



**ERKEN DOĞUM YAPAN GEBELERDE TRP64ARG GEN
DÜZEYLERİNİN VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR İLİŞKİLİ
PROTEİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dilan AŞKIN ÖZEK

**İnönü Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR
Ortak Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlker ATEŞ**

Doktora Tezi-2024

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ERKEN DOĞUM YAPAN GEBELERDE TRP64ARG GEN DÜZEYLERİNİN
VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR İLİŞKİLİ PROTEİNLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dilan AŞKIN ÖZEK

**İnönü Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
Ortak Doktora Programı**

Doktora Tezi

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR**

**Ortak Tez Danışmanı
Doç. Dr. İlker ATEŞ**

**Tez Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Gürdal DAĞOĞLU
Prof. Dr. Seval YILMAZ
Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR
Doç. Dr. İlker ATEŞ
Doç. Dr. Neşe BAŞAK TÜRKMEN**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TDK-2022-3013 Proje numarası ile desteklenmiştir

MALATYA

2024

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR ve ortak tez danışmanı Doç. Dr. İlker ATEŞ danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Erken Doğum Yapan Gebelerde Trp64Arg Gen Düzeylerinin ve Tümör Nekroz Faktör İlişkili Proteinlerin Değerlendirilmesi” başlıklı doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 24/04/2024

Dilan AŞKIN ÖZEK

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erken Doğum.....	3
2.2. Erken Doğumun İnsidansı, Fetal Mortalite ve Morbidite.....	3
2.3. Erken Doğumun Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	4
2.4. Erken Doğumun Risk Faktörleri.....	5
2.4.1. İnflamasyon	6
2.4.2. Genetik Faktörler	7
2.5. Erken Doğumun Önlenmesi.....	8
2.6. Erken Doğum ile Kan Lipit Düzeyleri Arasındaki İlişki	9
2.7. C1q/Tümör Nekroz Faktör İlişkili Proteinler	9
2.7.1. C1q/Tümör Nekroz Faktör İlişkili Proteinler ile Erken Doğum Arasındaki İlişki.....	11
2.8. Beta Adrenerjik Reseptörler	13
2.8.1. Beta-3 Adrenerjik Reseptörlerin Erken Doğum ile İlişkisi	15
2.8.2. Beta-3 Adrenerjik Reseptör Triptofan 64 Arginin Gen Polimorfizmi.....	17
3. MATERYAL VE METOT	19
3.1. Gereçler	19
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
3.2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	20
3.3. Yöntem.....	21
3.3.1. Numunelerin Toplanması	21
3.3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
3.3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	22
3.3.4. Serum Lipoprotein Düzeylerinin Belirlenmesi	22
3.3.5. Serum Toplam Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi.....	22

3.3.6. Serum Trigliserit Düzeylerinin Belirlenmesi.....	23
3.3.7. Serum CTRP Düzeylerinin Belirlenmesi.....	23
3.3.8. Beta-3 Adrenerjik Reseptör Gen Düzeylerinin Belirlenmesi	25
3.3.9. Histopatolojik Değerlendirme.....	26
3.4. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Grupların Demografik Özellikleri	28
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	29
4.3. Kontrol ve Hasta Gruplarında Gen Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	44
4.4. Kontrol ve Hasta Gruplarında Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması	44
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR	64
EKLER.....	82
EK-1. Özgeçmiş.....	82
EK-2. Etik Kurul Belgesi.....	83

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi süresince kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Ankara Üniversitesi ile İnönü Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım süresince ilgi, deneyim ve desteğini benden esirgemeyen, bilimsel araştırma ve uygulama becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları olan, her zaman desteklerini hissettiğim, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR'a ve ortak tez danışmanım Doç. Dr. İlker ATEŞ'e en içten duygularıyla şükranlarımı sunarım.

Çalışmamızın klinik araştırmalarında özveri ile bize yardımcı olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Rauf MELEKOĞLU ve ekibine teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımızda bizlere destek olan, bilgi ve imkânlarını bizimle paylaşan Prof. Dr. Nusret AKPOLAT, Prof. Dr. Süleyman SANDAL ve ekiplerine, Arş. Gör. Dr. Şeyma YAŞAR'a teşekkür ederim.

Doktora eğitim ve öğretimimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Neşe BAŞAK TÜRKMEN'e, arkadaşım Arş. Gör. Hande YÜCE'ye ve Arş. Gör. Yasemin ŞAHİN'e destek ve yardımları için teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli aileme, hayatımın mimarı melek olan anneme, kıymetli dostlarıma, hayallerimin peşinden koşmam için her zaman beni yüreklendiren sevgili eşim Doç. Dr. Yavuz ÖZEK'e ve hayatımın ışığı oğlum Selim Kaan ÖZEK'e teşekkür ederim.

ÖZET

Erken Doğum Yapan Gebelerde Trp64Arg Gen Düzeylerinin ve Tümör Nekroz Faktör İlişkili Proteinlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, erken doğum (ED) yapan gebelerde β 3-AR gen ekspresyonunun ve Trp64Arg gen frekansının sağlıklı gebelerle karşılaştırılması ve gen düzeylerinin CTRP'ler ve plazma lipitleri ile ilişkisinin saptanması, ayrıca plasenta dokularında patolojik değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Klinik, ultrasonografik ve laboratuvar kriterlerine göre ED tanısı konulan 40 gebeden ve normal gebelik süresini tamamlayan 40 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinde CTRP düzeyleri ve plazma lipit seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Gen ekspresyonu RT-PCR yöntemi ile değerlendirildi. Patolojik değişiklikler hematoksilin-eozin boyama yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Çalışma grubunda, kontrole kıyasla β 3-AR gen düzeyi anlamlı derecede azalmış ve Trp64Arg gen frekansı anlamlı düzeyde artmıştır. Çalışma grubunda kontrole kıyasla CTRP3 ve TC düzeyleri azalırken, CTRP4 ve LDL düzeyleri anlamlı düzeyde arttı. ROC analizi sonucunda LDL, HDL, CTRP3 ve CTRP4 düzeylerinin ED vakalarında öngörüsül biyobelirteçler olabileceği tespit edilmiştir. Plasentanın patolojik incelemesinde çalışma grubunda perivillöz fibrin birikimi, intervillöz fibrin birikimi ve hidropik dejenerasyon kontrole kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Çalışma grubunda fibrin artışı; doğum haftası ve CTRP4 ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: İlk defa CTRP düzeyleri ile ED arasındaki ilişki araştırılmıştır. CTRP'ler özellikle HDL ve LDL olmak üzere kan lipit düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. CTRP3, ED komplikasyonları sonucu azalırken; CTRP4 bir savunma mekanizması olarak artmıştır. Plasentada azalan β 3-AR düzeyleri ve artan Trp64Arg gen frekansı, plasental perfüzyonu azaltarak fibrin birikimine neden olmuş ve bu durum ED fizyopatolojisine katkı sağlamış olabilir.

Anahtar Kelimeler: C1q/TNF ile ilişkili protein (CTRP), Erken doğum, Plazma lipitleri, Trp64Arg geni, β 3-AR

ABSTRACT

Evaluation of Trp64Arg Gene Levels and Tumour Necrosis Factor-Related Proteins in Preterm Birth Pregnant

Aim: This study aimed to compare β 3-AR gene expression and Trp64Arg frequency in PTB with healthy pregnant and to determine the relationship of gene levels with CTRPs and plasma lipids, and to investigate pathological changes in placental tissues.

Material and method: CTRP levels and plasma lipid levels were determined by the ELISA method in blood samples taken from 40 pregnant diagnosed with PTB and 40 control who completed the normal pregnancy period. Gene expression was evaluated by RT-PCR method. Pathological changes were examined using hematoxylin-eosin staining.

Results: In the study group, β 3-AR gene levels significantly decreased and Trp64Arg gene frequency was significantly increased compared with the control. While CTRP3 and TC levels decreased in the study group, CTRP4 and LDL levels increased significantly. ROC analysis revealed that LDL, HDL, CTRP3, and CTRP4 levels could be predictive biomarkers for PTB. On pathological examination of placenta, hydropic degeneration, perivillous and intervillous fibrin deposition were significantly higher in the study group than in the control group. Fibrin levels increased in the study group and were found to be associated with birth week and CTRP4.

Conclusion: The relationship between CTRP levels and PTB was investigated for the first time. CTRPs were associated with blood lipid levels, especially HDL and LDL levels. While CTRP3 decreases as a result of PTB complications, CTRP4 increases as a defense mechanism. Decreased β 3-AR levels and increased Trp64Arg frequency in the placenta may have caused fibrin accumulation by reducing placental perfusion, which may have contributed to the pathophysiology of PTB.

Keywords: C1q/TNF-related protein (CTRP), Preterm birth, Plasma lipids, Trp64Arg gene, β 3-AR

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	: Asetil-CoA Karboksilaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALT	: Alanin Transferaz
AMPK	: Adenozin Mono Fosfat ile Aktifleştirilen Protein Kinaz
AR	: Adrenerjik Reseptör
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AST	: Aspartat Transferaz
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
BAP	: Bilimsel Araştırma Projesi
cAMP	: Siklik Adenin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CORS-26	: Kartonektin
COX-2	: Siklooksijenaz 2
CTRP	: C1q/Tümör Nekroz Faktör İlişkili Protein
Cx43	: Konneksin 43
DAMPs	: Hasar-İlişkili Moleküler Modeller
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ED	: Erken Doğum
ELISA	: Enzime Bağlı İmmunoassay
GDM	: Gestasyonel Diyabet
GK	: Gliserol Kinaz
GLUT4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4
GPO	: Gliserol Fosfat Oksidazın
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HGB	: Hemoglobin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
MetS	: Metabolik Sendrom
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OAB	: Aşırı Aktif Mesane Sendromu
OXTR	: Oksitosin Reseptörü
PAMPs	: Patojen-İlişkili Moleküler Modeller
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2α	: Prostaglandin F2α Reseptörü
PKA	: Protein Kinaz A/PKA
PKOS	: Polikistik Over
PLT	: Trombosit
PPROM	: Preterm Erken Membran Ruptürü
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SED	: Spontan Erken Doğum
T2DM	: Tip 2 Diyabet
TC	: Toplam Kolesterol
TG	: Trigliserit
TLR	: Toll Benzeri Reseptörler
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
Trp64Arg	: Triptofan 64 → Arginin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
β3-AR	: Beta-3 Adrenerjik Reseptör
β-AR	: Beta Adrenerjik Reseptör
βARK	: Beta Adrenerjik Reseptör Kinaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Erken doğumun nedenleri	5
Şekil 2.2. Doğumun başlamasında inflamasyonun hücresel etkileri	7
Şekil 2.3. C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili proteinlerin yapısı	10
Şekil 2.4. CTRP ailesinin yapısı	11
Şekil 2.5. β 3- Adrenerjik reseptörün yapısı	14
Şekil 2.6. Miyometriyumda β 3-AR aracılı gevşeme	16
Şekil 3.1. Serum numunelerinin elde edilmesi ve saklanması	21
Şekil 3.2. ELISA plaklarına substrat ekleme işlemi	23
Şekil 3.3. Numuneler eklendikten sonra ELISA plaklarında gözlenen renk değişimi ...	24
Şekil 3.4. ELISA plaklarının otomatik yıkama işlemi.....	24
Şekil 3.5. Absorbansların ELISA plak okuyucuda okunması	24
Şekil 4.1. HDL, LDL, TC ve TG için ROC analizi eğrisi	32
Şekil 4.2. CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 için ROC analizi eğrisi	32
Şekil 4.3. Kontrol ve çalışma gruplarının serum HDL, LDL, TG ve TC düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4.4. Kontrol ve çalışma gruplarının serum CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 düzeyleri	34
Şekil 4.5. β 3-AR gen düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.6. Kontrol grubu göbek kordonu	46
Şekil 4.7. Akut funnitis, derece 3, çalışma grubu.....	46
Şekil 4.8. Koryoamniyonit, derece 3, çalışma grubu.....	47
Şekil 4.9. Normal plasental villus histolojisi, kontrol grubu	48
Şekil 4.10. İnvavillöz fibrin birikimi, derece 1, çalışma grubu.....	48
Şekil 4.11. Kalsifikasyon, derece 3, çalışma grubu.....	49
Şekil 4.12. İnvavasküler tromboz, derece 1, çalışma grubu.....	50
Şekil 4.13. Enfarktüs, derece 3 ve perivillöz fibrin birikimi, derece 3, çalışma grubu ..	50
Şekil 4.14. Hidropik dejenerasyon, derece 1, çalışma grubu	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Erken doğum için risk faktörleri.....	6
Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler.	19
Tablo 3.2. Kullanılan araç ve gereçler	20
Tablo 3.3. Primer gen dizilimi	26
Tablo 3.4. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi.....	26
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri ^a	28
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması ^a	29
Tablo 4.3. Erken doğumda belirlenen biyobelirteçlerin öngörüşel değerini gösteren ROC analizi	31
Tablo 4.4. Kontrol grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyonlar. ..	38
Tablo 4.5. Çalışma grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyonlar...	40
Tablo 4.6. Kontrol ve çalışma grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyonlar.....	42
Tablo 4.7. Kontrol ve çalışma grubundaki genotipler ve Trp64Arg gen frekansı	44
Tablo 4.8. Histopatolojik skörlama ^a	45

1. GİRİŞ

Doğum, fetüsün uterustan atıldığı fizyolojik bir süreçtir. Serviksteki biyokimyasal bağ dokusu değişiklikleri genellikle uterus kasılmalarından önce gerçekleşir ve bu da servikal dilatasyona yol açar. Tüm bu olaylar, fetal membranların spontan açılması ile sonuçlanır. İnsan tekil gebeliğin ortalama süresi, son adet döneminin ilk gününden itibaren 280 gündür (40 hafta) (1). 37. gebelik haftasının tamamlanmasından önce gerçekleşen doğum erken doğum (ED) olarak tanımlanır ve perinatal mortalite ve morbiditenin birincil nedenidir (2). Aynı zamanda bebek ölümlerinin de en sık ikinci nedenidir (3). ED’u tetikleyen mekanizmalar hala net olarak açıklanamamakla birlikte, mekanik ve genetik faktörler, inflamatuvar yanıt, stres, enfeksiyon ve kanama sayılabilir (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde yılda 15 milyon ED ve erken doğuma bağlı 1 milyon bebek ölümü olduğu tahmin edilmektedir. Oranlar bölgelere ve ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte dünya genelinde ED yüzdesi yaklaşık %11 olarak bildirilmiştir (5). ED vakalarının yaklaşık yarısı spontan erken doğum (SED)’dan kaynaklanır. ED oranı farklı ırk, etnik grup ve coğrafi sınırlara göre değişiklik göstermektedir. Erken doğan bebekler; solunum yetmezliği, beslenme güçlüğü, nörolojik bozukluklar, serabral palsi, görme ve işitme kaybı, kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere bir çok risk altındadırlar (4-7).

Son zamanlarda araştırmacılar, ED’un altında yatan mekanizmaları anlamak için gen ve protein çalışmalarına odaklanmışlardır. Epidemiyolojik çalışmalar, ED ile genetik yatkınlığın ilişkili olduğunu öne sürmektedir (8). Miyometriyumun düz kas hücrelerinde bulunan beta-2 adrenerjik reseptör ($\beta 2$ -AR)’ler aktive olduğunda uterus kasılmasını inhibe eder. $\beta 2$ -AR polimorfizmleri, reseptör ekspresyonu ve ED arasındaki ilişki pek çok çalışmada ele alınmıştır. Bazı çalışmalarda $\beta 3$ -AR’lerin gebelerde, gebe olmayanlara kıyasla arttığı ve $\beta 3$ -AR agonistlerinin, $\beta 2$ -AR agonistlere kıyasla daha fazla miyometrial gevşetici etkinliği olduğu öne sürülmüştür (9, 10). Diğer β -AR’lerden farklı olarak $\beta 3$ -AR’ler sürekli agonist kaynaklı duyarsızlaştırmaya dirençlidirler (11). Ayrıca $\beta 3$ -AR’ler beyaz yağ dokusunda lipolizi ve kahverengi yağ dokusunda termojenezi uyardığı için obezite ve diyabet tedavisini de etkilemektedirler (12). ED’u başlatan nedenler arasında artmış miyometrial kasılma, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), gestasyonel diyabet (GDM), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserit (TG) seviyeleri sayılabilir (13, 14). Enerji metabolizması ve miyometrial

gevşemede önemli rolleri olan $\beta 3$ -AR'lerin ED'daki işlevi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca inflamasyon, immün sistem, insülin direnci, glikoz ve lipit metabolizması gibi kritik süreçlerde rolü olan C1q/tümör nekroz faktör ilişkili proteinler (CTRP) aile üyelerinin etkileri de bilinmemektedir.

Bu amaçla mevcut tez çalışmasında herhangi bir komplikasyonu olmayan ve ED yapan gebelerde, gebelik süresini tamamlamış kontrol grubuna kıyasla $\beta 3$ -AR düzeyini ve triptofan 64 arginin (Trp64Arg) gen frekansını belirlemeyi amaçladık. Ayrıca CTRP'ler ile kan lipit düzeyleri ve patolojik plasental değişiklikler arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erken Doğum

Erken doğum (ED), gebeliğin 20^{0/7}– 36^{6/7} haftaları arasında, servikste açılmaya yol açacak kuvvet ve sıklıkta uterus kasılmaları olarak tanımlanmaktadır. ED teşhisi genellikle; en az 2 cm'lik servikal açılma ve/veya incelmenin ilk prezentasyonun da (bebeğin, rahim ağzına en yakın olan bölümünde olması) eşlik ettiği, düzenli uterus kasılmaları değerlendirilerek yapılır. ED şüphesi ile kliniğe başvuran kadınların %10'undan azı, klinik başvurularından sonraki 7 gün içinde doğum yaptıkları bildirilmiştir (15, 16).

Erken doğum vakalarının yaklaşık %45'i spontan erken doğum (SED)'dan kaynaklanmaktadır. Diğer vakalarda ise maternal veya fetal komplikasyonların eşlik ettiği gözlenmektedir (4). SED, doğumun 20^{0/7} ile 37^{0/7} haftaları arasında spontan doğum eyleminin başlaması ve bu haftalarda membran yırtılması veya serviksin erken açılması (servikal yetmezlik) sonucu gerçekleşir (16). Bu şekilde erken doğan bebekler prematüre bebek olarak adlandırılmaktadır (6).

2.2. Erken Doğumun İnsidansı, Fetal Mortalite ve Morbidite

Erken doğum, dünya çapında yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir (7). ED insidansı özellikle son 15 yılda artış göstermiştir. SED oranı, önleyici tedbirlere rağmen, istikrarlı bir şekilde artmakta ve bu durum gelişmiş ülkelerde nispeten daha fazla görülmektedir (17). Dünya çapında, her yıl bebeklerin %11.1'i erken doğmaktadır (3). Türkiye'de, ED oranının %10-15 aralığında olduğu bildirilmiştir (18, 19).

Erken doğum eyleminin nedenleri tam olarak aydınlatılmamış olsa da, yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %70'inden ve bebek ölümlerinin %36'sından ve çocuklarda görülen nörolojik hastalıkların %25-50'sinden sorumludur (20-22). 2020 yılında 13.4 milyon ED meydana gelmiştir bu %10'dan fazla bir orandır. 2019 yılında yaklaşık 900.000 bebek ED komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybetmiştir (23).

Erken doğan bebeklerin, uzun süre hastanede bakım alması gerekmektedir. Prematüre bebekler; solunum güçlüğü, nörogelişimsel bozukluklar, nekrotizan enterokolit, beslenme güçlüğü, körlük, sağırılık ve intraventriküler kanama dahil olmak üzere birçok ciddi risk altındadırlar. Prematüre bebekler, zamanında doğan bebeklere

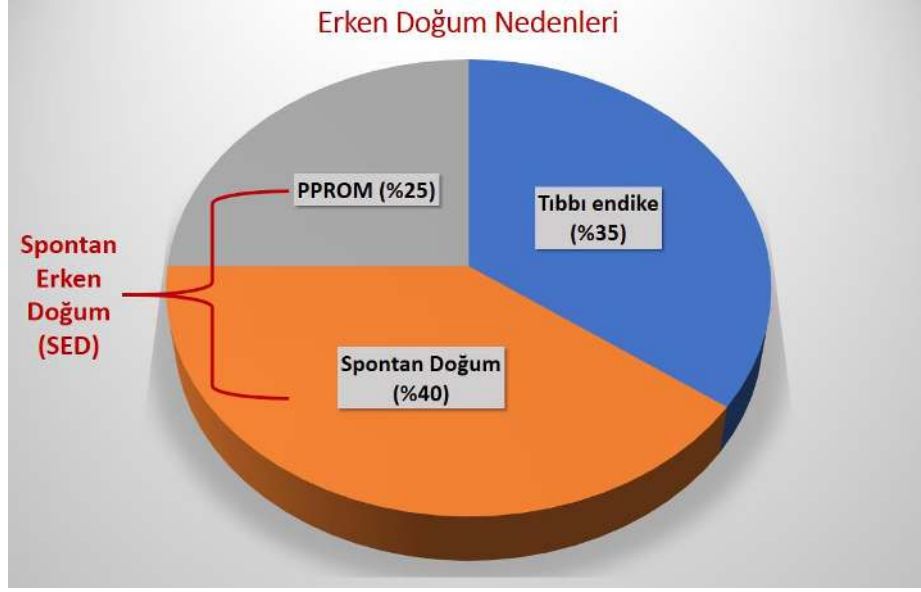
kıyasla hem yenidoğan döneminde hem de beş yaşına kadar olan sürede daha yüksek ölüm riskine sahiptirler (24, 25). Bu nedenle, prematüre bebeklerin sağlık ihtiyaçları; hem aile hem de toplum için kapsamlı ve çoğunlukla ömür boyu sürebilir sonuçları olan önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturur.

2.3. Erken Doğumun Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Gebelik haftasına göre doğan bebekler 4 alt gruba ayrılır. ED'ların yaklaşık %5'i 28 haftadan küçüktür (aşırı prematüre), %15'i 28-31. haftalarda doğar (ciddi prematüre), %20'si 32-33. haftalarda (orta prematüre) ve %60-70'i 34-36. haftalarda (yakın dönem) dünyaya gelir (4, 26). ED oranı ırksal ve etnik farklılıklara göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik ve ED'un yönetimi gibi faktörler de bu oranları etkilemektedir. En yüksek ED oranının Güney Asya'da (%13.2) (en yüksek Bangladeş'te %16.2) olduğu ve Yunanistan'da %11.6, Amerikada %10 civarında olduğu bildirilmiştir (23). Anne, bebek ve toplum sağlığı için önem taşıyan ED oranı ülkemizde ortalama %12 civarındayken, İskandinav ve Baltık ülkeleri gibi diğer bölgelerde bu oran %5-7'dir (19, 27). ED'a yol açan nedenler aşağıdaki 3 ana başlık altında toplanabilir.

1. Maternal veya fetal endikasyonlar nedeniyle başlayan doğum
2. Membranların sağlam olduğu SED
3. Preterm erken membran rüptürünün (PPROM) meydana gelmesiyle gerçekleşen doğum (28).

Erken doğumların yaklaşık %30-35'i endikedir, %40-45'i spontan ve %25-30'u PPRM'dan kaynaklanır. Spontan doğum ve PPRM'u takip eden doğumlar birlikte SED olarak adlandırılır (Şekil 2.1). ED nedenleri etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Beyaz kadınlarda SED'e en sık ED neden olurken, siyah kadınlarda SED en çok PPRM'dan kaynaklanır (13).



Şekil 2.1. Erken doğumun nedenleri (13).

Spontan erken doğumların patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar tam olarak belirlenmemiş olsa da aşağıda bahsedilen 4 ana nedenin servikte kısalmaya neden olarak SED’u başlattığı bilinmektedir.

1. Maternal/fetal stres nedeniyle maternal veya fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın erken aktivasyonu (%30)
2. Enfeksiyon/inflamasyon (%40)
3. Dekolman/desidual kanama (%20)
4. Uterusta mekanik gerilme (%10) (19).

2.4. Erken Doğumun Risk Faktörleri

Tekil gebelikler için; ED öyküsü, 22-24. haftalar arasında servikal uzunluğun 25 mm’den kısa olması ve PPRM tanısı en önemli risk faktörlerindendir. SED için bilinen risk faktörleri arasında siyah ırk, düşük maternal vücut kitle indeksi, komorbiditeler, ve artmış fetal fibronektin konsantrasyonu sayılabilir (4, 29). Daha önce ED yapmış olmak sonraki gebeliklerde SED riskini %30 oranında arttırır (30, 31). ED’un anne ve mevcut gebelik özelliklerine bağlı risk faktörleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Erken doğum için risk faktörleri (19).

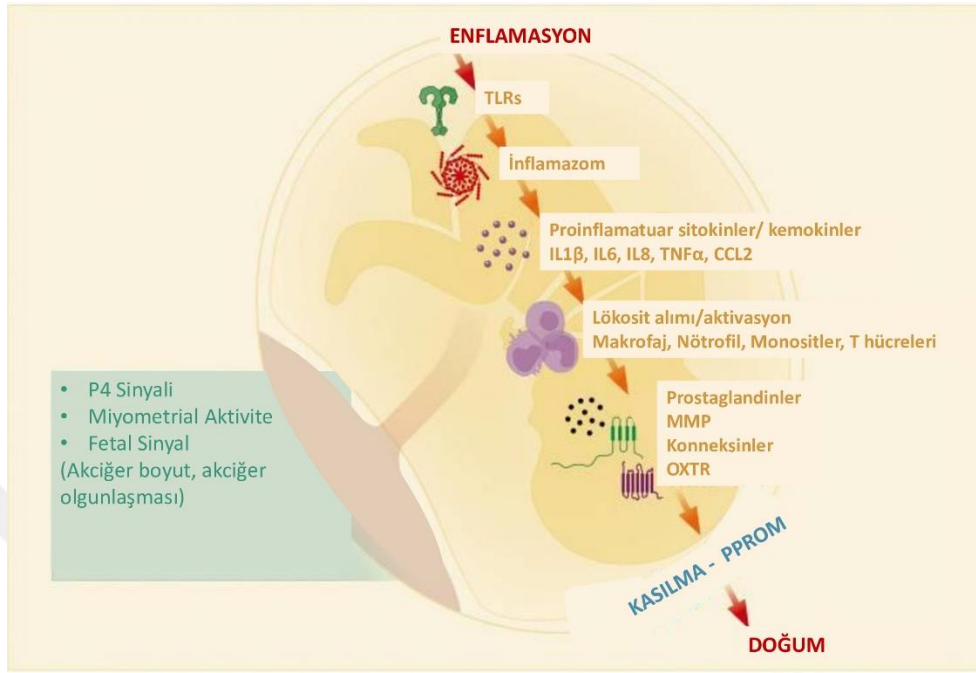
Anneye Ait Özellikler ve Gebelik Öyküsü	Mevcut Gebelik Özellikleri
Gebelik yaşının 35 ve daha büyük olması	Gebelikte anemi
Gebelik yaşının 18 ve daha küçük olması	Kanama
İki gebelik arasında 6 aydan kısa süre olması	<i>İn vitro</i> fertilizasyon gebelikleri
Düşük öyküsü	Çoğul gebelikler
Erken doğumla sonuçlanmış ikiz gebelik öyküsü	Plasental yetmezlik
Annenin erken doğmuş olması	Plasentanın rahim ağzını ve doğum yolunu kapatması
Kronik böbrek veya karaciğer hastalığı	Birinci trimesterde ikizlerden birinin kaybı
Sigara kullanımı	Amnion sıvısının normalden fazla olması
Uterin anomalileri	Amnion sıvısının normalden az olması
Geçirilmiş servikal operasyonlar	Enfeksiyonlar
Endoservikal polip	Erken doğum eylemi
Vajinal florada değişiklikler	32 haftadan önce serviks uzunluğunun 25 mm'den kısa olması
Düşük sosyoekonomik düzey	
Yetersiz beslenme	
Gebelik öncesi 50 kg altında olmak	
Maternal stres	

2.4.1. İnflamasyon

Spontan erken doğumun bilinen en önemli nedeni enfeksiyonlar ve inflamasyondur. ED için sıralanan risk faktörlerinin çoğu sistemik inflamasyonun artmasına neden olan faktörlerdir (32).

Gebelikte, fetal-maternal arabirimdeki immün ve endotelial hücrelerde bulunan toll benzeri reseptörler (TLR), inflamasyon sırasında bir dizi hasar-ilişkili moleküler modeller (DAMPs) ve patojen-ilişkili moleküler modeller (PAMPs) aracılığıyla aktive edilir. TLR aktivasyonu pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar. Bu da makrofajlar, monositler, nötrofiller ve T hücreleri gibi pro-inflamatuar lökositlerin desidua, plasenta ve amniyotik boşluğa daha fazla toplanmasına neden olur. Bağışıklık hücrelerinin amniyotik boşluğa akını, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi enflamatuar araçların üretimini indüklediği için doğumun başlangıcı için oldukça önemlidir. NF- κ B; prostaglandin F $_{2\alpha}$ reseptörü (PGF $_{2\alpha}$), konneksin 43 (Cx43), oksitosin reseptörü (OXTR) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi uterus kasılmasına neden olan

aracılarla doğrudan ilişkili olduğu için doğuma yol açan inflamatuvar yanıtta önemli role sahiptirler (Şekil 2.2) (33-35).



Şekil 2.2. Doğumun başlamasında inflamasyonun hücresel etkileri (35).

Ayrıca enfeksiyona veya diğer inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak salınan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler, servikal olgunlaşma ve uterus kasılmalarında rol oynadığı bilinen prostaglandin E2 (PGE2) olmak üzere prostaglandinlerin üretimini uyarabilirler. Sonuç olarak özellikle enfeksiyona bağlı oluşan inflamasyon, ED ve SED'in başlamasında kritik bir role sahiptir (33, 36). Aşırı artmış enflamatuvar yanıtı açan genetik polimorfizmler de artmış ED riski ile ilişkilidir (37).

2.4.2. Genetik Faktörler

Erken doğumda ve SED'da genetik faktörlerin önemli bir role sahip olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (8). Annenin ilk hamileliğinde ED yapması sonraki hamileliklerinde de tekrarlayan ED yapma olasılığını artırır. Aynı şekilde, annenin daha önce yaptığı ED'lerin sayısı arttıkça da ED riski artar; en son doğumun gebelik haftası, en belirleyici olanıdır (38). Eğer bir kadının kendisi de erken doğmuşsa, ED yapma riski yüksektir. Anne adayının doğduğu gebelik haftası azaldıkça ED yapma riski artar (39). ED yapmış bir kadının kızı ve/veya kız kardeşi de prematüre bebek sahibi olma riski taşır. Ancak bu yatkınlık erken doğan erkekler için geçerli değildir (40). İkizlerde yapılan

çalışmalar, ED riskinin %17-40 oranında genetiksel özelliklerden dolayı ikiz kardeşlerde benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca gen polimorfizmleri, SED ile ilişkilendirilmiştir (41).

