



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİDE PLAZMA ADİPONEKTİN
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim AVCI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİDE PLAZMA ADİPONEKTİN
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim AVCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	8
BULGULAR	12
TARTIŞMA VE SONUÇ	23
KAYNAKLAR	29
TEŞEKKÜR	43
ÖZGEÇMİŞ	44

ÖZET

Amaç: Preeklampsi ile plazma adiponektin seviyesi arasındaki ilişkinin araştırılması

Yöntem ve Gereç: Bu çalışmaya 24 hafta ve üstündeki 20 ağır preeklampitik gebe ve 20 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 40 gebe alınmıştır. Gebelerin plazma adiponektin düzeyleri, kan biyokimya parametreleri, hemogram değerleri ve tam idrar tahlilleri incelendi. Sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi ve Wilcoxon rank testi; kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi, bu değişkenlerden bağımsız olanlarının belirlenmesinde ise lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan gebelerin demografik özellikleri benzerdi. Ağır preeklampitik gebelerin ortalama plazma adiponektin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (15,6'ya karşın 8,4 µg/ml; $p<0,001$). Plazma adiponektin düzeyleri sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif; gebelik süresi, ultrasonografik fetal ölçümler ve yenidoğan ağırlıkları arasında ise negatif yönde korelasyonlar belirlendi. Lojistik regresyon analizine göre, kreatinin ve ALT ile birlikte adiponektinin dahil edildiği bir model, ağır preeklampsi olgularının teorik olarak tümünü doğru olarak öngörebiliyordu ($R^2=1.0$; $p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda adiponektini; preeklampsiyi belirlemede, hemoglobin, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri dışında bağımsız değişken olarak saptadık. Ancak adiponektinin preeklampsi belirteci olarak kullanılabilmesi için preeklampsi bulguları ortaya çıkmadan başlatılan ve daha geniş hasta gruplarını dahil eden çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, preeklampsi

SUMMARY

Objective: To investigate the relationship between preeclampsia and plasma adiponectin levels

Material and methods: Forty pregnant women at least 24 weeks of gestational, 20 of whom were preeclamptic and 20 healthy were included in this study. Plasma adiponectin levels, serum biochemical parameters, complete blood count and urinalysis of the patients were studied. Mann-Whitney U-test and Wilcoxon rank test were used for comparing the means of continuous variables, the chi-square test was used for categorical variables, and logistic regression analysis was used to define independent variables.

Results: The demographic data of the groups were similar. The mean plasma adiponectin levels of severe preeclamptic patients was significantly higher than the control group (15,6 vs 8,4 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$). Positive correlations were observed between plasma adiponectin levels and systolic and diastolic blood pressures, whereas negative correlations were observed between plasma adiponectin levels and gestational age, fetal biometric measures and neonatal birth weight. A logistic regression model including adiponectin together with creatinine and ALT, was theoretically able to predict all severe preeclamptic cases ($R^2=1.0$; $p < 0,001$).

Conclusion: Adiponectin was found to be a predictor of preeclampsia independently of hemoglobin, liver function tests and renal function tests. Yet further prospective studies with larger patient groups are needed before adiponectin can be used as a clinically useful predictor of preeclampsia.

Key words: Adiponectin, preeclampsia

GİRİŞ

Gebelik fizyolojik bir olaydır. Bununla birlikte gebelikte bazı hastalıklar ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar hem anne hem de fetusta olumsuz etkilere neden olabilir. Preeklampsi de bu hastalıklar içinde önemli yer tutar.

Preeklampsi obstetrinin çözüme kavuşmamış önemli bir problemidir. Preeklampsi özellikle doğum öncesi bakım hizmetlerinden yeterince faydalanamayan bölgelerde sık görülmektedir ve maternal ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (1).

Tüm gebeliklerin %5-10'u hipertansiyon ile komplike olur (2). Preeklampsi için risk grubunu; primigravida, çok genç veya ileri yaş, obezite, diabet, hipertansiyon veya kronik böbrek hastalığı gibi sistemik hastalıklara sahip olmak, çoğul gebelik ve önceki gebelikte preeklampsi öyküsü oluşturmaktadır (3-7).

Preeklampsi gebeliği komplike eden, maternal morbidite ve mortaliteyi artıran, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış önemli bir sorundur. Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patogenezinde önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Chesley (8) preeklampsiyi ilk tanımlayan kişidir.

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için günümüzde etkili bir primer koruma yöntemi mümkün görünmemektedir. Son yıllardaki araştırmalar, preeklampsi için bazı major risk faktörlerini belirlemiştir. Bu risk faktörlerinin manipülasyonu, preeklampsi sıklığını azaltabilir (9). Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması, uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olabilir (10). Preeklampsinin

öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metodları bulunması gerekmektedir (11).

Preeklampsinin, hipoksik duruma ve muhtemelen, toksik proinflatuar faktörlerin maternal dolaşıma salınmasına sebep olan yetersiz plasantasyonun bir sonucu olduğuna inanılmaktadır (12,13). Plasantasyon, preeklampsinin klinik semptom ve belirtileri aşikar hale gelmeden uzun bir süre önce, yaklaşık 20. haftada tamamlanmaktadır. Bu yüzden, preeklampsinin erken dönemde öngörülmesinde yararlı olabilecek belirteçler belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kan basıncı ölçümü (14), anjiotensin infüzyon testi (15), Roll-over testi (16), ürik asit düzeyi (17,18), fibronektin düzeyi (19,20), antitrombin III düzeyi (21), idrar kalsiyumu ölçümü (22), atrial natriüretik peptid düzeyi (23), oksidatif stres markerlarının aktivitesi ve düzeyi (24), çeşitli sitokin düzeyleri (tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin 1, interlökin 4 ve interlökin 10 gibi) (25,26), plasental peptidlerin düzeyleri (PAP-A, plasental laktojen, pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein, inhibin A ve aktivin A gibi) (27-30), leptin düzeyi (31) ve doppler ultrasonografi (31-34) preeklampsinin erken saptanabilmesi için araştırılmış ama hiçbirinin preeklampsi öngörüsünde yeterli prediktif değere sahip olmadığı bildirilmiştir.

Gebelik ve Hipertansiyon

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 7 ülkede gerçekleştirilmiş bir çalışmada, gebelerde diastolik hipertansiyona %5-33, proteinüriye %0,9-21, ödeme %1-38 gibi çok farklı oranlarda rastlanılmıştır (35).

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerde görülen

hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (36):

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
4. Preeklampsi
5. Eklampsi

Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur.

Tablo-1: Preeklampsi tanı kriterleri (37)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- 20 gebelik haftasından sonra, daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı |
|---|

Proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu tanımlanmıştır. Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (37). Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır .

Preeklampsi Sınıflaması

Preeklampsi, hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır.

Ağır preeklampsi kriterleri (37);

- 1- En az 6 saat arayla ölçülen sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri olması,
- 2- 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması veya en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde, dipstikle 3+ ya da daha fazla proteinüri saptanması,
- 3- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması),
- 4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji) saptanması,
- 5- Pulmoner ödem veya siyanoz gelişmesi,
- 6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı,
- 7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması,
- 8- Trombositopeni,
- 9- Fetal büyüme geriliği saptanmasıdır.

Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklamptik olarak değerlendirilir (37).

ISSHP (Society of the Study of Hypertension in Pregnancy) ise, ağır preeklampsiyi 160/110 mmHg veya daha yüksek kan basıncı ve bununla beraber rastgele bir idrar örneğinin dipstiğinde 3+ veya 4+ protein konsantrasyonu veya 24 saatte 2 gr ve üzeri proteinüri olarak tanımlamıştır (38).

Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampsi patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Vazospazm ile kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm gelişmesi, artmış presör cevap, prostoglandinler, nitrik oksit (NO), endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler, trombofilik faktörler, oksidatif stres ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu arasında yakın ilişki gösterilmiştir (1, 11, 39-44).

Preeklampside normal gebelikte fizyolojik olarak gelişen, 1. trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerinin, 2. trimesterde ise spiral arterlerin myometrial segmentlerinin trofoblastlarca invazyonu ve dilatasyonu, sadece spiral artelerin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur (45-47).

