

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**D VİTAMİNİ VE ANJİOPOETİK FAKTÖRLERİN
PREEKLAMPTİK VE SAĞLIKLI GEBELERDEKİ
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sükeynet AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

Enstitü Bilim Dalı : Tıbbi Biyokimya

Tez Danışman: Prof. Dr. Mehmet AKDOĞAN

HAZİRAN-2020

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**D VİTAMİNİ VE ANJİOPOETİK FAKTÖRLERİN
PREEKLAMPTİK VE SAĞLIKLI GEBELERDEKİ
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sükeynet AYDIN

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

Enstitü Bilim Dalı : Tıbbi Biyokimya

“Bu tez .../.../2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 04.04.2019 tarihli 4245 sayılı evrak ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

.../.../2020

Sükeynet AYDIN

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Bölümü Yüksek Lisans eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet AKDOĞAN'a, tez yazım süresi boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Dr. Asuman DEVECİ ÖZKAN'a, Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU, Sayın Doç. Dr. Fatma Behice CİNEMRE ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem ÇOKLUK'a teşekkürlerimi sunarım.

Gösterdikleri büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren çok kıymetli aileme tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Tez projemin gerçekleşme sürecini destekleyen Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2019-7-24-117.

Saygılarımla

Sükeynet AYDIN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar.....	vii
EKLER.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D VİTAMİNİ.....	3
2.1.1. D Vitamini Kaynakları.....	4
2.1.2. D Vitamininin Sentezi.....	4
2.1.3. D Vitamini Fonksiyonları.....	5
2.1.4. Gebelikte D Vitamini Düzeyi ve Preeklampsi ile İlişkisi.....	6
2.1.5. Maternal D Vitamini Eksikliği ve Etkileri.....	8
2.2. PREEKLAMPSİ.....	9
2.2.1. Sınıflaması.....	10
2.2.2. Risk Faktörleri.....	11
2.2.3. Etyoloji.....	12
2.2.3.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon.....	12
2.2.4. Anjiyogenez.....	13
2.2.5. Patofizyoloji.....	15
2.2.5.1. Preeklampsi Patofizyolojisinde Oksidatif Stres'in Rolü.....	18
2.2.6. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α).....	20
2.2.7. Plasental Büyüme Faktörü (PlGF).....	20
2.2.8. Prokalsitonin (PCT).....	21
2.2.9. Çözünür Fms-Benzeri Tirozin Kinaz-1 (sFlt-1).....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ.....	22
3.1.1. Çalışmanın Amacı.....	22
3.1.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	22
3.1.3. Veri Toplama Araçları.....	22
3.1.4. Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	22
3.1.5. Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri.....	22
3.1.6. Numunelerin Toplanması, Hazırlanması ve Saklanması.....	22
3.2. NUMUNELERİN ÇALIŞILMASI.....	23
3.2.1. D Vitamini'nin Ölçüm Yöntemi.....	23
3.2.1.1. Testin Prosedürü.....	23
3.2.2. Tümör Nekroz Faktör-alfa'nın (TNF- α) Ölçüm Yöntemi.....	24
3.2.2.1. Kullanılan Reaktiflerin Hazırlanması.....	24
3.2.2.2. Testin Yapılışı.....	24
3.2.3. Plasenta Büyüme Faktörü'nün (PIGF) Ölçüm Yöntemi.....	25
3.2.3.1. Kullanılan Reaktiflerin Hazırlanması.....	25
3.2.3.2. Testin Yapılışı.....	25
3.2.4. Prokalsitonin'in (PCT) Ölçüm Yöntemi.....	26
3.2.5. Aspartat Amino Transferaz (AST) ve Alanin Amino Transferaz (ALT) Ölçümü... 26	
3.2.6. Tam Kan Sayımı.....	27
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	46
EKLER.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMA VE SİMGELER

1,25(OH)D	: Kalsitriol
24,25(OH)₂D	: 24,25 dihidroksi vitamin D
25(OH)D₂	: Ergokalsiferol
25(OH)D₃	: Kolekalsiferol
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
CLIA	: Chemiluminescence immunoassays
ECLIA	: Electrochemiluminescence immunoassays
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet
sEng	: Çözünür endoglobin
sFlt-1	: Çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PCT	: Prokalsitonin
PLT	: Platelet
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PTH	: Parathormon
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER

Şekil 1. Ergosterol ve 7-Dehidrokolesterol'den Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol oluşumu.....	3
Şekil 2. Vucut içerisinde D Vitaminin sentez mekanizması ve metabolizması.....	5
Şekil 3. Normal ve Preeklampitik gebelerde trofoblast invazyonu modellemesi.....	12
Şekil 4. Anjiyogenez oluşumu.....	13
Şekil 5. Preeklampsi oluşum mekanizması.....	19
Şekil 6. PIGF analizi için standart solüsyonlarının hazırlanması.....	25



TABLÖLAR

Tablo 1. D Vitamini Eksikliğinin Maternal ve Yenidoğana Etkileri.....	8
Tablo 2. Şiddetli ve hafif preeklampside bulguların karşılaştırılması.....	11
Tablo 3. Anjiyogenik faktörler ve anjiyogenezi inhibe eden faktörler.....	14
Tablo 4. Konjugat solüsyonu hazırlamak için kullanılan hacimler.....	24
Tablo 5. Çalışmaya dâhil edilen gruplar ve gebelik sayısına ilişkin veriler.....	28
Tablo 6. Gruplara ait maternal yaş, gebelik haftası ve biyokimyasal parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapma verileri.....	29
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin 25(OH)Vitamin D analiz sonuçları.....	31
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin TNF- α analiz sonuçları.....	32
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin PLGF analiz sonuçları.....	33
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin PCT analiz sonuçları.....	34
Tablo 11. Gruplara ait Vitamin D, TNF- α , PLGF ve PCT analiz sonuçlarının aritmetik ortalaması ve standart sapma verileri.....	35
Tablo 12. Hasta grubuna ait tüm parametre düzeylerinin Pearson korelasyonları.....	36

EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan Etik Kurul Onayı



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Patogenezi halen tam olarak aydınlatılmamış bir gebelik komplikasyonu olan preeklampsi, gelişmiş ülkelerde maternal/fetal morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden hastalıklar arasındadır. Literatürde D vitamini eksikliğinin gebe kadınlarda daha sık görüldüğü ve preeklampsili gebelerde D vitamini eksikliğinin değerlendirildiği çalışmaların çelişkili sonuçlara sahip olduğu görülmektedir. Bu çelişkiler göz önünde bulundurularak çalışmamızda preeklampsi ile komplike olmuş gebelerde Vitamin D ve anjiopoetik faktörlerin düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 31 preeklampsi tanısı almış gebe ve 32 sağlıklı gebe dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden alınan açlık kan numuneleri santrifüj edilip serum ve plazmalarına ayrıldı. Serum 25(OH)Vitamin D düzeyi Kemilüminesans (CLIA) yöntemiyle, TNF- α ve PIGF düzeyi Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle, PCT düzeyi ise Elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemiyle ölçüldü.

BULGULAR: Preeklampstik gebe grubunda 25(OH)Vitamin D ve PIGF düzeyi kontrol grubuna göre düşük ($p<0,001$), TNF- α ve PCT düzeyleri ise yüksek tespit edildi ($p<0,001$), ($p<0,05$). Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. TNF- α düzeyi ve AST, ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu ($p=0,001$). Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Ayrıca PCT düzeyi ve PLT sayısı arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon ortaya konmuştur ($p=0,000$).

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçları preeklampstik gebelerde serum 25(OH)Vitamin D düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsi, D Vitamini, Tümör Nekrozis Faktör Alfa, Plasental Büyüme Faktörü, Prokalsitonin.

SUMMARY

INTRODUCTION: Preeclampsia, a complication of pregnancy whose pathogenesis is still not fully clarified, is among the diseases with high maternal/fetal morbidity and mortality in developed countries. In the literature, studies showing that vitamin D deficiency is more common in pregnant women and vitamin D deficiency is evaluated in pregnant women with preeclampsia, and there are conflicting results. Considering these contradictions, we aimed to evaluate the level of Vitamin D and angiopoietic factors in pregnant women complicated with preeclampsia.

MATERIAL AND METHOD: 31 pregnant women diagnosed with preeclampsia and 32 healthy pregnant women who applied to Sakarya University Training and Research Hospital (SEAH) Obstetrics and Gynecology Clinic were included in the study. Fasting blood samples taken from individuals in the patient and control groups were centrifuged and divided into serum and plasma. Serum 25 (OH) Vitamin D level was measured by Chemiluminescence (CLIA) method, TNF- α and PIGF level were measured by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method and PCT level was measured by Electrochemiluminescence (ECLIA) method.

RESULT: In the preeclamptic pregnant group, 25 (OH) Vitamin D and PIGF levels were lower ($p < 0.001$) and TNF- α and PCT levels were higher than the control group ($p < 0.001$), ($p < 0.05$). Significance level was accepted as $p < 0.05$. A statistically significant positive correlation was found between TNF- α level and AST, ALT values ($p = 0.001$). Significance level was accepted as $p < 0.05$. In addition, a significant positive correlation was found between PCT level and PLT number ($p = 0,000$).

CONCLUSION: The results of our study show that serum 25 (OH) Vitamin D levels are low in preeclamptic pregnant women.

Keywords: Preeclampsia, Vitamin D, Tumor Necrosis Factor Alpha, Placental Growth Factor, Procalcitonin.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi plasenta kaynaklı maternal, fetal ölüm ve hastalık ile sonuçlanan gebelikle ilişkili multisistemik bir hastalıktır. Dünya genelinde gebeliklerin yaklaşık %3-5'ini etkilemektedir (Veisani, Jenabi, Delpisheh and Khazaei 2019). Preeklampsi gebelikte hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) ve proteinüri (≥ 300 mg/24saat) ile ilişkilendirilmiştir. Nulliparite, obezite, annenin ilerleyen yaşı, çoğul gebelik ve insüline bağlı diyabet'in preeklampsi gelişmesinde önemli etkenler olduğu bilinmektedir (Palomaki, Martin, Karumanchi and Poon 2018). Gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkan, gestasyonel hipertansiyon ve proteinüri ile ilişkilendirilen preeklampsi, klinik olarak belirginleşince sadece doğum ile tedavi edilmektedir. Bu da hastalığı erken doğumun nedenlerinden biri olarak göstermektedir (Roberts and Gammill 2005).

Preeklampsinin patofizyolojisi halen net olarak bilinmemektedir. Birçok araştırmada preeklampsi sendroma neden olan risk faktörleri belirlenmiştir (Rana, Lemoine, Granger and Karumanchi 2019). Kronik immün aktivasyon, intrauterin fetal büyüme kısıtlaması, artmış inflamatuvar stokinler, maternal endotel disfonksiyon, azalmış vazodilatörler ve diğer sistemik bozuklukların hastalığın ayırt edici özellikleri arasında olduğu bildirilmiştir (Demircan, Küçük ve Yüksel 2012, Amaral, Wallace, Owens and LaMarca 2017).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar preeklampsi patofizyolojisinde anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir, artmış çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) ile düşük plasental büyüme faktörü (PlGF) seviyesinin preeklampsi riskini öngördüğü belirtilmektedir (Sovio et al 2017, Veisani et al 2019). Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olan PlGF ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) anjiyogenik, dolaşımdaki VEGF ve PlGF'ne bağlanarak endotel hücre disfonksiyonuna neden olan sFlt-1 ve sEng (çözünür endoglobulin) anti-anjiyogenik faktörler olarak bilinmektedir (Demircan ve ark 2012). Plasenta tarafından salgılanan sFlt-1 ve sEng düzeyinin preeklampsi başlamasından haftalar önce maternal dolaşımda arttığı ve bu anti-anjiyogenik faktörlerin hipertansiyon ve proteinüri ile sonuçlanan endotelial disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir (Maynard and Karumanchi 2011).

Preeklampitik gebelerde serum PIGF ve VEGF seviyelerindeki düşüş, sFlt-1 konsantrasyonundaki artış ile ilişkilendirilmiş, sFlt-1 konsantrasyonundaki artışın preeklampsi şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Levine et al 2004). Preeklampsi tedavi edilmediğinde böbrek hasarı, karaciğer yetmezliği, akciğer ödemi, nöbetler ve mikroanjyopatik hemolitik anemi ile karakterize eklampsi'ye ilerleyebileceği ve bu ciddi komplikasyonların maternal ölümlerle sonuçlanabileceği bildirilmektedir (Gerasimova et al 2019).

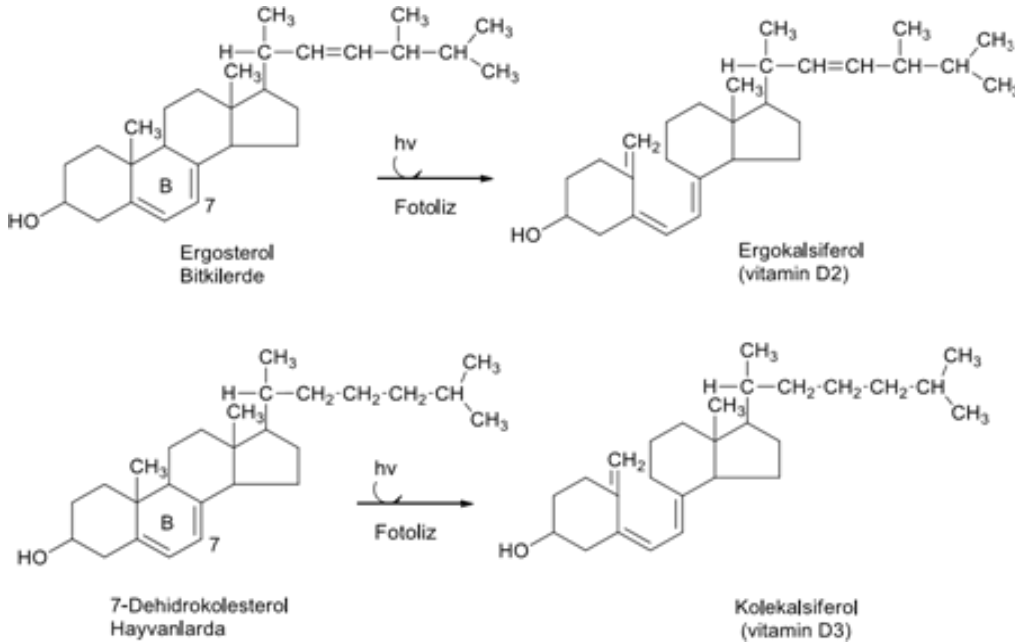
Yapılan çalışmalarda, yüksek gebelik hipertansiyonu insidansı ile düşük D vitamini konsantrasyonu arasındaki ilişkinin ve D vitamini eksikliğinin preeklampsi gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (Sadlecka et al 2019). D vitamini, güneş ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterol'den sentezlenmektedir (Chen et al 2007). D vitamininin iskelet metabolizması, kalsiyum homeostazisi, immün, sinir ve kardiyovasküler sistemlerde düzenleyici olarak rol aldığı belirtilmiştir (Obi, Hamano and Isaka 2015). D vitamini eksikliğinin pek çok sağlık sorununa zemin hazırladığı bilinmektedir. Gebelikte görülen D vitamini eksikliğinin preeklampsi, gestasyonel diyabet ve periodontal hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Erbay, Mersin ve İbrahimoglu 2019). Preeklampsi riskinin düşük maternal serum 25(OH) Vitamin D düzeyi ile arttığı ve D vitamini takviyesinin bu riski azalttığı bildirilmiştir (Hyppönen et al 2013). D Vitamini eksikliğinin plasenta invazyonu, normal implantasyon ve anjiyogenez dâhil plasental fonksiyonla ilişkili genlerin transkripsiyonu ve aktivitesinin düzenlenmesi nedeniyle preeklampsi gelişiminde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (Chen et al 2019).

Çalışmamızda, maternal eksikliği/yetersizliğinde birçok rahatsızlığa sebep olan D Vitamini ve anjiopoetik faktörlerin preeklampitik ve sağlıklı gebelerdeki düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

D vitamini; dokularda sentezlenerek kan dolaşımına verilmesi, vücuttaki başka dokulara etki göstermesi ve bu etkinin geri dönüş mekanizmasıyla düzenlenmesi nedeniyle steroid yapıda bir hormondur (Telliöğlü ve Başaran 2013). D vitamini, öncül yapıda bulunmaktadır ve kolekalsiferol (vitamin D₃) ve ergokalsiferol (vitamin D₂) kullanılarak sentezlenmektedir. (Açıkgöz, Günay ve Uçku 2013). Kolekalsiferol güneşten gelen 290-315 nm dalga boyunda UV (ultraviyole) ışınlarının etkisi ile deride 7-Dehidrokolesterol'den yapılmaktadır, D vitamininin temel kaynağı bu endojen üretilmektedir. Ergokalsiferol ise morötesi ışınların etkisiyle mantar ve mayalarda bulunan ergosterolden oluşmaktadır (Akkoyun, Bayramoğlu, Ekin ve Çelebi 2014). Bitkisel ve hayansal kaynaklı D₂ ve D₃ vitaminlerinin oluşumu Şekil 1'de gösterilmiştir.