Erken doğumun ırksal yatkınlıkla da ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Literatürde bildirilen ED insidansları, ülkeler arasında ve ayrıca ülkeler içindeki etnik gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (42). Siyah kadınlar, sosyal ve ekonomik değişkenlerden bağımsız olarak beyaz kadınlara kıyasla daha fazla ED oranına sahiptir (43). Bununla birlikte, ırklar ve etnik gruplar aynı çevresel faktörlerden (toksinlere maruz kalma, yaşam koşulları, diyet, sigara içme vs.) etkilendiğinden, ED üzerinde çevresel faktörlerin de etkisi bulunmaktadır (44).

2.5. Erken Doğumun Önlenmesi

Tarihsel olarak, ED riski olan kadınlarda erken doğumları önlemek için yatak istirahati ve hidrasyon önerilmektedir. Ancak bu önerilerin etkinliğine dair kanıtlar yetersizdir (45). Hamileliği uzatmak için uygulanan ilaç tedavileri; rahim içi bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmek için antibiyotikleri ve uterus kasılmalarını inhibe etmek için tokolitik ilaçların kullanımını içermektedir. Betamimetikler, kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin), prostaglandin sentetaz inhibitörleri ve magnezyum sülfat yaygın olarak kullanılan tokolitiklerdir. Bir beta-2 reseptör (β_2 -AR) agonisti ve tokolitik ajan olan ritodrinin ED’da kullanımı son zamanlarda önerilmemektedir. Ritodrinin etkinliğinin sınırlı olması, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi yan etkilerin gözlenmesi kullanımını sınırlandırmaktadır (46). Ritodrinin her ne kadar tokolitik etkilerinden β_2 -agonist aktivitesi sorumlu olsada, önemli β_1 -adrenerjik etkileri de bulunmaktadır ve bu durum yan etkilerinin çoğundan sorumludur. β_2 -adrenerjik aktivite vazodilatasyona, hipotansiyona ve hiperglisemiye neden olabilir (47). Nifedipin, betamimetikler ve magnezyum sülfata göre önemli ölçüde daha az maternal yan etkiye sahiptir. ED’un önlenmesi ve yönetiminin amacı, yenidoğan morbidite ve mortalitesini azaltmaktır (48). Ancak mevcut tedaviler hem etkili hem güvenlik açısından yeterli değildir. Bu nedenle yeni terapötik yaklaşımlara gereksinim duyulmaktadır.

Fetal akciğerlerin ve diğer gelişmekte olan organların olgunlaşması için antenatal kortikosteroidler kullanılmaktadır. Antenatal kortikosteroid tedavisinin neonatal mortaliteyi, neonatal solunum sıkıntısı sendromu, intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit riskini azalttığı gözlenmiştir. Fetal nöron hasarına karşı magnezyum sülfat

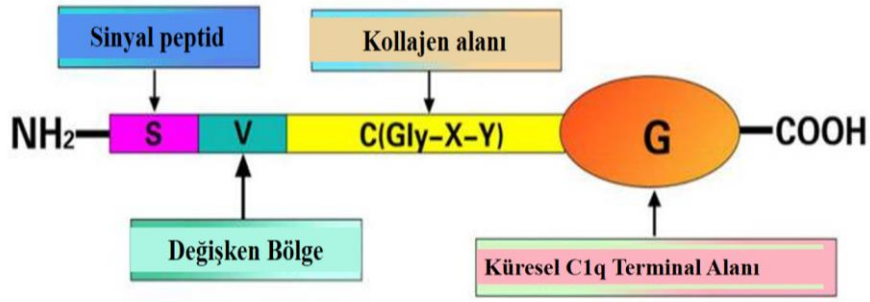
kullanılmaktadır. Bu terapötik ajanlar neonatal komplikasyonların iyileşmesine katkı sağlayabilir (16, 48).

2.6. Erken Doğum ile Kan Lipit Düzeyleri Arasındaki İlişki

Gebelikte, lipit ve karbonhidrat metabolizması değişmektedir. Bu metabolik değişiklikler fetüsün yeterli büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan bir adaptasyon sürecidir (49). Gebeliğin erken dönemlerinde açlık kan glikoz seviyeleri ve plazma amino asit düzeyleri azalırken, plazma serbest yağ asitlerinde ve ketogeneizde artış gözlenir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hepatik insülin duyarlılığının azalması, normal fetal gelişim ve hayatta kalma için gerekli olan karbonhidrat, lipit ve amino asit metabolizmasında uygun değişikliklerin meydana gelmesinde önemli bir rol oynar (49, 50). Kolesterol, gelişmekte olan dokulardaki hücrelerin bir bileşeni, progesteron ve östradioller dahil olmak üzere gebeliğin sürdürülmesinde rol oynayan steroid hormonlarının öncüsüdür (50). Diyetten bağımsız olarak gebeliğin son dönemlerinde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), toplam kolesterol (TC) ve trigliseritler (TG) dahil olmak üzere dolaşımdaki lipitler artar ve en fazla artış trigliseritlerde gözlenir (49). Lipit düzeylerindeki bu artış hamilelik sırasında önemli bir rol oynar; ancak yüksek lipit seviyeleri, fetal komplikasyon riskini arttırabilir (51). Bu nedenle kolesterol düzeyleri ile gebeliğin nasıl sonuçlandığı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Artan lipit düzeyleri ve ED arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar nedeniyle kesin bir kanıya varılamamıştır (52, 53).

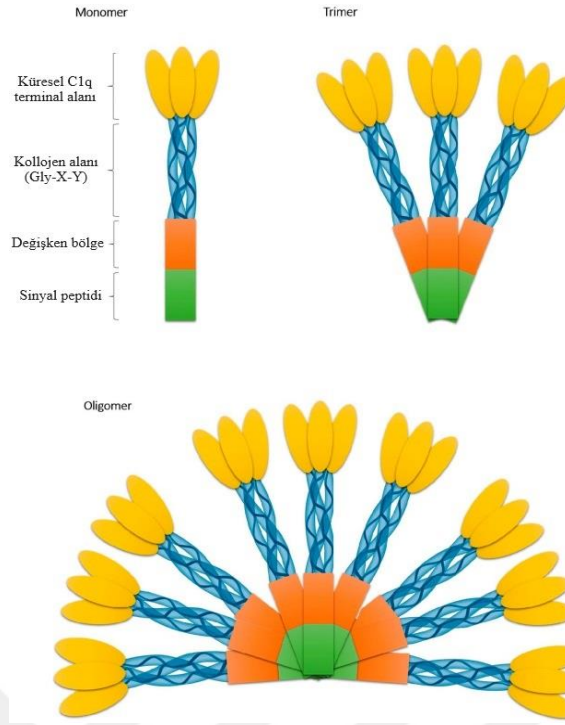
2.7. C1q/Tümör Nekroz Faktör İlişkili Proteinler

Yapılan çalışmalar, β 3-AR geninin adipokinlerin (54, 55) ve plazma lipitlerinin (56, 57) ekspresyon seviyelerini düzenleyebileceğini bildirmiştir. Ayrıca, Trp64Arg polimorfizminin, Pima Kızılderililerinde ve batılı obez hastalarda obezite ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (58,59). β 3-AR geni adipokinlerin ve lipitlerin plazma düzeylerini etkilemektedir (60, 61). Adipoz doku, adipokinler adı verilen biyoaktif moleküller üreterek vücut homeostazını sağlayan aktif bir endokrin organdır. Adiponektin en iyi bilinen adipokinlerden biridir ve çeşitli sistemlerde bir dizi önemli rol oynar (62). Kompleman C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili proteinler (CTRP), yüksek oranda korunmuş adiponektin ailesinin üyeleridir ve bu proteinlerin tümü, bir sinyal peptidi, kısa bir değişken bölge, bir kollajen alanı ve bir globüler C1q alandan oluşur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili proteinlerin yapısı (63).

Kompleman C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein ailesi 15 üyeden oluşur (64). Adiponektin globüler alanının kristal yapısı, tümör nekroz faktörü α 'nın (TNF- α) üç boyutlu yapısına oldukça benzerdir (65). İlk defa Wong ve ark., tarafından 2004 yılında tanımlanan CTRP ailesi, kan lipid düzeylerinin düzenlenmesi, insülin duyarlılığı ve anti-inflamatuar süreçlerde görev alır (66-69). CTRP'ler hem kemirgenlerde hem de insanlarda yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası ve kalp gibi merkezi ve periferik dokularda yaygın olarak salgılanmaktadırlar. CTRP'ler, metabolik organlarda insülin duyarlılığının ve yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesinde yer almaktadırlar (70). CTRP'lerin işlev bozukluğu; obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), yağlı karaciğer ve polikistik over sendromu (PKOS) gibi metabolik anormallikler ile ilişkili bulunmuştur (71). CTRP'ler inflamasyon, otoimmünite, hücre farklılaşması, apoptoz ile ilişkili olmasının yanı sıra (72) ayrıca sepsis (73), preeklampsi (74), majör KVH (75), kanser (63) ve insüline dirençli obezite (72) ile de ilişkilendirilmişlerdir. CTRP aile üyeleri monomer, trimer veya oligomer yapısına sahiptirler (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. CTRP ailesinin yapısı (76).

2.7.1. C1q/Tümör Nekroz Faktör İlişkili Proteinler ile Erken Doğum Arasındaki İlişki

Komplement C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili proteinler, ortak bir TNF- α benzeri küresel alan ile karakterize edilen bir protein ailesidir (64). CTRP'lerin glikoz ve lipid metabolizması, insülin sinyali ve inflamasyonla ilgili sinyal yollarının düzenlenmesindeki olası rolleri birçok hastalığın fizyopatolojisinin araştırılmasında odak noktası haline getirmiştir (77).

Komplement C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein 1, tipik olarak adipoz dokunun stromal-vasküler hücrelerinde bulunan 35 KDa salgılanan bir glikoproteindir. CTRP-1, esas olarak adipoz dokudaki stromal vasküler hücreler tarafından sentezlenir ve glikoz kullanımını düzenler, yağ asidi oksidasyonunu uyarır, anti-inflamatuar etkiler gösterir ve trombosit agregasyonunu baskılar. Yapılan çalışmalar, CTRP-1'in pleiotropik etkileri nedeniyle metabolik (78), kardiyovasküler (79) ve inflammatuar hastalıklarda (80) önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (81). Bununla birlikte; plasenta, karaciğer, kas, böbrek, yumurtalık ve prostat dokularında da bulunmaktadır. CTRP1, plazma zarına glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) translokasyonunu indükleyerek ve adenosin monofosfat ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) sinyal yolunu aktive ederek glikoz alımını teşvik eder ve aynı zamanda glikolizi indükleyerek enerji tüketimini de artırır. Böylece glikoz

kullanımını iyileştirir (78). CTRP1, asetil-CoA karboksilazın (ACC) fosforilasyonunu ve inaktivasyonunu düzenleyerek yağ asidi oksidasyonunu da artırır (82). CTRP1 kaybı, enerji homeostazını bozabilir. Bu bilinen özelliklerine rağmen, ED ve CTRP-1'in fizyolojik ilişkisini aydınlatan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Komplement C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein 3 ilk olarak 2001 yılında kondrojenik farklılaşmayı indüklemek için tedavi edilen C3H10T1/2 fare mezenkimal kök hücrelerinde keşfedilmiştir. Gelişmekte olan kıkırdakta CTRP3 ekspresyonunun saptanması nedeniyle kartonektin, kartusun veya CORS-26 olarak da bilinir (83). Karaciğer, iskelet kası, kemik ve vasküler düz kas hücreleri gibi çok çeşitli dokularda bulunan CTRP3, esas olarak yağ dokusu tarafından üretilir ve kana salgılanır. CTRP3, metabolizma ve enerji depolanmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (62). Son çalışmalarda, adiponektinin glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde ve dolayısıyla GDM patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (84). Bu yeni adipokin, glikoz seviyelerini düşürme, glukoneogenezi inhibe etme, anjiyogenezi ve anti-inflamasyonu artırma gibi çoklu metabolik etkilere neden olur (83).

Komplement C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein 4, yapısal olarak diğer alt tiplerden farklı olarak iki adet C1q küresel alana sahiptir. CTRP4; beyin, yağ ve kemik iliği kök hücrelerinde ve kanda tespit edilmiştir. CTRP4'ün glikoz ve lipid metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olduğu tahmin edilmektedir (85). CTRP4'ün fizyolojik işlevi diğer izoformlara kıyasla daha az tanımlanmış olsada, hayvan modeli çalışmaları ve *in vitro* araştırmalar, enerji homeostazını ve inflamatuvar yolları düzenlemede rolü olduğunu işaret etmektedir (86).

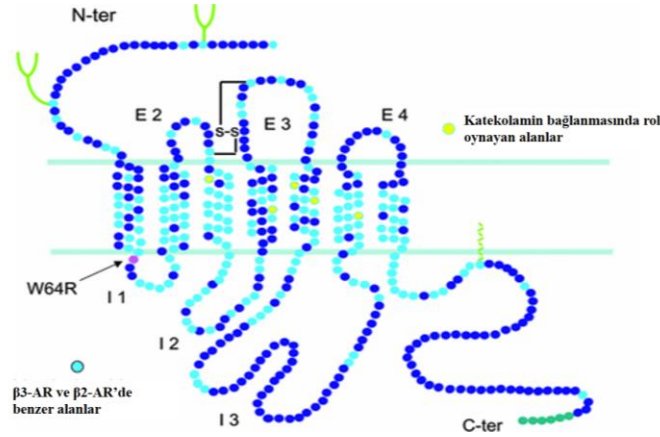
Komplement C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein ailesinin bir üyesi olan CTRP7, omurgalılar arasında farklı dokularda bulunan bir salgı proteindir. Bununla birlikte, ekspresyonu ve etkileri, dokular arasında farklılık göstermektedir. CTRP7; inflamasyonun, hücrel stresin, insülin duyarlılığının ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (87). CTRP7, metabolik sendrom (MetS), insülin direnci ve glikoz intoleransı ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, CTRP7'nin obezite ile ilişkili olduğunu ve çeşitli dokularda yaygın şekilde salgılandığını, en yüksek ekspresyonun ise yağ, kalp ve iskelet kasında olduğunu göstermiştir. Dolaşımdaki CTRP7 düzeylerinin obez bireylerde yüksek olduğu ve VKİ, glikoz, insülin ve insülin direnç indeksi gibi faktörlerle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, CTRP7 yağ dokusu inflamasyonu, hepatik stres ve oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (87-89).

Komplement C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein 9, 2009'daki keşfinden sonra tüm aile üyeleri arasında en çok ilgiyi çeken izotip olmuştur. CTRP9, %51 amino asit örtüşmesi içeren adiponektin ile en büyük benzerliğe sahiptir. CTRP9'un; iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu arasındaki iletişimi sağlayan bir adipokin olduğu bilinmektedir. CTRP9'un farelerde; açlık kan şekeri, insülin seviyelerinin ve kilo kaybının düzenlenmesini sağladığı gösterilmiştir. Serum CTRP9 seviyesi yaş, kan basıncı ve insülin direnci ile ilişkili, lipid profili ile ters orantılı ve serum toplam adiponektin seviyesi ile pozitif korelasyon göstermiştir (90). Güncel çalışmalar, hem CTRP3 hem de CTRP9'un insülin duyarlılığını değiştirerek lipid metabolizmasını düzenlediğini göstermiştir. CTRP9, vasküler ve kardiyak koruyucu etkileri de bulunan, fonksiyonları henüz tam olarak anlaşılamamış glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilen, antiinflamatuvar etkiye sahip bir adipositokindir (91). CTRP süper ailesinin bu iki yeni üyesi, bazı hastalıklarda önemli hedefler haline gelmişlerdir (62).

Komplement C1q tümör nekroz faktörü ile ilişkili proteinlerin ED mekanizmasındaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. ED'da çeşitli immün, inflamatuvar faktörlerin, glikoz ve lipid metabolizmasının rol oynadığı bilinmekle birlikte, CTRP'lerin bu süreçteki spesifik rolü bilinmemektedir. Ayrıca, CTRP'lerin ED mekanizmasındaki rolünü doğrudan gösteren çalışmalar da mevcut değildir.

2.8. Beta Adrenerjik Reseptörler

β -adrenerjik reseptörlerin (β -AR), β 1 ve β 2 alt tipleri olarak iki grupta sınıflandırılmasından kısa bir süre sonra, bazı β -AR aracılı yanıtların farmakolojik profilinin bu iki alt tipten hiçbirine uymadığı farkedilmiştir (92). Daha sonra, üçüncü bir alt tip olan β 3-AR'nin varlığı, 1989'da keşfedilmiştir (93). β 3-AR geni, β 1- ve β 2-AR gibi yedi transmembran alanı ile karakterizedir ve G-proteine bağlı reseptör ailesine aittir. 408 amino asitten oluşan bu peptid zinciri hücre içi ve üç hücre dışı döngüye sahiptir. β 3-AR'nin N-terminal bölgesi hücre dışı ve glikozile edilmişken, C-terminal bölgesi hücre içidir. β 1-AR ve β 2-AR'nin aksine, protein kinaz A (PKA) ve β -adrenerjik reseptör kinaz (β ARK) tarafından fosforilasyon bölgeleri yoktur, dolayısıyla β 3-AR desensitizasyona karşı nispeten daha dirençlidir (Şekil 2.5.) β 3-AR; α 1A, α 1B, α 1D, α 2A, α 2B, α 2C alt gruplarını içerir (94-96).



Şekil 2.5. β 3- Adrenerjik reseptörün yapısı (96)

İlk olarak, beyaz yağ dokusunda ve kahverengi yağ dokusunda lipoliz ve termojenezi uyardığı keşfedilmiştir (93). Bu nedenle, β 3-AR'ün keşfinden sonraki ilk yıllarda antiobezite ve antidiyabetik etkileri araştırılmıştır. Ancak tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir (97). β 3-AR'ün farklı dokularda ekspresyonuna, sinyal yollarına ve aracılık ettiği çeşitli işlevlere ilişkin pekçok çalışma yapılmıştır. β 3-AR'ün yakın zamanda, idrar konsantrasyonunu artırma (98), yağ kütesini azaltma (99) ve inflamatuvar süreçlerde (100) yer aldığı bildirilmiştir. Ancak β 3-AR, beta-adrenerjik alt ailesinin çalışmalara en az konu olan izotipidir. Uygun hayvan ve hücrel modellerin bulunamaması ve türler arası farklılıklar nedeniyle uzun süredir üzerinde çalışılmamış bir izotiptir. Ancak, son otuz yılda konuyla ilgili önemli çalışmalar yapılmış ve β 3-AR'nün fizyolojisi kısmen aydınlatılmıştır. Son yıllarda β 3-AR, yeni farmakolojik araştırmalar için ilgi çekici bir hedef haline gelmiştir. Metabolik, kardiyovasküler, üriner ve göz hastalıkları dahil olmak üzere pekçok klinik çalışmaya konu olmuştur (101). β 3-AR; beyin, retina, myokard, mesane, prostat ve kan damarları gibi dokularda mevcuttur. Aşırı aktif mesane, iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon veya depresyon tedavisi için yeni bir terapötik hedef haline gelmiştir (97, 102, 103). β 3-AR'ler ayrıca hipotalamusta ve beyin sapı gibi alanlarda da bulunurlar (104).

İnsan β 3 reseptör geni, kromozom 8'de (8p12-8p11.1) lokalize olmuştur (104, 105). β 3-AR geninin 64. pozisyonunda, memelilerin çoğunda bulunan triptofanın arginine dönüşmesini sağlayan bir polimorfizm bulunmuştur. Bu mutasyon, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (105). β 3-AR'ler, insanlarda visceral yağda (karın yağı) salgılanırlar ve lipolizin artışından ve serbest yağ asitlerinin portal vene geçişinden sorumlu tutulurlar (60). Visceral yağ, subkutan yağdan metabolik olarak daha aktiftir ve insülin direnci ile ilişkilidir. Deri altı yağ ile karşılaştırıldığında, visceral yağdaki lipoliz

ve katekolamin uyarısına daha duyarlıdır, ancak insülin inhibisyonuna daha az duyarlıdır (105). Ekspresyonu hem mRNA hem de protein düzeylerinde gerçekleşir ve aktivasyonu çeşitli hücresel yolların aktivasyonuna bağlıdır (106, 107). Lipoliz ve termojenez aracılık eden β 3-AR, kemirgenlerin hem beyaz yağ dokusunda hem de kahverengi yağ dokusunda yüksek düzeylerde ekspre edilir (108). β 3-AR'ün en yaygın rastlanan genetik varyantı Trp64Arg, HDL-C, LDL-C ve glikoz toleransı gibi bazı metabolik belirteçlerle pozitif korelasyon göstermiştir (109, 110). Meme (111), endometrium (112) ve safra kesesi kanserine (113) duyarlılıkta artış ile ilişkili bulunmuştur.

2.8.1. Beta-3 Adrenerjik Reseptörlerin Erken Doğum ile İlişkisi

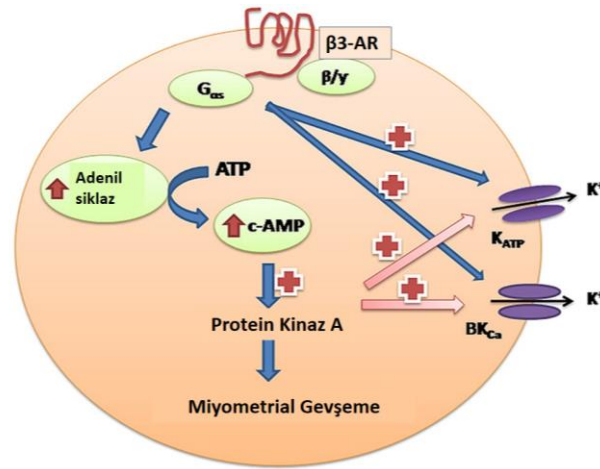
Beta3-AR ekspresyonu, insan ve fare miyometriyumu arasında büyük farklılıklar gösterir. Ayrıca β 3-AR; plasenta, overler ve miyometriyumda yüksek oranda bulunur (göreceli ifade seviyesi: plasenta = mesane > aort > over > myometrium) (9, 114, 115) β 3-adrenerjik reseptörlerin overler, plasenta ve fallop tüpleri gibi dokulardaki rolü belirsizliğini korusa da, yakın dönemde Bardou ve ark. β 3-AR'nin insan miyometriyumunda varlığını göstermişlerdir. Seçici bir agonistle uyarılmasının, bir Gs protein eşleşmesi yoluyla cAMP'ye bağlı bir gevşemeyi indükleyebildiği önerilmiştir (115, 116). Rouget ve ark. insan miyometriyumunda baskın beta-adrenoseptör alt tipinin β 3-AR olduğunu ve gebelikte reseptör miktarının arttığını öne sürmüşlerdir (9). Ayrıca, β 3-AR stimülasyonunun miyometrial hücre apoptozu ve sitokin üretimini (TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi) inhibe ettiği öne sürülmüştür. β 3-AR stimülasyonunun insan miyometrial hücre proliferasyonunu indükleyebildiği, böylece hücreleri farklılaşmamış, kasılmayan bir fenotipte koruduğu da gösterilmiştir (117-119). Bu sonuçlar, ED'un yönetiminde β 3-AR ligandlarının kullanılabileceğini vurgulamaktadır.

İnflamasyonun ED'un düzenleyicilerinden biri olduğu bilinen bir gerçektir. Nitekim Hadi ve ark. yakın zamanda, β 3-AR stimülasyonunun, miyometrial biyopsilerde inflamasyonu azalttığını ve doza bağlı antioksidan etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Çalışma ayrıca, sağlıklı donörlerden elde edilen insan makrofajlarında β 3-AR varlığını ve antioksidan özelliklerini ilk kez bildirmektedir. Bu tür bulgular, ED eyleminin yönetiminde ve kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkisinde β 3-AR'ün potansiyel bir rolü olduğunu akla getirmektedir.

Ritodrin, β 2-adrenerjik reseptörünü uyararak uterus kasılmasını inhibe eder ve ilk saatler güçlü etki gösterir. Ancak reseptör desensitizasyonu sonucunda doğumu en fazla 48 saat geciktirilebilir. En önemli yan etkisi hem annede hem de bebekte ciddi

kardiyovasküler yan etkilere neden olmasıdır (120). Yetersiz etkinlik ve yan etkiler nedeniyle, son on yılda yapılan birçok araştırma, kalsiyum kanal blokerleri ve oksitosin antagonistleri gibi yeni ajanların geliştirilmesine odaklanmıştır (116, 121, 122). Beta adrenerjik reseptör aracılı miyometrial gevşeme ED'un geciktirilmesi için etkili bir yöntemdir. Bazı çalışmalar β 3-AR'lerin gebelerde, gebe olmayanlara kıyasla arttığını ve β 3-AR agonistlerinin, β 2 mimetiklerine kıyasla daha fazla miyometrial gevşetici etkinliği olduğunu ve β 3-AR'ün sürekli agonist kaynaklı duyarsızlaştırmaya dirençli olduğunu göstermektedir (116).

Beta-2 ve β 3 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, adenilat siklazin Gs aracılı aktivasyonu yoluyla hücre içi cAMP'yi artırarak hücre gevşemesine neden olur. Endojen veya eksojen nitratlar, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından miyometriyal hücreler içinde nitrik okside (NO) dönüştürülür. NO'nun etkisine, guanozin trifosfat varlığında siklik guanozin monofosfat (cGMP) üreten çözünür guanilat siklazin aktivasyonu aracılık eder. cGMP protein kinazları aktive ederek düz kas gevşemesine yol açar. Vazoaktif intestinal peptid ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid, cGMP konsantrasyonlarını artırarak rahim gevşetici etkiler gösterirler. Poliaminler kalsiyum antagonizmasına neden olurken, kortikotropin salgılatıcı hormon ve paratiroid hormonla ilişkili peptidler cAMP konsantrasyonlarını artırarak hücre gevşemesine neden olurlar. Sitozolik kalsiyum-ATPaz ve magnezyum-ATPaz enzimleri kalsiyumu $[Ca^{2+}]$ azaltarak rahim uyarıcı etki gösterirler (42). Sharma ve ark., miyometriyumda β 3-AR etkilerine hücre içi artmış cAMP'nin aracılık ettiğini ve tokolitik etkilerin indüklenmesinde K_{ATP} ve BK_{Ca} kanallarının aktivasyonun rol aldığını öne sürmüşlerdir (Şekil 2.6) (123).



Şekil 2.6. Miyometriyumda β 3-AR aracılı gevşeme (123).

2.8.2. Beta-3 Adrenerjik Reseptör Triptofan 64 Arginin Gen Polimorfizmi

Beta-3 adrenerjik reseptör geni, insan kromozomu 8'in (8p11.1–12) uzun kolunda bulunur ve iki ekzon bir intron içerir. Triptofan 64 arginin (Trp64Arg) polimorfizmi (T190C, W64R ve rs4994 olarak da bilinir), ekzon 1'de bulunan ve timin (T) yerine sitozin (C) ile yer değiştirmenin neden olduğu β 3-AR geninin tek fonksiyon mutasyonudur. β 3-AR'ünün en yaygın rastlanan genetik varyantı olan Trp64Arg, bazı metabolik belirteçlerle pozitif korelasyon göstermektedir. Önceki çalışmalar, β 3-AR geninin adipokinlerin (54, 55) ve plazma lipidlerinin (56, 57) ekspresyon seviyelerini düzenleyebileceğini bildirmiştir.

Fransız hastalarda ve Pima Kızılderililerinde yapılan ilk çalışmalarda, β 3-AR geninde Trp64Arg varyasyonu bildirilmiştir. Trp64Arg mutasyonuna bağlı olarak kilo alma eğiliminde artış ve T2DM başlangıcı gözlenmiştir (58, 61). Bu mutasyonun, Kafkas popülasyonunda yaklaşık %8-10, Japon popülasyonunda %20 ve Alaska Eskimolarında yaklaşık %40 sıklıkta meydana geldiği tespit edilmiştir (124). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde Trp64Arg ile T2DM arasında etnik kökene bağlı bir korelasyon tanımlanmıştır (125). Trp64Arg varlığının ayrıca sırasıyla Brezilya ve Japon hastalarda LDL-C (126) ve HDL-C birikimini ve kilo kaybına direnç gibi metabolik parametreleri de etkilediği bildirilmiştir (110,127). Ayrıca Trp64 polimorfizmi VKİ'ndeki artışla da ilişkili bulunmuştur (128). Yapılan bir çalışmada Suudi hasta grubunda, Trp64Arg'nin dislipidemi ve vücut ağırlığı artışı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (129).

β 3-AR, insan mesanesinde de önemli bir role sahiptir (130). 419 hastayı içeren bir çalışmanın meta-analizinde, polimorfizmin hem homozigot hem de heterozigot taşıyıcılarında aşırı aktif mesane (AAM) oluşumu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (131). Bununla birlikte, Trp64Arg ve metabolik değişiklikler arasındaki ilişki tartışmalıdır ve bazı çalışmalarda ikisi arasında hiçbir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (132). Örneğin, Teitsma ve ark. 1000'den fazla erkekten oluşan bir çalışma grubunda, Trp64Arg ile alt üriner sistem fonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (133). Ancak farklı bir çalışmada Trp64Arg alelinin AAM'li deneklerde (%57) olmayanlara (%23) göre anlamlı derecede daha sık olduğu bildirilmiştir (134). Bu iki çalışma arasındaki farklılıklar dahil etme kriterlerinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, Trp64Arg'ın klinik olarak reseptörün düşük fonksiyonel bir varyantını kodladığı ve muhtemelen azalmış mesane kompliansı ile ilişkili olduğu söylenebilir. Dolayısıyla, AAM gibi reseptörün aktive olduğu durumlarda polimorfizmin neden olduğu işlevsel değişiklikleri incelemek

önemlidir. Son yıllarda, β 3-AR polimorfizmi Trp64Arg, pozitif etnik kökene bağlı olarak ürat ve gutla aralarında korelasyon bulunmuştur (135).

