



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

PREEKLAMPSİDE PLAZMA HOMOSİSTEİN VE PARAOKSONAZ
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Oktay ALTUN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



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

PREEKLAMPSİDE PLAZMA HOMOSİSTEİN VE PARAOKSONAZ
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Oktay ALTUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Yalçın KİMYA

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	15
Bulgular	18
Tartışma ve Sonuç	26
Kaynaklar	34
Teşekkür	42
Özgeçmiş	43

ÖZET

Plazma paraoksonaz düzeyinde azalma ve hiperhomosisteinemi ile ilişkili olan endotelyal disfonksiyon, preeklampsinin temel unsurudur. Çalışmamızın amacı ağır preeklampitik gebelerde plazma homosistein ve paraoksonaz düzeylerini saptamak, homosistein ile paraoksonaz arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Mayıs 2007 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 26. gebelik haftasından büyük, eylemde olmayan 30 ağır preeklampitik ve 30 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik venöz kanlar her hangi bir ilaç vermeden önce alındı. Gruplar demografik değişkenler, kan basıncı, doğum şekli, fetal doğum ağırlığı, apgar skoru, hematolojik değerler, biyokimyasal değerler, plazma homosistein ve paraoksonaz düzeyleri açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde oranların karşılaştırılmasında ki-kare, grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Homosistein ve paraoksonaz değerleri için ROC analizinde sensitivite ve spesifitesi anlamlı olan eşik değer noktaları bulundu.

Çalışmaya dahil olan ağır preeklampitik ve kontrol grubundaki gebelerin demografik verileri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Ağır preeklampitik gebelerin ortalama plazma homosistein düzeyi ($12,7 \pm 3,703 \mu\text{mol/L}$) kontrol grubundan ($5,8140 \pm 1,250 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). ROC analizine göre homosistein ağır preeklampsiyi %98,8 doğrulukla tanımlayabiliyordu. Eşik değeri $7,23 \mu\text{mol/L}$ olarak kabul edildiğinde, homosisteinin ağır preeklampsiyi tanımlamadaki sensitivitesi %100, spesifitesi %86,7 olarak belirlendi. Ağır preeklampitik gebelerin ortalama paraoksonaz düzeyi ($183,31 \pm 16,79 \text{ U/L}$) kontrol grubundan ($428,59 \pm 66,51 \text{ U/L}$) istatistiksel anlamlı olarak düşüktü. ($p < 0,001$) ROC analizine göre paraoksonaz ağır preeklampsiyi %79,1 doğrulukla tanımlayabiliyordu. Eşik değeri $273,4 \text{ U/L}$ olarak kabul edildiğinde, bu değer in altında, paraoksonaz ağır preeklampsiyi tanımlamadaki sensitivitesi %90,

spesifitesi %60 olarak belirlendi. Homosistein düzeyi ile paraoksonaz düzeyi ($r = -0,371$; $p = 0,004$) arasında negatif yönde bir korelasyon belirlendi.

Preeklampsinin etyolojisinde, yüksek plazma homosistein düzeyi ile düşük plazma paraoksonaz düzeyi rol oynuyor olabilir. Preeklampsi etyopatogenezini anlayabilmek için geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, homosistein, paraoksonaz.

SUMMARY

Investigation of Plasma Homocysteine and Paraoxonase Levels in Preeclampsia

Endothelial dysfunction, which is associated with decreased plasma paraoxonase levels and hyperhomocysteinemia, is an essential component of preeclampsia. Aim of our study was to investigate paraoxonase levels and homocysteine levels in severe preeclamptic women and to study the relationship between homocysteine and paraoxonase.

Thirty severe preeclamptic and 30 healthy pregnant women, who were above 26th gestational week and were not in labour, attending to Uludag University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology outpatient clinic between May 2007 and May 2008 were enrolled in the study. Peripheral venous samples were collected from all women before administration of any medication. Groups were compared for demographic variables, blood pressure, route of delivery, fetal birth weight, apgar scores, hematological parameters, biochemical parameters, plasma homocysteine and plasma paraoxonase levels. For statistical analysis, chi-square test was used for comparing the ratios, t-test and Mann-Whitney U test were used for comparing groups. Cut-off values for homocysteine and paraoxonase levels were reproduced by ROC analysis.

No significant difference was seen in demographic data between the group of women with severe preeclampsia and healthy pregnant women ($p > 0,05$). The mean plasma homocysteine levels of severe preeclamptic patients was significantly higher than the control group ($12,7 \pm 3,703 \mu\text{mol/L}$, $5,8140 \pm 1,250 \mu\text{mol/L}$, respectively; $p < 0,001$). Homocysteine was found to define severe preeclampsia by using ROC analysis with 98,8% positive predictive value. When cut-off value was set to $7,23 \mu\text{mol/L}$, sensitivity and spesificity of homocysteine to detect severe preeclampsia was 100%, 86,7% ,respectively. The mean plasma paraoxonase levels of severe preeclamptic patients

(183,31 ± 16,79 U/L) was significantly lower than the control group (428,59 ± 66,51 U/L, p<0,001). Positive predictive value for paraoxonase to represent severe preeclampsia was found 79,1% by using ROC analysis. When cut-off value was taken 273,4 U/L, sensitivity and spesificity of homocysteine to detect severe preeclampsia was 90%, 60%, respectively. Homocysteine levels were found to negatively correlate with paraoxonase levels (r= -0,371; p=0,004).

High homocysteine and low paraoxonase levels may play a role in the pathogenesis of preeclampsia. We believe that further investigations with large series are needed to understand etyopathogenesis of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, homocysteine, paraoxonase.

GİRİŞ

Preeklampsi, fetoplasental üniteyi ve anneyi etkileyen, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve proteinüri ile seyreden bir durumdur. Preeklampsi fetüs ve anne için önemli risklerle ilişkili olup; fetüste intrauterin gelişme geriliği, ölüm ve prematüriteye, annede ise endotelial hasara bağlı eklampsi, renal yetmezlik, pulmoner ödem, inme ve ölüme sebep olabilmektedir (1).

De Lee'nin 1930'lu yıllarda Chicago'da yaptırdığı doğum hastanesinin önünde, mesleğimizde kilometre taşı olmuş olan kişilerin, plakette bulunmuş bir anıt vardır. De Lee'nin, preeklampsinin etyolojisini açıklayacak kişinin adının yazılması için boş bıraktığı plaket günümüzde hala boştur.

Preeklampsinin patofizyolojisinin, her aşamasının birbirini doğuran, henüz tam olarak çözülememiş bir problemler kaskadı olduğu düşünülür. Preeklampsinin etyolojisindeki başlangıç nedenin düzensiz bir trofoblast işgali olduğu düşünülmektedir. Ancak, plasenta gelişiminin erken dönemde bozulmasının sebep olduğunu gösteren kanıtlar hala mevcut değildir. Ayrıca, hipoksi ve apoptosis gibi etmenlerin rolü de henüz belirli değildir. Hastalığın ileri aşamasında azalmış uterin perfüzyonunun ortaya çıkmasına rağmen, bunun hastalığın ortaya çıkmasıyla ilişkisi açık değildir (2).

Ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biri olan preeklampsi ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebeliklerin yaklaşık %3–14'ünde görülür (3–5).

Etyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için günümüzde etkili bir primer koruma yöntemi yoktur. Son yıllardaki araştırmalar, preeklampsi için bazı risk faktörlerini belirlemiştir. Bu risk faktörlerinin değiştirilmesi, preeklampsi sıklığını azaltabilir (6). Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir(7).

Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patogeneğinde önemli bir yer tuttuğu düşünölmektedir (8). Preeklampitik hastalardaki plasental vasköler değişikliklerin, aterosklerotik hastalardaki vasköler değişikliklerle benzerlik gösterdiği saptanmıştır (9).

Endotel disfonksiyonu ile seyreden tıkaçıcı vasköler hastalıklar ve aterosklerozis gibi durumlarda, plazma homosistein düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (10). Homosistein, metionin metabolizması esnasında oluşan, yapısında sülfür bulunduran bir aminoasittir. Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarının önemli rol oynaması nedeniyle, son zamanlarda homosistein ile preeklampsi ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Homosistein düzeyinin artmış olduğu olgularda preeklampsinin daha sık grüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (11–14). Hiperhomosisteinemi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(10).