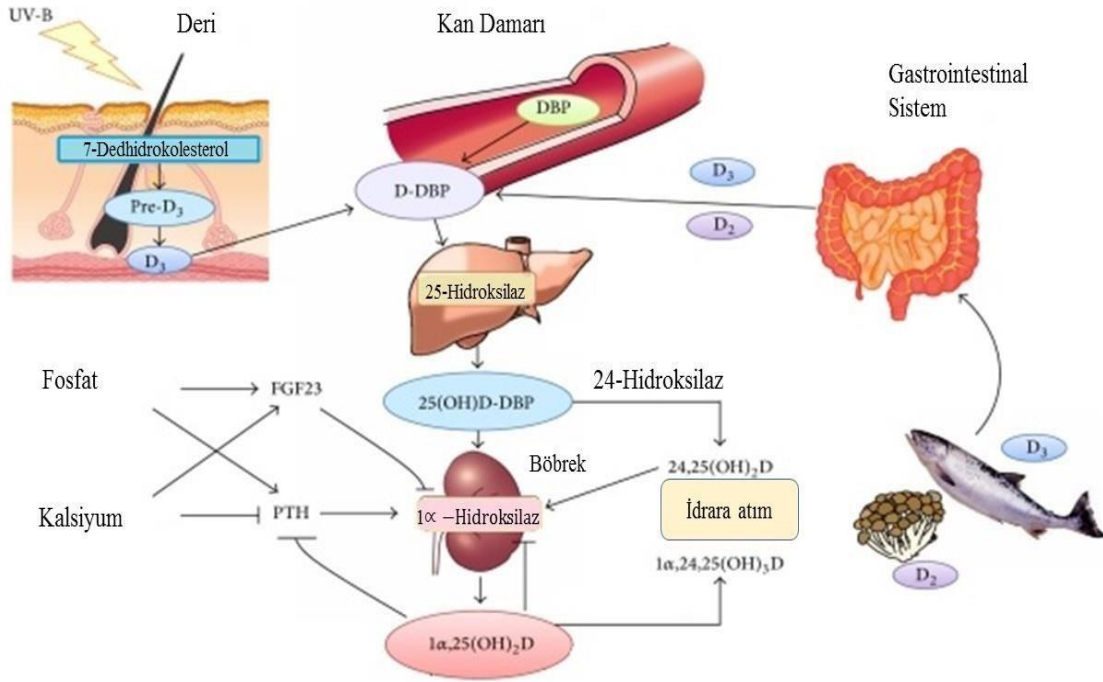
Şekil 1. Ergosterol ve 7-Dehidrokolesterol'den Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol oluşumu (Akkoyun ve ark 2014).

2.1.1. D Vitamini Kaynakları

Normal koşullarda D vitamini gereksiniminin %90'ı güneş ışınlarına maruz kalmayla sentezlenirken, %10'unun diyetle karşılandığı bilinmektedir. Güneş ışığı D vitamini için primer kaynaktır, yeterince güneş ışığına maruz kalmak vücudun D vitamini ihtiyacını karşılamakta ve ek olarak D vitamini takviyesine ihtiyaç kalmamaktadır (Tellioglu ve Başaran, 2013). D vitamininin besinlerde nadir bulunduğu bildirilmiştir. Diyetle alınan D vitamini bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (vitamin D₂) ve hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (vitamin D₃) olarak iki çeşit olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark. 2007). Ton balığı, somon balığı, uskumru balığı ve sardalya balığı gibi yağlı balıklar, süt, tereyağı, peynir, yumurta sarısı, maydanoz ve brokolinin D vitamini yönünden zengin besinler olduğu belirtilmiştir (Tellioglu ve Başaran, 2013).

2.1.2. D Vitamininin Sentezi

Deride endojen olarak sentezlenebilen vitamin D₃ veya diyet yoluyla alınan vitamin D₂ biyolojik olarak inaktif haldedir. D₂ ve D₃ vitaminin bağırsaklardan emilimini takiben DBP (D vitamini bağlayıcı proteinleri)'ne bağlanarak karaciğere geçmekte ve karaciğerdeki 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25-hidoksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürölmektedir (Christakos ve ark 2010). Vücudun D vitamini durumunu en iyi gösteren parametrenin, D vitamini alımını ve endojen yapımı gösteren, yarı ömrü 2-3 hafta olan 25(OH) D olduğu bildirilmiştir (Açıkgöz ve ark 2013, Akkoyun ve ark 2014, Fidan ve Tosun 2014). 25(OH)D daha sonra böbreklerde 1- α hidroksilaz enzimi (CYP27B1) tarafından 1,25(OH)₂D' ye dönüştürölmektedir, bu biyolojik olarak D vitamininin en aktif şeklidir (Christakos et al 2010). D vitamini sentezinde 1- α hidroksilaz'ın anahtar enzim olduğu bildirilmiş, bu enzimin düzenlenmesinde PTH (parathormon), Ca⁺² (kalsiyum), P (fosfor) ve FGF23 (fibroblast growth factor 23)'ün önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Shimada et al 2004). Serum ve dokulardaki kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki artış ve FGF23'ün 1- α hidroksilaz enzim ekspresyonunu baskılayarak enzim aktivitesini inhibe ettiği ve PTH'ın 1- α hidroksilaz aktivitesini arttırmak 1,25(OH)₂D düzeyini arttırdığı bilinmektedir (Öngen ve ark. 2008). D vitamini sentezi ve metabolizması Şekil 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. Vucut içerisinde D Vitamininin sentez mekanizması ve metabolizması (Obi ve ark 2015).

2.1.3. D Vitamini Fonksiyonları

D vitamininin kalsiyum homeostazının korunması, bağışıklık sistemi ve kanser hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması üzerine olan etkileri de dâhil çok farklı hücrel sistemler üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (Christakos, Dhawan, Liu, Peng and Porta 2003). D vitamini intestinal Ca^{+2} ve fosfor emilimini artırarak parathormon (PTH) ile organizma Ca^{+2} ve P dengesini düzenlemektedir (Öngen ve ark 2008). D vitamini yetersizliğinde intestinal kalsiyum emilimi %10-15 arasında değişirken, vitamin düzeyi yeterli olduğunda bu oranın %30-80 arasında olduğu bildirilmektedir (Yeşiltepe ve Hatun 2011). D vitamini yetersizliğinde, kalsiyum seviyesindeki azalma ile birlikte sekonder hiperparatiroidizm gelişmekte ve PTH'nin etkisinin artması renal tubüllerden kalsiyumun emilmesini ve kemiklerden kalsiyumun rezorpsiyonunu arttırmaktadır. $1-\alpha$ hidroksilaz enzim aktivitesinin de artması ile birlikte, D vitamini düzeyi artarak kompensasyon sağlanmaya çalışılmaktadır. Artmış PTH seviyesi böbrekten fosfor kaybını artırır, kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki düşme kemik mineralizasyonunun aksamasına yol açmaktadır (Yeşiltepe ve Hatun 2011).

1,25(OH)₂ Vitamin D paratiroid bezleri üzerine direkt etki ile PTH'nın sentezini ve salınımını inhibe etmektedir (Christakos et al 2003). D Vitamini özel vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak hücrel etkisini göstermektedir. Bu reseptörler kalsiyum ve fosfat metabolizması bulunan dokuların yanı sıra beyin, prostat, meme, kolon, immün hücreler ve tümörlerde de bulunmaktadır. Kemikte yüksek düzeyde 1,25(OH)₂ Vitamin D ve PTH kemik yıkımını arttırmakta, kalsiyum ve fosfatın serbestleşmesini sağlamaktadır (Rıfai, Horvath and Wittwer 2018).

2.1.4. Gebelikte D Vitamini Düzeyi ve Preeklampsi ile İlişkisi

D vitamini eksikliği/yetersizliğinin tanımlanması ve normal değer aralığının belirlenmesi için çalışmalar yapılmış, bu çalışmalar sonucunda; 25(OH)D seviyesinin 20 ng/mL'den düşük olduğunda D vitamini eksikliği durumu, 20-29 ng/mL seviyesinde ise D vitamini yetersizliği durumu, 30 ng/mL'dan fazla ise normal durum, 150-200 ng/mL'den fazla ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmiştir (Wacker and Holick 2013, Fidan ve ark 2014).

Serum/Plazma 25(OH)D Düzeyini Azaltan Faktörler

1. Diyetle vitamin D yetersizliği,
2. Vitamin D malabsorpsiyonu,
3. Güneş ışığına yetersiz maruziyet,
4. Şiddetli hepatosellüler hastalık,
5. Katabolizmada artma (örneğin antikonvülzan gibi ilaçlar),
6. renal kayıplarda artma (örneğin nefrotik sendrom),
7. Editronat disodyum (oral), artmış östrojen (oral kontraseptifler dâhil) kullanımı (Rifai et al 2018)

Serum/Plazma 25(OH)D Düzeyini Arttıran Faktörler

1. Vitamin D veya 25(OH) Vitamin D intoksikasyonu,
2. Alüminyum hidroksit, antikonvülzanlar, kolestiramin, kolestipol, etidronat disodyum (iv), glukokortikoidler, izoniyazid, rifampin gibi ilaçların kullanımı (Rifai et al 2018).

Birçok ülkede yapılmış çalışmalarda gebelerde D vitamini eksikliğinin yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Bu oranın İsveç'te Somali göçmenlerinde %100, Umman'da %98, Hindistan'da %96 olduğu, gelişmiş ülkeler arasında bulunan Birleşik Krallık ve ABD'deki gebelerin yaklaşık yarısında D vitamini eksikliğinin görüldüğü belirtilmektedir (Urrutia and Thorp 2012). Ankara'da yapılan bir çalışmada gebe kadınların %27'sinde, yenidoğanların ise %64'ünde ciddi D vitamini eksikliği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak, ülkemizde D vitamini eksikliği

üreme dönemindeki kadınlarda, annelerde ve yenidoğanlarda önemli bir sorun olduğu gösterilmiştir (Ergür ve ark 2009).

Gebelik süresince D vitamini düzeyinin yeterli olması, fetüs ve yeni doğanın kalsiyum gereksinimine uygun maternal yanıtın sağlanabilmesi için önemli olduğu bildirilmiştir (Rıfai et al 2018) . Gebelik süresince fetüste kemik mineral birikiminin sağlanabilmesi için anne vücudunda D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Gebeliğin sonunda (özellikle üçüncü trimesterde) yaklaşık 25-30 gr kalsiyum anneden fetusa geçmiş olur. Gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca fetüse günlük 250 mg kalsiyum geçtiği düşünülmektedir (Yeşiltepe ve Hatun 2011). Fetal büyüme için gerekli olan ekstra kalsiyumun elde edilmesindeki primer mekanizma, intestinal kalsiyum emilimindeki artıştır. Gebelik öncesine oranla özellikle üçüncü trimesterde fraksiyonel kalsiyum emilimi %35-60 oranında artmaktadır (Rıfai et al 2018). Gebeliğin birinci trimesterinde maternal serumda bulunan kalsiyum seviyesi azalmakta ve bu durum hamilelik süresince sürmektedir. Gebeliğin birinci trimesterinde PTH düzeyi gebelik öncesine oranla %10-30 kadar düşer ancak gebeliğin ikinci kısmında gebelikten önceki seviyesine dönmektedir. Gebelik ilerledikçe serum 1,25(OH)₂ D₃ (kalsitriol) seviyesi belirgin olarak artmaktadır. Gebelik süresince vitamin D bağlayıcı protein seviyesinin artmasına rağmen kalsitriol düzeyi de artmaktadır. Gebelik süresince anne vücudundaki serum 25(OH) Vitamin D seviyesinin, güneşe maruziyet ve diyetle alım ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Yassıbaş ve Samur 2011, Yeşiltepe ve Hatun 2011).

Gebelikte D vitamini yetersizliğinin neden olduğu rahatsızlıklardan en sık görülenler; preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipoparatiroidizm ve Periodontal Hastalıklar'dır (Gürz, İğde ve Dikici 2015). Preeklampsinin öngörülmesinde, maternal kalsiyum ve 25-hidroksivitamin D konsantrasyonlarının gebelik trimesterleri boyunca değişimleri birçok araştırmada anlamlı bulunmuştur (Perçin ve Kurtoğlu 2011). Gebelikte ciddi D vitamini eksikliği/yetersizliği maternal ve fetal önemli morbiditeye yol açabilir. D vitamini eksikliği hamilelikte kilo alımının azalmasına ve vajinal doğumun önlenmesini sağlayan pelvik deformasyonlara neden olabilir. Azalmış fetal büyüme de aynı zamanda maternal D vitamini eksikliğiyle ilişkilendirilmiş, ancak çalışmalarda gebelik sırasında D vitamini suplementasyonu yapılan birkaç denemede doğum ağırlığında bir fark gözlemlenmediği bildirilmiştir (Bowyer et al 2009).

2.1.5. Maternal D Vitamininin Eksikliği ve Etkileri

Maternal D vitamininin eksikliği, sadece anneyi değil anne karnındaki fetüsü ve doğum sonrasında bebeğin gelişimini de önemli derecede etkilemektedir (Rıfai et al 2018). Maternal D vitamini eksikliği, neonatal hipokalsemi, infantil rikets, preeklampsi/eklampsi, düşük doğum ağırlığı/ prematürite, konjenital katarakt, çocuklarda tip 1 diyabet, multiple skleroz, bipolar bozukluk, astım ve mental retardasyon sıklığında artma gibi sorunlara zemin hazırladığı bildirilmektedir (Tablo 1) (<http://www.saglik.gov.tr/TR11161>, Erişim Tarihi:2 Aralık 2019).

Tablo 1. D Vitamini Eksikliğinin Maternal ve Yenidoğana Etkileri.

Eksikliğin Derecesi	25(OH)D Düzeyi (ng/mL)	Maternal Etkileri	Yenidoğan Etkileri
Şiddetli eksiklik	< 10	Preeklampsi/Eklampsi riskinde artış, Kalsiyum emiliminde düşüş, Kemik kaybı, Kilo alımında azalma, PTH düzeylerinde artış.	Düşük doğum ağırlığı, Neonatal hipokalsemi, nöbet, İnfan tile kalp yetmezliği Enamel defekt, fontanel genişliği, Konjenital rikets, İnfan til rikets (D vitamini takviyesi almadan yalnızca anne sütü ile beslenenlerde).
Yetersizlik	10- 30	- Kemik kaybı, - Subklinik miyopati.	- Neonatal hipokalsemi, - Düşük kemik mineral dansitesi, - İnfan til rikets (D vitamin takviyesi almadan yalnızca anne sütü ile beslenenlerde)
Toksisite	> 100	-Hiperkalsemi, -Hiperkalsiüri.	- İnfan tile idiyopatik hiperkalsemi

Ülkemizde gebe kadınlara ve emzirme dönemindeki annelere D vitamini desteğinin verilmesi anne ve bebek sağlığında D vitamini eksikliğinin önlenmesi için önem arz etmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığının başlattığı ücretsiz "D Vitamini Destek Programı "na göre gebe kadınlara 12. haftadan sonra D vitamini takviyesi başlanmakta ve doğum sonrasında 6 ay kadar bu desteğe devam edilmektedir. Uygulanacak olan D vitamini takviyesi günlük tek doz 1200 IU (9 damla) şeklindedir (<http://www.saglik.gov.tr/TR11158>, Erişim Tarihi:2 Aralık 2019).

2.2. PREEKLAMPSİ

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) bildirdiği sınıflamaya göre; gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi, kronik hipertansiyon ve kronik hipertansiyona eklenen preeklampsi olmak üzere dört grupta incelenmektedir (Selçuk 2014). Gebeliğin 20. Haftasından sonra proteinüri ve diğer sendromik bulgular olmadan meydana gelen kan basıncı yüksekliği gestasyonel hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Genellikle doğumdan sonra 3 ay içerisinde kan basıncı normale dönmektedir ancak bazı hastalarda postpartum 3 aydan sonra da kan basıncı yüksekliği devam eder bu durum kronik hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır (Değirmenci 2018).

Genellikle üçüncü trimesterde başlayan hipertansiyon ve proteinüri ile ortaya çıkan preeklampsinin, hem anne hem de fetüsün ölümü de olmak üzere ciddi komplikasyonlara ilerleyebileceği bildirilmiştir (Rıfai et al 2018). Bazı çalışmalar preeklampsinin proteinüri olmadan da gelişebileceğini ve proteinüri yokluğunda meydana gelen gebelik hipertansiyonun, serebral belirtiler, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı, bulantı veya kusma, trombositopeni veya anormal karaciğer enzim değerleri ile ilişkili olarak bu hastalığı tanımlayabileceğini göstermiştir (Rana et al 2019). Preeklampsinin nedenleri hâlâ tartışılabilir, klinik ve patolojik çalışmalar plasentanın bu sendromun patogeneziinde merkezi olduğunu düşündürmektedir, plasenta yetersizliğiyle ilişkili olduğu düşünülen preeklampsi sıklıkla fetüste büyüme kısıtlanmasıyla sonuçlanmaktadır (Magee et al 2019).

Doğumun çoğu belirti ve semptomları ortadan kaldırdığı ancak, preeklampsinin doğumdan sonra da devam edebileceği ve bazı durumlarda doğum sonrası dönemde de gelişebileceği bildirilmiştir (Rana et al 2019). Gebeliğin ve özellikle preterm preeklampsinin hipertansif bozuklukları, uzun vadede kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar açısından önemli risk oluşturduğu belirtilmiştir (Magee et al 2014).

Eklampsi

Preeklampsi tedavi edilmediğinde konvülsiyonlara yol açabilmekte ve bu aşamada eklampsi adını almaktadır (Rıfai et al 2018). Eklampsi, yüksek maternal ve fatal mortalite ile gebelikte tüm hipertansif hastalıkların en şiddetlisi olarak tanımlanmaktadır. Eklampsinin, damar içerisinde fibrin birikmesine ve bunu izleyen organ hasarına neden olan anormal endotel reaktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (Peres, Mariana and Cairrão 2018).