Preeklampsi patogenizinde insulin rezistansının rol oynadığı düşünülmektedir. Scioscia ve ark. (48), preklampitik gebelerin plasentalarında insülin reseptör substrat 1 ve 2'nin serin fosforilasyonunun, hücre içi insülin sinyalinin iletilmesini bozarak insülin direncine neden olduğunu saptamışlardır. Sierra-Lanquado ve ark. (49), preeklampitik gebelerde klinik bulgular ortaya çıkmadan önce artmış insülin direncinin göstergesi olan HOMA (homeostatic model assessment) değerinin arttığını bulmuşlardır. Wolf ve ark. (50), 1. trimesterde insülin resistansı saptanan hastalarda preeklampsi gelişme riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ness ve Sibai (51) de preeklampsi patogeneğinde insülin rezistansının yer aldığını bildirmişlerdir. D'Anna ve ark. (52) ise, 1.

trimesterde plazma adiponektin düzeyi azalmış ve HOMA-IR (homeostasis model assessment ratio) değeri artmış gebelerde preeklampsi gelişme riskinin fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Bugünkü bilgiler ışığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır. Hayman ve ark. (53) çalışmalarında endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu preeklampsi klinik bulgularının ortaya çıktığını göstermişlerdir. Preeklampsinin önemli bir komponenti endotelyal disfonksiyon olan bir inflamasyon bozukluğu olarak sınıflandırılması gerektiği ileri sürülmektedir (12,13).

Adiponektin

Yağ dokusu sadece enerji deposu değil aynı zamanda aktif bir endokrin organdır. Yağ hücresinden leptin, resistin, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α), adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- α (TGF- α), anjiotensinojen, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), prostaglandin-I2 (PG-I2), prostaglandin-F2 α (PG-F2 α) gibi çok sayıda madde salgılandığı saptanmıştır. Adiponektinin ailevi hiperlipidemi patogenezinde yer aldığı, insülin duyarlılığını arttırdığı, vasküler inflamasyonu inhibe ettiği ve antiaterojenik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (54).

Adiponektin (30 kDa) insan plazmasında bol miktarda bulunmaktadır ve çeşitli özellikleri olan multimerler şeklinde dolaşmaktadır. Bunlar trimerler (düşük molekül ağırlıklı-DMA) olarak, hegzamerler (orta molekül ağırlıklı-OMA) olarak ve yüksek molekül ağırlıklı (YMA) şekildedir (55-58). Her bir izoformun farklı biyolojik rol üstlendiği gösterilmiştir (59-61). Sadece YMA form endotelyal hücreleri apoptozisten korur (62). Ayrıca farklı izoformların oranı farklı patolojik ve fizyolojik koşullarda değişmektedir (56,62-64). Farklı molekül ağırlıklı adiponektin formlarının

dolaşımdaki seviyelerinin ayrı ayrı düzenlendiği gösterilmiştir. Vücut ağırlığı YMA ile ters ve DMA ile doğru orantı gösterirken (64), kilo azalımı HMA'yı artırır DMA'yı arttırmaz (63,64). YMA konsantrasyonları insülin duyarlılığıyla ilişki göstermektedir ve insülinin sistemik artışına yanıt olarak anlamlı şekilde düşmektedir (56).

Adiponektin, lipid metabolizmasını ve insülin sensitivitesi etkileyen, metabolizma düzenleyici bir hormon gibi etki göstermektedir (55). Adiponektin güçlü anti-inflamatuar etkiler de göstermektedir. Düz kas proliferasyonunun yanı sıra TNF- α 'ya bağlı endotelial adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu, makrofajdan köpük hücresine dönüşümü, makrofajlarda ve yağ dokusunda TNF- α ekspresyonunu down-regüle etmektedir (65,66).

Deneysel ve klinik çalışmalar, adiponektin plazma düzeyinin düşük olmasının, preeklampsi için risk faktörleri olan, obeziteye bağlı metabolik ve vasküler hastalıklara neden olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, adiponektin düzeylerinin düşük olmasının, direkt patofizyolojik rolü henüz tamamen açıklanmamıştır. Adiponektinin, adipozitlerden üretilen bir protein olmasının yanı sıra, plasental dokuda da üretildiği bulunmuştur (67).

Serum adiponektin düzeyleri vücut yağı ile ters yönde ilişkilidir (68,69) ve yağ kaybı ile artmakta, kilo alma ile azalmaktadır (70). Gebelik sırasında, kadınlarda vücut yağı artar. Bu yüzden, hayvanlarda ve insanlarda gebelik sırasında adiponektin düzeylerinin düştüğü belirtilmektedir (71-74). Serum adiponektin konsantrasyonunun, Tip 2 diyabet gibi insülin rezistansının olduğu durumlarda düşük olduğu yayınlanmaktadır (75,76) ve hayvan çalışmaları adiponektin tedavisinin insülin etkisini düzelttiğini göstermektedir (77). Ayrıca, adiponektinin damar fonksiyonunu etkilediği ve antiinflamatuar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Adiponektin plazma düzeylerinin düşük olması, endotel

bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olmaktadır (78). Preeklampsi, endotel disfonksiyonuna ve insülin rezistansına neden olduğu için, adiponektin düzeyleri preeklampside veya gebelikteki diğer hipertansif durumlarda değişebilir ve bu, kadınlarda, preeklampside görülen aşırı inflamatuvar yanıt gelişmesine predispozisyon oluşturabilir. Yakın zamanlardaki bir incelemede, gebelikte insülin direncinin nasıl kan basıncını artırdığıyla ilgili birkaç mekanizma özetlemiştir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renal sodyum retansiyonu ve endotelial fonksiyon bozukluğu rol alan mekanizmalar olmuştur (79). Deneysel veriler adiponektinin endojen bir modülatör olarak hareket ettiğini ve vasküler duvarda aşırı inflamatuvar yanıtı zayıflattığını göstermiştir (60). Bundan dolayı plazma adiponektin düzeyi, özellikle de hipertansif hastalarda endotelial fonksiyonun belirteci olarak düşünülebilir. Gerçekte, adiponektin konsantrasyonu insülin direncine bakmaksızın normotansif erkeklere göre hipertansif olanlarda anlamlı düzeyde daha düşüktür (78). D'Anna ve ark. (79), gebeliğin ilk trimesterindeki adiponektin konsantrasyonunun, ilerleyen zamanlarda preeklampsi gelişen kadınlarda, kontrollere göre anlamlı şekilde daha az olduğunu yayımlamışlardır. Hipoadiponektineminin, esansiyel hipertansiyon için de bağımsız bir risk faktörü olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur (78). Buna karşın preeklampsi tanısı alanlarda maternal adiponektin düzeyinin paradoksal olarak yükselmiş olduğunu gösteren çalışmalarda yayınlanmıştır (72,80-83).

Preeklampsi ile inflamasyon ve insülin rezistansı arasında olduğu varsayılan ilişki nedeniyle biz de çalışmamızda, maternal serumdaki adiponektin düzeyiyle preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Mayıs 2007-Ağustos 2007 tarihleri arasında başvuran 24 hafta ve üzeri 20 ağır preeklampatik ve 20 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 40 gebe üzerinde yapılmıştır. Ağır preeklampatik gebeler çalışma grubu, sağlıklı gebeler de kontrol grubu olarak sınıflandırıldı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, kişiler bilgilendirildikten sonra, aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerden venöz kan alınarak maternal plazma adiponektin düzeyine bakıldı. Ayrıca hastaneye yatışta rutin olarak istenen tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tahlili sonuçları kaydedildi. Ağır preeklampsi tanısı alan gebelerde 24 saatlik idrarda Esbach yöntemiyle protein miktarı belirlendi.

