



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİNİN METABOLİK SENDROM
KRİTERLERİYLE İLİŞKİSİ

DR. BEŞİRE AYDIN ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİNİN METABOLİK SENDROM
KRİTERLERİYLE İLİŞKİSİ

DR.BEŞİRE AYDIN ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR.HATİCE ENDER SOYDİNÇ

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr.Talip GÜL, Prof. Dr. M.Zeki TANER, Doç. Dr.Ahmet YALINKAYA, Yrd. Doç. Dr.M.Erdal SAK, Yrd. Doç.Dr. M.Sıddık EVSEN, Yrd. Doç. Dr.Ali ÖZLER, Yrd. Doç.Dr.Abdulkadir Turgut’a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Mahmut ERDEMOĞLU’na teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Hatice ENDER SOYDİNÇ’e teşekkürlerimi sunarım.

İstatiksel analizlerin hazırlanmasında bana yardımcı olan sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail YILDIZ’a teşekkür ederim.

Rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, Anabilim Dalları öğretim üyelerine saygılarımı sunarım.

Uzmanlık süresince klinikte ve ameliyathanede beraber çalıştığım doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığımın iyi ve kötü günlerinde her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili aileme ve eşime, zamanından çaldığım sevgili oğlum Muhammed Burak’a teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. BEŞİRE AYDIN ÖZTÜRK

PREEKLAMPSİNİN METABOLİK SENDROM KRİTERLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Beşire Aydın Öztürk

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yrd.Doç.Dr. Hatice Ender Soydu

ÖZET

Gebelikte ortaya çıkan preeklamps, sadece gelişmekte olan ülkelerde değil gelişmiş olan ülkelerde bile önemli bir sağlık sorunudur. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisi olmasına rağmen etyolojisi ve öngörümü hakkında kesin bilgiler yoktur. Amacımız metabolik sendrom kriterleri ve IGF-1 ile preeklampsinin ilişkisini araştırmak, ağır preeklampsinin öngörümünde etkili olup olmadıklarını belirlemektir.

Bu çalışma 1 Aralık 2010-31 Mayıs 2011 tarihleri arasında DÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 12 hafif preeklamps, 36 ağır preeklamps, 30 sağlıklı gebe üzerinde yapıldı. Çalışma kapsamına alınan gebeler arasında yaş, gravide, parite ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hematolojik değerlerden hemotokrit değeri ağır preeklampstik olgularda çok anlamlı yüksek bulunurken, platelet ve lökosit değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Biokimyasal değerlerden AST, ALT, LDH ve üre değerleri ağır preeklamps grubunda daha yüksek olmakla birlikte hafif ve ağır preeklamps grubunda yüksek bulundu. Albumin değerleri hafif preeklamps grubunda anlamlı olarak düşüktü. Kreatinin ve açlık kan glikozu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bebek kilo ve boy değerleri, ağır preeklamps grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunurken hafif preeklamps ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Ağır preeklamps grubunda VLDL değerleri çok anlamlı yüksek bulunurken LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, insülin, c-peptid, insülin direnci ve IGF-1 açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

Sonuç olarak vücut kitle indeksleri aynı olan sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında preeklampstik gebelerde kan basıncı ve VLDL seviyeleri daha yüksek iken; LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, açlık glikoz, insülin, c-peptid, insülin direnci ve IGF-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu çalışma preeklampsinin oluşumunda metabolik sendrom ve IGF-1'in tek başına katkısının olmadığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: preeklamps, metabolik sendrom, insülin direnci, IGF-1

ABSTRACT

Preeclampsia that occur in pregnancy, not only in developing countries is an important health problem even in developed countries. Maternal and fetal mortality and morbidity, although one of the most important reasons, why there is no definite information about the etiology and prediction about. Our objective criteria for the metabolic syndrome and to investigate the relationship between IGF-1 and preeclampsia, to determine whether they are effective in severe preeclampsia.

This study were included between 1 December 2010 to 31 May 2011 Obstetrics and Gynecology Clinic of DUTF of 12 mild preeclampsia, 36 severe preeclampsia, 30 healthy pregnant women. In this study there was no significant difference in terms of the pregnant women included age, gravida, of parity and body mass index. Hematocrit values in patients with hematologic value very significantly higher in severe preeclampsia, found no significant difference in platelet and leukocyte values.

Biochemical values of AST, ALT, LDH, and urea values are higher in patients with severe preeclampsia, mild and severe preeclampsia group were significantly higher.

Albumin values were significantly lower in group mild preeclampsia. Creatinine, and fasting blood glucose were not significantly different between the groups. Infant weight and length, severe preeclampsia found to be significantly low compared to mild preeclampsia and the control group showed no significant difference between.

VLDL is very significantly higher in severe pre-eclampsia group and LDL, HDL, triglycerides, total cholesterol, insulin, c-peptide, insulin resistance and IGF-1 did not differ significantly between the groups in terms of. ($P > 0.05$).

The result is the same as the body mass index and blood pressure in preeclamptic women compared to healthy pregnant women was higher levels of VLDL, but LDL, HDL, triglycerides, total cholesterol, fasting glucose, insulin, c-peptide, insulin resistance and IGF-1 levels were not significantly different between. In this study, the development of preeclampsia metabolic syndrome and that it was concluded that the contribution of IGF-1 alone.

Keywords: preeclampsia, metabolic syndrome, insulin resistance, IGF-1

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi-vii
TABLO LİSTESİ	viii
RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GEBELİK VE HİPERTANSİYON	3
2.2. GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI	3
2.2.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3
2.2.2. KRONİK HİPERTANSİYON	4
2.2.3. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE GELİŞEN PREEKLAMPSİ	4
2.2.4. PREEKLAMPSİ	5
2.2.5. EKLAMPSİ	7
2.3. HELLP SENDROMU	8
2.3.1. HELLP SENDROMU KOMPONENTLERİ	8
2.4. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR	8
2.5. PREEKLAMPSİYE YATKINLIĞI ARTTIRAN DURUMLAR	9
2.6. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ	10
2.7. PREEKLAMPSİ ETYOLOJİSİ	11
2.8. PREEKLAMPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	13
2.8.1. PREEKLAMPSİNİN PLASENTASYON VE İMMÜNOLOJİK TEORİLERİ	13
2.8.2. PLASENTAL DEBRİS VE SİNSİTYOTROFOBLASTLARIN DÖKÜLMESİ TEORİLERİ	17
2.8.3. ENDOTELYAL HÜCRE AKTİVASYONU VE İNFLAMASYONUNA DAİR TEORİLER	18
2.8.4. GENLER VE GENETİK ETKİLENME TEORİLERİ	19

2.9. PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİNDE TEMEL PRENSİPLER -----	20
2.10. METABOLİK SENDROM-----	20
2.10.1. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ -----	24
3. MATERYAL VE METOT-----	26
4. BULGULAR-----	28
5. TARTIŞMA-----	35
6. SONUÇ-----	38
7. KAYNAKLAR-----	39

KISALTMALAR

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program Working Group

HELLP: Hemolysis, Elevated Liver, Low Platelet

HT: Hipertansiyon

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

IUMF: İntrauterin mort fetus

RDS: Respiratuvar distress sendromu

PIH : Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon

AST: Aspartat Transferaz

ALT: Alanin Transferaz

CRP: C-Reaktif Protein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

TG: Trigliserit

VKİ: Vücut kitle indeksi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

Hb : Hemoglobin

Plt : Platelet

WBC: Lökosit

Alb: Albumin

Glu: Gukoz

Htc: Hemotokrit

Cre: Kreatinin

DİC: Dissemine intravasküler koagulopati

KC: Karaciğer

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

SLE: Sistemik lupus eritemozis

ICSI: İntrastoplazmik sperm enjeksiyon

NK: Natural killer hücreleri

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktör
TGFB-1: Transforming growth faktör -1
IL: İnterlökin
IGF: İnsülin groft faktör
IFN: İnterferon
DNA: Deoksiribonükleik asid
TNF: Tümör nekroz faktör
NO: Nitrik Oksit
PGI2: Prostrasiklin2
TXA2: Tromboksan A2
C3: Compleman 3
IgG: İmmünglobulin G
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PIGF: Plasenta kaynaklı büyüme faktörü
sFlt: Vasküler endotel büyüme faktörü
PA: Plazminojen aktivatör
KAH: Koroner arter hastalığı
MS: Metabolik sendrom
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
DM: Diabetes Mellitus

NCEP: National Cholesterol Education Program

ATP: Adult Treatment Panel III

PE: Preeklampsi

N: Sayı

GH: Gestasyonel hafta

HLA: Human lökosit antijen
SSS: Santral sinir sistemi
KCFT: Karaciğer fonksiyon testi
SKB: Sistolik kan basıncı
DKB: Diastolik kan basıncı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Hafif ve şiddetli preeklampsinin ayrımı için kriterler

Tablo 2 : Preeklampsinin maternal ve perinatal sonuçları

Tablo 3 : Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar

Tablo 4 : Hastaların demografik verileri

Tablo 5 : Grupların bebek kilo,boy ve apgar değerlerine göre dağılımı

Tablo 6 : Grupların sistolik ve diastolik tansiyon değerlerine göre dağılımı

Tablo 7 : Grupların hematolojik değerlerine göre dağılımı

Tablo 8 : Grupların biyokimya değerlerine göre dağılımı

Tablo 9 : Grupların metabolik risk faktörlerine göre dağılımı

Tablo 10 : Grupların sistolik ve diastolik tansiyon değerlerine karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Preeklampsi bulguları

Şekil 2 : Preeklampsinin etyopatogenezi ve end-organ sonuçları

Şekil 3 : Preeklampsinin patofizyolojisi

Şekil 4 : Preeklampsi ve normal gebelikte vasküler değişiklikler

Şekil 5 : Preeklampside vasküler disfonksiyon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadının hayatında önemli bir dönem olan gebelik genellikle normal seyretmesine rağmen, gebelikle birlikte ortaya çıkan bazı hastalıklar hem anne hem de fetusta olumsuz etkilere yol açmaktadır. Yüksek riskli gebelik olarak nitelenen bu gebelik grubunun erken tanı, yakın takip ve uygun tedavisi gebelik sonuçlarını iyileştirebilmektedir.

Gebelikte hipertansif hastalıklar, tüm gebeliklerin %5-10'unu komplike eden ve sık görülen yüksek riskli durumlardan biridir (1). Preeklampsia ise, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olup, fetal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli hipertansif hastalıklardandır. Özellikle doğum öncesi bakım hizmetlerinden yeterince faydalanamayan bölgelerde sık görülmekte ve maternal ölüm nedenleri arasında önemli bir yer almaktadır (2). Preeklampsia için primigravid olma, çok genç veya ileri yaşta olma, diyabet veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olma ve önceki gebelikte preeklampsia öyküsü gibi yüksek risk faktörleri bildirilmekle birlikte, etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır (3). Preeklampsinin patofizyolojisinde birçok farklı faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. İmmünolojik adaptasyon bozukluğu, anormal vazokonstriktör tonusun artması, prostaglandin dengesizliği, inkomplet trofoblastik invazyon, beslenme faktörleri, genetik faktörler, plasental iskemi, vasküler endotelial hasar ve koagülasyon anormallikleri öne sürülen teorilerdendir (1,4).