İnsan plazma paraoksonaz enzimi 1 (PON1) yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünölen bir enzimdir. Serum PON1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) fosfolipidlerini oksidasyona karşı korumada önemli olduğu ilk olarak 1991 yılında Mackness ve arkadaşları(ark.) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (15). Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte bulunmasının HDL'nin antiaterojenik etkilerine önemli katkısı vardır.

Kerkeni ve ark. (16) yaptıkları bir çalışmada yüksek homosistein düzeyi ve düşük PON1 aktivitesinin aterosklerozise yol açabileceğini saptamışlardır.

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda PON1 aktivitesi preeklampitik gebelerde, normotansif gebelere göre daha düşük bulunmuştur (17, 18).

Homosisteinin endotelyal hasara yol açtığı, moleköler düzeydeki muhtemel mekanizma; homosisteinin metionil tRNA sentaz ile homosistein tiolaktone dönüşmesi ile oluşur (19). Homosistein tiolaktone, proteinlerdeki lizin rezidüleriyle reaksiyona girer ve böylece proteinlerin yapısal ve fizyolojik aktivitesini hasara uğratarak vasköler hasara yol açar (20–22). Bu vasköler

hasara yol açan homosistein thiolakton'u, PON1 hidroliz eder ve etkisiz hale getirir (23). PON1'in aktivitesinin azalması, homosisteinin endotele olan kötü etkisinin artmasına yol açar (16).

Biz de çalışmamızda; ağır preeklampsi tanılı hastalarda, maternal plazma homosistein ve paraoksonaz düzeylerini araştırdık.

Gebelik ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, tüm gebeliklerde %12–22 (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG] 2002) sıklıkla görülür. Hipertansif bozukluklar gebelikte en sık görülen komplikasyon olup, maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak artırır (24).

Gebelikteki hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılmıştır (25, 26).

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi – Eklampsi
3. Kronik hipertansiyon
4. Süperempoze preeklampsi

Preeklampsi

Tanım ve Sınıflama

Preeklampsi obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal–fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Tüm gebeliklerin %3–14'ünde görülür. Perinatal ölümlerin yaklaşık %20–25'i preeklampsi nedeniyle olmaktadır (1). Preeklampsi gebeliğe spesifik, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Klasik tanı triadı; 20. gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Renal hastalık, kronik hipertansiyon, trofoblastik hastalık gibi durumlarda daha erken de ortaya çıkabilir. Ancak ödem, normal gebeliklerde de görülebildiğinden son yıllarda tanı kriteri olarak sayılmamaktadır (27).Günümüzde preeklampsi için tanı kriterleri; hipertansiyon ve proteinüridir.

Hipertansiyon; gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal iken, 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve diastolik kan basıncının 90 mm Hg veya üzerinde olması durumudur.

Proteinüri; 6 saat ara ile alınan idrar örneklerinde en az iki kez 1+ ya da 2+ proteinin çıkması durumunda ya da 24 saatlik idrarda 300 mg/L'den fazla protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir.

Ödem; ekstremitelerde ve yüzde sıvı toplanması ile karakterizedir. On iki saatlik yatak istirahatinden sonra sadece pretibial ödem olması (+), tüm alt ekstremitelerde ödem olması (++), karın cildinde ve yüzde ödem olması (+++) ve anazarka tarzında ödem olması (++++) ödem olarak adlandırılır.

Preeklampsi; klinik seyrine göre, hafif ve ağır olarak ikiye ayrılır. Preeklampsi olgularının yaklaşık %15 kadarı ağır preeklampsi olarak görülür. Ağır preeklampsi tanı kriterleri Tablo–1'de görülmektedir (28).

Tablo–1: Ağır preeklampsi tanı kriterleri.

-
- Sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzerinde, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzerinde olması
 - Proteinürinin 24 saatlik idrarda 2 gr ve üzerinde veya rastgele alınmış idrar örneğinde 3+ ve üzerinde proteinüri olması
 - Artmış serum kreatinin değeri (>1.2 mg/l olması)
 - Trombositopeninin varlığı (<100.000/m³) ve/veya mikroanjyopatik hemolitik anemi varlığı (LDH değerinin artması)
 - Tekrarlayan baş ağrısı veya serebral ya da görsel rahatsızlıklar
 - Kalıcı epigastrik ağrı
-

LDH: Laktik asit dehidrogenaz

Epidemiyoloji

Gebelerde hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda, farklı oranlarda görülmektedir. Preeklampsi için predispozan faktörler tablo–2'de görülmektedir (29–31). Preeklampsi genel olarak genç ve primigravidlerin hastalığıdır.

Tablo–2: Preeklampsia için predispozitif faktörler.

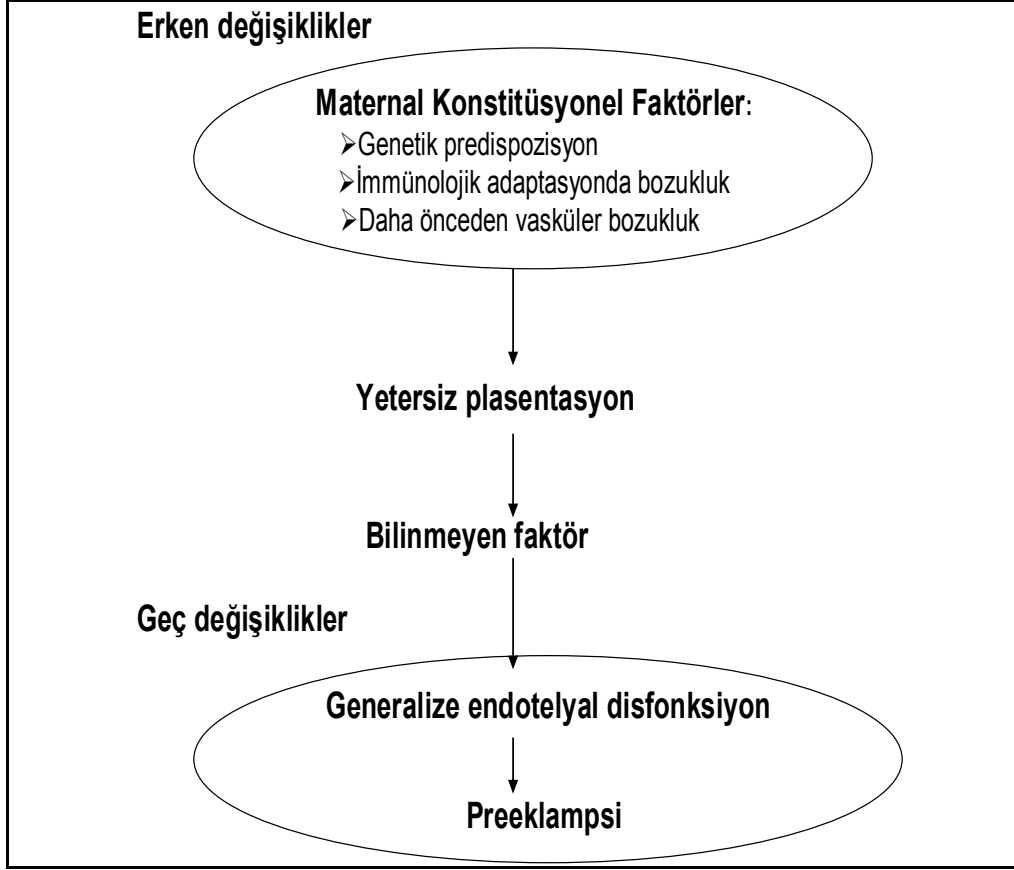
-
- Nulliparite
 - Siyah ırk
 - Anne yaşının 20'nin altı, 35'in üzerinde olması
 - Düşük sosyo–ekonomik düzey
 - Çoğul gebelikler
 - Gestasyonel trofoblastik hastalıklar
 - Birinci derece akrabalarda preeklampsia öyküsünün varlığı
 - Geçirilmiş preeklampsia varlığı
 - Kronik hipertansiyon, diyabet, renal hastalık, kollojen doku hastalıkları
 - Artmış vücut kitle indeksi
 - Herediter trombofil
-

Etyoloji ve Patofizyoloji

Günümüzde preeklampsinin etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak etiopatogenezde; bozulmuş prostaglandin I2 (PGI2) / tromboksan (TXA2) dengesi, oksijen serbest radikallerinin artması, nitrik oksit (NO) metabolizmasının bozulması, homosistein düzeyinin artması ve trombofilinin varlığı ve kalsiyum metabolizması bozukluğu gibi faktörlerin başlattığı maternal vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır(29, 32). Endotel disfonksiyonu ile preeklampsideki multisistemik tutulumu açıklamak mümkün olabilmektedir. Bu görüş, ilk olarak Valhard tarafından 1918'de öne sürülmüş ve günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından desteklenmiştir (33, 34).