Çalışma grubunu oluşturan 20 kadın ACOG 2002 bülteninin (37) ve ISSHP'nin (38) belirttiği kriterlere göre ağır preeklampsi tanısı aldı. Preeklampsi gebeliğin indüklediği proteinürinin olduğu hipertansiyon olarak tanımlandı. Ağır preeklampsi 160/110 mmHg veya daha yüksek kan basıncı ve bununla beraber rastgele bir idrar örneğinin dipstiğinde 3+ veya 4+ protein konsantrasyonu veya 24 saatte 2 gr'dan fazla proteinüri olarak tanımlandı.

Kan basıncı Working Grup 2000 (36)'de belirtildiği gibi 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü, sistolik basınç Korotkof 1. oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkof 5. oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirildi. 10 dakikalık dinlenmeden sonra ölçülen kan basıncı kan basıncı 160/110 mmHg ve

üstünde olan, spot idrar analizinde 3+ ve üzeri protein saptanan gebeler ağır preeklampsi tanısı aldı ve çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu herhangi bir obstetrik problemi olmayan gebelerden seçildi.

Kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, bağı doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı, tiroid hastalığı, kalp yetmezliği olanlar, aspirin, warfarin, antihipertansif, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, antibiyotik kullananlar ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm gebelerden spot idrar tahlili istenerek enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı ve tüm gebelerin ultrasonografik ölçümlerine göre fetal gelişimleri değerlendirildi.

Adiponektin Düzeyi Ölçümü

Hastalardan venöz kan örneği başvuru anında antekübital venden standart biyokimya tüplerine 5 cc alındı. Örnekler 2500 RPM'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma ayrılarak, -20 derecede analiz edilene kadar saklandı.

Plazma adiponektin düzeyi analizi Bio-tek Quant Üniversal Microplate Reader cihazı ile Organon adiponektin kiti kullanılarak Macro ELISA (Enzym Linked İmmunosorbent Assay) yöntemi ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13,0 paket programı kullanıldı.

Gruplar sadece 20'şer hastadan oluştuğu ve çoğu değişken normal dağılım göstermediği için istatistiksel değerlendirmelerde non-parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında, bağımsız gruplar için Mann-Whitney U-testi, bağımlı gruplar için Wilcoxon rank testi; kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi; sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin tanımlanmasında Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı. Çeşitli bağımsız değişkenlerin kategorik bir bağımlı değişkeni tanımlamaktaki değerlerinin belirlenmesinde ROC eğrileri ile belirlenen AUC ('area under curve' = 'eğrinin altındaki alan'; SE [standard error]), bu değişkenlerden bağımsız olanlarının belirlenmesinde ise lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ağır preeklampitik hastaların ortalama yaşı $29,7 \pm 7,7$ (30; 20-49), kontrol grubunun ise $28,2 \pm 5,8$ (28; 19-39) olarak belirlendi. Ne yaş, ne de diğer demografik değişkenler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-2).

Tablo-2: Grupların demografik özellikleri

	Ağır Preeklampsi	Kontrol	P*
Yaş	$29,7 \pm 7,7$ (30)	$28,2 \pm 5,8$ (28)	0,60
Gravida	$2,5 \pm 1,9$ (2)	$2,5 \pm 1,9$ (2)	0,88
Parite	$1,0 \pm 1,3$ (1)	$0,9 \pm 0,9$ (1)	0,90

* Mann-Whitney U-testi

Ağır preeklampitik hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ($28,9 \pm 4,2$ [29,3; 19,8-34,3] kg/m^2) ile kontrol grubu ($29,2 \pm 5,3$ [28,0; 22,1-40,4] kg/m^2) arasında da istatistiksel anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,88$).

Ağır preeklampitik hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları beklendiği gibi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo-3).

Tablo-3: Grupların sistolik ve diyastolik kan basınçları (KB)

	Ağır Preeklampsi	Kontrol	P*
Sistolik KB (mmHg)	164.5 ± 18.2 (160)	113.0 ± 9.2 (115)	<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	107.0 ± 10.3 (110)	70.5 ± 8.3 (70)	<0.001

* Mann-Whitney U-testi

Ağır preeklampitik gebeler kontrol grubundakilerden istatistiksel anlamlı olarak daha erken doğum yaptılar (Tablo-4).

Kontrol grubundaki gebelerin son adet tarihlerine veya ilk trimester ultrasonografilerine göre hesaplanan gebelik süreleri ile (38,7 ± 1,9 [39,1; 34,0-40,6] hafta) doğum yaptıkları dönemde alınan ultrasonografik lmleri (37,6 ± 1,9 [37,9; 33,4-40,1] hafta) istatistiksel olarak anlamlı (Wilcoxon rank testi; p=0,007) olmakla beraber sadece bir hafta fark gösteriyordu. Ağır preeklampitik gebelerde ise gebelik süresi (34,1 ± 3,3 [34,9; 26,9-38,4] hafta) ile ultrasonografik lmler (31,6 ± 3,8 [32,0; 23,1-38,7]) hafta arasındaki fark  haftaya ulaşıyordu (Wilcoxon rank test; p<0,001).

Bu nedenle, gebelik süresi ile ultrasonografik lmler arasındaki fark ile tanımlanan gelişme geriliği ağır preeklampisi grubunda anlamlı olarak daha belirgindi (Tablo-4).

Gerek daha erken doğum yapmaları, gerekse gelişme geriliğinin daha ön planda olması nedeniyle, ağır preeklampitik gebelerde elde edilen ultrasonografik lmler kontrol grubundan anlamlı olarak daha küçüktü. Ultrasonografik lmlerdeki bu farklılık bebeklerin doğum ağırlıklarına da anlamlı olarak yansıyor (Tablo-4).

Ağır preeklampitik gebelerden 13' (%65), kontrol grubundakilerin ise onu (%50) sezaryen ile doğum yaptı (ki-kare; p=0,34). Kontrol grubunda fetal kayıp yokken, ağır preeklampitik gebelerden 3' (%15) l doğum yaptı. Bu fark istatistiksel anlamlılığa yakındı (ki-kare; p=0,07).

Laboratuvar değerleri aısından değerlendirildiğinde, ağır preeklampitik gebelerde belirgin bir hemokonsantrasyon gözlenirken, lökosit veya trombosit değerleri aısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-5).

Tablo-4: Gruplarda gebelik süreleri, ultrasonografik (US) ölçümler, gelişme geriliği ve doğum ağırlıkları

	Ağır Preeklampsi	Kontrol	P*
Gebelik süresi (hafta)	34,1 ± 3,3 (34,9)	38,7 ± 1,9 (39,1)	<0,001
US ölçümü (hafta)	31,6 ± 3,8 (32,0)	37,6 ± 1,9 (37,9)	<0,001
Gelişme geriliği** (hafta)	2,5 ± 1,8 (2,2)	1,1 ± 1,1 (1,0)	<0,001
Doğum ağırlığı (gram)	1821 ± 838 (1813)	3264 ± 540 (3325)	<0,001

* Mann-Whitney U-testi

** = (hesaplanan gebelik süresi – ultrasonografik ölçüm)

Tablo-5: Grupların hemogram değerleri

	Ağır Preeklampsi	Kontrol	P*
Hemoglobin(g/dl)	13,3 ± 1,3 (13,3)	11,9 ± 1,4 (11,8)	0,003
Hematokrit (%)	38,7 ± 3,8 (39,4)	35,8 ± 4,1 (35,7)	0,03
Lökosit (/mm³)	11,622 ± 3,704 (11,050)	11,048 ± 3,346 (10,700)	0,70
Trombosit(/mm³)	189,010 ± 107,871 (211,000)	211,150 ± 60,960 (209,500)	0,58

* Mann-Whitney U-testi

Ortalama trombosit sayıları iki grup arasında fark göstermese de, kontrol grubunda bir (%5) gebeye karşın ağır preeklampitik gebelerin yedisinde (%35) trombositopeni saptandı (ki-kare; p=0,018).

Ağır preeklampdikler de dahil olmak üzere hiğbir gebede normal değerlerin üzerinde bir üre veya kreatinin değeri belirlenemez ve buna göre bir renal disfonksiyon saptanamazken, ağır preeklampdik gebelerin ortalama üre ve kreatinin değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (Tablo-6).