2.2.1. Sınıflaması

Preeklampsisi hafif ve şiddetli olmak üzere iki farklı şekilde kendini göstermektedir, sınıflandırma tedavi yaklaşımında oldukça önemlidir (Rana et al 2019). Hafif ve şiddetli preeklampsisi'de görülen semptomlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Hafif preeklampsisi gebeliğin 34. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır, tansiyonun 140/90 mmHg üzerinde olması ve proteinüri (< 5 gr/24 saat) ile karakterizedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG)'nin tanımladığı aşağıdaki kriterlerinden en az birinin bulunması durumunda ise şiddetli preeklampsisi tanısı konmaktadır (Selçuk 2014).

1. Sistolik Kan Basıncının (SKB) ≥ 160 mmHg ve Diastolik Kan Basıncı (DKB) ≥ 110 mmHg olması durumunda (6 saat aralıklarla iki kez ölçme),
2. Proteinüri (≥ 5 g/24 saat),
3. Oligüri (500 mL/24 saat),
4. Serebral ya da vezüel bozukluklar,
5. Pulmoner ödem veya siyanoz,
6. Epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı,
7. Bozulmuş karaciğer fonksiyonları,
8. Trombositopeni,
9. Fetal büyüme geriliği (intrauterin büyüme geriliği) (Selçuk 2014).

Bulgular ne kadar şiddetli ise hastalığın komplike olma olasılığı artmakta ve gebeliğin sonlandırılması endikasyonu doğmaktadır.

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count) Sendromu

Şiddetli preeklampsinin bir diğer türü de HELLP sendromudur. Hemolize ek olarak karaciğer enzim düzeylerinde artma ve trombosit seviyesinde düşüş ile karakterizedir. Mortalite ve morbiditesi yüksek seyretmektedir. Absalyo plasenta, renal yetmezlik, preterm doğum, maternal ve fetal ölüm gibi komplikasyonlar gelişmektedir (Çim 2011).

HELLP sendromunun tanı kriterleri:

- Hemoliz,
 - Anormal periferik kan yayması
 - Artmış bilirubin ($> 1,2$ mg/dL)
 - Laktik dehidrogenaz artışı (> 600 IU/L)
- Artmış karaciğer enzim düzeyleri (SGOT ≥ 72 IU/L),
- Trombositopeni (Trombosit sayısı $< 100 000/mm^3$) (Çim 2011).

Tablo 2. Şiddetli ve hafif preeklampside bulguların karşılaştırılması.

Semptom ve Bulgular	Şiddetli Preeklampsi	Hafif Preeklampsi
Diastolik kan basıncı	≥ 110 mmHg	< 100 mmHg
Sistolik kan basıncı	> 160 mmHg	140-160 mmHg
Proteinüri (24 saatlik idrar)	> 5 gr/24 saat	0,3-5 gr/24 saat
Oligüri	+	-
Trombositopeni	+	-
Epigastrik ağrı	+	-
Hemoliz	+	-
Vizüel semptomlar	+	-
Plazma Kreatinin düzeyi	Artmış (> 1,2 mg/dl)	Normal
Pulmoner ödem	+	-
Konvülsiyon	+	-
Fetal büyüme geriliği	+	-
Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği	+	-

2.2.2. Risk Faktörleri

Preeklampsinin heterojen doğası, gebeliğin erken dönemlerinde tek bir klinik risk faktörün veya biyolojik belirleyici ile preeklampsi gelişmesi muhtemel kadınların önceden tahmin edilmesini imkansız kıldığı bildirilmektedir (Altın 2019). Nullipar kadınlarda risk faktörü analizi kullanarak preeklampsi önceden tahmin edilememektedir ancak diğer biyokimyasal özelliklerin de eklenmesiyle risk altındaki gebeleri tanımlamak için bir çözüm sunulmuştur (English, Kenny and Mc Carthy 2015). Preeklampsiye yatkın olduğu düşünülen birçok koşul ve sağlık riski vardır, bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

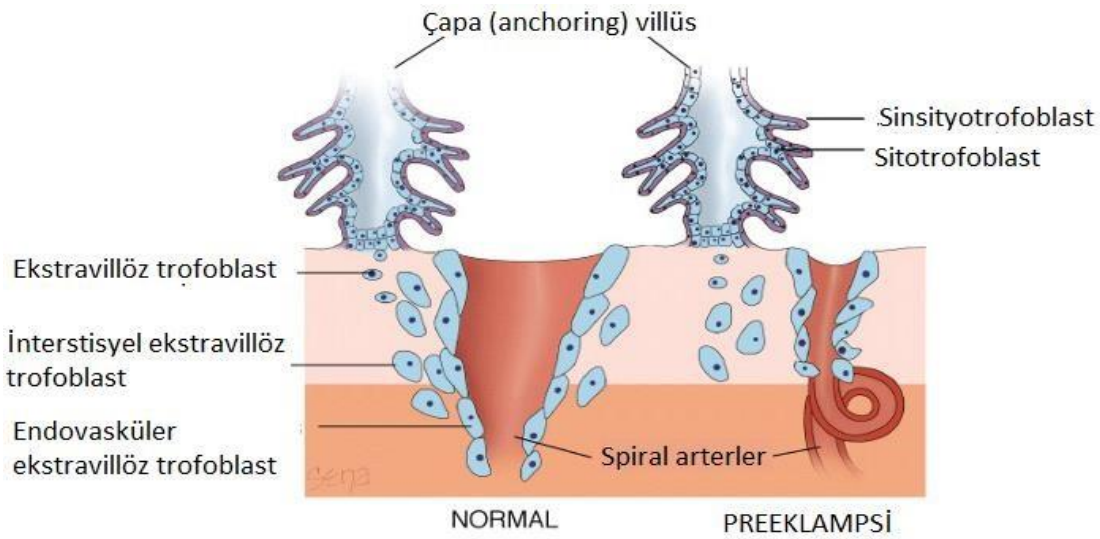
- Antifosfolipid sendromu,
- Nulliparite,
- Diabetes mellitus,
- Yaş > 40 yıl,
- Çoğul gebelik,
- Ailede Preeklampsi öyküsü,
- Kronik hipertansiyon ve Obezite (English et al 2015).

2.2.3. Etyoloji

Preeklampsinin ortaya çıkmasında yetersiz trofoblastik invazyonun bir sonucu olarak anormal plasenta gelişimi, inflamasyon, anjiyotensin II'ye karşı artmış hassasiyet, anormal anjiyogenez, immünolojik, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı ileri sürülmektedir (Selçuk 2014). Preeklampsi etyolojisinin hala tam olarak aydınlatılmamış olduğu bildirilmiştir. Preeklampsinin insan gebeliğine özgü olması ve hayvan deneylerinin insan gebeliğinde gelişen bu durumu aydınlatmada yetersiz kalması, temel patolojiye verilen tepkilerin her gebede farklı gelişmesi, gebe kadınların hangisinde ve ne zaman ortaya çıkacağına öngörülemezliği, anormal trofoblast belirteci olarak ilk trimester doku materyalinin sağlanamamasının bunun nedenleri olduğu ileri sürülmektedir (Altın 2019).

2.2.3.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon

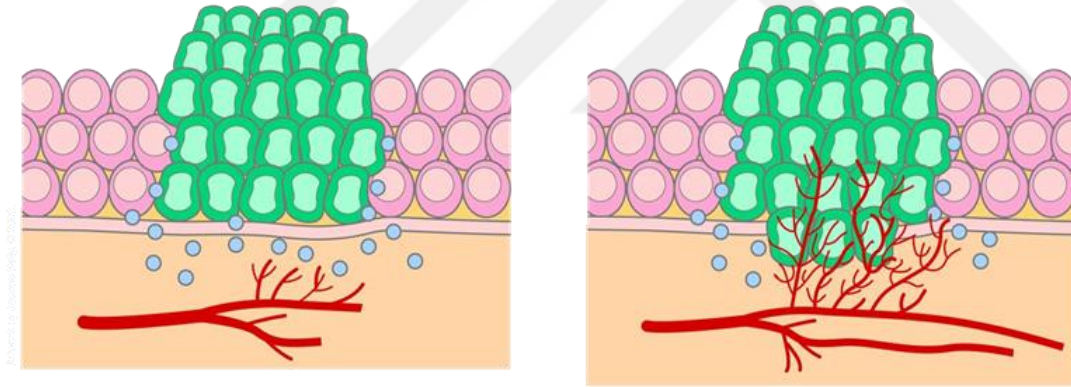
Plasentanın yetersiz trofoblastik invazyonu preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir (Demirer 2018). Fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için, maternal uterin spiral arterlerin plasentayı etkili bir şekilde perfüze etmelerini sağlayan bir değişim geçirdiği bilinmektedir. Bu değişim, normal implantasyonda uterusun spiral arteriollerini endovasküler trofoblastlar ile invazyona uğrayıp kas ve endotel tabakalarını kaybederek damar çaplarını arttırmalarını kapsamaktadır. Ancak preeklampside bu invazyon inkomplet olur ve spiral arteriollerin çapı gerektiği kadar artmaz. Spiral arteriollerin lümenleri lipid yüklü makrofajlarca aterosize uğrar. Bu daralma plasenta kan akımını ve perfüzyonunu azaltarak sistemik inflamatuvar yanıtı başlatır (Şekil 3) (Peres et al 2018).



Şekil 3. Normal ve Preeklampside gebelerde trofoblast invazyonu modellemesi (Demirer 2018).

2.2.4. Anjiyogenez

Damar ağının, canlılığın devam ettirilebilmesi için besin ve oksijenin doku ve organlara taşınması ve metabolizma reaksiyonları sonucunda dokularda oluşan artık maddelerin uzaklaştırılmasında oldukça önemli bir rolü vardır. Organizmada kan damarlarının yapılanmasında vaskülogenez ve anjiyogenez birlikte görev almaktadır (Wolf, Hu, Isaji and Dardik 2019). Damarsal yapının oluştuğu evre vaskülogenez olarak tanımlanmaktadır. Anjiyogenez ise yeni damarların gelişimi olarak tanımlanmaktadır, daha önce var olan damar yapılarından endotel hücrelerinin kümelenmesi ile oluşan kapillerin büyüüp ve dallanması, küçük damarların genişlemesi şeklindedir (Cleaver and Melton 2003). Şekil 4'te anjiyogenez oluşumu gösterilmiştir. Anjiyogenezin gerçekleşme mekanizmasının karmaşık olduğu bilinmektedir. Anjiyogenezde; ekstraselüler matriks ve bu matriksi kuşatan hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörünün yanı sıra sitokinler ve bunların reseptörleri rol almaktadır. Yeni damar gelişiminin kadın üreme sistemi ve yara iyileşmesi gibi durumların dışında vücutta sınırlı olduğu bildirilmiştir (Konukoğlu ve Turhan 2005).



Şekil 4. Anjiyogenez oluşumu (<http://hayatgidam.blogspot.com/2012/07/anti-anjiyojenik-fonksiyonel-gidalar.html>, Erişim Tarihi: 15.03.2020).

Endotel hücrelerinin çoğalması ve etkinleşmesini sağlayan büyüme faktörleri ve buna zıt yönde etki gösteren anti-anjiyogenik faktörler arasında bir denge olduğu bildirilmiştir. Anjiyogenezde görülen eksiklik veya fazlalığın anjiyogenezini uyaran ve inhibe eden faktörler arasındaki dengenin bozulması ile meydana geldiği ve bu durumda anjiyogenezin kontrol edilemediği bildirilmiştir (Wolf et al 2019).

Anjiyogenez genel olarak iki gruba ayrılır; fizyolojik anjiyogenez ve patolojik anjiyogenez. Fizyolojik anjiyogenezin kadın üreme siklusunda, yara iyileşmesi, büyüme ve gelişme dönemlerinde gözlemlendiği ve kendini sınırlayan bir durum olduğu bilinmektedir. Patolojik anjiyogenez ise inflamatuvar bağırsak hastalıkları, diabetik reniropati, romatoid artrit ve tümör oluşumu gibi durumlarda gözlenmekte ve uzun sürmektedir. Fizyolojik anjiyogenez sonucu oluşan kan damarlarının arasında boşluklu yapılar vardır ve bu damarlar düzenli dağılıma sahiptir, patolojik anjiyogenez sonucunda oluşan damarlarda ise düzensiz dallanma sonucunda oluşmuş düzensiz yapı mevcuttur (Hauth JC 2000).

Preeklampside anjiyogenez mekanizmasında bozulma meydana gelmektedir. Preeklampsi oluşmadan önce plasentada birçok pro- ve anti- anjiyogenik proteinlerin üretildiği bildirilmiştir. Dolaşımdaki anti-anjiyogenik faktörlerin yüksekliği, maternal endotelial disfonksiyona neden olmaktadır. Bu faktörlerin hastalık klinik olarak belirginleşmeden önce artmakta olduğu ve preeklampsinin şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Agarwal and Karumanchi 2011, Tahergorabi and Khazaei 2012). Anjiyogenezi uyaran faktörlerin artışı ve anjiyogenez inhibitörlerinin azalması anjiyogenezi başlatmaktadır. Anjiyogenezi indükleyen ve baskılayan faktörler Tablo 3'te gösterilmiştir (Konukoğlu ve Turhan 2005).

Tablo 3. Anjiyogenik faktörler ve anjiyogenezi inhibe eden faktörler.

Anjiyogenik Faktörler	Anjiyogenezi İnhibe Eden Faktörler
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	Trombospondin-1
Plasental büyüme faktörü (PIGF)	Anjiostatin
Asidik, bazik fibroblast büyüme faktör (FGF)	Endostatin
Fibroblast büyüme faktör-3 (FGF3)	Vazostatin
Fibroblast büyüme faktör-4 (FGF4)	VEGF inhibitörü
Transforme edici büyüme faktör- α (TGF- α)	Trombosit faktör-4
Transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β)	Prolaktin derivesi
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Restin
Hepatosit büyüme faktör (HGF)	Proliferinle ilgili protein
Tümör nekroz faktör- α (TNF- α)	İnterferon α - β
Trombosit kaynaklı büyüme faktör (PDGF)	Anjiopoetin-2
Granülosit koloni uyaran faktör (GCSF)	Antitrombin-3
İnterlökin-8 (IL-8), Anjiogenin	İnterferon ile indüklenebilen protein-10

2.2.5. Patofizyoloji

Preeklampsi-eklampsinin patofizyolojisinin temelinde vazospazm vardır. Bu görüş ilk kez 1918 yılında Volhard tarafından öne sürülmüş ve Lendesman ve arkadaşları görüşü destekleyen çalışmalar yapmışlardır. Preeklampsi patofizyolojisinde damar endotel hasarı ve vazospazmın önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Damar entotel hasarı ve vasospazm oluşumunda artmış vazopressör yanıt, prostoglandinler, NO (nitrik oksit), vasküler endotelyal büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve endotelyal hücre aktivasyonu ile yakın ilişki belirtilmiştir (Landesman, Douglas and Holze 1954).

Artmış Vazopressör Yanıt

Gant ve arkadaşları gebeliğin indüklediği hipertansiyon başlangıcından önce anjiotensin II'ye karşı artmış vasküler duyarlılığın var olduğunu göstermişlerdir (Gant, Daley, Chand, Whalley and MacDonald 1973).

Yapılan bir çalışmada gebe olmayan kadınlar, sağlıklı gebeliği olan kadınlar ve preeklampitik gebelerde anjiyotensin düzeyleri, renin anjiyotensin sistemi komponentlerinin mRNA'ları ve uterus fundusunda reseptör bölgeleri araştırılmış, gebe olmayan kadınlarda uterin plasental yatakta anjiotensin 2 peptid düzeyleri ve anjiotensinojen anjiotensin konverting enzim, anjiotensin reseptör tip 1 ve tip 2, mRNA ekspresyonunu sağlıklı gebelerden daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. Preeklampitik grupta ise anjiotensin düzeyi, renin düzeyi ve anjiotensin convertin enzim mRNA ekspresyonu normal gebelere göre belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur (Anton et al 2009).

Prostaglandinler

Prostaglandinler, etkilerini vücudun birçok farklı bölgesine uygulayan endojen olarak üretilen bileşiklerdir. Prostaglandin ve benzeri maddelerin gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri bilinmektedir ancak bunun hangi mekanizma ile gerçekleştiği tam olarak aydınlatılmamıştır. Preeklampside normal gebeliklere göre, prostasiklin ürünlerinin anlamlı düzeyde azaldığı ve tromboksan A2'nin anlamlı düzeyde arttığına dair kanıtlar gösterilmiştir (Brennan, Morton and Davidge 2014). Preeklampitik gebelerde tromboksan artmakta ve prostasiklin ve prostaglandin E2 azalmakta, sonuç olarak vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiyotensin II'ye duyarlılık gelişmektedir. Bir prostaglandinin anormal şekilde artan yıkımı ve üretimi, azalan sentezi veya salınımı ya da her iki durumun birlikte meydana gelmesiyle preeklampsi ortaya çıkabilmektedir (Cunningham et al 2001).

Nitrik Oksit (NO)

Damar endotelinde bulunan nitrik oksid sentaz (NOS) tarafından oksijen mevcudiyetinde L-Arginin'den sentezlenmektedir. Nitrik oksidin maternal serumda normal gebelik süresince artış gösterdiği ve gebelikteki vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Gestasyonel hipertansif hastalıkların etyolojisinde yokluğunun veya azalmış düzeylerinin rol oynayabileceği güçlü bir vazodilatördür. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda nitrik oksidin yokluğu veya azalmış düzeylerinin rolü olduğu belirtilmiştir. Preeklampitik kadınlarda NO yıkım ürünlerinin arttığı ve bunun uteroplasental üniteadaki azalmış kan akımı ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Müderriş, Özçelik ve Muhtaroglu 2002, D'Anna et al 2004).

Hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve eklampsi tanısı almış gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın şiddetli olduğu ağır preeklampitik ve eklampitik grupta gebelerde NO düzeylerinde belirgin bir düşüş meydana geldiği bildirilmiştir (Müderriş ve ark 2002).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Bir pro-anjiogenik faktör olan VEGF glikozillenmiş glikoproteindir. İnsan plasentasında bulunmaktadır ve damar geçirgenliğini arttıran büyüme faktörü olarak bilinmektedir. Vaskülogenez ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemli bir role sahiptir. VEGF'nin inflamatuvar süreçlerde, yara iyileşmesi, ovulasyon, menstruasyon ve solid tümörlerin büyümesi ve metastazıyla ilişkili bir süreç olan normal ve patolojik anjiogenez sırasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Çim 2011). VEGF iyi bilinen bir anjiogenez promotörüdür, endotel hücrelerinde nitrik oksit ve vazodilatuar prostasiklinleri indükler ve vasküler tonu ve kan basıncını azaltmada rol oynamaktadır. Gebeliğin ilk yarısında, gebeliğin karakteristik özellikleri olan trofoblast ve uterin vasküler olaylarla birlikte VEGF'nin serum düzeyi de yükselmektedir (Maynard et al 2003).

Genetik Predispozisyon

Preeklampsi patogenezinde genetik predispozisyon'un önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Yaklaşık 22 000 gen taramasının yapıldığı bir çalışmada preeklampitik gebelerdeki plasental gen ekspresyonu incelenmiş ve özellikle 58 genin immün sistem, inflamasyon, oksidatif stres ile bağlantılı olarak ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Enquobahrie 2008).

Preeklampsi gelişmesinde genel olarak genetik faktörlerin etkili olduğu kabul görmektedir ancak, genetik geçiş paterni tam olarak açıklanamamıştır (Altın 2019).

İmmünolojik Faktörler

Preeklampsisi, kan ve dokulardaki çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen yüksek düzeydeki inflamatuvar sitokinlerle (IL-6 ve TNF- α) ilişkili sistemik bağışıklık aktivasyonu ile karakterizedir. Çalışmalar preeklampsideki maternal bağışıklık tepkisinin, doğuştan gelen bağışıklığın en önemli birimi olan monosit-makrofaj sisteminin değişen fonksiyonel aktivitesi ile ortaya çıktığını göstermektedir. Preeklampsideki pro- ve anti- enflamatuvar makrofajlar arasındaki denge sağlıklı gebelik için gereklidir. Doku makrofajları genel olarak proenflamatuvar (M1) ve antienflamatuvar (M2) olarak ayrılır. Normal gebelikte ikinci trimesterde meydana gelen M2 profiline geçişin preeklamptik gebelerde bloke olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak M1 tepkileri bastırılmadan kalır ve sitokinler, yüksek seviyede IL-6 ve TNF- α ve düşük seviyede IL-4 ve IL-10 seviyeleri ile pro-enflamatuvar bir profil sergiler. M2/M1 makrofajlarının dengesinin M1'e doğru kayması, preeklamptik plasenta içindeki yüksek seviyelerde pro-enflamatuvar sitokinler ve düşük seviyelerde anti-enflamatuvar sitokinler ve bunlar arasındaki dengenin bozulması ile açıklanmaktadır (Saito, Shiozaki, Nakashima, Sakai, Sasaki 2007, Vishnyakova, Elchaninov, Fatkhudinov, Sukhikh 2019).

İnflamatuvar Faktörler

Sağlıklı bir gebeliğin başlangıcından itibaren maternal bağışıklık sistemi semiallojenik fetusa adapte olmaktadır. Normal gebelikte hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemlerinde birçok değişiklik söz konusudur, preeklampsiden etkilenen gebeliklerin daha karmaşık immünolojik süreçler içerdiği düşünülmektedir. Maternal dolaşımda meydana gelen bu anormal immün yanıtın pro- ve anti- enflamatuvar bağışıklık hücreleri ve sitokinlerin dengesizliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ma, Ye, Zhang, Ruan and Gao 2019).

Preeklampsinin, maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin normal olmayan durumuna bağlı bir komplikasyon olduğu savunulmuştur. Bu hipoteze göre endotelial hücre disfonksiyonunun gebelikte maternal intravasküler adaptasyonu sonucu olarak meydana gelebileceği öne sürülmüştür. Desidua'da aktive olduğunda zararlı maddeler salgılayabilecek çok sayıda hücre bulunmaktadır. Bunlar daha sonra endotelial hücre yaralanmasını tetikleyen mediatörler olarak işlev görmektedir. Özetle preeklampsisi ile ilişkili oksidatif strese TNF- α ve interlökinler içeren sitokinlerin katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Artan lipid peroksidlerin oluşumuna serbest oksijen radikallerinin yol açtığı ve bu durumun toksik radikallerin üretimine zemin hazırlayarak ile endotel hasara neden olduğu gözlenmiştir. Bu tip bir hasar nitrik oksitini endotel hücrelerce üretimini azaltmakta ve prostaglandin dengesini bozmaktadır. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların önlenmesinde antioksidan tedavinin potansiyel yararlarına yönelik ilgilendiren oksidatif

stresin preeklampsi gelişmesindeki etkisini gösteren çalışmalar ile artmıştır (Cunningham et al 2001).

Plasental oksidatif stres artışına spiral arterlerin yapılanmasında meydana gelen yetersizlik sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasarın neden olduğu bildirilmektedir. Lipid peroksidasyonu, protein ve DNA'da meydana gelen hasara oksidatif stresin bir sonucu olarak ortaya çıkan serbest radikaller neden olmaktadır. Preeklamptik gebelerin plasentalarında apoptosiste artış gözlenmiş ve bu durumun nedeni olarak serbest radikallerin trofoblastlarda apoptosiste artışa yol açtığı gösterilmiştir. Serbest radikaller iskemik dolaşıma katılarak tüm vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın hasara yol açmaktadır (Zusterzeel, Rutten, Roelofs, Peters and Steegers 2001).

Endotelyal Hücre Aktivasyonu

Preeklampsi ile komplike gebeliklerde ortaya çıkan endotelyal disfonksiyon, temel olarak mitokondri ile ilişkili lipit damlacıkları ve otofajik vakuol oluşumu ile ilişkili hücre ultrastrüktüel değişikliklerine dayanmaktadır. Preeklampside, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve apoptotik/nekrotik bir kaskad tarafından üretilen hipoksi/reperfüzyonun preeklamptik plasentaların sinsiyumunda morfolojik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bu patolojik değişiklikler, sitokinler, eikosanoidler, peroksitler, anti-anjiyogenik faktörlerde çözümlenir fms benzeri tirozin kinaz (sFlt-1) ve çözümlenir endoglin (sEng) ve ayrıca sistiyotrophoblast mikropartiküller dâhil olmak üzere çözümlenir sinsityal faktörlerin artan salınımını teşvik eder. Bu faktörlerin maternal endotelyal hücrelerin işlev bozukluğunu desteklediği ve intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) ile komplike olan gebeliklerde plasental hasarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Formanovicz et al 2019).

Endotel hasarında rol oynayan bir diğer faktör de anjiyogenik faktörlerdir. Preeklamptik gebelerde sFlt-1 düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. sFlt-1, VEGF ve PlGF bağlanarak serbest VEGF ve PlGF düzeylerini düşürmektedir. VEGF endotel bağımlı bir vazodilatördür. Preeklamptik gebelerde hastalığın ortaya çıkmasından önce sFlt-1 konsantrasyonunun arttığı ve bu artışın preeklampsi patogenezinde önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (Vankatesha et al 2006).

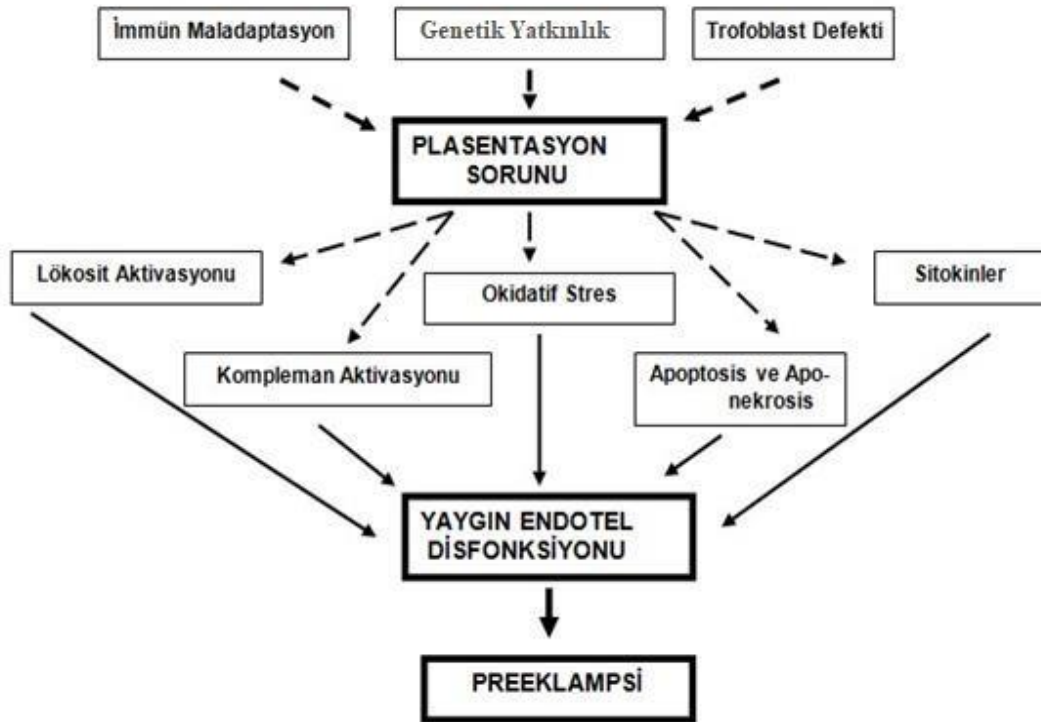
2.2.5.1. Preeklampsi Patofizyolojisinde Oksidatif Stres'in Rolü

Oksidatif stres, oksidatif maddelerin oluşumu ile endojen savunma sistemini oluşturan doğal antioksidanlar arasındaki dengesizliği yansıtmaktadır. Bu oksidatif maddeler genellikle küçük miktarlarda oluşan serbest oksijen radikalleri ve peroksitlerdir. Oksidatif stres, proteinler, lipidler ve DNA dâhil tüm hücresel bileşenler üzerinde toksik etkilere neden olan hücrenin

normal redoks durumunu bozmakta ve daha ciddi oksidatif stres, hücre ölümüne sebep olabilmektedir (Hansson, Naav and Erlandsson 2014).

Preeklampside maternal dolaşımında, plasental dokularda serbest oksijen radikallerinin lipidleri oksitlemesi ile oluşan lipid peroksidlerinin (MDA, isoprostanlar, konjuge dienler) arttığı, enzimatik SOD (süperoksit dismutaz), GPx (glutasyon peroksidaz), ve enzimatik olmayan antioksidanların (C ve E vitaminleri) belirgin olarak azaldığı bildirilmektedir. Preeklampsi'deki oksidatif stresin artmasıyla, TNF- α , IL-6 (interlökin-6) gibi sitokinlerin üretilmesi yoluyla iltihaplanma tepkisinde bir artış meydana gelmekte ve bu da anti- enflamatuar sitokin üretiminde azalmaya yol açmaktadır. Hipoksi/perfüzyon süreci, daha fazla ROS (reaktif oksijen türleri), RNS (reaktif nitrojen türleri) ve lipit peroksit üretimi ile sonuçlanırken, antioksidan savunma azalmaktadır. SOD, GPx, ve CAT (katalaz), ayrıca hasarlı DNA, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonu ve melatonin üretiminde azalma da dâhil olmak üzere sistemik oksidatif stres durumunun artmasına neden olmaktadır (Tenorio et al 2019).

Preeklampsi oluşumunda yetersiz trofoblastik invazyon-plasentasyon sorunu ve yaygın endotel hasarı merkezi rol oynamaktadır Şekil 5. İmmün maladaptasyon, genetik yatkınlık ve trofoblast defekti plasentasyon sorunununa neden olmaktadır. Anormal plasentadan anormal düzeyde sitokin salınımı, lökosit ve makrofajların aktivasyonu, kompleman aktivasyonu ve apoptozis ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile endotel hasarı meydana gelmektedir.



Şekil 5. Preeklampsi oluşum mekanizması (Madazlı 2010).

2.2.6. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), birçok otoimmün hastalıkta inflamatuvar sürecin başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli özellikleri bulunan, doku hasarı ya da fiziksel stres sonrası kanda ilk saptanabilen protein olarak tanımlanmaktadır. Lipopolisakkaritler başta olmak üzere, gram-pozitif bakteri, parazit, virüs ve tümör hücreleri, immün kompleks oluşumu, kompleman sistemi aktivasyonu, IL-1 (İnterlökin-1), IL-2 (İnterlökin-2), ve interferon- γ ile sentez ve salınımı artmaktadır. IL-10 ve prostaglandin ise TNF- α salınımını baskılamaktadır. TNF- α 'nın düşük konsantrasyonlarda organizmayı enfeksiyonlara karşı savunmada aktive ederken, yüksek konsantrasyonlarda inflamasyon ve doku hasarına neden olmaktadır (Çayakar 2018).

TNF- α hücre apoptozunu indükleyebilir ve bunun aksine tümör büyümesini hızlandırabilir. Artan kanıtlar TNF- α 'nın onkogen aktivasyonu, DNA hasarı ve tümör metastazı dâhil olmak üzere birkaç önemli tümör ilerlemesi sürecine katıldığını göstermiştir (Li and Lin 2019).

2.2.7. Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)

VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) ailesinin bir üyesi olan plasental büyüme faktörü, 143 aminoasit içermekte ve PIGF geni tarafından kodlanmaktadır. Kalp, akciğer, tiroid, karaciğer, iskelet kası ve diğer birçok dokuda düşük seviyelerde ifade edilmesine rağmen, plasentada ağırlıklı olarak eksprese edilmektedir. Plasental gelişim için vaskülogenez ve anjiyogenezin gerekli olduğu bildirilmiştir. Bu olaylar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), PIGF, kinaz insert domain bölgesi (KDR) ve sFlt-1 ile modüle edilmektedir. İnsan plasentası, anneden besinleri ve gazları taşımak için fetal arteriyel ve venöz damarların geliştirildiği villöz dokulardan oluşmaktadır. VEGF ve PIGF terminal villerindeki dallanma ve dallanmayan anjiyogenezden sorumludur, bu da karmaşık ve dallanmış bir kılcal ağ ve uzun kılcal halkalar ile sonuçlanmaktadır. Sağlıklı bir gebelik, villöz vasküler yatağın düzgün geometrisi için dallanan ve dallanmayan anjiyogenez dengesi korunmaktadır (Chau, Hennesy and Makris 2017).

Normal gebelikte PIGF konsantrasyonlarında beklenen eğilim; ilk 2 trimesterde sürekli bir artış, 29-32. haftada bir tepe ve sonrasında tutarlı bir düşüş şeklindedir. Düşüşün hamileliğin sonuna kadar, 33-36 gebelik haftasından sFlt-1 konsantrasyonlarının artması sonucu olduğu düşünülmektedir. Preeklampside PIGF konsantrasyonları, hipertansiyon ve proteinüri ortaya çıkmadan 9-11 hafta önce azalmaya başlamakta ve hastalığın başlamasından önceki 5 hafta boyunca önemli ölçüde azalmaktadır (Lam, Lim and Karumanchi 2005).

2.2.8. Prokalsitonin (PCT)

Kalsitonin öncüsü olan prokalsitonin, gebelik bağlamında inflamatuvar süreçlerde yer alan bir prohormondur. Şiddetli inflamasyon sırasında PCT, monositler ve parankimal dokular dâhil hemen hemen tüm hücre tiplerinden üretilir ve bunun, enflamasyon veya sepsiste hızlı bir şekilde artan serum seviyeleri ile inflamatuvar bir durumun iyi bir prediktif ve diagnostik işareti olduğu belirtilmektedir. Fetal ve maternal arayüzeydeki aşırı inflamasyon, erken doğum, intrauterin büyüme kısıtlaması ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı gebelikte, immün düzenleyici mekanizmalar aşırı sistemik iltihabı önlemektedir; bununla birlikte preeklampside immün yanıtların düzenlenmesi, doğal immün hücrelerin anormal aktivasyonu sonucu bozulmaktadır (Montagnana et al 2008).

Preeklampside yerel ve proinflamatuvar sitokinlerin sistemik artışı, makrofajlarda PCT üretimini arttırmakta; bu, PCT'nin makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokin üretiminin artmasına neden olduğu kendiliğinden genişleyen bir döngüyü tetiklemektedir. PCT'nin kendi başına, endotele etki ettiği ve dolayısıyla eklamptik endotel disfonksiyonunu şiddetlendiren doğrudan hasara yol açabileceği belirtilmiştir. Prokalsitonin, preeklampsinin öngörülmesinde bir belirteç olarak kabul edilmese de, preeklampsi şiddetinin iyi bir prognostik belirteci olarak ortaya çıkmaktadır (Mangogna, Agostinis, Ricci, Romano and Bulla 2019).

