



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

MATERNAL VİSFATİN DÜZEYLERİNİN PREEKLAMPSİ VE
İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLGULARINDAKİ
YERİ VE ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. RUKEN YUMUŞAK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2011



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

MATERNAL VİSFATIN DÜZEYLERİNİN PREEKLAMPSİ VE
İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLGULARINDAKİ
YERİ VE ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. RUKEN YUMUŞAK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. İSMAİL ÖZDEMİR

DÜZCE-2011

ÖNSÖZ

Öncelikle doktorluk mesleğini seçmemde bana ön ayak olan sevgili babam Ali Yumuşak'a, uzmanlık eğitimim boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili babama, annem Hatice Yumuşak'a ve kardeşlerim Ruşen Yumuşak, Rahşan Yumuşak, Yeter Yumuşak ve benimle aynı mesleği seçen erkek kardeşim Aziz Yumuşak'a, asistanlığım boyunca yaşadığım zorluklarla mücadele etmemde bana yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Müşerref Erkan, Dr. Nuray Yıldırım, Dr. İsmail Bıyık, Dr. Nilüfer Tunçay Işıkkent, Dr. Elif Yıldız, Dr. Fatih Keskin, Dr. Seren Topuz, Dr. Orhan Özen'e ve mesai arkadaşlarıma, tez hastalarımın toplanması sırasında özveriyle çalışan Dr. Orhan Özen'e ve tezimi hazırlamamda emeği olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Ruken Yumuşak

ÖZET

Giriş ve amaç: Gebelik insülin rezistansı ile karakterizedir ve plasental hormonların insülin rezistansının gelişiminde etkileri vardır. İnsülin rezistansı plasental fonksiyon bozukluğu yapar ve gestasyonel diabetes, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarını arttırır. Yapılan çalışmalar adipoz dokunun insülin rezistansı regulasyonunda fonksiyonu olduğunu desteklemektedir. Adipoz dokudan kaynaklanan adipositokinler bu bağlamda araştırmaların kaynağı olmuştur. Visfatin Fukuhara ve ark. tarafından izole edilen yeni adipositokinlerden olup metabolik ve immunomodülatör özellikleri bulunmaktadır. Kandaki bu molekülün metabolik ve immunolojik yolla gebelerde insülin rezistansı ile ilişkili olarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği oluşturmada öncü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı; yeni adipositokinlerden olan visfatinin gebelik komplikasyonlarından sık karşılaşılan ve halen etyopatogenezi hakkında yoğun araştırmaların yapıldığı preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ile ilişkisini incelemek, preeklampsi şiddetindeki yerini ve önemini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 90 hasta ile başladık. Çalışmamızda katılımcıların kanları, üçüncü trimesterde indüksiyon ve doğum öncesi poliklinik ve servisimizde alındı. Hasta grubunda preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği vardı. Kontrol grubu sağlıklı gebelerden oluşmaktaydı. Örneklem sonrası serumlar 4°C’de, 4000 G’de 10 dk santrifüj yoluyla ayrıştırıldı ve serum örnekleri çalışılincaya kadar -80°C’de muhafaza edildi. Serumlardaki visfatin düzeyleri Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Hasta ve kontrol gruplarının sonuçları karşılaştırıldı ve bu hastalıklarla korelasyonu araştırıldı. Fetüste anomali saptananlar, otoimmün hastalığı olanlar, vasküler hastalığı ve çoğul gebeliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 88 hasta ile tamamlandı.

Bulgular: Anne serum visfatin düzeylerinde kontrol ve hasta grubu arasında fark yoktu. Hastalar hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, preeklampsi+intrauterin gelişme geriliği ve intrauterin gelişme geriliği olarak dört gruba ayrıldı. Anne serum visfatin düzeyleri dört grupta da farklı değildi.

Sonuç: Biz serum visfatin düzeylerinin preeklampsinin ve intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinde etkisi olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, visfatin.

ABSTRACT

Introduction and Objective: Pregnancy is characterized by insulin resistance, and placental hormones has been significant effect in development of insulin resistance. Insulin resistance makes placental dysfunction and increases pregnancy complications such as gestational diabetes, preeclampsia, intrauterine growth restriction. Several studies support the function of the regulation of adipose tissue in insulin resistance. Adipocytokines from adipose tissue in this context has been the source of research. Visfatin is a new adipocytokines that isolated by Fukuhara et al has metabolic and immune functions. This molecule in the blood is thought to be a pioneer in creating pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. The aim of our study is to inspect the relation of the new adipocytokine visfatin with preeclampsia and intrauterine growth restriction which are the common pregnancy complications that presently investigating about their etiopathogenesis, and examine visfatin's place and importance in preeclampsia.

Materials and methods: We started our study with 90 patients. In our study the participant's blood samples were taken at third trimester before induction and labor in our service and polyclinic. The participants of patients groups had preeclampsia and intrauterine growth restriction. The control group consisted of healthy pregnancy. After sampling, serum was separated by centrifugation at 4000 G for 10 min and the obtained serum samples were kept frozen at -80°C until assay. Serum visfatin levels were measured using Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results of patients and controls were compared and then the correlation with this diseases investigated. Patients were excluded from the study who have fetal anomaly, autoimmune disease, vascular disease and multiple pregnancy. The study was completed by 88 patients.

Results: Maternal serum visfatin levels did not differ between healthy control and patients. Patients were separated four groups which were mild preeclampsia, severe preeclampsia, preeclampsia+ intrauterine growth restriction and intrauterine growth restriction. Maternal serum visfatin levels did not differ between four groups.

Conclusions: We think that serum visfatin levels don't effect the pathophysiology of preeclampsia and intrauterine growth restriction.

Key words: Preeclampsia, intrauterine growth restriction, visfatin.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iv
İçindekiler.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	viii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması.....	2
2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon.....	2
2.1.2. Preeklampsi ve eklampsi.....	2
2.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi.....	2
2.1.4. Kronik hipertansiyon.....	3
2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi.....	3
2.3. Preeklampsi Risk Faktörleri.....	5
2.4. Preeklampsi Sınıflandırması.....	6
2.5. İnt rauterin Gelişme Geriliği Tanımı.....	6
2.6. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Belirlenmesi.....	7
2.7. IUGG risk faktörleri.....	7
2.8. Visfatin.....	8
3. Gereç ve Yöntem.....	10
3.1. Denek Seçimi.....	10
3.2. Kanların Toplanması.....	11
3.3. Serum Visfatin Düzeyi Ölçümü.....	12

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	12
4. Bulgular.....	13
5. Tartışma.....	19
6. Sonuçlar.....	21
7. Kaynaklar.....	22

SİMĞELER ve KISALTMALAR

BMI: Body mass index

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

HELLP: Hemoliz, elevated liver enzyme, low platelet

IUGG: İntrauterin gelişme geriliği

PASW: Predictive analytics software

SD: Standart deviasyon

NSD: Normal spontan doğum

C/S: Sezaryen

TA: Tansiyon arteryel

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik, kadının hayatının fizyolojik olarak değiştiği bir dönemdir. Bu süreçte anne adayı ve fetüs birçok komplikasyonla karşı karşıyadır. Bu nedenle gebelikte oluşabilecek bu olumsuz klinik durumlara olabildiğince erken tanı konması ve tedavisi son derece önemlidir.

