rayman, M.P. 2000). Maternal obezite plasentadaki glutatyon peroksidaz 4 ekspresyonundaki azalmayla birlikte, yenidoğanda oksidatif stresle ilişkili bulunmuştur ve mikro besin alımının OS biyobelirteçleri üzerindeki etkisinin, hamilelikte beslenmenin önemini vurguladığı düşünülmektedir (Guzman, A.K. ve ark., 2019). Hyatt ve arkadaşlarının 4 grup fare üzerinde yaptığı bir çalışmada (farklı kilo,gebe olmayan,laktasyonda ve laktasyonda olmayan,on dört

günlük) vücut kitle indeksi ve oksidatif stres ölçümlerinin gruplar arasında minimum farklılıklar gösterdiğini bulmuşlardır (Hyatt H.W. ve ark., 2019).

.Obezite durumunda plasenta metabolizması ve antioksidan durumu fetal redoks dengesini kuvvetle etkiler. Maltia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 40 obez gebe kadın (ön gebelik BMI> 30 kg / m²) 50 kontrol gebe ile karşılaştırılmış ve obez grupta maternal, fetal ve plasental trigliserit düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmanın sonucunda maternal obezitenin, fetal redoks dengesini kuvvetle etkileyen plasental metabolizmayı ve antioksidan durumunu tehlikeye atan bir durum olduğu kanısına varmışlar ve de aynı zamanda maternal obezitenin, anne-plasenta - fetus ünitesinde metabolik değişikliklere ve redoks dengesi düzensizliği ile ilişkili olduğunu sonucuna ulaşmışlardır (Maltia H.,Merzouka S.A. ve ark., 2014).

Zambon ve arkadaşlarının zayıf, kilolu ve obez gebeler üzerinde yaptığı bir çalışmada maternal obezitenin, gebelik inflamatuvar durumunu kötüleştirebilecek immünolojik ve inflamatuvar sistemik modifikasyonlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Hamilelik sırasındaki hormonal değişiklikler, lokal ve sistemik oksidatif stres ve inflamasyonları olumsuz yönde etkileyebileceğini düşünmektedirler (Zambon M. ve ark. ,2018).

Bizim multipar ve nullipar gebeler üzerinde yapmış olduğumuz çalışmamızda ise TAC, TOS ve OSİ değerleri istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). TAC değeri anlamlı çıkmamıştır fakat obez multipar gebelerde düşük sonuç vermiştir. Obezite antioksidan kapasitede fark yaratırken, oksidatif stres üzerinde belirgin bir farklılık göstermemiştir. Bu durum obezite derecesinin düşük olmasıyla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Obezite ve oksidatif stres sadece anneyi etkileyen bir hastalık durumu değildir, başka hastalıklara (diyabet, kalp damar hastalığı, ölü

doğumlar...vb) zemin hazırlamaktadır. Aynı zamanda bebeği ve çocukluk çağını da etkileyen bir durumdur. Gebelik oluşmadan kilonun normal sınırlara çekilmesi ve devamında da kontrol altında tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Obez gebelerde maternal ve fetal neonatal yönden olumsuz sonuçların arttığı yönünde yapılan bir çalışmada gebelik öncesi ve döneminde gebelerin düzenli beslenmesinin gebelik, doğum ve doğum sonrası anne ve bebek sağlığı üzerine önemli etkileri olduğu bulunmuştur ve gebelik öncesinde gebelerin VKİ sinin bilinmesi ve vücut ağırlığının kontrol altına alınması ve kilo artışının belirli sınırlar içinde kalmasının sağlanması ile olumsuz sonuçları engelleyebileceği düşünülmektedir (Daşıkkan ve Kavlak, 2008).