Böbrek fonksiyon testleri normal olmakla beraber, ağır preeklampdik gebelerin tümü proteinürikti. Bu grupta Esbach yöntemi ile tanımlanan günlük ortalama proteinüri $3,2 \pm 1,6$ (3,0; 0,5-6,3) gr; protein kaybı olguların 10'unda (%50) 3 gr'ın üzerindeydi.

Tablo-6: Gruplarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile adiponektin değerleri

	Ağır Preeklampsi	Kontrol	P*
Üre(mg/dl)	28,7 \pm 8,7 (28,0)	16,4 \pm 4,2 (15,0)	<0,001
Kreatinin(mg/dl)	0,9 \pm 0,1 (0,8)	0,7 \pm 0,1 (0,6)	<0,001
AST(U/L)	117,2 \pm 232,8 (47,5)	20,7 \pm 7,5 (19,0)	<0,001
ALT(U/L)	852 \pm 125,9 (26,0)	11,8 \pm 4,1 (11,0)	<0,001
Adiponektin(μg/ml)	15.6 \pm 7.4 (14.9)	8.4 \pm 4.0 (7.8)	<0.001

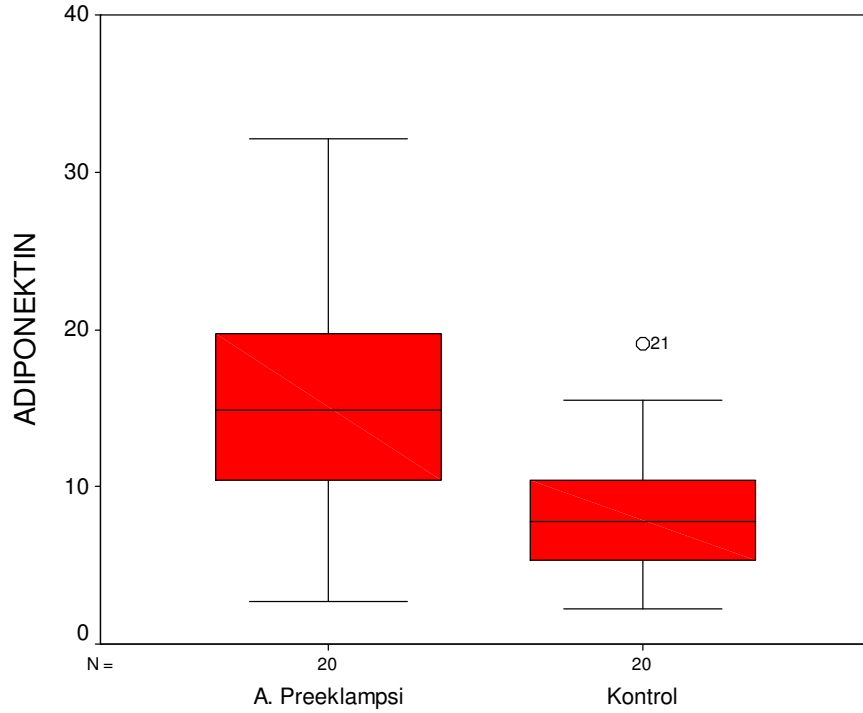
* Mann-Whitney U-testi

Ağır preeklampdik gebelerin ortalama AST ve ALT değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (Tablo-6). Normal değerlerin üzerinde olarak saptanan AST ve/veya ALT değerlerine göre, ağır preeklampdik gebelerin 11'nde (%55) hepatik disfonksiyon belirlendi. Kontrol grubunda ise sadece bir gebede (%5) izole AST yüksekliği saptandı (ki-kare; p=0,001).

Ağır preeklampitik gebelerin ortalama adiponektin d¼zeyi ($15,6 \pm 7,4$ [$14,9; 2,7-32,1$] $\mu\text{g/ml}$) kontrol grubundan ($8,4 \pm 4,0$ [$7,8; 2,2-19,1$] $\mu\text{g/ml}$) istatistiksel anlamlı olarak y¼ksekti ($p < 0,001$) (Tablo-6; Şekil-1).

ROC analizine g¼re adiponektin ağır preeklampsiyi %81,5 doğrulukla tanımlayabiliyordu (Şekil-2). EŞik değereri 11,06 $\mu\text{g/ml}$ olarak kabul edildiğinde, adiponektinin ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki sensitivitesi %75, spesifisitesi %85 olarak belirlendi. Bu eşik değerde adiponektin 40 olgudan 32'sini (%80) doğru olarak tanımlayabiliyordu (Şekil-2; Tablo-7).

EŞik değereri 12,49 $\mu\text{g/ml}$ olarak alındığında da adiponektinin ağır preeklampsiyi ¼ng¼rmekteki toplam doğruluk oranı %80 olarak kalıyordu. Ancak bu eşik değerde, sensitivitesi %70'e gerilerken, spesifisitesi %90'a ¼ıkıyordu (Şekil-2; Tablo-8).



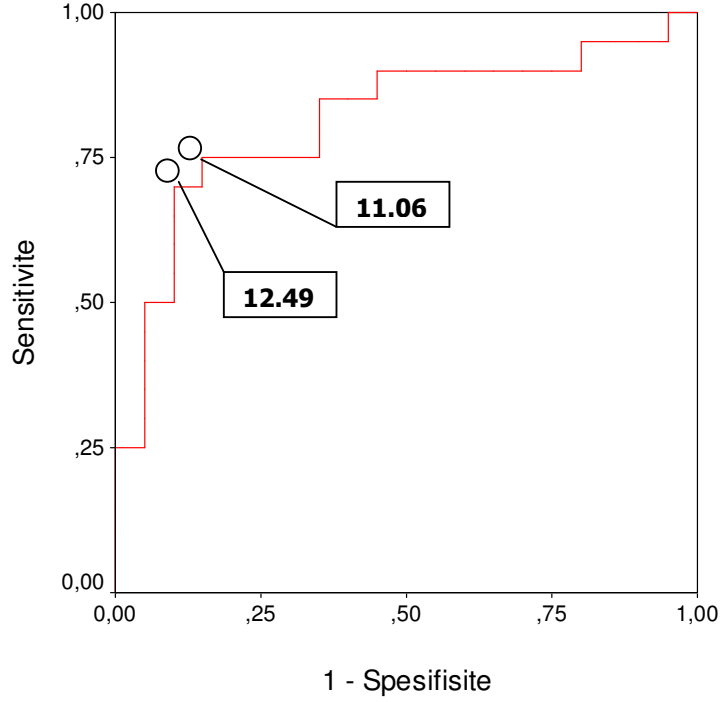
Şekil- 1: Gruplarda adiponektin d¼zeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

Tablo-7: Eşik değeri 11,06 µg/ml olarak alındığına adiponektinin ağır preeklampsiyi öngörmekteki değeri

Adiponektin (µg/ml)	Ağır Preeklampsi (n)	Kontrol (n)
≥ 11,06	15	3
< 11,06	5	17

Sensitivite = %75 (15/20)

Spesifisite = %85 (17/20)



Şekil-2: Ağır preeklampstik gebeleri belirlemede adiponektinin değeri (AUC=0,815 [SE=0,071])

Tablo-8: Eşik değeri 12,49 µg/ml olarak alındığına adiponektinin ağır preeklampsiyi öngörmekteki değeri

Adiponektin (µg/ml)	Ağır Preeklampsi (n)	Kontrol (n)
≥ 12,49	14	2
< 12,49	6	18

Sensitivite = %70 (14/20)

Spesifisite = %90 (18/20)

Adiponektin düzeyleri ne gebelerin tümü, ne de ağır preeklampitik gebeler ve kontrol grubu için ayrı ayrı ele alındığında, yaş, gravida veya parite gibi demografik değişkenler veya VKİ ile korelasyon göstermiyordu (bulgular gösterilmedi).