Gebelikte gelişen kötü obstetrik sonuçlar arasında hekimleri oldukça zorlayan, günümüz koşullarında erken tanısı güç olan, kimi zaman hem anne adayı hem de fetüs için ölümcül seyreden klinik durumlardan biri preeklampsidir.

Preeklampsi vazospazm ve endotel aktivasyonuna sekonder olarak gelişen, organ perfüzyon bozukluğu ile seyreden gebeliğe özgü bir sendromdur. Preeklampsi sadece insan gebeliklerinde görülüp, maternal mortalite ve morbidite sebepleri arasında ilk sıralarda yer alır.

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) ise fetal büyümenin temel bozukluklarından dır. Antenatal olarak IUGG tanısı ancak tahmini fetal boyut ve kiloya dayanır. IUGG multisistemik birçok fetal bozukluğa yol açabilir.

Gebelik insülin rezistansı ile karakterizedir. İnsülin rezistansının gelişiminde ise plasental hormonların etkilerinin olduğu öngörülmektedir. İnsülin rezistansı plasental fonksiyon bozukluğu yaparak gestasyonel diabetes, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarını arttırmaktadır (1-3). Yapılan alışmalar adipoz dokunun insülin rezistansı düzenlenmesinde fonksiyonu olduğunu desteklemektedir (4). Adipoz dokudan kaynaklanan adipositokinler bu bağlamda araştırmaların kaynağı olmuştur.

Visfatin yeni saptanan adipositokinlerden olup metabolik ve immunomodülatör özellikleri bulunmaktadır. Plazmadaki bu molekülün metabolik ve immunolojik yollarla gebelerde preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin öncüsü olduğu düşünülmektedir (5).

Çalışmamızın amacı; yeni adipositokinlerden olan visfatinin gebelik komplikasyonlarından sık karşılaşılan ve halen etyopatogenezi hakkında yoğun araştırmaların yapıldığı preeklampsi ve IUGG ile ilişkisini incelemek, preeklampsinin Şiddetindeki yerini ve önemini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması

Gebelikte hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-10'unu etkiler. 2000 yılında yayınlanan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Gebelikte Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu Raporu'na göre gebeliği komplike eden hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar gestasyonel hipertansiyon, preeklampsieklampsi sendromu, kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi sendromu ve kronik hipertansiyondur (26).

2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin ikinci yarısından sonra kan basıncının ilk kez 140/90 mmHg veya üzerinde olduğu, proteinürinin saptanmadığı durumdur. Preeklampsi gelişmezse kan basıncı postpartum 12 haftada normal değerlere döner. Eklampsi nöbetlerinin %10'u belirgin proteinüri saptanmadığında dahi gelişebilir.

2.1.2. Preeklampsi ve eklampsi

Preeklampsi, daha önce kan basıncı normal değerlerde olan kadında 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon, proteinüri veya her ikisinin birlikte saptandığı durumdur. Proteinüri tam idrar tahlilinde en az 1+ protein olması veya 24 saatlik idrar proteinin 300 mg/gün üzerinde olması ile değerlendirilir. Eklampsi, preeklampsi olan bir gebede başka nedenlerle açıklanamayan konvülsiyonların olması ile tanımlanır. Nöbetler yaygındır, prepartum, intrapartum ve postpartum görülebilir. Eklamptik nöbetler prenatal tanı ve tedavi ile önlenemez.

2.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan kadınlarda kan basıncının yükselmesinin 24. gebelik haftasından sonra aşırı düzeylere yükselmesi ve buna proteinürinin eşlik etmesi ile tanı konur. Süperempoze preeklampsi, preeklampsiye göre daha erken gebelik haftalarında gelişebilir, daha ağır olma eğilimindedir ve sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı da eşlik eder.

2.1.4. Kronik hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, 20. gebelik haftasından önce saptanmış hipertansiyonun postpartum 6 hafta geçmesine rağmen devam etmesidir.

2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampsi etyolojisi günümüze kadar yapılan çalışmalarda netleştirilememiş olmasına rağmen, çalışmalar plasentanın yetersiz trofoblastik invazyonu üzerine yoğunlaşmıştır (6-8).

□ Kardiyovasküler sistem:

Preeklampsi ve eklampsinin karakteristik özelliği hipertansiyonun varlığıdır. Kan basıncı, kardiyak atım ve total periferik direncin çarpımıdır. Kardiyak atım normal gebeliğin ilk trimesterinde artar ve diğer gebelik dönemlerinde korunur. Bu artış preeklampsi gebelerde korunur ve giderek daha da artar (9,10). Normal gebelikte total periferik direnç azalırken gestasyonel hipertansiyonda artar. Hipertansiyona ek olarak gelişen hemokonsantrasyon belirgin vasküler değişikliktir.

□ Endokrin sistem:

Endojen hormonlara vasküler duyarlılıktaki değişikliklerde preeklampsideki kan basıncı ve direnç artışının rolü vardır. Preeklampsi hastalarında endojen hormonlara artmış vasküler yanıt vardır (11).

Anjiyotensin 2 tarafından vasküler tonus ve kan basıncı kontrolü vasküler endotelin tarafından prostoglandin sentezlenmesi ile yönlendirilir. Vasküler endotel tarafından üretilen prostosiklin kuvvetli vazodilatör ve antitrombosit toplayıcıdır. Trombosit ve trofoblastlar tarafından sentezlenen tromboksan A2 ise kuvvetli bir vazokonstrüktör ve trombosit toplayıcıdır. Preeklampside prostoglandinin plasentadaki yapımında belirgin azalma ve tromboksan A2 yapımındaki artış nedeniyle tromboksan A2'nin prostosikline oranı artar.

□ Hematolojik sistem:

Normal gebelikte ikinci trimesterin sonunda total kan hacmi artar. Bu artışta eritrositlere göre plazmanın genişlemesi daha fazladır ve bunun sonucunda gebeliğin fizyolojik anemisi oluşur. Gestasyonel hipertansiyonda ise kan hacmindeki genişleme azalmıştır ve hemokonsantrasyon azalmış bölgesel

perfüzyona neden olur. Gestasyonel hipertansiyonun şiddetinin artışında hematokritin yükselmesi önemli bir belirteçtir (12).