Spontan erken doğumun mekanizması ve nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Mevcut tez çalışmasında miyometrial gevşeme, inflamasyon, lipit metabolizmasında rol oynayan ve ED için popüler hedeflerden biri haline gelen β 3-AR düzeylerini ve Trp64Arg gen frekansını SED yapan kadınlarda belirlemeyi amaçladık. Ayrıca serum LDL, HDL, TC ve TG değerleri ile yeni nesil adipokinlerden olan inflamatuvar süreçlerde, insülin direnci, glikoz ve lipit metabolizmasında rol oynayan CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 arasındaki ilişkiyi de aydınlatmayı amaçladık.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Gereçler

Araştırma kapsamında kullanılan kimyasallar, araç ve gereçler Tablo 3.1 ve Tablo 3.2’de yer almaktadır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Adı
BlasTaq™ 2X qPCR MasterMix
CTRP-1 ELISA kiti
CTRP-3 ELISA kiti
CTRP-4 ELISA kiti
CTRP-7 ELISA kiti
CTRP-9 ELISA kiti
Etanol
GADPH
HDL ELISA kiti
İzopropil alkol
Kloroform
LDL ELISA kiti
One Step RNA Reagent
OneScript Plus cDNA sentez kiti
Parafin
PCR MasterMix
TC ELISA kiti
TG ELISA kiti
Trizol

3.2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

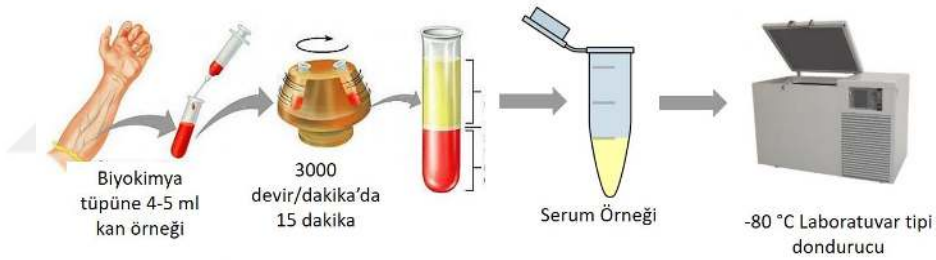
Tablo 3.2. Kullanılan araç ve gereçler

Mevcut Altyapı/Ekipman Türü,	Marka/Model
Buzdolabı	Arçelik
Deiyonize distile su cihazı	Baunstead
Derin dondurucu/-20°C	Arçelik
Derin dondurucu/-80°C	NÜVE
ELISA plak okuyucu	BioTek Synergy HTX Multimode Reader
Enzim-immünoassay plak yıkayıcı	Sorin Biomedica
Eppendorf tüp	Eppendorf microtubes
İnkübatör	NÜVE
Kapaklı doku takip kaseti	ISOLAB
Lam	ISOTEX
Manyetik karıştırıcı	Dottingen 7801
Mikro-hacim spektrofotometre (Nano-Drop)	Bio-Rad
Mikrosantrifüj	Hettich Universal 30 RF
Mikroskop	SopTop Instruments
Mikrotom bıçağı	Leica
Orbital çalkalayıcı	BOECO, PSU-2T
Otomatik örnekleyici	G 1313 A
Otomatik pipet	Rainin E4 XLS+, Eppendorf
Petri kabı	FIRATMED
Ph metre	Cyberscan pH 500
Santrifüj	YUDA 80-2A
Santrifüj	Hettich Universal 30 RF
Spektrofotometre	PG Instruments-T60
Terazi	Mettler H54, AT201
Vorteks	SCIOLOGEX-MX-S
Yazıcı	HP laser 1310

3.3. Yöntem

3.3.1. Numunelerin Toplanması

Çalışmada kullanılacak kan örnekleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ED yapmış gebelerden ve gebelik süresini tamamlamış gebelerden alındı. Klinik, ultrasonografik ve laboratuvar değerlerine bakılarak ED kriterlerine uygun 40 gebe ve normal gebelik süresini tamamlayan 40 sağlıklı gebeden örnekler toplandı. Rutin testler için kan verecek hastalardan, kan alma işlemini takiben damar yolu kapatılmadan (kateter çekilmeden) önce biyokimya tüpüne 4-5 ml kan örneği alındı. Toplanan kan örnekleri oda sıcaklığında 3000 devir/dakika'da 15 dakika santrifüjlenerek serum kısımları ayrıldı. Pipet yardımıyla bir ependorfa aktarılan serumlar -80 °C'de analiz gününe kadar saklandı (Şekil 3.1). Ayrıca her hastanın yaş, kilo, gebelik öncesi VKİ ve mevcut VKİ, ED haftası, servikal uzunluk, sigara kullanımı, doğum şekli ve laboratuvar sonuçları gibi demografik kayıtları alındı.



Şekil 3.1. Serum numunelerinin elde edilmesi ve saklanması

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.05.2022 tarihli ve 2022/43 numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ilkeleri uygulanmış ve her hastadan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-45 yaş aralığı
2. Tekil, canlı gebelik
3. Gebeliğin 24⁰. hafta ve 36⁶. hafta arasında intakt membranlı spontan preterm doğum eylemi (10 dakikada 3 kez servikal değişikliğe yol açan uterin kontraksiyonların varlığı) sonucunda ED yapan tüm gebeler
4. Normal obstetrik ve medikal öykü

5. VKİ <35 kg/m²

3.3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Çoğul gebelikler
2. İntrauterin fetal ölüm
3. Anormal karyotip ve fetal malformasyon
4. Plasenta dekolmanı, fetal distres, preterm prematür membran rüptürü, preeklampsi, plasenta previa, majör vajinal kanama gibi obstetrik komplikasyonların varlığı
5. Gestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, hipertiroid, astım ve KVH gibi eşlik eden maternal sistemik hastalık varlığı
6. Sigara/alkol/madde kullanımı

3.3.4. Serum Lipoprotein Düzeylerinin Belirlenmesi

LDL ve HDL düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi. İnsan HDL ve LDL antikorları ile önceden kaplanmış olan ELISA plaklarına numuneler eklendi. Böylece numune lipoproteinlerinin antikorlara bağlanması sağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş insan HDL ve LDL antikorları eklenip numunedeki HDL ve LDL'ye bağlanması sağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenip biyotinlenmiş HDL ve LDL antikoruna bağlanması sağlandı. Plaklar 37°C'de 1 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda bağlanmamış Streptavidin-HRP'yi uzaklaştırmak için 5 defa yıkama yapıldı. Yıkamış plaklara substrat A ve B solüsyonları eklenip, 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyon, substrat C çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de ölçüldü.

3.3.5. Serum Toplam Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi

Toplam kolesterol; serbest kolesterol ve kolesterol esterlerini içerir. Kolesterol esteri, kolesterol ve serbest yağ asidi üretmek üzere kolesterol esteraz tarafından hidrolize edilebilir. Kolesterol, Δ^4 -kolestenon ve hidrojen peroksit (H₂O₂) üretmek üzere kolesterol oksidaz tarafından oksitlenir. 4-aminoamilpiridin ve fenol varlığında, hidrojen peroksit peroksidazı katalize ederek benzokinon imin fenizonun kırmızı kinon bileşiklerini oluşturur. Üretilen kinonun renk derinliği, kolesterol içeriğiyle doğru orantılıdır. Standart ve numunenin absorbans değerleri 510 nm'de ELISA plak okuyucu ile ölçüldü ve numunedeki kolesterol içeriği hesaplandı.

3.3.6. Serum Trigliserit Düzeylerinin Belirlenmesi

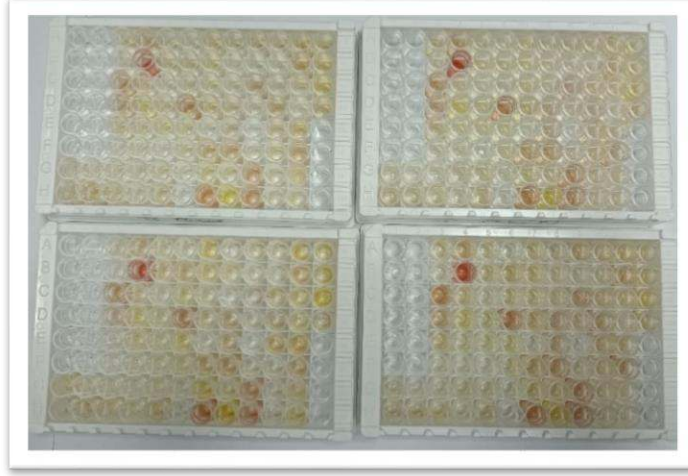
Trigliseritler, lipoprotein lipaz tarafından gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edilirler. Gliserol, gliserol kinazın (GK) katalizi altında gliserol-3-fosfat ve ADP üretir. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidazın (GPO) etkisi altında H_2O_2 üretir. 4-aminoantipirin ve fenol varlığında, H_2O_2 peroksidaz tarafından katalize edilerek TG içeriğiyle orantılı kinonlar üretilir. Absorbanslar 510 nm'de ELISA plak okuyucuda ölçüldü ve numunedeki trigliserit içeriği hesaplandı.

3.3.7. Serum CTRP Düzeylerinin Belirlenmesi

C1q tümör nekroz faktör ilişkili protein 1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi. İnsan CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 antikorları ile önceden kaplanmış olan ELISA plaklarına numuneler eklendi. Böylece numunedeki CTRP'ler ile CTRP antikorlarının bağlanması sağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş insan CTRP antikorları eklenip numunedeki CTRP'ye bağlanması sağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenip biyotinlenmiş CTRP antikoruna bağlanması sağlandı. Plaklar 37°C'de 1 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda bağlanmamış Streptavidin-HRP'yi uzaklaştırmak için 5 defa yıkama yapıldı. Yıkamış plaklara substrat A ve B solüsyonları eklenip, 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyon, substrat C çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de ölçüldü.



Şekil 3.2. ELISA plaklarına substrat ekleme işlemi



Şekil 3.3. Numuneler eklendikten sonra ELISA plaklarında gözlenen renk değişimi



Şekil 3.4. ELISA plaklarının otomatik yıkama işlemi



Şekil 3.5. Absorbansların ELISA plak okuyucuda okunması

3.3.8. Beta-3 Adrenerjik Reseptör Gen Düzeylerinin Belirlenmesi

Beta-3 adrenerjik reseptör geninin ekspresyon seviyesinin RT-PCR ile belirlenebilmesi için sırasıyla doku homojenizasyonu, mRNA izolasyonu, cDNA sentezi ve RT-PCR analizi gerçekleştirildi.

Doku Homojenizasyonu

Plasentadan alınan 100 mg doku örneği saf su ile yıkandı ve steril petri içerisine alındı. Doku üzerine 1 ml Trizol eklenerek steril bistüri ile parçalandı ve ependorf tüpe alındı.

mRNA İzolasyonu

mRNA izolasyonu One Step RNA Reagent protokolüne uygun olarak yapıldı. Protokole göre ependorf tüpte bulunan homojenat üzerine 200 µl kloroform eklendi ve pembe renk elde edilene kadar vortekslendi. Oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildikten sonra 4°C'de 11.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. RNA'nın bulunduğu üst faz alınarak steril ependorf tüplere aktarıldı ve üzerine 500 µl izopropil alkol eklenip alt üst edilerek oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyon sonrasında 4°C'de 11.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı atıldıktan sonra kalan pelletin üzerine 1 ml RNaz-DNaz içermeyen su ile hazırlanan %70'lik etanol eklenerek 4°C'de 8.800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı pipetle alınarak kalan pelletten etanolün uzaklaştırılması için ependorf tüpler kapakları açık olacak şekilde 15 dakika kurutmaya bırakıldı. Pellet üzerine 60 µl RNaz-DNaz içermeyen su eklenerek pipetaj yapıldı ve pellet tamamen çözdürüldü.

mRNA Konsantrasyonu ve Saflık Ölçümü

İzole edilen mRNA'nın konsantrasyonu ve saflığı Nanodrop cihazı ile ölçüldü. Nanodrop cihazı aracılığıyla ilk olarak 1 µl RNaz-DNaz içermeyen su pipetlenerek bilgisayar programı ile kör değeri alındı. Sonrasında sırasıyla izole edilen mRNA örneklerinden 1 µl alınarak 260 nm ve 280 nm'de ölçümler yapıldı. Ölçümler sonucunda mRNA için 260/280 oranında beklenen saflık değeri; yaklaşık 2.0 olarak kabul edildi. Her dokudan eşit miktarda (1.5 µg) alınması için mRNA konsantrasyon sonuçları hesaplandı.

cDNA Sentezi

İzole edilen mRNA'lardan, cDNA sentezi OneScript Plus cDNA sentez kiti kullanılarak üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirildi. Konsantrasyonlarına göre alınan mRNA hacimleri cDNA sentezi karışımları eklendikten

sonra son hacim 20 µl olacak şekilde RNaz-DNaz içermeyen su ile tamamlandı. Sonrasında 55°C’ de 15 dakika ve 85°C’de 5 dakika inkübe edildi. Sentezlenen cDNA’lar RT- PCR’da kullanılmak üzere -20°C’de muhafaza edildi.

RT- PCR Analizi

RT-PCR analizi sentezlenen cDNA örneklerinden BlasTaq 2X qPCR MasterMix kiti kullanılarak üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirildi. RT-PCR analizinde kullanılan β3-AR ve referans gen olan GAPDH primerleri custom olarak sentezlendi (Tablo 3.3) 0.5 mg doku örneği için kullanılan hacimler; BlasTaq 2X qPCR 10 µl, Primer 1 µl, cDNA 1 µl ve RNaz-DNaz içermeyen su 8 µl’dir. PCR çalışma protokolü ise enzim aktivasyonu için 95°C’de 3dk 1 döngü, denatürasyon için 95°C’de 15 sn 40 döngü ve 60°C’de 1dk 40 döngüdür. Trp64Arg (rs4994) varyasyonu β3-AR genine ait tek fonksiyon mutasyon olduğu için PCR ürünlerinin varlığına veya yokluğuna göre gen frekansı belirlendi.

Tablo 3.3. Primer gen dizilimi

Gen	Primer dizisi
<i>GAPDH</i>	F: GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG
	R: ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA
<i>β3-AR</i>	F: AGCCCAGGCTTTGCCAACGGC
	R: GGGACTCATTCTGAACAGAGGC

3.3.9. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için literatür ve kılavuzlardan yararlanılarak bir sınıflandırma sistemi oluşturuldu ve parametreler belirlendi. Bu parametreler; akut furnisit, koryoamniyonit, perivillöz fibrin birikimi, intravillöz fibrinoid birikimi, intravasküler tromboz, kalsifikasyon, enfaktüs, vasküler konjesyon ve hidropik dejenerasyondan oluşmaktadır. Her parametre; 0-yok, 1-hafif, 2- orta şiddette ve 3-şiddetli/yoğun şekilde derecelendirildi (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Histopatolojik bulguların derecelendirilmesi

Sınıflama	Derece
Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3

İnflamatuar yanıt iki kategoride ele alındı. Anne kaynaklı yanıt (maternal inflammatuar yanıt) amniyotik mebran ve plasenta da koryoamniyonit tanısıyla yani, değişen yoğunlukta nötrofil infiltrasyonu varlığıyla derecelendirildi. Buna göre; 0- yok, 1- koryon veya subkoryonik boşlukta nötrofil varlığı, 2- koryonik bağ doku, amniyon veya koryonik plakta nötrofil infiltrasyonu, 3- nötrofil değişik beraberinde nekrotizan koryoamniyonit görülmesi olarak belirlendi. Furnisit fetal inflamasyon yanıtı ifade eder ve 0- yok, 1- koryonik damarlar veya umbilikal vende nötrofil varlığına karşılık gelirken, 2- umbilikal arter duvarına nötrofil infiltrasyonu, 3- umbilikal damarları çevreleyen bantlar halinde organizasyon göstermesi ile tanımlandı (136, 137). Perivillöz fibrin birikiminin analizi Katzman sınıflandırmasından yararlanılarak yapıldı. Buna göre; 0- yok, 1- villuslarda %0-25 arasında fibrin birikimi, 2- villuslarda %25-50 arasında fibrin birikimi, 3- villuslarda %50 ve üzerinde fibrin birikimi ile tanımlandı (138). Bu parametrelere ek olarak, intravasküler tranboz; 0- yok, 1- fibrinöz vasküloz, vasküler endotelinin altında ödemli veya ödemsiz fokal fibrin birikimi, 2- intimal fibrin birikimi, kısmen fokal kalsifikasyon varlığı, 3- trombüs içinde fibroblast benzeri iğisi hücrelerin ortaya çıkmasıyla görülen parçalanmış kırmızı kan hücrelerinin löküler alanlara bölündüğü septasyon şeklinde tanımlandı ve derecelendirildi (139).

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama±standart sapma, ortanca (min-maks) ve sayı (yüzde) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde İki örneklem t-testi, Mann-Whitney U, Pearson Ki-Kare testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi ve Fisher Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve büyüklüğü için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Tanı için sınıflama performanslarının ve ilgili değişkenler için en uygun kesim noktalarının tespitinde ROC analizi uygulandı. Analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı. PCR verilerinin analizi GeneGlobe Data Analysis (Qiagen) programında 2^{-ΔΔCT} metodu kullanılarak yapıldı. Gen ekspresyonunun karşılaştırılmasında ilgili genlerin ekspresyon değerleri rölatif olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlılıklar Student t-test analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Demografik Özellikleri

Çalışmaya zamanında doğum yapmış olan 40 ve ED yapmış 40 gebe olmak üzere toplamda 80 kadın dahil edildi. Kontrol grubunun %96.88'i çalışma grubunun ise %28.13'ü beklometazon kullanmamıştır ve gruplar arasındaki ilaç kullanım oranındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubundaki kadınların %15.63'ünün bebeği yenidoğan yoğun bakımında kalırken, çalışma grubundaki ED yapan kadınların %81.25'inin bebeği yeni doğan yoğun bakımda tedavi edilmiştir ($p<0.001$). Yenidoğanların cinsiyetleri, ebeveynler arasındaki akrabalık, doğum şekli ve kullanılan diğer ilaçlar arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri ^a

Grup		Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p-değeri
		Yüzde (%)	Yüzde (%)	
Sigara	Kullanmıyor	93,75	87,50	0,672***
	Kullanıyor	6,25	12,50	
İlaç	Yok	93,75	93,75	0,572***
	Aspirin	0,00	3,13	
	DMAH	3,13	0,00	
	Progestan	3,13	3,13	
Akrabalık	Yok	93,75	90,63	1***
	Var	6,25	9,38	
Betametazon dozu	Yok	96,88	28,13	<0,001***
	İnkomplet kür	3,13	12,50	
	tam kür	0,00	59,38	
Doğum şekli	NVD	6,25	3,13	1,000***
	CS	93,75	96,88	
Yenidoğan cinsiyeti	Kız	56,25	53,13	1,000***
	Erkek	43,75	46,88	
Yenidoğan yoğun bakım kalış durumu	Hayır	84,38	18,75	<0,001***
	Evet	15,63	81,25	

^a Veriler % olarak sunulmuştur. *: İki örneklem t-testi; **: Mann-Whitney-U testi; ***: Kikare testi. (CS: Sezeryan doğum, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparinler, NVD: Normal spontan doğum,)

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Kontrol grubunun yaş ortalaması ile çalışma grubunun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Değişkenler üzerine kilo, boy, mevcut VKİ, gebelik sayısı, doğum ve düşük sayısının farklılığının etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Çalışma grubunda servikal uzunluk azalmış olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır. Gruplar arasında hemoglobin (HGB), trombosit (PLT), aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeri arasında da anlamlı bir fark yoktur.

Çalışma grubunda gebelik öncesi kilo ($p=0.020$), gebelik öncesi VKİ ($p=0.007$) ve gebelik aralığı ($p=0.011$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Doğum haftası ve bebeğin doğum kilosu kontrole kıyasla çalışma grubunda daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışma grubunda CTRP3 ($p=0.026$) ve TC ($p=0.045$) düzeylerinde anlamlı bir azalma, CTRP4 ($p=0.040$) ve LDL seviyelerinde ($p=0.046$) ise anlamlı bir artış görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması ^a

	Gruplar				
	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Mak)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Mak)	
Yaş	28.41±5.43	28.5 (20-41)	31.38±6.64	31 (18-43)	0.061*
Kilo	73.88±9.93	74 (56-88)	78.56±13.33	80 (48-120)	0.168*
Boy	162.09±4.31	163 (153-170)	160.34±5.4	160 (150-176)	0.061*
VKİ	28.16±3.94	28.21 (21.19-34.89)	30.65±5.58	31.05 (19.98-46.88)	0.050*
Gebelik öncesi kilo	61.22±10.61	65 (43-80)	68.28±10.96	69 (41-92)	0.020*
Gebelik öncesi VKİ	23.32±4.06	23.88 (16.26-30.43)	26.6±4.37	26.29 (17.07-35.16)	0.007*
Gebelik sayısı	1.84±1.25	1 (1-6)	2.5±1.63	2 (1-8)	0.058*
Doğum sayısı	0.75±1.14	0 (0-5)	0.94±0.95	1 (0-3)	0.235*
Düşük sayısı	0.13±0.42	0 (0-2)	0.56±1.37	0 (0-7)	0.055*
Gebelik aralığı (Yıl)	1±1.67	0 (0-7)	2.72±3.09	2 (0-11)	0.011*
Servikal uzunluk (mm)	29.56±6.23	28 (20-40)	24.38±11.76	28.5 (2-45)	0.174*

HGB	11.58±1.13	11.6 (9.2-13.4)	15.06±17.57	12.05 (8.6-111)	0.202**
PLT	238.28±98.2	214 (140-646)	222.81±68.92	229.5 (100-375)	0.893**
AST	19.09±4.64	18 (13-36)	23.59±11.25	19.5 (9-61)	0.153**
ALT	13.25±7.23	12 (4-45)	16.97±10.77	12.5 (5-53)	0.143**
LDH	210.97±58.99	200 (64-359)	249.41±97.34	226.5 (131-541)	0.151**
Doğum haftası	39±1.11	39 (37-41)	32.19±3.16	34 (24-36)	<0.001**
Doğum kilosu	3256.56±376.27	3350 (2570-3840)	1926.78±725.68	1855 (680-3210)	<0.001*
Kordon Ph	7.32±0.07	7.33 (7.1-7.46)	7.32±0.08	7.34 (7.06-7.46)	0.979**
Kordon Baz Eksisi	-5.09±3.07	-5.35 (-10.4-6.4)	-6.42±3.97	-5.5 (-15.3--0.1)	0.409**
HDL	1.88±0.62	1.69 (1.03-3.42)	1.72±0.42	1.63 (1.08-3.21)	0.519**
LDL	2.32±1.06	2.16 (0.93-4.86)	2.74±1.02	2.79 (0.87-5.4)	0.046**
TG	2.04±0.95	2 (0.33-4.06)	2.56±1.68	2.41 (0.53-8.9)	0.304**
TC	3.77±2.9	2.51 (0.93-13.72)	2.25±0.62	2.23 (0.93-3.38)	0.045**
CTRP1	6.24±2.03	5.78 (3-11.78)	5.97±1.7	6.15 (1.45-10.43)	0.830*
CTRP3	5.11±1.71	4.98 (2.18-9.26)	4.26±1.08	4.1 (2.74-7.48)	0.026*
CTRP4	7.98±2.73	7.63 (3.23-15.86)	9.03±2.51	8.69 (4.25-14.68)	0.040**
CTRP7	18.51±7.38	17.12 (9.44-38.79)	16.89±5.78	15.87 (6.76-31.21)	0.502**
CTRP9	101.07±48.56	96.23 (30.43-221.38)	93.92±36.88	98.47 (35.11-179.45)	0.799**

^a Veriler ortanca değer (minimum–maksimum) ve ortalama ± SS olarak sunulmuştur.

*: İki örneklem t-testi; **: Mann-Whitney-U testi; ***: Kikare testi

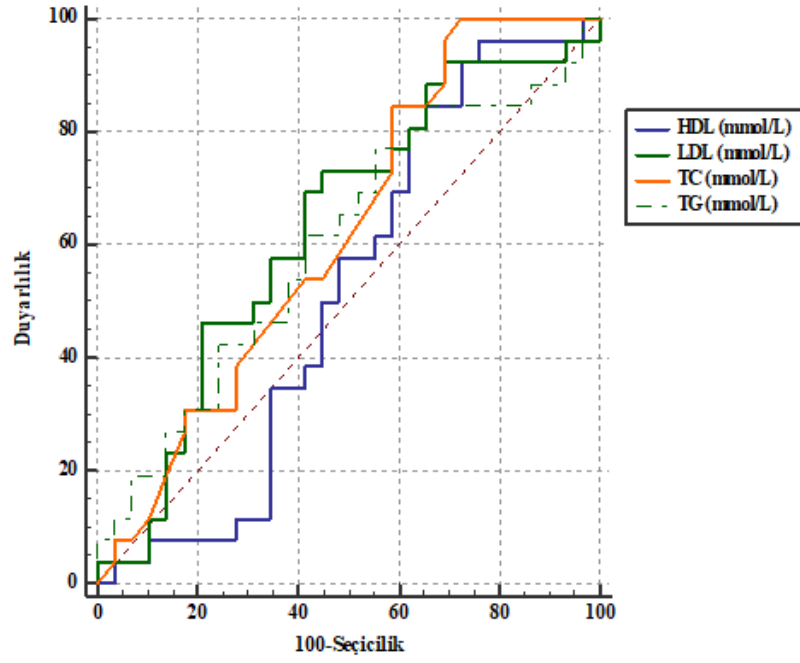
Biyobelirteçlerin olası bir ED’u öngörme yeteneğini değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. HDL (AUC=0.547; %95 GA, 0.417-0.672; $p=0.533$), TG (AUC=0.575; %95 GA, 0.445-0.697; $p=0.304$), CTRP1 (AUC=0.516; %95 GA, 0.387-0.642; $p=0.834$), CTRP7 (AUC=0.549; %95 GA, 0.419-0.674; $p=0.504$), CTRP9 (AUC=0.519; %95 GA, 0.390-0.645; $p=0.802$) bulundu. Bu veriler biyobelirteç olarak değerlendirmek için yeterli hassasiyete sahip değildir. Ancak LDL (AUC=0.653; %95 GA, 0.516-0.773; $p<0.05$), TC (AUC=0.650; %95 GA, 0.516-0.769; $p<0.05$), CTRP3 (AUC=0.662; %95 GA, 0.533-0.775; $p<0.05$) ve CTRP4 (AUC=0.649; %95 GA, 0.520-0.765; $p<0.05$), değerleri erken dönemde ED’u öngörmede etkili biyobelirteçler olarak bulundu (Tablo 4.3) (Şekil 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.3. Erken doğumda belirlenen biyobelirteçlerin öngörüsöl değeriini gösteren ROC analizi

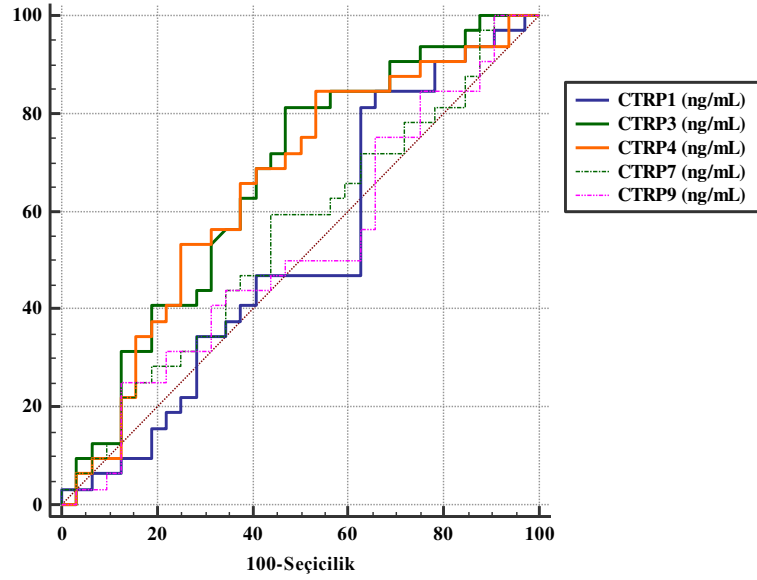
Değişkenler	Kesim Noktası	Duyarlılık	Seçicilik	LR+	LR-	PPV	NPV	AUC (95% GA)	p-değeri
HDL	1.911	81.25 (63.6-92.8)	40.63 (23.7-59.4)	1.37	0.46	57.8	68.4	0,547 (0,417-0,672)	0,533
LDL	2.183	75.86 (56.5-89.7)	55.17 (35.7-73.6)	1.69	0.44	62.9	69.6	0,653 (0,516-0,773)	0,039
TG	2.142	59.38 (40.6-76.3)	59.38 (40.6-76.3)	1.46	0.68	59.4	58.1	0,575 (0,445-0,697)	0,304
TC	3.375	100 (87.7-100)	28.12 (13.7-46.7)	1.39	0.00	54.9	100	0,650 (0,516-0,769)	0,034
CTRP1	6.803	81.25 (63.6-92.8)	37.50 (21.1-56.3)	1.30	0.50	56.5	66.7	0,516 (0,387-0,642)	0,834
CTRP3	4.937	81.25 (63.6-92.8)	50.00 (31.9-68.1)	1.62	0.38	61.9	72.7	0,662 (0,533-0,775)	0,019
CTRP4	7.324	84.37 (67.2-94.7)	46.88 (29.1-65.3)	1.59	0.33	61.4	75.0	0,649 (0,520-0,765)	0,033
CTRP7	16.067	59.38 (40.6-76.3)	56.25 (37.7-73.6)	1.36	0.72	57.6	58.1	0,549 (0,419-0,674)	0,504
CTRP9	57.554	25.00 (11.5-43.4)	87.50 (71.0-96.5)	2.00	0.86	66.7	53.8	0,519 (0,390-0,645)	0,802

AUC: eğrinin altındaki alan, LR-:negatif olabilirlik oranı, LR+: pozitif olabilirlik sonucu, NPV: negatif tahmin değeri, PPV: pozitif tahmin değeri

^a Koyu punto $p < 0.05$ göstermektedir.

