

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ HASTALARINDA BÖBREK FONKSİYONLARININ  
SİSTATİN C İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**ÜMMÜGÜLSÜM ACAR AĞIRAĞAÇ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. NURTEN AKSOY**

**ŞANLIURFA**

**2014**

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ HASTALARINDA BÖBREK FONKSİYONLARININ  
SİSTATİN C İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**ÜMMÜGÜLSÜM ACAR AĞIRAĞAÇ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. NURTEN AKSOY**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 12188 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesinde ve yüksek lisans eğitimimde her konuda yardımını gördüğüm, bana her zaman desteğini, sabır, içtenlik ve titizlikle sürdüren, danışman hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY' a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen Biyokimya Anabilim dalı Oğretim yesi Prof. Dr. Abdurrahim KOYIğİT, Doç. Dr. şahabettin SELEK, Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN, Oğretim Görevlisi Hakim ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın istatistiksel analiz bölümünde verilerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Oğr. Görv. Abdullah TAşKIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Kanların toplanmasında bana yardımlarını esirgemeyen Kadın doğum servisinde çalışan hemşire arkadaşlarıma, biyokimya çalışanlarına, bu çalışmayı (HÜBAK) destekleyen Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ayrıca teşekkür ederim.

Gösterdikleri büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren çok değerli aileme ve eşim Ali AğİRAğA'a sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

mmğlsm ACAR AğİRAğA

2014

# İÇİNDEKİLER

# SAYFA NO

<b>TEŞEKKÜR</b>	I
<b>İÇİNDEKİLER</b>	II
<b>TABLO LİSTESİ</b>	V
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	VI
<b>KISALTMA LİSTESİ</b>	VII
<b>ÖZET</b>	VIII
<b>ABSTRACT</b>	IX
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1.Sınıflandırma	2
2.1.1. Gebeliği Komplike Eden Hipertansif Hastalıkların Tanısı	3
2.1.1.1. Gestasyonel hipertansiyon	3
2.1.2. Preeklampsi	3
2.1.2.1. Hafif Preeklampsi	3
2.1.2.2. Ağır Preeklampsi	4
2.1.3. Eklampsi	4
2.1.3.1. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze Preeklampsi	4
2.1.4. Kronik hipertansiyon	5
2.1.5. Sistatin C'nin Tanımı	5
2.1.5.1.Sistatin C'nin Genel Yapısı	5

2.1.5.2. Sistatin C'nin Tarihçesi	6
2.1.5.3. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları	6
2.1.5.4. Sistatin C'nin Stabilitesi	7
2.1.5.5. Sistatin C'nin Metabolizması	8
2.1.5.6. Sistatin C'nin Tanı Amaçlı Kullanımı	8
2.1.6. Sistatin C İle İlgili Diğer Olası kullanım Alanları ve İlişkili Hastalıklar	8
2.1.6.1. Sinir Sistemi	8
2.1.6.2. Kardiyovasküler Sistem	9
2.1.6.3. Solunum Sistemi	9
2.1.6.4. Malign Hastalıklar	10
2.1.6.5. Retina Remodelingi	10
2.1.6.6. Kemik Hastalıkları	10
2.1.6.7. SistatinC ve Preeklampsi	11
2.1.7. Preeklampsi'nin Tanımı	11
2.1.7.1. Preeklampsi'nin Risk Faktörleri	13
2.1.7.2. Preeklampsi'nin Patofizyolojisi	15
2.1.7.3. Preeklampsi'de Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikle	19
2.1.7.3.1. Kardiyovasküler Sistem	19
2.1.7.3.2. Santral Sinir Sistemi ve Beyin	20
2.1.7.3.3. Böbrekler	20
2.1.7.3.4. Karaciğer	21
2.1.7.3.5. Plasenta	21
2.1.8. Preeklampsi'nin Laboratuvar Testleri	21
2.1.8.1. Klinik ve Tanı	22
2.1.8.2. Tanı Koymak İçin Yapılabilecek Testler	23
2.1.8.2.1. Roll-over testi (supin pressör testi)	23
2.1.8.2.2. Anjiotensin II testi	24
2.1.8.2.3. Doppler bulguları	24
2.2. Preeklampsinin Önlenmesi	24
2.2.1. Diyetin Düzenlenmesi	25

2.2.2. Düşük Doz Aspirin	25
2.2.3. Antioksidan Tedavi	26
<b>3. MATERYAL ve METOD</b>	<b>27</b>
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	27
3.1.1. Hasta grubu	27
3.1.2. Kontrol Grubu	27
3.1.3. Kan Örneklerinin Alınması	28
3.1.4. Sistatin C Düzeyinin Ölçülmesi	28
3.1.5. Serum AST, ALT, Üre, Kreatinin, Magnezyum ve Albumin Düzeylerinin Ölçülmesi	28
3.1.6. İdrar Protein Düzeylerinin Ölçülmesi	28
3.1.7. İstatistiksel Analiz	29
<b>4. BULGULAR</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>38</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>45</b>

## TABLO LİSTESİ

## SAYFA NO

<b>Tablo 1.</b> Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalık Şiddet Göstergeleri	12
<b>Tablo 2.</b> Preeklampside risk faktörleri ve risk oranları	14
<b>Tablo 3.</b> Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi ve Kontrol grubunun biyokimyasal test düzeyleri	30
<b>Tablo 4.</b> Ağır preeklampsi, Hafif preeklampsi ve Kontrol grubun İdrar protein düzeyleri	32
<b>Tablo 5.</b> Tüm gruplardaki ilişim tablosu	33



- Œekil 1.** Üre ve Sistatin C düzeyleri arasındaki ilgileŒim grafiği ( $r=0,498, p=0,001$ ) 33
- Œekil 2.** Kreatinin ve Sistatin C düzeyleri arasındaki ilgileŒim grafiği ( $r=0,659, p<0,001$ ) 34
- Œekil 3.** Magnezyum ve Sistatin C düzeyleri arasındaki ilgileŒim grafiği ( $r=0,325, p<0,029$ ) 34
- Œekil 4.** Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi ve Kontrol gruplarının Sistatin C düzeylerinin arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları 35





## KISALTMALAR

<b>C/S</b>	: Sezeryan Sectio
<b>IUGG</b>	: İntrauterin gelişme geriliği
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ABY</b>	: Akut böbrek yetmezliği
<b>GFR</b>	: Glomerüller filtrasyon hızı
<b>PLGF</b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>IUGK</b>	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı
<b>IVH</b>	: İntraventriküler hemoraji
<b>SPSS</b>	: Statistical Packaget for Soci al Sciences
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>DKB</b>	: Diastolik Kan Basıncı
<b>AST</b>	: Aspartat Transaminaz
<b>ALT</b>	: Alanin Transaminaz
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>BUN</b>	: Kan üre az

## ÖZET

### Preeklampsi Hastalarında Böbrek Fonksiyonlarının Sistatin C ile İlişkisinin Araştırılması

Ümmü Gülsüm Acar Ağırağaç

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Preeklampsi anne ve bebek için ciddi morbidite ve mortalitenin eşlik ettiği bir antitedir. Gelişmiş ülkelerde maternal mortalitede belirgin düşüşe rağmen preeklampsi hala gebelik sırasındaki ölümlerin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon kanama ve enfeksiyonla birlikte maternal morbidite ve mortalitenin en sık rastlanan üç nedeninden biridir. Ülkemizde anne ölümlerinin en önde gelen nedeni preeklampsidir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için sıklıkla gebeliğin sonlandırılması gerekir. Preeklampsi primipar gebeliklerin %6' sında oluşurken esansiyel hipertansiyonlu veya böbrek hastalarında bu oran % 30'lara kadar ulaşmaktadır. Sistatin C, 13 kilodalton ağırlığında endojen glikozillenmemiş temel bir protein olup glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir belirteçtir. Serum kreatinin konsantrasyonlarına kıyasla glomerüler filtrasyon hızının daha duyarlı ve özgül bir göstergesidir. Sistatin C'nin böbrek hastalarında fonksiyon bozukluğunun saptanmasında önemli bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda preeklampsi hastalarında böbrek fonksiyonlarının Sistatin C ile ilişkisi araştırılmıştı.

Çalışmaya 18 ile 40 yaş aralığında hastalar dahil edildi. Metabolik parametreleri etkileyebilecek hipertiroidizm, hipotriodizmi olanlar, renal veya hepatik yetmezliği olanlar, kalp yetersizliği olanlar, kronik enfeksiyonu, pankreas bozuklukları olanlar, insülin salgılanmasını ve duyarlılığını etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalara ait kan örneklerinde Mg, Üre, Kreatinin, AST, ALT, İdrarda Protein yanı sıra Sistatin C, ve Albümin düzeyleri de çalışıldı. Çalışmaya alınan 60 hastadan, 20'inde hafif preeklampsi, 10'inde de ağır preeklampsi saptandı. Çalışmamızda Sistatin C' nin böbrek fonksiyonların bozukluğu tanısına yardımcı önemli bir parametre olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Preeklampsi, Sistatin C, Böbrek Fonksiyon Bozukluğu.

## **ABSTRACT**

### **Kidney Functions in Preeclampsia Patients with Cystatin C Investigation of Relationship**

**Ümmü Gülsüm Acar Ağırağaç**

**Department of Medical Biochemistry, Master Thesis**

Preeclampsia, maternal and infant morbidity and mortality associated with the entity. Despite the significant decline in maternal mortality in developed countries, preeclampsia still remains one of the most common causes of death during pregnancy. Pregnancy induced hypertension, bleeding, and infection with the three most common causes of maternal morbidity and mortality is one of the. Eclampsia is the leading cause of maternal mortality in our country. Termination of pregnancy often need to reduce morbidity and mortality. Preeclampsia primiparous pregnancies between 6% consisted of up to 30% of patients with essential hypertension or kidney is reached. Cystatin C, an endogenous weight of 13 kilodaltons glikozillenmemiş is a basic protein is an important marker for the assessment of glomerular filtration rate. Serum creatinine concentrations compared to the more sensitive and specific indicator of glomerular filtration rate. Cystatin C in patients with renal dysfunction is suggested to be an important marker in determining. Investigated in relation to renal function in patients with preeclampsia cystatin c.

So that the patients included in the study were between the ages of 18 and 40. Hyperthyroidism can affect metabolic parameters, hipotriodizmi first, renal or hepatic insufficiency, congestive heart failure, chronic infections, disorders of the pancreas, insulin secretion and sensitivity affect drug users were excluded. Blood samples of patients mg, urea, creatinine, AST, ALT, Hbg, Hct, as well as protein in the urine cystatin C, and albumin levels were also studied. 60 patients included in the study, in 20 mild preeclampsia, severe preeclampsia was 10'nunda. In our study, cystatin C may be an important parameter in the diagnosis of renal function impairment was concluded.