Gestasyonel hipertansiyonun patofizyolojisinin bir parçası olan vazospazm endotel hasarına sebep olabilir. Endotel hasarı mikroanjiopatik hemoliz sonucu da oluşabilir. Gestasyonel hipertansiyon yüksek fibronektin seviyesi, düşük antitrombin III seviyesi ve düşük a-2- antiplazmin seviyeleri ile ilişkilidir. Bu değişiklikler endotel hasarını, pıhtılaşmayı ve fibrinolizi gösterebilir (13-15).

□ Böbrek:

Normal gebelikte böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda ise renal perfüzyon ortalama % 20 azalırken glomerüler filtrasyon hızı ise ortalama % 32 azalır (16). Oligüri, 24 saatte 500 ml'den az idrar çıkımı olarak tanımlanır ve hemokonsantrasyon sonucu oluşan azalmış böbrek kan akımından kaynaklanabilir. Preeklampsili kadınların renal biyopsilerinde karakteristik olarak glomerüler kapiller endotel şişmesi ile birlikte endotel hücrelerinin arasında ve altında görülen fibrinojen depolanması lezyonları glomerüler kapiller endoteliozis olarak adlandırılır (17). Bu değişiklikler doğumdan birkaç hafta sonra geriler.

□ Karaciğer:

Preeklampitik hastalarda eğer HELLP sendromu gelişirse karaciğer fonksiyon testlerinde artış saptanır. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyleri yükselir. Hemoliz varlığında hiperbilirubinemi saptanır. Karaciğer lobülü kenarındaki periportal hemorajik nekroz, serum karaciğer enzim seviyelerindeki artışa sebep olur. Bu lezyonların kanaması subkapsüler hematoma neden olabilir. Bu durum intraperitoneal kanamaya sebep olarak drenaj veya laparotomi gerektirebilir.

□ Beyin:

Serebral vasküler direnç normal gebeliğe göre gestasyonel hipertansiyonda anlamlı olarak artar (18). Eklampsi nedeniyle hayatını kaybeden hastalarda peteşiden hematoma kadar değişen şiddetlerde serebral kanamalar saptanmıştır (19). Lokal ödem ve hemoraji içeren hipodens kortikal lezyonlar eklampsili hastaların tomografilerinde en sık görülen bulgudur (20). Preeklampsili hastalarda geçici ya da kalıcı körlük, başağrısı, hiperrefleksi görülebilir.

Uteroplasental dolaşım:

Normal gebelikte plasenta yatağındaki spiral arterlerin trofoblast duvarlarına migrasyonları sırasında muskuloelastik dokularını kaybettiği bilinmektedir. Bu değişiklikler intervillöz boşluktan miyometriyumun 1/3'üne kadar spiral arterlerin tüm uzunluğu boyunca görülebilir ve bu durumda spiral arterler genişler ve gebe rahmine artmış kan akımını sağlayan düşük dirençli, düşük basınçlı, yüksek akımlı dolaşım sistemini oluştururlar (21). Gestasyonel hipertansiyonda trofoblasta bağlı bu değişiklikler desidual arterlerle sınırlıdır. Spiral arterlerin miyometrial bölümlerinde muskuloelastik yapı devam eder ve vazomotor etkenlere karşı duyarlıdır. Hipertansif hastalarda uteroplasental perfüzyonun azalması buna bağlıdır (22).

Gestasyonel hipertansiyonda uteroplasental damarlarda görülen histolojik değişiklikler akut aterosiz olarak tanımlanır. Mikroskopik vasküler bulgular; endotel hücre hasarı, bazal membran bozulması, trombosit birikmesi, mural trombüs, fibrinoid nekroz, intimal hücrelerin proliferasyonu ile myointimal hiperplazi, düz kas hiperplazisi, myointimal ve düz kas hücrelerinde yaygın lipid nekrozu ve daralmış damar lümenine yol açan vazospazmlı düz kas hücrelerinde artıştır (23-25).

2.3. Preeklampsi Risk Faktörleri

- Yaş
- Gravida (ilk gebelik)
- Ailede preeklampsi öyküsü
- Önceki gebeliğinde preeklampsi geçirmiş olması
- Önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olma

Obezite

- Çoğul gebelik
- Paternal faktörler
- Sınırlı sperm maruziyeti
- Donör gametlerin kullanılması

Mol hidatiform

- Önceden var olan genetik durumlar ve medikal hastalıklar (kronik hipertansiyon, vasküler hastalıklar, renal hastalık, diabetes mellitus, trombofililer, otoimmün hastalıklar)

Preeklampsi genellikle genç ve nullipar gebeleri etkiler. Yaşlı gebelerde ise kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. Diğer faktörler genetik predispozisyon, çevresel, sosyoekonomik, mevsimsel etkiler, obezite, çoğul gebelik, anne yaşının 35'ten büyük olması ve Afrika-Amerikan kökenli olmasıdır.

Sibai ve Cunningham tarafından yapılan bir derlemede nullipar popülasyonda preeklampsi insidansı %3-10 bulunmuştur.

2.4. Preeklampsi Sınıflandırması

Preeklampsi klinik olarak hafif ve şiddetli olmak üzere ikiye ayrılır.

Tablo 1. Gebeliğin Hipertansif Bozukluklarının Ağırlığını Gösteren Belirteçler (26)

Özellikler	Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi
Sistolik kan basıncı (mmHg)	<160	≥160
Diastolik kan basıncı (mmHg)	<110	≥110
Proteinüri	≤ 2+	≥3+
Serum transaminaz yüksekliği	Çok az	Belirgin
Trombositopeni	Yok	Var
Serum kreatinin düzeyi	Normal	Artmış
Oligüri	Yok	Var
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Epigastrik hassasiyet	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var
IUGG	Yok	Belirgin
Akciğer ödemi	Yok	Var

2.5. İntrauterin Gelişme Geriliği Tanımı

Doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında olması intrauterin gelişme geriliği (IUGG) için en sık kullanılan tanımdır. Bunun yanında fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 3, 5 veya 15. persantilin altında olması ya da 2

SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaşa göre 2 SD altında olması da diğer kullanılan parametrelerdir (27).

2.6. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Belirlenmesi

Gebelik yaşının ilk trimesterde belirlenmesi, maternal kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca uterin fundal büyümenin dikkatli ölçümü ile düşük riskli gebelerde birçok anormal fetal büyüme tanımlanabilir. Buna rağmen kesin tanı genellikle doğum ile konulmaktadır.

Dikkatli ve doğru yapılmış seri fundus yüksekliği ölçümleri IUGG'li fetusları belirlemede basit, güvenilir, ucuz ve hata payı az olan bir tarama yöntemidir (28). Seri fundus ölçümünün dezavantajı ise kesin olmamasıdır (29).