Preeklampsideki bozuklukların ana sebeplerinin immünolojik ya da genetik kökenli olması muhtemeldir. Preeklampsinin, kadınların ilk eşinden olan ilk gebeliklerinde ve HLA–A ve HLA–B antijenleri için homozigot olan gebelerde daha sık görülmesi immünolojik teoriyi, bazı ailelerde preeklampsisiye daha sık rastlanması ise genetik teoriyi desteklemektedir (35, 36). Chesley ve ark. (37) hastalığın genetik temelini öne sürmüşler ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte; multifaktöryel kalıtımın göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir.

Preeklampsinin doğumdan sonra dramatik olarak düzelmesi tüm dikkatleri plasenta, membranlar ve fetüs üzerine çekmiştir. Plasenta oluşumu sırasında, maternal vasküler cevaptaki yetersizliğin, preeklampsi gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Plasenta oluşumuna maternal vasküler cevap, spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Böylece spiral arterler utero–plasental arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde görülür ve spiral arterlerin desidual segmentteki 1/3'lük kısmında trofoblastik invazyon gelişir. İkinci evre ise ikinci trimesterde görülür ve uterus iç miyometrial segmentteki spiral arterlerde trofoblastik invazyon gelişir. Bu durum vasküler direncin düşmesine ve yüksek kan akımına neden olur. Normal gebelikte görülen bu durum preeklampside yetersizdir. Birçok morfoloji çalışmasında, preeklamptik hastalarda plasentasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu yetersizliğe trofoblastların spiral arter invazyonunu engelleyen bir problemin neden olduğu düşünülmektedir (38,39). Bu yetersizlik hem miyometrial invazyonda hem de spiral arterlerin modifikasyonunda kendini gösterir. Tüm bunlara bağlı olarak utero–plasental arterlerin lümeni daralır, intimadaki aterosiz ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır. Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intra uterin gelişme geriliği (İUGG)'nin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (40). Şekil–1'de preeklampsinin patofizyolojisi özetlenmiştir.



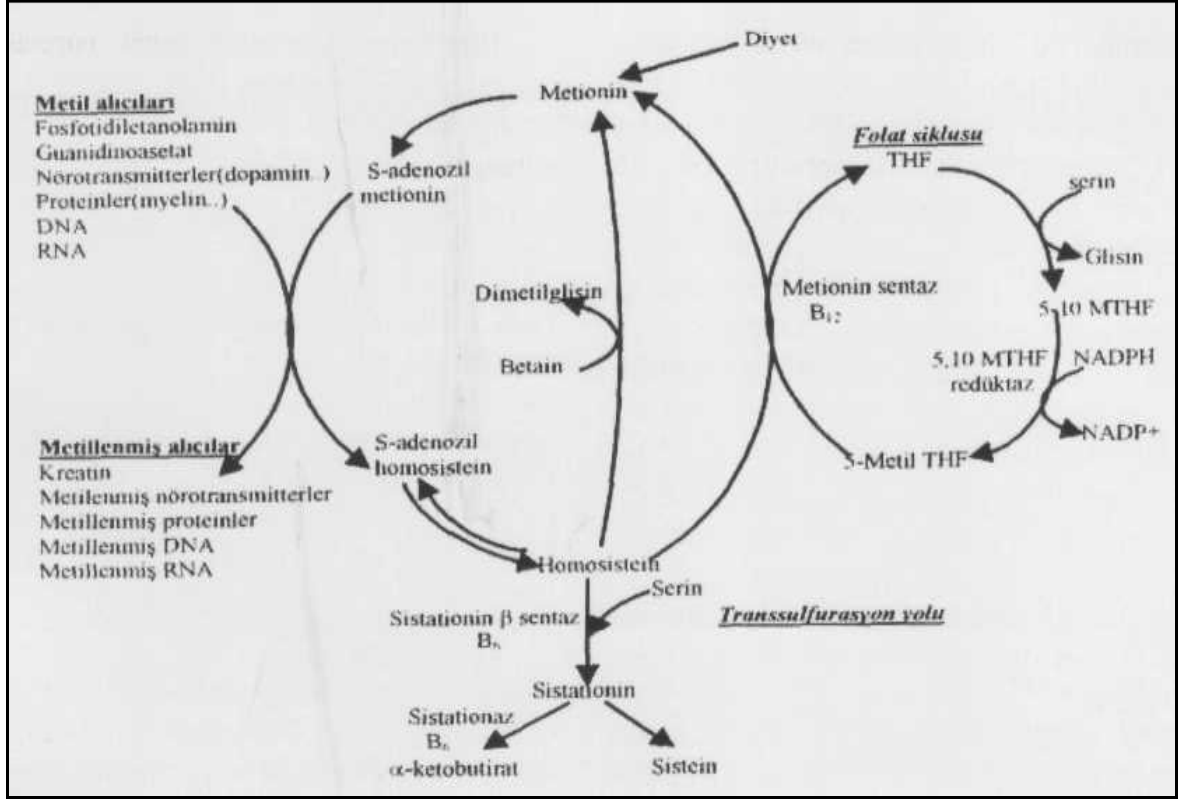
Şekil-1: Preeklampsinin patofizyolojisi.

Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Utero-plasental iskemi, preeklampsi gelişiminde temel noktadır ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir. Utero-plasental iskemi, sistemik dolaşıma toksinlerin salınmasına, bu toksinlerde yaygın endotel disfonksiyonuna neden olur. Toksinlerin kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidler sorumlu tutulmaktadır. Spiral arterlerdeki yetersiz endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelyal hücre disfonksiyonu, etyolojisinin hala bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir. Tüm bu değişikliklerin net etkisi; plasental iskemi, hipoksik-iskemik harabiyet, arteriyel konstriksiyon ve neticede gelişen hipertansiyon ve fetal gelişme geriliğidir (33, 41, 42).

Homosistein

Homosistein sülfür içeren bir aminoasittir. Hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Metiyonin, diyetle alım şeklinde endojen proteinlerin bozulması ile homosisteinin remetilasyonu ile elde edilir. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonyum bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir (43–47). SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla kopararak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (43).

Homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Transsülfürasyon yolunda vitamin B6 bağımlı olan sistationin β sentetaz enzimi (CBS) (48); remetilasyon yolunun kısa yolunda betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi; uzun yolunda ise metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi etkilidir (45). B12 vitamini (kobalamin) metionin sentetaz için esansiyel bir kofaktördür. N5-metil-tetrahidrofolat bu reaksiyonda metil donörü olarak görev yapar. N5, N10-metiltetrahidrofolat redüktaz (N5, N10 MTHF redüktaz) ise remetilasyon işleminde katalizördür. Ortamda fazla metionin bulunduğu veya sistein sentezi gerektiğinde homosistein, B6 vitaminine bağlı sistationin beta sentetazın katalizlediği reaksiyonda sistationin oluşturmak üzere serin ile birleşir. Sistationin daha sonra sisteine hidrolize olur. Sistein ya glutationa bağlanır veya sülfata metabolize olarak idrarla atılır (48). Homosistein metabolizması Şekil-2'de ana hatları ile görülmektedir.

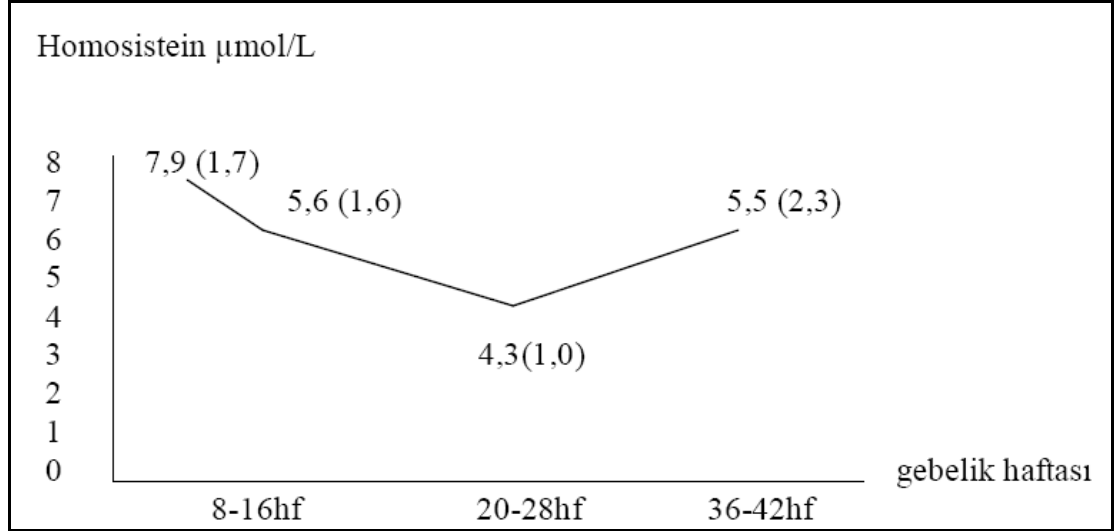


Şekil-2: Homosistein metabolizması (48).

Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolaktan halinde bulunur. Plazma homosistein konsantrasyonu yaş ve cinsiyetle yakın ilişkilidir. Yaşa bağlı olarak plazma homosistein seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 µmol/L daha yüksek olabilir (44).

Gebelikte homosistein düzeylerindeki değişim şekil-3'de gösterilmektedir (49). Genel olarak gebelikte homosistein düzeyinde %50 azalma izlenir (50). Gebelikte albümin azalması, vit B12 ve folat düzeylerinin düşmesi, fizyolojik hemodilüsyon, karaciğer ve böbrek enzimlerinin aktivasyonu, maternal homosisteinin fetus tarafından kullanılması buna sebep olarak gösterilmiştir (51). Nelen ve ark. (52), yaptıkları çalışmada hiperhomosisteinemiye habitual abortus ve intra uterin fetal ölüm için risk

faktörü olarak saptamışlardır. Vries ve ark. (53) intrauterine büyüme kısıtlılığı olgularında hiperhomosisteinemi saptamışlardır. Alfrevik ve ark. (54) hiperhomosisteinemi insidansını, ağır preeklampsi–eklapmpside 3.7 kat, intrauterin büyüme kısıtlılığında 5.9 kat ve intrauterin fetal ölümdede 5.3 kat fazla gözlemlemişlerdir.



Şekil-3: Gebelikte homosistein değerleri (ortalama ve standart sapma) (49).

Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri

Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, normal değerler 5–15 µmol/L olarak kabul edilmekte, 16 µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (55). Homosisteinin yüksekliği, trombozis, inme, miyokard infarktüsü ve kronik renal yetersizlik için önemli bir risk faktörüdür (47, 56–58). Yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyinin orta derecede artışlarının; serebral, koroner ve periferik damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır (59). Yine hiperhomosisteinemi ile hipertroidi, Helicobacter pylori enfeksiyonu, kronik gastrit, orak hücre anemisi ve çeşitli kanser tipleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur (60). Homosistein düzeylerini etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur:

1. Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar (CBS eksikliği, MTHFR eksikliği)

2. Kronik Hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, lenfoblastik lösemi, diyabet)
3. Vitamin Yetersizliği ve Beslenme Bozuklukları (vitamin B12, folat, vitamin B6)
4. Kişisel Özellikler (ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, menopoz)
5. İlaçlar (metotreksat, fenitoin ve karbamazepin)

Homosistein metabolizması için koenzim görevi yapan ve besinle alınan vitamin B12, vitamin B6 ve folat eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir (43).

Hiperhomosisteinemi ve Etkileri

Homosisteinik asit gibi homosistein metabolitleri, hücre içi Ca^{+2} artışı ve proapoptotik proteinlerin aktivasyonu ile apoptoza neden olur. Bu nedenle homosistein düzeyinin artması, nörodejeneratif etkiler için potansiyel bir kaynak olmaktadır (47).

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel disfonksiyonuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosisteinin, faktör V, X ve XII'nin aktivitesini artırdığı, protein C aktivasyonunu baskıladığı, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirdiği ve protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırdığı ile ilgili çalışmalar vardır (61).

Homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır. Homosistein, plazmada okside olurken reaktif oksijen ürünleri oluşturarak lipid peroksidasyonunu başlatır (59).

Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için nitrik oksit (NO) salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna yol açarak endotelial NO sentaz salınımını azaltır. Endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (61).

Hiperhomosisteinemisinin etkilediği birçok aterosjenik mekanizma vardır. Bunlar; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima

tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, tromboksan sentezinin aktivasyonu ve homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artmasıdır.

Bir çalışmada homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 4 µmol/L'lik artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.4 kat arttırdığı ileri sürülmüştür (62).

Bir metaanalizde, araştırmaların çoğunun heterojen olduğu ve homosisteinin düşünüldüğü gibi kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı fakat sağlıklı yaşamın bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (63).

Paraoksonaz

İnsan serum paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir.

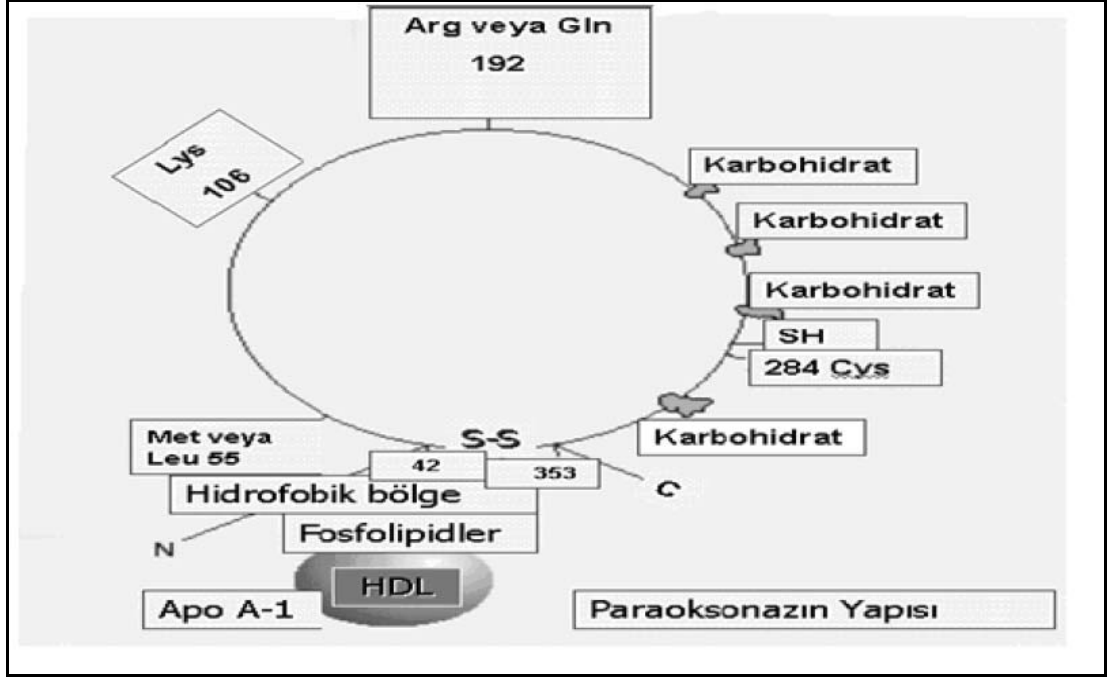
Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksit (H₂O₂)'i %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (64, 65).

Paraoksonaz enzim aktivitesinin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (66–70).

Yapısı

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43–45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (64, 71–73). Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir (74).

Paraoksonaz enziminin yapısı şekil-4'de özetlenmiştir (75). Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır (76, 77).



Şekil-4: Paraoksonazın yapısı (75).

Paraoksonaz enzimi 354 aminoasit içeren glikoprotein yapılı bir enzimdir. Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21–22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür (71, 78, 79).

Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (71, 80). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder (81, 82). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (83).

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder (71). Paraoksonaz, 3 tane sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi

disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyondaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur. Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (64, 71, 84, 85).

Üç sistein rezidüsünün varlığı PON1'in serin esterazların katalitik merkezlerinde serin amino asitleri yerine nükleofilik sistein amino asitlerini kullanan bir sistein esteraz olduğu hipotezini destekler (79).

Paraoksonaz aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir (66, 86, 87).

Paraoksonaz enzimi parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir (68, 71). Paraoksonaz enzim aktivitesi – 20°C'de 1 yıl stabildir. Gebelikte ise PON düzeyleri 1. trimesterden, 3. trimestere doğru azalır (88).

Fonksiyonları

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir (71, 81, 84, 85, 89). Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (90).

HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL-K'nin ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (90–92).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Mayıs 2007–Mayıs 2008 tarihleri arasında üçüncü trimesterde (26. gebelik haftasının üzerinde), başvuran 30 ağır preeklampitik ve 30 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 60 gebe üzerinde yapılmıştır. Ağır preeklampitik gebeler çalışma grubu, sağlıklı gebeler de kontrol grubu olarak sınıflandırıldı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerden venöz kan alınarak maternal plazma homosistein ve paraoksonaz (PON1) düzeyine bakıldı. Kan alınırken, çalışmaya alınan tüm gebelerde doğum eylemi başlamamıştı.

Çalışma grubunu oluşturan 30 gebede ağır preeklampsi tanısı, 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 (24, 28).

Kan basıncı 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 (24). On dakikalık aralıklarla, dinlenmeden sonra ölçülen 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 mevcut gebeliğinde veya önceki gebeliklerinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş olan, sistemik hastalığı ve/ veya gestasyonel diabetes mellitusu olmayan, normotansif, gebeliklerinin son trimesterinde bulunan herhangi bir obstetrik problemi olmayan gebelerden seçildi.

Kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, bağı dokusu hastalığı, kronik böbrek hastalığı, tiroid

hastalığı, kalp yetmezliği olanlar, aspirin, warfarin, antihipertansif, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotik kullananlar, sigara içenler, intrauterin gelişme geriliği olan fetüs taşıyan gebeler, HELLP sendromlu gebeler ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm gebelerden spot idrar tahlili istenerek enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm gebelerden önceki gebelik anamnezi, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisi, geçirilmiş operasyon varlığını içeren gebelik ve özgeçmiş anamnezi alındı. Genel fizik muayene ve fetal kalp monitorizasyonunu takiben ultrasonografik olarak fetal ölçümler, plasenta lokalizasyonu, prezentasyon bakıldı. Gebelik yaş tayininde ultrasonografi bulguları ile verifiye edilmiş olan son adet tarihi esas alındı. Tüm gebelerden, 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. Gebeliğin sonlandırılmasına karar verilen gebeler; eylem süresi boyunca sürekli elektronik monitorizasyon ve kontraksiyon takibinde izlendi.

Homosistein Düzeyi Ölçümü

Hastalardan venöz kan örneği başvuru anında antekübital venden standart biyokimya tüplerine 10 cc alındı. Örnekler 3000 RPM'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma ayrılarak –20 derecede analiz edilene kadar saklandı. Plazma homosistein düzeyi analizi Bio–tek Quant Üniversal Microplate Reader cihazı AXSYM (Abbott) Abbott Homosistein Kiti kullanılarak Macro ELİSA (Enzym Linked İmmunosorbent Assay) yöntemi ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

Paraoksonaz Düzeyi Ölçümü

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü, Eckerson ve ark. (93) yaptıkları gibi spektrofotometrik yöntemle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

İstatiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 paket programı kullanıldı.

Sürekli değer alan değişkenler, ortalama±st. hata, kesikli değer alan değişkenler, sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Sürekli değer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kesikli değer alan kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare ve Fisherin kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek için korelasyon analizi yapılmış ve Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Homosistein ve paraoksonaz değişkenleri için kesim değeri, eğri altındaki alan, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesaplanması için ROC analizi yapılmıştır. Gruplar arasında ve grupların kendi içerisinde paraoksonaz ve homosistein düzeyleri için pearson korelasyon analizi yapıldı ve r değeri hesaplandı. Çalışmada $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ağır preeklampitik hastaların ortalama yaşı 29.07 ± 1.14 , kontrol grubunun ise 28.23 ± 0.96 olarak belirlendi. Yaş ve diğer demografik değişkenler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo–3).

Tablo–3: Grupların demografik özellikleri.

PARAMETRELER	Ağır Preeklampsi n=30) Ort. \pm SD	Kontrol (n=30) Ort. \pm SD	p
Yaş	29.07 ± 1.14	28.23 ± 0.96	$>0.05^{**}$
Gravidite	2.07 ± 0.33	2.4 ± 0.35	$>0.05^*$
Parite	0.73 ± 0.24	0.83 ± 0.21	$>0.05^*$
Abortus	0.33 ± 0.13	0.6 ± 0.19	$>0.05^*$
Yaşayan	0.7 ± 0.25	0.77 ± 0.19	$>0.05^*$

* Mann–Whitney U–testi, ** Student t test

Ağır preeklampitik hastaların vücut kütle indeksi (VKİ) (29.63 ± 0.53 kg/m^2) ile kontrol grubu (28.34 ± 0.72 kg/m^2) arasında da istatistiksel anlamlı bir fark belirlenemedi ($p>0.05$).

Ağır preeklampitik hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arter kan basınçları beklendiği gibi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$) (Tablo–4).

Tablo–4: Grupların sistolik, diyastolik ve ortalama arter kan basınçları.

PARAMETRELER	Ağır Preeklampsi (n=30) Ort. ± SD	Kontrol (n=30) Ort. ± SD	p
Sistolik KB (mmHg)	170.67 ± 23	113.83 ± 15.1	<0.001*
Diyastolik KB (mmHg)	111.33 ± 17.8	73 ± 14.5	<0.001*
Ortalama Arter KB (mmHg)	130.42 ± 15.4	86.58 ± 13.9	<0.001**

* Mann–Whitney U–testi , **Student t test, KB: Kan basıncı.

Kontrol grubundaki gebelerin son adet tarihlerine göre hesaplanan gebelik süreleri 38.79 ± 0.27 hafta, ağır preeklampitik gebelerdeki gebelik süreleri 34.05 ± 0.59 hafta olarak saptandı. Gebelik süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo–5).

Ağır preeklampitik gebelerde, bebeklerin doğum ağırlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo–5). Yine 1. ve 5. dakika Apgar skorları ise ağır preeklampitik gebelerde anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo–5).

Ağır preeklampitik gebelerden 19’u (%63.3), kontrol grubundakilerin ise 16 ‘sı (%53.3) sezaryen ile doğum yaptı (pearson ki–kare; $p > 0.05$). Her iki grupta da fetal kayıp yoktu.

Laboratuvar değerleri açısından değerlendirildiğinde, ağır preeklampitik gebelerde belirgin bir hemokonsantrasyon gözlenirken, lökosit veya trombosit değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo–6).

Tablo–5: Gruplarda gebelik süreleri, doğum ağırlıkları ve Apgar skorları.

PARAMETRELER	Ağır Preeklampsi (n=30) Ort. ± SD	Kontrol (n=30) Ort. ± SD	p**
Gebelik süresi (hafta)	34.05 ± 0.59	38.79 ± 0.27	<0.001**
Doğum ağırlığı (gram)	1974 ± 154	3288 ± 97.4	<0.001*
Apgar 1. Dakika	5.23 ± 0.46	8.53 ± 0.22	<0.001*
Apgar 5.dakika	7.27 ± 0.39	9.8 ± 0.11	<0.001*

* Mann–Whitney U–testi

** Student t test

Tablo–6: Grupların hemogram değerleri.

PARAMETRELER	Ağır Preeklampsi (n=30) Ort. ± SD	Kontrol (n=30) Ort. ± SD	p*
Hemoglobin(g/dl)	13.05 ± 0.28	12.15 ± 0.22	0.005
Hematokrit (%)	38.63 ±0.88	36.18 ± 0.64	0.029
Lökosit (/mm ³)	11.651 ± 665.96	11.010 ± 481.46	>0.05
Trombosit(/mm ³)	189.010 ± 107.871	226.200 ± 11.788	>0.05

* Mann–Whitney U–testi

Ortalama trombosit sayıları iki grup arasında fark göstermese de, kontrol grubunda iki (%6.6) gebeye karşın ağır preeklampitik gebelerin yedisinde (%23.3) trombositopeni saptandı (ki–kare; p>0.05).

Ağır preeklampitik gebelerin ortalama üre, ürik asit ve kreatinin değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (Tablo–7).

Ağır preeklampitik gebelerin tümü proteinürikti. Bu grupta Esbach yöntemi ile tanımlanan günlük ortalama proteinüri 3.22 ± 0.24 gr, ortalama kreatin klerensi 101.13 ± 6.13 olarak saptandı.

Tablo–7: Gruplarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri.