**Keywords:** Preeclampsia, Cystatin C, Renal Dysfunction.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebeliklerin yaklaşık %7-10'u civarındadır (44,45). Preeklampsi anne ve bebek için ciddi morbidite ve mortalitenin eşlik ettiği bir antitedir. Gelişmiş ülkelerde maternal mortalitede belirgin düşüşe rağmen preeklampsi hala gebelik sırasındaki ölümlerin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon, kanama ve enfeksiyonla birlikte maternal morbidite ve mortalitenin en sık rastlanan üç nedeninden biridir (5). Ülkemizde anne ölümlerinin en önde gelen nedeni preeklampsidir (6). Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için sıklıkla gebeliğin sonlandırılması gerekir (42,43).

Preeklampsi primipar gebeliklerin %6`sında oluşurken esansiyel hipertansiyonlu veya böbrek hastalarında bu oran % 30'lara kadar ulaşmaktadır (41.46).

Vazospazma bağlı uteroplasental yetersizlik fetus hayatını; Eklampsi nöbetleri sırasında gelişen kardiovasküler, renal, pulmoner, serebral komplikasyonlar anne hayatını tehlikeye sokar. Erken teşhis ve gereken önlemlerin alınması preeklampsinin seyrini hafifletmekte, eklampsi nöbetlerini büyük ölçüde önlemekte ve dolayısıyla maternal-fetal morbidite mortalite riskini azaltmaktadır (5).

Sistatin C düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörüdür. Vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir. Küçük molekül yapısı ve bazik izoelektrik pH (pI)'sından dolayı diğer proteinlere göre daha serbestçe glomerüllerden süzülür. Vücutta yaygın olarak bulunan Sistatin C; düşük molekül ağırlıklı bir protein olması, sabit endojen yapım hızı, glomerüllerden serbestçe süzülebilmesi, tübüler sekresyona uğramaması, böbrek dışı bir atılım yolunun olmaması ve kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'deki değişiklikleri izlemede serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi'ne daha duyarlı ve yeni bir parametre olarak kabul edilebilir.

Preeklampsi (gebelik zehirlenmesi) genel olarak hipertansiyon, ödem ve proteinüri üçlüsü ile tanımlanır. Proteinürinin varlığı böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir. Sistatin C'de böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için duyarlı bir parametre olarak kabul edilmesinden dolayı bu çalışmamızda preeklampsi hastalarında böbrek fonksiyonların Sistatin C ile birlikte değerlendirilerek aralarında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

## 2.GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon tanısı, Korotkoff faz V diyastolik sesi saptamada kullanıldığı zaman, kan basıncının 140/90 mmHg ya da daha yüksek bulunması ya da ortalama arterial kan basıncının 105 mmHg ve üzerinde saptanması ile konur.

Gebelikte tespit edilen hipertansiyon (HT) etyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi gebeliğin neden olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile geriye dönen "Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon", ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce de mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden "Kronik hipertansiyon" dur. Kronik hipertansiyonda mevcut hipertansiyonun tedavisi ön planda iken, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda kan basıncı yüksekliğinin önemi altta yatan patolojinin bir göstergesi olmasıdır.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. İstisna olarak trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkar.

### 2.1. Sınıflandırma

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir ve bu amaçlara hizmet etmelidir. Sınıflama konusunda dünyada çok çaba harcanmış ve değişik sınıflamalar öne sürülmüştür (7,8). Fakat bugün bile tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

Gebelikte hipertansiyon sınıflandırmasında günümüzde ‘’ National Institutes of Working Group On Hypertension In Pregnancy’’ tarafından hazırlanan sistem mükemmel olmasa da anlaşılır olması nedeniyle dünya çapındaki araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir. Bu klasifikasyon aşağıdaki gibidir (9).

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

### **2.1.1. Gebeliği Komplike Eden Hipertansif Hastalıkların Tanısı**

#### **2.1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon**

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

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

### **2.1.2. Preeklampsi**

#### **2.1.2.1. Hafif Preeklampsi**

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

### 2.1.2.2. Ağır Preeklampsi

- a) Kan basıncı  $\geq 160/110$  mmHg( yatağında dinlenirken ve 6 saat ara ile bakılmalı)
- b) Proteinüri 24 saatlik idrarda  $\geq 2$  gr ya da dipstick ile  $\geq 2$
- c) Serum kreatinin  $>1,2$  mg/dL eğer daha öncede yüksek olduğu bilinmiyorsa
- d) Trombositopeni ( $<100000$  mm<sup>3</sup>)
- e) Mikroanjiopatik hemoliz (artmış LDH)
- f) ALT veya AST yüksekliği
- g) Persistan baş ağrısı veya diğer serebral veya görsel bozukluklar
- h) Persistan epigastrik ağrı

### 2.1.3. Eklampsi

Preeklampsili bir gebede diğer nedenlerle açıklanamayan konvülziyon gelişmesi.

#### 2.1.3.1. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Süperimpoze Preeklampsi

Hipertansif gebede yeni başlayan proteinüri (24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg). Gebeliğin 20. Haftasından önce proteinüri görülmemesi gerekir; ya da gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş ( $<100000$ /mm<sup>3</sup>).

#### **2.1.4. Kronik Hipertansiyon**

Kan basıncının gebelikten önce ya da gebeliğin 20. Haftasından önce  $\geq 140/90$  mmHg saptanması ya da hipertansiyonun ilk kez gebeliğin 20. Haftasından sonra saptanması ve postpartum 12. haftadan sonra da devam etmesi.

#### **2.1.5. Sistatin C**

Sistatin C, gamma-Trace veya post gamma globulin olarak adlandırılan nonglikolize, düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süperailisinin bir üyesidir (49,54).

##### **2.1.5.1. Sistatin C'nin Genel Yapısı**

Sistatin C, iki disülfid köprüsü içeren, 120 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuş, düşük molekül ağırlıklı (13-kDA), nonglikolize temel bir proteindir (49,51,52,55,57). İzoelektrik noktası 9.3 ve molekül çapı 1.51 nm'dir (58,59). Sistatin C geni 20. kromozomda ( 20 p11,27) bulunur, uzunluğu 7,3 kb olup üç ekson içerir (60,61). Sistatin C geni tüm çekirdekli hücrelerde bulunur, inflamatuvar olaylarda ve malignansilerde Sistatin C üretim hızı değişmez. Sistatin C geninin housekeeping tipte bir gen olduğu ve bu yüzden hücrelerin bir çoğu tarafından sabit bir üretim hızıyla üretildiği gözlenmiştir (50,51,55,62,64).



### 2.1.5.2. Sistatin C'nin Tarihçesi

İlk olarak Clausen 1961 yılında yayınlanan raporunda, insan serobrospinal sıvısında, “**serebrospinal sıvı-spesifik**” bir proteinin varlığından bahsetmiştir. Aynı yıl Butler ve Flynn de proteinürili hastaların idrarında **post-gamma globulin** adını verdikleri bir protein tarif etmişlerdir. Hochwalc ve Thorbecke tarafından 1962 yılında kanda, plazmada, plevral sıvıda, asidik sıvıda, idrarda ve merkezi sinir sisteminde bu proteinin varlığı araştırılmış ve gamma elektroforetik mobilitesine bağlı olarak isimlendirilmiştir. Son 20 yılda ise postgamma globulin ve gamma trace isimlendirilmeleri yerine Sistatin C kullanılmıştır(51). Sistatin C'nin molekül ağırlığının düşük olması ve sabit üretim hızı bu proteinin serum konsantrasyonunun GFH'la ile orantılı olduğunu düşündürmüştür (50,66,63,65).

### 2.1.5.3. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatinler, endojen ve eksojen sistein proteinaz aktivitesini düzenlemektedir. Önemli ortak özelliklere sahip olan bu proteinler sistein proteinazlarından papain, ficin, katepsin B, H ve L'yi ayrıca dipeptidil peptidaz l'i de inhibe etmektedir (48,62). Sistatinlerin sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini kontrol ettiği ve lokal olarak sınırlamada rol oynadığı düşünülmektedir (49,68). Sistatin C, monositler ve makrofajlardan sekrete olur ve komplemanın 4. komponentiyle arasında özel bir ilişki vardır. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagosi tozunu da modüle ettiği ve bu nedenlerle de inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (62). Katepsin B, H, K ve L'nin glomerüller üzerindeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteazların intakt bazal membran parçalama yeteneği esas alındığında, Sistatin C'nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (49). Sistatin C'nin koruyucu fonksiyonları da vardır, bağ dokusunu ölü ve malign hücrelerden salgılanan intrasellüler enzimlerin yıkımından korur. Grup II'nin diğer üyeleri olan Sistatin D, S, SN ve SA'nın insan vücut sıvılarında dağılımları kısıtlıdır ve Sistatin C ile birlikte mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koruyucu rolleri

vardır. Bunun nedeni birçok parazitik protozoanın ( dizanteriyetkeni Entamoeba Histolitika ve Chagas hastalığına neden olan Trypanozoma cruzi ) sistein proteinaz üretmesidir. Mikroorganizmalarda bulunan sistein proteinazın mikroorganizmanın çoğalmasında ve dokulara penetrasyonunda aktif olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca sistatinlerin antiviral özellikleri polio, herpes simplex ve corona virüsle enfekte hücre kültürlerinde saptanmıştır(49,52). İnsan sistein proteinazları (Katepsin H, L, B, G, N, S elastaz, papain, ficin, bromalein, kalpain, dipeptidil peptidaz), protein ve peptidlerin intrasellüler katabolizmasında önemli rol oynamaktadır(49). Sistatin C'nin ayrıca hücrelerin lokal hücredir, ortamlarını koruyan ek bir rol oynadığı ve sekresyon işleminde intrasellüler sistein proteinaz aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir(65,66).

#### **2.1.5.4. Sistatin C'nin Stabilitesi**

Serum ve plazmada bulunan Sistatin C oldukça stabildir. Buzdolabında +4C 'de bir hafta, -20 C 'de ise üç ay saklanabilir. Daha uzun süreli saklamalar için -70 C kullanılır. Sistatin C'nin kan örneklerinde stabil olması kanda transferrin gibi doğal koruyucuların ve ayrıca  $\alpha$ 2-makroglobulin,  $\alpha$ 1-antitripsin ve kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabilir (49). Sistatin C beyin omurilik sıvısında stabil değildir, çok çabuk parçalanır. Bunun nedeninin beyin omurilik sıvısında granüositlerin ürettiği serin proteinazlar ve örneğe karışan mikroorganizmalar tarafından parçalandığı düşünülmektedir (49,72). Beyin omurilik sıvısında Sistatin C ölçümlerinde stabiliteyi sağlamak amacıyla serin proteinaz inhibitörlerinin (örneğin Benzadim Klorür) eklenmesi önerilmektedir (49). Sistatin C idrarda da stabil değildir. Mesanede bulunan veya idrara dışarıdan bulaşmış mikroorganizmalar nedeniyle ya da değişik nedenlerle hasar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanır. Alınan idrar örneğinde Sistatin C'yi tam olarak stabil tutmak mümkün değildir (49,66,69).