Adiponektin düzeyleri ile sistolik ($r=0,21$; $p=0,007$) ve diyastolik kan basınçları ($r=0,448$; $p=0,004$) arasında pozitif, gebelik süresi ($r= -0,531$; $p<0,001$), ultrasonografik fetal ölçümler ($r= -0,647$; $p<0,001$) ve yenidoğan ağırlıkları ($r= -0,545$; $p<0,001$) arasında ise negatif yönde korelasyonlar belirlendi. Ancak bu korelasyonlar, değerlendirmeye alınan değişkenlerin ağır preeklampitik gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar göstermesinden kaynaklanıyor ve iki grup ayrı ayrı araştırıldığında benzer ilişkiler ortaya konulamıyordu (bulgular gösterilmedi).

Sadece ağır preeklampitik gebeler değerlendirmeye alındığında, ölü doğum yapan üç gebenin ortalama adiponektin düzeyi ($15,5 \pm 7,3$ [13,5] µg/ml) canlı doğum yapanlarından ($15,6 \pm 7,6$ [15,9] µg/ml) farklı değildi ($p=0,96$).

Adiponektin düzeyleri ile hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($r=0,372$; $p=0,018$) belirlendi. Ancak bu ilişki, hemoglobin düzeylerinin ağır preeklampitik gebelerle kontrol grubu

arasında anlamlı bir farklılık göstermesinden kaynaklanıyor ve iki grup ayrı ayrı ele alındığında ortaya konulamıyordu (bulgular gösterilmedi).

Hematokrit veya lökosit değerleri de adiponektin ile korele değildi (bulgular gösterilmedi). Trombosit değerleri ile adiponektin arasında da, ne toplamda, ne de ağır preeklampatik gebe grubunda bir ilişki tanımlanamadı (bulgular gösterilmedi). Sadece ağır preeklampatik gebeler ele alındığında, trombositopenisi olan ($15,8 \pm 8,7$ [15,9] $\mu\text{g/ml}$) ve olmayan ($15,2 \pm 4,6$ [13,8] $\mu\text{g/ml}$) gebeler arasında da adiponektin düzeyleri açısından bir fark saptanmadı ($p=0,97$). Kontrol grubunda ise adiponektin ve trombosit değerleri pozitif yönde korele idi ($r=0,543$; $p=0,013$).

Adiponektin değerleri üre ($r=0,367$; $p=0,020$) ve kreatinin düzeyleri ($r=0,410$; $p=0,009$) ile pozitif yönde ilişkiliydi. Ancak bu ilişkiler, üre ve kreatinin düzeylerinin ağır preeklampatik gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermesinden kaynaklanıyor ve iki grup ayrı ayrı ele alındığında ortaya konulamıyordu (bulgular gösterilmedi).

Sadece ağır preeklampatik gebe grubu için ele alındığında, adiponektin ile proteinüri miktarı arasında da anlamlı bir ilişki belirlenemedi ($r=0,232$; $p=0,33$). Günlük protein kaybı 3 gr'ın üzerinde ($16,8 \pm 6,0$ [16,2] $\mu\text{g/ml}$) ve altında ($14,4 \pm 8,7$ [13,5] $\mu\text{g/ml}$) olan gebeler arasında da adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,44$).

Adiponektin değerleri ile AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($r=0,367$; $p=0,20$), ALT düzeyleri ile ise anlamlıya yakın ($r=0,299$; $p=0,061$) pozitif korelasyonlar belirlendi. Ancak bu ilişkiler, AST ve ALT düzeylerinin ağır preeklampatik gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermesinden kaynaklanıyor ve iki grup ayrı ayrı ele alındığında ortaya konulamıyordu (bulgular gösterilmedi). Sadece ağır preeklampatik

gebeler ele alındığında da, hepatik disfonksiyon gösteren ($16,5 \pm 8,4$ [13,8] $\mu\text{g/ml}$) ve göstermeyen ($14,5 \pm 6,2$ [15,9] $\mu\text{g/ml}$) hastalar arasında da adiponektin düzeyleri açısından bir farklılık saptanmadı ($p=0,73$).

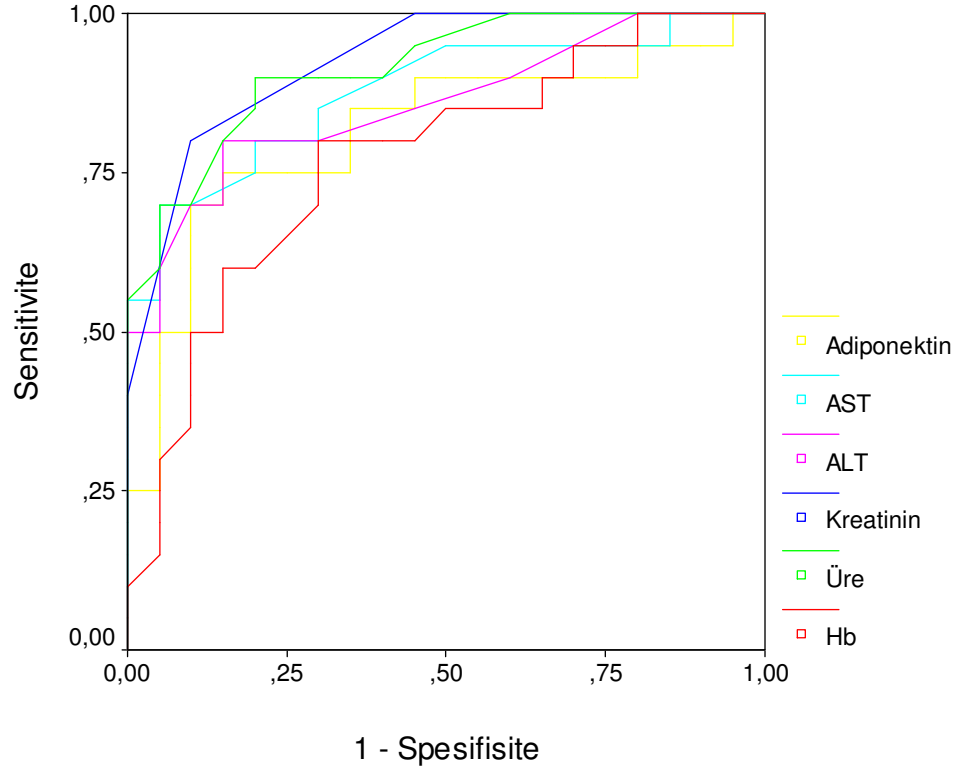
Hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, AST ve ALT ile paralel seyreden, ancak preeklampsi tanısı hariç tutulduğunda bu değişkenlerle ilişkisiz olduğu gözlenen adiponektin düzeylerinin, ağır preeklampsiyi öngörmekteki bağımsız değeri, tümü ağır preeklampsi ile bağlantılı görünen diğer değişkenlerin de dahil edildiği ROC ve regresyon analizleri ile değerlendirildi.

Adiponektin ile diğer değişkenlerin birlikte değerlendirildiği ROC analizi (Şekil-3) sonucunda, adiponektinin ağır preeklampsiyi öngörmekteki değerinin hemoglobinin üzerinde olmakla beraber, üre, kreatinin, AST ve ALT' nin altında kaldığı belirlendi (Tablo-9).

Ağır preeklampsi varlığının bağımlı değişken olarak kabul edildiği lojistik regresyon analizine ($R^2=0,511$; $p<0,001$) hemoglobin ile birlikte ikinci bir bağımsız değişken olarak girildiğinde, adiponektin ($B= -0,229$; $p=0,016$), hemoglobinin ($B= -0,667$; $0,029$) yanı sıra ağır preeklampsinin bağımsız bir belirleyicisi olarak ortaya çıkıyordu.

Bu regresyon analizine AST ve ALT de eklendiğinde, hemoglobin değerini kaybediyor ve adiponektin ($B= -0,57$; $p=0,017$) ile ALT ($B= -0,239$; $p=0,029$) ağır preeklampsinin bağımsız belirleyicileri olarak ortaya çıkıyorlardı ($R^2=0,707$; $p<0,001$).

Aynı regresyon analizine AST ve ALT yerine üre ve kreatinin eklendiğinde, hemoglobin yine değerini kaybediyor ve adiponektin ($B= -0,266$; $p=0,047$) ile kreatinin ($B= -28,675$; $p=0,004$) ağır preeklampsinin bağımsız belirleyicileri olarak ortaya çıkıyorlardı ($R^2=0,803$; $p<0,001$).