2.2.9. Çözünür Fms-Benzeri Tirozin Kinaz-1 (sFlt-1)

Çözünür Fms-benzeri tirozin kinaz-1(sFlt-1), vasküler endotel büyüme faktörü ve plasental büyüme faktörünün reseptör bağlanma alanlarını bloke ederek etkiyen, endotel disfonksiyona yol açan endojen bir anti-anjiyogenik protein olarak tanımlanmaktadır. sFlt-1 yüksekliği, preeklampsi ve HELLP sendromu ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. sFlt-1 ve çözünür endoglobulin gibi anti-anjiyogenik faktörler, sistemik endotelyal disfonksiyonu oluşturmada, bu da hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin diğer sistemik bulgularına neden olmaktadır (Collier et al 2019).

Preeklampsi hastalarında semptomların ortaya çıkmasından önce sFlt-1 ve çözünür endoglobulin gibi dolaşımdaki antianjiyogenik moleküllerin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Placenta gebelik sırasında önemli bir sFlt-1 molekülü kaynağıdır. İnsan plasentalarındaki sFlt-1 immünoaktivitesinin çoğunun sinistrotrophoblast hücreleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Banadakoppa, Balakrishnan and Yallampalli 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

3.1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma, D vitamini ve anjiopoetik faktörlerin preeklampitik ve sağlıklı gebelerdeki düzeyinin araştırılması amacıyla yapıldı.

3.1.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Çalışma, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, benzer yaş grubunda, 24 ve üzeri gestasyonel haftada tek canlı fetüsü olan, preeklampsi tanısı alan gönüllü 31 gebe vaka grubu ve kontrol grubu olarak vaka grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, gönüllü normotansif sağlıklı gebeler üzerinde yapıldı.

3.1.3. Veri Toplama Araçları

Çalışma verileri, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 04.04.2019 tarihli E 4245 sayılı evrak ile onay alındıktan sonra toplanmaya başlandı. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılara gerekli zaman ayrılıp bilgilendirme yapılarak olgu rapor formları dolduruldu.

3.1.4. Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 24 ve üzeri gestasyonel haftada olanlar,
- Tek canlı fetüsü olanlar,
- Kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olanlar,
- Spot idrar tahlilinde 1+ ve üzeri protein saptananlar çalışmaya dâhil edildi.

3.1.5. Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Kronik hipertansiyon'u olanlar,
- Gestasyonel Diabetes Mellitus tip 1 ve tip 2 teşhisi alanlar,
- Bağ doku hastalığı olanlar,
- Kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar,
- Hematolojik hastalığı olanlar,
- Kromozomal veya konjenital fetal anomalisi olanlar,

- Çoklu gebelikler,
- 40 yaşın üstünde olanlar,
- Spot idrar tahlilinde enfeksiyon bulgusu olan gebeler çalışmaya dâhil edilmedi.

3.1.6. Numunelerin Toplanması, Hazırlanması ve Saklanması

Bütün gönüllülerden sabah açlık kan numuneleri antikoagülsüz ve antikoagülanlı biyokimya tüplerine alındı. Antikoagülsüz tüplere alınan numunelerin pıhtılaşma süreci tamamlandıktan sonra 10 dakika 1500 x g'de santrifüj edilip serumları ayrıldı, antikoagülanlı tüpe alınan numuneler de 10 dakika, 1500 x g'de santrifüj edilip plazmaları ayrıldı. Elde edilen serum ve plazmalar endorf tüplere porsiyonlandı. Porsiyonlanan numuneler testlerin çalışma gününe kadar -80°C'de ağzı kapalı bir şekilde muhafaza edildi.

3.2. NUMUNELERİN ÇALIŞILMASI

3.2.1. D Vitamini'nin Ölçüm Yöntemi

D vitamini düzeyi, ADVIA Centaur marka kit kullanılarak ADVIA Centaur XPT sistemli otoanalizöründe CLIA (chemiluminescence immunoassays) yöntemi ile ölçüldü. ADVIA Centaur Vit D testi, akridinyum ester işaretli (AE) anti-25(OH) Vitamin D monoklonal fare antikoru ve fluoresan işaretli D vitamini analogu paramanyetik partiküllerine (PMP) kovalent olarak bağlı bir anti-fluoresan monoklonal fare antikoru kullanan bir antikor kompetitif immüno testtir. Örneklerde bulunan D vitamini miktarı ile sistem tarafından belirlenen relative light units (RLU) (bağıl ışık birimleri) miktarı arasında ters bir ilişki vardır. Testin analitik ölçüm aralığı 4,2-150 ng/mL'dir.

3.2.1.1. Testin Prosedürü

ADVIA Centaur XPT sistemi aşağıdaki adımları otomatik olarak gerçekleştirdi.

- 1- 20 µL numune bir küvet içine dağıtıldı ve 15 saniye inkübe edildi.
- 2- 200 µL yardımcı paket reaktifi dağıtıldı 37 °C'de 4,5 dakika boyunca inkübe edildi.
- 3- 50 µL Lite reaktifi dağıtıldı ve 37 °C'de 5,5 dakika boyunca inkübe edildi.
- 4- 100 µL Katı faz reaktifi ve 50 µL yardımcı kuyucuk reaktifi dağıtıldı ve 37 °C'de 3 dakika boyunca inkübe edildi.
- 5- Katı fazı karışımdan ayırdı ve bağlanmamış reaktifler aspire edildi.
- 6- Wash 1 kullanılarak küvet yıkandı.
- 7- Asit ve Baz Reaktiflerinin herbirinden 300 µL dağıtarak kemilüminesans reaksiyonu başlatıldı.

Numunelerin D vitamini sonuçları otomatik olarak ng/mL cinsinden verildi.

3.2.2. Tümör Nekroz Faktör-alfa'nın (TNF- α) Ölçüm Yöntemi

TNF- α ölçümü, DIAsource marka ticari elisa kiti kullanılarak 450 nm'de gerçekleştirildi. Bu analiz için monoklonal antikolar (MAbs) kullanıldı.

3.2.2.1. Kullanılan Reaktiflerin Hazırlanması

Kalibratörler (Cal O, N): Sıfır kalibratörü ve diğer kalibratörler 2 mL distile su ile seyreltildi. Örnekleri dilüe edebilmek için Kalibratör O kullanıldı.

Kontroller (Control N): 2 mL distile su ile seyreltildi.

Yıkama Çözeltisi: 1 mL yıkama solüsyonuna 199 mL distile su ekleyerek hazırlandı, homojenize etmek için manyetik karıştırıcı kullanıldı.

Konjugat Solüsyonu: Kullanılacak kuyucukların sayısını takiben konsantre konjugat, konjugat tamponu ile Tablo 4' te verilen hacimler ile seyreltildi.

Tablo 4. Konjugat solüsyonu hazırlamak için kullanılan hacimler.

Kuyucuk Numaraları	Konsantre Konjugat (μ l)	Konjugat Tamponu (μ l)	Çalışma Hacmi (μ l)
8	50	500	550
16	100	1000	1100
24	150	1500	1650
32	200	2000	2200
48	300	3000	3300
96	600	6000	6600

3.2.2.2. Testin Yapılışı

1- Tüm kuyucuklara 50 μ l inkübasyon çözeltisi eklendi. Kalibratörler (O, N), kontrol (1, 2, 3, 4 ve 5) ve numuneden 200 μ l kuyucuklara pipetlendi. 18-25°C'de 2 saat boyunca 700 \pm 100 rpm'ye ayarlanmış plaka çalkalayıcıda inkübasyona bırakıldı.

2- Kuyucuklardaki içerikler aspire edildi, tabakada her kuyucuğa 0,4 mL yıkama solüsyonu eklendi ve içerikler aspire edildi, bu işlem 3 kez tekrarlanarak yıkama işlemi yapıldı.

3- 15 dakika içerisinde her kuyucuğa 100 μ l TMB solüsyonu pipetlendi. Plaka 18-25°C'de 15 dakika boyunca 700 \pm 100 rpm'ye ayarlanmış plaka çalkalayıcıda inkübasyona bırakıldı.

4- Her kuyucuğa 100 μ l durdurma solüsyonu pipetlendi.

5- 450 nm'de absorbanslar okundu.

Standartlara ait absorbans değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon eğrisi yardımıyla numunelerdeki TNF- α konsantrasyonu pg/mL olarak hesaplandı.

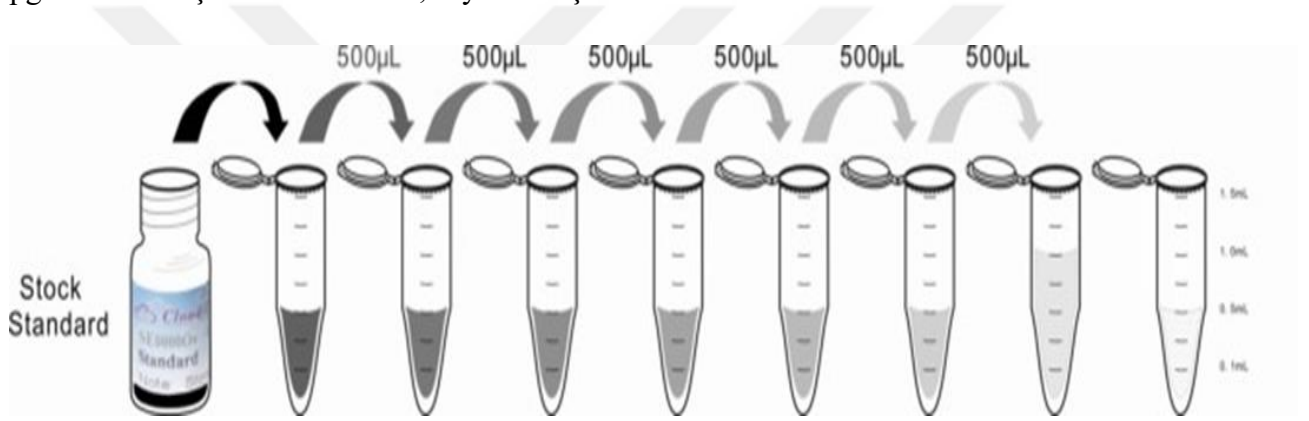
3.2.3. Plasenta Büyüme Faktörü'nün (PIGF) Ölçüm Yöntemi

PIGF ölçümü, Cloud-Clone Corp marka L190801662 Lot numaralı ticari elisa kiti kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.3.1. Kullanılan Reaktiflerin Hazırlanması

Standart: Standart 1 mL standart seyreltici ile seyreltildi ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, köpürmeyecek şekilde çalkalandı.

Standartın stok çözelti konsantrasyonu 2000 pg/mL'idi. Stok çözeltisi 1000 pg/mL'ye seyreltildi ve bu standart konsantrasyonu en yüksek standart olarak belirlendi. Ardından Şekli 6'da gösterildiği gibi 0,5 mL standart seyreltici içeren 7 adet tüp hazırlandı ve bir çift seyreltme serisi üretmek için seyreltilmiş standart kullanıldı. 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,2, 15,6 pg/mL olacak şekilde 7 standart, seyreltilmiş standart olarak hazırlandı.



Tüp No	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pg/mL	2,000	1,000	500	250	125	62,5	31,2	15,6	0

Şekil 6. PIGF analizi için standart solüsyonlarının hazırlanması.

Detection Reaktif A-B: Kullanımdan önce stok reaktifler kısa bir süre santrifüjlendi. Assay seyreltici ile konsantrasyon 100 kat seyreltildi.

Yıkama Solüsyonu: 600 mL'lik yıkama solüsyonunu hazırlamak için, 20 mL yıkama solüsyonu konsantresi 580 mL distile su ile seyreltildi.

3.2.3.2. Testin Yapılışı

- 1- Standart ve numuneler 100 µl olarak kuyucuklara eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 2- Kuyucukların içerikleri çekildi. Her kuyucuğa 100 µl tespit edici reaktif-A eklendi ve kuyucuklar plaka kaplayıcısıyla kapandıktan sonra 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.

3- Kuyucukların içerikleri çekildi ve her kuyucuğa 350 µl yıkama solüsyonu eklendi, 1-2 dakika bekleddikten sonra kuyucukların içerikleri aspire edildi. Bu işlem tekrarlanarak toplam 3 defa yıkama yapıldı.

4- Her kuyucuğa 100 µl detection reaktif-B eklendi ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi

5- Kuyucukların içerikleri çekildi, her kuyucuğa 350 µl yıkama solüsyonu eklendi 3. adımdaki gibi yıkama işlemi toplam 5 kez yapıldı.

6- Her kuyucuğa 90 µl substrat solüsyonu eklendi ve 37°C'de 10-20 dakika inkübasyona bırakıldı.

7- İnkübasyon sonrasında mavi renk oluştu ve her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Durdurma solüsyonunun eklenmesiyle kuyucuk içeriklerinin mavi rengi sarıya döndü. Oluşan sarı rengin yoğunluğu ile numunelerdeki PLGF konsantrasyonu doğru orantılı olarak korelasyon göstermektedir.

8- 450 nm'de spektrofotometrik olarak absorbans ölçümleri yapıldı. Standartlara ait absorbans değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon eğrisi yardımıyla numunelerdeki PLGF konsantrasyonu pg/mL olarak hesaplandı.

3.2.4. Prokalsitonin'in (PCT) Ölçüm Yöntemi

Prokalsitonin ölçümü, Elecsys BRAHMS PCT kiti kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi ile Roche HITACHI cobas e 411 analizöründe gerçekleştirildi.

Testin prensibi: Rutenyum kompleksiyle işaretli biotinlenmiş monoklonal prokalsitonin'e özgü antikor ve numunedeki antijen sandviç kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer. Sonraki basamakta ortama Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanır. Mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine karışım aspire edilerek ECLIA yöntemi ile ölçüm yapılır. Testin analitik ölçüm aralığı 0,02-100 ng/mL'dir.

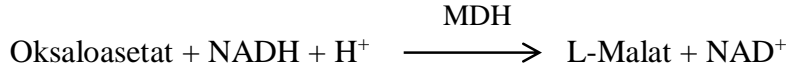
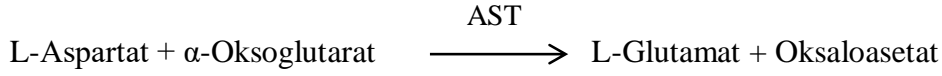
Numunelerdeki PCT konsantrasyonları otomatik olarak ng/mL cinsinden verildi.

3.2.5. Aspartat Amino Transferaz (AST) ve Alanin Amino Transferaz (ALT) Ölçümü

AST ve ALT ölçümü, BECKMAN COULTER AU5800 analizöründe BECKMAN COULTER marka kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

AST Ölçüm Prensibi: AST, aspartat ve α -okso glutaratın transaminasyonunu katalize ederek L-Glutamat ve Oksaloasetat oluşturur. Oksaloasetat daha sonra malat dehidrojenaz ile L-Malat'a indirgenirken, NADH aynı anda NAD^{+} ya dönüştürülür. NADH tüketimine bağlı absorbanstaki azalma 340 nm'de ölçülür ve örnekteki AST aktivitesi ile orantılıdır.

Kimyasal reaksiyon şeması aşağıda gösterilmiştir (BECKMAN COULTER ASPARTATE AMINOTRANSFERASE).



ALT Ölçüm Prensibi: ALT, piruvat ve glutamat oluşturmak için amino grubunu alaninden α -oksoglutarata aktarır. Piruvat, laktat ve NAD^+ üretmek için NADH ile bir laktat dehidrojenaz (LD) katalizli reaksiyona girer. NADH tüketimine bağlı absorbanstaki azalma 340nm'de ölçülür ve numunedeki ALT aktivitesi ile orantılıdır. Kimyasal reaksiyon şeması aşağıda gösterilmiştir (BECKMAN COULTER ALANINE AMINOTRANSFERASE).



3.2.6. Tam Kan Sayımı

Cell DYN 3700 (USA) otomatik kan sayım cihazında Cell DYN ticari kiti ile otomatik olarak gerçekleştirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme çalışmalarımız “SPSS 21.0 for Windows” programının yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Grupların ikişerli karşılaştırılması, normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılması Student's t testi, normal dağılım göstermeyenler ise MannWhitney U testi ile yapılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir. Korelasyon testleri için Pearson korelasyon çalışması yapılmış, anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 31 preeklampsi tanısı almış hasta gebe, kontrol grubu için 32 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 63 gebe dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki birey sayısı n ile belirtilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen grupların gebelik sayısına ilişkin dağılımları Tablo 5'te gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki gebelerin maternal yaş, gebelik haftası ve biyokimyasal parametreleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait tüm numunelerin 25(OH)Vitamin D, TNF- α , PLGF ve PCT analiz sonuçları sırasıyla Tablo 7,8,9 ve 10'da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki gebelerin 25(OH)Vitamin D, TNF- α , PLGF ve PCT analiz sonuçlarının aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Hasta grubuna ait tüm parametrelerin korelasyonları Tablo 12' verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya dâhil edilen gruplar ve gebelik sayısına ilişkin veriler.

Grup	n	Primipar	Yüzde (%)	Multipar	Yüzde (%)
Kontrol	32	16	50	16	50
Hasta	31	15	48,32	16	51,68

Çalışmaya dâhil edilen kontrol grubu bireylerinin (n=32) 16'sı primipar (%50), 16'sı (%50) multipardır. Preeklampsi grubundaki bireylerin (n=31) 15'i primipar (%48,32), 16'sı (%51,68) multipardır (Tablo 5).

Tablo 6. Gruplara ait maternal yaş, gebelik haftası ve biyokimyasal parametrelerin aritmetik ortalaması ve standart sapma verileri.