### **2.1.5.5. Sistatin C'nin Metabolizması**

Sistatin C böbrekler tarafından süzülür. Düşük molekül ağırlığı (13Kda) ve fizyolojik pH'da pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllere serbestçe filtre edilip tamamı proksimal tübülden absorbe edilir ve proksimal tübül hücrelerinde kolaylıkla katabolize edilir(49,53,56,72). Bu nedenle normal idrarda konsantrasyonu oldukça düşüktür (49,70,72). Sistatin C'nin böbrek dışında başka bir atılım yolu yoktur.

### **2.1.5.6. Sistatin C'nin Tanı Amaçlı Kullanımı**

Sistatin C kan düzeylerinin stabil olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, tübüllerden tamamen geri emilip katabolize olması ve sekrete edilememesindenleriyle GFH'nın belirlenmesinde çok iyi bir parametredir (53,67,73,74). Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü için araştırılan diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere kıyasla GFH ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (66,68,73). Tübüllerin bozukluğu durumunda Sistatin C düzeyleri idrarda çok yükselir. Ancak Sistatin C'nin idrarda parçalanması hastalığın tanı ve incelenmesinde önemli olan bu parametreden yararlanmayı zorlaştırmaktadır (54,69).

### **2.1.6. Sistatin C ile İlgili Diğer Olası Kullanım Alanları ve İlişkili Hastalıklar**

#### **2.1.6.1. Sinir Sistemi**

Sistatin C güncel bilgilere göre, amiloidogenik bir protein olarak göz önüne alınmalıdır ve  $\beta$  amiloid ile birlikte alzheimerlı hastaların serebral arteriel duvarlarında bulunmuştur. Burada sistatinin nöronal hasara yol açtığı varsayılır. Alzheimerlı bazı hastalarda Sistatin C

gen polimorfizminin bu hastalığın riskini arttırdığı ve düşük serum Sistatin C düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir (88).

Otozomal dominant kalıtılan herediter Sistatin C amiloid angiopati hastalığında arter duvarlarında özellikle beyinde amiloid depolanması olup; serebral hemoraji, paralizi, demans, stroke ve 40 yaşında önce ölüm görülür. Sistatin C geninde bir mutasyon mevcuttur. ( Leu 68 Gln mutasyonu ) Bu hastalıkta BOS'ta düşük Sistatin C düzeyleri ile karşılaşılmaktadır (75,76,77,78,81,82). Sistatin C aynı zamanda bir çok nörolojik hastalık tablosu (stroke, subklinik beyin infarktı, epilepsi, amiyotrofik lateral skleroz, siyatik sinir hastalıkları disk hernileri vb.) ve bazı amiloidoz tabloları ile de ilişkilendirilmiştir (84,85,91,93). Sistatin C tanısal kullanımı kan beyin bariyeri bozukluklarının diğer göstergeleri gibi tartışılmaktadır. Bu bakış açısıyla bakteriyel menenjitlerde Sistatin C beyin omirilik sıvısında azalmış olarak saptanmıştır (88).

#### **2.1.6.2. Kardiyovasküler Sistem**

Plazma Sistatin C düzeylerinin koroner kalp hastalıklarında ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanışlı bir marker olabileceği bildirilmiştir (79). Periferik arteriel hastalık açısından da prediktif değeri olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (86). Yapılan büyük bir çalışmada Sarnak ve arkadaşları Sistatin C düzeyinde saptanan yüksekliklerin kalp yetmezliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ve serum kreatinin düzeyi ve kreatinin bazlı GFH ölçümünden daha prediktif olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum böbrek disfonksiyonlu hastalarda, kalp yetmezliği için risk faktörlerinin artmış olmasıyla ilişkili olabilir (90).

#### **2.1.6.3. Solunum Sistemi**

Cimerman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum Sistatin C düzeylerinin astmatik hastalarda yükselmiş olduğu gözlenmiştir (80). Takeyabu ve arkadaşlarının

yaptığı başka bir çalışmada ise subklinik amfizem vakalarında bronkoalveoler lavaj sıvısında katepsin L ve sistatin C artmış olarak bulunmuştu (94).

#### **2.1.6.4. Malign Hastalıklar**

Sistatin C bir çok kanser dokusundan salgılanır ve özellikle tümör mikro çevresinde artmış olarak saptanır. Sistatin C yapılan bir çalışmada tümör invazyonunda rol alan katepsinleri ve TGF- $\beta$ 'yı inhibe etmiş, sistatin C'nin TGF- $\beta$  reseptör antagonisti olabileceği iddia edilmiştir. Kolorektal kanseler, fibrosarkomlar ve gliomalarla yapılan bazı çalışmalarda Sistatin C ekspresyonunun prognostik anlamı olabileceği bildirilmiştir (86,87,92).

#### **2.1.6.5. Retina Hastalıkları**

Sistatin C retina da bulunur. Burada katepsin S ve katepsin D nedenli proteoliz etkisi üzerine inhibitör etkilidir. Bazı hastalarda azalmış Sistatin C konsantrasyonları kural dışı olabilmektedir (88). Tip 1 diabetiklerde yapılan bir çalışmada retinopatisi olanlarda, olmayanlara göre Sistatin C anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (89).

#### **2.1.6.6. Kemik Hastalıkları**

Sistatin C rezorbsiyon nodüllerini çevreleyen alanda ekstraselüler olarak ve osteoklastlarda intraselüler olarak bulunur. Sistatin C olasılıkla burada, katepsin K ile olan kemik matriks degradasyonunun regülasyonunda fonksiyon görür. Ancak bu zamana kadar serum Sistatin C konsantrasyonları ve kemik remodelingi arasında ilişki saptanmamıştır (88).

### 2.1.6.7. Sistatin C ve Preeklampsi

Gebelikte fizyolojik olarak Sistatin C ve diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlerin glomerüler filtrasyon hızları azalır. Sistatin C serum ürat ve kreatinin düzeyleri ile karşılaştırıldığında preeklampsi için daha doğru tanı koydurucu bir parametredir.

### 2.1.7. Preeklampsi'nin Tanımı

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesi şeklinde tanımlanır. Preeklampsi, insanlara özgü bir hastalık olup, gebeliğin en yaygın medikal komplikasyonudur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10 nu etkilemektedir. Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir(1,2). Ülkemizde anne ölümlerinin en önde gelen neden preeklampsidir (6).

Hastalığın semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etyoloji halen bilinmemektedir ve bu nedenle hastalığın önlenmesi mümkün olmamaktadır. Preeklampsi genellikle geç ikinci trimester ve üçüncü trimester dönemlerinde görülmekle birlikte çok erken gebelik dönemlerinde özellikle renal ve plasental alanlarda patofizyolojik değişiklikler görülmüştür. Günümüze kadar yapılan çalışmalar; hastalığın patofizyolojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır.

National High Blood Pressure Education Program Working Group tarafından belirlenen kriterlere göre, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diastolik kan basıncı olması hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Geçmişte preeklampsiyi belirleyen hipertansiyon tanısı, hastanın önceki ortalama sistolik kan basıncında 30 mmHg ve üzerinde ve diastolik kan basıncında 15 mmHg ve üzerinde artış saptanması ile koyulurdu. Bununla birlikte bu tanımın prognoz açısından iyi bir gösterge olmadığı anlaşılmıştır ve çalışma grubu

tarafından preeklampsi için belirlenen kriterlerden biri değildir (3,4). Ödem de tanısasal bir kriter olarak artık terk edilmiştir, çünkü ayırt edilemeyecek kadar çok gebe kadında normalde görülebilir (5).

Preeklampsinin geniş bir spektrumu vardır ve keyfi olarak hafif ve ağır preeklampsi olarak ikiye ayrılmıştır. Bu terminoloji amaçları tanımlamak için kullanışlıdır fakat spesifik hastalığı göstermez veya tedavi için keyfi eşik noktayı göstermez (10). Hipertansiyon ve proteinüri ne kadar ağır olursa Preeklampsi tanısı da o kadar kesinlik kazanır (5).

**Tablo 1.** Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalık Şiddet Göstergeleri (5).

	<b>Hafif</b>	<b>Ağır</b>
Diastolik kan basıncı	<100 mmHg	110 mm/Hg ve üzeri
Proteinüri	eser-+1	+2 ve üzeri( 2 gr/24 saat ve üzeri)
Baş ağrısı	-	+
Görme bozukluğu	-	+
Üst karın ağrısı	-	+
Oligüri	-	+
Konvülsiyon	-	+
Serum kreatinin	Normal	yüksek (>1.2 mg/dl)
Trombositopeni	-	+ ( <100.000 mm <sup>3</sup> )
Karaciğer enzim yükseklik	Minimal	Belirgin
Fetal büyüme geriliği	Yok	Belirgin
Pulmoner ödem	-	+

### 2.1.7.1. Preeklampsi'nin Risk Faktörleri

Her ne kadar literatürde belirtilen insidans bilgilerinde coğrafi ve irksal farklılıklar yer alsa da, farklı populasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Aşağıdaki hallerde preeklampsi insidansı artmaktadır:

- 1) Önceki gebeliklerde preeklampsi veya eklampsi öyküsü
- 2) Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikâyesi
- 3) Nulliparite
- 4) Siyah ırk, kalıtım
- 5) Çoğul gebelik
- 6) Obezite
- 7) Polihidramnios
- 8) Molar gebelik
- 9) Diabetes mellitus
- 10) Kronik hipertansiyon
- 11) Renal hastalık
- 12) Yaş:20 yaşından genç ve 40 yaşın üzerinde olmak
- 13) Düşük sosyoekonomik yapı
- 14) Non immün fetal hidrops
- 15) Bağı dokusu hastalıkları
- 16) Beslenme yetersizliği ve malnutrisyon
- 17) Kalıtım



Gebeliğe bağılı hipertansiyon öncelikle nulliparların hastalığıdır (10). ABD’de tüm nullipar gebeliklerde insidansı %6-7’dir. Siyah ırktan olmanın hastalık için bir risk faktörü oluşturduğu pek çok yayında belirtilmiştir. Preeklampsi ve eklampside ailesel yatkınlık da mevcut olabilir. Bu nedenle ailede Preeklampsi hikayesi oluşu önemlidir ve riski 6 kat artırdığı ifade edilmektedir. Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağılı olabileceği gibi multifaktöryel de olabilir (11).