Gebelere ilk trimesterde yapılan ultrasonografi fetal yaş tayini ve gelişme geriliğini saptama için önemli bir gereçtir. Özellikle 16-20. haftalarda ve 32-34. haftalarda yapılan ultrasonografilerle fetal büyüme değerlendirilebilir. Ultrasonografi ile fetal büyüme kısıtlılığı tanısı koymak için fetal biyometrik ölçümler kullanılarak fetal ağırlık belirlenir. Gebelik yaşına göre normal sınır içerisindeki karın çevresi güvenilir bir şekilde büyüme geriliğini dışlarken, 5. persentil altındaki karın çevresi intrauterin gelişme geriliği için anlamlı görülmüştür (30).

Anormal umbilikal arter doppler velosimetrisi IUGG ile ilişkilidir. Özellikle diastol sonu akım kaybı veya ters akım IUGG için anlamlıdır. Plasental nedeni gelişme geriliğinde erken değişiklikler umbilikal ve orta serebral arterde saptanırken, geç değişiklikler ductus venozus, aort ve pulmoner akımlarda anormallik ile umbilikal arterde ters akımla karakterizedir (31).

2.7. IUGG risk faktörleri

IUGG risk faktörleri başlıca 3 kategoriye ayrılmıştır. Bunlar fetal nedenler, plasental nedenler ve maternal nedenlerdir.

Fetal nedenlerin içinde kromozomal anöploidiler, konjenital anomaliler ve genetik sendromlar sayılabilir. Kromozomal anöploidiler içerisinde en sık görülenler Trizomi 13, 18, 21 ve triploididir. IUGG'den şüphelenildiği zaman majör sebeplerinden olan kromozomal anöploidiler dışlanmalıdır.

Plasental sebepler açısından plasenta fetal büyümede kritik rol oynar. Doğum ağırlığı; plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişkilidir. Plasental tümörler, mosaizm, lokalizasyon anormallikleri (plasenta previa, plasenta akreata vb.) gibi hastalıklar fetüste gelişme geriliğine sebep olabilir. Plasental kitlenin rölatif olarak azalması, fetüsün aldığı maddelerin miktarını da etkiler. Bu yüzden plasenta circumvallata, parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta akreata, plasental infarkt ve hemanjiom fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir. Bazı büyüme kısıtlılığı olan vakalarda ise plasental mosaizm, tek umblikal arter gibi intrensek faktörler tespit edilmiştir.

Maternal sebepler arasında başlıca preeklampsi, eklampsi, sigara öyküsü, diyabet nedenli vaskülopati gibi maternal vasküler nedenler yer alır. Annede kronik hastalık hikayesi, kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, kronik böbrek yetmezliği, maternal hemoglobinopati, kronik anemi, siyanotik kalp hastalığı gibi klinik durumlar da IUGG riskini artırır.

IUGG için başlıca risk faktörlerinden biri de annenin tansiyon yüksekliğidir. Tansiyon arteryal değerleri $>140/90$ mmHg iken IUGG riski 8-15 kat artarken Tansiyon arteryal değerleri $>180/110$ mmHg olduğunda ise IUGG riski yaklaşık 40 kat artar (32).

2.8. Visfatin

Adipoz doku adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşmuştur. Lökosit, fibroblast, makrofaj ve preadiposit gibi yapısal hücreler de içerir. Adipoz doku ve hücrelerinin insülin aktivasyonu, lipid ve glikoz metabolizması, anjiogenez, kan basıncının düzenlenmesi, koagülasyon gibi metabolizma üzerine etkileri yanında immünite üzerine de etkileri vardır (33,34). Yağ dokusunun, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden adipositokinler adı verilen otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan proteinleri salgıladığı gösterilmiştir (35).

Adipositokinler varsayılan fizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: 1) Rezistin, TNF- α ve interlökin-6 gibi insülin direncini indükleyen faktörler 2) leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi insülin duyarlılığını arttıran faktörler (36). Son

zamanlarda adipositlerden türeyen hormonlar olan adipositokinlerin gebelikteki insülin direncinin düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. TNF- α , adiponektin, leptin ve rezistinin serum konsantrasyonları ile gebelerdeki insülin direnci ilişkili bulunmuştur (37-39).

Visfatin, yeni tanımlanan adipositokinlerden olup, genellikle visceral organlardan salınır. Visfatinin adipogenezde rolü vardır ve insülin-mimetik etki gösterir.

Visfatin fetüs membranlarında ve plasentada saptanmıştır (40,41). Histolojik çalışmalar vücutta visfatin dağılımının fetüs endotel villöz kapiller sistemi ile sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle visfatinin anneden fetusa glukoz transportunda rol oynayabileceği düşünülüyor (41).

Visfatin konsantrasyonlarının gebe olmayan kadınlar ve gebeliğinin üçüncü trimesterinde olan kadınlarla karşılaştırılması sonuçları literatürde mevcuttur (42). Rat modellerinde gebeliğin geç dönemlerinde yağ dokusunda visfatin mRNA miktarının göreceli olarak arttığı bulunmuş (43).

Serum visfatin düzeyleri gebeliğin ilk trimesterinde insülin duyarlılığını olumlu şekilde gösterir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında ise yağ dokusu kaynaklı visfatin ek olarak visfatin plasentadan da sekrete edildiğinden insülin duyarlılığı daha da belirginleşir (44).

Maternal serum visfatin düzeylerinin hastalığın şiddetinden bağımsız olarak preeklampatik hastalarda yükseldiği düşünülüyor. Hu ve ark. bunun tersine vücut kitle indeksinden bağımsız olarak preeklampside visfatin düzeylerinin düştüğünü saptamıştır (42). Visfatinin insülin-mimetik etki gösterdiğini ve visfatindeki düşüşün insülin duyarlılığını düşürdüğünü belirtmişlerdir. Bu nedenle otörler yağ dokusundaki visfatin salınımındaki down-regülasyonunun azalmış visfatin düzeyinden sorumlu olduğunu ve preeklampside abartılı insülin rezistansının visfatinle ilişkili olduğunu düşünmektedirler.

Güncel çalışmalar visfatinin termde IUGG durumunda yüksek konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir. Fasshauer ve ark. IUGG'nde visfatinin yeni bir marker olduğunu öneriyorlar (45). Maternal visfatin düzeyleri ile IUGG fizyolojik ilişkisinin saptanabileceğini vurguluyorlar.

Visfatin insülin mimetik etkileri dolayısıyla glukoz toleransı geliştirir (46). Bu nedenle visfatin düzeylerinin insülin dirençli gebelik komplikasyonlarıyla görülmesi olasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2011- Mayıs 2011 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 45'i hasta grubu, 43'ü sağlıklı olmak üzere toplam 88 gebe dahil edildi. Hastalar preeklampsi ve IUGG olarak 2 ana grup halinde değerlendirildi.

Hasta grubu ayrıca hafif preeklampşik grup (9 hasta), ağır preeklampşik grup (10 hasta), preeklampsi+IUGG grubu (8 hasta) ve IUGG grubu (18 hasta) olarak 4 gruba ayrıldı.