PARAMETRELER	Ağır Preeklampsi (n=30) Ort. ± SD	Kontrol (n=30) Ort. ± SD	p*
Üre(mg/dl)	28.57 ± 1.58	17.05 ± 1.06	<0.001
Kreatinin(mg/dl)	0.85 ± 0.03	0.68 ± 0.03	<0.001
Ürik asit(mg/dl)	6.01 ± 0.17	3.69 ± 0.12	<0.001
AST(U/mL)	94.7 ± 35.39	20.97 ± 1.26	<0.001
ALT(U/mL)	62.83± 19.26	16.1 ± 1.44	<0.003

* Mann–Whitney U–testi

Ağır preeklampitik gebelerin ortalama AST ve ALT değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo–7).

Grupların ortalama serum elektrolit ve LDH düzeyleri Tablo 8’de verilmiştir. Ortalama serum sodyum ve potasyum değerlerine göre gruplar karşılaştırıldığında, ağır preeklampitik gebelerin ortalama serum sodyum düzeyi anlamlı olarak düşük, ortalama serum potasyum düzeyi ise anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.001; p=0.013). Ağır preeklampitik gebelerin ortalama serum kalsiyum değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p<0.001). Ağır preeklampitik gebelerin ortalama serum LDH düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001).

Tablo–8: Grupların serum elektrolit ve LDH düzeyleri.

PARAMETRELER	Ağır Preeklampsi (n=30) Ort. ± SD	Kontrol (n=30) Ort. ± SD	p*
SODYUM (mEq/L)	132.63 ± 0.59	135.6 ± 0.57	<0.001
POTASYUM (mEq/L)	4.17 ± 0.1	3.87 ± 0.06	0.013
KALSİYUM (mEq/L)	7.95 ± 0.08	8.93 ± 0.09	<0.001
LDH (IU/dl)	357± 20.66	256.3 ± 8.74	<0.001

* Mann–Whitney U–testi

Ağır preeklampitik gebelerin ortalama homosistein d¼zeyi (12.7 ± 3.703 $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubundan (5.8140 ± 1.250 $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı d¼zeyde y¼ksekti ($p < 0.001$) (Tablo–9).

Tablo–9: Grupların serum homosistein ve paraoksonaz d¼zeyleri.

PARAMETRELER	Ağır Preeklampsi (n=30) Ort. \pm SD	Kontrol (n=30) Ort. \pm SD	p*
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	12.7 ± 3.703	5.8140 ± 1.250	< 0.001
Paraoksonaz(U/L)	183.31 ± 16.79	428.59 ± 66.51	< 0.001

* Mann–Whitney U–testi

ROC analizine g¼re homosistein ağır preeklampsiyi %98.8 doğrulukla tanımlayabiliyordu (Şekil–5). Eşik değeri 7.23 $\mu\text{mol/L}$ olarak kabul edildiğinde, homosisteinin ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki sensitivitesi %100, spesifisitesi %86.7 olarak belirlendi. Bu eşik değerde homosistein 60 olgudan 56’sini (%93.3) doğru olarak tanımlayabiliyordu (Şekil–5, Tablo–10).

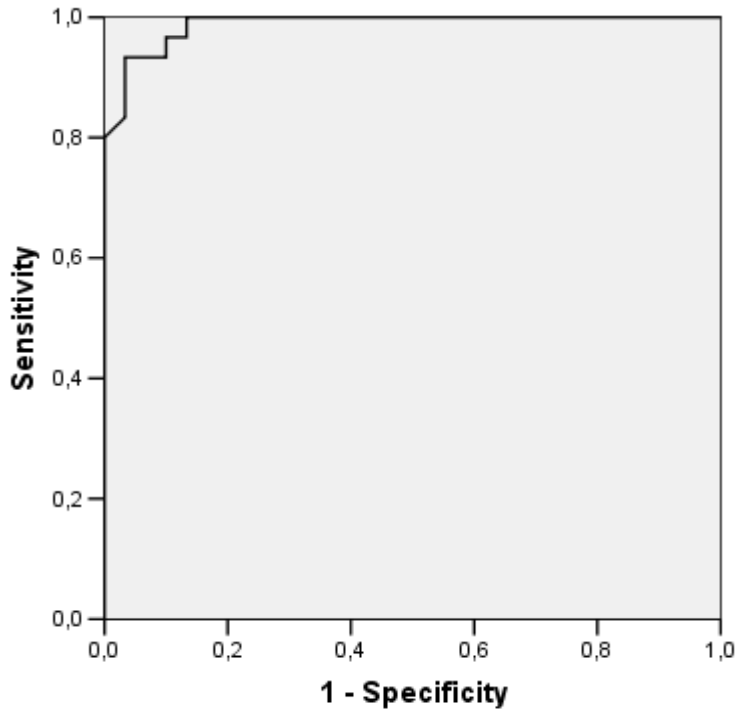
Ağır preeklampitik gebelerin ortalama paraoksonaz d¼zeyi (183.31 ± 16.79 U/L) kontrol grubundan (428.59 ± 66.51 U/L) istatistiksel olarak anlamlı d¼zeyde d¼ş¼kt¼ ($p < 0.001$) (Tablo–9).

ROC analizine g¼re paraoksonaz ağır preeklampsiyi %79.1 doğrulukla tanımlayabiliyordu (Şekil– 6). Eşik değerleri 273.4 U/L olarak kabul edildiğinde, bu değerin altında, paraoksonaz ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki sensitivitesi %90, spesifisitesi %60 olarak belirlendi. Bu eşik değerde homosistein 60 olgudan 45’ini (%75) doğru olarak tanımlayabiliyordu (Şekil–6, Tablo–11).

Tablo–10: Eşik değeri 7,23 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındığında homosisteinin ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki değeri

Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Ağır Preeklampsi (n)	Kontrol (n)
$\geq 7,23$	30	26
$< 7,23$	0	4

Sensitivite = %100 (30/30), Spesifisite = %86,7 (26/30)

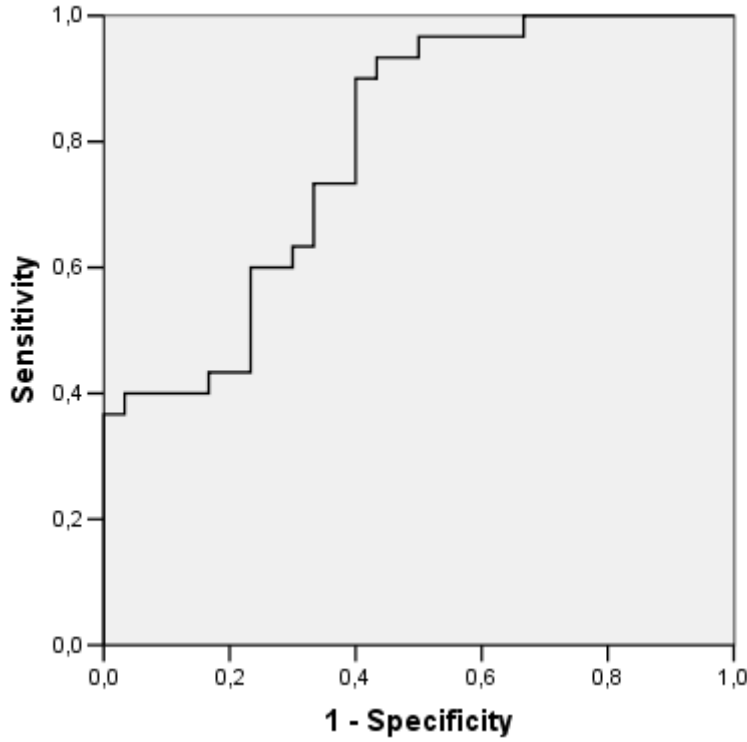


Şekil–5: Ağır preeklamptik gebeleri belirlemede homosisteinin ROC değeri (AUC=0,988 [SE=0,009], AUC: area under the curve, SE: standard error).

Tablo–11: Eşik değeri 273,4 U/L olarak alındığında paraoksonazın ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki değeri.

Paraoksonaz (U/L)	Ağır Preeklampsi (n)	Kontrol (n)
$< 273,4$	27	18
$\geq 273,4$	3	12

Sensitivite = %90 (27/30), Spesifisite = %60 (18/30).



Şekil-6: Ağır preeklamptik gebeleri belirlemede paraoksonazın ROC değeri (AUC=0.791 [SE=0.057], AUC: area under the curve, SE: standard error).

Homosistein düzeyi ile gebelik süresi arasında negatif yönde bir korelasyon belirlendi ($r = -0.527$; $p=0.00$). Her iki grup kendi içerisinde araştırıldığında homosistein düzeylerinin, gebelik süresiyle değişmediği saptandı (ağır preeklamptik grup $p=0.813$; kontrol grubu $p=0.982$).