**Tablo 2.** Preeklampside risk faktörleri ve risk oranları (13,14).

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>Risk Oranı</b>
<b>Daha önceki gebeliğin klampsi hikayesinin olması</b>	6:1
<b>Ailesinde preeklampsi olması</b>	6:1
<b>Nullipar</b>	6:1
<b>Genç olması</b>	5:1
<b>İkiz gebelik</b>	5:1
<b>Diabetes mellitus</b>	2:1
<b>Obezite</b>	3:1

Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen ancak preeklampsi ile birliktelikleri tam olarak kanıtlanamamış diğer risk faktörleri ise şunlardır: Triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, barrier kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, hiperemezis, epilepsi ve migren (12). Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

### 2.1.7.2. Preeklampsi'nin Patofizyolojisi

Preeklampsi, kökeninin maternal ve plasental olduğu bilinen, heterojen sebeplerin araya girdiği bir multisistem hastalığıdır. Daha çok genç primigravidlerde görülür. Her ne kadar önceden mevcut olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsinin gelişmesine bir zemin hazırlasa da preeklampsi farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Preeklampsi için açık tanısal test olmaması, başlangıcının ve gidişinin tahmin edilememesi bu sahada araştırmaların yapılmasını zorlaştırmıştır. Spiral arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelyal hücre disfonksiyonu, etyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir (15). Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Normal olarak, fetal trofoblastik hücreler bazal arterlerden yükselen, myometriumu uterusun desidual bölgesine kadar penetre eden spiral arterlerin endotelini, internal elastik laminasını, muskuloelastik media tabakasını işgal eder(16). Vasküler değişiklikler intervillöz aralıktan myometrium üçte birlik iç kısma kadar uzanır.

Genellikle bu işlem 20 haftalık gestasyonda tamamlanır. Büyüyen fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için elastik musküler arterler çaplarını 4-6 kat arttırıp, yüksek akımlı düşük resistans sistemine geçerler. Preeklampside bu olaylar gerçekleşmez, meydana gelen patolojik durum "akut arteroz" olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra, aktive olmuş trombositler, endotel proliferasyonuna neden olan, artmış miktarlardaki trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PLGF) üretirler. Nötrofillerde, muhtemelen endotelin ile aktive olurlar ve lizozomal enzim elastazı serbest bırakırlar. Diğer anormallikler vazoaktif peptitlerin anormal yıkımına bağlı olarak, dolaşan prostasiklinin azalması ve tromboksan, endotelin-1 fibronektin ve trombomodulinin seviyelerinin artmasını içerir. Vasokonstriktörler ve vasodilatatörler arası dengesizlik vazokonstrüksiyon lehinedir. İnsülin düzeyleri artar ve insüline hücrel kalsiyum yanıtı değişir ki bunlar gebeliğin normal insülin rezistansının artmasına neden olur. Bir başka teoriye göre, lokal antijen bloke edici faktörlerin yetersizliği nedeniyle fetusa karşı oluşan

maternal immun yanıtının, plasentanın hasarlanmasına sebep olduğu, immunolojik uyumsuzluk durumudur. Sonuçta, iki antijen olarak farklı dokular arası doğal tolerans hasar görür. Dolaşımdaki lupus antikoagülan, antifosfolipid ve antiendotelial hücre antikörlerin bu olaya daha da katkıda bulunabilirler.

Gebeliğin erken haftalarında sitotrofoblast hücreleri dallanan villuslara doğru göç etmeye başlarlar ve sinsityotrofoblastlara doğru trofoblast kabuğunu penetre ederek sitotrofoblast kolonlarını oluştururlar. Trofoblast hücreleri desiduaya doğru migrasyona devam ederler ve plasental yatak altındaki myometriuma kolonize olmaya başlarlar. Sitotrofoblast hücre kolonları spiral arterlere ulaştığında trofoblast hücreleri lümen içine yerleşerek intraluminal tıkaçı oluştururlar. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotel hücrelerinin yerine geçer ve media tabakasını invaze ederler. Böylece medianın elastik, müküler ve nöral yapıları hasara uğrarlar. Endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geçtikleri endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir. Bu taklitteki başarısızlık preeklampsi ile ilişkili olabilir (16). Gebelik maternal kardiovasküler fizyolojide belirgin değişiklikler yaratır. Sistemik vasküler direnç azalmıştır, nabız basıncının genişlemesi ile birlikte kan basıncında düşme vardır. Kan hacmi artmıştır. Kardiyak debi, atım hızı ve atım hacmiyle yükselir. Bu değişiklikler gebeliğin steroid hormonlarına bağlıdır ve bu değişiklikler ilk trimesterde, plasental yatakta hemodinamik değişiklikler oluşmadan önce başlar. Uterus dolaşımı iki komponente sahiptir; myometriuma ve plasental yatağa olan kan akımı. Bunlar ayrı kontroller altındadır. Myometriuma olan kan akımı, gebeliğin çoğunda az çok otoregülasyon ile kontrol altındadır. Fakat plasental akım normal gebelikte pasif özelliktedir. Normal gebelikte uteroplasental yatağa olan kan akımı artışı sonucu olarak uterin akımda belirgin artış olur. Bu, vasküler yataktaki basınç gradientinin azalması ve belli bir noktaya kadar vasküler resistanstaki azalma ile olur (17). Bu da plasenta büyüdükçe plasental yatağa eklenen damar sayısında artma ile birliktedir. İnsan gebeliğinde uterus kan akımı termde 700ml/dk. (total kardiyak debinin %10'u) olarak tahmin edilmektedir. Bunun da %80'i plasental yatağın derin kısımlarına gitmektedir. Bu akım uterus ağırlığı ve onun komponentleri ile ilişkilidir ve gebelik süresince sabit kalmaktadır. Ayrıca bu akım oksijen tüketimi ile de ilişkilidir (18).

Damar sayısının artmasına ilaveten damar karakterinde de oldukça farklı değişiklikler olur. Spiral arterler uteroplental arterlere dönüşürler. Bu yaklaşık olarak 12. haftada başlar ve yaklaşık 18. ve 20. gebelik haftalarında maksimuma ulaşır. Bundan sonra plasental invazyonun ikinci kısmı olan trofoblast tabakalarının ilerleyişi başlar (19,20). Bu oluşan damarlar görüntü ya da işlev olarak arterlere benzemezler. Sitotrofoblastların damar lümenine ve damar duvarına invazyonu ile damarın kas tabakasında dejenerasyonlar gözlenir. Arterler oldukça sıkı spiral konfigürasyonlarını kaybederler, düzleşirler ve masif bir dilatasyon olur. Trofoblastlar, myometrial segmente ulaşmak için spiral arterler boyunca ilerler ve sonuçta bahsedilen vasküler değişiklikler gelişir. Sonuçta plasental yatak damarlanması gebeliğin başındaki spiral arterlerden çok kıvrımlı venlere benzer. Bu damarlar desidua tabakası içinde yaygın olarak dağılırlar. Bu sırada muskuloelastik yapılarını kaybederler ve sonuçta sistemik vazoregülatuar bileşenlere ve basınç değişikliklerine yanıt özelliklerini kaybederler. Uterin arter istmus seviyesinde dallanır, bu dallar myometriuma girmeden önce arkuat ağ olarak korpusta ve servikse doğru yol alırlar, myometriuma giren dallar (radial arterler) plasental yatağa yaklaşır. Normal gebeliğin basınca bağlı olumlu pasif damarsal değişiklikleri myometrium ve desidua tabakalarının bileşimindeki bazı radial arterleri de etkiler. Bu bileşime yakın, bazal arter ağı myometrial-desidua bileşimin kanlanmasını sağlar. Spiral arterler de plasental yatağın kendisinin kanlanmasını sağlar.

Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir<sup>(19,21)</sup>. Trofoblast göçü tamamen başarısızlığa uğrayabilir ya da desidua-myometrial kesişim noktasında duraklayabilir. Fizyolojik vasküler transformasyonların eksikliği sonucu plasentalın her iki tarafında kardiyovasküler fonksiyonlar ciddi olarak etkilenir. Bunların çoğu doppler ve losimetri ile saptanabilir. Hemodinamide kötüleşme, süregelen plasental yatak hasarı ve infarktı sonucu oluşur ki, bu hasar ve infarkt preeklampsi/IUGR için patognomonik gibi görünmektedir (22).

Plasentallaşma sonucunda, maternal uteroplental ve fetal umbilikal plasental dolaşım arasında temas oluşur. Perfüzyondaki uyumlu düzen sonucu her iki dolaşım arasındaki oksijen ve besin alışverişi ve artık maddelerin uzaklaştırılması sağlanmış olur. Her iki dolaşımın da bu alışverişin kontrolünde payı var gibi gözükmektedir. Eğer embolizasyon

ile maternal uteroplasental akım azaltılacak olursa, fetal umbilikal akımda bir azalma meydana gelir (23). Bu durumda fetus hayati önem taşıyan organlara öncelik verilmek üzere kardiyak outputun dağılımını yeniden düzenler. Bunu aksine, fetal ölümden sonra açıkça görülebileceği gibi, fetal umbilikal dolaşım uteroplasental perfüzyonu etkileyebilir. Yükseklik arttıkça, uterin kan akımındaki artışa paralel olarak fetal dolaşım hızı da artmaktadır. Perfüzyon dengesinin nasıl sağlandığı açık değildir, ama vazoaaktif prostaglandinler arasındaki dengesizlik, toksik vazokonstriktörlerin oluşumu ya da bunların her ikisi beraber olaya dahildir (24). Benzer şekilde, erken gebelikte belirgin uyumsuzlukların önemi de tam anlaşılamamıştır.

Preeklampsinin başlıca olaylarından biri gelişen hipertansiyondur. Kan basıncını etkileyen iki faktör kardiyak output ve periferik damar direncidir. Normal gebelerde kardiyak output 1. trimesterde gebe olmayan kadınların %30-50'si kadar artar, sonra artış durur ve gebeliğin sonuna kadar aynı seviyede kalır. Oysa preeklampitik hastalarda bu artış durmaz ve gebeliğin sonuna kadar devam eder. Yine normal gebelerde periferik damar direnci %25 azalırken preeklampitiklerde artar. Bu artış preeklampside görülen yüksek tansiyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir. Artmış vasküler dirence; angiotensin II, katekolaminler, vasopressin gibi endojen hormonlara karşı damar seviyesindeki değişikliklerin neden olabileceği düşünülmektedir.