Şekil-3: Ağır preeklampitik gebeleri belirlemede çeşitli değişkenler için ROC analizi

Tablo-9: Ağır preeklampitik gebelerin belirlenmesinde ROC analizine göre çeşitli değişkenlerin değeri

	AUC*	SE**	p
Adiponektin	0,815	0,071	0,001
Hemoglobin	0,771	0,075	0,003
ALT	0,858	0,060	<0,001
AST	0,878	0,056	<0,001
Üre	0,915	0,043	<0,001
Kreatinin	0,925	0,040	<0,001

* 'Area under curve'

** 'Standard error'

Lojistik regresyon analizine göre, kreatinin ve ALT ile birlikte adiponektinin dahil edildiği bir model, ağır preeklampsi olgularının teorik olarak tümünü doğru olarak ngrebiliyordu ($R^2=1.0$; $p<0,001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği ciddi obstetrik komplikasyonlardır. Etyolojileri üzerine yapılan çalışmalar, tedaviye yönelik net sonuçlar vermemektedir. Bu komplikasyonların tedavisi genellikle gebeliği sonlandırmaya yönelik olmaktadır. Sonuç olarak gerek maternal gerekse fetal morbidite ve mortalitenin temel nedenleridir. Hipertansiyon, proteinüri ve ödem gibi klinik belirtiler, yaygın endotelyal hasar ve maternal dolaşımdaki fonksiyon bozukluğu nedeniyle olur (12,84). Preeklampside klinik bulgular, 3. trimesterde ortaya çıkmasına rağmen patofizyolojik bozukluklar daha erken dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Preeklampsinin yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye yol açması hastalığın önlenmesi için patogeneizde rol alan faktörleri araştıran birçok klinik çalışmayla sonuçlanmıştır. Bu patofizyolojik mekanizmaların bilinmesi erken tanıya ve erken girişimlere olanak sağlayabilir.

Adiponektin ile kan basıncı arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir ancak adiponektinin endotelyum üzerine önemli bir rolü vardır. Deneysel veriler adiponektinin nükleer faktör kappa B (NK-KB) ile etki gösteren güçlü bir antiinflamatuvar olduğunu göstermektedir (85). Diğer yandan adiponektinin nitrik oksit üretimini arttırdığı, endotelyal nitrik oksit sentetaz enzimini aktive ettiği ve ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (86). Üstelik reaktif hiperemiye vazodilatör yanıt ile doğrudan ilişki gösterir (87). Adiponektin endotelyumu koruyabilir, vasküler duvarda aşırı inflamatuvar yanıtı zayıflatabilir ve vazodilatör durumu azaltabilir. Tüm bu etkiler normal kan basıncının korunmasını pozitif olarak etkileyebilir. Ancak O'Sullivan ve ark. (88) ve Odden ve ark. (89), adiponektin seviyesiyle kan basıncı arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, literatürün aksine adiponektin düzeyleri ile sistolik ($r=0,21$; $p=0,007$) ve diyastolik kan basınçları ($r=0,448$; $p=0,004$) arasında pozitif yönde korelasyonlar belirledik.

Çalışmamızda, ağır preeklampitik gebelerin ortalama adiponektin düzeyi ($15,6 \pm 7,4$ [$14,9; 2,7-32,1$] $\mu\text{g/ml}$) kontrol grubundan ($8,4 \pm 4,0$ [$7,8; 2,2-19,1$] $\mu\text{g/ml}$) istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). ROC analizine göre adiponektin yüksekliği ağır preeklampsiyi %81,5 doğrulukla tanımlayabiliyordu. Eşik değeri $11,06 \mu\text{g/ml}$ olarak kabul edildiğinde, adiponektinin ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki sensitivitesi %75, spesifisitesi %85 olarak belirlendi. Bu eşik değerde adiponektin 40 olgudan 32'sini (%80) doğru olarak tanımlayabiliyordu. Eşik değeri $12,49 \mu\text{g/ml}$ olarak alındığında da adiponektinin ağır preeklampsiyi öngörmekteki toplam doğruluk oranı %80 olarak kalıyordu. Ancak bu eşik değerde, sensitivitesi %70'e gerilerken, spesifisitesi %90'a çıkıyordu.

Bir çok çalışmada ağır preeklampitik hastalarda plazma adiponektin seviyesinin arttığı bildirilmiştir (72, 73, 80, 90-92). Naruse ve ark. (72) preeklampitik kadınların normotansif gebe kadınlara göre daha yüksek adiponektin konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Adiponektin plazma seviyelerinin, preeklampitik ve normal gebeliği olan kadınlarda farklı olduğu görünmektedir. Ramsay ve ark. (80) kontrollerle karşılaştırıldığında preeklampitik kadınlarda plazma adiponektin konsantrasyonlarında artış olduğunu bildirmiştir ve gebelikte salınan adiponektinin preeklampitik kadınlarda dokuda yağ birikimini en aza indirmek ve endotelial hasarını azaltmak için bir fizyolojik yanıt olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kajantie ve ark. (81) preeklampitik kadınların adiponektin konsantrasyonlarında görülen artışın, doğumdan sonra ortadan kalktığını göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada preeklampitik zayıf kadınlarda yüksek adiponektin seviyeleri, preeklampitik obez kadınlarda düşük adiponektin seviyeleri bildirilmiştir (83). Ayrıca Suwaki ve ark. (92) da preeklampitik kilolu kadınlarda normal kilolu kadınlara göre daha düşük adiponektin seviyeleri bildirmişlerdir. Adiponektin adiposit spesifik plazma proteini olduğundan plazma adiponektin konsantrasyonları VKI ile ilişki gösterirler ve VKI, preeklampsi için bilinen bir risk faktörüdür (93). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında

VKI'leri benzerdi. Bu nedenle ağır preeklampitik gebelerde saptadığımız adiponektin düzeyi yüksekliği VKI ile adiponektin ilişkisine bağlanamaz. Ayrıca adiponektin seviyeleri ile VKI arasında bir korelasyon belirlemedik.

Buna karşın D'Anna ve ark. (79) erken gebelikteki hipoadiponektinemi ile preeklampsi riski arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır ve hipoadiponektineminin, gebelikle indüklenen hipertansiyon sendromlarının öngörücüsü olarak düşünülebileceğini, preeklampsinin patogenezinde yer alıyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ouyang ve ark. (94) preeklampitik hastalardaki adiponektin düzeyinin normotensif gebelerden oluşan kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğunu bulmuşlardır. Yine O'Sullivan ve ark. (88) da benzer sonuçları elde etmişlerdir. Azalmış adiponektin konsantrasyonlarının preeklampitik kadınlarda endotelial fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (95). Ayrıca hipoadiponektinemi insülin direncine katkı yapabilir ve preeklampsi ile ilişkili aterogenezi hızlandırabilir (79). Lopez-Bermejo ve ark. (96) komplikasyonsuz gebeliği olan kadınlardaki serum adiponektin konsantrasyonunun, insülin sensitivitesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu yüzden, adiponektin, gebelik sırasındaki insülin sensitivitesinin önemli bir regülatördür. Azalmış adiponektin konsantrasyonuna ilişkin alternatif bir olasılık olarak adiponektin sentezinin glukokortikoidlerdeki, sempatik aktivitedeki ve proinflamatuvar sitokinlerdeki artışla inhibe olduğu ileri sürülmektedir. Bunlar normal gebeliğin özellikleridir ancak preeklampitik kadınlarda daha da artarlar (97).

Hendler ve ark. (83) ise obez bireyler çıkarıldığında preeklampside adiponektin düzeylerinde artış olurken, ağır preeklampside, $VKI > 25 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlarda adiponektin düzeylerinin azalmış olduğunu görmelerine rağmen; preeklampitik kadınlardaki adiponektin düzeyleri ile normal gebe kadınlardaki adiponektin düzeyleri arasında fark olmadığını yayımlamışlardır.