Paraoksonaz düzeyi ile gebelik süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptadık ($r=0.309$; $p=0.016$). Her iki grup kendi içerisinde araştırıldığında paraoksonaz düzeylerinin, gebelik süresiyle değişmediği saptandı (ağır preeklamptik grup $p=0.694$; kontrol grubu $p=0.607$).

Homosistein düzeyleri ile ortalama arter basıncı ($r=0.891$; $p<0.001$), sistolik ($r=0.889$; $p<0.001$) ve diyastolik kan basınçları ($r=0.322$; $p=0.012$) arasında pozitif yönde korelasyon belirlendi.

Hematokrit, lökosit, trombosit, AST ve ALT değerleri de homosistein ve paraoksonaz ile, her iki gebe grubuyla bir korelasyon göstermiyordu.

Homosistein düzeyleri ile hemoglobin ($r=0.372$; $p=0.018$), üre ($r=0.593$; $p=0.000$), kreatinin ($r=0.477$; $p=0.000$), ürik asit ($r=0.783$; $p=0.000$),

laktat dehidrogenaz ($r=0.443$ $p=0.000$) değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon belirlendi.

Sadece ağır preeklampatik gebe grubu için ele alındığında, homosistein ve paraoksonaz ile proteinüri miktarı arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi ($r=0.204$, $p=0.279$; $r=0.248$, $p=0.187$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

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. Daha önce preeklampitik gebelerde plazma homosistein ve paraoksonaz düzeyleri birlikte çalışılmadığı için, çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda kontrol grubundaki gebelerin son adet tarihlerine göre hesaplanan ortalama gebelik süreleri 38.79 ± 0.27 hafta, ağır preeklampitik gebelerdeki ortalama gebelik süreleri 34.05 ± 0.59 hafta olarak saptandı. Gebelik süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Bu bulgu literatürdeki çalışmalarla benzerdi (94–97).

Çalışmamızda, gebelik süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması, çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak görülebilir. Bunun için, her iki grupta gebelik sürelerinin homosistein ve paraoksonaz düzeylerine bir etkisi olup olmadığını saptamak için daha önceki benzer çalışmalarda yapılmamış olan, korelasyon analizleri yapıldı. Gruplar arasında gebelik süresi açısından bulunan farkın, homosistein ve paraoksonaz düzeylerine, istatistiksel etkisinin bulunmadığı saptandı.

Homosistein düzeyi ile gebelik süresi arasında negatif yönde bir korelasyon belirlendi ($r = -0.527$; $p = 0.00$). Ancak bu korelasyon, homosistein düzeyinin, ağır preeklampitik gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar göstermesinden kaynaklanıyordu. Her iki grup kendi içerisinde araştırıldığında homosistein düzeylerinin, gebelik süresiyle değişmediği saptandı (ağır preeklampitik grup $p = 0.813$; kontrol grubu $p = 0.982$).

Paraoksonaz düzeyi ile gebelik süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptadık ($r = 0.309$; $p = 0.016$). Ancak bu korelasyon, paraoksonaz düzeyinin, ağır preeklampitik gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar göstermesinden kaynaklanıyordu. Her iki grup kendi içerisinde araştırıldığında paraoksonaz düzeylerinin, gebelik süresinden bağımsız olduğu saptandı (ağır preeklampitik grup $p = 0.694$; kontrol grubu $p = 0.607$).

Sonuç olarak, gruplar ayrı ayrı araştırıldığında gebelik süresinin, homosistein ve paraoksonaz düzeylerine istatistiksel olarak bir etkisinin olmadığını saptadık.

Hordaland Homosistein çalışmasında, 40–42 yaşlarında 5883 kadında homosistein düzeyi ölçülmüş ve retrospektif doğum kayıtlarına bakarak gebelik komplikasyonları değerlendirilmiştir. Preeklampsi ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada plazma homosistein düzeyi ile prematürite (37.gebelik haftasından önce doğum) ve düşük doğum ağırlığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (98). Biz ise yaptığımız çalışmada doğum ağırlığı ile homosistein konsantrasyonu arasında ilişki saptamadık ($p=0.798$). Ancak ağır preeklampitik gebelerde düşük doğum ağırlıklı (<2500 gram) bebeklerin diğer gruptakilere göre anlamlı düzeyde fazla olduğunu izledik ($p<0.001$). Bunun sebebi ağır preeklampitik gebelerin gebelik haftasının anlamlı olarak daha düşük olması olabilir. Ayrıca Hordaland homosistein çalışmasında yüksek homosistein konsantrasyonu ile plasental dekolman arasında artmış risk saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda bu bulgu saptanmadı.

Çalışmamızda plazma homosistein düzeyi ile doğum ağırlığı arasında bir korelasyon saptamadık. Ancak; Kumru ve ark. (97) yaptıkları çalışmada doğum ağırlığı ile homosistein düzeyi arasında anlamlı farklılık saptamışlardır.

Stegers ve ark. (99) artmış kreatinin konsantrasyonunun; preeklampsi, HELLP sendromu, fetal gelişme geriliği ve dekolman plasenta ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda serum kreatinin değerlerinin ağır preeklampitik olgularda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu izledik. Ayrıca çalışmamızda ağır preeklampitikler de dahil olmak üzere hiçbir gebede normal değerlerin üzerinde bir üre, ürik asit veya kreatinin değeri belirlenmemekle birlikte, ağır preeklampitik gebelerin ortalama üre, ürik asit ve kreatinin değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksekti.

Noto ve ark. (100) artmış homosistein düzeyinin daha yüksek kan basıncı için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda

homosistein düzeyleri ile ortalama arter basıncı, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif yönde korelasyon tespit ettik (sırasıyla $r=0.891$, $p<0.001$; $r=0.889$, $p<0.001$; $r=0.322$, $p=0.012$).

İnceç ve ark. (101) AST, ALT, LDH ve ürik asit konsantrasyonlarının preeklampsi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek fakat trombosit sayısının anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer olarak AST, ALT, LDH ve ürik asit konsantrasyonlarının ağır preeklampsi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek fakat trombosit sayısını anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık.

İnceç ve ark. (101) homosistein düzeyi ile ortalama arter basıncı, AST, ürik asit ve proteinüri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda homosistein düzeyi ile ortalama, sistolik ve diastolik arter basıncı, üre, kreatinin, ürik asit ve LDH arasında pozitif korelasyon saptadık. Bunun nedenini ağır preeklampitik gebelerde bu değerlerin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olması ile ilişkilendirdik.

Normal gebelikte plazma homosistein konsantrasyonu azalır. Homosistein düzeyindeki azalmanın sebeplerinin, plazma hacmindeki artışa bağlı hemodilüsyon, glomerüler filtrasyon hızında artış, gebelikte hormon düzeylerinde değişiklik ve fetus tarafından homosistein kullanımının artması olduğu düşünülmektedir (102–104).

Çalışmamızda, ağır preeklampitik gebelerin ortalama homosistein düzeyi ($12.7 \pm 3.703 \mu\text{mol/L}$) kontrol grubundan ($5.8140 \pm 1.250 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Rajkovic ve ark. (105) 20 preeklampitik ve 20 sağlıklı grupta homosistein düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, preeklampitik gebelerde homosistein düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Güven ve ark. (106) 18 hafif preeklampitik, 39 ağır preeklampitik ve 25 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında, 3. trimester plazma homosistein düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca artmış plazma homosistein düzeyinin preeklampitik gebelerde fetüsün gelişimini etkileyebileceğini belirtmiştir.

Lopez–Quesada ve ark. (96) 32 preeklampitik ve 64 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında, 3. trimesterde, preeklampitik grupta homosistein düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ve hiperhomosisteineminin preeklampsi riskini 7.7 kat arttığını saptamışlardır.

Kale ve ark. (95) 74 hafif preeklampitik, 26 ağır preeklampitik ve 74 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında, 3. trimesterde, preeklampitik grupta homosistein düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ve yüksek plazma homosistein düzeyinin, preeklampsi patogeneziyle ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir.

Yine İngeç ve ark. (101) 32 hafif preeklampitik, 25 ağır preeklampitik ve 34 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında, 3. trimester plazma homosistein düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.