Normal gebelerde angiotensin II'ye bir direnç oluşurken preeklampitiklerde tersine artmış bir hassasiyet mevcuttur. Bu artmış hassasiyet 17.haftadan başlayarak ortaya çıkabilmektedir. Böylelikle preeklampsi gelişme riski olanların, hastalık klinik olarak aşikar hale gelmeden, 8-12 hafta öncesinden bilinebileceği belirtilmektedir. Angiotensin II'nin damar direncine yaptığı etki muhtemelen damar endotelinde sentezlenen prostaglandinler üzerinden olmaktadır. İndometazin ve aspirin gibi inhibitörlerin kullanımıyla damar duvarının angiotensin II'ye verdiği cevap azaltılabilmektedir. Normal gebelerde hem prostasiklin hem de tromboksan A<sub>2</sub>'de artış gözlenir. Fakat denge prostasiklin lehinedir. Damar endoteli tarafından üretilen prostasiklin potent bir vazodilatör ve anti-platelet agregan bir maddedir. Plateletler ve trofoblastlar tarafından üretilen tromboksan A<sub>2</sub> ise vazokonstriktör ve platelet agregatör olarak görev yapar. Preeklampitik hastalarda tromboksan A<sub>2</sub>/ prostasiklin oranı artar. Bunun nedeni olarak preeklampitik hastalarda hasar görmüş endotel hücrelerinden prostasiklin üretiminin azalması

sonucu platelet aktivasyonunun artması ve tromboksan A2'nin salınmasına neden olması gösterilmektedir. Böylelikle artmış tromboksan A2/ prostasiklin oranı ortaya çıkar. Bu da vasküle tonus artışına ve yükselmiş vasküler basınca neden olur. Normal gebelerde toplam kan hacmi 2.trimesterin sonunda %50 oranında artmıştır. Bu artışın nedeni artmış eritrositlerden çok, artmış plazma volümü nedeniyledir. Bu da fizyolojik anemiye sebep olur. Preeklampatiklerde kan hacmindeki toplam artış ancak %16 seviyelerinde kalmaktadır. Bunun nedeni olduğu hemokonsantrasyon perfüzyonu bozmaktadır. Ancak bu hastalarda artmış damar tonusu ve vazospazm nedeniyle akut bir kanama olmazsa intravasküler kompartmandaki eksiklik sorun yaratmaz. Klinik olarak preeklampsinin şiddeti arttıkça hemokonsantrasyon oranının arttığı görülür.

Preeklampatik hastalardaki endotel hasarı mikroangiopatik hemoliz nedeniyle olabilir. Preeklampside görülen trombositopeni, alyuvarların parçalanması, artmış fibrinonektin, azalmış antitrombin III ve alfa2-antiplazmin seviyeleri, endotel hasarı, bunu izleyen pıhtılaşma ve fibrinolizin sonucu olarak ortaya çıkabilirler (25). Bu faktörlerin seviyelerindeki değişiklikler preeklampsinin tanınmasında ve özellikle kronik hipertansiyondan ayırımında önem taşımaktadır.

### **2.1.7.3. Preeklampsi'nin Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri**

#### **2.1.7.3.1. Kardiyovasküler Sistem**

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (26). Hipovolemi vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklampatik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştu r(27). Preeklampatik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vazospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da

artacaktır. Preeklampitik gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer.

### **2.1.7.3.2. Santral Sinir Sistemi ve Beyin**

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklampitik konvülsiyonlardan sonra ise hastaların %75' inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektro ensefalogram bulguları mevcuttur (32).

Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise lokal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir.

### **2.1.7.3.3. Böbrekler**

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar. Preeklampitik hastalarda ise normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı %32 oranında azdır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Bu hastalarda glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelininin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından glomerüler kapiller endoteliyozis adı verilmiştir (29). Glomerüler değişiklikler ancak postpartum haftalar sonra normale dönebilmektedir.

#### **2.1.7.3.4. Karaciğer**

Preeklampsi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan Hellp Sendromu tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir.

#### **2.1.7.3.5. Plasenta**

Preeklampsi olgularında uteroplazental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate, rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklamptik hastaların uteroplazental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir.

#### **2.1.8. Preeklampsi'nin Laboratuvar Testleri**

Preeklampsinin taranmasında ve risk altındakilerin tespiti için bu güne kadar çeşitli testler önerilmiştir. Fakat yeteri kadar doğru ve basit bir test henüz geliştirilmemiştir. Gebelikte



anjiotensin 2 reseptörlerinde olması gereken fizyolojik azalmanın preeklampside olmayışı, vazopressine artmış bir platelet kalsiyum cevabının oluşu, CD 63 gibi çeşitli platelet yüzey antijenlerinin ekspresyonunda artış çeşitli çalışmalarda kullanılabileceği belirtilen testlerdir (30). Fakat yeteri kadar kullanışlı değillerdir. Gebeliğin 13 ve 20. haftalar arasında azalmış üriner kallekrein/kreatinin oranının preeklampsi için prediktif olduğu ifade edilmiştir. İki yüzün altındaki değerlerde pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %99 olarak belirtilmiştir. Diğer bazı yayınlarda ise idrar albümin/kreatinin ve kalsiyum/kreatinin oranlarının tarama testi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (31).

Son zamanlarda Doppler ölçümlerinin preeklampsinin varlığını ve şiddetini göstermede etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Diğer tarama testleri şunlardır: plazma fibronektin seviyesi, atrial natriüretik faktör, üriner kalsiyum ekskresyonu, maternal serum kalsiyum metabolizması, vazopressine karşı trombosit kalsiyum cevabında değişiklik, ortalama trombosit volümü, eritrosit yağ asitleri, plazma homosistein konsantrasyonu (32).

### **2.1.8.1. Klinik ve Tanı**

Oturur pozisyonda, sağ koldan, kalp hizasında yapılacak kan basıncı ölçümünde sistolik basıncın >140 mmHg ve diastolik basıncın >90 mmHg olması preeklampsinin ana olayı olan vazospazmın göstergesidir. Erken preeklampside proteinüri minimaldir. Fakat hastalık ilerledikçe proteinürinin artması fetal morbidite ve mortalitenin de artacağına en güvenilir kanıttır. Ödem, preeklampsinin erken bulgularından biri olmakla beraber yeteri kadar spesifik olmadığından tanı koydurucu kriter olmaktan çıkartılmıştır. Bir haftada 2 kg'dan fazla olan kilo artışları preeklampsi için uyarıcı niteliktedir. Buna rağmen normal gebeliklerin % 35'inde ödem görülür. Yine hızlı kilo artışı olan gebelerin çoğunluğu preeklampsi geliştirmeyebilir. Diğer yandan bu bulguların olmadığı hastalarda preeklampsi görülebilir. Bu nedenle 12 saat istirahat sonrası yüzde ve tüm vücutta mevcut olan genel bir ödem ancak patolojik olarak kabul edilmektedir. Artmış derin tendon refleksi bir eklampsi atağının habercisi olabileceği gibi normal gebelerde de bulunabilir. Yine, hiperrefleksi olmadan nöbet de gözlenebilir. Retinal arterlerin spazmı

hastaların %85'inde görülür. Segmental arteriolar spazm ya da jeneralize bir darlık şeklinde kendini gösterir. Oksipital korteksteki ve retinadaki damarlardaki vazospazm, iskemi veya kanama nedeniyle görmeyle ilgili bulanık görme, çift görme, körlük gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Azalmış serebral perfüzyon nedeniyle baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uyuklama, bilinçte değişiklikler meydana gelebilir ve bunlar yaklaşan bir eklampatik krizin habercisi olabilir. Ödem ve kanamaya bağlı olarak Glisson kapsülündeki gerilme bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve hematemezise neden olabilir. Ciddi preeklampside hepatik rüptür görülebilir. Renal arter vazospazmına bağlı olarak oligüri, anüri, hematüri meydana gelebilir.

Renal fonksiyonları değerlendirmek için kreatin klirensi bakılması glomerular filtrasyon hakkında iyi fikir verir. Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır. Yine serum ürik asit, serum kreatin ve kan üre nitrojen (BUN) seviyeleri preeklampsiyi göstermede önemli testlerdir. Karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmede serum ALT, AST, LDH kullanılabilir. Preeklampsinin şiddetindeki artışla birlikte hemokonsantrasyon ve hipoalbuminemi gelişir.

### **2.1.8.2. Tanı Koymak İçin Yapılabilecek Testler**

#### **2.1.8.2.1. Roll-over testi (supin pressör testi)**

Gebeliğin (20-24). haftaları arasında gebe lateral pozisyondan supin pozisyona getirildikten 5 dakika sonra ölçülen diastolik kan basıncında > 20 mm Hg' fazla artış olması pozitif roll-over test olarak kabul edilir. Fakat yüksek yalancı pozitif değerleri ve sensitivite-spesifitesi yetersiz olması nedeniyle klinikte pek kullanılmamaktadır.

### **2.1.8.2.2. Anjiotensin II testi**

Preeklampsi geliŖecek gebeler anjiotensin II infüzyonunun vazopressör etkisine normal gebeler gibi refrakter değildir. Ancak bu testte yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlar vermesi ve uygulama zorluğu nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlıdır.

### **2.1.8.2.3. Doppler bulguları**

Uterin ve umblikal damarlardan yapılan Doppler alışmaları perfüzyonda azalma, plasentada iskemi ve fetusta intrauterin tehlike yaratan artmış direnci açık Ŗekilde göstermektedir (33). Uterin arter Doppler bulgusu normal, ancak umblikal arter bulgusu anormal olan olgularda İUGK, trombositopeni, fetal distrese bağlı sezaryen (C/S) ve erken doğum oranında artma gözlenmiştir. Umblikal arter Doppler bulgusu normal, uterin arter bulgusu anormal olan olgularda ise; fetal prognozun daha iyi olmasına karşılık maternal semptomların (baş ağrısı, oligüri, kan basıncı yüksekliği gibi) daha belirgin olduğu saptanmıştır. Hem uterin hem de umblikal arter Doppler bulgusunun patolojik olması maternal ve fetal prognozun iyi olmadığını gösterir.

## **2.2. Preeklampsi'nin Önlenmesi**

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbirisi hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir (34). Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik güncel girişimlerdir.

### 2.2.1. Diyetin Düzenlenmesi

Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir (47).

İlk kez Belizan (1989) diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin önlenildiği düşünülmektedir (5). Bucher (1996) preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğunu göstermiştir. Ancak Levin ve ark.(1997), 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş, verilen kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirinin engellemediğini göstermişlerdir (5). Yine Sibai (1998) ve Crowther (1999) kalsiyumun etkisiz olduğunu göstermişti (33,36). Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir (23). Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin + - dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir (37).

### 2.2.2. Düşük Doz Aspirin

Aspirin düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A2 sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır. Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili(5,38,39) ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır(5,40). Vainio ve ark. (2002) aspirin kullanımının preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle 37. gebelik haftası öncesi preeklampsi görülme insidansı belirgin olarak azalmıştır (39).

Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili

olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir (23). Düşük doz aspirin kullanımına 14.-16. Gebelik haftaları arasında başlanması önerilmektedir ve düşük doz aspirinin hem anne hem de fetusta güvenli olduğu düşünölmektedir (40).

### **2.2.3. Antioksidan Tedavi**

Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E vitamini ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak Preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Chappell (1999) günlük 1000 mg C vitamini ve 400 mg E vitamininin preeklampsiyi önlediğini göstermiştir (28). Ancak bunun için daha geniş randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Rat'lar üzerinde yapılan bir çalışmada, antibakteriyel, antihistaminik, antikanser, anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip meyan kökü suyunun gentamisin ile indüklenmiş tübüler nekrozisde serbest radikalleri süpürerek oksidatif hasarı azalttığı, antioksidan defansı güçlendirdiği saptanmıştır (97).

### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulma**

##### **3.1.1. Hasta Grubu**

Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran, anamnezinde, kronik hipertansiyon, diyabet, kolesterol ve böbrek hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Gebelikle beraber oluşan hipertansiyon olarak, önceden tansiyonları normal olan bir gebede sistolik kan basıncının(SKB) 140mmHg, diastolik kan basıncının (DKB) 100mmHg veya üzerinde olan, Üre, Kreatinin, AST, ALT si yükselen, ,yaş aralığı 20 ile 40 yaş arasında olan gebe hastalar seçildi. Tanıda ayrıca hastaların idrar analizinden 2+ veya üzerinde protein ve ödem arandı. Her hasta için yaş, gravida, önceki gebelik öyküsü, aile öyküsü, hastaneye yatıştaki gestasyonel hafta, sistolik ve diastolik kan basıncı incelendi. Hastalar hafif ve ağır preeklampsi olarak iki gruba ayrıldı. Kan basıncının sistolik 160mmHg diastolik 110mmHg veya üzerinde olması, idrarda proteinin 2+ veya üzeri olması, oligüri, hastalığa bağlı bilinç bozuklukları, şiddetli baş ağrısı, epigastrik ağrı, pulmoner ödem, karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi bulguları olan hastalar ağır preeklampsi olarak değerlendirildi.

##### **3.1.2. Kontrol Grubu**

Kontrol grubu olarak ise, anamnezinde herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, yaş aralığı 20 ile 40 yaş arasında olan gebeler çalışmaya dahil edilmiştir.

### **3.1.3. Kan Örneklerinin Alınması**

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden alınan kan örnekleri standardizasyonun sağlanması amacı ile bireyler oturur pozisyondayken alındı. Kan örneklerinin alınmasında, hem geniş hem de yüzeye daha yakın olduğundan *antekübital* venler (*median kübital ven* ya da *sefalik ven*) kullanıldı. Antekübital venden alınan 4 mL kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serumlar ayrıldı ve çalışma yapıncaya kadar -80 derecede depolandı. İdrarda protein ölçümü için hastaların spot idrarları alındı ve bekletilmeden ölçümü yapıldı.

### **3.1.4. Sistatin C Düzeyinin Ölçülmesi**

Serum örneklerinin Sistatin C düzeyleri Roche marka Cobas İntegra 800 otoanalizör cihazında yine Roche marka kitlerle kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Sonuçlar mg/L olarak ifade edilmiştir.

### **3.1.5. Serum AST, ALT, Üre, Kreatinin, Magnezyum ve Albumin Düzeylerinin Ölçülmesi**

Serum örneklerinin AST, ALT, Üre, Kreatinin, Mgnezyum ve Albumin düzeyleri Roche marka Cobas İntegra 800 otoanalizör cihazında yine Roche marka kitlerle kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

### **3.1.6. İdrar Protein Düzeylerinin Ölçülmesi**

Hastalardan alınan idrar numunelerinin protein içeriği Uriscan super + Tam Otomatik İdrar cihazında idrar stripleri kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar kalitatif (+, ++, +++, eser) olarak ifade edilmiştir.

### 3.1.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS® Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile tespit edilmiştir. Gruplardaki hasta sayısının azlığı ve normal dağılıma sahip olmadığı için non-parametrik testler kullanılmıştır. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Bonferroni varyans analizi uygulanmıştır. Numerik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square test analizi yapılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile araştırılmıştır.  $P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.





## 4. BULGULAR

Ağır preeklampsi grubu, hafif preeklampsi grubu ve kontrol grubunun AST, ALT, Sistatin C, Üre, Kreatin, Magnezyum ve Albumin düzeyleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo3.** Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi ve Kontrol grubunun biyokimyasal test düzeyleri

	Ağır Preeklampsi	Hafif Preeklampsi	Kontrol	P
AST (U/L)	98 ± 346 <sup>a*b*</sup>	19 ± 10	17 ± 4	0,017
Sistatin C (mg/L)	1,48 ± 0,61 <sup>a**b***</sup>	0,97 ± 0,30 <sup>c**</sup>	0,56 ± 0,29	p<0,001
Üre (mg/dL)	23,65 ± 22,75 <sup>b*</sup>	17,53 ± 15,30	15,45 ± 5,44	0,024
Kreatinin (mg/dL)	0,63 ± 0,20 <sup>a*b**</sup>	0,47 ± 0,20	0,41 ± 0,14	0,005
ALT (U/L)	85,0 ± 186,0 <sup>a**b**</sup>	13,0 ± 7,0	13,0 ± 6,0	0,001
Magnezyum (mg/dL)	3,19 ± 3,18 <sup>a***b***</sup>	1,77 ± 0,38	1,77 ± 0,24	p<0,001
Albumin (g/dL)	2,50 ± 1,25	2,80 ± 0,53	3,2 ± 0,20	0,772

Median ± İnterquartile range

a. Ağır Preeklampsi grubu ile Hafif Preeklampsi grubu arasında fark vardır

b. Ağır Preeklampsi grubu ile Kontrol grubu arasında fark vardır

c. Hafif Preeklampsi ile Kontrol grubu arasında fark vardır

\* p<0,05

\*\* p<0,01

\*\*\* p<0,001

Ağır preeklampsi grubu, hafif preeklampsi grubu ve kontrol gruplarının AST değerleri incelendiğinde bonferoni analizine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

( $p=0,017$ ). Ağır preeklampsi grubunun AST düzeyi, hafif preeklampsi ve kontrol gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p$  değerleri sırasıyla  $p=0,040$ ,  $p=0,038$ ). Gruplar arasındaki Sistatin C düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ağır preeklampsi grubunun sistatin C düzeyi hafif preeklampsi ve kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p$  değerleri sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ). Hafif preeklampsi ve kontrol gruplarının Sistatin C düzeyleri incelendiğinde hafif preeklampsi grubunun Sistatin C düzeyi yüksek ve anlamlıydı ( $p=0,007$ ).

Tablo X 'de gruplar arasındaki üre, kreatinin düzeyleri incelendiğinde ağır preeklampsi grubunun üre ve kreatinin düzeyleri diğer iki gruba göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p$  değerleri sırasıyla  $p=0,024$ ,  $p=0,005$ ). Ağır preeklampsi grubunun üre düzeyi diğer hafif preeklampsi ve kontrol gruplarından yüksek olmasına karşın yalnızca kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,020$ ). Ağır preeklampsi grubunun kreatinin düzeyi diğer iki gruptan yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p$  değerleri sırasıyla  $p=0,045$ ,  $p=0,006$ ).

Hasta ve kontrol grupları arasındaki Alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri incelendiğinde Bonferoni analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Ağır preeklampsi grubunun ALT düzeyi, hafif preeklampsi ve kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p$  değerleri sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ). Gruplar arasındaki magnezyum düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ağır preeklampsi grubunun Mg düzeyi hafif preeklampsi ve kontrol gruplarının Mg düzeylerinde yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p$  değerleri sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Tüm grupların albümin düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Ki-kare (Chi-Square) analizine göre ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve kontrol gruplarının idrar proteininin dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. İdrar protein düzeyleri kalitatif ve yarı kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki idrar protein düzeyleri incelendiğinde Pearson Chi-Square analizine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) bir farkın olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.** Ağır preeklampsi, Hafif preeklampsi ve Kontrol grubun İdrar protein düzeyleri

İdrarda protein	Ağır klampsi	Hafif klampsi	Kontrol	Toplam
	1	0	0	1
+	1	9	0	10
++	2	3	0	5
+++	9	1	0	10
150	1	1	0	2
ESER	0	0	1	1
NEGATİF	1	1	14	16
Total	15	15	15	45

Tablo 5'te Ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve kontrol gruplarında ölçülen testler arasındaki pearson korelasyon analizine göre Sistatin C düzeyi ile üre, kreatinin ve magnezyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ve istatistik olarak anlamlıdır (sırasıyla  $r=0,498$ ,  $p=0,001$ ;  $r=0,659$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,325$ ,  $p=0,029$ ). Bunun yanında üre düzeylerinin kreatinin ve magnezyum düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $r=0,792$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,315$ ,  $p=0,035$ ). Tablodan kreatinin düzeyleri ile magnezyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $r=0,458$ ,  $p=0,002$ ).

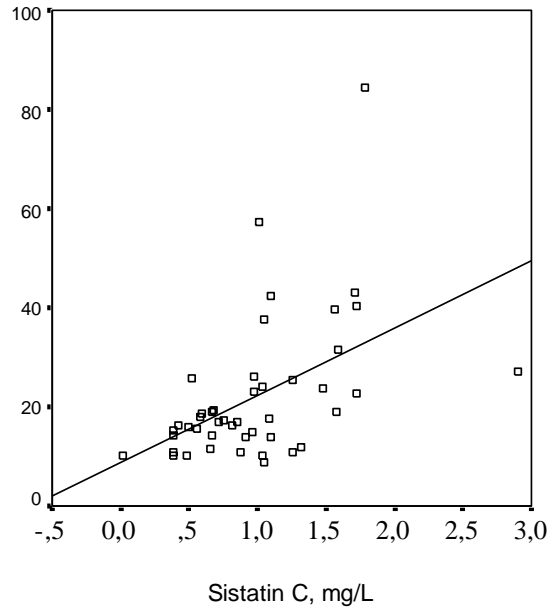
**Tablo 5.** Tüm gruplardaki korelasyon tablosu

		Üre	Kreatinin	Magnezyum	Albumin
Sistatin C	<i>R</i>	,498**	,659**	,325*	-,143
	<i>P</i>	,001	,000	,029	,349
Üre	<i>R</i>		,792**	,315*	,116
	<i>P</i>		,000	,035	,449
Kreatinin	<i>R</i>			,458**	-,098
	<i>P</i>			,002	,521
Magnezyum	<i>R</i>				,011
	<i>P</i>				,942

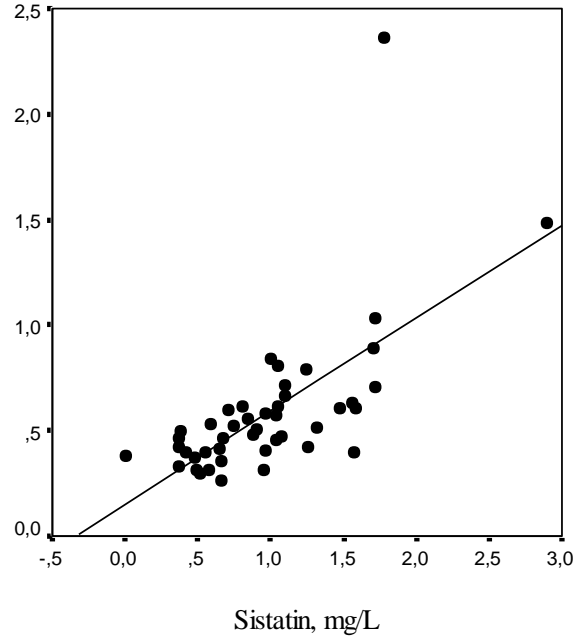
**R:**Korelasyon katsayısı, **P:** İstatistiksel önem