Son onyılda yapılan araştırmalar, preeklampsia için bazı major risk faktörlerini belirlemiştir. Bu risk faktörlerinin belirlenip bunlara yönelik önlem alınması, preeklampsia sıklığını azaltmaya ve erken tanı konmasına yardımcı olabilmektedir (5). Preeklampsiaye bağlı perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilmek için, preeklampsinin öngörülebilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir (4).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopatidir. Dünya Sağlık Örgütü 1998 yılında daha önce insülin direnci sendromu olarak bilinen, 'Metabolik sendrom' (MS) terimini öne sürmüştür (6). Metabolik sendrom gelişmesinde, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de önemli rol oynamaktadır. Günümüzde, metabolik sendromun kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7,8). Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına, sıvı elektrolit dengesine, damar direncine ve kalp

kontraktilitesine direk ve indirek etkiler göstererek kardiovasküler hastalıkları tetikleyen metabolik sendromun, aynı mekanizmayla hipertansif hastalık olan preeklampsinin etiyolojisinde önemli olup olmadığını araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Üstelik preeklampsinin metabolik sendrom ve iskemik kalp hastalığı açısından artmış risk oluşturduğu; gebelik sırasında açlık glukoz değerinin $>100\text{mg/dL}$ olması ve hafif glukoz intoleransının, gebelik sonrasında metabolik sendrom gelişmesi açısından öngörü sağlayabildiği bildirilmektedir (9,10) Preeklampsili hastalar, sonradan ortaya çıkabilecek metabolik sendrom ve iskemik kalp hastalığı açısından artmış risk altındadırlar (11,12). Bu nedenle gebelik sırasında metabolik sendrom tanısının konulması sadece preeklampsinin öngörümü için değil aynı zamanda ileride kardiyovasküler ve metabolik değişiklikler açısından risk altındaki kadınları belirleyebilmek için de önem taşımaktadır.

Bu çalışmada amacımız, metabolik sendrom kriterleri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştırmak ve ağır preeklampsiyi öngörmede önemli bir rolü olup olmadığını saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, tüm gebeliklerin % 5-10'unda rastlanıp, dünyadaki hem maternal hem de perinatal mortalitenin en sık rastlanan dört sebebi arasında yer alır. Genel olarak gebelikten önce mevcut olan kronik hipertansiyon ile gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (PIH = pregnancy induced hypertension) olarak ayırımı yapılabilir. Preeklampsia gebeliğin neden olduğu hipertansiyondur. Etiyolojisi çok sayıdaki araştırmalara rağmen hala açıklanamamıştır. Hafif ve şiddetli formları olan preeklampsinin öngörümünde ve bu iki formun ayırımında kullanılmak üzere belirteçler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çünkü preeklampsinin öngörümü, bu hastalığın önlenmesi için tedbirler alınmasını sağlayacağı gibi, sözü geçen iki klinik formun ayırt edilmesi, gerek maternal gerekse fetal prognozların iyileştirilmesine yol açacaktır.

2.2. GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP), gebelikte hipertansiyon tanısı konusunda uzun süredir var olan karmaşık terminolojiyi belli bir düzene sokmak için, yeni bir sınıflandırma sistemi önerdi. Bu sınıflandırma sistemine göre, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılmıştır (13).

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsia
4. Preeklampsia, eklampsia

2.2.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Gebelikte en sık rastlanılan hipertansiyon sebebi gestasyonel hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyon tüm doğumların %5-10'unda görülmektedir. Sağlıklı nullipar kadınlarda sıklığı %6-17 sağlıklı multipar kadınlarda ise %2-4'tür (14). Gestasyonel hipertansiyon, gebelik öncesi ve gebeliğin 20. haftasından önce tansiyon değerleri normal olduğu bilinen gebelerde, en az 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve beraberinde proteinüri yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Kan basıncı en geç postpartum 12. haftada normale döner. Kesin tanı postpartum konulabilir. Gestasyonel hipertansiyonda preeklampsinin başağrısı,

trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulguları görülebilir. Bu bulguların eşlik ettiği hastalarda preeklampsi gelişme riski daha yüksektir (15).

2.2.2. KRONİK HİPERTANSİYON

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için;

- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması
- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
- Postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (15).

Etyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın hastaların büyük bir kısmında hipertansiyonun sebebi bilinmemektedir. Kronik hipertansiyon genellikle 30 yaş üstü, obez, multigravid diğer organ patolojileri olan hastalarda sıktır. Hipertansiyonda güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon kalpte ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olup önemli bir morbidite nedenidir. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (15).

2.2.3. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE GELİŞEN PREEKLAMPSİ

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansiyonun hafif şeklinde preeklampsi oranı %5.2-18.8 arasında iken şiddetli şeklinde bu oran %54–100 olarak değişmektedir. Bu hastalarda kullanılan antihipertansif tedavi preeklampsi gelişmesini engellemede yetersiz kalabilmektedir (16).

Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyreder (15). 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan gebe kadında, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncında ani artış (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg) olması ve epigastrik ağrı, baş ağrısı, görme bozukluğu gibi semptomlar ve/veya trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları eşlik etmesi, süperempoze preeklampsiyi akla getirmelidir (17).

2.2.4. PREEKLAMPSİ

Preeklampsia, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve/veya ödem olduğu bir hastalıktır. Genel popülasyonda ortalama insidans %6-7 olarak kabul edilmektedir. Geçirilmiş preeklampsia öyküsü olanlarda insidans % 18'dir. İkiz gebelerde tek gebeliği olanlara oranla preeklampsinin şiddeti de artmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsia ve eklampsia, gebelikte maternal mortalitenin %30'undan sorumlu tutulmaktadır. Preeklampsia; gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. (18,19). Kan basıncı yüksekliği, preeklampsia tanısı için en önemli parametredir. Hipertansiyon, preeklampsinin genellikle en erken ve en sık görülen klinik bulgusudur. Hipertansiyon tanısı, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada 20. gebelik haftasından sonra en az 6 saat aralıklarla, en az iki kez yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olmasıyla konulur. Kan basıncı ölçümü öncesi hasta en az 10 dakika dinlendirilmeli ve son 30 dakika içinde kafein almamış ve sigara içmemiş olmalıdır (13). Proteinüri ise 300mg/24 saat olarak tarif edilir. 24 saat idrar toplama imkanı yoksa proteinüri en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde idrarda 30mg/dl protein (en az +1, dipstik ile) olarak tanımlanmaktadır (20). Yapılan bir çalışmada, stik testindeki proteinin 24 saatlik idrardaki protein oranı ile zayıf korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, proteinüri kesin tanısı için gerekli görülmektedir. Şiddetli proteinüri, 24 saatlik idrarda en az 5gr protein varlığı olarak tanımlanmıştır. İdrar dipstik testi şiddetli proteinüri tanısında kullanılmamalıdır (21). Proteinüri yokluğunda preeklampsia tanısı, gestasyonel hipertansiyona; baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusmaya eşlik eden sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesiyle konulabilmektedir.



Şekil 1: Preeklampsi bulguları

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur. Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır. Preeklampsinin ödemi patolojiktir ve elleri, yüzü, tüm vücudu içerir. Özellikle sabahları görülür ancak preeklampside ödem bulunmayabilir. Karaciğerde iskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir. Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plasma kreatinin seviyesi artar. Preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlı geç dönemde proteinüri ortaya çıkar. Hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığı gösterilmiştir. Preeklampside retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanına bağlı olarak görme bozukluğu izlenebilir. Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle trombositopeni ortaya çıkmaktadır (15). Ayrıca Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir. Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni olarak serebral vazospazm düşünülmektedir (22).

Preeklampsi ağır ve hafif olarak ikiye ayrılmaktadır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), aşağıdaki kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunuşunu şiddetli preeklampsi olarak tanımlamıştır (20).

- Yatak istirahatı esnasında, en az 6 saat ara ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi

- 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıklarla rastgele toplanmış 2 idrar örneğinde 3+ veya daha fazla proteinüri
- Oligüri (<500 ml/24 saat)
- Serebral ve görsel rahatsızlık
- Epigastrik ağrı, bulantı ve kusma
- Pulmoner ödem veya siyanoz
- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Trombositopeni
- İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)

Preeklampsinin klinik olarak ağır ve hafif olarak ayırımının yapılması önemlidir. Bu ayırım kriterleri tablo 1 de sunulmuştur.

Tablo 1: Hafif ve şiddetli preeklampsinin ayırımı için kriterler

Anormal bulgu	Hafif	Şiddetli
Diastolik kan basıncı	< 100 mm Hg	110 mm Hg ve üzeri
Proteinüri	Eser -1+ arası	Sebat eden 2+ ve üzeri
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst karın ağrısı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Cre	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciger enzim artışı	Minimal	Belirgin

2.2.5: EKLAMPSİ

Preeklampsi tedavi edilmezse komplike olarak eklampsiye dönüşebilmektedir. Eklampsi, preeklampsi tablosuna başka bir nedene bağlanamayan konvülziyonların eklenmesidir (23). Bu konvülziyonlar grand-mall'dır. Doğumdan önce, sonra veya doğum sırasında ortaya çıkabilirler. Postpartum konvülziyonların %50'si doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar. Ancak postpartum 6. haftaya kadar görülebilmektedir (24). Konvülziyonlar ve mental durum değişikliklerinin en önemli nedeni hipertansif ensefalopatidir. Eklampsi, preeklampitik hastaların %1 'inde ve tüm doğumların %0.1-0.5 'inde görülür (25,26). Eklampsinin major

komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defekt, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit edilmiştir (15).

2.3: HELLP SENDROMU

İlk kez Weinstein 1985' te tanımlamıştır. Ciddi karaciğer tutulumu ile birlikte endotel hasarına bağlı trombosit agregasyonu ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Tüm preeklamp tiklerin %2-12' sinde, ağır preeklamps i ve eklamps i olgularının %20'sinde tespit edilmiştir (27). Olguların %70'inde antepartum, %30'unda postpartum görülür. Hastaların çoğu 27.-36. gebelik haftaları arasındadır (15). HELLP sendromu: Hemoliz-H (hemolysis) , karaciğer enzim yüksekliği- EL (elevated liver enzym), düşük platelet sayısı-LP (low platelets) ile karakterize bir durumdur.

2.3.1.HELLP SENDROMU KOMPONENTLERİ:

1. SGOT ve SGPT >70U/I
2. Düşük trombosit sayısı<100000
3. Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde LDH ve bilirubin düzeyinde artma (>1.2 mg/dl)
4. Bulantı, kusma, şiddetli epigastrik ağrı. Sıklıkla sağ üst kadr an ağrısı tabloya eşlik eder.

2.4. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR

Preeklamps i ve eklamps i, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklamp tiklerde %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklamp tiklerde %13-37,9 arasında değişmektedir (28).

Preeklamps ide karşılaş ılabilecek baş lıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeğ i etkileyebilir (Tablo II). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın ş iddeti, hastalığın başlad ığı gebelik haftası ve beraberindeki diğ er medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklamps ide maternal mortalite çok nadir olmasına karş ın (29), eklamps ide bu oran %0-17.5 arasında değişmektedir (28,29,30).

Tablo 2: Preeklampsinin maternal ve perinatal olabilecek sonuçları

MATERNAL SONUÇLAR	PERİNATAL SONUÇLAR
Serebral kanama	IUGR
Kortikal körlük	Fetal asfiksi
Retinal yırtılma	Perinatal ölüm
Hepatik rüptür	İatrojenik prematürite
Pulmoner ödem	RDS
DİC	Oligohidroamnios
Akut renal kortikal veya tübüler nekroz	Nekrotizan enterokolit
Ablasyo plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	IUMF
KC yetmezliği	

Preeklampside artmış fetal morbiditeye rağmen tansiyondaki yükseklik ile perinatal sonuç arasında doğru orantı yoktur. IUGR oranı, erken ortaya çıkan preeklampside artmaktadır. Antihipertansif kullanımında ise perfüzyon basıncındaki düşme nedeniyle fetusa yetersiz kan akımı riski söz konusudur.

Preeklampsi kendisi yüksek perinatal mortaliteye sebep olurken aynı zamanda prematüriteye ve ablasyo plasentaya yol açarak da bu oranı artırır. Kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır.

2.5.PREEKLAMPSİYE YATKINLIĞI ARTTIRAN DURUMLAR

Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar incelendiğinde kadına, erkeğe ve çocuğa ait faktörler olarak üçe ayrılabilir. Tablo III’de preeklampsi için risk faktörleri görülebilmektedir.