3.1. Denek Seçimi

Preeklampsi tanısında Working Grup kriterleri (kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve spot idrar tahlilinde +1 ve üzeri protein saptanması) esas alındı (26).

Kan basıncı Working Grup'da belirtildiği üzere 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü, sistolik kan basıncı Korotkof 1. oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkof 5. oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirildi. On dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak değerlendirildi ve spot idrar analizinde +1 ve üzeri protein saptanan gebeler preeklampsi tanısı konularak çalışmaya dahil edildi.

Kronik hipertansiyon, otoimmün hastalık, diyabet gibi maternal vasküler hastalığa yol açabilecek patolojileri olanlar, ultrasonografik olarak fetal yapısal ve kromozomal anomali tespit edilenler, serolojik olarak in utero enfeksiyonu olduğu saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm gebelerin anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı ve ultrasonografik ölçümlerine göre fetal gelişimleri değerlendirildi.

❖ Hasta grubuna dahil edilme kriterleri:

1. Gebelik yaşının 30 haftanın üzerinde olması,
2. 20. haftadan önce hipertansiyon hikayesi olmayan gebede tansiyonun >140/90mmHg (en az 6 saat arayla yapılan 2 ölçümde de yükseklik tespit edilmesi) ve idrarda stikle yapılan tetkikte +1 proteinüri olması,
3. Preeklampsisi olan veya preeklampsiye ek olarak eklampsi, HELLP sendromu, plasenta dekolmanı gelişen hastalar,
4. Erken dönem ultrasonografisi ile gebelik haftası kesinleştirilmiş gebelerde gebelik haftasına göre IUGG ya da karın çevresi 10. persentilin altında fetusa sahip gebeler,
5. Kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, Antifosfolipid Antikor Sendromu ve diğer sistemik hastalıkların olmaması,
6. Fetal konjenital malformasyon, kromozom anomalisi, intrauterin infeksiyon olmaması,
7. Trombosit sayısı ve karaciğer enzim düzeylerini etkileyecek bilinen bir hastalığının olmaması.

3.2. Kanların Toplanması

Maternal kan örnekleri 30 ile 40. gebelik haftaları arasında kliniğimize başvuran tüm preeklampitik ve IUGG olan hastalardan tanı konulduğu anda alındı. Sağlıklı gebelerden ise hasta grubu ile benzer gebelik haftasında olanlardan başvurduklarında herhangi bir tedavi başlanmadan önce kan örnekleri alındı.

Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası 10 ml'lik steril enjektör ile 10 ml venöz kan örnekleme yapıldı. Alınan kan örnekleri Vacutainer SSGT tüplerinde oda ısısında 5-10 dk pıhtılaşması için bekletildikten sonra laboratuvar koşullarında Rotofix 32A marka santrifüj cihazı ile 4000 dv/dk'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrıştırılan serum epdantör tüpe aktarılıp hasta adına kayıt yapıldı. Toplanan serumlar analiz yapılana kadar -80°C'de saklandı. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

3.3. Serum Visfatin Düzeyi Ölçümü

Serum örnekleri toplandıktan sonra Düzce Üniversitesi ELISA laboratuvarında çözüldü. Phoenix Pharmaceuticals firmasına ait Visfatin C-Terminal (Human) Enzyme Immunoassay Kiti kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının incelenecek serum örnekleri kit kullanım protokollerine uygun olarak çalışıldı.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama \pm standart deviasyon (SD), sayı ve % frekanslar olarak tablolar halinde verilmiştir. Sayısal özelliklerin normallik testinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Sayısal ölçümler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile kategorik yapıdaki özellikler arasındaki ilişkiler ise uygun ki-kare testi ile incelenmiştir. Sayısal özellikler bakımından grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmış ve anlamlı düzeyde farklı olan gruplar post hoc Tukey testi ile belirlenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ kabul edilmiştir. İstatistik analizler PASW (ver. 18) paket programı yardımıyla yapılmıştır.

4. BULGULAR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebelerden yapılan tetkik ve incelemeler sonrasında preeklampsi ve IUGG tanısı konulan 45 gebe hasta grubuna dahil edildi. Hasta grubu ise kendi içinde hafif preeklampsi (n=9), ağır preeklampsi (n=10), IUGG (n=18) ve preeklampsi+IUGG (n=8) diye alt sınıflara ayrıldı. Kontrol grubu ise maternal kan basınçları normal olan ve ultrasonografik olarak normal fetal gelişim gösteren 43 gebeden oluşturuldu. Çalışmamıza katılan olguların demografik özellikleri Tablo 1’de verildi. Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş, gravida, parite, body mass index (BMI) açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Sayısal demografik ve klinik özelliklerin gruplardaki tanımlayıcı değerleri

	Hasta n=45	Kontrol n=43	P
Yaş	26,28±6,84	26,23±5,95	0.967
Gravida	2,08±1,45	2,30±1,37	0.482
Parite	1,75±1,20	2,06±1,03	0.187
Gestasyonel yaş (gün)	253,31±21,31	260,62±10,91	0.045
BMI	30,39±4,95	29,29±3,85	0.249
Sistolik TA (mmHg)	139,00±30,10	104,30±11,88	0.0001
Diastolik TA (mmHg)	88,44±22,55	66,74±10,40	0.0001
Visfatin	4,88±1,44	4,73±1,28	0.626
Doğum haftası (gün)	262,79±18,39	273,44±7,31	0.0001
APGAR 1	7,27±1,54	7,86±0,51	0.023
APGAR 5	9,18±1,89	9,86±0,51	0.029
Doğum kilosu (g)	2433,95±688,66	3335,34±341,98	0.0001

Hastalarda önceki gebeliklerinde preeklampsi görülme sıklığı (%13,3) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.045). Buna karşılık önceki gebeliklerinde eklampsi görülme sıklığı açısından hastalarla (%2,2) normaller arasında (%0) anlamlı farka rastlanmamıştır (p=0.245). IUGG öyküsü olması ise hastalarda (%13,3) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.045).

Sigara kullanımı açısından hastalarla (%6,7) kontroller (%2,3) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.317).

Hastalarda semptom görülme sıklığı (%26,7) kontrollere göre (%0) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.0001).

Spot idrarda proteinüri dağılımı ise hasta grubunda +1'lik %22, +2'lik %4,4, +3'lik %22,2 saptanıp, kontrol grubunda proteinüri saptanmamıştır (p=0.0001).

Hastaların %28,9'unda oligohidramnios bulguları saptanırken, kontrol grubunda %7 oligohidramnios saptanmıştır (p=0.006).

Hasta grubuna intrapartum ya da postpartum %9,3 MgSO₄ tedavisi uygulanmıştır (p=0.017).

Hasta grubunda antihipertansif tedavi uygulama sıklığı (%20,9) kontrol grubuna göre (%0) anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0.0001).