\*\*  $p < 0,010$

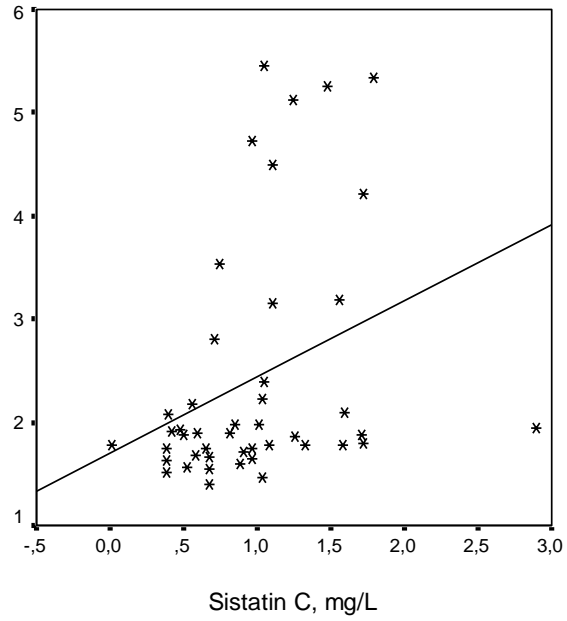
\*  $p < 0,050$



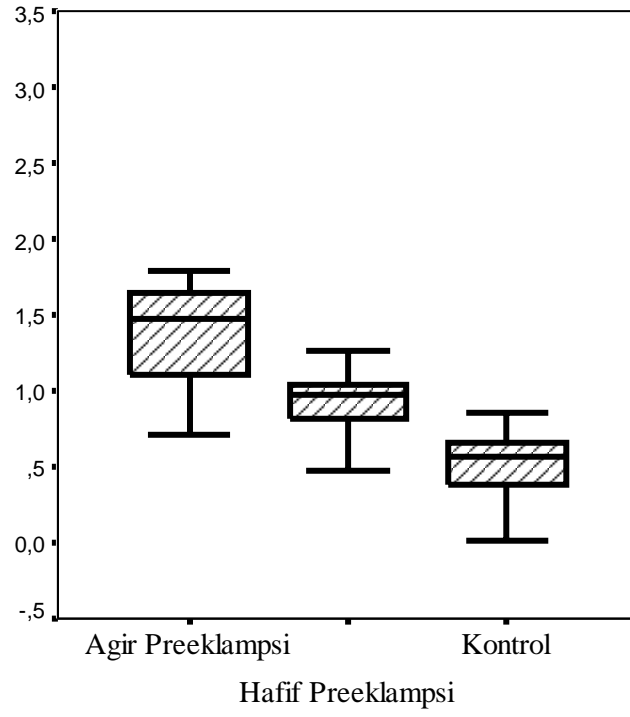
**Şekil 1.** Üre ve Sistatin C düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği ( $r=0,498$ ,  $p=0,001$ )



**Şekil 2.** Kreatinin ve Systatin C düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği ( $r=0,659$ ,  $p<0,001$ )



**Şekil 3.** Magnezyum ve Systatin C düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği ( $r=0,325$ ,  $p<0,029$ )



**Şekil 4.** Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi ve Kontrol gruplarının Sistatin C düzeylerinin arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

## 5. TARTIŞMA

Böbrek fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde kullanılan parametreler albüminürinin yanı sıra serum kreatinini, kreatinin klerensi ve Sistatin C'dir. Düşük moleküler ağırlıklı plazma proteinleri hastalık durumlarının belirlenmesinde oldukça önemlidir. Sistatin C, tip 2 Sistatin süper ailesine bağlı düşük moleküler ağırlıklı bir endojen sistein proteinaz inhibitörü olup glomerüler filtrasyon hızının (GFH) ölçümünde yeni bir belirteç olarak klinikte kullanılmaktadır. Sistatin C çocuklarda yaş, boy, cinsiyet, vücut ağırlığı ve vücut yüzeyi gibi faktörlerden etkilenmez. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir, tübüllerde katabolize olur ve böbrek dışında başka atılım yolu yoktur. Nükleusu olan tüm hücrelerde sabit hızda, CST3 geni tarafından kodlanarak enflamatuvar olaylardan etkilenmeksizin üretilir. Sistatin C tüm vücut sıvılarında mevcut olup özellikle serobrospinal sıvı, seminal plazma ve sütte yoğun olarak bulunur. Çocuklarda, yetişkinlerde ve yaşlılarda yapılmış çok sayıdaki klinik çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde Sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi tanısallık doğruluk gösterdiği saptanmıştır(46,47).

Preeklampsi gebelerin %5.7 'sinde ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada takip edilen 60 gebenin 30 tanesinde preeklampsi tespit edildi. Preeklampsi hafif ve ağır olarak sınıflanır. Kan basıncının istirahat halindeki bir hastada en az 6 saat arayla iki kez 140/100 mmHg üzeri ölçülmesi, ,2+,3+ proteinüri, oligüri ( <400ml/gün), serebral veya görsel bozukluklar, pulmoner ödem veya siyanoz, epigastrik ağrı, karaciğer fonksiyon bozukluğu trombositopeni gibi bulgulardan bir veya birkaçının mevcudiyeti ağır preeklampsinin göstergesidir. Ağır preeklampsi hafif preeklampsiye göre daha ciddi bir tabloya sahiptir(1,2). Bu çalışmada da ağır preeklampsi tanısı konulan vakaların hepsinde yukarıdaki kriterlerin biri veya birkaçı mevcuttu. Gebeliğe bağlı hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıksa da bazen 16. haftada bile görülebileceği bildirilmektedir (8). Çalışmamızda da en erken 27. haftada preeklampsi tespit edildi. Anne yaşının preeklampsi gelişiminde önemli olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Yirmi yaşın altında ve 35 yaşın üzerinden riskin arttığı ve vakaların %25'inin bu yaş gruplarında olduğu bildirilmektedir(2,9). Bu çalışmamızda da 20 yaş ile 40 yaş arasındaki gebeler değerlendirilmeye alındı.

Normal gebelerde böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyondaki artışa bağlı olarak üre ve kreatin değerlerinde fizyolojik bir düşüş beklenir (15). Preeklampitik vakalarda ise hastalığın şiddetine bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelebilir(2,16). Bu çalışmamızda da üre ,kreatinin ve sistatin C değerleri ağır preeklampsi grubu ile hafif preeklampsi grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu. Bu da bize sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarının bozulmasında tanıya yardımcı olabileceğini göstermiştir. Sistatin C'nin glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi ve günümüzde böbrek GFH'nin ölçümünde biomarker olarak kullanılabilmesinden dolayı bizim vakalarımızdaki böbrek etkilenmesinin derecesini de gösterebilir mi? sorusunu düşünmemize neden oldu. Bu nedenle hasta grubumuzu ciddiyetlerine göre hafif ve ağır vakalar şeklinde gruplandırarak Sistatin C düzeylerini değerlendirdik. Sonuçlarımıza göre böbrek etkilenmesinin hafif preeklampitik vakalarda ağır olgulara göre daha hafif olduğunu, Sistatin C düzeylerinin böbrek hasarının ciddiyetiyle oranlı olarak arttığını tespit ettik. Preeklampsi gibi böbreklerde hasar meydana getiren pekçok klinik hastalıkta Sistatin C'nin iyi bir markır olabileceğini düşünmekteyiz. Hatta ateroskleroz ve pekçok kardiyovasküler hastalıkta da (myokard infarktusu, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve metabolik sendrom gibi) Sistatin C düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptayan pek çok çalışma vardır (95,96). Ayrıca halen günümüzde böbrek fonksiyon testi olarak kullanılan üre ve kreatin seviyeleride bizim hasta gruplarımızda kontrolle göre ve ağır vakalarımızda hafif vakalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Dahası Sistatin C ile de bu parametreler arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Bu bulgularımızda bize Sistatin C düzeylerinin böbrek disfonksiyonu için gerçek bir biomarker olabileceğini göstermektedir. Hatta serum üre seviyelerinin protein ağırlıklı diyetle değişebilmesi, serum kreatin düzeylerinin kas kitlesiyle değişiklik gösterebilmesi Sistatin C'nin değerini daha da artırmaktadır.

Primigravidalarda hastalığın daha sık olduğu bildirilmektedir (1). Hastalığın gebelik sayısı ile ilişkisi ülkelere göre değişmektedir, ülkemizde yapılan bir çalışmada primigravidaların oranı %46 olarak bildirilmiştir (10).

Hastalıkta şiddetli proteinüriye bağlı olarak total protein ve albumin değerinde düşme olabileceği bildirilmektedir (1,2). Bu çalışmada da hem hafif hem de ağır preeklampitik vakalarda kontrol grubuna göre albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Sistatin C düzeyleriyle albümin düzeyleri arasında hafif veya ağır olgularımızda anlamlı bir negatif korelasyon tespit edemedik. Fakat Sistatin C düzeyleri artarken total protein ve albümin düzeylerinin düşmesi hastalığın progresyonu ve ciddiyetini göstermesi açısından oldukça anlamlı kabul edilebilir.



## 6. SONUÇ

Serum Sistatin C düzeyleri ile üre ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır. Hafif Preeklampsi hastalarında da Sistatin C düzeyinin kontrol gurubuna göre yüksekliği bize Sistatin C'nin, böbrek fonksiyonlarının bozulmasında hem tanıyı koymak hem de hasarın ciddiyetini tespit etmek için yardımcı parametre olabileceğini göstermektedir. Buna göre, bulgularımızın ışığında serum Sistatin C düzeylerinin, böbrek fonksiyonlarının en önemli göstergesi olan glomerüler filtrasyon hızını güvenilir olarak yansıtabilecek bir biomarker olduğunu söyleyebiliriz. Dolayısıyla böbrek fonksiyon bozukluklarını veya böbrek hasarı oluşturan eklampsi gibi klinik hastalıkların tespit ve takipleri bakımından klinik kullanımda yararlı bir parametredir.