Tablo 3: Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar

HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	PARTNER İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	GEBELİKLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER
Yaş	Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak	Çoğul gebelik
Nulliparite	Sınırlı sperm maruziyeti	Hidrops fetalis
Daha önce preeklampsi geçirmiş olmak	Donör inseminasyon	Kromozom anomalileri (trizomi 13 triploidi)
Ailesel preeklampsi Anamnezi	Oosit donasyonu	Mol hidatiform
Annenin spesifik bazı Hastalıkları		
Esansiyel hipertansiyon		
Bazı spesifik renal Hastalıklar		
Obesite		
İnsulin rezistansı, Diabetes Mellitus		
Trombofililer		
Otoimmün hastalıklar (SLE)		

2.6.PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ

Dünya literatürü taraması sonucunda riskli grupta hastalığın öngöüsü için 100 den fazla test önerilmektedir (31,32). Değişik testler için biriken veri sonucu ve testler arasındaki uyumsuzluk nedeniyle, klinik testlerin hiçbirisi klinik pratikte tarama testi olarak yeterli güvenilirlikte değildir (31,33).

Tarama Testleri

Anjiotensin II infüzyon testi: Basamaklı olarak yapılan infüzyonla diastolik kan basıncının 20 mmhg yükseltilmesi için anjiotensin II düzeyinin 8ng/kg/min (%20-40preeklampsi oluşma riski)

Roll-over testi: Artmış vasküler cevabı ya da semptomatik sistem over aktivitesini gösterir. 28-32 hafta arasında yan yatış pozisyonundaki bir hastanın sırt üstü pozisyonuna geçişi sırasında diastolik kan basıncının en az 20 mmHg yükselmesi (%33 preeklampsi riski).

Maternal kanda artmış ürik asit düzeyi: Renal kan akımının azalması sonucu 24 haftada 5.9 ng/dl olması (%33 preeklamps riski).

Hipokalsiüri : 10-20 haftalarda bakılan idrar kalsium seviyesi (%33 preeklamps riski).

İdrar kallikrein düzeyinin düşük olması

Plazma fibronektin düzeyinin yüksek olması: Endotel hasarı olduğunu gösterir.

Sitokin seviyelerinde artış

Maternal kanda artan fetal DNA hücreler ve sitokinler: 16-18 hafta

Koagülasyonun aktive olması: Platelet sayısında azalma, platelet volumünde artma, PAI-1/PA-2 oranında artma

Prostaglandin sentezinde azama

Oksidatif stres belirtileri: Lipid peroksidasyonunda artış, antioksidanlarda azalma.

Uterin arter doppleri: Artmış utero plasental vasküler rezistans

Diastolik dalga formunda karakteristik çentiklenme.

18-22 haftalarda yapılan uterin arter dopplerinde % 13 oranında artmış uterin arter rezistansı olan hastalara 24.haftada bu test tekrarlanırsa, anormal sonuç gelişenlerin ancak % 28 inde preeklamps gelişmektedir.

Bu testlerden hiç biri preeklamps gelişecek hastaları tahin etmekte ideal değildir. Preeklampsinin tarama testi yoktur.

2.7. PREEKLAMPSİ ETYOLOJİSİ

Preeklamps etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir teoriler hastalığıdır. Bir çok teori öne sürülmüştür, ancak bunların çoğu zaman içinde doğrulanamamıştır. Fakat preeklampsinin trofoblastik doku varlığında var olan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Gebeliğin sonlanmasıyla tedavi ediliyor olması bunu desteklemektedir.

Etyolojisi hakkında kabul edilen 4 hipotez vardır.

1: İskemi

Preeklamps hastalarında normal bir gebeye göre uteroplazental kan akımında belirgin azalma vardır. Bu kan akımının doğurduğu iskemi sonucu olarak trofoblast aşırı migrasyonu ve sınır dışına çıkışı ve bunun sebep olduğu endotel hasarı oluşmaktadır.

2: VLDL ve albuminin toksisite önleyici etkisi

Gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri mobilize olur. Albumin konsantrasyonu düşük olan kadında adipoz dokudan fazladan nonesterifiye yağ

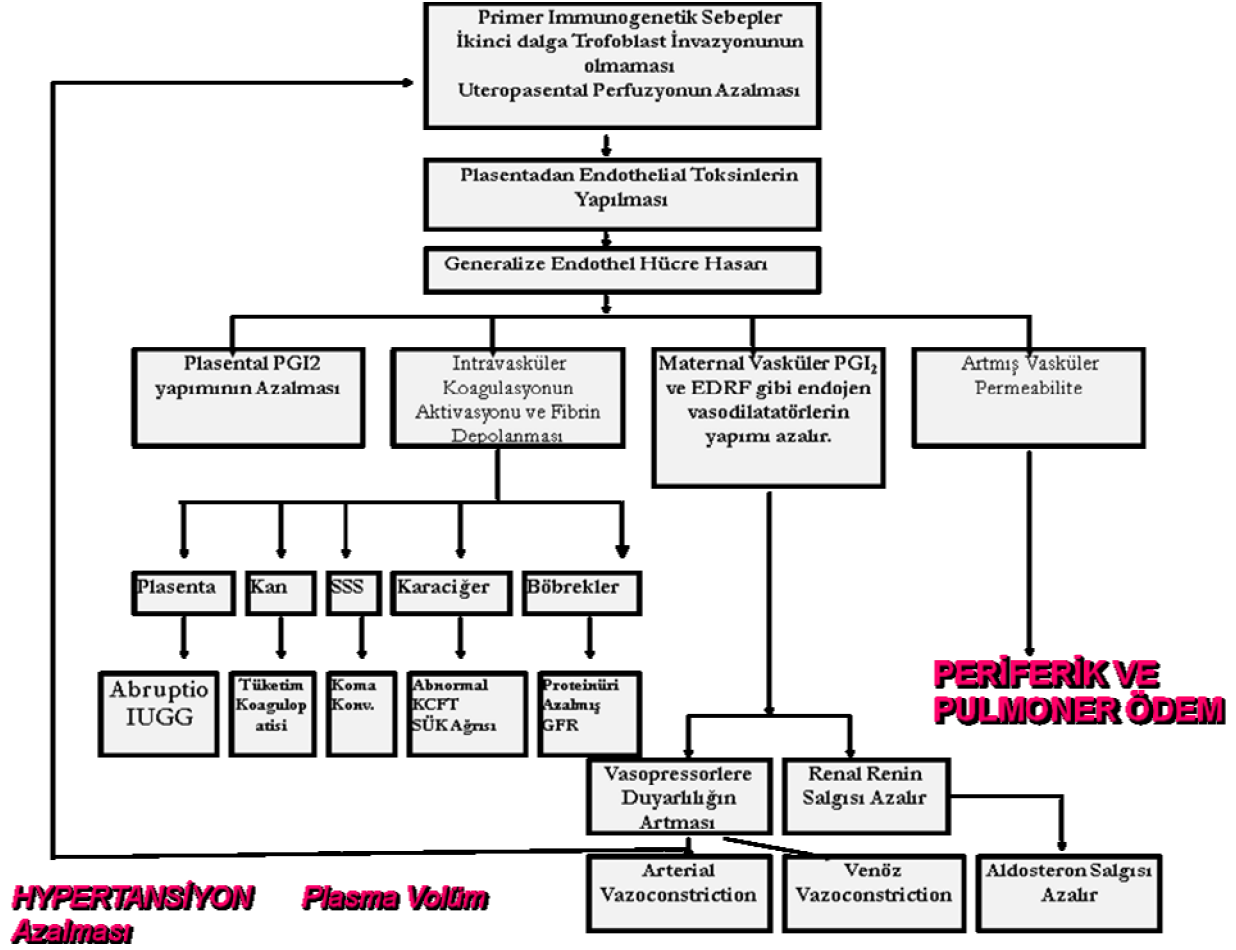
asitlerinin karaciğere transportu albuminin antitoksik aktivitesini azaltır.

3: İmmun nedenler

Desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. Bu immün maladaptasyon spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelial hücre disfonksiyonuna yol açar. Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immunolojik olduğu ileri sürülmüştür. Preeklampitik ve eklampitik hastaların plasenta, böbrek, glomerul ve karaciğer Kupffer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immün kompleksler saptanmıştır (34). HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsisi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA (human lökosit antijeni) uyumsuzluğu ve azalmış immün cevap sorumludur.

4: Genetik yatkınlık

Preeklampsisi ve eklampsinin gelişimi bir resesif gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağlı olabilir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir. Chesley, Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöryel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir.



Şekil 2 : Preeklampsinin etyopatogenezi ve end-organ sonuçları

2.8. PREEKLAMPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Preeklampsinin patofizyolojisini ait teoriler dört ana başlık altında toplanabilir;

1. Preeklampsinin plasantasyon ve immünolojik teorileri
2. Plasental debris ve sinsityotrofoblastların dökülme teorileri.
3. Endotelial hücre aktivasyon ve inflamasyon teorileri.
4. Genler ve genetik etkilene teorileri.

2.8.1. Preeklampsinin Plasantasyon ve İmmünolojik Teorileri

Plasantasyon direkt olmasa da, inflamatuvar sitokinleri arttırarak preeklampsiye eğilimi arttırmaktadır. Bu olayda belirleyici iki faktör sitokinlerin artış miktarı ve artan sitokoinlere annenin verdiği immünolojik yanıt olmaktadır. Artan sitokinlerin fetal genlere, yanıtın anneye ait genlere bağlı olduğu düşünülmektedir (35).

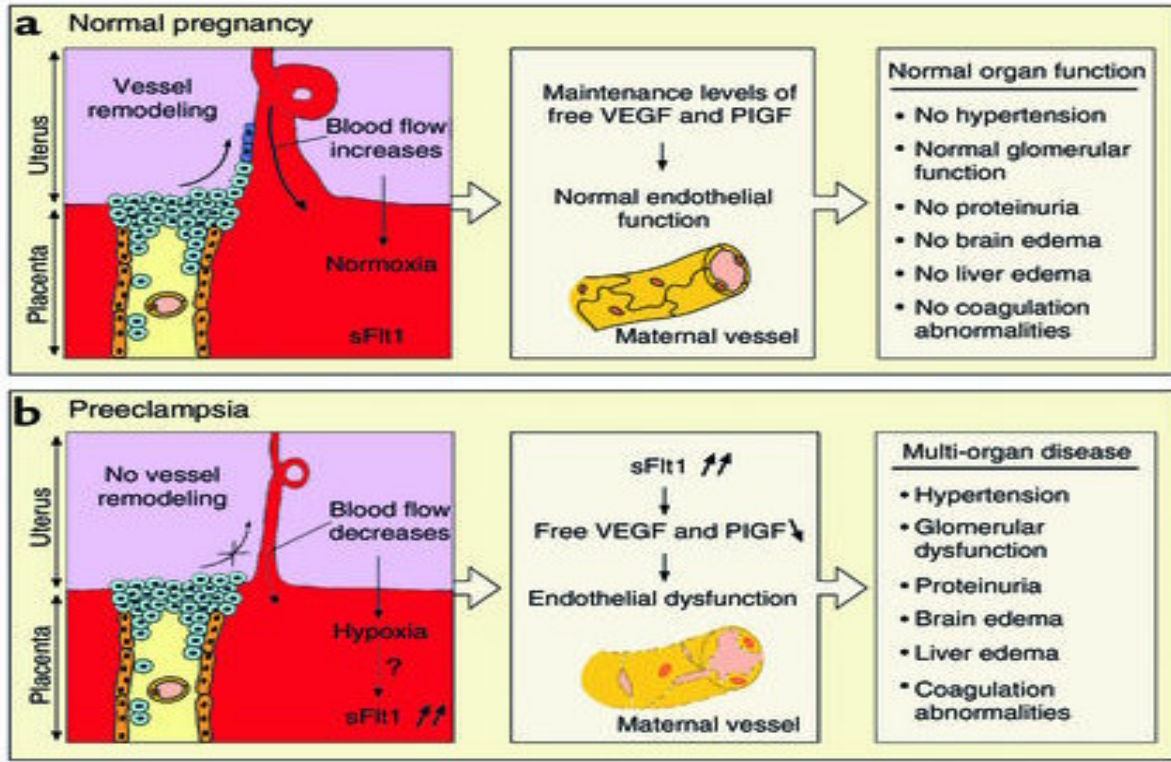
Bugünkü epidemiyolojik çalışmalar; annenin bebeğe karşı immünolojik bir maladaptasyonun olduğunu düşündürmektedir (36). Kadın genital yolunda biriken sperm bazı allerjik olayları başlatmaktadır. Bu inflamatuvar cevabı oluşturan temel neden seminal vezikül kaynaklı transforming growth faktör –1'dir (TGFB-1). Oluşan inflamatuvar cevap tip II immün yanıtıdır. Paternal antiijenlere karşı oluşan tip II immün yanıtın tip I 'e d n smesini TGFB-1'in engellediği düşünülmektedir. Bu durumun küçük plasenta ve fetüsün kötü gelişimi ile ilgili olduğu savunulmaktadır (37). Peter ve ark. (38) sperm maruziyetinin mukozal alloimm nizasyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum sınırlı sperm maruziyeti olan gençlerde neden preeklampsinin fazla görüldüğünü açıklayabilir. Wang ve ark. (37) sperm hücreleri ile taşınan, daha önce sperme maruz kalmış büyük kısmı koruyucu etkisi olan antijeni göstermişlerdir. Azospermisi olup, cerrahi olarak sperm alınarak intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan hastalarda, masturbasyonla sperm toplanıp, klasik ICSI yapılan hastalara göre preeklampsi riski 3 kat daha fazla görülmektedir (39). Bu yüzden tekrarlayan antiijen maruziyetinin çevresel sitokinlerinde etkisiyle ( r: TGFB-1) mukozal tolerans için gerekli olduğu düşünülmektedir (40).