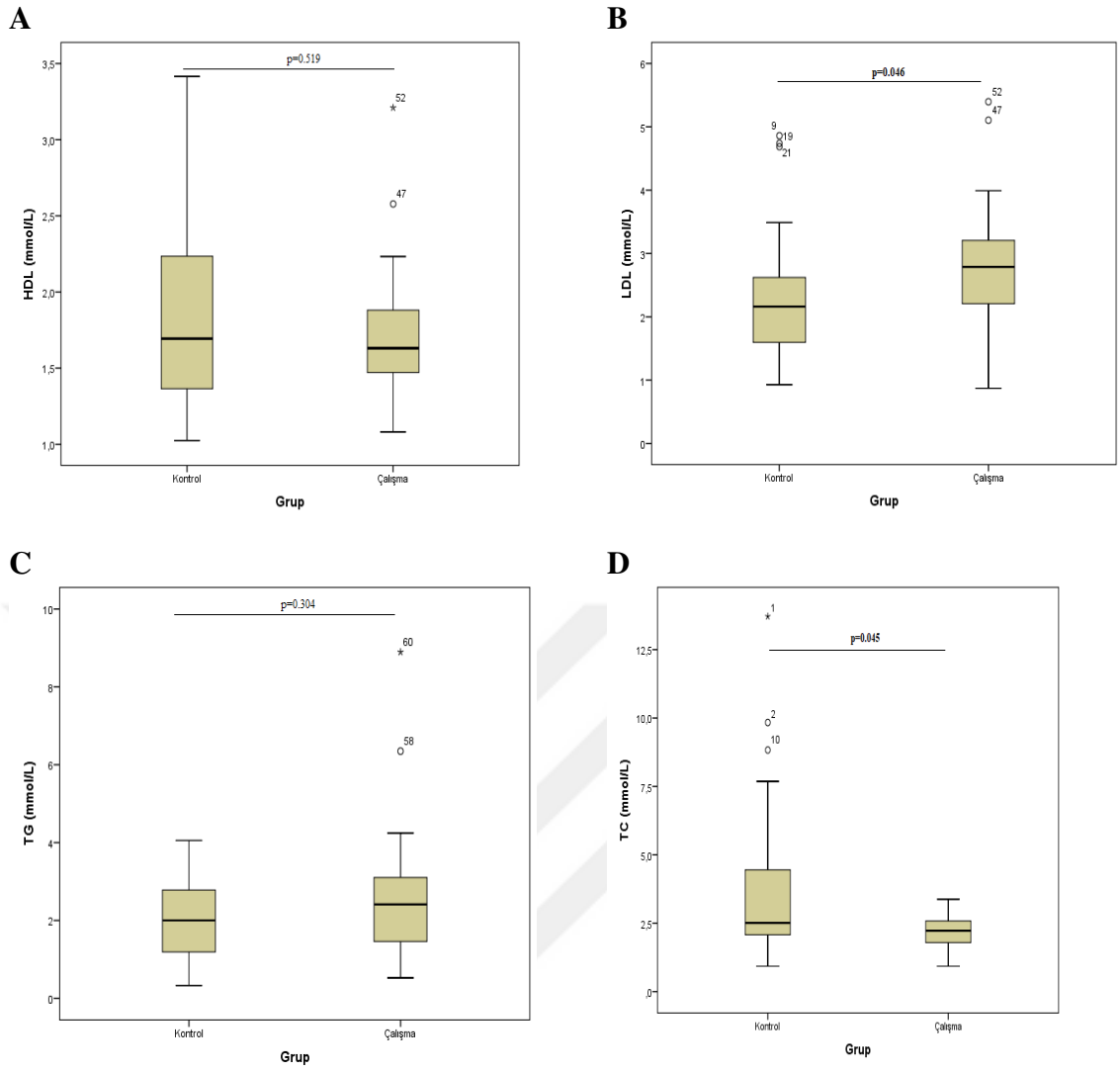


Şekil 4.1. HDL, LDL, TC ve TG için ROC analizi eğrisi



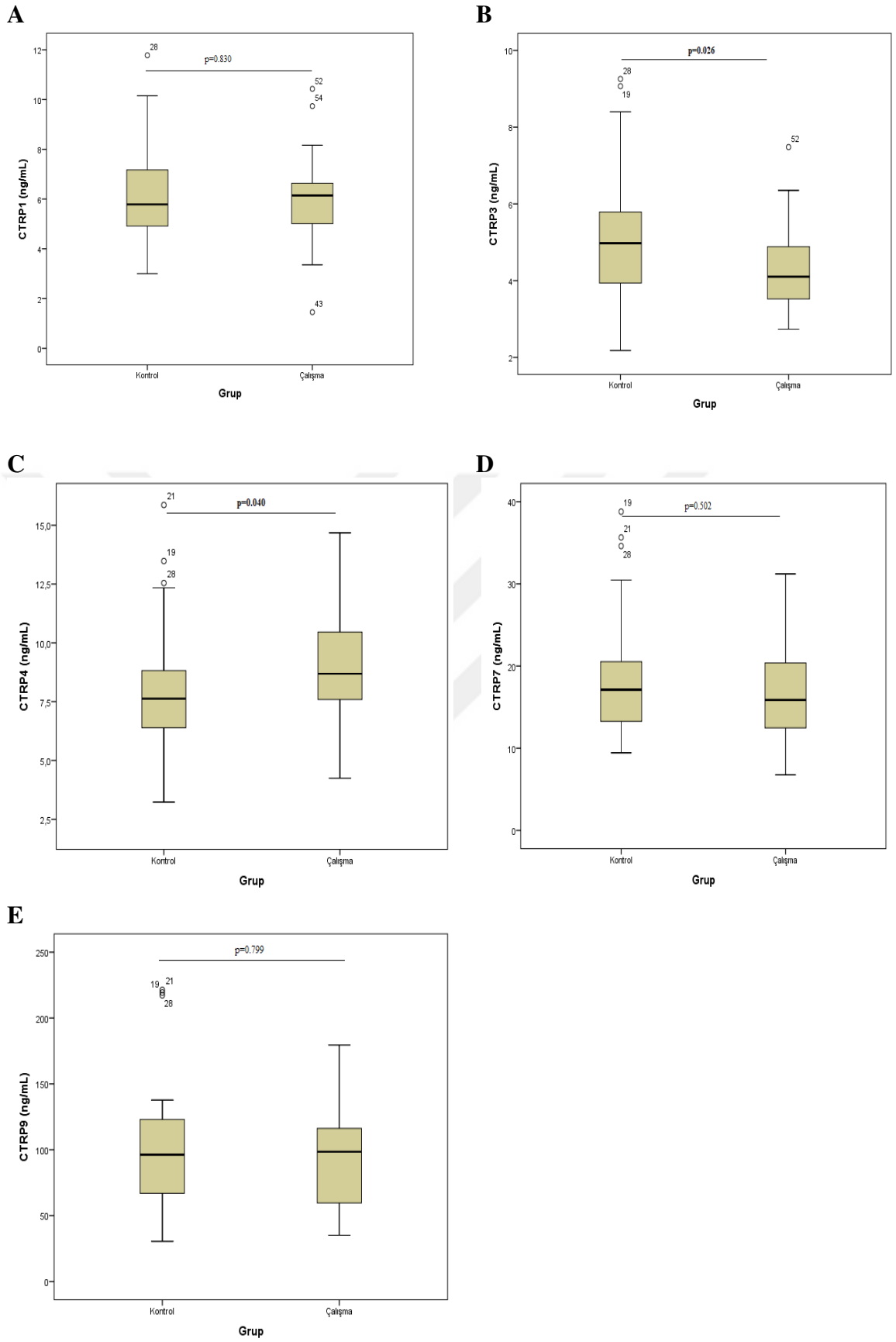
Şekil 4.2. CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 için ROC analizi eğrisi

Çalışma grubunun LDL düzeyleri kontrole kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p=0.046$), TC seviyesinde azalma ($p=0.045$) gözlemlendi. Gruplar arasında HDL ve TG düzeyleri arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p \geq 0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kontrol ve çalışma gruplarının serum HDL, LDL, TG ve TC düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda, kontrole kıyasla CTRP3 seviyesi azalırken ($p=0.026$), CTRP4 düzeylerinde tam tersi olarak artış ($p=0.040$) gözlemlendi. CTRP1, CTRP7 ve CTRP9 seviyelerinde gruplar arasında herhangi farklılık bulunmadı ($p \geq 0.05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kontrol ve çalışma gruplarının serum CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 düzeyleri

Kontrol grubundaki biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar Tablo 4.4 ve Tablo 4.6'da verilmiştir. Yaş ile kilo, VKİ, gebelik aralığı arasında ($r_s=0.428$, $p=0.015$; $r_s=0.488$, $p=0.005$; $r_s=0.367$, $p=0.039$; sırasıyla), kilo ile VKİ, gebelik öncesi kilo, gebelik öncesi VKİ, doğum kilosu, TG arasında ($r_s=0.914$, $p<0.001$; $r_s=0.833$, $p<0.001$; $r_s=0.822$, $p<0.001$; $r_s=0.454$, $p=0.009$; $r_s=0.353$, $p=0.047$; sırasıyla), boy ile kordon pH, intravasküler tromboz arasında ($r_s=0.379$, $p=0.033$; $r_s=-0.393$, $p=0.026$; sırasıyla), VKİ ile gebelik öncesi kilo, gebelik öncesi VKİ, doğum kilosu, kordon pH ve TG arasında ($r_s=0.755$, $p<0.001$; $r_s=0.838$, $p<0.001$; $r_s=0.450$, $p=0.010$; $r_s=-0.416$, $p=0.018$; $r_s=0.371$, $p=0.036$; sırasıyla), gebelik öncesi kilo ile gebelik öncesi VKİ, PLT, doğum kilosu arasında ($r_s=0.966$, $p<0.001$; $r_s=0.387$, $p=0.029$; $r_s=0.417$, $p=0.018$; sırasıyla), gebelik öncesi VKİ ile PLT ve doğum kilosu arasında ($r_s=0.360$, $p=0.043$; $r_s=0.407$, $p=0.021$; sırasıyla); gebelik sayısı ile doğum sayısı, düşük sayısı, gebelik aralığı, kordon pH arasında ($r_s=0.936$, $p<0.001$; $r_s=0.449$, $p=0.010$; $r_s=0.933$, $p<0.001$; $r_s=0.391$, $p=0.027$; sırasıyla), doğum sayısı ile gebelik aralığı ve doğum kilosu arasında ($r_s=0.924$, $p<0.001$; $r_s=0.355$, $p=0.046$; sırasıyla), gebelik aralığı ile kordon pH arasında ($r_s=0.350$, $p=0.050$), HGB ile ALT, perivillöz fibrin birikimi, intravasküler tromboz arasında ($r_s=0.357$, $p=0.045$; $r_s=-0.529$, $p=0.002$; $r_s=-0.384$, $p=0.030$; sırasıyla), PLT ile CTRP3 arasında ($r_s=-0.481$, $p=0.005$), AST ile ALT arasında ($r_s=0.408$, $p=0.021$), ALT ile TG ve perivillöz fibrin birikimi arasında ($r_s=-0.356$, $p=0.046$; $r_s=-0.586$, $p<0.001$; sırasıyla), doğum haftası ile kordon baz eksliği, CTRP3 ve HDL arasında ($r_s=-0.368$, $p=0.038$; $r_s=0.388$, $p=0.028$; $r_s=0.424$, $p=0.016$; sırasıyla), doğum kilosu ile CTRP1, CTRP7 ve HDL arasında ($r_s=0.450$, $p=0.010$; $r_s=0.434$, $p=0.013$; $r_s=0.452$, $p=0.009$; sırasıyla), kordon pH ile kordon baz eksliği ve HDL arasında ($r_s=0.448$, $p=0.010$; $r_s=-0.406$, $p=0.021$; sırasıyla), CTRP1 ile CTRP3, CTRP4, CTRP7, CTRP9, HDL ve LDL arasında ($r_s=0.634$, $p<0.001$; $r_s=0.642$, $p<0.001$; $r_s=0.663$, $p<0.001$; $r_s=0.578$, $p=0.001$; $r_s=0.785$, $p<0.001$; $r_s=0.631$, $p<0.001$; sırasıyla), CTRP3 ile CTRP4, CTRP7, CTRP9, HDL ve LDL arasında ($r_s=0.638$, $p<0.001$; $r_s=0.368$, $p=0.038$; $r_s=0.543$, $p=0.001$; $r_s=0.788$, $p<0.001$; $r_s=0.604$, $p=0.001$; sırasıyla), CTRP4 ile CTRP7, CTRP9, HDL ve LDL arasında ($r_s=0.580$, $p=0.001$; $r_s=0.785$, $p<0.001$; $r_s=0.704$, $p<0.001$; $r_s=0.611$, $p<0.001$; sırasıyla), CTRP7 ile CTRP9 ve HDL arasında ($r_s=0.555$, $p=0.001$; $r_s=0.432$, $p=0.013$; arasında), CTRP9 ile HDL ve LDL arasında ($r_s=0.551$, $p=0.001$; $r_s=0.699$, $p<0.001$; sırasıyla), HDL ve LDL arasında ($r_s=0.790$, $p<0.001$), TG ve TC arasında ($r_s=0.355$, $p=0.046$), koryoamniyonit karyon ile koryoamniyonit amniyon ve intervillöz fibrin birikimi arasında ($r_s=1.000$, $p<0.001$; $r_s=0.472$, $p=0.010$; sırasıyla), koryoamniyonit

amniyon ve intervillöz fibrin birikimi arasında ($rs=0.550$, $p=0.003$), perivillöz fibrin birikimi ile intravasküler tromboz ve enfarktüs arasında ($rs=0.391$, $p=0.027$; $rs=0.356$, $p=0.045$; sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu.

Çalışma grubundaki biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da verilmiştir. Yaş ile gebelik sayısı, doğum sayısı, gebelik aralığı, HGB arasında ($rs=0.426$, $p=0.015$; $rs=0.406$, $p=0.021$; $rs=0.462$, $p=0.008$; $rs=0.382$, $p=0.031$; sırasıyla), kilo ile VKİ, gebelik öncesi kilo, gebelik öncesi VKİ, kordon pH, HDL, vasküler konjesyon arasında ($rs=0.904$, $p<0.001$; $rs=0.830$, $p<0.001$; $rs=0.809$, $p<0.001$; $rs=-0.353$, $p=0.047$; $rs=-0.378$, $p=0.033$; $rs=0.410$, $p=0.020$; sırasıyla), boy ile VKİ arasında ($rs=-0.353$, $p=0.048$), VKİ ile gebelik öncesi kilo, gebelik öncesi VKİ, doğum kilosu, CTRP1, CTRP4, HDL ve vasküler konjesyon arasında ($rs=0.738$, $p<0.001$; $rs=0.873$, $p<0.001$; $rs=0.363$, $p=0.041$; $rs=-0.370$, $p=0.037$; $rs=-0.364$, $p=0.040$; $rs=-0.355$, $p=0.046$; $rs=0.411$, $p=0.020$; sırasıyla), gebelik öncesi kilo ile gebelik öncesi VKİ, doğum haftası, doğum kilosu, kordon pH ve HDL arasında ($rs=0.914$, $p<0.001$; $rs=0.407$, $p=0.021$; $rs=0.413$, $p=0.019$; $rs=-0.350$, $p=0.050$; $rs=-0.416$, $p=0.018$), gebelik öncesi VKİ ile doğum haftası, doğum kilosu, HDL ve vasküler konjesyon arasında ($rs=0.399$, $p=0.024$; $rs=0.409$, $p=0.020$; $rs=-0.399$, $p=0.024$; $rs=0.383$, $p=0.030$; sırasıyla), gebelik sayısı ile doğum sayısı, düşük sayısı, gebelik aralığı, CTRP1 ve HDL arasındaki ($rs=0.783$, $p<0.001$; $rs=0.675$, $p<0.001$; $rs=0.749$, $p<0.001$; $rs=-0.389$, $p=0.028$; $rs=-0.436$, $p=0.013$; sırasıyla), doğum sayısı ile gebelik aralığı ve hidropik dejenerasyon arasında ($rs=0.808$, $p<0.001$; $rs=0.363$, $p=0.041$; sırasıyla), düşük sayısı ile CTRP1 ve HDL arasında ($rs=-0.357$, $p=0.045$; $rs=-0.368$, $p=0.038$; sırasıyla), HGB ile ALT arasında ($rs=0.436$, $p=0.036$), PLT ile vasküler konjesyon arasında ($rs=0.395$, $p=0.025$), AST ile ALT, LDH, kordon pH, kordon baz kesliği, koryoamniyonit (karyon) ve koryoamniyonit (amniyon) arasında ($rs=0.708$, $p<0.001$; $rs=0.583$, $p<0.001$; $rs=-0.420$, $p=0.017$; $rs=-0.483$, $p=0.005$; $rs=-0.355$, $p=0.046$; $rs=-0.396$, $p=0.027$; sırasıyla), ALT ile koryoamniyonit (karyon) arasında ($rs=-0.386$, $p=0.029$), LDH ile kordon pH, kordon baz eksliği ve koryoamniyonit (amniyon) arasında ($rs=-0.511$, $p=0.003$; $rs=-0.569$, $p=0.001$; $rs=-0.357$, $p=0.049$; sırasıyla), doğum haftası ile doğum kilosu, koryoamniyonit (karyon) ve intervillöz fibrin birikimi arasında ($rs=0.741$, $p<0.001$; $rs=-0.352$, $p=0.048$; $rs=0.479$, $p=0.006$; sırasıyla), doğum kilosu ile koryoamniyonit (karyon), koryoamniyonit (amniyon) ve intervillöz fibrin birikimi ($rs=-0.502$, $p=0.003$; $rs=-0.457$, $p=0.010$; $rs=0.381$, $p=0.032$; sırasıyla), kordon pH ile kordon baz eksliği, CTRP1, HDL ve vasküler konjesyon arasında ($rs=0.543$, $p=0.001$; $rs=0.370$, $p=0.037$; $rs=0.428$,

$p=0.015$; $rs=-0.349$, $p=0.050$; sırasıyla), kordon baz eksikliği ile CTRP4 ve HDL arasında ($rs=0.371$, $p=0.037$; $rs=0.374$, $p=0.035$; sırasıyla), CTRP1 ile CTRP3, CTRP4, CTRP7, CTRP9, HDL ve LDL arasında ($rs=0.729$, $p<0.001$; $rs=0.654$, $p<0.001$; $rs=0.626$, $p<0.001$; $rs=0.546$, $p=0.001$; $rs=0.799$, $p<0.001$; $rs=0.628$, $p<0.001$; sırasıyla), CTRP3 ile CTRP4, HDL ve LDL arasında ($rs=0.448$, $p=0.010$; $rs=0.673$, $p<0.001$; $rs=0.574$, $p<0.001$; sırasıyla), CTRP4 ile CTRP7, HDL, LDL ve intervillöz fibrin birikimi arasında ($rs=0.433$, $p=0.013$; $rs=0.525$, $p=0.002$; $rs=0.415$, $p=0.025$; $rs=-0.397$, $p=0.025$; sırasıyla), CTRP7 ile CTRP9, HDL ve LDL arasında ($rs=0.777$, $p<0.001$; $rs=0.537$, $p=0.002$; $rs=0.647$, $p<0.001$; sırasıyla), CTRP9 ile HDL ve LDL arasında ($rs=0.440$, $p=0.012$; $rs=0.805$, $p<0.001$; sırasıyla), HDL ve LDL arasında ($rs=0.532$, $p=0.003$), akut funisit ile koryoamniyonit (amniyon) arasında ($rs=0.364$, $p=0.044$), koryoamniyonit (karyon) ile koryoamniyonit (amniyon), intervillöz fibrin birikimi, intravasküler tromboz arasında ($rs=1.000$, $p<0.001$; $rs=-0.436$, $p=0.013$; $rs=0.415$, $p=0.018$; arasında), koryoamniyonit (amniyon) ile intervillöz fibrin birikimi, intravasküler tromboz arasında ($rs=-0.392$, $p=0.029$; $rs=0.453$, $p=0.011$; sırasıyla), kalsifikasyon ile intravasküler tromboz arasında ($rs=0.683$, $p<0.001$), perivillöz fibrin birikimi ile intervillöz fibrin birikimi arasında ($rs=0.550$, $p=0.001$), intervillöz fibrin birikimi ile intravasküler tromboz arasında ($rs=-0.386$, $p=0.029$), intravasküler tromboz ile enfarktüs arasında ($rs=0.483$, $p=0.005$), enfarktüs ile vasküler konjesyon arasında ($rs=-0.397$, $p=0.024$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu.

Tablo 4.4. Kontrol grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		Kilo	Boy	VKİ	Gebelik Öncesi Kilo	Gebelik öncesi VKİ	Gebelik sayısı	Doğum sayısı	Düşük sayısı	Gebelik aralığı (Yıl)	Servikal uzunluk (mm)	HGB	PLT	AST	ALT	LDH	Doğum haftası	Doğum kilosu	Kordon Ph	Kordon Baz Eksiği	CTRP1 (ng/mL)	CTRP3 (ng/mL)	CTRP4 (ng/mL)	CTRP7 (ng/mL)	CTRP9 (ng/mL)	HDL (mmol/ L)	LDL (mmol/ L)	TG (mmol/ L)	TC (mmol/ L)
Yaş	rs	0.428	-0.231	0.488	0.247	0.305	0.211	0.329	-0.046	0.367	0.324	0.149	0.236	-0.198	0.270	-0.093	0.108	0.272	0.003	-0.037	-0.093	-0.204	-0.051	-0.130	-0.095	-0.097	-0.137	-0.079	0.093
	p	0.015	0.203	0.005	0.173	0.089	0.247	0.066	0.803	0.039	0.070	0.415	0.194	0.278	0.135	0.614	0.556	0.132	0.988	0.841	0.614	0.262	0.781	0.477	0.606	0.599	0.477	0.669	0.614
Kilo	rs	0.030	0.914	0.833	0.822	0.080	0.120	0.002	0.133	0.145	0.176	0.324	-0.293	0.065	0.047	0.001	0.454	-0.267	-0.240	0.014	0.019	0.080	0.035	0.072	-0.029	0.033	0.353	0.238	
	p	0.872	<0.001	<0.001	<0.001	0.663	0.513	0.992	0.469	0.430	0.335	0.070	0.104	0.723	0.800	0.996	0.009	0.140	0.186	0.939	0.919	0.665	0.850	0.694	0.873	0.866	0.047	0.189	
Boy	rs	-0.331	0.094	-0.151	0.084	-0.015	0.117	-0.056	-0.085	-0.078	0.219	-0.154	-0.133	0.026	-0.184	0.051	0.379	0.065	-0.030	-0.150	-0.168	0.014	-0.125	-0.147	-0.008	-0.070	0.024		
	p	0.064	0.610	0.410	0.648	0.933	0.525	0.762	0.643	0.670	0.229	0.399	0.468	0.887	0.312	0.782	0.033	0.725	0.871	0.411	0.357	0.937	0.494	0.421	0.966	0.705	0.897		
VKİ	rs	0.755	0.838	0.030	0.118	-0.053	0.114	0.106	0.163	0.248	-0.215	0.068	0.020	0.128	0.450	-0.416	-0.271	0.087	0.114	0.177	0.047	0.147	0.079	0.088	0.371	0.264			
	p	<0.001	<0.001	0.871	0.521	0.775	0.533	0.564	0.373	0.171	0.237	0.713	0.914	0.485	0.010	0.018	0.133	0.636	0.534	0.331	0.796	0.422	0.665	0.648	0.036	0.145			
Gebelik öncesi kilo	rs	0.966	0.114	0.070	0.063	0.166	0.045	0.182	0.387	-0.240	-0.009	-0.125	0.171	0.417	-0.170	-0.269	0.044	0.075	0.156	0.049	0.190	0.086	0.167	0.134	0.149				
	p	<0.001	0.535	0.704	0.730	0.363	0.807	0.320	0.029	0.185	0.963	0.496	0.349	0.018	0.352	0.137	0.811	0.684	0.393	0.789	0.297	0.639	0.386	0.466	0.414				
Gebelik öncesi VKİ	rs	0.093	0.068	0.027	0.175	0.062	0.182	0.360	-0.214	0.009	-0.127	0.195	0.407	-0.268	-0.264	0.055	0.079	0.177	0.052	0.210	0.098	0.181	0.183	0.147					
	p	0.611	0.711	0.883	0.339	0.738	0.319	0.043	0.239	0.962	0.487	0.285	0.021	0.137	0.144	0.764	0.666	0.332	0.776	0.249	0.595	0.348	0.315	0.422					
Gebelik sayısı	rs	0.936	0.449	0.933	0.040	-0.050	-0.198	-0.162	-0.115	0.091	-0.008	0.391	0.071	-0.028	-0.052	-0.089	-0.032	-0.103	-0.043	-0.009	-0.009	0.035							
	p	<0.001	0.010	<0.001	0.827	0.338	0.786	0.277	0.375	0.529	0.622	0.965	0.027	0.700	0.880	0.777	0.629	0.863	0.573	0.814	0.965	0.959	0.851						
Doğum sayısı	rs	0.233	0.924	0.099	-0.108	-0.129	-0.223	-0.172	-0.089	0.157	0.036	0.355	0.046	-0.029	-0.011	-0.078	-0.015	-0.064	-0.040	-0.084	0.076	0.043							
	p	0.200	<0.001	0.590	0.556	0.482	0.220	0.346	0.629	0.389	0.845	0.046	0.804	0.875	0.954	0.671	0.935	0.730	0.829	0.666	0.680	0.814							
Düşük sayısı	rs	0.267	-0.077	-0.234	-0.005	0.020	0.067	-0.214	0.087	-0.173	0.136	0.080	-0.102	0.030	0.050	-0.178	-0.200	0.009	0.028	-0.120	0.229								
	p	0.140	0.676	0.197	0.980	0.915	0.716	0.238	0.637	0.345	0.457	0.664	0.579	0.872	0.787	0.330	0.271	0.960	0.884	0.513	0.208								
Gebelik aralığı (Yıl)	rs	0.142	-0.101	-0.071	-0.172	-0.097	-0.157	0.106	0.100	0.350	0.046	-0.045	-0.085	-0.084	-0.042	-0.031	-0.052	0.004	-0.083	-0.061									
	p	0.440	0.581	0.701	0.346	0.598	0.390	0.563	0.587	0.050	0.803	0.805	0.644	0.649	0.820	0.866	0.779	0.985	0.652	0.740									
Servikal uzunluk (mm)	rs	-0.018	-0.115	-0.033	0.348	-0.126	0.170	0.209	0.114	-0.158	-0.048	-0.063	0.076	0.075	-0.026	-0.013	-0.145	-0.116	-0.322										
	p	0.923	0.529	0.859	0.051	0.490	0.353	0.250	0.534	0.387	0.795	0.730	0.678	0.683	0.889	0.943	0.453	0.526	0.072										
HGB	rs	-0.267	0.101	0.357	-0.055	0.099	0.192	-0.235	-0.211	-0.067	0.106	0.136	0.145	0.078	0.043	-0.082	0.073	0.248											
	p	0.140	0.581	0.045	0.766	0.588	0.291	0.196	0.247	0.715	0.562	0.459	0.428	0.672	0.815	0.673	0.691	0.171											
PLT	rs	-0.138	0.094	0.056	-0.221	0.013	0.208	0.170	-0.111	-0.481	-0.189	-0.066	-0.049	-0.300	-0.154	-0.245	-0.094												
	p	0.450	0.610	0.761	0.224	0.942	0.252	0.353	0.544	0.005	0.301	0.720	0.789	0.095	0.426	0.177	0.607												
AST	rs	0.408	0.289	0.120	-0.101	0.118	0.202	0.203	0.205	0.059	0.166	0.102	-0.004	-0.086	-0.222	-0.074													
	p	0.021	0.109	0.514	0.583	0.519	0.267	0.266	0.260	0.746	0.364	0.578	0.985	0.659	0.223	0.686													
ALT	rs	-0.164	0.031	-0.014	0.022	-0.152	-0.280	-0.198	-0.093	-0.163	-0.139	-0.223	-0.332	-0.356	-0.074														
	p	0.369	0.865	0.938	0.904	0.405	0.120	0.277	0.614	0.373	0.449	0.220	0.079	0.046	0.686														
LDH	rs	-0.008	-0.180	-0.015	-0.079	0.050	0.049	-0.091	-0.112	-0.109	-0.151	-0.111	0.041	0.107															
	p	0.964	0.325	0.937	0.669	0.785	0.789	0.619	0.541	0.554	0.410	0.565	0.824	0.562															
Doğum haftası	rs	0.115	-0.108	-0.368	0.271	0.388	0.298	-0.025	0.109	0.424	0.167	-0.039	0.184																
	p	0.532	0.557	0.038	0.133	0.028	0.097	0.893	0.552	0.016	0.386	0.831	0.313																
Doğum kilosu	rs	-0.343	-0.110	0.450	0.308	0.344	0.434	0.271	0.452	0.332	0.161	0.118																	
	p	0.055	0.548	0.010	0.087	0.054	0.013	0.133	0.009	0.078	0.378	0.521																	
Kordon Ph	rs	0.448	-0.279	-0.298	-0.301	-0.028	-0.119	-0.406	-0.346	-0.343	-0.219																		
	p	0.010	0.122	0.098	0.094	0.880	0.517	0.021	0.066	0.055	0.229																		
	rs	0.039	-0.053	-0.195	0.317	0.065	-0.137	-0.141	0.097	-0.069																			

Kordon Baz Eksigi	p	0.831	0.772	0.284	0.077	0.723	0.455	0.465	0.597	0.706
CTRP1 (ng/mL)	rs	0.634	0.642	0.663	0.578	0.785	0.631	0.313	0.088	
	p	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.081	0.633	
CTRP3 (ng/mL)	rs		0.638	0.368	0.543	0.788	0.604	0.287	0.310	
	p		<0.001	0.038	0.001	<0.001	0.001	0.111	0.085	
CTRP4 (ng/mL)	rs			0.580	0.785	0.704	0.611	0.154	-0.077	
	p			0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.400	0.674	
CTRP7 (ng/mL)	rs				0.555	0.432	0.221	0.334	-0.231	
	p				0.001	0.013	0.250	0.062	0.204	
CTRP9 (ng/mL)	rs					0.551	0.699	0.133	-0.282	
	p					0.001	<0.001	0.468	0.118	
HDL (mmol/L)	rs						0.790	0.115	0.122	
	p						<0.001	0.532	0.508	
LDL (mmol/L)	rs							0.014	-0.078	
	p							0.944	0.688	
TG (mmol/L)	rs								0.355	
	p								0.046	