Preeklampsi, gebelerde halen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Hastaların takiplerinde hematolojik ve biyokimyasal değerler çok büyük önem taşımaktadırlar. Hem hastalığın şiddetinin anlaşılması hem de zamanında müdahale edilmesi açısından bu takiplerin hayati bir rolü vardır. Özellikle şiddetli preeklampitik vakalarda böbrek hasarının şiddeti veya böbrek disfonksiyonunun takibi açısından Sistatin C güvenilir ve kullanılabilir bir parametre olarak kullanışlı gözükmektedir. Fakat daha geniş örneklem içeren daha detaylı çalışmalarla sonuçlarımızı teyit etmek testin güvenilirliğini tespit etmek açısından faydalı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Washington,DC,The college; 1996, Technical Bulletin No. 219.
2. National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1689-1712.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure. Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
4. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure  $\geq 15$  mmHg to a level  $< 90$  mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-92.
5. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 21 st Edition. New York, McGraw-Hill 2001; Chapter 24.
6. Madazlı R., Özgön M., Aksu M.F., Köse Y.: Maternal Mortality in Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology and Intensive Care Unit. Weinstein D, Chervenak F (eds). The First World Congress on Maternal Mortality. Monduzzi Editore, 1997, pp 145-148
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preeclampsia. ACOG Technical Bulletin , 91, February, 1986
8. Davey DA, MacGillivray I: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol.* 158:892-98, 1988
9. Roberts JM M. Pregnancy related hypertension. (In): Creasy RK , Resnik R., eds. Maternal-Fetal Medicine. 5 th ed. Philadelphia: WB Saunders company, 2004:859-99.
10. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000 95:24.
11. Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986, 93:898-908
12. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 437-41.
13. Freidman EA, Neff RK. Pregnancy Hypertension. A systemic evaluation of clinical diagnostic criteria . Littleton : PSG Publishing Company Inc. 1977
14. Eskanazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *J Am Med Assoc.* 1991;266:237-71.
15. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Review* 1994; 3: 53-73.
16. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, DeJena E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99: 2139-51.
17. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950-60.
18. Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. Handbook of hypertension, volume 10: hypertension in pregnancy. New York,

Elsevier, 1998: 16-37

**19.** Pijenborg R, Anthony J, Davey DA, Tiltman A, Vercruyssel L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-55.

**20.** Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45-9.

**21.** Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisloff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 191-7.

**22.** 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: 951-63.

**23.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin*. Number 33, January 2002.

**24.** Ylikorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1992; 6:809-27.

**25.** Meagher EA, FitzGerald GA. Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation*. 1993; 88: 1324-33.

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

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

**28.** Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146: 189.

**29.** Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*. 1991 Feb; 77(2): 171-5.

**30.** Janes SL, Kyle PM, Redman C, et al. Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1059-63.

**31.** Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol*. 1994 May; 83(5 Pt 1): 745-9.

**32.** Rajkovic A, Mrcog KM, Malinow MR, et al. Plasma homocyst(e)in concentrations in eclamptic and preeclamptic African Women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 355.

**33.** Talbert DG. Uterine flow velocity waveform shape as an indicator of maternal and placental development failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 261.

**34.** Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001 Jan 20; 357(9251): 209-15.

**35.** Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly JJC, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 810-816.

**36.** Levine RJ, Hauth JJC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.

**37.** Olsen SF, Secher nNJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382.

**38.** Klockenbusch W, Rath W. Prevention of pre-eclampsia by low-dose acetylsalicylic acid—a critical appraisal. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2002 Jul Aug; 206(4): 125-3.

- 39.** Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002 Feb;109(2):161-7
- 40.** Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005 Oct;46(5):826
- 41.** Yang JM and Wang KG: Relationship between acute fetal distress and maternal-palecental-fetal circulations in severe preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 74:419-424,1995.
- 42.** Thomson NF, Thorton S, Clark JF. The effects of placental extracts from normotensive and preeclamptic woman on vasoconstriction and oxidative metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:206-210.
- 43.** Garovic VD: Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Treatment; *Mayo Clin Proc* 2000;75:1071-1076.
- 44.** Magdy SM, Akolisa A, David G, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, -tocopherol and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:150-7.
- 45.** Sağol S, Özkinay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 2000; 10:7-15.
- 46.** Gleicher N, Boler LR, Norusis M, Del Granado A: Hypertensive diseases of pregnancy and parity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154:1044-9, 1986
- 47.** Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE: Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: A multicentre randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 105:430, 1998
- 48.** Levy D, Larson M, Vasan R. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*, 1996; 275(20).
- 49.** Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1):312-8.
- 50.** Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Arnason A, Olafsson I, Grubb A, Jensson O. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet*, 1988; 2: 603-604.
- 51.** Ghiso J, Pons -Estel B, Frangione B. Hereditary cerebral amyloid angiopathy : the amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C, an inhibitor of lysosomal cysteine proteases. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986; 136(2): 548-54.
- 52.** Ekiel I, Abrahamson M. Folding- related dimerization of human cystatin C. *Am Soc Bioc Mol Bio*, 1996; 271(3):1314-1321.
- 53.** Human cystatin C. Erişim: ( [http:// www. hytest. fi/ high- lights 22. php](http://www.hytest.fi/highlights22.php)). Erişim Tarihi: 12/12/2005.
- 54.** Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*, 2000; 300: 83-95.
- 55.** Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2 -mikroglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand*, 1985; 218(5): 499-503.
- 56.** Randers E, Erlands E J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37(4): 389-95.

57. Ciğerli Ş, Çoruhlu A, Eren N, Serin E. Glomerüler filtrasyonun değerlendirilmesinde cystatin C ve  $\beta$ 2 mikroglobulinin yeri. 1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Bildiri Kitapçığı. Nisan 2000.
58. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*, 2002; 323: 121-128.
59. Kyshe-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*, 1994; 40: 1921-6.
60. Cathcard HM, Huang R, Lanham IS, Corder EH. Cystatin C as a risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*, 2005; 64: 755-757.
61. Hamil K, Liu Q, Sivashanmugam P, Yenugu S, Saundararajan R, Grossman G. Cystatin 11: a new member of the cystatin type 2 family. *Endocrinology*, 2002; 143(7): 2787-2796.
62. Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem*. 1999; 45: 718-719.
63. Grubb A, Abrahamson M, Olafsson I, Trojnar J, Kasprzykowska R, Kasprzykowski F, Grzonka Z. Synthesis of cysteine proteinase inhibitors structurally based on the proteinase interacting N-terminal region of human cystatin C. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 1990; 371: 137-44.
64. Bökenkamp A, Vijk J, Lentze M. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and  $\beta$ 2 mikroglobulin concentrations. *Clin Chem*, 2002; 1123-1126.
65. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO. Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000; 50(3): 177-85
66. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem*, 2005; 38: 1-8.
67. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*, 1992; 20-27.
68. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med*, 1998; 36(11): 859-865.
69. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem*, 1999; 45:1866-1868.
70. Berti PJ, Storer AC. Local pH dependent conformational changes leading to proteolytic susceptibility of cystatin C. *BiochemJ*, 1994; 302: 411-416.
71. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem*, 1999; 45: 1856-1858.
72. Visvardis G, Griveas I, Zillidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manau E. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc*, 2004; 36: 1757-1759.
73. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*, 1995; 47:312-318.
74. Chu SC, Wang CP, Chang YH, Hsieh YS, Yang SF, Su JM. Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities. *Clin Chim Acta*, 2004; 341: 133-13

- 75.** Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47(1):312-8
- 76.** Ciğerli Ş, Çoruhlu A, Eren N, Serin E. Glomerular filtrasyonun değerlendirilmesinde cystatin C ve  $\beta$ 2-mikreoglobulinin yeri. 1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Bildirileri. Nisan 2000
- 77.** Grubb A: Diagnostic value of analysis of cystatin c and proprotein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38:20-7
- 78.** Kas J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N : Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998 Dec;44(12):2556-7
- 79.** Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rathenbacher D. Plasma Concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events : more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2005 Feb;51(12):321-7
- 80.** Cimerman N, Brguljan PM, Krasevec M, et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000 oct;300(1-2) 83-13
- 81.** Ghiso J, Pons-estel B, Frangione B. Hereditary cerebral amyloid Angiopathy. The amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C and inhibitor of lysosomal cysteine proteases. *Biochem Biophys Res Commun* 1986 Apr 29;136(2):548-
- 82.** Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th edition WB. Saunders Company
- 83.** O'hare AM, Newman AB, Katz R, et al. Cystatin C and incipient peripheral arterial disease events in the elderly: results from the health study. *Arch Intern Med* 2005 Dec 12 26;165(22):2266-70
- 84.** Nagai A, Ryv JK, Terashima M, Tanigawa Y, et al. Neuronal cell death induced by cystatin C in vivo and in cultured human CNS neurons is inhibited with cathepsin B. *Brain Res* 2005 Dec 20;1066(1-2):120-8
- 85.** Seliger SL, Longstrth WT jr, Katz R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol* 2005 Dec;16(12):3721-7
- 86.** Kopitz C, Anton M, Gansbacher B, et al. Reduction of experimental human fibrosarcoma lung metastasis in mice by adenovirus-mediated cystatin C overexpression in the host. *Cancer Res* 2005 oct 1;65(19):8608-12
- 87.** Nakabayashi H, Hara M, Shimuzu K. Clinicopathologic significance of cystatin expression in gliomas. *Hum Pathol* 2005 sep;36(9):1008-15
- 88.** Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J, et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003 Dec;147(2):177-80
- 89.** Galicka-Latala D, Fedak D, Kuzniewski M, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and neuropathy and nephropathy in patients with type-1 diabetes mellitus. *Przegl Lek.* 2004;61(3):155-8
- 90.** Sarnak Mj, Katz R, Stehman-breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142;497-505
- 91.** Liu X, Zeng B, Xu J. Alteration of cystatin C in cerebrospinal fluid of patients with sciatica revealed by proteomic approach. *Saudi Med J* 2005 Nov 26(11):1699-704
- 92.** Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004 Mar;2(3):183-95

**93.** Nilsson M, Wang X, Rodziewicz-Motowidlo S, et al. Prevention of domain swapping inhibits dimerization and amyloid fibril formation of cystatin C : use of engineered disulfide bridges, antibodies and carboxymethylpapain to stabilize the monomeric form of cystatin C. *J Biol Chem* 2004 Jun 4;279(23):24236-45

**94.** Takeyabu K, Betsuyaku T, Nishimura M, et al. Cysteine proteinases and cystatin C in with subclinical emphysema. *Eur Respir J*.1998 Nov;12(5):1033-9

**95.** Human cystatin C. Erişim: ( [http:// www. hytest. fi/ high- lights 22. php](http://www.hytest.fi/highlights22.php)). Erişim Tarihi:12/12/2005.

**95. Shlipak MD, Sarnak MD.** Cystatin C and mortality in elderly persons with heart failure *J AmColl Cardio*, **2005**; 45: 268-271.

**96.** Aksoy N, Dogan Y, Iriadam M, Bitiren M, Uzer E, Ozgonul A, Aksoy S. Protective and therapeutic effects of licorice in rats with acute tubular necrosis. *J Ren Nutr*. 2012 May;22(3):336-43.