Erken gestasyonel haftalarda sitotrofoblastik topluluk villusların u kısmına yayılır ve trofoblastik topluluğu penetre ederek sinisityotrofoblastların üzerinden kayar, böylece sitotrofoblastik tabakayı oluştururlar. Trofoblastik hücreler desidual tabakaya girip plasental yatağın myometriyumuna invaze olmaktadır. Öncelikle spiral arter girişleri ile temas haline geçip oradan lümene invaze olurlar, sonra da spiral arterlerin media tabakasına ulaşarak buradaki elastik kas ve sinir dokularını parçalarlar. Trofoblastik hücreler damar duvarı ile birleşerek, endotel tabakasını yeniden yapılandırırlar. Bu fizyolojik değişiklikler annenin vazomotor kontrolünde olmayan düşük dirençli arteriolar sistemi olusturmakta böylelikle fetusun büyümesi için yeterli kan akımını sağlanmış olmaktadır. Gebeligin erken dönemlerinde sitotrofoblast plakları annenin güçlü kan akımından fetusu korumak için adeta bir kapakçık gibi davranarak intervillöz boşluktaki kan akımını ayarlarlar (41). Bazı otörler preeklampside bu mekanizmanın bozulduğunu, sitotrofoblastların adezyon reseptör fenotipini endotel hücre reseptörlerine benzetme özelliğini kaybettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu hipotezle ilgili olarak, başlangıda endovasküler trofoblast invazyonu olduğu için özellikle natural killer hücrelerin (NK) ve interstisyel trofoblastların erken dönemdeki bozukluklardan sorumlu oldukları iddia edilmektedir (42).

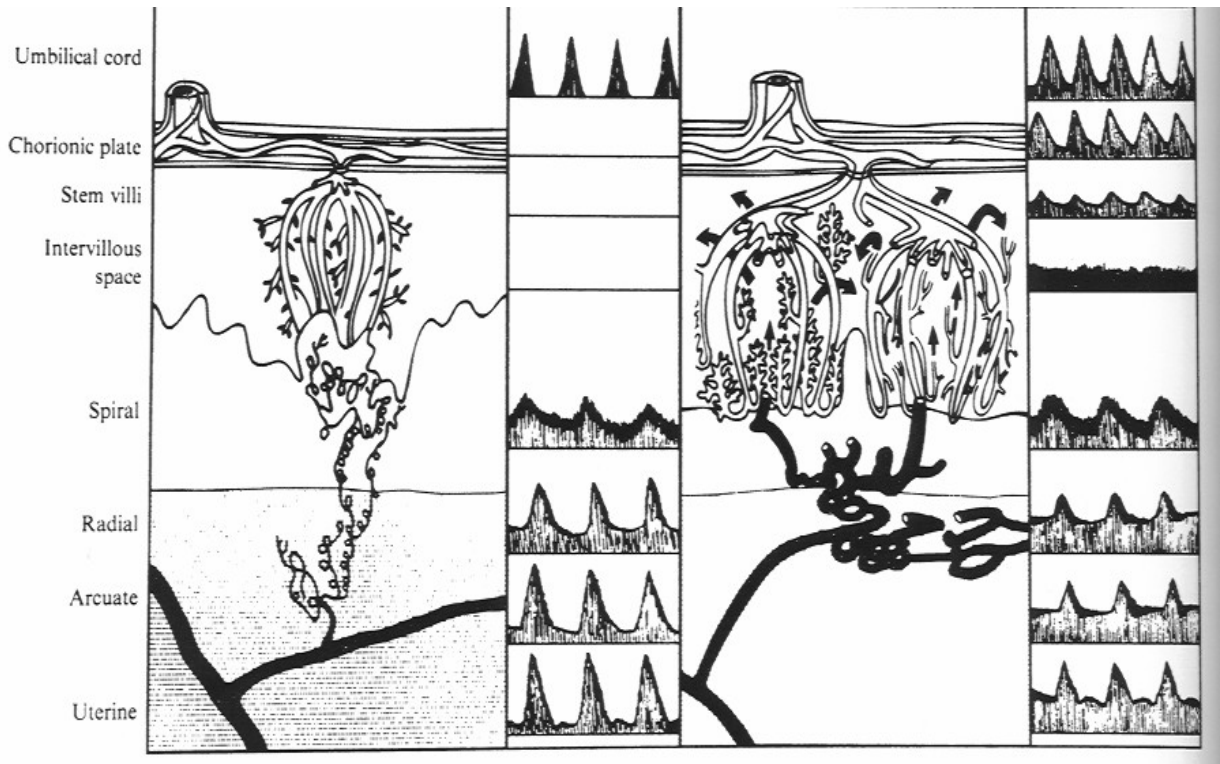
Dopler alışmaları göstermiştir ki; ilk trimesterdeki intervillöz boşlukta sürekli kan akımının saptanması kötü obstetrik sonuçlarla ilgili olup, normal gebeliklerde gerçek kan akımı ancak 12. haftada saptanabilmektedir (43). Burada önemli kabul edilen bir nokta da

endovasküler trofoblastik invazyonun interstisyel invazyonun doğal bir parçası gibi görünmesidir. Gerçek desidua plasantasyonun ancak invazyonu sırasında oluşmaktadır (44). Fetal beyin gelişiminin uzun sürmesi; insanlarda plasantasyonun uzun olmasına bağlanmaktadır (45).

Uterus mukozası gebelik daha oluşmadan progesteronun etkisiyle, desiduya transforme olmaktadır. Luteal fazda gerçekleşen lökosit invazyonu, bunun en belirgin bulgusudur. Bu durum muhtemel bir implantasyona zemin hazırlamaktadır. Gebeliğin erken safhalarında muhtemelen kandan geldiği düşünülen NK hücreleri, invaze olmaya hazırlanan sitotrofoblastlar etrafında kümelenmektedir. NK hücreleri mid-gestasyon sırasında progresif olarak kaybolmaktadır. Bu durum sitotrofoblast invazyonu ile eş zamanlılık göstermektedir (46). Uterusta bulunan NK hücreleri, anjiyogenezis ve vasküler stabilite sağlayan bazı sitokinler salgılamaktadır. Bu sitokinlerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü ve anjiyopoetin 2 olduğu sanılmaktadır (47). Bazı yazarlar, T hücrelerinin uniform olduğu ve preeklampside bu hücreler arasında karşılıklı etkileşim olmadığı için immün maladaptasyon teorisinin preeklampsiyi tam olarak açıklayamayacağını ileri sürmüştür. Bu görüş, desidual lenfoid hücrelerinde dominant hücrelerin NK hücreleri olduğu kanıtlandıktan sonra daha fazla ağırlık kazanmaya başlamıştır (48). NK hücrelerinin gerek sitokin salgılama, gerek öldürme fonksiyonu asıl olarak sitokinler tarafından arttırılmaktadır. Bu sitokinler arasında interferon (IFN) alfa, IFN beta, interlökin (IL) 2, IL 12 ve IL 15 yer almaktadır. NK12 hücrelerinin bu sitokinler yolu ile bazı insan lökosit antijenlerinin (HLA) subgrupları ile etkileşerek plasantasyonu, dolayısıyla da preeklampsiyi etkilediği savunulmaktadır (46).



Şekil3: Preeklampsinin patofizyolojisi



Şekil 4: Preeklampsia ve normal gebelikte vasküler değişiklikler

2.8.2. Plasental Debris ve Sinsityotrofoblastların Dökülmesi Teorileri

Sinsityotrofoblastların dökülmesi, bir tür sinsityal yenilenme olup sağlıklı bir gebeliğin özelliğidir ancak bu durum preeklampside artmış olarak bildirilmektedir. Sinsityal yüzeydeki yenilenme apoptozise bağlı kontrol altında tutulmaktadır, dolayısıyla pek çok araştırmacı apoptozis ile preeklampsi arasında bir iliksi olabileceğini savunmaktadır (49). Sinsityal dökülmeye artış; preeklampitik gebelerde maternal dolaşımında fetal deoksiribonükleik asit (DNA) ile sitokeratin artışı olarak kendini gösterebilir (50).

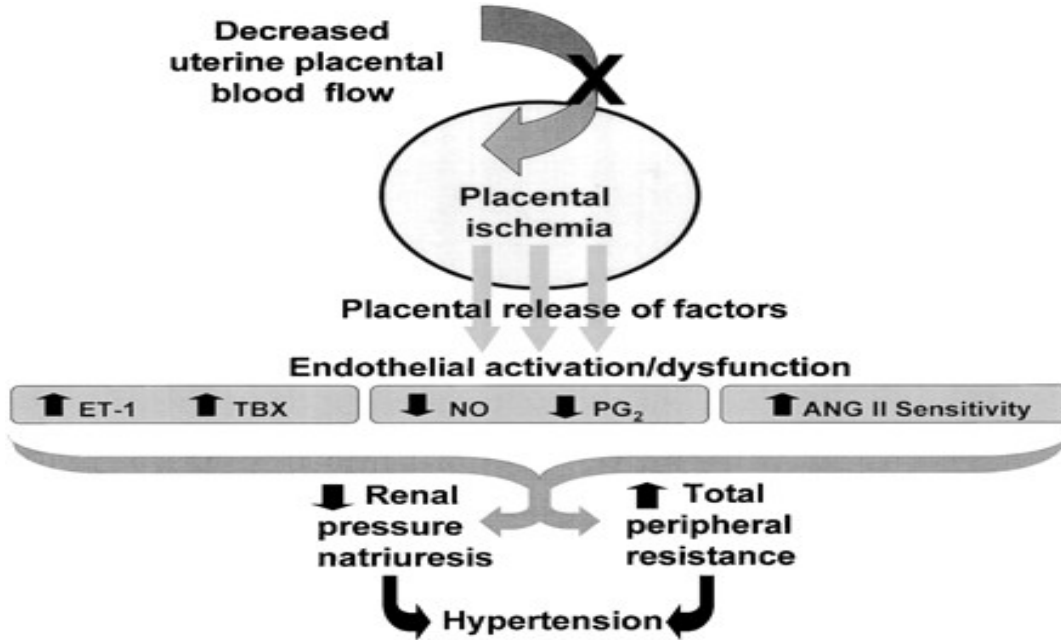
Apoptozisi arttıran mekanizmalar tartışma konusudur. İskemi ve reperfüzyon atakları buna bağlı olarak oluşan oksidatif stres, ana patolojik tetikleyici olarak düşünülmektedir. Bunlar dışında akut ateros ve spiral arter trombozu, plasental iskemi ve infarktın diğer nedenlerindendir (50). Özellikle ilk trimesterde plasental çevre ve göreceli olarak oluşan hipoksi, fizyolojik olarak önemli olabilir çünkü Salomon ve ark. (51) yaptıkları çalışmada gebeliğin 7–13. haftalarında artmış inhibin A ve normal leptin düzeyinin preeklampsi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Plasental, maternal ve fetal komponentlerin yakın olmayan ilişkisi, plasental iskeminin major veya tek neden olamayacağını düşündürmektedir (52).