	Kontrol Grubu (n=32)	Hasta Grubu (n=31)
	Ort ± SD	Ort ± SD
Maternal yaş	29,69 ± 5,14	27,90 ± 6,24 ^d
Gebelik haftası	35,87 ± 4,07	32,00 ± 4,21 ^a
HB (g/dl)	11,56 ± 1,19	10,93 ± 1,60 ^d
HCT (%)	35,22 ± 3,57	33,30 ± 4,60 ^d
PLT (K/μL)	232,91 ± 54,18	223,06 ± 61,08 ^d
LYM (K/μL)	1,99 ± 0,70	2,59 ± 0,88 ^b
WBC (K/μL)	10,607 ± 3,86	12,12 ± 3,99 ^d
AST (U/L)	13,84 ± 4,22	18,32 ± 8,03 ^c
ALT (U/L)	17,53 ± 6,76	23,58 ± 10,75 ^c

^a: Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır p<0.001.

^b: Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır p<0.01.

^c: Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır p<0.05.

^d: Kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktur p>0.05.

Kontrol grubunda maternal yaş ortalaması 29,69±5,14 iken preeklampsisi grubunda 27,90±6,24 olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Kontrol grubunda ortalama gebelik haftası 35,87±4,07 iken preeklampsisi grubunda 32,00±4,21 olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 6).

Kontrol grubunda ortalama hemoglobin değeri 11,56±1,19 g/dl iken, preeklampsisi grubunda 10,93±1,60 g/dl olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Kontrol grubunda ortalama hematokrit değeri % 35,22±3,57 iken, preeklampsi grubunda % 33,30±4,60 olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Kontrol grubunda ortalama trombosit değeri 232,91±54,18 K/μL iken, preeklampsi grubunda 223,06±61,08 K/μL olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Kontrol grubunda ortalama lenfosit değeri 1,99±0,70 K/μL iken, preeklampsi grubunda 2,59±0,88 K/μL olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.01).

Kontrol grubunda ortalama WBC değeri 10,607±3,86 K/μL iken, preeklampsi grubunda 12,12±3,99 K/μL olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Kontrol grubunda ortalama AST değeri 13,84±4,22 U/L iken, preeklampsi grubunda 18,32±8,03 U/L olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 6).

Kontrol grubunda ortalama ALT değeri 17,53±6,76 U/L iken, preeklampsi grubunda 23,58±10,75 U/L olup, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 6).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin 25(OH)Vitamin D analiz sonuçları (ng/mL).

Kontrol Grubu	25(OH) Vit D	Hasta Grubu	25(OH) Vit D
C-1	10,11	P-1	4,43
C-2	13,82	P-2	10,21
C-3	17,7	P-3	16,39
C-4	31,12	P-4	14,47
C-5	12,07	P-5	23,1
C-6	14,73	P-6	9,7
C-7	15,41	P-7	20,05
C-8	15,96	P-8	8,64
C-9	15,96	P-9	10,87
C-10	10,46	P-10	5,78
C-11	17,36	P-11	18,5
C-12	9,12	P-12	7,83
C-13	10,18	P-13	6,95
C-14	9,97	P-14	11,68
C-15	19,16	P-15	8,55
C-16	22,16	P-16	13,48
C-17	11,46	P-17	6,84
C-18	19,89	P-18	11,92
C-19	10,29	P-19	5,92
C-20	27,36	P-20	11,88
C-21	34,06	P-21	20,4
C-22	11,72	P-22	4,7
C-23	31,35	P-23	9,69
C-24	13,92	P-24	8,32
C-25	10,25	P-25	9,58
C-26	16,25	P-26	8,25
C-27	13,23	P-27	8,82
C-28	14,72	P-28	13,25
C-29	12,19	P-29	13,09
C-30	14,07	P-30	9,62
C-31	13,86	P-31	6,07
C-32	10,68		

C: Kontrol grubundaki sağlıklı gebeleri, P: Preeklampatik gebeleri belirtmektedir. Rakamlar kontrol ve hasta numunelerinin sırasını göstermektedir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin TNF- α analiz sonuçları (pg/mL).

Kontrol Grubu	TNF-α	Hasta Grubu	TNF-α
C-1	7,3103	P-1	45,7439
C-2	5,166	P-2	72,136
C-3	9,4547	P-3	17,0424
C-4	8,9598	P-4	20,1765
C-5	17,8672	P-5	34,3623
C-6	63,5585	P-6	47,5583
C-7	11,1042	P-7	38,651
C-8	9,4547	P-8	91,9301
C-9	1,5371	P-9	53,6615
C-10	9,7846	P-10	55,6409
C-11	5,8258	P-11	40,9603
C-12	7,9701	P-12	31,0632
C-13	29,7436	P-13	169,127
C-14	18,8569	P-14	47,5583
C-15	5,3309	P-15	41,1252
C-16	119,972	P-16	48,3831
C-17	89,7857	P-17	131,518
C-18	20,6713	P-18	112,714
C-19	9,7846	P-19	154,117
C-20	8,7949	P-20	99,1879
C-21	9,7846	P-21	99,6828
C-22	7,3113	P-22	117,872
C-23	9,4547	P-23	136,467
C-24	50,6924	P-24	162,199
C-25	25,9498	P-25	255,396
C-26	25,29	P-26	418,863
C-27	63,559	P-27	269,252
C-28	104,3	P-28	115,023
C-29	90,283	P-29	90,2806
C-30	98,036	P-30	80,0536
C-31	95,232	P-31	89,7857
C-32	101,831		

C: Kontrol grubundaki sağlıklı gebeleri, P: Preeklampsili gebeleri belirtmektedir. Rakamlar kontrol ve hasta numunelerinin sırasını göstermektedir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin PLGF analiz sonuçları (pg/mL).

Kontrol Grubu	PLGF	Hasta Grubu	PLGF
C-1	170,403	P-1	148,745
C-2	141,166	P-2	115,033
C-3	175,773	P-3	115,928
C-4	174,878	P-4	131,74
C-5	181,74	P-5	157,695
C-6	223,208	P-6	133,828
C-7	201,728	P-7	122,491
C-8	145,641	P-8	123,386
C-9	180,845	P-9	189,617
C-10	154,591	P-10	123,386
C-11	190,69	P-11	116,823
C-12	167,42	P-12	134,723
C-13	164,138	P-13	114,735
C-14	157,873	P-14	140,988
C-15	158,47	P-15	101,608
C-16	186,215	P-16	97,4312
C-17	154,89	P-17	124,281
C-18	136,095	P-18	136,811
C-19	318,675	P-19	96,8346
C-20	267,66	P-20	75,3545
C-21	204,115	P-21	136,811
C-22	210,678	P-22	205,428
C-23	184,425	P-23	146,955
C-24	161,751	P-24	140,391
C-25	164,735	P-25	133,828
C-26	168,016	P-26	141,585
C-27	147,431	P-27	99,8179
C-28	167,575	P-28	93,2546
C-29	170,403	P-29	114,138
C-30	164,138	P30	143,971
C-31	172,491	P-31	91,1167
C-32	170,399		

C: Kontrol grubundaki sağlıklı gebeleri, P: Preeklampsili gebeleri belirtmektedir. Rakamlar kontrol ve hasta numunelerinin sırasını göstermektedir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna ait numunelerin PCT analiz sonuçları (ng/mL).

Kontrol Grubu	PCT	Hasta Grubu	PCT
C-1	0,185	P-1	0,241
C-2	0,196	P-2	0,221
C-3	0,192	P-3	0,333
C-4	0,182	P-4	0,200
C-5	0,125	P-5	0,141
C-6	0,220	P-6	0,251
C-7	0,188	P-7	0,254
C-8	0,204	P-8	0,236
C-9	0,189	P-9	0,166
C-10	0,207	P-10	0,311
C-11	0,195	P-11	0,128
C-12	0,123	P-12	0,197
C-13	0,179	P-13	0,193
C-14	0,204	P-14	0,229
C-15	0,196	P-15	0,151
C-16	0,209	P-16	0,221
C-17	0,214	P-17	0,204
C-18	0,158	P-18	0,292
C-19	0,162	P-19	0,220
C-20	0,186	P-20	0,270
C-21	0,201	P-21	0,284
C-22	0,198	P-22	0,349
C-23	0,186	P-23	0,191
C-24	0,169	P-24	0,182
C-25	0,218	P-25	0,192
C-26	0,213	P-26	0,119
C-27	0,195	P-27	0,192
C-28	0,222	P-28	0,187
C-29	0,148	P-29	0,174
C-30	0,214	P30	0,171
C-31	0,136	P-31	0,298
C-32	0,243		

C: Kontrol grubundaki sağlıklı gebeleri, P: Preeklampsili gebeleri belirtmektedir. Rakamlar kontrol ve hasta numunelerinin sırasını göstermektedir.

Tablo 11. Gruplara ait Vitamin D, TNF- α , PLGF ve PCT analiz sonuçlarının aritmetik ortalaması ve standart sapma verileri.

Gruplar	25(OH)Vit D ng/mL Ort \pm SD	TNF-α pg/mL Ort \pm SD	PLGF pg/mL Ort \pm SD	PCT ng/mL Ort \pm SD
Kontrol Grubu (n=32)	15,95 \pm 6,62	35,70 \pm 38,00	179,32 \pm 36,25	0,188 \pm 0,027
Hasta Grubu (n=31)	10,93 \pm 4,74 ^a	102,82 \pm 85,34 ^a	127,37 \pm 27,15 ^a	0,219 \pm 0,058 ^b

^a: Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır $p < 0.001$.

^b: Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır $p < 0.05$

Kontrol grubu ortalama 25(OH)Vit D düzeyi 15,95 \pm 6,62 ng/mL iken, preeklampsi grubunda ise 10,93 \pm 4,74 ng/mL olup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ortaya konmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 11).

Kontrol grubu ortalama TNF- α değeri 35,70 \pm 38,00 pg/mL iken, preeklampsi grubunda 102,82 \pm 85,34 pg/mL olup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ortaya konmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 11).

Kontrol grubu ortalama PLGF değeri 179,32 \pm 36,25 pg/mL iken, preeklampsi grubunda 127,37 \pm 27,15 pg/mL olup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ortaya konmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 11).

Kontrol grubu ortalama PCT değeri 0,188 \pm 0,027 ng/mL iken, preeklampsi grubunda 0,219 \pm 0,058 ng/mL olup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ortaya konmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 12. Hasta grubuna ait tüm parametre düzeylerinin Pearson korelasyonları, ** korelasyon $p < 0,01$ *korelasyon $p < 0,05$

	Yaş													
Gebelik Haftası	r= 0,342 p= 0,060	Gebelik Haftası												
HB	r= -0,051 p= 0,788	r= 0,057 p= 0,764	HB											
HCT	r= -0,75 p= 0,687	r= 0,013 p= 0,945	r= 0,932** p= 0,000	HCT										
PLT	r= -0,039 p= 0,835	r= 0,066 p= 0,723	r= -0,298 p= 0,110	r= -0,299 p= 0,102	PLT									
LYM	r= 0,085 p= 0,648	r= 0,041 p= 0,829	r= 0,450* p= 0,013	r= 0,447* p= 0,012	r= 0,273 p= 0,138	LYM								
WBC	r= -0,114 p= 0,540	r= -0,270 p= 0,142	r= -0,053 p= 0,781	r= -0,139 p= 0,457	r= 0,035 p= 0,853	r= 0,431* p= 0,015	WBC							
AST	r= 0,092 p= 0,624	r= -0,004 p= 0,983	r= 0,234 p= 0,213	r= 0,153 p= 0,412	r= -0,252 p= 0,171	r= 0,316 p= 0,083	r= 0,479** p= 0,006	AST						
ALT	r= 0,062 p= 0,741	r= 0,002 p= 0,991	r= 0,206 p= 0,276	r= 0,148 p= 0,428	r= -0,235 p= 0,204	r= 0,348 p= 0,055	r= 0,519** p= 0,003	r= 0,936** p= 0,000	ALT					
D Vit	r= 0,310 p= 0,090	r= -0,139 p= 0,456	r= 0,039 p= 0,838	r= 0,041 p= 0,825	r= -0,122 p= 0,513	r= -0,156 p= 0,403	r= -0,037 p= 0,842	r= -0,064 p= 0,733	r= -0,053 p= 0,777	D Vit				
PCT	r= -0,040 p= 0,830	r= 0,202 p= 0,276	r= -0,140 p= 0,459	r= -0,042 p= 0,820	r= 0,730** p= 0,000	r= 0,221 p= 0,231	r= -0,277 p= 0,131	r= -0,297 p= 0,105	r= -0,313 p= 0,087	r= -0,135 p= 0,468	PCT			
PIGF	r= 0,250 p= 0,174	r= 0,262 p= 0,155	r= 0,341 p= 0,065	r= 0,267 p= 0,147	r= -0,155 p= 0,404	r= 0,167 p= 0,370	r= 0,110 p= 0,556	r= 0,035 p= 0,851	r= 0,035 p= 0,852	r= -0,044 p= 0,815	r= 0,019 p= 0,919	PIGF		
TNF- α	r= 0,128 p= 0,494	r= 0,006 p= 0,974	r= 0,208 p= 0,271	r= 0,185 p= 0,320	r= -0,333 p= 0,067	r= 0,200 p= 0,280	r= 0,340 p= 0,062	r= 0,567** p= 0,001	r= 0,550** p= 0,001	r= -0,328 p= 0,072	r= -0,283 p= 0,23	r= -0,21 p= 0,910	TNF- α	

Hasta grubunda, HB değerleri ile HCT değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p<0,01$), HB değerleri ile LYM değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

HCT değerleri ile LYM değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

PLT değerleri ile PCT değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p<0,01$) (Tablo 12). LYM değerleri ile WBC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

WBC değerleri ile AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p<0,01$) (Tablo 12).

AST değerleri ile ALT ve TNF- α değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p=0,001$) (Tablo 12). ALT değerleri ile TNF- α değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p=0,001$) (Tablo 12).

Hasta grubunda gebelik haftası, yaş, HB, HCT, PLT, LYM, WBC, AST, ALT, PCT ve TNF- α değerlerinin 25(OH) Vitamin D düzeyleri ve PLGF değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 12).

5. TARTIŞMA

Preeklampsi gelişmiş dünyada giderek yaygınlaşan bir tanı haline gelmektedir. Maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedenleri arasında bulunmaktadır (Poon and Sahota 2019). Hipertansiyon ve proteinüri preeklampsi için tipik kriterler olarak bilinmektedir. Son zamanlarda preeklampsi tanımı genişletilmiş ve özellikle proteinüri yokluğunda serum kreatinin (böbrek yetmezliği belirteci olarak) ve kandaki karaciğer transaminaz düzeylerinin yükselmesi, görme ve serebral bozukluklar, trombositopeni ve/veya akciğer ödemi gibi kriterler bu tanıma dâhil edilmiştir (Huppertz 2018). Preeklampsi için nulliparite, annenin yaşı (genç veya ileri yaş), çoklu gebelik, obezite, destekli üreme teknikleri, ailede preeklampsi öyküsü ve önceki gebelikte preeklampsi öyküsünün bulunması klinik risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Pare et al 2014).

Preeklampsi gebeliğe özgü bir durumdur ve kötü trofoblast invazyonunun neden olduğu yetersiz spiral-arter yeniden şekillenmesine bağlı olarak anormal plasentanın varlığına dayanmaktadır. Preeklampsinin klinik semptomları plasentadan maternal dolaşıma salınan faktörlerin kombinasyonuna ek olarak bu faktörlere karşı gelişen maternal yanıt ve duyarlılığa dayanmaktadır (Huppertz 2018). Plasental faktörlere bağlı genelleştirilmiş maternal endotel disfonksiyonunun preeklampsi patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fazla plasental anti-anjiyogenik faktör, sFlt-1'in vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve PlGF'yi antagonize ettiği ve endotelyal disfonksiyonu tetiklediği gösterilmiştir (Tomimatsu 2019).

Preeklampsi patogenezine, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, plasental implantasyon, anormal anjiyogenez, aşırı inflamasyon ve hipertansiyon dâhil olmak üzere D vitamininden doğrudan veya dolaylı olarak etkilenebilecek biyolojik süreçler dâhil edilmektedir (Bodnar et al 2007). D vitamini eksikliğinin hamile kadınlar arasında yaygın olduğu gösterilmiştir (WHO 4 Ekim 2019). Son yıllarda yapılan çalışmalar gebelikte D vitamini eksikliğinin anne ve bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu göstermiştir (Achkar et al 2015, Boz, Teskereci ve Üner 2019).

Literatürde, D vitamini eksikliği/yetersizliğinin rikets, multipl skleroz, tip 1 diyabet, kanser, gestasyonel diyabet, postpartum depresyon, hipertansiyon, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Judd and Tangpricha 2008, Pelajo, Benitez and Miller 2010, Yeşiltepe ve Hatun 2011, Berridge MJ 2017).

D vitamininin, implantasyon, trofoblast invazyonu, maternal desidua ile fetal trofoblastlardaki anti-inflamatuar cevapları düzenlemede rol oynadığı belirtilmektedir (Evans, Bulmer, Kilby and Hewison 2004). Ayrıca D vitamininin vasküler düz kas hücrelerinde VEGF ekspresyonunu stimüle ettiği ve anjiyogenezi düzenlediği bildirilmektedir (Jamali, Song, Sonerson and Sheibani 2019). Bunun yanı sıra D vitamini preeklampitik hastaların utero plasental damarlarında patolojik bir durum olarak gözlenen arteriyel duvarlardaki makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri tarafından kolesterol alımını önlemeye yardımcı olmaktadır (Hyppönen et al 2013). Bu kapsamda çalışmamızda, D vitamini eksikliği ve büyük oranda plasental merkezli dolaşımdaki birtakım pro-inflamatuar belirteçler ve anjiyojenik faktörlerden meydana gelen dengesizliğin preeklampside maternal sendroma yol açabileceği yönündeki bulgulara ulaşılmaya çalışılmıştır.