Ağır preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde intrauterin gelişme geriliği fetüslerin %22'den fazlasında görülebilir (10,45,98). Normal gebeliklerde proliferen olan trofoblastlar desidua ve myometriumu interstisyel ve endovasküler olmak üzere iki formda işgal ederler. Preeklampsi ve HELLP sendromunda, ikincil trofoblastik gelişim yetersizdir. Böylece spiral arterlerin myometrial bölümleri reaksiyon verebilme özelliğine sahip duvar yapılarını korurlar. Plasenta gerektiği gibi gelişemez ve plasental fonksiyonlarda azalma görülebilir (45-47,99). Vakaların %2-10 kadarında plasenta dekolmanı meydana gelir (100,101). Plasental damarlarda meydana gelen bir diğer değişiklik fibrinoid nekrozdur. Bu durum spiral arterlerde tıkanmaya ve plasental infarktların oluşumuna yol açar (45). Bütün bu değişimler sonuçta fetusun erken gebelik haftalarından itibaren yetersiz intervillöz kan akımı ile yetinmek zorunda kalmasına yol açar. Adiponektin, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkisiyle bu değişikliklerin meydana gelmesinde önleyici rol oynayabilmektedir (54,60,79).

Bizim çalışmamızda hastalardaki intrauterin gelişme geriliği insidansı %50 olup ağır preeklampsi grubunda ortalama $2,5 \pm 1,8$ (2,2) hafta gelişme geriliği saptadık. Bunun sonucunda ve preeklampsi nedeniyle miadından önce doğum gerekliliği nedeniyle yenidoğan ağırlığı anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Odden ve ark. (89), gebelik süresi ve fetal ölçümlerle adiponektin düzeyi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile gebelik süresi ($r = -0,531$; $p < 0,001$), ultrasonografik fetal ölçümler ($r = -0,647$; $p < 0,001$) ve yenidoğan ağırlıkları ($r = -0,545$; $p < 0,001$) arasında ise negatif yönde korelasyonlar belirledik.

Ağır preeklampsi hastalarında fetal mortalite %3-14 olarak bildirilmektedir (102,103). Fetal mortalitenin en önemli nedeni prematüredir. Doğumda gestasyonel yaşın önemi üzerinde duran Harms ve ark. (104), ağır preeklampsili annelerden doğan çocukların neonatal

mortalitesini, çok düşük doğum ağırlığı olan neonataller ile karşılaştırdıklarında fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda fetal mortaliteyi %15 (3 vaka) olarak saptadık. Sonuçlarımız literatürden yüksekti. Bu fetusların doğum haftaları çok erkendi (25-27 hafta) ve belirgin gelişme geriliği (3-4 hafta) mevcuttu. Gebeliği fetal mortalite ile sonuçlanan ağır preeklampitik gebelerle diğer ağır preeklampitik gebelerin adiponektin seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p=0,96$).

Adiponektin ve preeklampsi ilişkisini araştıran çalışmaların hiçbirinde, preeklampside değişmesi beklenen laboratuvar bulgularıyla adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki belirtilmemiştir. Çalışmamızdaki grupların tam kan sayımları ele alındığında, ağır preeklampsi grubunda ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,003$, $p<0.03$). Bu bulgu, ağır preeklampsi grubunda proteinüri ve hipoalbuminemi nedeniyle gelişen hemokonsantrasyona bağlı olarak açıklanabilir. Adiponektin düzeyleri ile hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($r=0,372$; $p=0,018$) belirledik. Ancak hematokrit ve lökosit değerleri adiponektin ile korele değildi. Gebelik sürecinde, ilk trimesterden itibaren kan lökosit sayımında artış gözlenir. Nötrofil ve monosit sayısı nötrofil aktivasyon indeksi ve bunlara bağlı fagositik aktivite gebelikte artar (41,105). Yapılan bir çalışmada, preeklampside lökosit ve nötrofil sayısında artış olduğu ve bu artışın klinik tablonun şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (106). Bizim çalışmamızda, lökosit değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,07$). Ortalama trombosit değerleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca trombosit değerleri ile adiponektin arasında korelasyon saptamadık. Ancak trombositopeni ağır preeklampside daha sıkı (%35'e %51).

Serum üre ve kreatinin seviyeleri, gebelikte artmış glomerüler filtrasyon hızına bağlı olarak düşer. Preeklampside ise gelişen glomerüler endotelyozise bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı düşer, serum üre ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Bizim çalışmamızda, serum üre, kreatinin değerleri her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte, ağır preeklampsi grubunda, normal gebe grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.001$). Adiponektin değerleri, üre ($r=0,367$; $p=0,020$) ve kreatinin düzeyleri ($r=0,410$; $p=0,009$) ile pozitif yönde ilişkiliydi.

Sonuç olarak çalışmamızda adiponektini; preeklampsiyi belirlemede, hemoglobin, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri dışında bağımsız değişken olarak saptadık. Saptamış olduğumuz serum adiponektin düzeyindeki artışın, ağır preeklampsi patogenezinde yer alan inflamasyona cevap olarak geliştiğini düşünmekteyiz. Adiponektin, ağır preeklampsiye ilerlemeyi göstermede yararlı bir belirteç olabilir. Ancak adiponektinin preeklampsi belirteci olarak kullanılabilmesi için, preeklampsi bulguları ortaya çıkmadan başlatılan ve daha geniş hasta gruplarını dahil eden çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4; 365 (9461): 785-99. Review.
2. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr Pharm Des*. 2005; 11 (6): 749-57. Review.
3. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105 (2): 402-10. Review.
4. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, Farnot U, Bergsjö P, Bakketeig L, Lumbiganon P, Campodonico L, Al-Mazrou Y, Lindheimer M, Kramer M; World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194 (4): 921-31.
5. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar; 330 (7491): 565.
6. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1994 Mar; 83 (3): 357-61.
7. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 1408-12.

8. Chesley LC. Toxemia of pregnancy. *Am J Med Sci.* 1954 Jun; 227 (6): 683-99.
9. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001 Jan 20; 357 (9251): 209-15.
10. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23 (2): 171-89.
11. Dekker G. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study (thesis). Rotterdam: Erasmus University, 1989.
12. Readman CV, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-1594.
13. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Readman CV. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 153-160.
14. Brown MA, Bowyer L, McHugh L, Davis GK, Mangos GJ, Jones M. Twenty-four hour automated blood pressure monitoring as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Sep;185 (3): 618-22.
15. Assali NS. Toxemias of pregnancy. *Heart Bull.* 1962 Mar-Apr; 11: 36-9.
16. Kaypour F, Masomi Rad H, Ranjbar Novin N. The predictive value of serum uric acid, roll-over test, and body mass index in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Feb; 92 (2):133-4.

17. Dekker GA, Sibai BM Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul; 165 (1): 160-72. Review.
18. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug; 24 (8): 628-32.
19. Leeflang MM, Cnossen JS, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jul; 133 (1): 12-9.
20. Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20 (1): 79-87.
21. Hayashi M, Numaguchi M, Ohkubo N, Yaoi Y. Blood macrophage colony-stimulating factor and thrombin-antithrombin III complex concentrations in pregnancy and preeclampsia. *Am J Med Sci.* 1998 Apr; 315 (4): 251-7
22. Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Sep; 66 (3): 245-50.
23. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 27.
24. Rogers MS, Wang CC, Tam WH, Li CY, Chu KO, Chu CY. Oxidative stress in midpregnancy as a predictor of gestational hypertension and pre-eclampsia. *BJOG.* 2006 Sep;113 (9): 1053-9.

25. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct; 181 (4): 915-20.
26. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Sep; 78 (8): 675-80.
27. Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Jan; 83 (1): 37-45.
28. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Preeclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002 Oct; 16 (5): 365-72.
29. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002 Feb; 99 (2): 267-74.
30. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Jun; 81 (6): 540-3.
31. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow

velocimetry at 20 weeks gestation as markers for the development of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2004 Sep; 19 (3): 160-5.