Tablo 4.5. Çalışma grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		Kilo	Boy	VKİ	Gebelik Öncesi Kilo	Gebelik öncesi VKİ	Gebelik sayısı	Doğum sayısı	Düşük sayısı	Gebelik aralığı (Yıl)	Servikal uzunluk (mm)	HGB	PLT	AST	ALT	LDH	Doğum haftası	Doğum kilosu	Kordon Ph	Kordon Baz Eksisiği	CTRP1 (ng/mL)	CTRP3 (ng/mL)	CTRP4 (ng/mL)	CTRP7 (ng/mL)	CTRP9 (ng/mL)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	
Yaş	rs	0.026	-0.090	0.135	0.173	0.241	0.426	0.406	0.163	0.462	0.012	0.382	0.190	0.128	0.239	0.005	0.198	0.239	-0.179	-0.060	-0.255	-0.192	-0.087	0.024	-0.177	-0.255	-0.171	0.037	-0.360	
	p	0.889	0.626	0.462	0.344	0.184	0.015	0.021	0.371	0.008	0.946	0.031	0.298	0.485	0.189	0.978	0.278	0.187	0.327	0.743	0.159	0.293	0.637	0.898	0.332	0.159	0.374	0.842	0.060	
Kilo	rs		-0.003	0.904	0.830	0.809	0.099	-0.020	0.127	-0.007	0.146	0.031	0.281	0.116	0.184	0.152	0.280	0.312	-0.353	-0.021	-0.312	-0.214	-0.299	-0.262	-0.067	-0.378	-0.016	-0.060	0.051	
	p		0.988	<0.001	<0.001	<0.001	0.591	0.913	0.490	0.968	0.424	0.866	0.119	0.528	0.313	0.407	0.120	0.082	0.047	0.909	0.082	0.239	0.097	0.148	0.715	0.033	0.936	0.744	0.797	
Boy	rs			-0.353	0.161	-0.181	-0.203	-0.208	-0.046	0.042	-0.170	0.044	-0.060	0.076	-0.039	0.134	-0.018	-0.137	-0.162	0.028	0.148	0.001	0.072	0.174	0.239	-0.055	0.266	-0.035	-0.126	
	p			0.048	0.380	0.322	0.265	0.252	0.802	0.819	0.352	0.813	0.743	0.678	0.830	0.465	0.924	0.456	0.375	0.877	0.417	0.994	0.695	0.342	0.188	0.765	0.163	0.848	0.524	
VKİ	rs				0.738	0.873	0.141	0.052	0.093	0.022	0.179	0.120	0.270	0.152	0.266	0.144	0.307	0.363	-0.324	-0.054	-0.370	-0.218	-0.364	-0.277	-0.153	-0.355	-0.094	0.012	0.004	
	p				<0.001	<0.001	0.443	0.778	0.614	0.907	0.327	0.511	0.135	0.408	0.141	0.431	0.087	0.041	0.071	0.767	0.037	0.231	0.040	0.125	0.404	0.046	0.627	0.946	0.985	
Gebelik öncesi kilo	rs					0.914	0.221	0.123	0.151	0.112	0.063	0.075	0.324	0.073	0.152	0.212	0.407	0.413	-0.350	0.010	-0.306	-0.207	-0.181	-0.180	-0.031	-0.416	0.029	0.070	0.092	
	p					<0.001	0.223	0.502	0.409	0.540	0.734	0.685	0.071	0.692	0.405	0.244	0.021	0.019	0.050	0.957	0.088	0.256	0.321	0.324	0.866	0.018	0.883	0.704	0.643	
Gebelik öncesi VKİ	rs						0.273	0.178	0.157	0.115	0.078	0.169	0.286	0.130	0.270	0.175	0.399	0.409	-0.317	-0.052	-0.348	-0.212	-0.253	-0.188	-0.101	-0.399	-0.032	0.104	0.065	
	p						0.130	0.329	0.392	0.532	0.672	0.354	0.112	0.480	0.135	0.337	0.024	0.020	0.077	0.779	0.051	0.243	0.162	0.302	0.583	0.024	0.870	0.573	0.744	
Gebelik sayısı	rs							0.783	0.675	0.749	-0.007	0.015	0.104	0.128	-0.010	-0.019	0.097	0.187	0.021	0.170	-0.389	-0.301	0.057	-0.279	-0.329	-0.436	-0.274	-0.163	-0.099	
	p							<0.001	<0.001	<0.001	0.969	0.937	0.570	0.485	0.958	0.919	0.597	0.304	0.910	0.351	0.028	0.094	0.755	0.122	0.066	0.013	0.150	0.372	0.615	
Doğum sayısı	rs								0.175	0.808	0.223	-0.143	0.235	0.050	-0.071	0.205	0.211	0.249	0.018	-0.056	-0.193	-0.202	0.086	-0.162	-0.173	-0.290	-0.237	-0.042	-0.048	
	p								0.338	<0.001	0.219	0.435	0.195	0.786	0.698	0.260	0.247	0.169	0.922	0.761	0.289	0.267	0.638	0.376	0.342	0.108	0.215	0.821	0.807	
Düşük sayısı	rs									0.226	-0.170	0.139	-0.096	0.229	0.050	-0.121	-0.147	-0.070	-0.074	0.227	-0.357	-0.265	0.088	-0.220	-0.224	-0.368	-0.167	-0.157	0.013	
	p									0.214	0.354	0.450	0.601	0.208	0.787	0.509	0.422	0.705	0.688	0.211	0.045	0.142	0.634	0.227	0.217	0.038	0.388	0.392	0.947	
Gebelik aralığı (Yıl)	rs										0.164	0.067	0.251	0.042	-0.085	0.022	0.151	0.262	0.062	0.167	-0.175	-0.121	0.040	-0.167	-0.178	-0.260	-0.150	-0.071	-0.289	
	p										0.371	0.715	0.166	0.819	0.643	0.903	0.410	0.147	0.738	0.360	0.339	0.510	0.830	0.361	0.329	0.151	0.436	0.699	0.135	
Servikal uzunluk (mm)	rs											-0.129	0.207	-0.276	-0.337	0.292	-0.087	-0.167	-0.218	-0.159	-0.144	-0.048	-0.110	-0.039	0.155	-0.048	0.067	-0.015	0.189	
	p											0.482	0.257	0.126	0.059	0.104	0.635	0.360	0.231	0.385	0.431	0.795	0.548	0.832	0.398	0.796	0.731	0.937	0.336	
HGB	rs											0.075	0.233	0.436	-0.029	-0.026	-0.109	-0.085	-0.048	-0.160	-0.058	-0.199	0.025	0.035	-0.086	0.179	-0.025	-0.172		
	p											0.685	0.200	0.013	0.875	0.886	0.552	0.644	0.792	0.381	0.753	0.274	0.894	0.849	0.641	0.354	0.894	0.381		
PLT	rs												-0.194	-0.219	0.037	0.052	0.217	0.048	0.152	-0.169	0.072	-0.176	-0.244	-0.111	0.106	0.001	-0.092	-0.005		
	p												0.288	0.228	0.842	0.776	0.233	0.795	0.408	0.356	0.696	0.336	0.178	0.546	0.564	0.997	0.615	0.981		
AST	rs														0.708	0.583	0.147	0.087	-0.420	-0.483	-0.265	-0.227	-0.143	0.061	-0.120	-0.306	-0.091	0.135	0.102	
	p														<0.001	<0.001	0.421	0.638	0.017	0.005	0.143	0.212	0.435	0.739	0.512	0.088	0.639	0.460	0.605	
ALT	rs																0.299	0.214	0.176	-0.069	-0.323	-0.113	-0.184	-0.203	0.194	0.093	-0.163	0.057	0.014	-0.027
	p																0.097	0.239	0.335	0.707	0.072	0.538	0.313	0.266	0.288	0.613	0.371	0.768	0.941	0.891
LDH	rs																	0.084	-0.039	-0.511	-0.569	-0.305	-0.282	-0.265	0.050	0.029	-0.232	-0.028	0.053	0.363
	p																	0.648	0.830	0.003	0.001	0.090	0.118	0.142	0.784	0.876	0.202	0.884	0.775	0.057
Doğum haftası	rs																		0.741	-0.183	-0.125	-0.034	0.036	-0.063	-0.163	-0.031	-0.260	-0.049	0.236	-0.043
	p																		<0.001	0.316	0.494	0.855	0.844	0.731	0.373	0.868	0.150	0.801	0.194	0.827
Doğum kilosu	rs																			0.031	0.125	0.017	0.193	0.053	-0.087	-0.004	-0.055	-0.070	0.116	-0.167
	p																			0.868	0.495	0.927	0.290	0.773	0.638	0.984	0.767	0.717	0.527	0.394
Kordon Ph	rs																				0.543	0.370	0.198	0.237	0.213	0.120	0.428	0.064	-0.285	-0.190
	p																				0.001	0.037	0.277	0.192	0.242	0.515	0.015	0.740	0.114	0.333

Kordon	rs	0.290	0.235	0.371	0.131	0.188	0.374	0.210	-0.347	-0.294
Baz	p	0.107	0.196	0.037	0.476	0.303	0.035	0.274	0.052	0.129
Eksiği										
CTRP1	rs	0.729	0.654	0.626	0.546	0.799	0.628	0.075	0.084	
(ng/mL)	p	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.683	0.670	
CTRP3	rs	0.448	0.316	0.282	0.673	0.574	0.048	0.124		
(ng/mL)	p		0.010	0.078	0.118	<0.001	0.001	0.793	0.530	
CTRP4	rs			0.433	0.336	0.525	0.415	0.196	-0.007	
(ng/mL)	p			0.013	0.060	0.002	0.025	0.282	0.972	
CTRP7	rs	0.777	0.537	0.647	-0.039	-0.018				
(ng/mL)	p	<0.001	0.002	<0.001	0.831	0.926				
CTRP9	rs				0.440	0.805	-0.103	-0.126		
(ng/mL)	p				0.012	<0.001	0.573	0.524		
HDL	rs					0.532	-0.058	0.122		
(mmol/	p					0.003	0.751	0.537		
L)										
LDL	rs						-0.112	-0.208		
(mmol/	p						0.562	0.309		
L)										
TG	rs								0.161	
(mmol/	p								0.413	
L)										

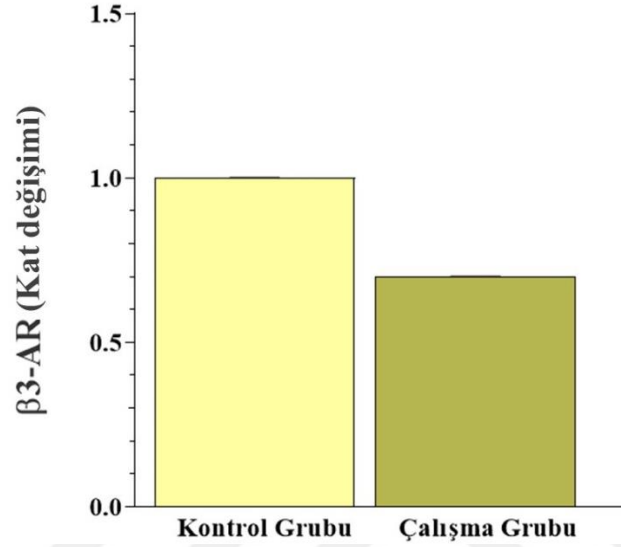
Tablo 4.6. Kontrol ve çalışma grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyonlar.

Kontrol Grubu										Çalışma Grubu											
		Korioamnionit (Koryon)	Korioamnionit (Amniyon)	Kalsifikasyon	Perivillöz Fibrin Birikimi	İntervillöz Fibrin Birikimi	Intravasküler tromboz	Enfarktüs	Vasküler Konjesyon			Akut Funisit	Korioamnionit (Koryon)	Korioamnionit (Amniyon)	Kalsifikasyon	Perivillöz Fibrin Birikimi	İntervillöz Fibrin Birikimi	Intravasküler tromboz	Enfarktüs	Vasküler Konjesyon	Hidropik Dejenerasyon
Yaş	rs	-0.353	-0.148	0.029	-0.100	-0.144	-0.017	-0.068	0.128	Yaş	rs	-0.117	-0.254	-0.307	0.057	0.161	0.157	-0.344	-0.144	0.245	0.211
	p	0.060	0.462	0.874	0.586	0.431	0.924	0.710	0.483		p	0.523	0.160	0.093	0.759	0.379	0.391	0.054	0.432	0.177	0.247
Kilo	rs	0.219	0.262	0.185	-0.055	0.137	0.093	-0.263	-0.083	Kilo	rs	0.068	-0.261	-0.205	0.031	0.191	0.235	-0.007	0.213	0.410	-0.113
	p	0.254	0.187	0.310	0.763	0.454	0.612	0.146	0.650		p	0.711	0.150	0.270	0.867	0.295	0.195	0.970	0.243	0.020	0.539
Boy	rs	0.296	0.210	0.157	-0.040	0.176	-.393*	-0.049	0.257	Boy	rs	0.187	0.040	0.040	-0.062	-0.185	0.073	-0.198	-0.169	-0.099	0.000
	p	0.118	0.293	0.390	0.826	0.335	0.026	0.790	0.156		p	0.305	0.828	0.833	0.735	0.312	0.693	0.277	0.357	0.590	1.000
VKİ	rs	0.134	0.127	0.097	-0.005	0.035	0.273	-0.263	-0.191	VKİ	rs	-0.029	-0.257	-0.225	0.061	0.265	0.188	0.084	0.267	0.411	-0.051
	p	0.489	0.527	0.596	0.979	0.850	0.131	0.146	0.296		p	0.874	0.156	0.223	0.738	0.142	0.302	0.648	0.139	0.020	0.781
Gebelik öncesi kilo	rs	0.265	0.155	0.147	-0.078	0.138	0.152	-0.303	-0.067	Gebelik öncesi kilo	rs	0.088	-0.305	-0.287	0.005	0.069	0.129	-0.091	0.181	0.347	0.005
	p	0.165	0.439	0.423	0.672	0.452	0.407	0.091	0.718		p	0.633	0.089	0.117	0.978	0.706	0.481	0.620	0.321	0.052	0.978
Gebelik öncesi VKİ	rs	0.183	0.087	0.107	-0.034	0.067	0.256	-0.282	-0.163	Gebelik öncesi VKİ	rs	0.010	-0.310	-0.292	0.046	0.127	0.111	-0.028	0.207	0.383	0.020
	p	0.343	0.666	0.560	0.852	0.718	0.158	0.118	0.371		p	0.958	0.084	0.110	0.802	0.488	0.546	0.879	0.256	0.030	0.911
Gebelik sayısı	rs	0.005	0.074	0.110	0.144	0.215	-0.039	-0.143	0.048	Gebelik sayısı	rs	-0.211	-0.151	-0.248	-0.042	-0.046	0.155	-0.304	-0.073	0.180	0.254
	p	0.979	0.713	0.549	0.431	0.237	0.831	0.435	0.792		p	0.245	0.410	0.179	0.818	0.804	0.397	0.091	0.693	0.324	0.160
Doğum sayısı	rs	-0.070	0.088	0.130	0.141	0.206	-0.026	-0.152	-0.003	Doğum sayısı	rs	-0.196	-0.191	-0.263	-0.022	0.211	0.189	-0.281	0.006	0.305	0.363
	p	0.716	0.664	0.478	0.443	0.257	0.888	0.407	0.989		p	0.283	0.294	0.153	0.906	0.247	0.301	0.119	0.976	0.089	0.041
Düşük sayısı	rs	0.122	-0.118	-0.058	-0.041	0.032	-0.103	-0.058	0.180	Düşük sayısı	rs	-0.111	0.011	-0.099	-0.045	-0.172	0.064	-0.159	-0.159	0.011	0.000
	p	0.530	0.558	0.754	0.824	0.862	0.574	0.754	0.324		p	0.546	0.954	0.596	0.805	0.348	0.726	0.383	0.384	0.952	1.000
Gebelik aralığı (Yıl)	rs	-0.082	0.066	0.121	0.095	0.199	0.033	-0.143	0.077	Gebelik aralığı (Yıl)	rs	-0.209	-0.141	-0.215	0.042	0.071	0.201	-0.301	-0.148	0.247	0.309
	p	0.673	0.742	0.511	0.607	0.274	0.859	0.436	0.674		p	0.250	0.440	0.244	0.820	0.700	0.270	0.094	0.419	0.172	0.085
Servikal uzunluk (mm)	rs	0.121	0.174	0.195	0.084	0.184	-0.023	0.146	0.081	Servikal uzunluk (mm)	rs	0.097	0.256	0.218	0.108	0.338	-0.162	0.217	0.073	0.307	0.261
	p	0.533	0.384	0.285	0.650	0.314	0.899	0.424	0.660		p	0.596	0.158	0.240	0.558	0.059	0.375	0.233	0.690	0.087	0.148
HGB	rs	-0.344	-0.275	-0.097	-0.529	-0.116	-0.384	-0.283	-0.073	HGB	rs	0.107	0.159	0.138	-0.077	0.147	0.120	-0.224	-0.083	-0.117	0.113
	p	0.068	0.165	0.596	0.002	0.528	0.030	0.117	0.690		p	0.560	0.384	0.460	0.676	0.424	0.513	0.218	0.652	0.523	0.539
PLT	rs	0.134	0.268	-0.126	0.233	0.283	0.296	-0.068	0.003	PLT	rs	0.029	-0.127	-0.057	-0.164	0.144	0.217	-0.252	-0.128	0.395	-0.087
	p	0.490	0.177	0.490	0.200	0.117	0.100	0.711	0.989		p	0.874	0.488	0.759	0.370	0.432	0.234	0.165	0.484	0.025	0.636
AST	rs	-0.022	-0.190	-0.304	-0.348	-0.076	0.047	-0.176	-0.059	AST	rs	-0.303	-0.355	-0.396	-0.098	-0.028	0.170	-0.133	0.028	0.001	-0.062
	p	0.908	0.343	0.091	0.051	0.679	0.799	0.334	0.747		p	0.092	0.046	0.027	0.595	0.880	0.354	0.467	0.880	0.997	0.737
ALT	rs	-0.103	-0.034	-0.303	-0.586	0.118	-0.175	-0.273	0.052	ALT	rs	-0.069	-0.386	-0.351	0.077	0.028	0.156	-0.099	0.099	-0.080	-0.129
	p	0.595	0.868	0.092	<0.001	0.520	0.338	0.130	0.778		p	0.709	0.029	0.053	0.674	0.880	0.395	0.592	0.589	0.662	0.482
LDH	rs	0.004	-0.147	-0.058	0.175	0.170	-0.081	0.000	-0.209	LDH	rs	-0.282	-0.298	-0.357	-0.123	0.337	0.168	-0.084	0.178	0.146	0.205
	p	0.982	0.463	0.751	0.339	0.351	0.658	1.000	0.251		p	0.118	0.098	0.049	0.503	0.059	0.358	0.648	0.329	0.426	0.261
Doğum haftası	rs	-0.023	-0.159	-0.020	-0.061	0.001	0.157	-0.193	-0.130	Doğum haftası	rs	-0.089	-0.352	-0.286	0.291	0.298	0.479	0.085	0.257	0.150	-0.031
	p	0.905	0.429	0.912	0.741	0.994	0.390	0.291	0.479		p	0.628	0.048	0.119	0.106	0.098	0.006	0.642	0.155	0.413	0.865
Doğum kilosu	rs	0.334	0.254	0.282	0.050	0.122	0.157	-0.204	0.058	Doğum kilosu	rs	-0.068	-0.502	-0.457	0.133	0.122	0.381	-0.056	0.133	0.157	-0.031
	p	0.076	0.200	0.118	0.786	0.506	0.391	0.262	0.753		p	0.711	0.003	0.010	0.468	0.507	0.032	0.761	0.467	0.390	0.868
Kordon Ph	rs	-0.232	-0.101	0.195	0.103	0.143	-0.087	-0.136	0.092	Kordon Ph	rs	0.283	-0.006	0.042	-0.097	-0.133	0.039	-0.161	-0.110	-0.349	-0.072
	p	0.226	0.617	0.285	0.575	0.435	0.635	0.457	0.615		p	0.117	0.975	0.824	0.596	0.468	0.831	0.379	0.550	0.050	0.696
Kordon Baz	rs	-0.254	-0.060	0.088	0.228	-0.176	-0.105	0.302	0.133	Kordon Baz	rs	0.282	0.098	0.156	-0.097	-0.213	-0.031	-0.077	-0.066	-0.131	0.026
	p	0.184	0.765	0.634	0.209	0.334	0.569	0.093	0.467		p	0.118	0.594	0.402	0.596	0.242	0.867	0.676	0.719	0.476	0.889
CTRP1 (ng/mL)	rs	0.303	0.174	0.282	0.102	-0.120	0.168	0.107	0.068	CTRP1 (ng/mL)	rs	0.302	0.049	0.117	0.113	-0.050	-0.169	0.112	0.009	-0.056	-0.082
	p	0.110	0.385	0.118	0.580	0.513	0.357	0.560	0.710		p	0.094	0.792	0.530	0.540	0.787	0.356	0.542	0.962	0.760	0.656
CTRP3 (ng/mL)	rs	0.160	-0.161	0.282	-0.021	-0.066	0.017	0.146	-0.050	CTRP3 (ng/mL)	rs	0.302	0.060	0.143	0.061	0.000	-0.159	-0.014	-0.297	0.174	-0.338
	p	0.406	0.423	0.118	0.910	0.720	0.925	0.426	0.787		p	0.094	0.744	0.444	0.738	1.000	0.384	0.939	0.099	0.342	0.059
CTRP4 (ng/mL)	rs	0.321	0.067	0.282	0.024	0.040	0.192	0.029	0.078	CTRP4 (ng/mL)	rs	0.243	0.174	0.114	0.113	-0.310	-0.397	0.014	0.059	-0.079	0.215
	p	0.090	0.740	0.118	0.896	0.828	0.294	0.874	0.670		p	0.180	0.341	0.540	0.540	0.085	0.025	0.939	0.750	0.669	0.238
CTRP7 (ng/mL)	rs	0.187	0.214	0.302	0.173	-0.072	0.052	0.088	0.095	CTRP7 (ng/mL)	rs	0.282	-0.014	0.025	0.092	-0.088	-0.339	0.112	0.165	-0.220	0.072
	p	0.331	0.283	0.094	0.344	0.694	0.776	0.634	0.604		p	0.118	0.939	0.895	0.616	0.630	0.058	0.542	0.368	0.227	0.697
CTRP9 (ng/mL)	rs	0.169	0.080	0.282	0.078	0.039	0.284	0.185	0.004	CTRP9 (ng/mL)	rs	0.302	0.076	0.168	0.225	-0.039	-0.268	0.336	0.281	-0.110	-0.041
	p	0.380	0.690	0.118	0.670	0.833	0.115	0.311	0.983		p	0.094	0.680	0.365	0.215	0.833	0.138	0.060	0.120	0.549	0.824

HDL (mmol/L)	rs	0.267	0.013	0.263	0.067	-0.029	0.157	0.224	0.101	HDL (mmol/L)	rs	0.302	0.149	0.234	0.020	-0.122	-0.210	0.098	0.007	-0.063	-0.051
	p	0.161	0.947	0.146	0.716	0.875	0.392	0.218	0.582		p	0.094	0.416	0.206	0.911	0.507	0.249	0.594	0.970	0.731	0.781
LDL (mmol/L)	rs	0.302	-0.155	0.271	0.199	-0.036	0.325	0.316	0.003	LDL (mmol/L)	rs	0.316	0.195	0.294	0.155	-0.114	-0.249	0.179	0.108	0.084	-0.072
	p	0.126	0.470	0.155	0.301	0.854	0.086	0.095	0.986		p	0.095	0.310	0.129	0.421	0.556	0.193	0.353	0.578	0.665	0.712
TG (mmol/L)	rs	0.089	0.174	0.282	0.067	-0.333	-0.192	-0.029	-0.323	TG (mmol/L)	rs	-0.146	-0.152	-0.230	0.297	-0.199	-0.300	0.140	0.265	-0.238	0.031
	p	0.646	0.385	0.118	0.717	0.063	0.293	0.874	0.071		p	0.426	0.408	0.214	0.099	0.275	0.096	0.445	0.143	0.189	0.868
TC (mmol/L)	rs	-0.076	-0.262	-0.117	-0.169	-0.085	-0.274	-0.283	-0.097	TC (mmol/L)	rs	0.108	-0.058	-0.065	0.009	0.216	-0.102	0.108	0.014	-0.040	-0.083
	p	0.696	0.187	0.524	0.355	0.645	0.130	0.117	0.598		p	0.585	0.769	0.748	0.965	0.270	0.606	0.585	0.944	0.840	0.676
Korioamnionit (Koryon)	rs		1.000	-0.127	0.118	0.472	0.262	-0.127	0.287	Akut Funisit	rs		0.346	0.364	-0.068	0.000	-0.268	-0.046	-0.046	-0.052	-0.068
	p		<0.001	0.512	0.542	0.010	0.170	0.512	0.131		p		0.052	0.044	0.712	1.000	0.138	0.801	0.801	0.778	0.712
Korioamnionit (Amniyon)	rs			-0.082	0.095	0.550	0.280	-0.082	0.303	Korioamnionit (Koryon)	rs			1.000	0.196	-0.160	-0.436	0.415	0.100	-0.121	0.216
	p			0.685	0.637	0.003	0.157	0.685	0.125		p			<0.001	0.283	0.380	0.013	0.018	0.587	0.510	0.235
Kalsifikasyon	rs				0.218	-0.137	-0.058	-0.032	-0.262	Korioamnionit (Amniyon)	rs				0.229	-0.159	-0.392	0.453	0.129	-0.113	0.100
	p				0.230	0.455	0.753	0.861	0.147		p				0.216	0.393	0.029	0.011	0.489	0.544	0.591
Perivillöz Fibrin Birikimi	rs					0.336	0.391	0.356	-0.098	Kalsifikasyon	rs					-0.154	-0.196	0.683	0.305	0.000	-0.143
	p				0.060	0.027	0.045	0.594			p					0.399	0.281	<0.001	0.090	1.000	0.435
Intervillöz Fibrin Birikimi	rs						0.245	-0.137	0.073	Perivillöz Fibrin Birikimi	rs						0.550	-0.211	0.000	0.304	0.154
	p						0.176	0.455	0.691		p						0.001	0.247	1.000	0.091	0.399
İntravasküler tromboz	rs							-0.058	-0.200	Intervillöz Fibrin Birikimi	rs							-0.386	-0.142	0.224	-0.012
	p							0.753	0.272		p							0.029	0.438	0.219	0.947
Enfarktüs	rs								0.189	İntravasküler tromboz	rs								0.483	-0.097	-0.098
	p								0.301		p							0.005	0.598	0.595	
											rs									-0.397	0.280
										Enfarktüs	p									0.024	0.120
										Vasküler Konjesyon	rs										-0.169
											p										0.355

4.3. Kontrol ve Hasta Gruplarında Gen Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışma grubunda $\beta 3$ -AR gen seviyesinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0.70 kat azaldığı bulunmuştur ($p=0.014$) (Şekil 4.5). Trp64Arg gen frekansı % birey sayısı olarak sunulmuştur. Kontrol grubunda, Trp64Arg gen varyantına rastlanmazken çalışma grubunda %15.79 oranında görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4.7).



Şekil 4.5. $\beta 3$ -AR gen düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. Kontrol ve çalışma grubundaki genotipler ve Trp64Arg gen frekansı

Gruplar	Genotip		p-değeri
	Kontrol Grubu Yüzde (%)	Çalışma Grubu Yüzde (%)	
Trp/Trp	100	84.21	$p<0.001$
Trp/Arg+Arg/Arg	0	15.79	

4.4. Kontrol ve Hasta Gruplarında Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Gebelik süresini tamamlamış kontrol grubunun hiçbirinde akut funisit gözlenmezken, ED tanısı alan çalışma grubunda 1 hastada orta şiddetli akut funisit tespit edilmiştir. Ancak skorumla ile elde edilen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p\geq 0.05$). Korioamnionit; koryon ve amniyon bölgelerinde ayrı ayrı skorlanmış ve gruplar arasında farklılık görülmemiştir ($p\geq 0.05$). Kalsifikasyon çalışma grubunda artmış ancak bu farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p\geq 0.05$). Perivillöz fibrin birikimi ($p<0.001$) ve intervillöz fibrin birikimi ($p<0.05$) kontrole kıyasla çalışma grubunda anlamlı olarak

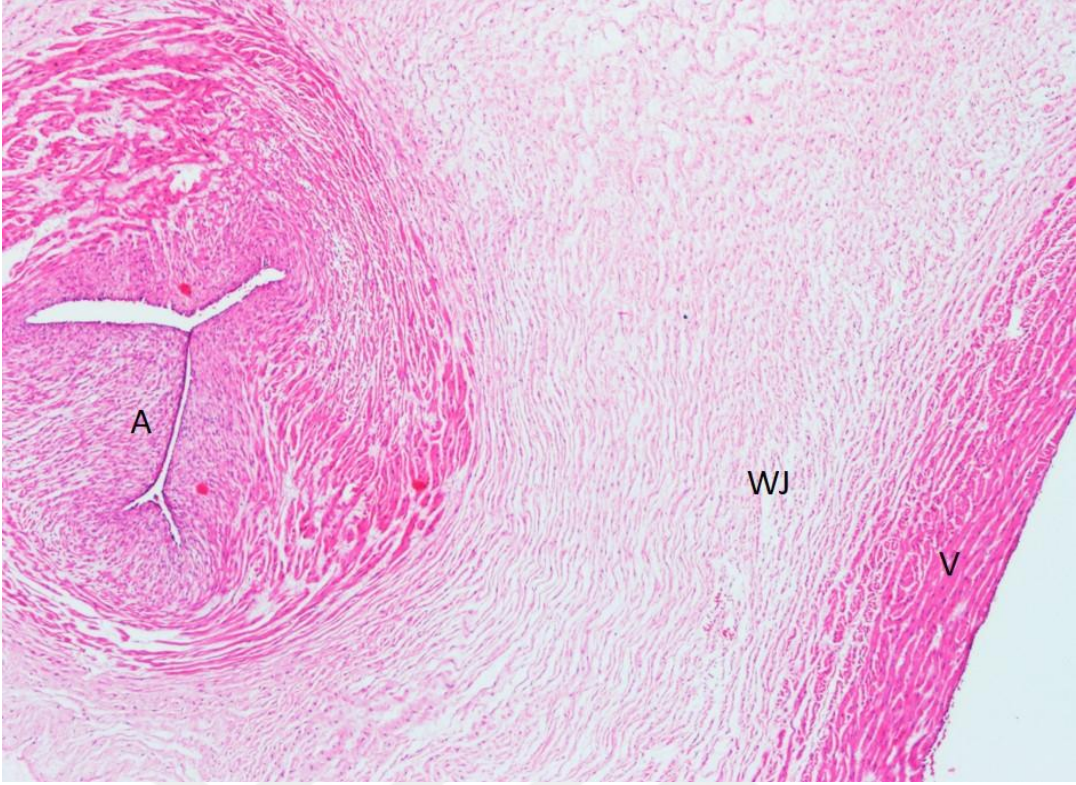
artmıştır. Gruplar arasında intravasküler tromboz ve enfarktüs skorlamalarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p \geq 0.05$). Vasküler konjesyon skorlamasında gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir ($p \geq 0.05$). Hidropik dejenerasyon kontrol grubunda tespit edilmemiş, çalışma grubunda 4 hastada hafif derecede tespit edilmiştir. Çalışma grubunun hidropik dejenerasyon skorlaması kontrole kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Histopatolojik skorlama^a

Histopatolojik Değişiklikler	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Akut Funisit	0.000±0.00	0.063±0.35
Korioamnionit (Koryon)	0.310±0.47	0.594±1.13
Korioamnionit (Amniyon)	0.148±0.36	0.548±1.12
Kalsifikasyon	0.031±0.18	0.125±0.34
Perivillöz Fibrin Birikimi	1.406±0.56	2.000±0.62***
İntervillöz Fibrin Birikimi	0.438±0.62	0.781±0.55*
İntravasküler tromboz	0.094±0.30	0.063±0.25
Enfarktüs	0.063±0.35	0.125±0.55
Vasküler Konjesyon	2.219±0.83	2.125±0.91
Hidropik Dejenerasyon	0.000±0.00	0.125±0.34*

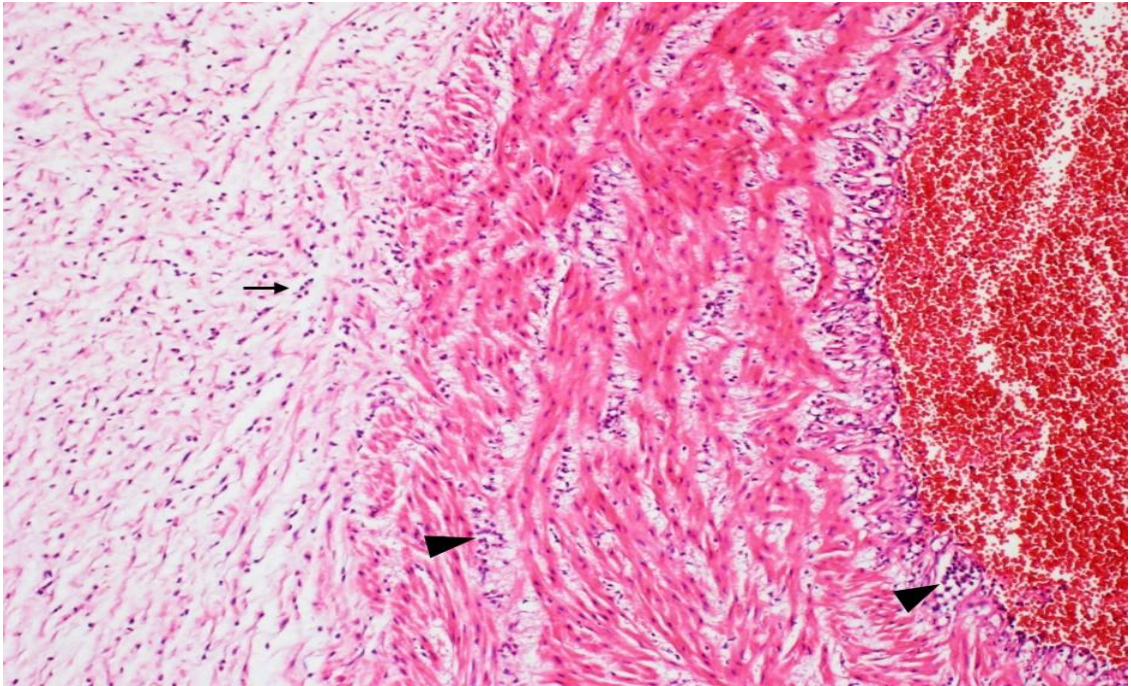
^aVeriler ortalama±standart hata olarak sunuldu. Skorlama: 0=Yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli. Veriler non-parametrik Mann–Whitney U-testi ile değerlendirildi. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Gebelik süresini tamamlamış kontrol grubunda göbek kordonu normal histopatolojik görünümündedir (Şekil 4.6). Kontrol grubunun hiçbirinde akut funisit gözlenmezken, erken doğum tanısı alan çalışma grubunda 1 hastada orta şiddetli akut funisit tespit edilmiştir (Şekil 4.7). Ancak derecelendirme sonucu elde edilen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Normal histoloji görünümü, arter (A), Göbek kordonu stroma (*Wharton's jelly*) (WJ:), ven (V).