İmmün veya inflamatuvar süreçler alternatif bir açıklama ortaya koymaktadır. Apoptozise aracılık ettiği düşünülen bazı sitokinlerin (IL 2, INF gamma, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve FAS-FAS ligandı) fetal veya maternal immün maladaptasyona neden olabileceği düşünülmektedir (53). Preeklampitik kadınların serumlarında artmış bulunan FAS aracılı apoptozis mediyatörünün, trofoblast viabilitesini azalttığı gösterilmiştir (54). Plasental debris artışının inflamatuvar cevaba sekonder veya spesifik immün hatırlama yolu ile olduğu düşünülmektedir. Monosit ve nötrofiller trofoblast mikro partiküllerine bağlanarak IL 12, süperoksit radikallerini ve TNF salgılarını arttırabilmektedir (55,56). Kısmi olarak TNF'nin endotel hücreleri aktive ettiği, bunun sonucunda mikrovasküler düzeyde protein kaçağı olduğu, bunun da asetil kolin aracılı vazodilatasyonu engellediği bulunmuştur. Muhtemel plasental TNF kaynaklarının, villöz stromal hücreler ve makrofajlar olduğu sanılmaktadır (57). Makrofaj ve monositlerden kaynaklanan IL 12, preeklampside T helper 1 reaksiyonları için önemlidir. NK hücreleri ve T hücrelerinden salgılanan IL2 TNF'nin potent bir stimülatörüdür. Özellikle monositlerden salgılanan IL 12'nin TNF salgılatıcı etkisinin preeklampitik hastalarda ani kötüleşmeyi açıkladığı düşünülmektedir (55).

2.8.3. Endotelial Hücre Aktivasyonu ve İnflamasyonuna Dair Teoriler

Preeklampsinin iskemi sonrası reperfüze plasentadan mı, yoksa uygunsuz ya da aşırı immün maternal cevaptan mı kaynaklandığı tam bilinmemektedir. Endotelial hücreler ise patofizyolojide önemli rol oynamaktadır. Endoteli konu alan birçok çalışma, prostasiklin ve tromboksan imbalansı üzerine yoğunlaşmıştır (48). Endotelial hücre geçirgenliğinde artış ve platelet agregasyonunu içeren, uygunsuz endotelial hücre aktivasyonu veya disfonksiyonu preeklampsinin özelliklerindendir (58).

Endotelial hücre disfonksiyonu; nitrik oksid (NO), PGE2 ve PGI2 gibi bazı vazodilatatör mediyatörlerin salgılanmasını bozabilir. Tromboksan A2 (TXA2)/PGI2 oranının artışının, uteroplental kan akımını azaltacağı, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olabileceği düşünülmektedir. Yine endotelial hücre disfonksiyonu ile platelet agregasyonunda artış, trombin ve fibrin oluşumunda artış görülebilir (59). Bugünkü çalışmalar gebeliğin 23–25. haftalarında asimetrik dimetil arjinin artışının daha sonra preeklampsi gelişiminde rolü olduğunu öne sürmektedir. Bu da cGMP ve NO sentezinin önemini ortaya koymaktadır (60). Redman ve ark. (61) pıhtılaşma aktivasyonu, kompensatuar sistemlerin aktivasyonu ve intravasküler lökosit reaksiyonlarının, sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Burada kilit rol oynadığı öne sürülen maternal inflamatuvar yanıt sağlıklı bir gebeliğin olağan bulgusudur ancak bu yanıt preeklampside daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır (35).



Şekil 5: Preeklampside vasküler disfonksiyon

Trombofili, preeklampsiye katkıda bulunan faktörlerden birisidir. Çift vürus hipotezine göre trombofili preeklampsiyi açığa çıkarıyor (birinci vürus) veya ortaya çıkmış hastalığı sürdürüyor olabilir (ikinci vürus). Spiral arterlerdeki sitotrofoblastlar, apoptozis veya artmış sitotrofoblast apoptozisi, kanda fibrin depositlerinin oluşumuna ve trombosit aktivasyonuna neden olabilmektedir (62).

Bugün kabul edilen, fetal trombofilinin plasental vaskülopati yaptığına dair delillerin yeterli olmadığıdır ancak bu konuda tartışmalar devam etmektedir (63).

2.8.4. Genler ve Genetik Etkilenme Teorileri

Genetik teoriye göre fetal genler gelen besinleri ve maternal kan basıncını arttırıcı, anneye ait genler ise uygun şartları sağlayacak şekilde besinleri sınırlandırıcı ve kan basıncını azaltıcı etkisine göre seçilirler ancak ilginç olarak fetus genlerini anne ve babasından almaktadır. Uteroplasental kan akımı yetersiz olduğu zaman, endotelial disfonksiyon plasental olmayan kan akımını arttırarak fetusu koruyan bir evrim geçirir (64).

Sağlıklı bir gebelikte endovasküler trofoblastlar ve desidual lökositlerin (özellikle NK) uygun etkileşimi sonucu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasenta kaynaklı büyüme faktörü (PIGF) salınımı artar (48). Serbest VEGF'nin; normal bir gebelikte artmış bulunan inflamatuvar strese endoteli koruduğu düşünülmektedir. Maynard ve ark. (64) preeklampside plasental kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörü (sFlt), VEGF ve PIGF antagonistlerinin arttığını doğumdan sonra artmış olan sFlt azaldığını savunmaktadırlar. Başka otörler preeklampside artmış olan sFlt konsantrasyonunun, azalmış VEGF ve PIGF ile uyumlu olduğunu bulmuşlar ve bu sitokinlerin kan düzeylerinin değişiminin endotelial disfonksiyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Dolayısıyla preeklampside artan sFlt konsantrasyonu hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önem kazanmış görünmektedir (65).

İlk trimesterde ileride IUGR veya preeklampsi geliştirecek hastaların tahmin edilebilmesi için bu belirteçler çalışılmış, ilk trimesterde PIGF'nin azalırken, sFlt'nin düzeyinde kontrol grubuna göre değişiklik olmadığı bulunmuştur. Bunun sonucunda anjiyogenetik faktörler ve kısmen PIGF'nin erken plasental gelişim için gerekli olabileceğini, daha geç ortaya çıkan sFlt'nin fetüsü koruyucu ve annenin cevabını (ör: tansiyonun sistemik düzeyi) belirleyici olduğu düşünülmüştür (65).

Nilsson ve ark. (66) preeklampsinin yaklaşık % 31'inin, gestasyonel hipertansiyonun ise % 20'sinin herediter olduğunu ileri sürmüşlerdir. Şimdiye kadar preeklampsi için tek başına etkili olabilen bir gen saptanamamıştır varsa da gerçekten reproduktif olarak büyük bir

avantaj sağlamadıkça, hatalı genin evrimsel olarak yok edileceği varsayılmak inflamatuvar cevap oluşturarak hematopoetik sistem ve kardiyovasküler sistemi etkilediği savunulmaktadır. Genom çalışmalarında saptanan son üç preeklampitik lokus; 2p12, 2p25 ve 9p13 olarak bildirilmiştir (67).

Birçok gen bulunmasına rağmen bu lokuslardaki sekresyonlar sadece bazı populasyonlar için geçerli olup sadece preeklampsinin küçük bir bölümünü açıklamada kullanılabileceği düşünülmektedir. Epigenetik özellikler preeklampsi çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Oudejans ve ark. (68) 10q.22.1 lokusunun şüpheli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Haplotip analizleri, bu genlerin ailesel geçişinin farklılık gösterdiğini savunmaktadır. Etkilenen hastalarda geçişin anneye ait genlerle olduğu, babaya ait genlerin bu geçiste rol oynamadığı düşünülmektedir.

2.9. PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİNDE TEMEL PRENSİPLER (69)

1. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.
2. Bu olayda iki hasta vardır, anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak, fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir.
3. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

2.10. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom insülin rezistansı, abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı bulgularının birlikteliği olarak tanımlanmaktadır.

Abdominal obezite

Hiperglisemi

Dislipidemi → Metabolik sendrom

Hipertansiyon

Sendrom X, insülin rezistans sendromu, ölümcül dörtlü olarak da adlandırılmaktadır.

Tüm bileşenlerinin patofizyolojisini açıklayacak tek bir infeksiyöz, genetik veya çevresel bir faktör tanımlanamamıştır. İnsülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır.

Etyolojisinde modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam, yüksek kalorili beslenme, stres ve genetik faktörlerin rolü vardır.

İnsidansı: Erişkinlerde %22 insidansla görülmekle birlikte prevalansı yaşla artmaktadır.

Risk faktörleri: Abdominal obezite ve insülin rezistansı en önemli risk faktörleri olup, diğer risk faktörlerini fiziksel inaktivite, ileri yaş ve hormonal imbalans içerir.

Klinik bileşenleri şunlardan oluşmaktadır:

- **Tip 2 Diabet**

Çalışmalar metabolik sendrom ve aşikar Tip 2 diabet arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Metabolik sendrom Tip 2 diabet riskini ATPIII sınıflamasına göre 2.1, dünya sağlık örgütü çalışmasına göre 3,6 kat arttırmıştır.

- **İnsülin direnci**

Endojen ve eksojen insüline karşı olan duyarsızlık durumudur. Abdominal obezite, inaktivite, yüksek kalorili diyet, hormonal faktörler ve yaşlılık insülin direncine neden olmaktadır.

Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür.

Bu direnç öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsulinemiyle karşılaşmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsulinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.

Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür.

Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insulin direncini yansıtır.

[HOMA: acılık insulini ($\mu\text{u/ml}$) x acılık plazma glukozu (mg/dl) / 405)].

C.peptid proinsülinin insüline dönüşümü sırasında oluşur ve endojen insülin düzeylerini yansıtır. Tip 2 diabetlerde düzeyleri yüksektir ve tedavi gören hastalarda vücut insülin deposunun göstergesidir.

- **Obezite**

Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin direnci olan her olguda obezite bulunmayabilir. Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF-a, IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır.

Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir.

- **Hipertansiyon**

İnsülin direnci sonucu insülinin periferik vazodilatatör etkisine de direnç geliştiğinden santral vazoreseptörleri etkisinin dengelenmemesiyle hiperansif etki oluşur.

- **Dislipidemi**

Metabolik sendromda

.TG yüksekliği

.HDL düşüklüğü

.LDL yüksekliği

lipid triadı veya aterojenik dislipidemi denen durum ortaya çıkmaktadır. Bu durum insülin rezistansı sonucu ortaya çıkmaktadır.

- **Koroner arter hastalığı**

Metabolik sendrom erken ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmekte. Koroner arter hastalığı riskini 3 kat arttırmaktadır.

- **Endotel disfonkdiyonu**

Endotel NO ve Anjiotensin gibi faktörleri salan endokrin bir organdır. Endotel disfonksiyonu sonucu bu vazoaaktif ajanlar arasındaki denge kaybolur. Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir.

Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulanan noninvazif yöntem, brakiyal arterde akıma bağılı dilatasyonun doppler US ile ölçümüdür.

- **Nonalkolik Karaciğer hastalığı**

İnsülin direnci sonucunda birike serbest yağ asitleri karaciğerde birikir. Karaciğerde yağlanma hatta siroza kadar gidebilen durumlara yol açabilir.

- **Hiperkoagulabilite**

İnsülin direnci sonu plazminojen aktivator-1, faktör VII, faktör VIII VE VWB faktör düzeyleri artar.

- **Polikistik over sendromu**

İnsülin direnci sonrasında gelişen hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterizedir. Erken yaşta kronik arter hastalığı riski artmıştır.%40 olguda bozulmuş glukoz toleransı ve diabet görülür.