Kalp yetmezliği hastanede yatan hastalarda en sık görülen kardiyovasküler tanıya dönüşmüştür ve aynı zamanda, genel obezitede obezite artışı nedeniyle ileri seviye obezlerde kalp yetmezliği hastalarının oranı dramatik olarak artmıştır. Bu nedenle, BMI ve ProBNP ölçümleri arasındaki ilişkilerin daha kesin olarak anlaşılması kritik öneme sahiptir ve obez hastalarda KY' nin daha doğru teşhisini kolaylaştıracaktır. (Madamanchi C., ve ark.,2014). Yüksek ProBNP artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir ve bununla ilgili yapılan bir çalışmada, hamile olmayan kontrollere kıyasla her trimesterde komplikasyonsuz gebeliği olan bir kadın kohortunda ProBNP seviyeleri izlenmiş ve proBNP düzeylerinin, hamile kadınlarda, kan basıncı ve kilo gibi potansiyel rahatsızlıkları kontrol ettikten sonra, hamile olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu sonucu çıkmıştır ve ayrıca, bu çalışma trimesterlerde ProBNP seviyelerinde anlamlı bir artış olmadığını da göstermiştir (Duffy Y. ve ark. ,2015). Obez kişilerde ProBNP düzeyleri ProBNP üretiminin azalması ve ProBNP klirensinin

artması nedeniyle- normal kilolu kişilere kıyasla %30-50 daha düşük olmakla birlikte tüm bu faktörler dikkate alındığında normal değerler ProBNP için <100 pg/ml'nin NT-proBNP için <125 pg/ml (75 yaş üzerinde <450 pg/ml) olarak kabul edilebilir (İlerigelen, 2008). Bizim çalışmamızda proBNP seviyeleri 4 kişi hariç 100' ün altında bulunmuştur. Gebelerden 100' ün üzerinde olanlar da multipar gebelerdir. Nullipar ve multipar gruplardaki fark anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$). Nullipar obez olmayan grupta multipar obez olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Hamilelik sırasında şişmanlık fetus üzerinde olumsuz bir etki ve uzun dönem hastalık riskini arttırmaktadır ve obez annelerin çocuklarının kardiyovasküler hastalık (KVH), obezite ve diyabet geliştirme riski daha yüksektir. Çocuk doğurma çağındaki kadınlar arasında şişmanlık oranlarının artması nedeniyle KVH zaten dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir ve obez kadınların çocuklarının erişkinlik yaşına ulaştıklarında yani gelecek nesillerde KVH prevalansının artması beklenmektedir (Abdalla A., Delgado P., 2019). Perulu kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada Multiparite ve obezite birlikteliği arasında pozitif bir ilişki bulunmuş. Washingtonda hamile bayanlarda yapılan bir çalışmada BKİ ile nullipar gebeler arasındaki ilişki incelenmiş. BKİ artışı maternal morbidite ve mortaliteyle birlikte önemli ölçüde arttığı yönünde ilişkilendirilmiştir (Huayanay-Espinoza CA, Quispe R¹ ve ark. 2017). Gebelikte aşırı kilo alımı ve doğum sonrası kiloların verilememesi, olumsuz kısa ve uzun vadeli maternal ve neonatal sonuçları ile ilişkilidir ve bu durum yeni halk sağlığı problemleri oluşturmaktadır (Scott, C. ve ark. ,2018).

Yaptığımız çalışmamızın sonucuna göre gebelik sayısı arttıkça yaş, kilo, VKİ, bel, kalça anlamlı olarak tek gebeliğe göre yüksek bulunmuştur. Obezite ve

multiparite ProBNP' yi etkilemiştir. Ama oksidatif stres ve lipid parametreleri üzerine hiçbir etkisi bulunmamıştır. Kalp hastalıkları ve oksidatif stres birbiriyle ilişkili iki durumdur. Ve obezite bu iki durumu da kötü yönde etkilemektedir. Obezitenin ProBNP' yi azaltıp, oksidatif stres ve lipid parametreleri üzerine zayıf da olsa arttırıcı etkisi olduğu kanısına varılmıştır. Ama bu fark anlamlı değildir. ProBNP değerleri ile gebelik sayısı değerleri arasında negatif zayıf bir ilişki vardır. Bu sonuçlar bize multipar gebelerdeki ProBNP değerindeki düşüklüğün gebelik sayısı ve gebelikte alınan kilolara bağlı olabileceğini düşündürdü. Bu konuda farklı gebelik haftası ve çeşitli kilo grupları ile daha fazla sayıda çalışma grubu içeren daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.



6. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: İŞİL YAVRU

Doğum Tarihi: 04.11.1986

Öğrenim Durumu: LİSANS

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Üniversite	BESLENME VE DİYETETİK	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ	2005-2010 (1 yılı hazırlık 5 yıl)
Lise	YABANCI DİL AĞIRLIKLILİSE	SAMSUN	2004

Yüksek Lisans Tez Başlığı (özeti ekte) ve Tez Danışman(lar)ı:

Nullipar ve multipar gebelerde obezitenin PROBNP, oksidatif stres ve lipid parametreleri üzerine etkisinin karşılaştırılması

Danışman: Doç.Dr.KÖKSAL DEVECİ

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Diyetisyen	Amasya İli Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2011-Halen devam etmekteyim

Projeler:

1- ANKARA KEÇİÖREN BÖLGESİ 18-65 YAŞ YETİŞKİN BİREYLERİN BESLENME DURUMUNUN VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ARAŞTIRMASINDA SAHA ÇALIŞMASI VE TEZ YAZIMI

2- 18-45 YAŞ ARASI BAYANLARDA YEŞİL ÇAY TÜKETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIĞA ETKİLERİ TEZ ÇALIŞMASI

7. KAYNAKLAR

- Abdalla, A., Delgado, P. (2019). Embryonic programming of heart disease in response to obesity during pregnancy. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.01.028>
- Akgün, N. (2013). <http://hdl.handle.net/11655/1574>
- Aktulay, A., Üstün, Y., Eyi, E., Yörük, Ö., Mollamahmutoğlu, L. (2011). Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara –TÜRKİYE
- Akyol, A. (2018). Kalliala, I., Markozannes, G., Gunter, MJ. (2017). Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 26: 359- 51. *Fırat Tıp Dergisi/Firat Med J* 2018; 23: (Özel Say ı/Sup p) 48-53
- Alhosaini, H., Sumida, A., Runge, (2014). *International Journal of Cardiology* Volume 176, Issue 3,20 October 2014,Pages 611-617 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
- Ann Clin Lab Sci.* (2011). Spring;41(2):107-21.
- Arch Gynecol Obstet.* (2019). Mar5. doi:10.1007/s00404-019-05094-z
- Arora, T., Singh, S., Sharma, R.K. (2013). Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition* 2013;29:591–596
- Ballesteros-Guzmán, A.K., Carrasco-Legleu, C.E., Levario-Carrillo, M.,Chávez-Corral, V.D., Sánchez-Ramírez, B., Mariñelarena-Carrillo,O.E., Guerrero-Salgado, F. ve Reza-López, A.S. (2019). *Biomed Res Int.*2019; 5070453.doi: 10.1155/2019/5070453
- Bulut, B. ve Mihmanlı, V. (2014). *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30(Ek sayı 1):24-28, 2014 doi:10.5222/otd.suppl.2014.024
- Büyükuslu, N., Yiğitbaşı, T. (2015). doi:10.5455/musbed.20150604061607 *Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres* 2015;5(3):197-203
- Capel, ID., Dorrell, H.M., (1984). Abnormal antioxidant defense in some tissues of congenitally obese mice. *Biochem J.* 1984; 219(1): 41- 9.
- Cederberg, J., Basu, S., Ericsson, UJ. (2001). Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2001;44:766-74.