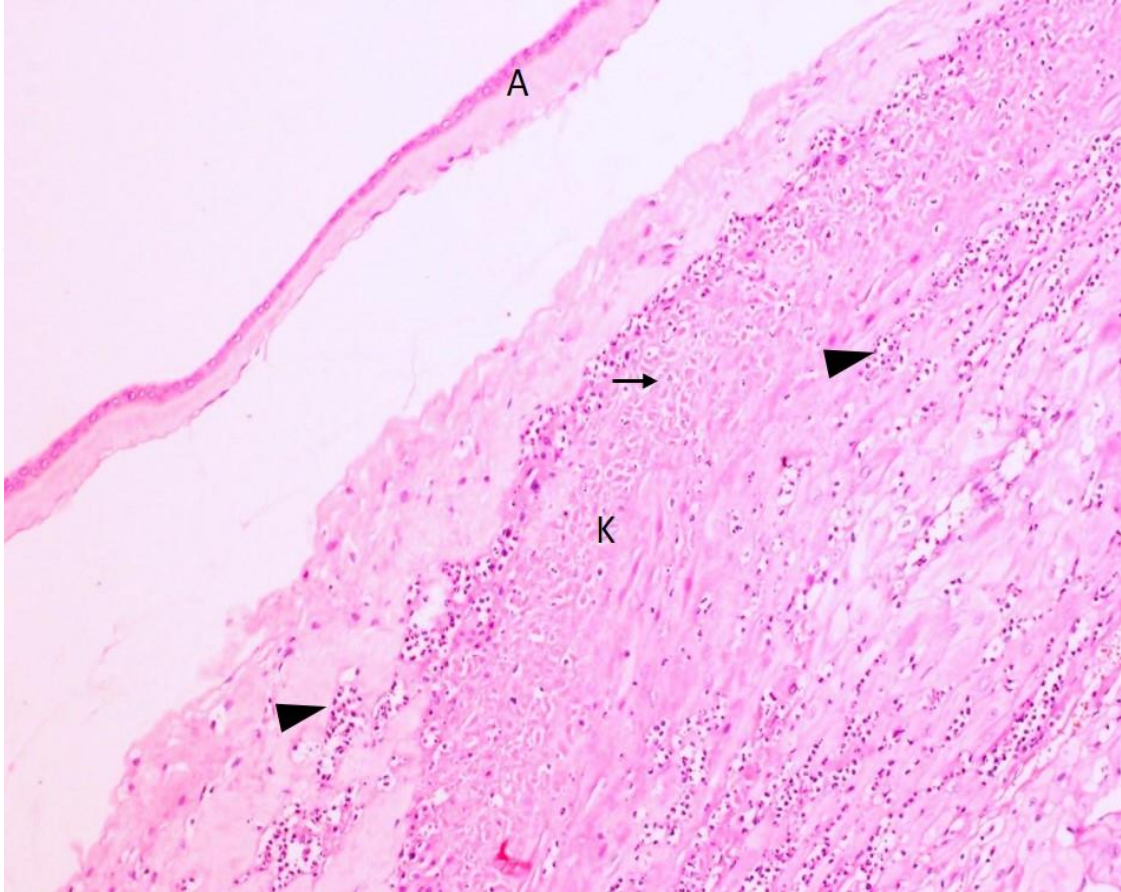
Şekil 4.6. Kontrol grubu göbek kordonu (H&E, x4)



Damar duvarına nötrofil lökosit infiltrasyonu (ok başı) ve yine bağ dokuya yayılan inflamatuvar hücreler (ok).

Şekil 4.7. Akut funnitis, derece 3, çalışma grubu (H&E, x10)

Korioamnionit; koryon ve amniyon bölgelerinde ayrı ayrı skorlanmış ve gruplar arasında farklılık görülmemiştir (Şekil 4.8). Kontrol ve çalışma gruplarında korioamnionit-koryon bölge ve korioamnionit-amniyon bölge arasında pozitif kolerasyon vardır. Çalışma grubunda karioamnionit ile interavillöz fibrin birikimi, AST, ALT, LDH, doğum haftası ve doğum kilosu arasında negatif kolerasyon; intravasküler tromboz skorlaması ile pozitif kolerasyon vardır.

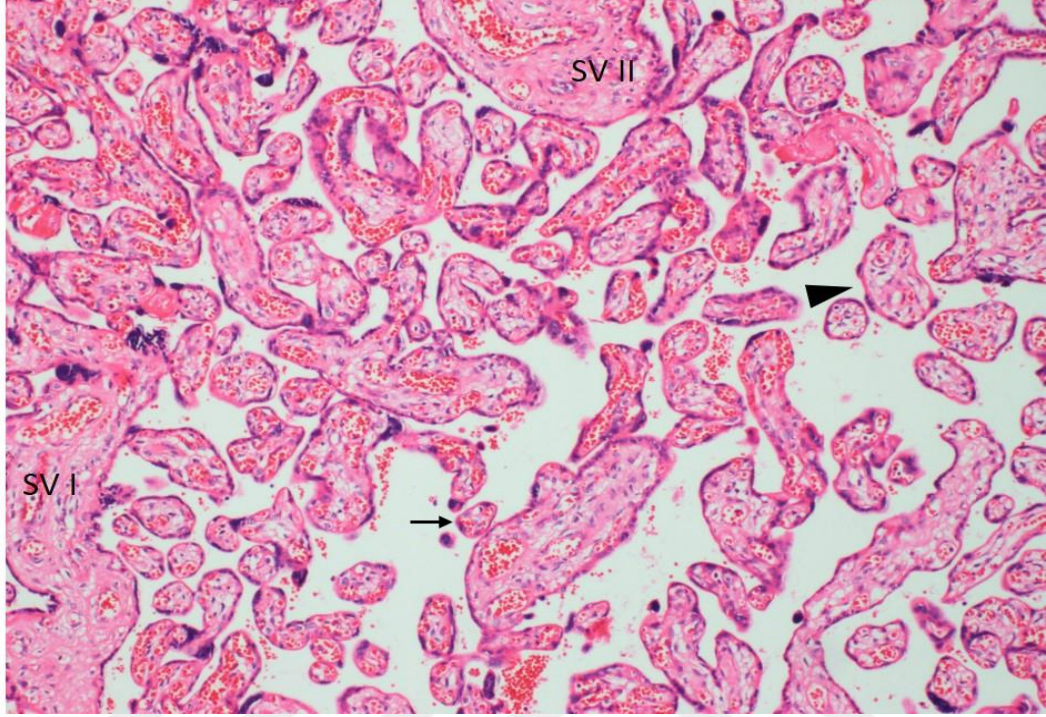


Amnion (A), korion (K), korioamniotik membranda kronik inflamatuvar hücreler (ok başı), nekroz (ok).

Şekil 4.8. Koryoamniyonit, derece 3, çalışma grubu (H&E, x10)

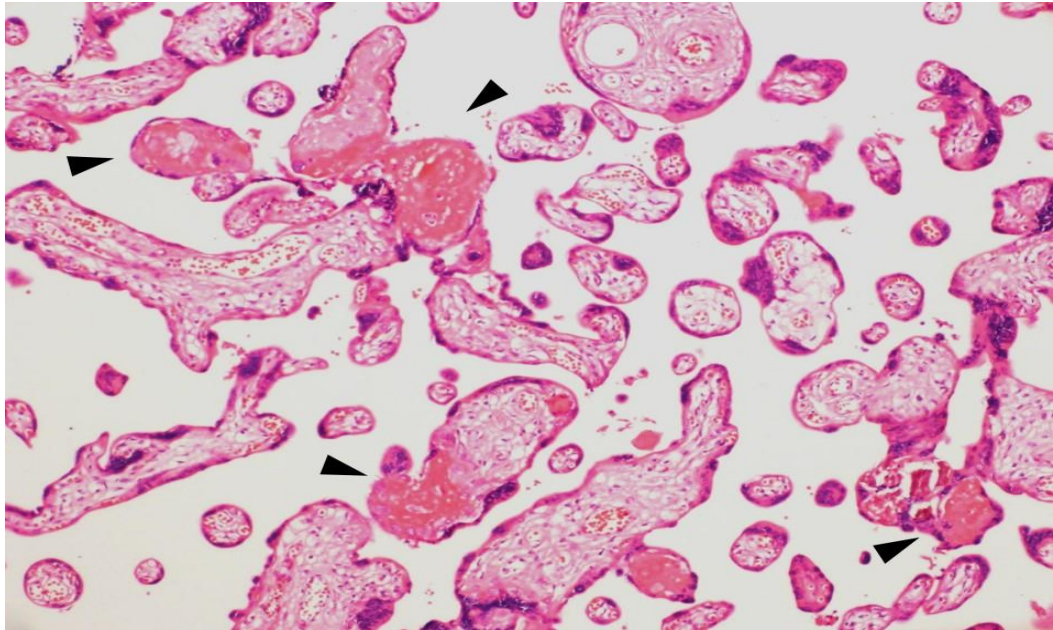
Kontrol grubu olgularında plasental villuslar büyük oranda normal histolojik görünümüne sahipti (Şekil 4.9). Bununla beraber intervillöz fibrin birikimi korioamnionit ile pozitif kolerasyon göstermiştir. Çalışma grubu olguları plasental villuslarda perivillöz fibrin birikim yoğunluğu dikkat çekiciydi (Şekil 4.10). Perivillöz fibrin birikimi ve intervillöz fibrin birikimi kontrole kıyasla çalışma grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunda perivillöz fibrin birikimi HGB ve ALT değerleri ile negatif kolerasyon; intavasküler tromboz ve enfarktüs ile pozitif kolerasyon göstermiştir. Çalışma grubunda perivillöz fibrin birikimi ve intervillöz fibrin birikimi arasında anlamlı

bir ilişki bulunmuştur. İntervillöz fibrin birikimi ile doğum haftası ve doğum kilosu arasında pozitif kolerasyon vardır. İntervillöz fibrin birikimi ile CTRP4, korioamnionit ve intravasküler tromboz arasında negatif kolerasyon gösteren bir ilişki görülmüştür.



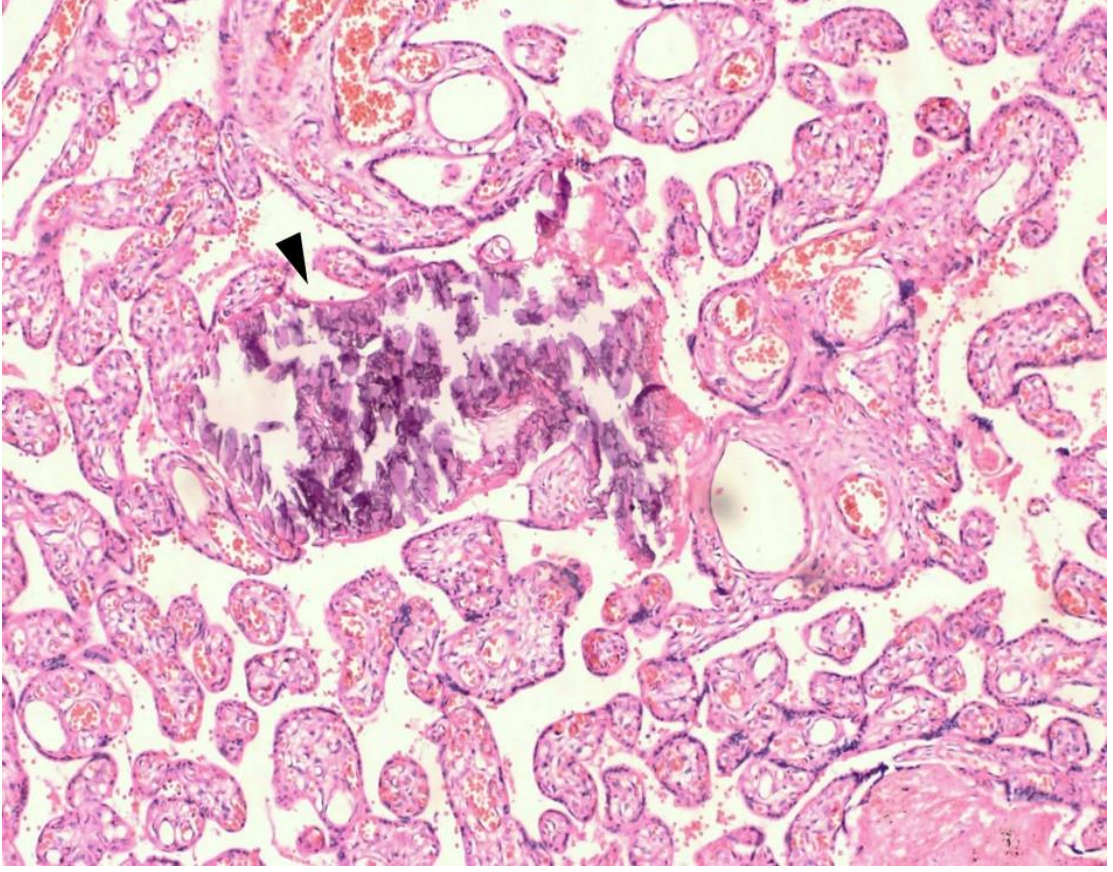
Stem villus tip I (SV I), Stem villus tip II (SV II), mezenkimal villus (ok başı), terminal villus (ok).

Şekil 4.9. Normal plasental villus histolojisi, kontrol grubu (H&E, x10)



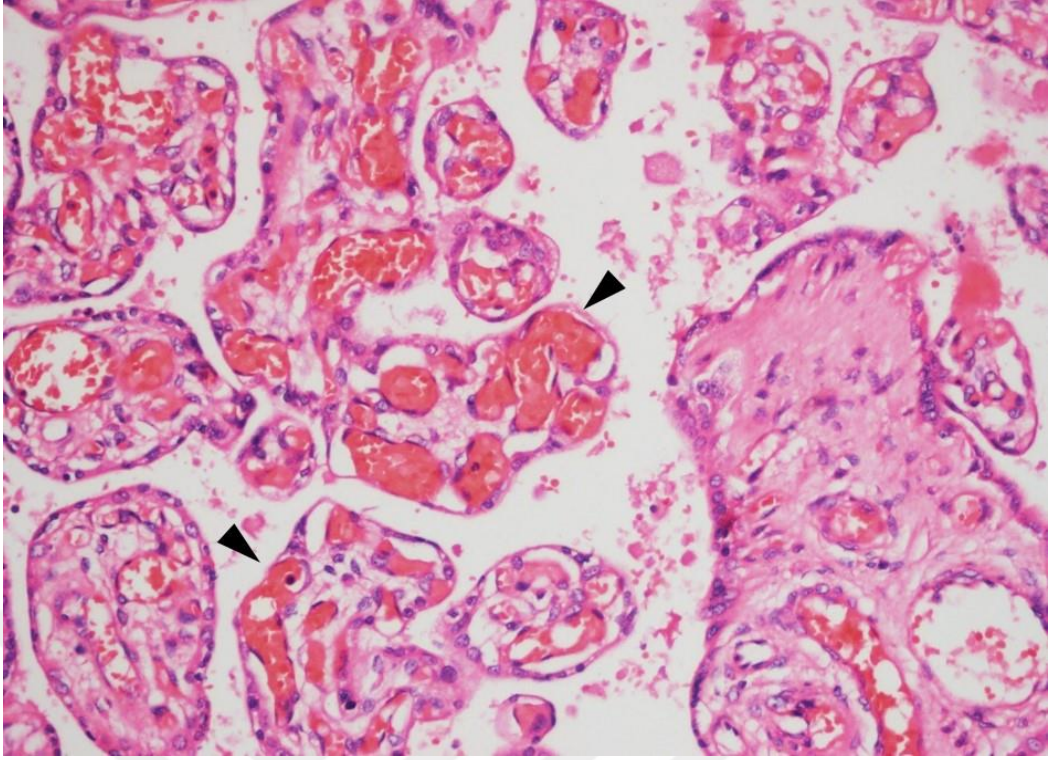
Şekil 4.10. İntervillöz fibrin birikimi (ok başı) derece 1, çalışma grubu (H&E, x10)

Kalsifikasyon çalışma grubunda artmış ancak bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Çalışma grubunda kalsifikasyon ve intravasküler tromboz arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 4.11).

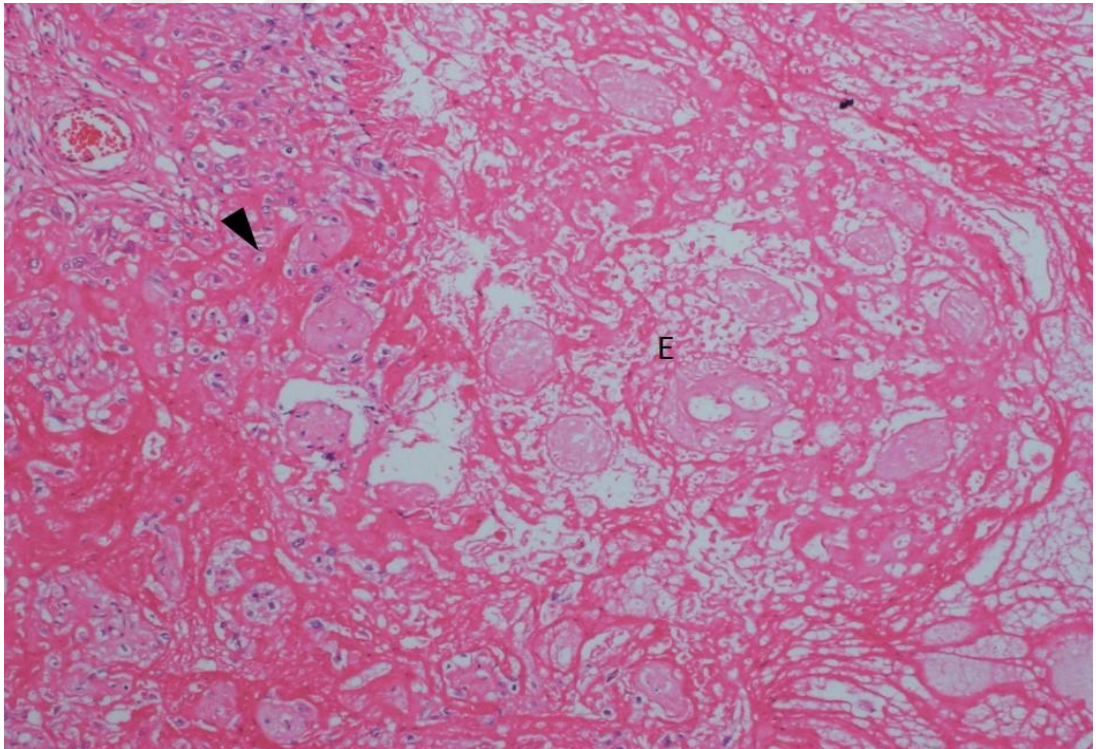


Şekil 4.11. Kalsifikasyon (ok başı) derece 3, çalışma grubu (H&E, x10)

Gruplar arasında intravasküler tromboz ve enfarktüs skorlamalarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak çalışma grubunda intravasküler tromboz ve enfarktüs pozitif ilişkilidir (Şekil 4.12 ve Şekil 4.13). Kontrol grubunda intravasküler tromboz, boy uzunluğu ve HGB değerleri ile negatif korelasyon göstermiştir.



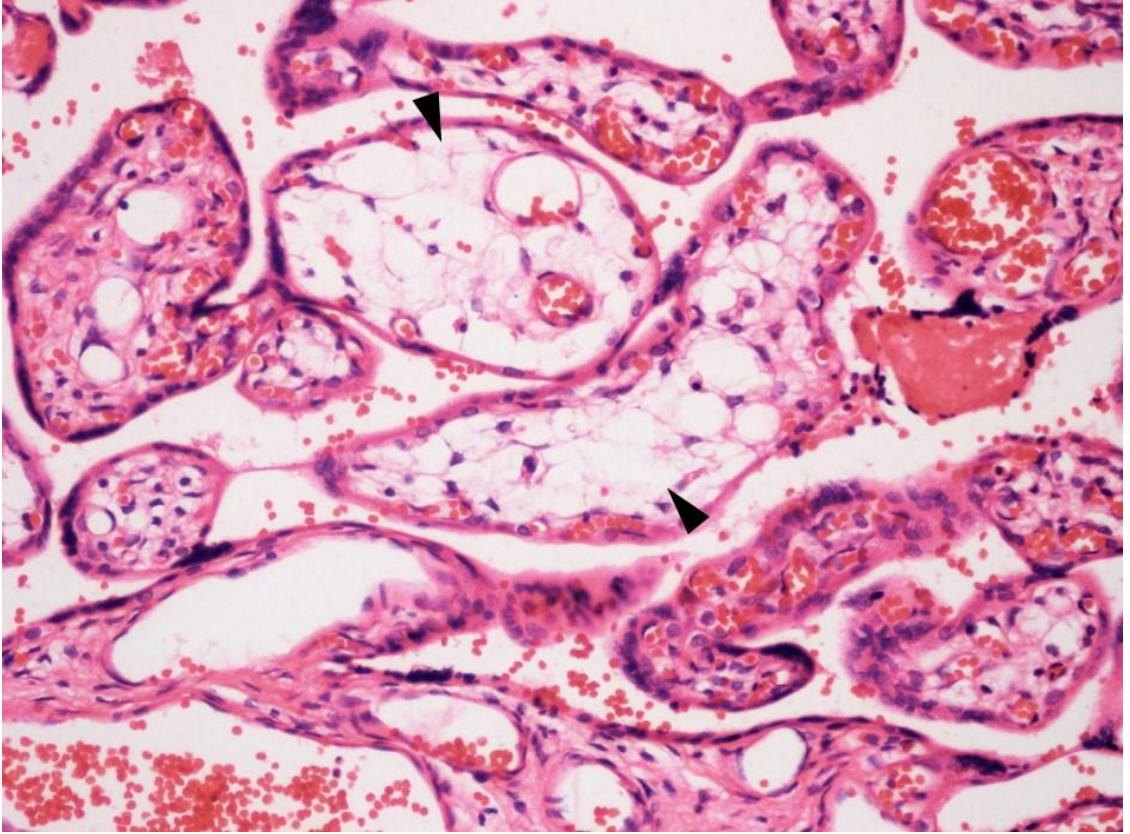
Şekil 4.12. İntravasküler tromboz (ok başı) derece 1, çalışma grubu (H&E, x20)



Şekil 4.13. Enfarktüs (E) derece 3 ve perivillöz fibrin birikimi (ok başı) derece3, çalışma grubu (H&E x10)

Vasküler konjesyon skorlaması için gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Çalışma grubunda vasküler konjesyon ile kilo, VKİ, gebelik öncesi VKİ ve PLT verileri pozitif kolerasyon; kordon pH ve enfarktüs skorlaması negatif kolerasyon göstermiştir.

Hidropik dejenerasyon kontrol grubunda tespit edilmemiş, çalışma grubunda 4 hastada hafif derecede tespit edilmiştir (Şekil 4.14). Çalışma grubunun hidropik dejenerasyon skorlaması kontrole kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Çalışma grubunda hidropik dejenerasyon, parite (doğum sayısı) ile pozitif ilişkilidir.



Şekil 4.14. Hidropik dejenerasyon (ok başı) derece 1, Çalışma grubu (H&E, x40)

5. TARTIŞMA

Erken doğum dünya çapında yenidoğan ölümlerinin en önemli nedeni olup, beş yaş altındaki çocuklar arasında ikinci en yaygın ölüm sebebidir. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması sonuçlarına göre, Türkiye’de ED’a bağlı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oranı %11’dir. Ülkemizde erken doğan bebeklerin mortalitesi ile ilgili yapılan çok merkezli bir araştırmada doğum ağırlıkları 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70’dir. Doğum ağırlığının 750 gramdan sonra her 250 gramlık artışta mortalite %45, %21, %10 olarak azalmaktadır (140). Prematüre bebekler henüz aktif beyin gelişimi ve olgunlaşması döneminde doğarlar ve doğduktan sonra hipoksi, iskemi, beslenme yetersizlikleri, enfeksiyon, intrakraniyal kanama ya da periventriküler lökomalazi gibi sorunlarla karşı karşıya kalırlar. Prematüre bebeklerde hareket alanında gözlenen önemli bir bulgu serebral palsidir. Görme ve işitme ile ilgili bozukluklar, bilişsel ve hareket alanındaki engellilik durumu daha az rastlansada, gestasyon haftası azaldıkça risk oranı artmaktadır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler psikiyatrik sorunlar açısından da risk taşırlar. Son dönemlerde 2500 g altında doğan bebeklerde özellikle otizm riskinin 2-3 kat arttığı bildirilmiştir (20, 24, 25). Prematüre dönemde hayatta kalan bu bebekler; birey, aile ve daha geniş sağlık sistemi için ek psikolojik, sosyal ve mali sonuçlarla birlikte önemli hastalık ve sakatlıklarla karşı karşıya kalabilirler. Sadece düşük gelirli ülkeler için bir sorun olmayıp, aynı zamanda yüksek gelirli ülkelerde de ekonomik yük oluşturmaktadır. Afrikalı ve Amerikalı kadınların diğer ırklara/etnik kökenlere kıyasla neredeyse %50 daha fazla ED yapması, ED etiyolojisinde genetik faktörlerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (141). Ancak ED’un yönetimi için geliştirilen stratejilerde genetik faktörlere daha az önem verilmektedir. ED, önemli küresel etkileri olan karmaşık ve çok yönlü bir sorundur. Nedenlerinin ve risk faktörlerinin ele alınması, anne ve çocuk sağlığının iyileştirilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Gebelik sürecinde değişen fizyolojik ihtiyaca cevap olarak artan kan lipit düzeyleri ile ED arasında ilişki olduğunu gösteren bazı kanıtlar olmasına rağmen kesin mekanizma henüz açık değildir. Ayrıca çalışmalar arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Bazı çalışmalar annenin kolesterol düzeyleri ile ED arasında doğrudan bir ilişki bulamazken, diğerleri hem düşük hem de yüksek kolesterol düzeylerinin ED riskini arttırdığını iddia etmiştir (52, 142). İsveç’te yapılan ve 2.1 milyon kişinin katıldığı bir kohort çalışması erken doğan kişilerde, yetişkinlik dönemlerinde lipit bozuklukları riskinin 1.2-2 kat arttığını

göstermiştir (143). Farklı çalışmalar annedeki dislipideminin ED riski ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (53, 144). Bu bulgular, ED ile kan lipit seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olmasada, daha fazla araştırmayı gerektiren karmaşık ilişkilerin bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca ED ve kan lipit bozukluklarına zemin hazırlayan ortak genetik faktörlerin de belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein; proteinler, lipit taşınması, kolesterol akışı, hemostaz, bağışıklık tepkisi, iltihaplanma, proteoliz, endotelial fonksiyonun ve vazodilatasyonun korunması dahil olmak üzere çok çeşitli işlevlerle ilişkilidir. HDL'nin normal bir hamileliğin sürdürülmesinde çeşitli fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynadığı ve işlevsiz HDL'nin, SED ve preeklampsi dahil olmak üzere aşırı inflamasyonla ilişkili olumsuz gebelik sonuçlarının gelişimini desteklediği düşünülmektedir (145). Gebelik döneminde belirgin düzeyde artan serum LDL ve VLDL konsantrasyonlarının aksine, HDL-C konsantrasyonlarında %0-20 gibi nispeten daha düşük bir artış görülür. HDL-C seviyelerinde çok erken dönemde bir düşüş, ardından bir artış ve sonra başka bir düşüş görülür. Bu nedenle, HDL seviyelerini karşılaştırırken numunelerin alındığı zamana dikkat etmek gerekmektedir (145, 146). Jelliffe-Pawlowski ve ark. HDL-C ile ED arasında bir ilişki bulamamasına rağmen, düşük HDL seviyelerinin metabolik inflamasyonun bir belirteci olan yüksek TNF- α seviyeleri ile birleştirildiğinde ED riskini arttırdığını bulmuşlardır (147). Çalışmamızda kontrole kıyasla, ED yapan kadınlarda ortalama HDL seviyeleri azalmıştır. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubunda HDL ve LDL seviyeleri arasında bir korelasyon vardır. Kontrol grubunda HDL ile doğum haftası, doğum kilosu, LDL, CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 arasında pozitif bir korelasyon; kordon pH'sı ile negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışma grubunda ise HDL ile annenin kilosu, VKİ, gebelik öncesi annenin kilosu, gebelik öncesi VKİ, gebelik sayısı ve düşük sayısı arasında negatif; kordon pH'sı, kordon baz eksisi, LDL, CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Yüksek LDL seviyeleri ile ED arasında ilişki olduğunu öne süren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (53, 143, 148). Üçüncü trimesterde annede ölçülen yüksek LDL-C düzeylerinin, ED'la ilişkili olan küçük gebelik yaşı için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Crump ve ark., ED'un yetişkinlikte KHV ile yüksek kolesterol de dahil olmak üzere lipit bozukluklarıyla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (143). Farklı meta analiz çalışmalarında yüksek TC, LDL-C seviyeleri ve düşük HDL-C seviyelerinin ED riskinde artışa eşlik ettiği bildirilmiştir (52,149). Bu bulgular, yüksek LDL düzeyleri ile