32. Chaphell L, Bewley S. Preeclamptic toxemia: the role of uterine artery Doppler. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Apr; 105 (4): 379-82.
33. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Jan; 271 (1) :46-52.
34. Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31 (1): 9-11.
35. WHO/MCH: Hypertensive disorders of pregnancy, report of a WHO/MCH interregional collaborative study. Geneva 1991; p: 12-62.
36. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: s1-s22.
37. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99, 159.
38. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001; 20 (1): IX-XIV. Review.

39. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007 Apr; 109 (4): 956-66. Review.
40. Sibai BM. Thrombophilia and severe preeclampsia: time to screen and treat in future pregnancies? *Hypertension.* 2005 Dec; 46 (6): 1252-3.
41. Sibai BM. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct; 191 (4): 1061-2.
42. Serdar Z, Gür E, Develioğlu O, Colakoğullari M, Dirican M. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia. *Lipid peroxidation in preeclampsia. Pathophysiology.* 2002 Oct; 9 (1): 21.
43. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1999 Feb; 23 (1): 24-33. Review.
44. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Nov; 179 (5): 1359-75. Review.
45. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003 Jul; 69 (1): 1-7.
46. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001 Jan;5 (1): 72-3.
47. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005 feb; 192 (2): 572-9.

48. Scioscia M, Gumaa K, Kunjara S, Paine MA, Selvaggi LE, Rodeck CH, Rademacher TW. Insulin resistance in human preeclamptic placenta is mediated by serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and -2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb; 91 (2): 709-17.
49. Sierra-Laguado J, García RG, Celedon J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2007 Apr; 20 (4): 437-42.
50. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1563–1568.
51. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul; 19 5(1):40-9. Review.
52. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, Di Benedetto A. Adiponectin and insulin resistance in early and late-onset preeclampsia. *BJOG.* 2006 Nov; 113 (11): 1264-9.
53. Hayman R, Warren A, Johnson I, Baker P. The preliminary characterization of a vasoactive circulating factor(s) in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 May; 184 (6): 1196-203.
54. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules:

adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999 Dec 21-28; 100 (25): 2473-6.

55. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003 Oct 10; 278 (41): 40352-63.
56. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003 Mar 14; 278 (11): 9073-85.
57. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem*. 2002 Aug 16; 277 (33): 29359-62.
58. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 2; 257 (1): 79-83.
59. Komura N, Kihara S, Sonoda M, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Okada T, Nakagawa Y, Tamba S, Kuroda Y, Hayashi N, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Group. Clinical significance

of high-molecular weight form of adiponectin in male patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2008 Jan; 72 (1): 23-8.

60. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002 Oct 4; 277 (40): 37487-91.
61. Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem.* 2005 May 6; 280 (18): 18341-7.
62. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res.* 2004 Mar 5; 94 (4): e27-31.
63. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, Möhlig M, Pfeiffer AF, Spranger J. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes.* 2005 Sep; 54 (9): 2712-9.
64. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes.* 2006 Jan; 55 (1): 249-59.
65. Tilg H, Wolf AM. Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin Ther Targets.* 2005 Apr; 9 (2): 245-51. Review.

66. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003 Dec; 14 (6): 561-6. Review.
67. Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, Garcia-Caballero T, Casanueva FF, Dieguez C. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul; 90 (7): 4276-86.
68. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May; 86 (5): 1930-5.
69. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Jan-Feb; 13 (1): 18-23. Review.
70. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug; 86 (8): 3815-9.
71. O'Sullivan AJ, Martin A, Brown MA. Efficient fat storage in premenopausal women and in early pregnancy: a role for estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct; 86 (10): 4951-6.
72. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2005 Feb; 65 (1): 65-75.

73. Kondo E, Sugiyama T, Kusaka H, Toyoda N. Adiponectin mRNA levels in parametrial adipose tissue and serum adiponectin levels are reduced in mice during late pregnancy. *Horm Metab Res.* 2004 Jul; 36 (7): 465-9.
74. Fuglsang J, Skjaerbaek C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Ovesen P. A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy. *BJOG.* 2006 Jan; 113 (1): 110-3.
75. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002 Jul 6; 360 (9326): 57-8.
76. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001 May; 50 (5): 1126-33.
77. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Mar; 13 (2): 84-9. Review.
78. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Uchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004 Jun; 43 (6): 1318-23.
79. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Di Benedetto A, Jasonni VM. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and

subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol.* 2005 Aug; 106 (2): 340-4

80. Ramsey JE, Jamieson N, Greer IA, Sattar N. Paradoxial elevation in adiponectin. *Hypertension* 2003; 42: 891–894.
81. Kajantie E, Kaaja R, Ylikorkala O, Andersson S, Laivuori H. Adiponectin concentrations in maternal serum: elevated in preeclampsia but unrelated to insulin sensitivity. *J Soc Gynecol Investig.* 2005 Sep; 12 (6): 433-9.
82. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Feb; 290 (2): E326-33.
83. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, Cotton DB. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep; 193 (3 Pt 2): 979-83
84. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Nov; 161 (5): 1200-4.
85. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000 Sep 12; 102 (11): 1296-301.

86. Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia*. 2003 Nov; 46 (11): 1543-9.
87. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003 Sep; 42 (3): 231-4.
88. O'Sullivan AJ, Kriketos AD, Martin A, Brown MA. Serum adiponectin levels in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2006; 25 (3): 193-203.
89. Odden N, Henriksen T, Holter E, Grete Skar A, Tjude T, Morkrid L. Serum adiponectin concentration prior to clinical onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2006; 25 (2): 129-42.
90. Hirota Y, Osuga Y, Koga K, Yoshino O, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Takemura Y, Nose E, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. The expression and possible roles of chemokine CXCL11 and its receptor CXCR3 in the human endometrium. *J Immunol*. 2006 Dec 15; 177 (12): 8813-21
91. Lu DH, Yang XF, Wu YZ, Wang HZ, Huang HF, Dong M. Serum adiponectin, leptin and soluble leptin receptor in preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: 121-6.
92. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A, Sumida Y, Takamoto N, Hiramatsu Y. Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec; 195 (6): 1687-92.

93. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003 May;14 (3): 368-74.
94. Ouyang Y, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Aug; 98 (2):110-4.
95. Shinohara K, Wakatsuki A, Watanabe K, Ikenoue N, Fukaya T. Plasma adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension*. 2004 Apr; 43 (4): e17.
96. Lopez-Bermejo A, Fernandez-Real JM, Garrido E, Rovira R, Brichs R, Genaro P, Bach C, Cabrero D, Kihara S, Funahashi T, Vendrell J, Ricart W. Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant's birthweight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Nov; 61 (5): 544-52.
97. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med*. 1996 Nov 14; 335 (20): 1480-5.
98. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. *Nobel Kitabevi* 2001; 660-670.
99. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Nov; 187 (5): 1416-23. Review.

100. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1322-9.
101. Sibai M, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Eng J Med* 1998; 339: 667.
102. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Çalışkan E, Vural B. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Nov; 273 (1): 43-9.
103. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Mar; 182 (3): 607-11.
104. Harms K, Rath W, Hefting E. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol.* 1995 ;12: 1-6.
105. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 ;11 (5): 309-16.
106. Sapmaz E, Çelik A, Bulut V, İlhan F, Hanay F. Preeklampsi olgularında İnterlökin-6, CRP, nötrofil ve platelet düzeylerinin incelemesi. *Türkiye Klinikleri Jinekolojisi* 2006; 16: 218-22.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gürkan Uncu olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Candan Cengiz, Prof. Dr. Mehpere Tüfekçi, Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Osman Develioğlu, Doç. Dr. Hakan Ozan ve Uzm. Dr. Kemal Özerkan'a, tez çalışmam sırasında bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Emre Sarandöl ve ekibine, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma ve gösterdikleri büyük fedakarlık için canım eşime ve sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim AVCİ

BURSA - 2008

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Bartın'da doğdum. İlkokulu Bartın Cumhuriyet İlkokulu'nda, orta ve lise öğretimimi Bartın Lisesi'nde tamamladım. 1995 yılında başladığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2001'de mezun oldum. 2002 Nisan dönemi Tıpta uzmanlık sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi hakkı kazandım. Evliyim.