- **Subklinik inflamasyon**

CRP(C-reaktif protein)düzeyleri metabolik sendrom bileşenleri olan abdominal obezite, HDL düşüklüğü, TG yüksekliği ve kan glukoz düzeyleriyle korelasyon gösterir. Metabolik sendromlu hastalarda CRP düzeyleri arttıkça KAH riski artar.Bu akut faz cevabın,gelişen bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin ateroskleroz, diabet hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.10.1. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ

Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

•: Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsulin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşık diabetes mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı $> 140/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90 , kadında > 0.85)
- Mikroalbuminuri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Gebelikte artan kimsi insülin direnci, yağlanma artışı ve hiperlipidemi ilerde metabolik sendrom gelişebileceği olasılığını doğurmuştur.

Biz bu çalışmamıda preeklampitik hastalarda Dünya Sağlık Örgütü **ve** National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001 kriterlerini kullanarak preeklampsinin metabolik sendromla olabilecek ilişkisini araştırdık.

3. MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 1 Aralık 2010 ve 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında başvuran 48 preeklampitik ve 30 sağlıklı tekil gebeliği olan kadın çalışma kapsamına alındı. Kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, bağ dokusu hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi preeklampsini arttıran ek hastalığı olan gebeler ve spot idrar tahlilinde enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Preeklampsinin tanısı; gebelikten önce normotansif olup 20. gestasyonel haftadan sonra yatak istirahatindeki hastada oturur pozisyonda 6 saat ara ile yapılan en az 2 ölçümde, kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması ve spot idrarda > 30 mg/dl veya dipstik ile 1(+) veya daha yüksek proteinüri saptanması ile konuldu. Çalışma grubundaki preeklampitik hastalar ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2002 kriterlerine göre Hafif ve Ağır Preeklampsisi olarak iki alt gruba ayrıldı.

Hastaların insülin duyarlılıkları homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR: Açlık insülin (μ U/L) x Açlık Glikoz (mg/dl) / 405) formülü ile hesaplandı. HOMA-IR değeri 2,5 ve üzerinde olan olgular, insülin direnci mevcut olarak değerlendirildi.

Gebelik sırasında metabolik sendrom kriterleri için National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri kullanıldı. Bu kriterler;

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

şeklinde olup, bunlardan en az üçünün bulunması metabolik sendrom olarak yorumlandı. Gebelikte abdominal obezitenin değerlendirme güçlüğü nedeniyle, bu kriter yerine vücut kitle indeksi kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin hastaneye başvurularında anamnez, obstetrik ve ultrasonografik değerlendirmeleri yapılarak gebelere ait demografik özellikler ve fetal gelişim haftaları değerlendirildi. Vücut Kitle indeksi (VKİ), çalışmaya katılan gebelerin, boy ve kiloları ölçülerek $[\text{ağırlık (kg)}/\text{boy (m)}^2]$ formülüyle hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan hastaneye başvurularında rutin gebelik tetkikleri olan kan grubu, tam kan sayımı, tam idrar tahlili, tam kan biokimya ve bir gece açlık sonrası

kan glikozu, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliseriti içeren lipit profili istendi. İnsülin, c-peptid, IGF-I tetkikleri için bir gece açlık sonrası, antekübital venden 5 cc venöz kan alınıp 3000 devirde 15 dakika santrifüje edilerek elde edilen maternal plazma daha sonra çalışılmak üzere -70°C’de saklandı.

Hemogram Cell–dyn 3700 cihazında lazer ve empedans yöntemiyle çalışıldı. Biyokimya tetkikleri Architect C 1600 cihazında çalışıldı. Proteinüri spot idrar örneklerinde Combur 10 Test S stripleri kullanılarak Roche Urisys1800 cihazında ölçüldü. Hormonal değerlerden insülin ve c-peptid düzeyleri için Cobas E 601 cihazı, Cobas kitleri ve electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi kullanıldı. İnsülin için referans aralığı 2,6-24,9 µU/ml, c-peptid için referans aralığı 1,1-4,4ng/ml olarak alındı. İGF-I için immulite 2000 cihazı Chemiluminecent İmmunoassay Yöntemi kullanıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0.05$ anlamlılık değeri olarak kabul edildi. Sürekli ölçüm değişkenleri için; iki bağımsız ortalamayı test eden Student's t testi kullanıldı. Gruplandırıcı ve tasnif edici değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. Bazı değişkenlere ilişkin olarak Frekans tabloları oluşturuldu. Kümülatif frekans yüzdeleri verildi.

4.BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı'nda takip edilen ve preeklampsi tanısı alan 48 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da herhangi bir kronik hastalığı olmayan 30 hasta seçilmiştir.

Tablo 4: hastaların demografik verileri

	Hafif PE n:12	Ağır PE n:36	Kontrol n:30	P
Gravide	4.08±3.12	3.78±3.08	4.83±3.13	P>0.05
Parite	2.50±2.36	2.56±2.71	3.27±2.92	P>0.05
GH	35.25±3.33	33.17±4.16	36.53±1.81	P>0.05
Yaş	28.83±7.11	29.50±8.36	30.77±5.55	P>0.05
VKi	27.92±3.12	28.17±4.48	26.30±4.94	P>0.05

PE: Preeklampsi, n: olgu sayısı, GH: Gestasyonel hafta, VKi: Vücut kitle indeksi

Gruplar demografik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; hafif preeklampsi grubunda ortalama gravide sayısı 4.08±3.12, ağır preeklampsi 3.78±3.08 grubunda, kontrol grubunda 4.83±3.13 olarak bulundu.

Hafif preeklampsi grubunda ortalama parite sayısı 2.50±2.36, ağır preeklampsi grubunda 2.56±2.71, kontrol grubunda 3.27±2.92 olarak bulundu.

Hafif preeklampsi grubunda ortalama gestasyonel hafta 35.25±3.33, ağır preeklampsi grubunda 33.17±4.16, kontrol grubunda 36.53±1.81 olarak bulundu.

Hafif preeklampsi grubunda yaş ortalaması 28.83±7.11, ağır preeklampsi grubunda 29.50±8.36, kontrol grubunda 30.77±5.55 olarak bulundu.

Hafif preeklampsi grubunda ortalama VKi 27.92±3.12, ağır preeklampsi grubunda 28.17±4.48, kontrol grubunda 26.30±4.94 olarak bulundu.

Gruplar arasında, gravide, parite, gestasyonel yaş, hasta yaşları ve VKi açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 5: Grupların bebek kilo,boy ve apgar değerlerine göre dağılımı

	Hafif PE n:12	Ağır PE n:36	Kontrol n:30	P
Kilo	2978.00±1220.5	2237.42±1018.55	3013.45±468.05	P<0.01
Boy	47.00±5.01	45.00±4.90	48.48±3.19	P<0.05
Apgar1	3.88±2.17	4.58±2.43	4.84±3.38	P>0.05
Apgar2	7.50±1.41	6.80±2.70	4.48±3.18	P>0.05

PE: Preeklampsi Apgar 1: 1.dakika apgar Apgar 2: 5.dakika apgar

Ortalama bebek kilo değerleri, hafif preeklampsi grubunda 2978.00±1220.53, ağır preeklampsi grubunda 2237.42±1018.55 kontrol grubunda 3013.45±468.05 olarak bulundu. İstatistiksel olarak bebek kiloları açısından gruplar arasında çok anlamlı bir fark (P<0.01) bulundu. Ağır preeklampsi grubunda bebek kiloları daha düşük bulundu.

Ortalama bebek boy değerleri, hafif preeklampsi grubunda 47.00±5.01, ağır preeklampsi grubunda 45.00±4.90 kontrol grubunda 48.48±3.19 olarak bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasında bebek boy değerleri açısından anlamlı bir fark (P<0.05) bulundu. Ağır preeklampsi grubunda bebek boy değerleri düşük bulundu.

Ortalama bebek 1.dk apgar değerleri, hafif preeklampsi grubunda 3.88±2.17, ağır preeklampsi grubunda 4.58±2.43, kontrol grubunda 4.84±3.38 olarak bulundu.

Ortalama bebek 5.dk apgar değerleri, hafif preeklampsi grubunda 7.50±1.41, ağır preeklampsi grubunda 6.80±2.70 kontrol grubunda 4.48±3.18 olarak bulundu. İstatistiksel olarak 1.dk apgar ve 5.dk apgar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (P>0.05).

Çalışmamızda bebek cinsiyetleri değerlendirildiğinde hafif preeklampsi grubunda 3'ü kız (9.7%), 6'sı erkek (15.8%), ağır preeklampsi grubunda 16'sı kız (51.6%), 15i erkek(39.5%), kontrol grubunda 12'si kız (38.7%), 17 si erkek (44.7%) olarak bulundu. İstatistiksel olarak doğan bebek cinsiyetleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (P>0.05).

Tablo 6: Grupların sistolik ve diastolik tansiyon değerlerine göre dağılımı

	Hafif PE n:12	Ağır PE n:36	Kontrol n:30	<i>P</i>
SKB	144.17±16.76	173.06±13.69	109.00±9.95	P<0.001
DKB	93.33±8.88	105.56±9.39	69.33±1.59	P<0.001

SKB : sistolik kan basıncı DKB: diastolik kan basıncı

Gruplar tansiyon değerlerine göre karşılaştırıldığında sistolik tansiyon değerleri hafif preeklampsi grubunda 144.17±16.76, ağır preeklampsi grubunda 173.06±13.69, kontrol grubunda 109.00±9.95 olarak bulundu. Diastolik tansiyon değerleri hafif preeklampsi grubunda 93.33±8.88, ağır preeklampsi grubunda 105.56±9.39, kontrol grubunda 69.33±1.59 olarak bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark bulundu. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi grubunda sistolik ve diastolik tansiyon değerleri yüksek bulundu.

Tablo 4: Grupların hematolojik değerlerine göre dağılımı

	Hafif PE n:12	Ağır PE n:36	Kontrol n:30	<i>P</i>
HTC	36.58±4.38	38.00±4.98	34.03±4.63	P<0.01
PLT	230.25±70.15	198.89±74.10	221.00±58.05	P>0.05
WBC	14.08±6.29	13.14±3.79	12.17±4.24	P>0.05

HTC:hematokrit,PLT:platelet,WBC: lökosit

Hastalar hematolojik değerlerine göre incelendiğinde ortalama HTC değerleri hafif preeklampsi grubunda 36.58±4.38, ağır preeklampsi grubunda 38.00±4.98 kontrol grubunda 34.03±4.63 olarak bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasında HTC değerleri açısından çok anlamlı bir fark (P<0.01) bulundu. Ağır preeklampsi grubunda HTC değerleri daha yüksek bulundu.

Ortalama HB değerleri hafif preeklampsi grubunda 12.50±1.51, ağır preeklampsi grubunda 12.92±2.31 kontrol grubunda 38.00±4.98 olarak bulundu.

Ortalama WBC değerleri, hafif preeklampsi grubunda 14.08±6.29, ağır preeklampsi grubunda 13.14±3.79 kontrol grubunda 12.17±4.24 olarak bulundu.

Ortalama PLT değerleri, hafif preeklampsi grubunda 230.25±70.15, ağır preeklampsi grubunda 198.89±74.10 kontrol grubunda 221.00±58.05 olarak bulundu.

İstatistiksel olarak HB, WBC ve PLT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

Tablo 8: Grupların biyokimya değerlerine göre dağılımı

	Hafif PE n:12	Ağır PE n:36	Kontrol n:30	<i>P</i>
ALT	66.08±111.30	58.64±75.14	13.30±7.68	$P<0.05$
AST	65.58±74.80	98.19±148.95	20.43±10.11	$P<0.05$
LDH	378.25±188.24	564.97±459.05	266.57±92.19	$P<0.01$
Üre	15.75±5.59	27.22±14.32	19.43±8.02	$P<0.01$
Kre	0.54±0.07	1.03±1.44	0.52±0.12	$P>0.05$
Alb	1.53±0.75	2.23±0.86	2.71±0.40	$P<0.001$
Glu	104.67±31.28	86.89±21.39	86.73±26.46	$P>0.05$
CRP	8.40±17.68	4.65±4.75	4.68±3.14	$P>0.05$

ALT: AlaninTransferaz, **AST:**AspartatTransferaz, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **Kre:**Keatinin, **Alb:**albumin, **Glu:**glukoz, **CRP:**C-Reaktif Protein

Hastalar biyokimya değerlerine göre incelendiğinde ortalama ALT değerleri hafif preeklampsi grubunda 66.08±111.30, ağır preeklampsi grubunda 58.64±75.14, kontrol grubunda 13.30±7.68 olarak bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasında ALT açısından anlamlı bir fark ($P<0.05$) bulundu. Hafif ve ağır preeklampsi grubunda daha yüksek ALT değerleri bulundu.