ED arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bizim verilerimizde ED yapanlarda gebelik haftaları tamamlanmamış olmasına rağmen LDL seviyesi kontrolden anlamlı şekilde yüksektir. Bu veriler bize SED ile azalan HDL ve artan LDL seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda LDL ile CTRP1, CTRP3, CTRP4 ve CTRP9 arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Çalışma grubunda ise kontrol grubuna benzer şekilde LDL ile CTRP1, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Spontan preterm doğumdan net olarak tanımlanamayan çeşitli faktörler sorumlu olabilir. Gebelik sırasında değişen fizyolojik ihtiyaçları karşılamak için plazma lipit konsantrasyonları önemli ölçüde artmaktadır. Gebelik sürecinde plazma kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık %25-50 ve %100-200 oranında artmaktadır (146, 150). Östrojen, progesteron ve laktojendeki artışın tetiklediği serum TC ve TG seviyelerindeki bu artış, gebeliğin sonlarında depolanan yağ depolarının mobilizasyonu, fetal büyüme ve plasental doku steroid sentezi için yağ asitleri rezervuarı sağlayabilir. Lipitlerdeki bu fizyolojik artış hamilelik sırasında önemli bir rol oynar; ancak yatkınlığı olan kadınlarda veya bilinen hiperlipidemi formlarında yüksek lipit seviyeleri, anne-fetal komplikasyon riskini arttırabilir (151). Lipit metabolizmasının bozulması beraberinde hiperglisemi, insülin seviyelerinde artış ve hipertrigliseridemi ortaya çıkmaktadır. Kısacası HDL, LDL, TG ve TC düzeyleri, gebelik komplikasyonlarına yol açabilen maternal hormonal değişikliklerle ilişkilidir. Bu çalışmada, ortalama doğum haftası 32.19 ve ortanca değeri 34 olan çalışma grubu ile ortalama doğum haftası 39 ve ortanca değeri 39 olan kontrol grubu arasında TG değeri için anlamlı bir farklılık bulunmadı. Kontrol grubunda TG ile annenin kilosu, VKİ ve TC arasında pozitif bir korelasyon; ALT ile negatif korelasyon bulunmuştur. Grupların VKİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak gebelik öncesi VKİ değerleri çalışma grubunda anlamlı yüksek bulundu. Bu durum bize obeziteden bağımsız olarak ED yapanlarda, gebelik haftalarına göre beklenen TG seviyesinden daha yüksek değerlere sahip olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda VKİ ile annenin yaşı, kilosu, gebelik öncesi kilosu, gebelik öncesi VKİ, bebeğin doğum kilosu ve TG arasında pozitif bir korelasyon; kordon pH'sı ile arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışma grubunda ise VKİ ile annenin boyu, CTRP1 ve CTRP4 arasında negatif; annenin kilosu, gebelik öncesi kilosu, gebelik öncesi VKİ, doğum kilosu ile arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunda gebelik öncesi VKİ ile annenin kilosu, gebelik VKİ, bebeğin kilosu ve PLT arasında pozitif bir korelasyon; çalışma grubunda ise benzer şekilde gebelik öncesi VKİ ile annenin kilosu,

gebelik öncesi kilosu, gebelik VKİ, doğum haftası ve doğum kilosu ile arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. TC seviyesi gebeliğini tamamlamış kontrol grubunda, çalışma grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Gebeliğin son döneminde TC düzeylerinde %25-50 gibi bir artışın olması beklenen ve literatür ile uyumlu bir sonuçtur (146, 152). Mevcut çalışmanın verileri önceki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde düşük HDL, yüksek LDL ve TG düzeyleri anne adayı normal VKİ değerine sahip olsa da SED için bir risk faktörüdür. Bozulan lipid düzeylerinin nedenleri ve sonuçlarının β 3-AR ve yeni nesil CTRP'ler ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Bozulan glikoz ve lipid metabolizması hem artan KVH riskleri ile hem de maternal-fetal komplikasyonlar ile yakından ilişkilidir. ED'un öngörülebilirliği için önemli bir veri olan düşük HDL düzeyleri ve yüksek LDL, TC ve TG seviyeleri artan KVH riski ile ilişkilidir (152). Örneğin preeklampsi KVH riskinin erken bir göstergesi olabilir. Yakın zamanda yapılan büyük bir meta-analiz çalışması, preeklampsi öyküsü olan kadınların hamilelikten sonraki 5-15 yıl içinde sonradan iskemik kalp hastalığı, felç ve venöz tromboembolik komplikasyonlarla karşılaşma riskinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu bulmuştur (153). Bu nedenle ED yapan kadınların, kardiyovasküler risk analizleri yapılırken ED öyküsünün göz önünde bulundurulması gerekir (152). Ayrıca prematüre doğanların yetişkinlikte iskemik kalp hastalıkları ile karşılaşma riski de artabilir (154).

Son zamanlarda CTRP ve β 3-AR düzeylerinin KVH gelişiminde araştırılması dikkat çekicidir. Glikoz, lipid, enerji metabolizması, insülin duyarlılığı gibi gebelik sonuçlarını etkileyebilecek süreçlerde önemli görevleri olan CTRP'lerin SED'daki rolleri yeterince bilinmemektedir (77). Ayrıca CTRP'ler ile PKOS ve metabolik bozukluklar gibi gebelik sonuçlarını etkileyebilecek durumlar arasındaki ilişkilerin (155) belirlenmesi bize potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür.

Acar ve ark., sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında preeklampsili hastalarda serum CTRP1 düzeylerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Ayrıca, CTRP1 seviyeleri kan basıncı ile pozitif, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile negatif korelasyon göstermiştir (74). Bununla birlikte, T2DM'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, bu hastalarda CTRP1 düzeylerinin diyabetik olmayan kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (156). Deischinger ve ark, tam tersi olarak GDM olan kadınlarda CTRP1 düzeylerinin azaldığını iddia etmiş ve bu farklılığı gebelikte değişen hormon dengesi ile açıklamıştır (157). Deney hayvanlarında yapılan başka bir çalışma CTRP1 düzeylerinin, obez ve obez olmayan diyabetik farelerin yağ dokusunda belirgin şekilde

daha yüksek düzeyde olduğunu bulmuştur (158). CTRP1 tedavisinin, obez ve diyabetik farelerde glikoz homeostazını iyileştirebileceği, obeziteyi ve yağlı karaciğeri önleyebileceği önerilmiştir (159). CTRP1, CTRP3 ve CTRP9'un daha önce yapılan çalışmalarda insülin duyarlılığını arttırdığı (91, 160, 161), glikolizi ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak hiperglisemiye karşı koruduğu gözlenmiştir (82). CTRP1 düzeylerinin obez ve diyabetli popülasyonda artışı bir onarım mekanizmasının harekete geçmesinin sonucu gibi görünmektedir. Çalışmamızda kontrol ve çalışma grubu arasında CTRP1 düzeyleri birbirine yakın bulunmuştur. İki grubunda obez ve diyabetli olmaması nedeniyle CTRP1 düzeylerinin değişmemesi literatür ile uyumlu görünmektedir. Kontrol grubunda CTRP1 ile doğum kilosu, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışma grubunda ise CTRP1 düzeyleri ile gebelik sayısı arasında negatif, CTRP1 ile kordon pH'sı, CTRP3, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

CTRP3 ve CTRP9 enfarktüs sonrası kardiyak fibrozu hafifleterek (162), anjiyogenezi indükleyerek (163) ve vasküler inflamasyonu inhibe ederek (164) kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkiler göstermiştir. Ayrıca CTRP9'un farelerde adiponektin reseptörü-1/AMPK/eNOS/NO sinyal yoluyla endotel hücrelerinde eNOS fosforilasyonunu ve nitrik oksit üretimini uyardığı ve endotele bağımlı vazorelaksasyonu adiponektinden 3 kat daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (165). Yapılan bir çalışmada GDM olan gebelerde kontrole kıyasla CTRP3 ve CTRP9 düzeyleri azalmış ve insülin direnci ile negatif korelasyon göstermiştir (166). Fadaei ve ark., GDM'lu gebelerde serum CTRP3 düzeylerinin azaldığını, ancak CTRP9 seviyesinin arttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada GDM'li bireylerde CTRP3 ile insülin direnci, VKİ ve trigliserit düzeyleri arasında ve CTRP9 ile TNF- α ve insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (167). Farklı bir çalışmada yine GDM'li hastaların kontrole kıyasla CTRP3 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca açlık serum CTRP3'ün, HDL-C ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak gebelik öncesi VKİ, insülin direnci, TG ve VLDL-C ile negatif ilişkili olduğu öne sürülmüştür (168). CTRP3'ün kordon kanında tespit edildiği ve fetal büyümede rol oynadığı düşünülmektedir (169). 7-10 yaş arası 62 çocukta yapılan bir çalışmada CTRP3 düzeylerinin, TC ve HDL düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, TG, VLDL, insülin düzeyleri ve VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (170). Obez hastalarda CTRP3 konsantrasyonlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (171). Ayrıca CTRP3'ün antiinflamatuvar etkisinin pro-inflamatuvarları inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (77, 91). Mevcut tez çalışmasında

CTRP3 düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu sonuç GDM'li bireylerin sonuçlarına benzerdir. Kontrol grubunda CTRP3 ile PLT düzeyleri arasında negatif; doğum haftası, CTRP4, CTRP7 ve CTRP9 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışma grubunda ise CTRP3 düzeyleri ile CTRP4 arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

CTRP ailesinin kolesterol taşıma reseptörlerinin ekspresyonunu arttırması, kolesterol akışını teşvik etmesi ve yağ asidi oksidasyonunu arttırması (172) nedeniyle CTRP'ler ve kan lipid düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon literatür verileri ile uyumludur. CTRP3 düzeylerinin azalması, maternal ve fetal komplikasyonların bir sonucu olabileceği gibi artan inflamasyona neden olarak komplikasyonlara katkı sağlamış da olabilir. Bu çalışmada ilk defa CTRP3 ile doğum haftası arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu durumda CTRP3'ün gebelik döneminde takibi kan lipid düzeylerinin düzenlenmesinde, doğum haftasının tahmin edilmesinde ve ED riskinin ön görülmesinde yardımcı olabilir.

CTRP4 rekombinantlarının, 293T, HeLa ve HepG2 hücre hatlarında NF- κ B ve IL-6/STAT3 sinyal yollarını aktive ettiği ve böylece IL-6 ve TNF'nin üretiminin ve hücre profilerasyonun arttığı gösterilmiştir (85, 173). CTRP4 tümörü teşvik eden yeni bir inflamatuvar düzenleyici olabilir. Ancak *in vitro* çalışmaların aksine, çeşitli inflamatuvar modellerle yapılan *in vivo* deneylerde, CTRP4 anti-inflamatuvar aktivite göstermiştir. Dekstran sodyum sülfatın (DSS) neden olduğu fare kolit modelinde, CTRP4'ün transgenik farelerde, semptomları azalttığı ve hayatta kalma süresini uzattığı gözlenmiştir. Azoksimetan/DSS ile oluşturulan kolit ile ilişkili kolorektal kanser modelinde CTRP4'ün transgenik farelerde tümör oluşumuna karşı direnç gösterdiği gözlenmiştir. Muhtemelen tümör oluşumunun azalması, baskılanmış inflamasyonla ilişkilidir. CTRP4 transgenik farelerde NF- κ B, STAT3 ve IL-6 düzeyleri azalmıştır. Aynı çalışmada transgenik olmayan farelere rekombinant CTRP4 proteininin enjeksiyonu da kolit semptomlarını önemli ölçüde azaltmıştır (174). *In vitro* ve *in vivo* modeller arasındaki farklılıklar CTRP4'ün hücre tiplerine, reseptörlere ve/veya hücre şartlarına bağlı olarak farklı işlevlere sahip olabileceğini gösterir (85). Çalışmamızda CTRP4 düzeyleri ED yapan kadınlarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Kontrol grubunda CTRP4 ile CTRP7 ve CTRP9 arasında pozitif bir korelasyon; çalışma grubunda ise CTRP4 ile kordon baz eksisi ve CTRP7 arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi.

Literatürde CTRP7 ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Yakın zamandaki çalışmalar obezlerde ve MetS'lu hastalarda dolaşımdaki CTRP7 seviyelerinin

önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir. CTRP7'nin; VKİ, glikoz, insülin, insülin direnci indeksi, hemoglobin A1c ve trigliserit seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür (88, 175). Obez kişilerin karaciğerindeki CTRP7 seviyeleri yükselmiş ve glukoneojenik genlerle pozitif korelasyon göstermiştir (87). Biyoinformatik analizler, CTRP7'nin CD36 ve FAM132A gibi lipid metabolizma genleriyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (175). Mevcut çalışmada kontrol ve SED yapan kadınlar arasında CTRP7 düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Kontrol grubunda CTRP7 ile doğum kilosunu ve CTRP9 arasında pozitif korelasyon; çalışma grubunda CTRP7 ile CTRP9 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

CTRP9'un obez bireylerde önemli bir işlevinin olmadığı bildirilmiştir (176). Aksin ve ark., CTRP9 düzeylerinin obez gebelerde azaldığını ve bu azalmanın plasental inflamasyonu ve vasküler endotel disfonksiyonu olumsuz etkilediğini öne sürmüşlerdir (177). CTRP9 seviyeleri çalışma grubunda azalmış olmasına rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışma, CTRP düzeyleri ile SED arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk araştırmadır. Sonuçlarımıza göre CTRP'ler özellikle HDL ve LDL olmak üzere kan lipid düzeyleri ile yakından ilişkilidir. CTRP ailesinin alt tipleri arasında da aynı yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Verilerimize göre CTRP3 düzeyleri ED komplikasyonları sonucu azalırken, CTRP4 bir savunma mekanizması olarak artmıştır. CTRP ailesi üyelerinin; yağ asidi alımını, yağ asidi oksidasyonunu, kolesterol akışını ve trigliserit sentezini düzenleyerek lipid metabolizmasını etkilediği bulunmuştur (91). Çalışmamızda değişen CTRP düzeylerinin lipid metabolizmasının bozulmasına katkı sağlamış olabileceğini düşünüyoruz.

Erken doğum; genetik faktörler, çevresel faktörler, anne ve fetüsün kendine özgü genetik özelliklerine bağlı olarak meydana gelebilen çok yönlü ve karmaşık bir durumdur. Gebe kadınlarda yapılan araştırmalar çoğunlukla obezite, diyabet ve gebelik hipertansiyonu ile ilgilidir. Çok az çalışma gebelikte görülen bu hastalıkların ortak genetiksel özelliklerine odaklanmıştır. β 3-AR'ler keşfedildikleri ilk dönemde termojenezis, obezite ve diyabet tedavisinde odak haline gelmiş olsa da, zamanla KVH ve ED'ün engellenmesi ile ilgili çalışmalarla daha popüler hale gelmiştir (12). β 3-AR'ler insan miyometriyumunda baskın beta-AR alt tipidir ve gebelikte reseptör miktarı artmaktadır (9). β 3-AR stimülasyonunun cAMP aracılığıyla miyometrial gevşemeye ve pro-inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir (116, 119). Ayrıca, β 2-ADR'lerin aksine, insan miyometriyal β 3-ADR'ün uzun vadeli agonist kaynaklı

duyarsızlaştırmaya dirençli olduğu da bildirilmiştir. Bu veriler, ED eyleminin farmakolojik yönetiminde $\beta 3$ -AR agonistlerinin klinik potansiyelini doğrulamaktadır (94). Daha önce miyometrial etkileri araştırılmış olan $\beta 3$ -AR'lerin plasenta ve SED'daki rolleri tam olarak bilinmemektedir.

İnsan plasentasında varlığı tespit edilen $\beta 3$ -AR'lerinin uyarılmasının, insan plasental arterlerinde gevşemeye ve vasküler tonusun düzenlenmesine aracı olduğu öne sürülmüştür (10, 178). Rouget ve ark., insan plasenta arterinde $\beta 3$ -AR düzeylerinin normotansif gebelere kıyasla preeklamsili gebelerde azaldığını göstermiştir (10). Bu bulgunun aksine Calvani ve ark., normotansif ve preeklamptik hastaların plasentaları arasında $\beta 2$ -AR ve $\beta 3$ -AR protein seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca $\beta 3$ -AR'nin gebelikte immün toleransın düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (179). Mevcut kanıtlar plasentadaki $\beta 3$ -AR'nin vasküler düzenlemede ve immün toleransta rol oynadığını göstermektedir. Bu tez çalışmasında çalışma grubunun plasentasında $\beta 3$ -AR düzeyinin kontrole kıyasla azaldığı bulunmuştur. $\beta 3$ -AR reseptör düzeyindeki azalma, fetal dolaşım perfüzyonun azalmasına neden olabilir. Ayrıca preeklamsili hastaların plasentasında sık gözlenen perivillöz ve intervillöz fibrin birikimi çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Fibrin birikimi, $\beta 3$ -AR düzeyi ile azalan perfüzyon sonucunda artmış olabilir. Bu bulgular ve $\beta 3$ -AR'ün katekolamin duyarsızlaşmasına olan direnci (11) ve insan term miyometriyumunda aşırı ekspresyonuna (9) ilişkin veriler ışığında değerlendirildiğinde; $\beta 3$ -AR fonksiyonlarının, gebelikle ilişkili bozuklukların yönetiminde gelecekte daha fazla önemli hale geleceğini göstermektedir.

$\beta 3$ -AR gen ekspresyonu farklı toplum ve etnik gruplarda araştırılmıştır. Literatürde bu gen ile ilgili daha çok Japon nüfusunda, bunun dışında Çin, Bali, Şili, Meksika ve Amerika popülasyonlarında yapılan çalışmalar yer almaktadır (59, 60, 128, 180-182). Japonlarda $\beta 3$ -AR gen düzeylerinin araştırılması sonucu genin homozigot taşıyıcılarında heterozigot taşıyıcılarla kıyaslandığında VKİ ile doğrudan ilişkili olduğu ve homozigot kişilerde obezite ve T2DM görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (127). Witchel ve ark., Trp64Arg varyantının çocuklarda ve ergenlerde bu varyantın obezite ve insülin direncinin gelişimini etkilese de, VKİ üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını öne sürmüşlerdir (183). Japon PKOS'lu kadınlarda $\beta 3$ -AR Trp64Arg'de kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (184). İranlı obez olmayan PKOS'lu kadınlarda, Trp64Arg ile PKOS arasında ilişki bulunmuştur (185). Şilili kadınlarda, Trp64Arg sağlıklı kadınlarda ve PKOS'lu kadınlarda benzer bulunmuştur. Bu varyantın etkisi ile PKOS ve obezite arasında olası bir etkileşim bulunmazken, PKOS'lu kadınlarda

trigliserit seviyeleri ile bu genetik varyantın varlığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (186). β 3-AR Trp64Arg geninin obezite ve MetS ile ilişkisine dair pek çok çalışma yapılmıştır (112, 187). Finlilerde insülin direnci, Avusturalyalılarda ağırlık, VKİ, karın yağ oranı, kan basıncı ile ilişkisi, Çinlilerde obezite ile ilişkisi incelenmiştir (60, 105, 180). Bu genlerin çeşitli toplumlarda obezite ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Finlilerde yapılan çalışmalarda bu polimorfizmin obezite ve insülin direnci ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir (60).

Erken doğumun nedenlerinin araştırılması için plasentanın histopatolojik incelenmesi sık başvurulan bir yöntemdir. Plasentanın histopatolojik değişiklikleri ED'un başlaması, düşük doğum ağırlığı ve artan fetal komplikasyonlara neden olabilir. Akut funisit, plasenta damarlarının iltihaplanmasıdır. Göbek damarlarının iltihaplanması toplardamarda başlar (flebit) ve bunu arterlerin tutulumu (arterit) ve ardından nütrofillerin Wharton jölesine sızması takip eder (188, 189). İnflamasyonun hem normal hem de ED eylem başlangıcının ana düzenleyicisi olduğu bilinmektedir (137, 190). Nedeni tam olarak bilinmeyen spontan ED vakalarında, ED eylemi intraamniyotik enfeksiyon ve/veya inflamasyondan kaynaklanan koryoamniyonit ile ilişkilendirilmiştir (191). Akut koryoamniyonit, plasental patoloji raporlarında en sık görülen tanıdır. Funisit fetal inflamatuvar yanıtın histolojik göstergesidir, koryoamniyonit ise annenin inflamatuvar yanıtını temsil eder (188, 189). Çalışmamızda gruplar arasında akut funisit skorlaması arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ayrıca koryoamniyonit, karyon ve amniyon bölgelerinde ayrı ayrı değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışma grubunda akut funisit ve koryoamniyonit arasında pozitif kolerasyon vardır. Hundscheid ve ark., yakın zamanda yaptığı bir çalışmada, akut funisit varlığının, funisit olmayan koryoamniyonit ile karşılaştırıldığında ED için ek bir risk oluşturmadığını öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada akut funisit ile prematüre komplikasyonları arasında önemli bir ilişki olduğu ayrıca funisitli bebeklerin, funisitsiz bebeklerden daha az kilo ve boy uzunluğunda olduğu bulunmuştur (188). Çalışmamızda kontrol grubunda akut funisite rastlanmazken çalışma grubunda 1 hastada orta şiddetli akut funisit görülmüştür. 32. haftada doğum yapan bu hastanın bebeğinin kilosu aynı haftada doğan diğer prematürelere göre daha düşüktür. Bu durum literatür ile uyumlu görünmektedir. Akut funisit ile ED'daki maternal ve fetal riskler hakkında yorum yapılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kontrol grubunda koryoamniyonit ile intervillöz fibrin birikimi arasında pozitif kolerasyon vardır. İnflamatuvar bir durum olan koryoamniyonit ile intervillöz boşlukta fibrin birikmesi plasentadaki farklı patolojik durumlar olduğundan doğrudan ilişkili değildir.

Ancak değişen patolojik durumların birbirine katkı sağladığı görölmektedir. Çalışma grubunda koryoamniyonit ile doğum haftası ve intravasküler tromboz arasında pozitif kolerasyon; AST, ALT, LDH, doğum kilosu ve intervillöz fibrin birikimi arasında negatif kolerasyon vardır.

Gebeliğin erken döneminde görölen plasental kalsifikasyon; ED, düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skorları ve neonatal ölüm dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (192). Bununla birlikte, geç dönemde görölen plasental kalsifikasyonu olan kadınların (32-36 hafta arası), plasenta kalsifikasyonu olmayanlara kıyasla benzer risk altında olduğu görölmüştür (192, 193). Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak plasentada kalsiyum ve fibrin birikmesinin uteroplasental kan akışının azalmasına yol açabileceği ve bunun da olumsuz sonuçlara katkıda bulunabileceği düşünölmektedir (192). Mevcut çalışmada, çalışma grubunun plasentasında kalsifikasyon düzeyi artmış ama bu artış kontrole kıyasla anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubunda kalsifikasyon ile diğer parametreler arasında ilişki görölmezken çalışma grubunda kalsifikasyon ile intravasküler tromboz arasında pozitif kolerasyon bulunmuştur. İntavasküler trombozlar; fetal damarların lümenlerini plasental oksijeni ve besin alışverişini azaltacak kadar tı kayabilir veya daraltabilir, bu da plasenta fonksiyonunda önemli bir azalmaya neden olabilir. Yaygın olduğunda büyüme kısıtlaması, neonatal ensefalopati ve ölü doğum meydana gelebilir (194). Çalışma grubunda görölen kalsifikasyon ile intravasküler tromboz arasındaki ilişki ED patolojisi ve düşük doğum ağırlığına katkı sağlamış olabilir. İntavasküler tromboz skorlaması gruplar arasında benzerdir. Kontrol grubunda intavasküler tromboz anne adaylarının boyu ve HGB düzeyleri ile negatif kolerasyon, perivillöz fibrin birikimi ile pozitif kolerasyon göstermiştir.

Perivillöz fibrin birikimi gebelik komplikasyonları ve olumsuz sonuçlarıyla ilişkilidir ve sonraki gebeliklerde tekrarlayarak gebelik yönetimini olumsuz etkilemektedir (191). Perivillöz fibrin birikimi tanısı plasentanın histolojik incelemesi ile konulur ve etkilenen bireylerde tekrarlama oranının %18-50 kadar yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca fibrin birikimi, villusun atrofisine yol açabilir, fetal-maternal gaz alışverişini bozabilir ve buna dejeneratif trofoblastik hasar eşlik edebilir (195, 196). Mevcut çalışmada çalışma grubunda kontrole kıyasla perivillöz fibrin ve intravillöz fibrin birikimi anlamlı şekilde artmıştır. Çalışma grubunda fibrin artışı; doğum haftası, doğum kilosu, karioamniyonit, intravasküler tromboz ve CTRP4 ile ilişkili bulunmuştur. Muhtemelen plasentada azalan β 3-AR düzeyinin azalan perfüzyon ile fibrin birikimini

doğrudan veya dolaylı yoldan etkilediğini, bu durumun da SED fizyopatolojisine katkı sağladığını ve doğum haftasını erkene aldığını öne sürebiliriz.

Gruplar arası enfarktüs skorlamalarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Çalışma grubunda enfarktüs ile intravasküler tromboz arasında pozitif, enfarktüs ile vasküler konjesyon arasında negatif kolerasyon tespit edilmiştir. Vasküler konjesyon skorlaması gruplar arasında benzerdir. Kontrol grubunda vasküler konjesyon ile parametreler arasında kolerasyon görülmemiştir. Çalışma grubunda vasküler konjesyon ile kilo, VKİ, gebelik öncesi VKİ ve PLT arasında pozitif kolerasyon; kordon pH ve enfarktüs arasında negatif kolerasyon vardır. Hidropik dejenerasyon kontrol grubunda tespit edilmemiş, çalışma grubunda 4 hastada hafif derecede tespit edilmiştir. Çalışma grubunun hidropik dejenerasyon skorlaması kontrole kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir.

Farklı biyolojik sıvılardaki biyobelirteçlerin değerlendirilmesinin ED'un öngörülmesindeki yararlılığı araştırılmıştır. Sitokinler, kemokinler, östriol ve diğer belirteçler araştırılmış ve özellikle inflamasyonla ilişkili olanlar, ED'la ilişkili bulunmuştur. Biyobelirteçlerle ilgili çalışmalar, SED'e yol açan hastalık mekanizmalarının anlaşılmasını geliştirmiş, ancak çok az biyobelirteç, klinik yararlılık göstermiştir (14). ED ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda herhangi bir faktörün tetiklemesine bağlı doğum yapan gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda sağlıklı ED yapan ve herhangi bir komplikasyona bağlı ED gerçekleşmemiş gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Türk popülasyonunda, β 3-AR Trp64Arg varyasyonu frekansı OAB, obezite ve MetS'lu gruplarla ilişkili bulunmamıştır (197, 198). Çalışmamızda ilk defa ED'da, β 3-AR Trp64Arg gen düzeyleri Türk gebelerde araştırılmıştır. Benzer şekilde CTRP ailesinin üyelerinin bir kısmı preeklampsili gebeliklerde ve GDM'de değerlendirilmiş ancak ED olgularında ilk defa bu çalışmada incelenmiştir. Aynı şekilde Türk popülasyonunda ED ve TC, TG, HDL, LDL ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımıza göre CTRP'ler kendi içinde ve özellikle HDL ve LDL olmak üzere kan lipid düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. CTRP3 düzeyi ED komplikasyonları sonucu azalırken; CTRP4 bir savunma mekanizması olarak artmıştır. Bu çalışmada ilk defa CTRP3 ile doğum haftası arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir. CTRP3'ün gebelik döneminde takibi, kan lipid düzeylerinin düzenlenmesinde, doğum haftasının tahmin edilmesinde ve ED riskinin ön görülmesinde yardımcı olabilir. Plasentada azalan β 3-AR düzeyleri ve artan Trp64Arg gen frekansı, plasental perfüzyonu azaltarak fibrin birikimine neden olmuş ve bu durum ED fizyopatolojisine katkı sağlamış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, herhangi bir kronik hastalığı ve erken doğum öyküsü olmayan, normal VKİ sahip SED yapan kadınlarda β 3-AR gen seviyesinde azalma ve Trp64Arg gen frekansında artış tespit edilmiştir. Çalışma grubunda görülen β 3-AR işlevsizleşmesi; enerji ve lipit metabolizmasının bozulması, kan lipit düzeylerinin değişmesi, plasenta dokusunda kanlanmanın azalması ve fibrin birikimi ile ilişkili olabilir. Bu sonuçlar doğrudan ED fizyopatolojisine katkı sağlayabilir. CTRP aile üyeleri ile özellikle HDL ve LDL olmak üzere kan lipit düzeyleri arasında güçlü bir ilişkili bulunmuştur. ED yapan kadınlarda, CTRP3 anlamlı derecede azalmış ve doğum haftası ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma grubunda CTRP4'ün inflamatuvar süreçlere karşı bir savunma mekanizması olarak arttığı düşünülmektedir. Bu çalışmada ilk defa Türk popülasyonunda ED yapan kadınlardaki β 3-AR gen seviyesi ve Trp64Arg varyasyonun gen frekansı belirlenmiştir. Ayrıca ilk defa β 3-AR ve CTRP ilişkisi ortaya konulmuş ve kan lipit düzeyleri üzerindeki etkileri aydınlatılmıştır. Çalışmamız, β 3-AR'lerin ED'un önlenmesinde potansiyel bir hedef olabileceğini vurgulamaktadır. Ayrıca gebelik sırasında yüksek lipit seviyeleri, SED riskinin artmasına neden olabilir. Maternal kolesterolün umbilikal kord yoluyla fetüse aktarılması fetüste istenmeyen etkilere yol açar. Bulgularımız, risk altındaki gebelerin belirlenmesi, gebelik sırasında riske özel tedavinin ve kişiye özel bakımın sağlanmasına katkıda bulunacaktır. Ayrıca, maternal lipit kompozisyonu gibi değiştirilebilir parametrelere zamanında müdahale edilerek, sonraki gebelikte tekrarlayacak ED ihtimali azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SV, Meher LK, et al. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):50-9.
2. WHO. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56:247–53.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162–72.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;5(371):75-84.
5. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol.* 2018;129:53-8.
6. Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(2):126-32
7. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health.* 2013;10(1):S1.
8. Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG.* 2005;112(1):28-31.
9. Rouget C, Bardou M, Breuiller-Fouché M, Loustalot C, Qi H, Naline E, et al. Beta3-adrenoceptor is the predominant beta-adrenoceptor subtype in human myometrium and its expression is up-regulated in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1644-50.
10. Rouget C, Barthez O, Goirand F, Leroy MJ, Breuiller-Fouché M, Rakotoniaina Z, et al. Stimulation of the ADRB3 adrenergic receptor induces relaxation of human placental arteries: influence of preeclampsia. *Biol Reprod.* 2006;74(1):209-16.