- Cedergren, MI. (2004). Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcomes *Obstetrics & Gynecology*. 2004; 103(4): 219-224
- Chatterjee, C., Sparks, D.L. (2011). Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *The American Journal of Pathology*. 2011;178(4):1429–1433. doi:10.1016/j.ajpath.2010.12.0503.
- Cowie, M.R., Struthers, A.D., (1997). Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care *Lancet* 1997; 350:1349-53.7.
- Curr Opin Obstet Gynecol*. (2002). Dec;14(6):601-6 pubmed
- Çavuşoğlu, C. (2009). İstanbul Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2012;32(6)
- Çayır, A., Atak, N., Köse, S.K. (2011). Beslenme ve Diyet Kliniğine Başvuranlarda Obezite Durumu Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*.; 64(1):13-19
- Das, S.R. , Drazner, M.H., Dries, D.L. (2005). Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study *Circulation*, 112 (2005), pp. 2163-2168)
- Daşikan, Z. ve Kavlak, O. (2008). Ev hanımı ve çalışan kadınların obezite prevalansı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008;37(2):176
- De Bold. AT., Boronsteci, H.B., Veress, A.T., Sonnenberg , H.A. (1981). rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89
- Demirtaş ve ark. (2014). *Int J Basic Clin Med* 2014;2(3):157-64
- Duffy, Y., MDa, and. Hameed, A. (2015). Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Cardiovascular disease screening.
- El Khouly, N.I., Sanad, Z.F., Saleh, S.A. (2016). Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: a prospective cohort study *016;35(1):73–81*. doi: 10.3109/10641955.2015.1115060.
- Elgün, S. (2008). *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 2008;1(2):1-9
- Elnoamany, M.F., Abdelhameed, AK. (2006). Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:187-198
- Elvira Poveda, N., Fernanda, G.M. ve ark. (2018). Triglycerides/Glucose and Triglyceride/High-Density Lipoprotein

- Emelyanova, L., Boukatina, A., Myers, C., Oyarzo, J. (2019). PLoS One. 2019 Jul 2;14(7):e0217045. doi:10.1371/journal.pone.0217045.
- Erdem, Ş. (2009). Erken Gebelik Döneminde Lipid Profiline Preeklampsi Öngörüsündeki Yeri
- Frankenstein, L., Remppis, A., Nelles, M., et al. (2008). Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *Eur Heart J*, 29 (2008), pp. 2634-2640).
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., et al. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114:1752–61.
- Fustaret, M., Escobar, A., Novo, F., Ilija, R., Rivas, C., UrangaImaz, M., Lobenstein, G., Mayer, R., Olejnik, P., Balcarce, T.J., Manrique, G. (2015). NT-pro-BNP levels as a marker of high clinical risk in pregnancy, <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.07.019>
- Galic, S., Oakhill, J.S., Steinberg, G.R. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 316 (2010), pp. 129-139
- Goldenberg, R.L., Cliver, S.P., Cutter, G.R. (1991). Blackwhite differences in newborn anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 78:782-8
- Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I., Scherer, P.E. (2008). The adipocyte as an endocrine Cell. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 37 (2008), pp. 753- 768
- Halliwell, B. (2012). *Nutr Rev*. 2012 May;70(5):257-65. doi: 10.1111/j.175387.2012.00476.x. Free radicals and antioxidants: updating a personal view.
- Hertelyova, Z., Salaj, R., Dombrovsky, p., Dvorakova, M.C. (2016). *J Endocrinol Invest*. 2016 Jul;39(7):769-78. doi: 10.1007/s40618-015-0240-8. Epub 2015 Jan 20.
- <http://www.worldobesity.org/resources/aboutobesity/>
- <https://hsgm.saglik.gov.tr>
- Hyatt, H.W., Zhang, Y., Hood, W.R., Kavazis, A.N. (2019). *Reprod Sci*. 2019 Jan;26(1):114-127. doi: 10.1177/1933719118766264. Epub 2018 Apr 5.
- Int J Endocrinol*. (2018). Sep 26;9:546. doi: 10.3389/fendo.2018.00546 Obesity and Weight Gain in Pregnancy and Postpartum: an Evidence Review of Lifestyle Interventions to Inform Maternal and Child Health Policies