Hasta grubunda 2 hastada (%4,4) eklampatik kriz görülmüştür, bu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p=0.099) klinik olarak anlamlı olarak düşünülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Kategorik demografik ve klinik özelliklerin gruplardaki dağılımı

	Hasta Sayı %	Kontrol Sayı %	P
Preeklampsi öyküsü	6 (13,3)	1 (2,3)	0.045
Eklampsi öyküsü	1 (2,2)	0 (0)	0.245
IUGG öyküsü	6 (13,3)	1 (2,3)	0.045
Operasyon öyküsü	12 (26,7)	16 (37,2)	0.288
Sigara kullanımı	3 (6,7)	1 (2,3)	0.317
Semptom varlığı	12 (26,7)	0 (0)	0.0001
Spot idrarda proteinüri			
yok	23 (51,1)	43 (100)	0.0001
+1	10 (22,2)		
+2	2 (4,4)		
+3	10 (22,2)		
Oligohidramnios varlığı	13 (28,9)	3 (7,0)	0.006
IUGG varlığı	30 (66,7)	1 (2,3)	0.0001
Cinsiyet			
Kız	23 (53,5)	20 (46,5)	0.517
Erkek	20(46,5)	23 (53,5)	
Doğum şekli			
NSD	28 (41,9)	21 (48,8)	0.516
C/S	25(58,1)	22 (51,2)	
MgSO4 tedavisi alma	4 (9,3)	0 (0)	0.017
Antihipertansif kullanımı	9 (20,9)	0 (0)	0.0001
Eklampsi geçirme	2 (4,4)	0 (0)	0.099

Hasta grubu alt sınıflarında ise gravida, parite, BMI ve 5. dakika APGAR'ı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.808$, 0.508 , 0.093 , 0.613 , 0.31). Gestasyonel yaş açısından ağır preeklampitik hastalar ile kontrol hastaları arasında ve ağır preeklampitik hastalar ile IUGG'li hastalar arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0.0001$, 0.0001).

Sistolik tansiyon arteryal değerleri bakımından kontroller ile hafif preeklampitik, ağır preeklampitik ve preeklampsi+IUGG alt sınıfları arasında beklendiği gibi anlamlı derecede fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0001$, 0.0001 , 0.0001). Hasta grubu alt sınıflarından ise preeklampsi+IUGG ile IUGG ve ağır preeklampsi arasında sistolik TA değerleri açısından anlamlı fark saptanırken

(sırasıyla $p=0.001$, 0.0001), hafif preeklampsi ile ağır preeklampsi arasında ($p=0.006$) ve ağır preeklampsi ile IUGG arasında da ($p=0.0001$) anlamlı fark bulunmuştur.

Diastolik TA değerlerine bakıldığında ise kontroller ile hafif preeklampitik ($p=0.0001$), ağır preeklampitik ($p=0.0001$) ile preeklampsi+IUGG ($p=0.0001$) alt sınıfları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hasta grubu alt sınıflarından ağır preeklampsi ile hafif preeklampsi ve IUGG arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0.034$, 0.0001). IUGG ile preeklampsi+IUGG ve hafif preeklampsi arasında da diastolik TA değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0001$, 0.0001).

Doğum haftaları bakımından ağır preeklampsi ile kontrol hastaları, hafif preeklampsi ve IUGG arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0001$, 0.014 , 0.0001). Kontrol hastalarıyla preeklampsi+IUGG arasında da anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.018$).

Kontrol hastaları ile sadece preeklampsi+IUGG arasında 1. dakika ve 5. dakika APGAR'ı açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.021$, 0.024).

Doğum kiloları bakımından kontrol hastaları ile preeklampsi+IUGG, ağır preeklampsi ve IUGG arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.0001$, 0.0001 , 0.0001). Hafif preeklampsi ile preeklampsi +IUGG, ağır preeklampsi ve IUGG arasında da anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.0001$, 0.0001 , 0.0001) (Tablo 4).

Tablo 4. Sayısal demografik ve klinik özelliklerin hastalık gruplarına göre tanımlayıcı değerleri

	Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi	Preeklampsi + IUGG	IUGG	Kontrol	p
Yaş	27,55±7,65	28,90±6,36	29,87±7,73	22,61±4,74	26,23±5,95	0.029
Gravida	2,11±1,26	2,30±2,11	2,37±1,76	1,83±0,98	2,30±1,7	0.808
Parite	1,66±1,00	2,11±1,69	1,87±1,45	1,55±0,92	2,06±1,03	0.508
Gestasyone l yaş (gün)	251,77±22,8 2	236,30±23,7 2	255,00±19,6 6	262,77±14,3 3	260,62±10,9 1	0.000 1
BMI	31,84±2,31	32,29±6,64	30,92±6,71	28,38±3,36	29,29±3,85	0.093
Sistolik TA (mmHg)	151,11±7,81	174,00±22,7 0	146,87±14,8 6	110,00±15,3 3	104,30±11,8 8	0.000 1
Diastolik TA (mmHg)	96,66±8,66	112,00±17,5 1	100,00±11,9 5	66,11±10,36	66,74±10,40	0.000 1
Visfatin	4,67±1,09	4,87±1,00	5,55±2,17	4,68±1,43	4,73±1,28	0.613
Doğum haftası (gün)	265,87±13,3 3	246,33±20,8 0	258,37±21,5 4	271,61±11,3 3	273,44±7,31	0.000 1
APGAR 1	7,75±0,70	7,44±1,13	6,50±2,67	7,33±1,32	7,86±0,51	0.034
APGAR 5	9,87±0,35	9,33±1,00	8,25±3,37	9,22±1,73	9,86±0,51	0.31
Doğum ağırlığı (g)	3275±341	2183±703	2090±501	2338±384	3335±341	0.000 1

Tablo 5. Kategorik demografik ve klinik özelliklerinin hastalık grupları ve kontrollerdeki dağılımı