11. Rouget C, Breuiller-Fouché M, Mercier FJ, Leroy MJ, Loustalot C, Naline E, et al. The human near-term myometrial beta 3-adrenoceptor but not the beta 2-adrenoceptor is resistant to desensitisation after sustained agonist stimulation. *Br J Pharmacol.* 2004;141(5):831-41.
12. Pekmezekmek A. Beta 3 Adrenoseptörlerin Hikayesi ve Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* .2022;31(3):186-95.
13. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):773-82.
14. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:S36–46.
15. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):554–7.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e155-64.
17. Osterman M, Hamilton B, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: Final Data for 2020. *Natl Vital Stat Rep.* 2021;70(17):1-50.
18. Ege E, Akın B, Altuntuğ K, Arıöz A, Koçoğlu D. Spontan preterm doğum sıklığı ve ilişkili faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) Derg.* 2009;6:197-205.
19. Altay M, Bayram M, Biri A, Büyükbayrak EE, Deren Ö, Ercan F, ve ark. Perinatoloji Uzmanları Derneği Preterm Eylem ve Doğum Kılavuzu. 2020
20. Volpe JJ. Overview: perinatal and neonatal brain injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1997;3:1–2. (Level III).
21. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2010;58(17):1–31. (Level II-3).
22. MacDorman MF, Callaghan WM, Mathews TJ, Hoyert DL, Kochanek KD. Trends in preterm-related infant mortality by race and ethnicity, United States, 1999-2004. *Int J Health Serv.* 2007;37(4):635-41.
23. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;7,402(10409): 1261-71.
24. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health.* 2014;128:399-403.

25. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005;352:9–19.
26. Preterm birth - World Health Organization (WHO), 10 May 2023.
27. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):17-23.
28. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991;77(3):343-7.
29. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Pineles BL, Gotsch F, et al. Recurrent preterm birth. *Semin Perinatol.* 2007;31(3):142-58.
30. McDonald SW, Kingston D, Bayrampour H, Dolan SM, Tough SC. Cumulative psychosocial stress, coping resources, and preterm birth. *Arch Womens Ment Health.* 2014;17(6):559-68.
31. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015402.
32. Goldenberg RL, Culhane JF. Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(1):89-90.
33. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007;25(1):21-39.
34. Pavlidis I, Stock SJ. Preterm Birth Therapies to Target Inflammation. *J Clin Pharmacol.* 2022;62 (1):S79-S93.
35. Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):413-29.
36. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol.* 2016;99(1):67-78.
37. Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141(1):3-9.
38. Bakketeig LS, Hoffman HJ. Epidemiology of preterm birth: results from a longitudinal study of births in Norway. *Obstetrics and Gynecology I: Preterm Labor.* 1981;17–46.
39. Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol.* 1997;90(1):63-7.

40. Winkvist A, Mogren I, Högberg U. Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. *Int J Epidemiol.* 1998;27(2):248-54.
41. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294-314.
42. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet.* 2002;360(9344): 1489-97.
43. Ananth CV, Misra DP, Demissie K, Smulian JC. Rates of preterm delivery among Black women and White women in the United States over two decades: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol.* 2001;154(7):657-65.
44. Nesin M. Genetic basis of preterm birth. *Front Biosci.* 2007;12:115-24.
45. Maloni JA. Antepartum bed rest for pregnancy complications: efficacy and safety for preventing preterm birth. *Biol Res Nurs* 2010;12:106–24.
46. Yaju Y, Nakayama T. Effectiveness and safety of ritodrine hydrochloride for the treatment of preterm labour: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(11):813-22.
47. Albert SG, Spiro JR, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition).* Elsevier Health Sciences. 2008;729-36.
48. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and Efficacy of Tocolytics for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour. *Curr Pharm Des.* 2019;25(5):577-92.
49. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(2):66-71.
50. Woollett LA. Where does fetal and embryonic cholesterol originate and what does it do? *Annu Rev Nutr.* 2008;28:97–114.
51. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol.* 2019;71(2):155-62.
52. Welge JA, Warshak CR, Woollett LA. Maternal plasma cholesterol concentration and preterm birth: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(13):2291-99.
53. Smith CJ, Baer RJ, Oltman SP, Breheny PJ, Bao W, Robinson JG, et al. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209579.
54. Zhang Y, Matheny M, Zolotukhin S, Tumer N, Scarpace PJ. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim Biophys Acta* 2002;1584:115.

55. Komai AM, Musovic S, Peris E, Alrifaiy A, El Hachmane MF, Johansson M, et al. White Adipocyte Adiponectin Exocytosis Is Stimulated via β 3-Adrenergic Signaling and Activation of Epac1: Catecholamine Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(11):3301-13.
56. Lima RPA, Ribeiro MR, de Farias Lima KQ, Sena EA, de Oliveira Costa D, Luna RCP, et al. Methylation profile of the ADRB3 gene and its association with lipid profile and nutritional status in adults. *Biol Res*. 2019;52(1):21.
57. Jimenez M, Léger B, Canola K, Lehr L, Arboit P, Seydoux J, et al. Beta(1)/beta(2)/beta(3)-adrenoceptor knockout mice are obese and cold-sensitive but have normal lipolytic responses to fasting. *FEBS Lett*. 2002;530(1-3):37-40.
58. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995;333(6):343-7.
59. Yang M, Huang Q, Wu J, Yin JY, Sun H, Liu HL, et al. Effects of UCP2 -866 G/A and ADRB3 Trp64Arg on rosiglitazone response in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):14-22.
60. Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med*. 1995;333(6):348-51.
61. Clément K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, et al. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med*. 1995;333(6):352-4.
62. Yang Y, Li Y, Ma Z, Jiang S, Fan C, Hu W, et al. A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection. *Prog Lipid Res*. 2016;64:170-77.
63. Kong M, Gao Y, Guo X, Xie Y, Yu Y. Role of the CTRP family in tumor development and progression. *Oncol Lett*. 2021;22(4):723.
64. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem*. 2012;287(15):11968-80.
65. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol*. 1998;8(6):335-8.

66. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10302-7.
67. Tan SY, Little HC, Sarver DC, Watkins PA, Wong GW. CTRP12 inhibits triglyceride synthesis and export in hepatocytes by suppressing HNF-4 α and DGAT2 expression. *FEBS Lett*. 2020;594:3227–39.
68. Moradi N, Najafi M, Sharma T, Fallah S, Koushki M, Peterson JM, et al. Circulating levels of CTRP3 in patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169:108453.
69. Qian M, Yang Q, Li J, Zhao B, Zhang Y, Zhao Y. C1q/TNF-related protein-9 alleviates airway inflammation in asthma. *Int Immunopharmacol*. 2020;81:106238.
70. Xie Y, Meng Z, Gao J, Liu C, Wang J, Guo R, et al. C1q Complement/Tumor Necrosis Factor-Associated Proteins in Cardiovascular Disease and COVID-19. *Proteomes*. 2021;9(1):12.
71. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030.
72. Schäffler A, Schölmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol*. 2007;28:393–9.
73. Yagmur E, Buergerhausen D, Koek GH, Weiskirchen R, Trautwein C, Koch A, et al. Elevated CTRP1 Plasma Concentration Is Associated with Sepsis and Pre-Existing Type 2 Diabetes Mellitus in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2019;8(5):661.
74. Acar D, Tayyar A, Yuksel A, Atis Aydin A, Yıldırım G, Ekiz A, et al. Increased maternal C1q/TNF-related protein-1 (CTRP-1) serum levels in pregnancies with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(4):639-44.
75. Muendlein A, Leiherer A, Saely C, Ebner J, Geiger K, Brandtner EM, et al. The novel adipokine CTRP1 is significantly associated with the incidence of major adverse cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2019;286:1-6.
76. Shanaki M, Shabani P, Goudarzi A, Omidifar A, Bashash D, Emamgholipour S. The C1q/TNF-related proteins (CTRPs) in pathogenesis of obesity-related metabolic disorders: Focus on type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Life Sci*. 2020;256:117913.
77. Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(4):194-204.

78. Rodriguez S, Lei X, Petersen PS, Tan SY, Little HC, Wong GW. Loss of CTRP1 disrupts glucose and lipid homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311(4):E678-E697.
79. Yuasa D, Ohashi K, Shibata R, Mizutani N, Kataoka Y, Kambara T, et al. C1q/TNF-related protein-1 functions to protect against acute ischemic injury in the heart. *FASEB J.* 2016;30(3):1065-75.
80. Wang XQ, Liu ZH, Xue L, Lu L, Gao J, Shen Y, et al. C1q/TNF-related protein 1 links macrophage lipid metabolism to inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016;250:38-45.
81. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13529.
82. Peterson JM, Aja S, Wei Z, Wong GW. CTRP1 protein enhances fatty acid oxidation via AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibition. *J. Biol. Chem.* 2012;287:1576–87.
83. Wolf RM, Lei X, Yang ZC, Nyandjo M, Tan SY, Wong GW. CTRP3 deficiency reduces liver size and alters IL-6 and TGF β levels in obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(5):E332-45.
84. Li Y, Wright GL, Peterson JM. C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP3) Function and Regulation. *Compr Physiol.* 2017;7(3):863-78.
85. Wang L. CTRP4: a new member of the adipocytokine family. *Cell Mol Immunol.* 2017;14(10):868-70.
86. Byerly MS, Petersen PS, Ramamurthy S, Seldin MM, Lei X, Provost E, et al. C1q/TNF-related protein 4 (CTRP4) is a unique secreted protein with two tandem C1q domains that functions in the hypothalamus to modulate food intake and body weight. *J Biol Chem.* 2014;289(7):4055-69.
87. Petersen PS, Lei X, Wolf RM, Rodriguez S, Tan SY, Little HC, et al. CTRP7 deletion attenuates obesity-linked glucose intolerance, adipose tissue inflammation, and hepatic stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(4):E309-25.
88. Li K, Liang Z, Xu W, Dai H, Tian M, Li L, et al. CTRP7 Is a Biomarker Related to Insulin Resistance and Oxidative Stress: Cross-Sectional and Intervention Studies In Vivo and In Vitro. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;6877609.

89. Rohrbach S, Aurich AC, Li L, Niemann B. Age-associated loss in adiponectin-activation by caloric restriction: lack of compensation by enhanced inducibility of adiponectin paralogs CTRP2 and CTRP7. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;277(1-2):26-34.
90. Jung TW, Park HS, Choi GH, Kim D, Lee T. CTRP9 Regulates Growth, Differentiation, and Apoptosis in Human Keratinocytes through TGF β 1-p38-Dependent Pathway. *Mol Cells.* 2017;40(12):906-15.
91. Seldin MM, Tan SY, Wong GW. Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(2):111-23.
92. Nergårdh A, Boréus LO, Naglo AS. Characterization of the adrenergic beta-receptor in the urinary bladder of man and cat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1977;40(1):14-21.
93. Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science.* 1989;245(4922):1118-21.
94. Nantel F, Bonin H, Emorine LJ, Zilberfarb V, Strosberg AD, Bouvier M, et al. The human beta 3-adrenergic receptor is resistant to short term agonist-promoted desensitization. *Mol Pharmacol.* 1993;43(4):548-55.
95. Milano S, Gerbino A, Schena G, Carmosino M, Svelto M, Procino G. Human β 3-Adrenoreceptor is Resistant to Agonist-Induced Desensitization in Renal Epithelial Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(2):847-62.
96. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărașu A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol.* 2009;50(2):169-79.
97. Balligand JL. Cardiac salvage by tweaking with beta-3-adrenergic receptors. *Cardiovasc Res.* 2016;111(2):128-33.
98. Procino G, Carmosino M, Milano S, Dal Monte M, Schena G, Mastrodonato M, et al. β 3 adrenergic receptor in the kidney may be a new player in sympathetic regulation of renal function. *Kidney Int.* 2016;90(3):555-67.
99. Decara J, Rivera P, Arrabal S, Vargas A, Serrano A, Pavón FJ, et al. Cooperative role of the glucagon-like peptide-1 receptor and β 3-adrenergic-mediated signalling on fat mass reduction through the downregulation of PKA/AKT/AMPK signalling in the adipose tissue and muscle of rats. *Acta Physiol (Oxf).* 2018;222(4):e13008.

100. Zhang X, Hartung JE, Bortsov AV, Kim S, O'Buckley SC, Kozlowski J, et al. Sustained stimulation of β 2- and β 3-adrenergic receptors leads to persistent functional pain and neuroinflammation. *Brain Behav Immun*. 2018;73:520-32.
101. Schena G, Caplan MJ. Everything You Always Wanted to Know about β 3-AR * (* But Were Afraid to Ask). *Cells*. 2019;8(4):357.
102. Ozek DA, Onat E, Sahin K, Tuzcu M, Bozoglan MY, Sahna E. Pre-treatment of the beta3-adrenergic receptor agonist BRL37344 reduces in vivo myocardial ischemia/reperfusion injury by improving AMPK and SIRT1 activity and by suppressing mTOR and p70S6K signaling pathways. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;59:e23002.
103. Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, De Ponti F. The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. *Pharmacol Res*. 2009;59(4):221-34.
104. Richard JE, López-Ferreras L, Chancón B, Eerola K, Micallef P, Skibicka KP, et al. β 3-adrenergic receptor activation regulates feeding behavior, white fat browning, and body weight. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;313(3): E34.
105. Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Young RP, Critchley JA. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(5):545-51.
106. Jockers R, Da Silva A, Strosberg AD, Bouvier M, Marullo S. New molecular and structural determinants involved in beta 2-adrenergic receptor desensitization and sequestration. Delineation using chimeric beta 3/beta 2-adrenergic receptors. *J Biol Chem*. 1996;271(16):9355-62.
107. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015;347(6220):1260419.
108. Arch JR, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE, et al. Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature*. 1984;309(5964):163-5.
109. Jesus ÍC, Alle LF, Munhoz EC, Silva LRD, Lopes WA, Tureck LV, et al. Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene associated with maximal fat oxidation and LDL-C levels in non-obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(4):425-31.

110. Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tominaga M, et al; Japan Diabetes Prevention Program (JDPP) Research Group. Effects of lifestyle intervention on weight and metabolic parameters in patients with impaired glucose tolerance related to beta-3 adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg(C/T): Results from the Japan Diabetes Prevention Program. *J Diabetes Investig.* 2016;7(3):338-42.
111. Huang XE, Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Mizutani M, Iwata H, et al. Possible association of beta2- and beta3-adrenergic receptor gene polymorphisms with susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2001;3(4):264-9.
112. Babol K, Przybylowska K, Lukaszek M, Pertynski T, Blasiak J. An association between the Trp64Arg polymorphism in the beta3-adrenergic receptor gene and endometrial cancer and obesity. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23(4):669-74.
113. Tan W, Gao M, Liu N, Zhang G, Xu T, Cui W. Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2015;7(10):8321-34.
114. Michel MC, Gravas S. Safety and tolerability of β 3-adrenoceptor agonists in the treatment of overactive bladder syndrome - insight from transcriptosome and experimental studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(5):647-57.
115. Bardou M, Loustalot C, Cortijo J, Simon B, Naline E, Dumas M, et al. Functional, biochemical and molecular biological evidence for a possible beta(3)-adrenoceptor in human near-term myometrium. *Br J Pharmacol.* 2000;130(8):1960-6.
116. Bardou M, Rouget C, Breuiller-Fouché M, Loustalot C, Naline E, Sagot P, et al. Is the beta3-adrenoceptor (ADRB3) a potential target for uterorelaxant drugs? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007;7 Suppl 1:S14.
117. Lirussi F, Rakotoniaina Z, Madani S, Goirand F, Breuiller-Fouché M, Leroy MJ, et al. ADRB3 adrenergic receptor is a key regulator of human myometrial apoptosis and inflammation during chorioamnionitis. *Biol Reprod.* 2008;78(3):497-505.
118. Shynlova O, Oldenhof A, Dorogin A, Xu Q, Mu J, Nashman N, et al. Myometrial apoptosis: activation of the caspase cascade in the pregnant rat myometrium at midgestation. *Biol Reprod.* 2006;74(5):839-49.
119. Roh CR, Oh WJ, Yoon BK, Lee JH. Up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in human myometrium during labour: a cytokine-mediated process in uterine smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod.* 2000;6(1):96-102.

120. Hadi T, Douhard R, Dias AMM, Wendremaire M, Pezzè M, Bardou M, et al. Beta3 adrenergic receptor stimulation in human macrophages inhibits NADPH oxidase activity and induces catalase expression via PPAR γ activation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(10):1769-84.
121. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B: Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;97:840-7.
122. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 Pt 2):869-77.
123. Sharma V, Nair SV, Jaitley P, Nakade UP, Sharma A, Choudhury S, et al. ATP-sensitive and maxi potassium channels regulate BRL37344-induced tocolysis in buffaloes-an in vitro study. *Theriogenology.* 2018;107:194-202.
124. Hoffstedt J, Poirier O, Thörne A, Lönnqvist F, Herrmann SM, Cambien F, et al. Polymorphism of the human beta3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function. *Diabetes.* 1999;48(1):203-5.
125. Ryuk JA, Zhang X, Ko BS, Daily JW, Park S. Association of β 3-adrenergic receptor rs4994 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:86-96.
126. Jesus ÍC, Alle LF, Munhoz EC, Silva LRD, Lopes WA, Tureck LV, et al. Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene associated with maximal fat oxidation and LDL-C levels in non-obese adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(4):425-31.
127. Yamada Y, Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, Miyagi S, Kannon T, et al. Relationships among the β 3-adrenargic receptor gene Trp64Arg polymorphism, hypertension, and insulin resistance in a Japanese population. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255444.
128. Kurokawa N, Young EH, Oka Y, Satoh H, Wareham NJ, Sandhu MS, et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(8):1240-9.
129. Daghestani M, Daghestani M, Daghestani M, Eldali A, Hassan ZK, Elamin MH, et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):58.

130. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*. 2002;59(5 Suppl 1):25-9.
131. Qu HC, Zhang W, Liu YL, Wang P. Association between polymorphism of β 3-adrenoceptor gene and overactive bladder: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):2495-501.
132. Rawson ES, Nolan A, Silver K, Shuldiner AR, Poehlman ET. No effect of the Trp64Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, caucasian postmenopausal women. *Metabolism*. 2002;51(6):801-5.
133. Teitsma CA, de la Rosette JJ, Michel MC. Are polymorphisms of the β (3)-adrenoceptor gene associated with an altered bladder function? *Neurourol Urodyn*. 2013;32(3):276-80.
134. Honda K, Nomiya M, Shishido K, Yoshimura Y, Yamaguchi O. Mutation of β 3-adrenoceptor gene: A genetic marker for overactive bladder. In *Neurourology and Urodynamics*. 2006;25(6):652
135. Fatima T, Altaf S, Phipps-Green A, Topless R, Flynn TJ, Stamp LK, et al. Association analysis of the beta-3 adrenergic receptor Trp64Arg (rs4994) polymorphism with urate and gout. *Rheumatol Int*. 2016;36(2):255-61.
136. Zaidi H, Lamalmi N, Lahlou L. Clinical predictive factors of histological chorioamnionitis: case-control study. *Heliyon*. 2020;6(12):e05698.
137. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S29-S52.
138. Atigan A, Kilic D, Guler T, Karakaya YA. Can placental histopathological lesions be a guide to maternal and neonatal outcomes in patients with preeclampsia? *J Ist Faculty Med*. 2022;85(3):425-32.
139. Kraus FT. Fetal Thrombotic Vasculopathy: Perinatal Stroke, Growth Restriction, and Other Sequelae. *Surg Pathol Clin*. 2013;6(1):87-100.
140. Türkiye'de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*. 2006;4:10-14.
141. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010;362(6):529-35.

142. Catov JM, Ness RB, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP. Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: the coronary artery risk development in young adults study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3711-8.
143. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with lipid disorders in early adulthood: A Swedish cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(10):e1002947.
144. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):610.e1-7.
145. Woollett LA, Catov JM, Jones HN. Roles of maternal HDL during pregnancy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022;1867(3):159106.
146. Grantz KL, Elmi A, Pugh SJ, Catov J, Sjaarda L, Albert PS. Maternal Serum Lipid Trajectories and Association with Pregnancy Loss and Length of Gestation. *Am J Perinatol.* 2020;37(9):914-23.
147. Jelliffe-Pawlowski LL, Ryckman KK, Bedell B, O'Brodovich HM, Gould JB, Lyell DJ, et al. Combined elevated midpregnancy tumor necrosis factor alpha and hyperlipidemia in pregnancies resulting in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):141.
148. Rohlfing AB, Nah G, Ryckman KK, Snyder BD, Kasarek D, Paynter RA, et al. Maternal cardiovascular disease risk factors as predictors of preterm birth in California: a case-control study. *BMJ Open.* 2020;10(6):e03414.
149. Jiang SW, Jiang J, Xu H, Wang S, Liu Z, Li M, et al. Maternal dyslipidemia during pregnancy may increase the risk of preterm birth: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56:9–15.
150. Teodorescu COD, Herdea A, Charkaoui A, Teodorescu A, Miron AI, Popa AR. Obesity and pregnancy. *Maedica (Bucur).* 2020;15(3):318-26.
151. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol.* 2019;71(2):155-62.
152. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al; American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1404-23.
153. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular Health After Maternal Placental Syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005;366:1797–803.

154. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2019;173(8):736-43.
155. Vatannejad A, Fadaei R, Salimi F, Fouani FZ, Habibi B, Shapourizadeh S, et al. Plasma Complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 15 concentration is associated with polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2022;17(6): e0263658.
156. Bai B, Ban B, Liu Z, Zhang MM, Tan BK, Chen J. Circulating C1q complement/TNF-related protein (CTRP) 1, CTRP9, CTRP12 and CTRP13 concentrations in Type 2 diabetes mellitus: In vivo regulation by glucose. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172271.
157. Deischinger C, Leitner K, Baumgartner-Parzer S, Bancher-Todesca D, Kautzky-Willer A, Harreiter J. CTRP-1 levels are related to insulin resistance in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2020;10(1):17345.
158. Kim KY, Kim HY, Kim JH, Lee CH, Kim DH, Lee YH, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β increases CTRP1 expression in adipose tissue. *FEBS Lett.* 2006;580(16):3953-60.
159. Ren M, Pan J, Yu X, Chang K, Yuan X, Zhang C. CTRP1 prevents high fat diet-induced obesity and improves glucose homeostasis in obese and STZ-induced diabetic mice. *J Transl Med.* 2022;20(1):449.
160. Xin Y, Zhang D, Fu Y, Wang C, Li Q, Tian C, et al. C1qTNF-related protein 1 improve insulin resistance by reducing phosphorylation of serine 1101 in insulin receptor substrate 1. *Endocr. J.* 2017;64:787–96.
161. Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, Ge G, Spooner E, Hug C, et al. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin. *FASEB J.* 2009;23(1):241-58.
162. Wu D, Lei H, Wang JY, Zhang CL, Feng H, Fu FY, et al. CTRP3 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting Smad3 activation and inhibiting myofibroblast differentiation. *J Mol Med (Berl).* 2015;93(12):1311-25.
163. Yi W, Sun Y, Yuan Y, Lau WB, Zheng Q, Wang X, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart. *Circulation.* 2012;125(25):3159-69.

164. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Lee YL, Seol SM, Yoon HK, et al. C1q/TNF-related protein-9 inhibits cytokine-induced vascular inflammation and leukocyte adhesiveness via AMP-activated protein kinase activation in endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;419:235-43.
165. Zheng Q, Yuan Y, Yi W, Lau WB, Wang Y, Wang X, et al. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitric oxide signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(11):2616-23.
166. Xia L, Zhang H, Shi Q, Zhang X, Wang C, Lin G. Protective Role of CTRP3 and CTRP9 in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Lab.* 2020;66(11)
167. Fadaei R, Goodarzi G, Yarahmadi S, Allahyari P, Fallah S, Moradi N. Circulating Levels of C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP3) and CTRP9 in Gestational Diabetes and Their Association with Insulin Resistance and Inflammatory Cytokines. *Lab Med.* 2023;54(3):262-9.
168. Li JY, Wu GM, Hou Z, Cao YM. Expression of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) in serum of patients with gestational diabetes mellitus and its relationship with insulin resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(24):5702-10.
169. Chen NN, He JR, Li WD, Kuang YS, Yuan MY, Liu XD, et al. C1q and tumor necrosis factor-related protein 3 is present in human cord blood and is associated with fetal growth. *Clin Chim Acta.* 2016;453:67-70.
170. Alamian A, Marrs JA, Clark WA, Thomas KL, Peterson JM. CTRP3 and serum triglycerides in children aged 7-10 years. *PLoS One.* 2020;15(12):e0241813.
171. Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, Magnuson TH, Schweitzer MA, Wong GW. Lower Circulating C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP3) Levels Are Associated with Obesity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133955.
172. Si Y, Fan W, Sun L. A Review of the Relationship Between CTRP Family and Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(6):22.
173. Li Q, Wang L, Tan W, Peng Z, Luo Y, Zhang Y, et al. Identification of C1qTNF-related protein 4 as a potential cytokine that stimulates the STAT3 and NF- κ B pathways and promotes cell survival in human cancer cells. *Cancer Lett.* 2011;308(2):203-14.
174. Luo Y, Wu X, Ma Z, Tan W, Wang L, Na D, et al. Expression of the novel adipokine C1qTNF-related protein 4 (CTRP4) suppresses colitis and colitis-associated colorectal cancer in mice. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(5):688-99.

175. Hu W, Zhan B, Li Q, Yang G, Yang M, Tan M, et al. Circulating CTRP7 Is a Potential Predictor for Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:774309.
176. Hwang YC, Woo Oh S, Park SW, Park CY. Association of serum C1q/TNF-Related Protein-9 (CTRP9) concentration with visceral adiposity and metabolic syndrome in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(9):1207-12.
177. Aksin Ş, Andan C. Protein-9 (CTRP9) levels associated with C1q tumor necrosis factor in obese preeclamptic, non-obese preeclamptic, obese and normal pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(15):2540-47.
178. Dennedy MC, Houlihan DD, McMillan H, Morrison JJ. Beta2- and beta3-adrenoreceptor agonists: human myometrial selectivity and effects on umbilical artery tone. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):641-7.
179. Calvani M, Dabraio A, Subbiani A, Buonvicino D, De Gregorio V, Ciullini Mannurita S, et al. β 3-Adrenoceptors as Putative Regulator of Immune Tolerance in Cancer and Pregnancy. *Front Immunol*. 2020;11:2098.
180. Kurabayashi T, Carey DG, Morrison NA. The beta 3-adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women. Effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure, and reproductive history in an elderly Australian population. *Diabetes*. 1996;45(10):1358-63.
181. Mitchell BD, Blangero J, Comuzzie AG, Almasy LA, Shuldiner AR, Silver K, et al. A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):584-7.
182. Malik SG, Saraswati MR, Suastika K, Trimarsanto H, Oktavianthi S, Sudoyo H. Association of beta3-adrenergic receptor (ADRB3) Trp64Arg gene polymorphism with obesity and metabolic syndrome in the Balinese: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2011;4:167.
183. Witchel SF, Fagerli J, Siegel J, Smith R, Mitwally MF, Lewy V, et al. No association between body mass index and beta(3)-adrenergic receptor variant (W64R) in children with premature pubarche and adolescent girls with hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 2000;73(3):509-15.
184. Kurabayashi T, Yahata T, Quan J, Tanaka K. Association of polymorphisms in the beta2 and beta3 adrenoceptor gene with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*. 2006;51(5):389-93.

185. Zangeneh FZ, Shoushtari MS, Shojaee S, Aboutorabi E. Investigation Trp64Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene in nonobese women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(3):165-74.
186. Pérez-Bravo F, Echiburú B, Maliqueo M, Santos JL, Sir-Petermann T. Tryptophan 64 --> arginine polymorphism of beta-3-adrenergic receptor in Chilean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):126-31.
187. Luo Z, Zhang T, Wang S, He Y, Ye Q, Cao W. The Trp64Arg polymorphism in β 3 adrenergic receptor (ADRB3) gene is associated with adipokines and plasma lipids: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):99.
188. Hundscheid TM, Huizing MJ, Villamor-Martinez E, Bartoš F, Villamor E. Association of Funisitis with Short-Term Outcomes of Prematurity: A Frequentist and Bayesian Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):534.
189. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S29-52.
190. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol*. 2008;79(1):50-7.
191. Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(2):287-96.
192. Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):328-34.
193. Genç S, Özkan Y, Kükrer S, Şirinoğlu H, Mihmanlı V. Preterm placental calcification: maternal calcium, magnesium, 25 (OH) D levels and adverse obstetric outcomes in low-risk pregnant women. *Journal of Health Sciences and Medicine* 2022;5(2):579-85.
194. Kraus FT. Fetal Thrombotic Vasculopathy: Perinatal Stroke, Growth Restriction, and Other Sequelae. *Surg Pathol Clin*. 2013;6(1):87-100.
195. Lampi K, Papadogiannakis N, Sirotkina M, Pettersson K, Ajne G. Massive perivillous fibrin deposition of the placenta and pregnancy outcome: A retrospective observational study. *Placenta*. 2022;117:213-18.

196. Pandiri M, Kashikar R. Massive Perivillous Fibrin Deposition-A Cause of Recurrent Fetal Demise: A Case Report. American Journal of Clinical Pathology. 2021;156(1):147
197. Çirakoğlu A, Fejzullahu A, Benli E, Yuce A, Ayyıldız A, Aynacıoğlu AŞ. Association between the Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene and overactive bladder. Neurourol Urodyn. 2021;40(7):1780-85.
198. Yılmaz R, Ateş Ö, Gül A, Kasap T, Özer S, Ensari E. Association Between Trp64arg Polymorphism of the $\beta 3$ adrenoreceptor Gene and Female Sex in Obese Turkish Children and Adolescents. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019;22(5):460-69.



EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Etik Kurul Belgesi