- IOM. (2009). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines'dan (Carmichael et al., 1997) (27).
- İlerigelen, B. (2008). <https://www.tkd.org.tr/KYBulteni/?makale=6>' dan elde edildi.
- İpar, N. (2012). Ekzojen obezitesi olan hastalarda total oksidatif stres ve total antioksidan kapasite düzeyleri; probiyotiklerin bu düzeylere etkisi *eskişehirJournal of the American College of Cardiology*. 2004 ; 43(9): 1590-5. (29,30).
- Kaya, S. (2012). Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3C):14S-22S.
- Kehrer, J.P., Klotz, L.O. (2015). *Crit Rev Toxicol*. 2015;45(9):765-98. doi: 10.3109/10408444.2015.1074159. Epub 2015 Sep 7.
- Kılıç T. (2010). Obezite ile ilişkili oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010; 10: 397-9.
- Knopp, R. H., Bonet, B., Lasunción, M. A., Motelongo, A., Herrera, E. (1992). Lipoprotein metabolism in pregnancy. In: Herrera E.,
- Koller, K.J, Goeddel, D.V. (1992). Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-8
- Kuhn, M., Voss, M., Mitko, D. (2004). Left ventricular assist device support reverses altered cardiac expression and function of natriuretic peptides and receptors in end-stage heart failure. *Cardiovasc Res*. 2004; 64: 308–314).
- Kwan, G., Isakson, S.R., Beede, J., Clopton, P., Maisel, A.S., Fitzgerald, R.L. (2007). Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1186–1192
- Lee, C.Y, Koren, G. (2010). Maternal obesity: effects on pregnancy and the role of pre-conception counselling. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30(2):101-106.
- Lewis, K.P., Zarich, S.W. (1996). Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:3–13
- Lobo, V. (2010). *Pharmacogn Rev*. 2010 Jul;4(8):118-26. doi: 10.4103/0973-7847.70902.
- Maack, T., Suzuki, M.I., Almeida, F.A. (198). Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987;238:675-8

- Madan, J.C., Davis, J.M., Craig, W.Y. (2009). Maternal obesity and markers of inflammation pregnancy. *Cytokine*. 2009; 47(1): 61-64.
- Madamanchi Chaitanya, M., Alhosaini, H., Sumida, A., Runge, M.S. (2014). *International Journal of Cardiology* 176 (2014) 611–617
- Malti, N., Merzouk, H. (2014). <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.03.010>
- Maltia, H., Merzouka, S.A., Merzouk, B. (2014). Oxidative stress and maternal obesity:Fetoplacentalunitinteraction<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.03.010>
- Manna, P., Jain, S.K. (2015). *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Dec 1; 13(10): 423–444. doi: 10.1089/met.2015.0095
- McGuire, W., Dyson L., Renfrew M. (2010). Maternal obesity: consequences for children, challenges for clinicians and carers. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15(2): 108-112
- Mello, A.H., Costa, A.B., Giustina, J.D., Gislaine, E., Rezin, T. (2017). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019> Mitochondrial dysfunction in obesity
- Mohn, A., Catino, M., Capanna, R. (2005). Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: Effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2653–58.
- Mol Cell Endocrinol*. (2016). Nov 5;435:2-6. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.002. Epub 2016 Jul 5. Maternal obesity and prenatal programming
- Munagala, V.K., Burnett, J.C., Redfield, M.M. (2004). The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-769
- Nathalie, V., Agnes, G., Laurence, B. (1999). Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med*1999;134:437- 44:78-81
- Nazlıcan, E. (2008). Nazlıcan, E. Adana İli Solaklı ve Karataş Merkez Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 20- 64 yaş arası kadınlarda obezite ve ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi, Adana, 2008.
- Negro, S., Boutsikou, T., Briana, D.D., Tataranno, M.L., Longini, M., Proietti, F., Bazzini, F., Dani, C., Malamitsi-Puchner, A., Buonocore, G., Perrone, S.J. (2017). *Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Jan-Mar;31(1):221-227
- Nelson, S.M., Fleming, R.F. (2007). The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility. *Hum Reprod* 2007;22(4)
- Nuray, K., Feryal, K. (2003). Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2003; 16: 32- 27.