	Hafif preeklampsi		Ağır preeklampsi		Preeklampsi+ IUGG		IUGG		Kontrol		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Preeklampsi öyküsü	2 (22,2)		3 (30)		1 (12,5)		0 (0)		1 (2,3)		0.021
Eklampsi öyküsü	0 (0)		1 (10)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0.350
IUGG öyküsü	0 (0)		1 (10)		2 (25)		3 (16,7)		1 (2,3)		0.105
Operasyon öyküsü	3 (33,3)		3 (30)		1 (12,5)		5 (27,8)		16 (37,2)		0.672
Sigara kullanımı	0 (0)		0 (0)		1 (12,5)		2 (11,1)		1 (2,3)		0.348
Semptom varlığı	1 (11,1)		10 (100)		1 (12,5)		0 (0)		0 (0)		0.0001
Spot idrarda proteinüri											
yok	2 (22,2)		1 (10)		2 (25)		18 (100)		43 (100)		0.0001
+1	5 (55,6)		2 (20)		1 (37,5)		0 (0)		0 (0)		
+2	1 (11,1)		0 (0)		0 (12,5)		0 (0)		0 (0)		
+3	1 (11,1)		7 (70)		0 (25)		0 (0)		0 (0)		
Oligohidramnios varlığı	1 (11,1)		0 (0)		2 (25)		10 (55,6)		3 (7,0)		0.0001
IUGG varlığı	1 (11,1)		3 (30)		8 (100)		18 (100)		1 (2,3)		0.0001
Cinsiyet											
Kız	5 (62,5)		4 (44,4)		6 (75)		8 (44,4)		20 (46,5)		0.551
Erkek	3 (37,5)		5 (55,6)		2 (25)		10 (55,6)		23 (53,5)		
Doğum şekli											
NSD	4 (50)		0 (0)		0 (37,5)		11 (61,1)		21 (48,8)		0.011
C/S	4 (50)		9 (100)		5 (62,5)		7 (38,9)		22 (51,2)		
MgSO4 tedavisi alma	0 (0)		3 (33,3)		1 (12,5)		0 (0)		0 (0)		0.0001
Antihipertansif kullanımı	1 (12,5)		7 (70)		1 (12,5)		0 (0)		0 (0)		0.0001
Eklampsi geçirme	0 (0)		1 (10)		1 (12,5)		0 (0)		0 (0)		0.161

5. TARTIŞMA

Preeklampsi gebelikte hipertansiyon, proteinüri ve endotelial disfonksiyon ile karakterize ciddi kardiyovasküler komplikasyonları olan ciddi bir klinik durumdur (47). Preeklamptik anne ve yenidoğanın gelecekte artmış kardiyovasküler hastalık riski vardır. Preeklampsi patogeneğinde anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin önemli olduğu düşünülüyor (48-51).

Preeklampsi aynı zamanda insülin rezistansı ve obezite gibi metabolik sendrom özelliklerini de taşır (47). Güncel çalışmalarda yağ dokusundan sekrete edilen proteinlerin insülin sensitivitesi ve enerji metabolizmasını etkilediği bulunmuş (52). Değişik çalışmalar preeklampsi patogeneğinde adipositokinlerin rolü olduğunu savunuyor.

Fukuhara ve ark. yeni adipositokin moleküllerinden olan visfatini izole etmişler ve visfatinin obezite ilişkili glukoz rezistansı ve tip 2 diabet gelişiminde rol olabileceğini bildirmişler (53).

Diğer çalışmalarda otörler visfatinin insülin benzeri etki gösterdiğini, insülin reseptörüne bağlandığını göstermişler.

Fasshauer ve ark. 15 preeklampsili kadın ve 20 kontrol hastasıyla yaptıkları çalışmada serum visfatin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında preeklampsili hastalarda anlamlı olarak arttığını saptamışlar. Dolaşımdaki visfatin düzeylerinin doğum zamanı ile korele olmadığını, ciddi (30. gebelik haftasından önce) ve orta (30. gebelik haftasından sonra) preeklampside anlamlı fark olmadığını saptamışlar. Bizim çalışmamızda ise serumdaki visfatin düzeyleri açısından hasta ve kontrol gruplarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada IUGG olan hastalarda 3. trimesterde visfatin düzeylerinin 2 kat artmış olduğu bulunmuş (45). Bizim çalışmamızda ise IUGG olan hastalarla kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda adipositokinlerin preeklampsi patogeneğinde önemli rol oynadığını belirtiyor. Buna gerekçe olarak ise adipositokinlerin düşük derece sistemik inflamasyon, ateroskleroz ve insülin rezistansında rol alması gösteriliyor. Visfatin glukoz toleransını artırır ve insülin rezistansı gelişiminde rol alır. Visfatinin bozuk vasküler endotelial fonksiyon, ateroskleroz ve düşük derece inflamasyon ile ilişkisi insülin rezistansına bağlıdır.

Adalı ve ark. 30 hafif preeklampsi, 20 şiddetli preeklampsi, 22 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada maternal plazma visfatin düzeylerinin normotansif hastalarla karşılaştırıldığında preeklampsi şiddeti ile ilişkili olarak değiştiği saptanmış. Sonuçlarda visfatinin preeklampsi patofizyolojisinde önemli indikatör olduğu, maternal plazma visfatin düzeylerinin özellikle anormal doppler bulguları olan preeklampitik hastalarda yeni bir marker olabileceği bulunmuş. Ayrıca plazma visfatin düzeylerinin anormal doppler bulgusu olan preeklampitik gebelerde anormal doppler bulgusu olmayanlara göre yüksek bulmuşlar. Bizim yaptığımız çalışmada ise hafif preeklampsi ile ağır preeklampside serum visfatinin preeklampsi şiddetinde anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.

Zülfikaroğlu ve ark. 36 preeklampitik hasta, 32 normotansif sağlıklı gebe ve 32 gebe olmayan hasta ile yaptıkları çalışmada plazma visfatin düzeylerini ELISA yöntemiyle ölçmüşler. Gebe olmayan ve normotansif gebelerle karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde visfatin düzeyinin anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar. Şiddetli preeklampside ise hafif preeklampside daha yüksek visfatin düzeyleri saptanmış. Çalışma sonucunda 3. trimesterde preeklampside visfatin konsantrasyonlarının anlamlı arttığı hatta şiddetli preeklampside daha yüksek olduğu saptanmış.

Mazaki ve ark. 58 normal sağlıklı gebe, 43 preeklampitik gebe, 55 IUGG'li gebe ile yaptıkları çalışmada IUGG'li gebelerde plazma visfatin düzeylerinin normal gebelere göre artmış olduğunu, bu bulgularla da preeklampsi ve IUGG'de visfatin düzeylerinin farklılıklar içerdiğini belirtmişler (54).

6. SONUÇLAR

Serum visfatin düzeylerinde preeklampitik ve IUGG olan gebeler ile kontroller arasında fark görülmedi. Serum visfatin düzeyi ile BMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Preeklampitik hastalarda kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek saptanan proteinüri, sistolik ve diastolik kan basınçları gibi değişkenlerin hiçbiri ile visfatin düzeyi arasında ilişki bulunmadı. Preeklampitik gebelerden toplanan 24 saatlik idrar proteini düzeyi ile serum visfatin düzeyleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı. Visfatin düzeyi ile doğum kilosu arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