Ortalama AST değerleri hafif preeklampsi grubunda 65.58±74.80, ağır preeklampsi grubunda 98.19±148.95, kontrol grubunda 20.43±10.11 olarak bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasında AST açısından anlamlı bir fark ($P<0.05$) bulundu. Hafif ve ağır preeklampsi grubunda daha yüksek AST değerleri bulundu.

Ortalama LDH değerleri hafif preeklampsi grubunda 378.25±188.24, ağır preeklampsi

grubunda 564.97 ± 459.05 kontrol grubunda 266.57 ± 92.19 olarak bulundu. İstatistiksel olarak LDH açısından gruplar arasında çok anlamlı bir fark ($P < 0.01$) bulundu. Hafif ve ağır preeklampsi grubunda daha yüksek LDH değerleri bulundu.

Ortalama üre değerleri hafif preeklampsi grubunda 15.75 ± 5.59 , ağır preeklampsi grubunda 27.22 ± 14.32 , kontrol grubunda 19.43 ± 8.02 olarak bulundu. İstatistiksel olarak üre açısından gruplar arasında çok anlamlı bir fark ($P < 0.01$) bulundu. Ağır preeklampsi grubunda daha yüksek üre değerleri bulundu.

Ortalama kreatinin değerleri hafif preeklampsi grubunda 0.54 ± 0.07 , ağır preeklampsi grubunda 1.03 ± 1.44 , kontrol grubunda 0.52 ± 0.12 olarak bulundu. İstatistiksel olarak kreatinin açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0.05$).

Ortalama glukoz değerleri hafif preeklampsi grubunda 104.67 ± 31.28 , ağır preeklampsi grubunda 86.89 ± 21.39 , kontrol grubunda 86.73 ± 26.46 olarak bulundu. İstatistiksel olarak glukoz açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0.05$).

Ortalama albumin değerleri, hafif preeklampsi grubunda 1.53 ± 0.75 , ağır preeklampsi grubunda 2.23 ± 0.86 , kontrol grubunda 2.71 ± 0.40 olarak bulundu. İstatistiksel olarak albumin açısından gruplar arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark bulundu. Hafif preeklampsi grubunda daha düşük albumin değerleri bulundu ($P < 0.001$).

Ortalama CRP değerleri hafif preeklampsi grubunda 8.40 ± 17.68 , ağır preeklampsi grubunda 4.65 ± 4.75 , kontrol grubunda 4.68 ± 3.14 olarak bulundu. İstatistiksel olarak CRP açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0.05$).

Tablo 9: Grupların metabolik risk faktörlerine göre dağılımı

	Hafif PE n:12	Ağır PE n:36	Kontrol n:30	P
VLDL	49.42±13.44	65.75±28.70	46.67±17.57	P<0.01
LDL	114.90±64.22	119.94±52.15	95.52±45.41	P>0.05
HDL	59.92±28.86	64.26±50.52	52.28±18.72	P>0.05
TG	246.17±105.51	333.31±298.31	212.33±64.30	P>0.05
T.KOLESTEROL	209.17±41.72	221.58±64.12	198.70±45.44	P>0.05
İNSÜLİN	17.35±18.16	54.38±139.93	24.83±24.10	P>0.05
C-PEPTİT	29.94±72.04	30.54±92.22	31.68±103.14	P>0.05
İGF-1	84.85±50.70	137.61±137.22	128.92±61.03	P>0.05
İNSÜLİN REZİSTANSI	5.84±8.52	4.44±5.10	11.94±34.35	P>0.05

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein), LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein), VLDL:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (very Low Density Lipoprotein), IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü 1

Ortalama VLDL değerleri kontrol grubunda 46.67±17.57, hafif preeklampsi grubunda 49.42±13.44, ağır preeklampsi grubunda 65.75±28.70 olarak bulundu. İstatistiksel olarak VLDL açısından gruplar arasında çok anlamlı bir fark (P<0.01) bulundu. Ağır preeklampsi grubunda daha yüksek VLDL değerleri bulundu

Ortalama LDL değerleri, hafif preeklampsi grubunda 114.90±64.22, ağır preeklampsi grubunda 119.94±52.15, kontrol grubunda 95.52±45.41 olarak bulundu.

Ortalama HDL değerleri, hafif preeklampsi grubunda 59.92±28.86, ağır preeklampsi grubunda 64.26±50.52, kontrol grubunda 52.28±18.72 olarak bulundu.

Ortalama TG değerleri, hafif preeklampsi grubunda 246.17 ± 105.51 , ağır preeklampsi grubunda 333.31 ± 298.31 kontrol grubunda 212.33 ± 64.30 olarak bulundu.

Ortalama total kolesterol değerleri, hafif preeklampsi grubunda 209.17 ± 41.72 , ağır preeklampsi grubunda 221.58 ± 64.12 kontrol grubunda 198.70 ± 45.44 olarak bulundu.

Ortalama İNSÜLİN değerleri, hafif preeklampsi grubunda 17.35 ± 18.16 , ağır preeklampsi grubunda 54.38 ± 139.93 , kontrol grubunda 24.83 ± 24.10 olarak bulundu.

Ortalama C-PEPTİT değerleri, hafif preeklampsi grubunda 29.94 ± 72.04 , ağır preeklampsi grubunda 30.54 ± 92.22 , kontrol grubunda 31.68 ± 103.14 olarak bulundu

Ortalama İGF-1eğerleri, hafif preeklampsi grubunda 84.85 ± 50.70 ağır preeklampsi grubunda 137.61 ± 137.22 kontrol grubunda 128.92 ± 61.03 olarak bulundu

Ortalama insülin rezistansı değerleri, hafif preeklampsi grubunda 4.44 ± 5.10 , ağır preeklampsi grubunda 11.94 ± 34.35 kontrol grubunda 5.84 ± 8.52 olarak bulundu

İstatistiksel olarak LDL, HDL, TG, T.KOLESTEROL İNSÜLİN, C-PEPTİT, İGF-1, BMI İNSÜLİN REZİSTANSI açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı($P > 0.05$)

5.TARTIŞMA

Preeklampsia gebeliğin indüklediği, ciddi maternal ve fetal sonuçları olan etyolojisi henüz tam açıklanamamış karmaşık bir hastalıktır. İmmünolojik değişiklikler (Chaouat, 2008; Dekker ve Robillard, 2007), sistematik inflamatuvar aktivasyon (Redman ve Sargent, 2005), sitokin dengesizliği (Sibai ve diğ., 2005), insülin direnci ile metabolik değişim (Rademacher ve diğ., 2007) ve anjiyojenik faktörler'i (Levine ve diğ., 2004) kapsayan farklı mekanizmalar preeklampside gösterilmiş, ancak bunların hiçbirisi preeklampsiyi tam olarak açıklayamamıştır. Normal gebeliklerde özellikle üçüncü trimesterde, human plasental laktojen, progesteron, kortizol ve estradiol gibi birçok hormonun düzeylerinde yükselmelerden dolayı insülin direnci, hiperinsülinemi ve dislipidemi kapsayan metabolik değişiklikler karakteristik olmakla birlikte preeklampsi hastalarda daha belirgin olduğu ve preeklampsinin etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (70,71,72). Bu bilgiye dayanarak çalışmamızda preeklampsia etyolojisinde ve şiddetini belirlemede metabolik sendrom kriterlerinin öneminin araştırılması planlandı.

Metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diabetes mellitusu içeren kriterlerden en az üçünün bulunmasıyla karakterize endokrin bir bozukluktur. Tüm bu kriterler endotel disfonksiyonuna neden olarak kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil etmektedir. Preeklampsia ile kardiyovasküler hastalıkların aynı etyolojik faktörlere sahip olması, preeklampsinin etyopatogenezinde metabolik sendromun etkili olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle metabolik sendrom kriterlerinin preeklampside mevcudiyeti ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve bunların özellikle ağır preeklampsia için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (73).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ), metabolik sendromun önemli kriterlerinden biri olan obezitenin bütün dünya ülkelerinde arttığını ve metabolik bozukluk oluşumu için VKİ'nin 23–27,5 olması artmış risk, >27,5 ise çok yüksek risk taşıdığını bildirmiştir (74). Obezite, mikrovasküler disfonksiyon yaparak diabet, insülin direnci, dislipidemi, inflamasyon, tromboz, hipertansiyon ve metabolik sendromu içeren patolojilerin oluşumunu desteklemektedir (75,76). Obezite ve insülin direncinin preeklampsia için belirgin risk faktörleri olduğu, preeklampsia etyopatogenezinde metabolik değişikliklerin önemli rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır (77). İnsülin direnci ile ilgili hiperglisemi ve metabolik değişiklikler endotel fonksiyonunu bozabilmekte, bununla birlikte hiperinsülinemi renal sodyum reabsorpsiyonu ve sempatik sinir sisteminin uyarılması ile doğrudan hipertansiyona yatkınlık sağlamaktadır (78,79). Üstelik, preeklampsia ve/veya gestasyonel hipertansiyon gelişmeden önce gebeliğin erken veya orta dönemlerinde hiperinsülinemi ya da

hipergliseminin bulunduğu bildirilen çalışmalar preeklampsinin patogeneğinde insülin direncinin önemli bir rol oynadığı hipotezini destekler gözükmektedir (80,81,82). Kaaja ve arkadaşları 22 preeklamptik olgu ve 16 kontrol grubunu içeren çalışmalarında, preeklampsisi olgularında insülin duyarlılığında azalma ile birlikte serbest yağ asidi, trigliserit ve c-peptid düzeylerinde de artma saptamışlardır (83). Başka bir çalışmada, 18-25 gebelik haftası arasındaki 140 nullipar gebede açlık glicemisi ve insülinemiği ölçtükten sonra doğuma kadar takip ettikleri gebelerde, hiperinsülinemi ve ilişkili insülin rezistansının preeklampsinin patogeneğinde etkili olabileceğini öne sürülmüştür (84). Bu çalışmaların aksine Valerio ve ark, 16 ağır preeklampsisi ve 16 normotansif gebeyi kapsayan çalışmalarında, insülin direnci için kullandıkları HOMA-IR and QUICKI-IS sonuçları ve HDL düzeyleri için her iki grup arasında anlamlı fark bulmamışlardır(85). Çalışmamızda VKİ preeklampsisi grubunda, DSÖ'nün metabolik bozukluklar için yüksek risk faktörü olarak vurguladığı 27.5 değerinin üzerinde olmasına rağmen, kontrol grubuyla arasında anlamlı fark bulunamadı. İnsülin direncini hesaplamak için çeşitli metodlar bulunmakla birlikte çalışmamızda, en yaygın kullanılan açlık glukoz ve açlık insülinemisini içeren HOMA-IR (homeostasis model assessment-insülin rezistans) yöntemi kullanıldı (86). Ayrıca insülin sekresyonunun periferik göstergesi olup proinsülinin, insüline dönüşümü sırasında salınan c-peptid, insülin direncini değerlendirmede önemli olduğu için araştırıldı (87). Tüm gebelik gruplarında insülin direnci ve c-peptid düzeyleri yüksek bulundu. Ağır preeklampsisi grubunda insülin direnci diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun, preeklampsisi ve kontrol gruplarında VKİ'nin farklı olmamasıyla ilişkili olabileceği gibi, insülin direncinin VKİ yüksek gebeliklerde ortaya çıkabileceği ve preeklampsisi oluşuma katkısının sınırlı olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Metabolik sendrom kriterlerinden birisi olan dislipidemi, gebelikte ortaya çıkmakla birlikte, yapılan çalışmalarda preeklamptik hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır (88). 2001 yılında, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III'de (NCEP-ATP III) trigliseritlerin ≥ 150 mg/dl, HDL'nin < 50 mg/dl olması dislipidemi olarak bildirilmiştir. Obez ve kilolu kişilerde yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitleri trigliserit, VLDL ve LDL'de artmaya, HDL'de azalmaya sebep olmakta ve değişik dokularda insülin aracılı glikoz transportunu bozarak insülin rezistansını tetiklemektedir (89,90).