- Nuray, K., Feryal, K., Memişoğlu, R., Altan, N., Memişoğlu, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü Ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-39.
- Lieshout, N., Maaïke, G.J., Gademan, T. (2016). Maternal early pregnancy lipid profile and offspring's lipids and glycemc control at age 5 e 6 years: <http://www.elsevier.com/locate/pubmed>
- Lisonkova, S. (2017). Parity and Overweight/Obesity in Peruvian Women. *JAMA*. 2017 Nov 14;318(18):1777-1786. doi: 10.1001/jama.2017.16191.
- Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu (2018).
- O.M.U. Tıp Dergisi 21(4): 188–194, 2004 Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi O20.nt-pro-ProBNP levels as a marker of high clinical risk in pregnancy
- Ogden, C.L., Carroll, M.D., Kit, B.K. (2014). Flegal Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 *JAMA, J. Am. Med. Assoc.*, 311 (2014), pp. 806-814
- Özata, M., Yılmaz, İ., Mergen, M. (2003). Erkek Obezitesinde bozulmuş antioksidan kapasite ve hipoçinkonemi. *Türk Jem.* 2003; 2: 47-51.
- Parlakgümüş, A., Çok, T., Aytaç, P.Ç., İskender, C., Őimőek, E., Tarım, E. (2013). *Perinatoloji Dergisi* 2013;21(1):1-6
- Perinatoloji Dergisi* 14;22(2):69-73 *Perinatal Journal* 2014;22(2):69-73)
- Pihl, E., Zilmer, K., Kullisaar, T., Kairane, C., Magi, A, Zilmer, M. (2006). Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Inter J Obes (Lond)*. 2006;30(1):141-146.
- Potthast, R. ve Potter, L.R. (2005). Phosphorylation-dependent regulation of the guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors. *Peptides*. 2005; 26: 1001–1008
- Radwan, H., Selem, A., Ghazal, K. (2014). *J Saudi Heart Assoc.* 2014 Oct;26(4):192-8. doi: 10.1016/j.jsha.2014.04.004. Epub 2014 May 5. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome.
- Raine, A.E, Erne, P., Burgisser, E. (1986). Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986;315:533-7.
- Rayman, M. P. (2000). The importance of selenium to human health. *The Lancet*. 2000;356:233–240