- 1-Clark CM Jr, Qui C, Amerman B, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care*. 1997;20(5):867-871.
- 2-Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2393-2398.
- 3-Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93(10):1049-1059.
- 4-Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Matsuki, Y., Murakami, M., Ichisaka, T., Murakami, H., Watanabe, E., Takagi, T., Akiyoshi, M., Ohtsubo, T., Kihara, S., Yamashita, S., Makishima, M., Funahashi, T., Yamanaka, S., Hiramatsu, R., Matsuzawa, Y. & Shimomura, I. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307, 426 -430
- 5-Briana DD, Malamitsi-Puchner A. *Reprod Sci*. 2009 Oct;16(10):921-37. Epub 2009 May 27. Review.
- 6-Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al: Human cytotrophoblast adopt a vascular phenotype as they differentiate: A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-2151
- 7-Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al: Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-960
- 8-Fox H: The placenta in pregnancy hypertension. In Rubin PC (ed): *Handbook of Hypertension*, vol. 10. Hypertension in Pregnancy. New York, Elsevier, 1988, pp 16-37
- 9-Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF: Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:523-529
- 10-Groenendijk R, Trimbos JBMJ, Wallenburg HCS: Hemodynamic measurements in preeclampsia: Preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:232-236

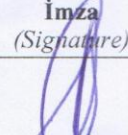
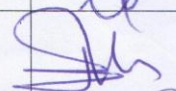
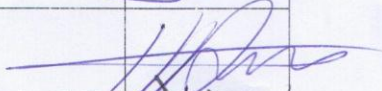
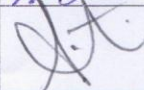
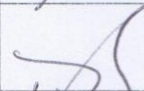
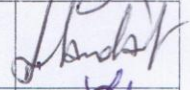
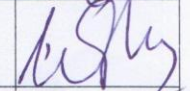
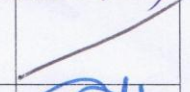

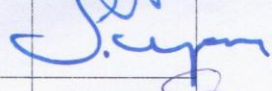
- 11-Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP: Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies:III. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:218-221
- 12-Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951-963
- 13-Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, et al: Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:331-336
- 14-Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, et al: Hemostatic in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:719-722
- 15-Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO III: Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-887
- 16-Chesley LC, Duffus GM: Preeclampsia, posture and renal function. *Obstet Gynecol* 1971;38:1-5
- 17-Spargo B, McCartney CP, Winemiller R: Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959;68:593-599
- 18-McCall ML: Cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy: Observations on the effects of Veratrum viride and Apresoline (1-hydrazinophthalazine). *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1015-1030
- 19-Sheehan HL: Pathological lesions in the hypertensive toxemias of pregnancy. In Hammond J, Browne FJ, Wolstenholme GEW (eds): *Toxemias of Pregnancy: Human and Veterinary*. Philadelphia, Blakiston, 1950, pp 16-22
- 20-Brown CEL, Purdy P, Cunningham FG: Head computed tomographic scans in women with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:915-920
- 21-Brosens IA: Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 1977;4:573-593
- 22-Browne JCM, Veall N: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953;60:141-147
- 23-Zeek PM, Assali NS: Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am J Clin Pathol* 1950;20:1099-1109

- 24-De Wolf F, Robertson WB, Brosens I: The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:164-174
- 25-Shanklin DR, Sibai BM: Ultrastructural aspects of preeclampsia: I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:735-741
- 26- Working group report on high blood pressure in pregnancy 2000
- 27-Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R: Small for gestational age is not a diagnosis (Editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:225-228, 1999
- 28-Gardosi J, Francis A: controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol* 106:309,1999
- 29-Jelks A, Cifuentes R, Ross MG: Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynaecol* 110:892, 2007
- 30-American College of Obstetricians and Gynecologists:Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No: 12, January 2000b
- 31-Pardi G, Cetin I: Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol* 194:1088,2006
- 32-Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77
- 33-Sorisky A, Gagnon AM. Clinical Implications of Adipose Tissue. *Canadian Journal of Diabetes* 2002; 26:232-40.
- 34-Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. Physiology. An integrative view of obesity. *Science* 2007; 318:928-929.
- 35-Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3:705-713.
- 36-Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-430.
- 37-Kae Nien, S. Mazaki Tovi , Roberto Romero, J. Pedro Kusanovic. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. *J Perinat Med.* 2007; 35:513-521.
- 38-Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, Khan NA. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4137-4143

- 39-McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:131-138.
- 40-Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colonyenhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):1051-1058.
- 41-Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. *Peptides.* 2008;29(8):1382-1389.
- 42-Hu W, Wang Z, Wang H, Huang H, Dong M. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):413-418.
- 43-Josephs T, Waugh H, Kokay I, Grattan D, Thompson M. Fasting-induced adipose factor identified as a key adipokine that is up-regulated in white adipose tissue during pregnancy and lactation in the rat. *J Endocrinol.* 2007;194(2):305-312.
- 44-Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clin Chem.* 2007;53(8):1477-1483
- 45-Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M, Tonessen P, Faber R, Stepan H. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol.* 2007;66(3):434-439
- 46-Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-430
- 47-Sibai, B., Dekker, G. & Kupferminc, M. (2005) Pre-eclampsia. *Lancet*, 365, 785-799
- 48-Stepan, H., Geide, A. & Faber, R. (2004) Soluble fms-like tyrosine kinase 1. *New England Journal of Medicine*, 351, 2241-2242.
- 49-Stepan, H. & Faber, R. (2006) Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops. *New England Journal of Medicine* ,354, 1857-1858.
- 50-Stepan, H. & Walther, T. (2007) Questionable role of the angiotensin II receptor subtype 1 autoantibody in the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension*, 50, e3.

- 51-Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N. & Faber, R. (2007) Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*, 49, 818-824.
- 52-Fasshauer, M. & Paschke, R. (2003) Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*, 46, 1594-1603
- 53-Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Matsuki, Y., Murakami, M., Ichisaka, T., Murakami, H., Watanabe, E., Takagi, T., Akiyoshi, M., Ohtsubo, T., Kihara, S., Yamashita, S., Makishima, M., Funahashi, T., Yamanaka, S., Hiramatsu, R., Matsuzawa, Y. & Shimomura, I. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307, 426-430
- 54-Mazaki-Tovi S, Romero R, Kim SK, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, Chaiworapongsa T, Gotsch F, Mittal P, Nhan-Chang CL, Than NG, Gomez R, Nien JK, Edwin SS, Pacora P, Yeo L, Hassan SS. Could alterations in maternal plasma visfatin concentration participate in the phenotype definition of preeclampsia and SGA? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Aug;23(8):857-68. PubMed PMID: 19900033

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI**
DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES
APPROVAL FOR APPLICATION

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI	“Maternal visfatin düzeylerinin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği olgularındaki yeri ve öneminin araştırılması”		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	“Investigating place and importance of maternal visfatin levels in patients with preeclampsia and intrauterin growth retardation”		
	SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER)	Doç. Dr. İsmail ÖZDEMİR		
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS)	Araş. Gör. Dr. Ruken Yumuşak,		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)		
ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)		
KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2011/121		Tarih (Date:dd.mm.yyyy) : 03/03/2011	
	Doç. Dr. İsmail ÖZDEMİR sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. <i>(This project was decided to be approved for clinical ethics.)</i>			
Ünvanı/Adı/Soyadı (Members)	Uzmanlık Alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	Şerh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any])	İmza (Signature)
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	—	
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi	—	
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---	—	