Çekmen ve arkadaşları 34 preeklampsisi ve 32 sağlıklı gebe üzerinde yaptıkları çalışmada trigliserit düzeylerinde artış ve HDL düzeylerinde azalma ile ilgili anlamlı fark saptadılar. Koçyiğit ve ark, 45 preeklampsisi ve 30 kontrol grubu gebe üzerinde yaptıkları çalışmada trigliserit, total kolesterol, LDL düzeylerini yüksek; HDL, Apo-A değerlerini ise anlamlı

derecede düşük buldular (88,91,92). Çalışmamızda ortalama trigliserit düzeyleri tüm gruplarda 150 mg/dl'nin üzerindeydi ve ağır preeklampsi grubunda daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. HDL düzeyleri ise her üç grupta 50mg/dl'nin üzerindeydi.

Preeklampsi etyopatogezinde etkili olan teorilerden biri de trofoblast invazyonunda yetersizlik olarak suçlanmaktadır. İnsülin like growth faktör (IGF) ve onun bağlayıcı globulininin (IGFBP) parakrin etki ile plasentanın gelişiminde materno-fetal yüzünde etkili olabileceği düşünülmektedir (93,94). Preeklampsi fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkili olabildiği ve IGF-1 fetal büyümeyi sağlayan bir faktör olduğu için preeklampsi öngörümünde ve şiddetinin belirlenmesinde etkili olabileceği düşünülmüş ve araştırılmıştır (85,88). Giudice ve ark, 16 ağır preeklampsi ve 29 kontrol grubunu içeren çalışmalarında hem plasentanın materno-fetal yüzeyinde histokimyasal metodlarla IGFBP-1, hemde maternal kanda IGF-1 ile IGFBP-1 düzeylerini araştırmışlardır. Sonuçta maternal kanda düşük düzeyde IGF-1, maternal kan ve plasentada yüksek IGFBP-1 düzeylerini saptamışlardır (95). Peng ve ark'ı preeklamptik kadınların serum ve plasenta dokularında IGF-1 ile leptin düzeylerini araştırmışlar ve anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (96). Ancak çalışmamızda IGF-1 düzeyleri değerlendirilmiş, gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

6.SONUÇ

Preeklampsi etyolojisi kesin olarak bilinmeyen ve tek bir sebeple açıklanamayan karmaşık bir hastalıktır. Normal gebelikte ortaya çıkan ve preeklamptik olgularda daha aşık olablen metabolik bozukluklar preeklampsinin sadece bir kısmını açıklayabilir. Yaptığımız çalışmada, hafif ve ağır preeklampsi ile normotansif sağlıklı gebeler arasında metabolik sendrom kriterleri, c-peptid ve IGF-1 düzeylerini araştırdık. Ağır preeklampsi grubunda insülin direnci ve trigliserit düzeyleri yüksek olmakla birlikte, her üç grupta insülin direnci, trigliserit ve HDL düzeyleri, c-peptid ve IGF-1 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Bu sonuçlarla, özellikle VKi'leri aynı olan gebelerde preeklampsi etyolojisinde metabolik bozuklukların önemli bir rol oynamadığı kanaatine varıldı.

7.KAYNAKLAR

1. Hebisch G. Hypertension and pregnancy. Schweiz Rundsch Med Prax 2003 Dec; 92(50):2137-43
2. Eren N, Öztekin Z. Halk sağlığının gelişimi, in Bertan M, Güler Ç (eds):Halkın sağlığında temel bilgiler. Ankara Güneş Kitabevi1999; p:10-11
3. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü: Ana Sağlığı Ankara1992; p:37-39
4. Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study(thesis). Rotterdam: Erasmus university, 1989
5. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet 2001 Jan 20;357(9251): 209-15
6. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539- 53.
7. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709- 16.
8. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 2003; 26: 3153- 9.
9. Akıncı B, Çeltik A, Yener S, Yeflil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. Fertil Steril 2010; 93: 1248- 54.
10. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 670- 7.
11. Forest JC, Girouard J, Masse J, Moutquin JM, Kharfi A, Ness RB, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 105: 1373-80.
12. Girouard J, Giguere Y, Moutquin JM, Forest JC. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. Hypertension 2007; 49: 1056
13. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1- 22.
14. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003; 102:181- 192.
15. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV,

- Clark SL: Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567- 609.
16. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 132–137.
 17. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(11):1177- 84.
 18. Villar MA, Siba BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:419- 423.
 19. Kupferminc M, Silver R, Russel T, Addler L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175: 1013- 1017.
 20. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Apr;77(1):67- 75.
 21. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:137–41.
 22. Scott J R: Danforth Obstetrics and Gynecology, 9th edition. Hypertensive Disorders of Pregnancy J.B.Lippincott company. Philadelphia 2003, 257- 271.
 23. Sibai BM. Hypertension in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Obstetrics normal and problem pregnancies*. Churchill Livingstone Co. USA 1996; pp: 935 987.
 24. Malatyaloğlu E. Preeklampsi-eklampsi in: Ank N. Gebelik böbrek ve hipertansiyon. *Nefroloji seminerleri* 3. Knoll Alman. 1997: 25- 51.
 25. Reubinooff BE, Schenker JG. Hellp syndrome: A syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 1991;360: 95- 102.
 26. Silver Hypertensdisorders in Niswander KR, Evans AT(eds). *Manual of Obstetrics* (8th ed) Boston, Little Brown and Co. 1996;283- 295.
 27. Sibai BM, Ramadan MK, Lusa J, Salama M, Merker BM, Friedman SA, Maternal Morbidity and Mortality in 442 pregnancies with HELLP Syndrome *AMJ Obstet Gynecol* 1993;169:100-6
 28. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33: 283–303.

29. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2002;30:8-15
30. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-2099.
31. Friedman SA, LindheimerMD:Prediction and differential diagnosis.İnd Lindheimer MD,Robert JM,Cuningham GF (eds):Chesley'Hypertensive Disorders in pregnancy.Stamfort.CT,Appleton&Lange,1999,p 201
32. Widmer M,Viilar J,Benigni A,et al: Mapping the theories of preeclampsia and the brole angiogenic factors. *Obsted Gynecol* 109:168,2007.
33. Conde Agudelo A,Villar J,Lindheimer M:Word Healt Organiation Systematic Review of Screning Test for Preeclampsia. *Obsted Gynecol* 104:1367,2004.
- 34.Chesley LC Diagnosis of preeclampsia. *Obsted Gynecol* 1985;65:423-5
35. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia, the placenta, and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta* 2003; 24: 21–27.
36. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis—does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis? *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245–51.
37. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673–74.
38. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, et al. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV–1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518–24.
39. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219–24.
40. Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, et al. Transforming growth factor beta—a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 109–28.
41. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 648–55.
42. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997; 99: 2152–64.
43. Jaffe R, Dorgan A, Abramowicz JS. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the first trimester: value in predicting pregnancy failure or complication. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1255–58.
44. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for

- the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1–7.
45. Martin RD. Scaling of the mammalian brain: the maternal energy hypothesis. *News Physiol Sci* 1996; 11: 149–56.
 46. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656–63.
 47. Croy BA, He H, Esadeg S, et al. Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from Mouse modeling. *Reproduction* 2003;126: 149–60.
 48. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359–75.
 49. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158–66.
 50. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359–72.
 51. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1517–22.
 52. Redline RW, Boyd T, Campbell V, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 237–49.
 53. Mor G, Straszewski S, Kamsteeg M. Role of the Fas/Fas ligand system in female reproductive organs: survival and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1305–15.
 54. Neale D, Demasio K, Illuzi J, et al. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13:39–44.
 55. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 490–97.
 56. Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, et al. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 252–58.
 57. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, et al. Secretion of tumor necrosis factor- α from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1049–61.

58. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, et al. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 817–24.
59. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990; 323: 478–80.
60. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511–17.
61. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499–506.
62. Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 102–08.
63. Schlembach D, Beinder E, Zingsem J, et al. Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. *Clin Sci* 2003; 105: 279–85.
64. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest* 2003; 111: 649–58.
65. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
66. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, et al. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004; 111: 200–06.
67. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168–77.
68. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 589–98.
69. Branch DW, Eller MD, Grosvenor AMD. Antiphospholipid Syndrome and Thrombosis Lippincott Williams and Wilkins. Awaverly Co. USA 2006; pp: 861–874.
70. Barbieri RL 1999 Endocrine disorders in pregnancy. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 785–811
71. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira L, Quintanilha A, Rebelo I 2002

Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies., *Atherosclerosis* 162:425–432

72. Ogura K, Miyatake T, Fukui O, Nakamura T, Kameda T, Yoshino G 2002 Low-density lipoprotein particle diameter in normal and preeclampsia, *J Atheroscler Thromb* 9:42–47

73. Mazar RM, Srinivas SK, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Metabolic score as a novel approach to assessing preeclampsia risk. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 411e1-411e5.

74. WHO Expert Consultation 2004 Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 363 157–163.

75. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):919-37.

76. de Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, Jonk AM, Houben AJ, Stehouwer CD, Smulders YM, Eringa EC, Serné EH. Microvascular Dysfunction: A Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-Associated Insulin Resistance and Hypertension. *Microcirculation*. 2011 Aug 28. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00130.x. (Epub ahead of print)

77. Barton JR & Sibai BM 2008 Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 112 359–372.

78. Cales-Escandon J, Cipolla M 2001 Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 22:36–52

79. Reaven GM 1995 Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 75:473–486

80. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW 1994 Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 23:717–721

81. Solomon CG, Carroll JS, Okumura K, Graves SW, Seely EW 1999 Higher cholesterol and insulin levels are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 12:276–282

82. Sowers JR, Sokol RJ, Standley PR, Kruger M, Mason BA, Sowers PS, Cotton DB 1996 Insulin resistance and increased body mass index in women developing hypertension in pregnancy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 6:141–146

83. (Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ & Ylikorkala O 1999 Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 48 892–896).

84. Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *American Journal of Hypertension* 1995; 8(1): 1-4.

85. Valério EG, Müller AL, Martins-Costa SH, Lopes Ramos JG, Rodini G. Are insulin

resistance index, IGF-1 and metabolic syndrome components correlates with severe preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(3):302-10. Epub 2010 Aug 11.

86. (Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF & Turner RC 1985 Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 412–419.)

87. Steiner D.F., Cunningham D., Spigelman L., Aten B. (1967). "Insulin Biosynthesis: Evidence for a Precursor". *Science* 157 (3789): 697–700. doi:10.1126/science.157.3789.697. PMID 4291105.

88. (Koçyiğit Y, Knopp et al. 1980, Mustafa Baki Cekmena*, Ayse Binnur Erbagci. Koçyiğit Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Nov;19(5):267-73.

89. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415–1428.

90. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes Care* 2004; 27:2253–2259

91. Cekmen MB, Erbagci AB, Balat A, Duman C, Maral H, Ergen K, Ozden M, Balat O, Kuskay S. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem*. 2003 Oct;36(7):575-8.

92. Knopp RH, Chapman M, Bergelin RO, Wahl PW, Warth MR & Irvine S 1980 Relationship of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 3 416–420.

93. J.C. Irwin, L.F. Suen, N.A. Martina, S.P. Mark and L.C. Giudice, Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod*, 14 (1999), pp. 90–96. | View Record in Scopus || Cited By in Scopus (69)

94. T. Chard, Insulin like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth. *Growth Regul*, 4 (1994), pp. 91–100.

95. L.C. Giudice, N.A. Martina, R.A. Crystal, S. Tazuke and M. Druzin, Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 176 (1997), pp. 751–758

96. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2011 Feb;27(2):192-4. Study on changes of IGF-I and leptin levels in serum and placental tissue of preeclampsia patients and their associativity