D vitamininin preeklampsideki koruyucu rolü birden fazla mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan biri kalsitriolün immün yanıtın düzenlenmesindeki immünomodülatör rolüdür. Efektör T hücrelerinin düzenleyici T hücreleri tarafından kontrol edilememesi, plasentada üretilen vazokonstriktif faktörlerin ve proteinüri salınımı sonucunda maternal hipertansiyon ve zayıf plasental invazyona yol açmaktadır (Agarwal, Kovilam and Agrawal 2018). D vitamini bağışıklık homeostazının korunmasına yardımcı olmaktadır ve böylece plasental vazokonstriksiyonu ve nihayetinde preeklampsiyi önlemektedir (Hyppönen et al 2013). D vitamini eksikliğinin kan basıncını yükseltebileceği gösterilmiştir (Golzarand et al 2016). Dolaşımdaki D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (Li et al 2002). Bu durum klinik bir çalışmada, 1,25(OH)₂D₃ takviyesinin hipertansiyon hastalarında kan basıncını düşürdüğü şeklinde bildirilmiştir (Pfeifer et al 2001).

Benachi ve ark. gebeliğin ilk üç ayında D vitamini yetersizliği ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş, ilk trimesterde preeklampsi riski ile D vitamini yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, bununla birlikte hem 1. hem de 3. trimesterde D vitamininin yeterli düzeyde olduğu kadınlarda preeklampsi gelişme riskinin önemli ölçüde düşük olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma preeklampsi gelişiminde D vitamini yetersizliğinin önemli rol oynadığını destekleyen niteliktedir (Benachi et al 2020).

Rezavand ve ark. (2019) preeklampitik gebelerde yaptığı bir çalışmada D vitamini seviyesinin preeklampsi riski üzerindeki etkisini, preeklampitik gebelerde $16,6\pm 4,2$ ng/mL ve sağlıklı gebelerde ise $19,6\pm 3,8$ ng/mL 25(OH) Vitamin D düzeyi olarak tespit ederek istatistiksel açıdan anlamlı bulmuştur ($p<0,001$). Bir diğer çalışmada Chen ve ark. (2019) preeklampitik hastalarda ($n=100$) serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla ($n=100$) daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu veriler ile tutarlı olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde de preeklampitik gebelerdeki serum 25(OH) Vitamin D düzeyini $10,93\pm 4,74$ ng/mL ve sağlıklı gebelerde ise $15,95\pm 6,62$ ng/mL olarak tespit edilerek istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Literatürde, preeklampside yüksek pro-inflamatuar sitokin seviyeleri ile karakterize edilen, bağışıklık sisteminin deregülasyonu da dâhil olmak üzere, anne ve plasenta kompartmanlarındaki çeşitli işlev bozukluklarının maternal ve plasental kalsitriol düzeylerinin düşüklüğü ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Barrera, Diaz, Martinez and Halhali 2015). Tamer ve ark. (2017) preterm doğum, preeklampsi ve serum 25(OH) Vitamin D seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, maternal serum 25(OH) Vitamin D seviyelerinin preeklampitik ve preterm doğum grubunda enflamatuvar ve oksidatif stres belirteci olarak azaldığını bildirmektedir. Ayrıca Baker ve ark. (2010) şiddetli preeklampsi gelişen kadınların maternal serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinin komplikasyonsuz gebelikleri olan sağlıklı kadınlara göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra maternal D vitamini eksikliğinin şiddetli preeklampsi için değiştirilebilir bir risk faktörü olabileceğini de çalışmalarında belirtmişlerdir. Bu veriler ile tutarlı olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde de preeklampitik gebe grubundaki serum 25(OH) Vitamin D düzeyinin kontrol gebe grubuna oranla oldukça düşük olduğu ve bu düzeyin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Literatürde D vitamini düzeyi ve preeklampsi arasındaki ilişkiye dair çelişkili çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin 266 gebenin dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında 15. ve 21. gebelik haftalarında gebelerin serum vitamin D düzeylerine bakılmış ve çalışmaya dahil edilen bu gebelerden 89 gebede preeklampsi gelişirken, 177 gebe normotansif sağlıklı bir gebelik geçirmişlerdir. Preeklampsi (D Vit düzeyi: $27,4\pm 14,4$ ng/mL) ve normotansif grupta (D Vit düzeyi: $28,6\pm 12,6$ ng/mL) vitamin D düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (Wetta et al 2014). Literatürde bulunan bir diğer çalışmada ise, preeklampitik gebe ve kontrol grubunda 25(OH) Vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir ($p>0,05$) (Çim 2011).

Bu verilere benzer olarak, ilk trimester toplam 25 (OH) Vitamin D, D Vitamini bağlayıcı proteini (VDBP) ve serbest 25(OH) Vitamin D seviyelerini ölçen bir çalışmada; ilk trimester toplam 25 (OH) Vitamin D ve VDBP seviyelerinin preeklampsi ve kontrol grubunda benzer olduğu, anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (Powe et al 2010). Literatürdeki bu çelişkili verilerin aksine çalışmamızdan elde edilen verilerde preeklampitik gebe ve kontrol grubunda serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Preeklampside trofoblast invazyonunun başarısızlığı, uterus perfüzyon basıncının ve plasental iskeminin azalmasına neden olmaktadır. İskemik plasenta preeklampsinin geniş yayılmış endotel hasarına neden olabilecek pro-inflamatuar sitokinler (IL-6 ve TNF- α) dâhil olmak üzere biyoaktif dolaşım faktörlerinin salınımını indüklemektedir (LaMarca et al 2007). TNF- α çeşitli hücre tipleri üzerinde pleiotropik etkiler uygulayan güçlü bir pro-inflamatuar sitokindir ve mitokondride elektron akışını dengesizleştirdiğinden oksidatif hasara neden olmakta ve serbest radikallerin salınarak endotel hücrelerine zarar veren peroksitlerin oluşumuna neden olmaktadır (Horiuchi et al 2010). TNF- α 'nın yeterli trofoblast büyümesi, maternal spiral arterlerin invazyonu ve aşırı trofoblastik infiltrasyonun sınırlandırılmasında rol oynadığı bildirilmektedir (Udenze, Amadi, Awolola and Makwe 2015).

Aggarwal ve ark. (2019)'nın preeklampitik gebelerin plasenta ve serumlarındaki pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu incelediği çalışmalarında, preeklampitik gebelerde pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir. Pro- ve anti-inflamatuar sitokinlerin dengeli oranının gebelik boyunca maternal inflamasyon sistemini düzenlemek için gerekli olduğu ve bu nedenle gebelerin kademeli sitokin profilinin preeklampsi yönetimi için yararlı olabileceği bildirilmiştir (Aggarwal et al 2019). Preeklampsinin patogenezinde rol alan faktörlerden birinin TNF- α seviyelerinin artması olduğunu gösteren bir çalışmada, TNF- α seviyesi incelenmiş ve preeklampitik gebelerde TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna oranla oldukça anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. (Mawardi, Ganie, Lumbanraja 2019).

Zak ve Soucek (2019) yaptıkları çalışmalarında, preeklampsi riski ile TNF- α seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu ve TNF- α ve doğum ağırlığı arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Udenze ve ark. (2015)'nin yaptıkları çalışmada ise şiddetli preeklampitik gebelerde enflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL 6, CRP) normal gebelere kıyasla anlamlı olarak arttığını ve preeklampsinin tedavisinde anti-enflamatuar ajanların rol alabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde literatürdeki veriler ile

tutarlı olarak preeklampitik gebe grubunda TNF- α seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca literatürdeki bu veriler ile tutarlı olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde ilk kez TNF- α ve AST, ALT değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon tespit etmiş bulunmaktayız ($p = 0,001$).

Literatürde TNF- α seviyesi ve preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Örneğin preeklampitik gebelerde, bağışıklık aktivasyonu ve endotel disfonksiyon belirteçlerinin rolünü saptamak amacıyla yapılmış bir çalışmada, preeklampitik gebe grubunda, kontrol grubuna göre IL-6 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken, TNF- α seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (Afshari et al 2005). Ancak çalışmamızdan elde edilen veriler literatürdeki bu verilerin aksine preeklampitik gebe grubunda kontrol grubuna göre TNF- α düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğunu ve TNF- α seviyesi ve preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Preeklampsi, iskemi ve anormal plasenta yerleşimi ve PIGF gibi bir dizi anjiyojenik faktörü antagonize eden anti-anjiyojenik faktörlerin (sFlt-1, sEng) dolaşımında artmasıyla ortaya çıkmaktadır (Chang et al 2018). Preeklampsideki pro- ve anti- anjiyojenik faktörler arasındaki dengesizliğin, semptomların ortaya çıkmasından çok önce geliştiği ve preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Park et al 2014). Preeklampsi tanısı için anjiyojenik PIGF ve antianjiyojenik sFlt-1 umut verici biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır ve bu esas olarak bu moleküllerin preeklampsi patogenezindeki sinerjistik rolüne atfedilmektedir (Pillay, Moodley, Moodley and Mackraj 2017).

Kılık ve ark. (2018)'nın yapmış oldukları çalışmada preeklampitik gebelerde PIGF seviyesi normotansif gebelere kıyasla anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir. Rath ve ark.(2016) çalışmalarında, preeklampitik gebelerin serum örneklerinde PIGF seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu bildirmişlerdir ($p = 0,0001$). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde literatürdeki veriler ile tutarlı olarak preeklampitik gebe grubunda PIGF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

Prokalsitonin (PCT) genellikle inflamatuvar sürecin iyi bir öngörücü ve tanısal belirteci olarak kabul edilmektedir ve PCT enflamatuvar durum sırasında, enflamatuvar uyarılara, özellikle bakteri kaynaklı olanlara yanıt olarak akut faz reaktanı olarak salınmaktadır (Mangogna et al 2019). Hafif ve şiddetli preeklampside serum PCT düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, PCT düzeyinin preeklampitik gebe grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek

olduğu bildirilmiştir ve PCT düzeyindeki artışın, özellikle şiddetli preeklampside, sistemik inflamatuvar yanıtın kanıtı olduğu ileri sürülürken, PCT düzeyi ve ortalama arter basıncı (MAP) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Shaker and Noaman 2016).

Yapılan bir çalışmada preeklampsi tanısı konmuş gebelerin PCT seviyeleri preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak şiddetli ve hafif preeklampsi arasında anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir (Jannesari and Kazemi 2017). Aynı şekilde PCT seviyesininin preeklampitik gebe grubunda anlamlı derecede yüksek bulunduğu bir çalışmada, yüksek PCT seviyelerinin preeklampsi şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir (Ülkümen, Güvenç, Göker ve Gözükara 2015). Yapılan bir diğer çalışmada ise preeklampitik gebelerin serum PCT düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (Güleç ve ark 2012). Literatürdeki bu veriler ile paralel olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde de PCT düzeylerinin preeklampitik gebe grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve PCT düzeyi ile PLT düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$).

Preeklampsi, merkezi sinir sistemi, karaciğer, böbrek ve pıhtılaşma sistemi üzerinde büyük etkileri olan ve sonuçta ortaya çıkan organ hasarı ile ilişkili bir hastalıktır (Udenze et al 2015). Preeklampsi ile komplike olmuş gebelerde, karaciğer tutulumu üç şekilde belirginleşmektedir. Birincisi sağ üst kadranda ya da epigastrik ağrı ile kendini göstermektedir ve bu durum hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. İkincisi serum AST ve ALT düzeylerindeki yükselmedir. Bu durum şiddetli preeklampsinin bir göstergesidir. Üçüncüsü ise hemorajik infarkt genişleyerek karaciğer hematomunun meydana gelmesidir. Karaciğer transaminazlarının sağlıklı gebe popülasyonu için belirtilen referans sınırlarının üzerinde artmış seviyeleri, bir dereceye kadar organ işlevi bozukluğunun bir göstergesidir (Udenze et al 2015, Purut 2018).

Ekun ve ark. (2018) preeklampitik ve normotansif grupta karaciğer fonksiyon testlerini karşılaştırmış, preeklampitik grupta AST ve ALT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını bildirirken, preeklampitik gebeler arasındaki transaminazların yüksekliğinin preeklampsinin karaciğer üzerindeki hipoksik etkisinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca ALT ve böbrek fonksiyon biyobelirteçleri (ürik asit, üre ve kreatinin) arasında pozitif bir ilişki olduğunu da bildirmişlerdir (Ekun, Olawumi, Makwe and Ogidi 2018).

Atiba ve ark. (2016) preeklampitik gebelerin AST ve ALT düzeylerinin düzeylerinin normal gebe ve gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirirken, preeklampitik gebelerde AST ve ALT düzeyleri ile malondialdehit (MDA) düzeyi arasında anlamlı pozitif

bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Dan et al (2013) gebeliğin ilk 20 haftasında yüksek AST ve ALT plazma düzeylerinin gebeliğin ikinci yarısındaki şiddetli preeklampsi gelişimi için yüksek riskle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde preeklampsi tanısı almış gebelerde AST ve ALT değerlerinin sağlıklı gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya konmuştur ($p<0,05$). Bunun yanı sıra çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre AST, ALT düzeyi ve WBC arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($p<0,01$) ve TNF- α düzeyi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($p=0,001$) saptanmıştır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızın temel bulgusu olan 25(OH) Vitamin D düzeyi preeklampitik grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($10,93 \pm 4,74$ ng/mL'ye karşılık $15,95 \pm 6,62$ ng/mL, $p < 0,001$). Preeklampitik gebelerde yaş, gebelik haftası, HB, HCT, PLT, LYM, WBC, AST, ALT, PCT, PIGF, TNF- α değerlerinin 25(OH) Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
2. TNF- α seviyesi preeklampitik gebe grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). TNF- α ve AST, ALT değerleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p < 0,01$).
3. PIGF düzeyi preeklampitik gebe grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).
4. Preeklampitik gebe grubunda PCT seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Preeklampitik grupta PCT seviyesi ile PLT arasında anlamlı pozitif bir korelasyon belirlenmiştir ($p < 0,01$).
5. Çalışmamızda anti-anjiyogenik bir faktör olan sFlt-1 (çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1) düzeyinin de ölçülmesi planlanmış ancak fiziksel koşullar sebebiyle ölçüm yapılamamıştır.

KAYNAKLAR

Achkar M, Dodds L, Giguere Y, Forest JC, Armson BA, Woolcott C, Agellon S, Spencer A, Weiler HA. (2015). Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 212(4): 1-7.

Açıkğöz A, Günay T, Uçku R. (2013). Gebelikte D Vitamini Gereksinimi ve Desteklenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 12(5):597-608.

Afshari JT, Ghomian N, Shameli A, Shakeri MT, Fahmidehkar MA, Mahajer E, Khoshnavaz R, Emadzadeh M. (2005). Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 5:14.

Agarwal I, Karumanchi SA. (2011). Preeclampsia and Anti- Angiogenic State. *Pregnancy Hypertens.* 1(1):17-21.

Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. (2018). Vitamin D and Its on Maternal-Fetal Outcomes in Pregnancy: A Critical Review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 58(5):755-769.

Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. (2019). Association of pro-and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 33(4):e22834.

Anton L, Merrill DC, Neves LA, Diz DI, Corthon J, Valdes G, Stovval K, Gallagher PE, Moorefield C, Gruver C, Brosnihan KB. (2009). The uterine placental bed Renin- Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology.* 150(9):4316-4325.

Akkoyun HT, Bayramoğlu M, Ekin S, Çelebi F. (2014). D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* (9)3:213-219.

Altın RD. (2019). Gebelik Döneminde Preeklampsi Tanısı Alan Kadınların Risk Faktörlerinin Belirlenmesi: Hastane Tabanlı Araştırma. Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ebelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Karabük (Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi. Nazan KARAHAN, İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi. İlknur Münevver GÖNENÇ).

- Atiba AS, Abbiyesuku FM, Oparinde DP, Niran- Atiba TA, Akindele RA. (2016). Plasma Malondialdehyde (MDA): An Indication of Liver Damage in Women with Pre-Eclampsia. *Ethiop J Health Sci.* 26(5):479-486.
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM. (2010). A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(11):5105-5109.
- Banadakoppa M, Balakrishnan M, Yallampalli C. (2018). Upregulation and release of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 (sFLT1) mediated by complement activation in human syncytiotrophoblast cells. *Am J Reprod Immunol.* 80(5):e13033.
- Barrera D, Diaz L, Martinez NN, Halhali A. (2015). Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients.* 7(8):6465- 6490.
- Benachi A, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV, Haidar H, Jani J, Guizani M, Jouannic JM, Haguët MC, Winer N, Masson D, Courbebaisse M, Elie C, Souberbielle JC. (2020). Relationship Between Vitamin D Status in Pregnancy and the Risk for Preeclampsia: A Nested Case-Control Study. *Clin Nutr.* 39(2):440-446.
- Berridge MJ. (2017). Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal.* 474: 1321-1332.
- Bodnar LM, Catov JM, Simnahn HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. (2007). Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 92(9):3517-3522.
- Boz İ, Teskereci G, Üner FÖ. (2019). Gebelik ve Doğum Sonu Dönemdeki Kadınların D Vitamini Ve Güneşlenme İle İlgili Farkındalık Düzeylerinin Belirlenmesi: Kesitsel Bir Çalışma. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 16(3): 116- 121.
- Bowyer L, Paull CC, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. (2009). Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clinical Endocrinology.* 70:372-377.
- Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. (2014). Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation.* 24(1):4-14.
- Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K. (2011). Exosomes From Women With Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. *Hypertension.* 72(6):1381-1390.