- Riskin-Mashiah, S., Damti, A., Younes, G., Auslander, R. (2011). Pregestational body mass index, weight gain during pregnancy and maternal hyperglycemia. *Endocrinol.* 2011; 27(7):464-467.
- Rockenfeller, P., Ring, J., Muschett, V. (2010). Fatty acids trigger mitochondrion dependent necrosis *Cell Cycle*, 9 (2010), pp. 2836-2842
- Samur, G., Kabaran, S. (2010). Beslenme ve Diyet Dergisi / *J Nutr and Diet* 38(1- 2):45-52
- Sarma, A.D., Mallick, A.R., Ghosh, A.K. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res.* 1(3), 185-192. 31.
- Sarzani, R. (2004). A.Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res.* 2004 ;12(2):351-6.
- Savini, I., Catani, M.V., Evangelista, D. (2013). Obesity-associated oxidative stress: Strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci* 2013;14:10497–10538
- Sen, S. (2019). *Curr Dev Nutr.* 2019 Jun. doi: 10.1093 / cdn/nzz048.P11-135-19.
- Sengenès, C., Berlan, M., De Glisezinski, I., Lafontan, M., Galitzky, J. (2000). Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000 ;14(10): 1345- 51.
- Shaikh, H., Robinson, S., Teoh, T.G. (2010). Management of maternal obesity prior to and during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(2): 77-82
- Soares, T. (2018). *Syst Biol Reprod Med.* 2018 Feb;64(1):51-59. doi:10.1080/19396368.2017.1410866. Epub 2017 Dec 11
- Söylemez, N., Demirbağ, R., Sezen, Y., Yıldız, A.ve Akpınar, O. (2010). *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 391-6
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., Matsuo, H. (1988). A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332
- Suga, S., Nakao, K., Hosoda, K., Mukoyama, M., Ogawa, Y., Shirakami, G., Arai, H., Saito, Y. (1992). *Endocrinology.* 1992;130:229-39
- Sugisawa, T., Ishimoto, I. (2010). Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study *Endocr J*, 57 (2010), pp. 727-733
- Şahin, İ. (2009). Malatya obezite tedavisi oksidatif stresi düzeltmede ne kadar etkili? ilaçlar arasında fark var mı?
- TAF Preventive Medicine Bulletin, (2009). 8(4) www.korhek.org 345-350

- TAF Preventive Medicine Bulletin, (2012). 11(3)
- Taşdemir, D. Karaman, E., Yıldız, A., Han, A., Karaman, Y., Talay, H. (2015). İKSST Derg 7(2):73-78, 2015 doi:10.5222/iksst.2015.073
- Taşkın, L. (2007). Doğum Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği. VIII. Baskı. Ankara. ofset Matbaacılık, 2007, s. 256. Obstet. Gynecol. 1993;82(1): 148-155.
- The GBD Obesity collaborators, (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years N. Engl. J. Med., 377 (2017).
- The Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists, (2004).
- Toy, A., (2012). Meme Kanseri Hastalarında Tedavi Öncesi Ve Sonrası Total Antioksidan Kapasite Eser Elementler Ve Lipit Peroksidasyonu
- Türkiye Kardiyoloji Derneği, (2018).
- Türkiye Obezite (şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı, (2010-2014). Global database on BMI, WHO
- Tsutamoto, T., Wada, A., Sakai, H. (2006). Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47:582-6.
- Uyar, İ., Timur, A., Gülhan, İ., Gezer, C., Ferhat, Ç., Özeren, M. (2014). Perinatoloji Dergisi 2014;22(2):69-73 Perinatal Journal 2014;22(2):69-73
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J. (2006). Free Radicals, Metals And Antioxidants In Oxidative Stress-Induced Cancer. Chemico-Biological Interactions. 2006; 160:1:1-40.
- Viegos, O. (1989). Ethnic and other factors affecting birthweight in Singapore, Int. J Gynecol Obstet 29:289.
- Vrijkotte, G.M. (2016). Maternal early pregnancy lipid profile and offspring's lipids and glycaemic control at age 5e6 years: <http://www.elsevier.com/locate/clnuR>
- Walters, M.R., Taylor, J.S. (2009). Maternal obesity:consequences and prevention strategies. Nurs Womens Health Dec. 2009; 13(6): 486-494; quiz 495.
- Wang, C., Zhu, W., Wei, Y. (2017). The associations between early pregnancy lipid profiles and pregnancy outcomes. Journal of Perinatology. 2017;37(2):127-133. doi: 10.1038/jp.2016.191
- Wang, H., Chen, Y., Mao, X., Du, M. (2019). Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.07.012.