- Chau K, Hennessy A, Makris A. (2017). Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 31(12):782-786.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. (2007). Factors that Influence the Cutaneous Synthesis and Dietary Sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 460(2):213-217.
- Chen X, Xi X, Cui F, Wen M, Hong A, Hu Z, Ni J. (2019). Abnormal expression and clinical significance of 25- hydroxyvitamin D and sFlt-1 in patients with preeclampsia. *J Int Med Res.* 47(10):4673-4682.
- Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. (2003). New Insights Into the Mechanism of Vitamin D Action. *Journal of Cellular Biochemistry.* 88:695-705.
- Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ and Mady LJ. (2010). Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 39(2):243-253.
- Cleaver O, Melton DA. (2003). Endothelial signalling during development. *Nat Med.* 9:661-668.
- Collier AY, Zsengeller Z, Pernicone E, Salahuddin S, Khankin EV, Karumanchi SA. (2019). Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy.* 38(3):193-199.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. (2001). Hypertensive disorders in pregnancy. *In Williams Obstetrics.* 567-561.
- Çayakar A. (2018). Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa? *Türkiye Klinikleri J Intern Med.* 3(2):67-76.
- Çim N. (2011). Anjiojenik Faktörlerden Vitamin D, Soluble Endoglin (sEng), Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1(sFlt-1) ve Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF)' ün Preeklampsi Patofizyolojisindeki Rollerinin Araştırılması. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Van (Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU).
- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F. (2004). Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre- eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG.* 111(10):1046-1050.

- Değirmenci H. (2018). Gebelerde Hipertansiyona Güncel Yaklaşım. *Erzincan Tıp Dergisi*. 1(1):20-27.
- Demircan SS, Küçük M, Yüksel H. (2012). Preeklampsi Etiyolojisinde Anjiyogenik ve Anti-Anjiyogenik Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 22(1):42-7.
- Demirer S. (2018). Maternal Kanda Preeklampsi ile İlişkili MikroRNA'ların Belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe EVRİM BAYRAK).
- Ekun OA, Olawumi OM, Makwe CC, Ogidi NO. (2018). Biochemical Assesment of Renal and Liver Function among Preeclamptics in Lagos Metropolis. *Int J Reprod Med*. ID;1594182:1-6.
- English FA, Kenny LC, McCarthy FP. (2015). Risc factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*. 8:7-12.
- Enquobahrie DA, Meller M, Rice K, Psaty BM, Siscovick DS, Williams MA. Differential placental gene expression in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 199(5);566.e1-11.
- Erbay E, Mersin S, İbrahimoğlu Ö. (2019). D Vitamini ve Vücut Sistemleri Üzerine Etkisi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*. 6(3):201-206.
- Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. (2009). Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 1(6):266-269.
- Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. (2004). Vitamin D and placental decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 11:263-271.
- Fidan F, Alkan BM, Tosun A. (2014). Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 20:71-4.
- Formanowicz D, Malinska A, Nowicki M, Kowalska K, Stryjak KG, Breborowicz G, Korybalska K. (2019). Preeclampsia with Intrauterine Growth Restriction Generates Morphological Changes in Endothelial Cells Associated with Mitochondrial Swelling-An In Vitro Study. *J Clin Med*. 8(11):1994.
- Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. (1973). A Study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest*. 52(11):2682-2689.

Gerasimova EM, Fedotov SA, Kachkin DV, Vashukova ES, Glotov AS, Chernoff YO, Rubel AA. (2019). Protein Misfolding during Pregnancy: New Approaches to Preeclampsia Diagnostics. *Int J Mol Sci.* 20(24):6183.

Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. (2008). Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294:541-550.

Golzarand M, Bidar SS, Koochakpoor G, Speakman RJ, Djafarian K. (2016). Effect of Vitamin D3 Supplementation on Blood Pressure in Adults: An Updated Meta-Analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 26(8):663-673.

Güleç ÜK, Özgünen FT, Güzel AB, Büyükkurt S, Seydaoğlu G, Urunsak İF, Evruke İC. (2012). Preeklamptik hastalarda C-reaktif protein, Prokalsitonin ve D-dimer Analizi. *Am J Reprod Immunol.* 68(4):331-337.

Gürz AA, İğde FAA, Dikici MF. (2015). D Vitamininin Fetal ve Maternal Etkileri. *Konuralp Tıp Dergisi.* 7(1):69-75.

Hansson SR, Naav A, Erlandsson L. (2014). Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front Physiol.* 5:516.

Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. (2000). Pregnancy outcomes in healthy nullipars women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol.* 95:24-8.

Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. (2010). Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford).* 49(7):1215- 1228.

Huppertz B. (2018). The Critical Role of Abnormal Trophoblast Development in the Etiology of Preeclampsia. *Curr Pharm Biotechnol.* 19(10):771- 780.

<http://hayatgidam.blogspot.com/2012/07/anti-anjiyojenik-fonksiyonel-gidalar.html>, Erişim Tarihi: 15.03.2020)

Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, Banhidy F, Lawlor D, Czeizel AE. (2013). Vitamin D and Pre- Eclampsia: Original Data, Systematic Review and Meta- Analysis. *Ann Nutr Metab.* 63:331-340.

- Jamali N, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. (2019). 1,25(OH) 2 D 3 Regulates the Proangiogenic Activity of Pericyte Through VDR-mediated Modulation of VEGF Production and Signaling of VEGF and PDGF Receptors. *FASEB Biodav.* 1(7):415-434.
- Jannesari R, Kazemi E. (2017). Level of High Sensitive C- reactive Protein and Procalcitonin in Pregnant Women with Mild and Severe Preeclampsia. *Adv Biomed Res.* 6:140.
- Judd S, Tangpricha V. (2008). Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease. *Circulation.* 117(4):503-511.
- Kılık T, Mihmanlı V, Çetin SNK, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. (2018). Preeklampitik ve Normotansif Gebelerde Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor (PIGF) Oranlarının Karşılaştırılması. *Eur Arc Med Res.* DOI:10.5152.
- Konukoğlu D, Turhan MS. (2005). Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezi. *Cerrahpaşa Tıp dergisi.* 36(1):42-48.
- LaMarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. (2007). Inflammatory Cytokines in the Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 9(6):480-485.
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. (2005). Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension.* 46:1077-1085.
- Landesman R, Douglas RG, Holze E. (1954). The bulbar conjunctival vascular bed in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 68(1):170-83.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, Lucinda J, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP. (2004). Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 350:672-683.
- Li Y, Lin Y. (2019). Tumor Necrosis Factor Alpha-308G/A Polymorphism and the Risk of Multiple Myeloma: A Meta- Analysis of Pooled Data from Twelve Case- Control Studies. *Turk J of Hematology.* 36(2):72-80.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. (2002). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 110(2):229-238.
- Ma Y, Ye Y, Zhang J, Ruan CC, Gao PJ. (2019). Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. *Medicine(Baltimore).*98(14):e15080.

- Madazlı R. (2010). Preeklampsia. *T Klin J Gynecol Obst-Special Topics*.3(1):45-52.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P. (2014). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Reproductive Endocrinology*. 18:74-85.
- Mangogna A, Agostinis C, Ricci G, Romano F, Bulla R. (2019). Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. *Clinical and Experimental Immunology*. 198:37-46.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Liberman TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman EI, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. (2003). Excess plasental soluble fms- like tyrosine kinase1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 111:649-658.
- Maynard SE, Karumanchi SA. (2011). Angiogenic factors and Preeclampsia. *Sem in Nephrology*. 31(1):33-46.
- Mawardi S, Ganie RA, Lumbanraja SN. (2019). Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Pregnant Patients with Preeclampsia and Patients with Normal Pregnancy. *Indonesian J of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 25(2):199-201.
- Müderris İİ, Özçelik B, Muhtaroğlu S. (2002). Preeklampsia ve Eklampside Maternal Serum Nitrik Oksid ve Total Antioksidan Aktivite Seviyelerinin Önemi. *T Klin J Gynecol Obst*. 12:25-29.
- Montagnana M, Lippi G, Albiero A, Scevarolli S, Salvagno GL, Franchi M, Guidi GC. (2008). Procalcitonin values in preeclamptic women are related to severity of disease. *Clin Chem Lab Med*. 46(7):1050-1051.
- Obi Y, Hamano T, Isaka Y. (2015). Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Disease Markers*. 1-9.
- Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. (2008). D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 6(1):23-31.
- Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, Farina A, Zanello M, Lee KJ, Cha DH. (2014). Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. 14:35.

- Pelajo CF, Benitez JML, Miller LC. (2010). Vitamin D and Autoimmune Rheumatologic Disorders. *Autoimmunity Reviews*. 7:507-510.
- Palomaki GE, Martin JN, Karumanchi SA, Poon LC. (2018). Updates on Screening, Prevention, Treatment, and Genetic Markers for Preeclampsia. *Clinical Chemistry*. 64;12:1684-1689.
- Pare E, Parry S, McElarth TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. (2014). Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century. *Obstetrics and Gynecology*. 124(4): 763-770.
- Perçin Z, Kurtoğlu E. (2011). Gebeliğin her üç trimesterindeki maternal serum kalsiyum ve 25-hidroksivitamin D düzeylerinin preeklampsi gelişimi ile ilişkisi. *J. Exp. Clin.Med*. 28:145-149.
- Peres GM, Mariana M, Cairrão E. (2018). Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal. *J Cardiovasc Dev Dis*. 5(1): 3.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. (2001). Effects of a Short-Term Vitamin D(3) and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 86(4):1633-1637.
- Pillay P, Moodley K, Moodley J, Mackraj I. (2017). Placenta- derived exosomes: potential biomarkers of preeclampsia. *Int J Nanomedicine*. 12:8009-8023.
- Purut YE. (2018). Kadın Doğum Board 2. Cilt. Modern Tıp Yayınevi Ankara.
- Poon L, Sahota D. (2019). Screening and Prevention of Preeclampsia. *Maternal- Fetal Medicine*. 1(1):25-30.
- Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, Thadhani R. (2010). First Trimester Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Subsequent Preeclampsia. *Hypertension*. 56(4):758-763.
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*. 124(7):1094-1112.
- Rath G, Aggarwal R, Jawanjal P, Tripathi R, Batra A. (2016). HIF-1 Alpha and Placental Growth Factor in Pregnancies Complicated With Preeclampsia: A Qualitative and Quantitative Analysis. *J Clin Lab Anal*. 30(1):75-83.
- Rezavand N, Tabarok S, Rahimi Z, Vaisi RA, Mohammadi E, Rahimi Z. (2019). The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. *J Celi Biochem*. 120(4):6441-6448.

Rıfai N, Horvath AR, Wittwer CT, (Eds), (2018). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier.

Roberts JM, Gammill HS. (2005). Preeclampsia. *Hypertension*. 46:1243-1249.

Sadlecka MW, Domaracki P, Sadlecki P, Siodmiak J, Grabiec M, Walentowicz P, Moliz MTA, Sypniewska GO. (2019). Assesment of the sFlt-1 and sFlt-1/25(OH)D Ratio as a Diagnostic Tool in Gestational Hypertension (GH), Preeclampsia (PE), and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Disease Markers*. 5870239.

Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. (2007). The role of immune system in preeclampsia. *Mol Aspect Med*. 28:192-209.

Selçuk SN. (2014). Preeklampsi olan Annelerin Bebeklerinde Ortalama Trombosit Hacmi Değerleri ve Morbiditeler ile İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Murat YURDAKÖK).

Shaker AH, Noaman AN. (2016). Serum procalcitonin and plasma D-Dimer evaluation in pregnancy Conjugate with pre-eclampsia mild & severe pre-eclampsia versus normal pregnancy. *Kerbala Journal of pharmaceutical Sciences*. 11:166-178.

Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita Y, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. (2004). Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 113(4):561-568.

Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Jones DSC, Smith GCS. (2017). Prediction of preeclampsia using the sFlt-1: PLGF ratio a prospective cohort study of unselected nulliparous women. *Hypertension*. 69(4):731-738.

Tahergorabi Z, Khazaei M. (2012). A review on angiogenesis and its assays. *Iran J Basic Med Sci*. 15(6):1110-1126.

Tamer LH, Aykanat Y, Sağır FG, Olmuşçelik O, Özdemir S. (2017). Preeklampsi ve preterm doğumda nötrofil-lenfosit oranı ve 25 hidroksi D vitamini durumu. *Perinatoloji Dergisi*. 25(3):91-96.

T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelerde D Vitamini Destek Programı Rehberi. (<https://www.saglik.gov.tr/TR11158>. Erişim Tarihi:2 Aralık 2019)

T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelerde D Vitamini Destek Programı Rehberi. (<https://www.saglik.gov.tr/TR11161>. Erişim Tarihi:2 Aralık 2019)

Tellioğlu A ve Başaran S. (2013). Güncel Bilgiler Işığında Vitamin D. *Arşiv Kaynak Tarama dergisi*. 22(2):259-271.

Tenorio MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, Oliveria ACM, Goulart MOF. (2019). Cross-Talk between Oxidative Stress and İnflammation in Preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019:8238727.

Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. (2019). Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci*. 20(17):4246.

Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. (2015). The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J*. 20:219.

Urrutia RP, Thorp JM. (2012). Vitamin D in Pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 24(2):57-64.

Ülkümen BA, Güvenç Y, Göker A, Gözükar C. (2015). Nötrofil Jelatinazla ilişkili Lipokalin (NGAL) ve Prokalsitonin Düzeylerinin Preeklampsinin Varlığı ve Şiddeti ile İlişkisi. *J Matern Neonatal Med*. 28(16),895-90.

Vankatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 12:642-649.

Veisani Y, Jenabi E, Delpisheh A, Khazaei S. (2019). Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 17(1):1-10.

Vishnyakova P, Elchaninov A, Fatkhudinov T, Sukhikh G. (2019). Role of the Monocyte-Macrophage System in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Int J Mol Sci*.20(15):3695.

Yassıbaş E, Samur G. (2011). Maternal D Vitamini Yetersizliğinin Anne ve Bebek Sağlığı Üzerine Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 39(1-2):47-57.

Yeşiltepe MG, Hatun Ş. (2011). Perinatal D Vitamini Yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 54:87-89.

Yozgatlı JODAÜ. (2019). Gebelikte D vitamininin rolü. *Ayrıntı Dergisi*. 7(74):11-16.

Zak P, Soucek M. (2019). Correlation of Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin 6 and Interleukin 10 With Blood Pressure, Risk of Preeclampsia and Low Birth Weight in Gestational Diabetes. *Physiol Res.* 68(3):395-408.

Zusterzeel PLM, Rutten H, Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA. (2001). Protein carbonyls in decidua and placenta of pre- eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta.* 22:213-219.

Wacker M, Holick MF. (2013). Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and Need for Supplementation. *Nutrients.* 5(1):111-148.

Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Tita AT. (2014). Is Midtrimester Vitamin D Status Preterm Birth and Preeclampsia? *Am J Perinatol.* 31(6):541-546.

Wolf K, Hu H, Isaji T, Dadrik A. (2019). Molecular identity of arteries, veins and lymphatics. *J Vasc Surg.* 69(1):253-262.

World Health Organisation (WHO). (4 Ekim 2019). Guideline: Vitamin D supplement during pregnancy. Geneva.

EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan Etik Kurul Onayı.

Evrak Tarih ve Sayısı: 04/04/2019-E.4245



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Mehmet AKDOĞAN
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

İlgi : 27.02.2019 tarihli 100 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**D Vitamini ve Anjiopoetik Faktörlerin Preeklampitik ve Sağlıklı Gebelerdeki Düzeyinin Araştırılması**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
04.10.4.20.19

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BENF4VFNN>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Sükeynet AYDIN
Doğum Tarihi : 21.02.1995
Uyruğu : T.C.
İletişim adresi : suketaydin@gmail.com
Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitim

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Tıbbi Biyokimya	Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2018 - Halen
Lisans	Kimya	İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Mühendislik Fakültesi	2012 - 2017

III- Mesleki Deneyimi

2019 – 2020 T.C. İçişleri Bakanlığı Sivil Toplumla İlişkiler Genel Müdürlüğü “Bağımlı olma özgür ol” projesi Fen Bilimleri Öğretmenliği

2018 – 2019 Gölcük Adnan Menderes Anadolu İmam Hatip Lisesi Kimya Öğretmenliği

IV- Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

Fatma Behice Serinkan Cinemre, Nurten Bahtiyar, **Sükeynet Aydın**, Sevgin Değirmencioglu, Hakan Cinemre, Birsen Aydemir, - The Importance Of Selenium And Selenoproteins In The Etiopathogenesis Of Hashimoto Thyroiditis, O-3276, Vol. - pp. - ISSN: 2018.

Cengiz Karacaer, Nurten Bahtiyar, Ayşe Erdoğan, **Sükeynet Aydın**, Zeynep Özman, Fatma Behice Serinkan Cinemre, Hakan Cinemre, Birsen Aydemir, - The Role Of Trace Elements Status In Patients With Gastrointestinal Bleeding ISSN:UNION OF THRACE UNIVERSITIES INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES CONGRESS 15-17 NOVEMBER 2018 Tekirdağ / TURKEY

V- Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

AYDIN SÜKEYNET, BILGIN CAHIT, DEVECİ ÖZKAN ASUMAN, ERDOĞAN ÇAKAR AYSE, AKDOĞAN MEHMET, ERDOĞAN MEHTAP - Astım Hastalarında Tedavinin Nitrik Oksit ve Asimetrik Dimetil Arginin Düzeylerine Etkisi - Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi – 2020.