- Wang, T.J, Larson, M.G, Levy, D., Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vason RS. Impact of besity on plasma natriuretic peptide levels.Circulation. 2004 ;109(5): 594-600.
- Wang, T., M., Levy, D. (2004). Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels Circulation, 109 (2004), pp. 594-600
- Wang, Y.P, Walsh, S.W., Guo, J.D., Zhang, J.Y. (1991). The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1695–700.
- Yamamoto, K., Burnett, J.C., Jr, Jougasaki, M. (1996). Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. Hypertension 1996; 28:988-994.
- Yanikkerem, E. ve Mutlu, S., (2012). Sirimi, N., Goulis ,D.G. (2010). Obesity in pregnancy.Hormones. 2010; 9(4): 299-306.2.
- Yardan, T., Baydın, A., Akdemir, U., Duran, L. (2016). Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp1 ve Kardiyoloji2 Anabilim Dalları, The role of NT-proBNP and Apelin in the assessment of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism.
- Yılmaz, S., Özgü, S., Demirtas, C., Özturk, G.,Erkaya, S., & Uygur, D. (2015). doi:10.1179/1351000214Y.0000000110
- Zambon, M., Mando, C., Lissoni, A., Anelli, G.M., Novielli, C., Cardellicchio,M., Leone, R.,Monari, M.N. (2018). Reprod Sci. 2018 Oct;25(10):1474- 1484. doi: 10.1177/1933719117749758
- Zeitlin, J. , Mohangoo, A., Delnord, M. (2010). European Perinatal Health Report - Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in (2010)191 (2010)
- Zora, S. (2016).İstanbul. Serumda grelin, oksidatif stres ve obezite ilişkisinin araştırılması
- .
- .

8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Kalp hastalıklarının oluşumunda birden çok doğum yapmış ve obez olanlarda, stresin neden olduğu yağ ile ilgili dokularda etkili faktörler olup olmadığı sorularına cevap bulmak amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “Nullipar ve multipar gebelerde obezitenin PROBNP, oksidatif stres ve lipid parametreleri üzerine etkisinin karşılaştırılması”dır.

Klinik takibi yapılan gebeler üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizden nedeni, 18.....-...40....yaş aralığında, gebe olan, obezite tanısı konmuş bir birey olmanızdır. Bu araştırma Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın doğum kliniği ve Tıbbi biyokimya Anabilim Dalı Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Laboratuvarı işbirliği ile gerçekleştirilecektir.

Bu araştırmada araştırılacak olan ...multipar obez gebelerin ve nullipar obez olmayan gebelerin PROBNP düzeylerinin karşılaştırılıp multiparite obezite birlikteliğinin ve oksidatif stresin PROBNP düzeyleri üzerine etkisi araştırılacak..

Çalışma için sizden kan alınacak mı?*

Hayır.

Eğer araştırmayı kabul ederseniz sizden söz konusu çalışma için ilave kan alınmayacaktır. Bu çalışmaya davet edilmenize neden olan tıbbi durumunuz nedeniyle sizden rutin tetkik işlemleri nedeniyle alınacak ya da alınmış olan kandan artan kalan miktar üzerinde söz konusu analizler gerçekleştirilecektir. Hiçbir şekilde sizden bilimsel çalışma için kan alınmayacaktır.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.

3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlığınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Doç.Dr.Köksal DEVECİ.....tarafından, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarı ve Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği biyokimya Laboratuvarı işbirliği ile bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Doç.Dr.Köksal DEVECİ 05057570305 numaralı telefonlardan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :

Adres :

Telefon :

İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 492
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 19.06.2018
Toplantı No : 2018/08
Proje No : 18-KAEK-128

12.09.2018

Sayın, Doç.Dr. Köksal DEVECİ

Etik Kurulumuzun 19.06.2018 tarihli toplantısında görüşülen 18-KAEK-128 kayıt numaralı **“Nullipar ve Multipar Gebelerde Obezitenin BNP, Oksidatif Stres ve Lipid Parametreleri Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Faruk KUTLUTÜRK
Başkan