Bazı alışmalar ise homosistein düzeyi ile preeklampsi arasında ilişki olmadığını belirlemişlerdir (107–109). Hogg ve ark. (110) ikinci trimester homosistein düzeylerine göre preeklampitik grupla kontrol grubu arasında homosistein düzeyi açısından anlamlı bir fark bulmazken, üçüncü trimesterde homosistein düzeylerini ağır preeklampitik grupta yüksek bulmuşlardır. Bu alışmacılar, ikinci trimester homosistein düzeylerinin preeklampsi gelişimini önceden tahmin edebilecek bir parametre olmadığını belirtmişlerdir.

Stegers–Theunissen ve ark. (99) artmış homosistein düzeylerinin gestasyonel hipertansiyon, dekolman plasenta ve fetal gelişme geriliği riskini 2–3 kat arttırdığını bulmuş, ancak preeklampsi ile ilişkisini bulamamışlardır.

Zeeman ve ark. (111) farklı olarak kronik hipertansif hastalarda preeklampsi gelişimini tahmin etmede 2. trimester homosistein düzeyini çalışmışlar ancak preeklampsiyi önceden tahmin etmede faydalı olmadığını saptamışlardır.

Diğer taraftan Middeldorp ve ark. (109) preeklampsi ile homosistein konsantrasyonunun ilişkisiz olduğu hatta hiperhomosisteineminin preeklampsi riskini azalttığını iddia etmişlerdir. Bu alışma literatürdeki birçok çalışmanın aksine sonuç vermiştir (105, 112).

Erdemoğlu ve ark. (113) 30 preeklampitik ve 30 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında, preeklampitik gebelerin plazma homosistein düzeyi ortalaması ($9.0 \pm 3.4 \mu\text{mol/l}$) sağlıklı kontrollerden ($5.3 \pm 1.3\mu\text{mol/l}$) daha yüksekti ($p<0.001$). Homosistein seviyeleri preeklampsinin şiddeti artıkça yükselmekteydi; en yüksek değerler eklampsili hastalarda ($14.0 \pm 1.8 \mu\text{mol/l}$, $p<0.001$) bulunmuştu. Ayrıca homosistein değerleri için ROC analizinde sensitivite ve spesifitesi anlamlı olan eşik değer noktalarını saptamışlardı. ROC analizinde sınır değer olarak homosistein değer $> 5.7 \mu\text{mol/l}$ iken sensitivitesi %94, spesifitesi %74 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda ROC analizine göre homosistein ağır preeklampsiyi %98.8 doğrulukla tanımlayabiliyordu. Eşik değer $7.23 \mu\text{mol/L}$ olarak kabul edildiğinde, homosisteinin ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki sensitivitesi %100, spesifisitesi %86.7 olarak belirlendi. Bu eşik değerde homosistein 60 olgudan 56'sini (%93.3) doğru olarak tanımlayabiliyordu.

De Vries ve ark. (114) preeklampitik olan hastaların %24 'ünde aynı zamanda homositein ykseklėđi olduğunu tespit etmişlerdir.

Kassab ve ark. (115) gebe sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, homosistein ykseklėđinin maternal hipertansiyona, proteinüriye, renal hasara, intrauterin gelişme geriliğine ve artmış fetal mortaliteye neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Gürbüz ve ark. (116) yaptıkları çalışmada, preeklampitik hastalarda belirgin derecede yüksek homosistein düzeylerinin olduğunu ve yüksek homosistein düzeylerinin preeklampsinin kötü prognozu ile paralel olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, ağır preeklampitik gebelerde plazma homosistein düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Literatüre bakıldığında preeklampitik hastalarda homosistein ölçümünün yapılması konusunda net bir yorum mevcut değildir. Özellikle ağır preeklampitik hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Preeklampsi etyolojisinde homosisteinin rolünün netleşmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Paraoksonaz ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Paraoksonazın antioksidan ve antiaterojenik

etkilerinden dolayı, kardiyovasküler hastalıklar dışında diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi pek çok hastalığın gelişmesine karşı koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir (117).

Normal gebelikte plazma paraoksonaz düzeyi term'e doğru azalır (88). Paraoksonaz düzeyindeki azalmanın sebebi bilinmemektedir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun ortalama plazma paraoksonaz düzeyi 428.59 ± 66.51 U/L olarak saptandı.

Çalışmamızda, ağır preeklampitik gebelerin ortalama paraoksonaz düzeyi (183.31 ± 16.79 U/L) kontrol grubundan (428.59 ± 66.51 U/L) istatistiksel anlamlı olarak düşüktü. ($p < 0.001$).

Kumru ve ark. (17) 28 ağır preeklampitik ve 24 sağlıklı grupta 3. trimester paraoksonaz düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, preeklampitik gebelerde paraoksonaz düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ağır preeklampitik grupta üre, kreatin, AST ve ALT değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda Kumru ve arkadaşlarının bulgularına benzer olarak ağır preeklampitik grupta üre, kreatin, AST ve ALT kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Kumru ve ark. (17) çalışma gruplarında HELLP sendromlu 4 olgu olduğu için, preeklampitik gebelerde paraoksonaz düzeyinin azalmasını muhtemel bir karaciğer hasarından kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda HELLP sendromlu olgular çalışmaya alınmamıştır.

Sarandöl ve ark. (118) 21 hafif preeklampitik, 21 ağır preeklampitik ve 20 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada, 3. trimester plazma paraoksonaz düzeyleri ile preeklampsinin şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada, her 3 grup arasında paraoksonaz düzeyleri açısından bir fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Uzun ve ark. (18) 41 preeklampitik ve 33 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada, 3. trimester plazma paraoksonaz düzeylerini preeklampitik grupta anlamlı olarak düşük saptamışlardır ($p < 0.0001$).

Mertens ve Holvoet (119) hiperkolesterolemik farelerdeki PON enzim aktivitesinin ateroskleroza karşı koruduğunu saptamışlardır.

Toy ve ark. (120) erken gebelik kaybında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini değerlendirmiştir. Bu çalışmada erken gebelik kaybı geçiren 40 kadın ile 12. gebelik haftasından önceki 38 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Erken gebelik kaybı olan grupta paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini istatikselsel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak saptamışlardır.

Daha önce yapılan paraoksonaz ve preeklampsisi ilişkisini araştıran çalışmalarda paraoksonazın herhangi bir sınır değeri için spesifite ve sensitivite belirtilmemiştir.

Çalışmamızda ROC analizine göre paraoksonaz ağır preeklampsiyi %79.1 doğrulukla tanımlayabiliyordu. Eşik değeri 273.4 U/L olarak kabul edildiğinde, bu değerin altında paraoksonazın ağır preeklampsiyi tanımlamaktaki sensitivitesi %90, spesifisitesi %60 olarak belirlendi. Bu eşik değerde homosistein 60 olgudan 45'ini (%75) doğru olarak tanımlayabiliyordu.

Çalışmamızda homosistein düzeyi ile paraoksonaz ($r=-0.371$, $p=0.004$) arasında negatif yönde bir korelasyon belirlendi. Daha önce yapılan koroner arter hastalığı araştırmasında Kerkeni ve ark. (16) ilk defa paraoksonaz ile homosistein arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır ve yaptıkları bu koroner arter hastalığı çalışmasında yüksek homosistein düzeyi ve düşük PON1 aktivitesinin aterosklerozise yol açabileceğini saptamışlardır.

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada preeklampitik hastalardaki plasental vaskler değişliklerin aterosklerotik hastalardakilere benzerlik gösterdiği saptamıştır (9).

Sonuç olarak çalışmamızda, ağır preeklampitik gebelerde plazma homosistein ve paraoksonaz düzeyleri lld. Bu bulguların öncülüğünde ağır preeklampside maternal plazma homosistein ve paraoksonaz düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Çalışmamızda, ağır preeklampitik gebelerde, homosistein ile paraoksonaz arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı (homosisteinin artışı ve paraoksonazın azalması). Bu negatif korelasyonun, ağır preeklampsinin patofizyolojisinde rol oynayabileceği dşnld.

Ancak preeklampsi etyolojisinde maternal plazma homosistein ve paraoksonaz düzeylerinin, preeklampsi belirteci olarak kullanılabilmesi için, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Solomon CG, Seely EW. Preeclampsia—searching for the cause. *N Engl J Med* 2004; 350: 641–2.
2. Prefumo F, Güven MA. Preeklampsinin patofizyolojisinde eski ve yeni görüşler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2007; 4: 237–45.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785–99.
4. David M, Harish M, Mark A. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:589–4.
5. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams Obstetrics*, 22nd edition. Stamford, CT: McGraw–Hill 2005; 761–69.
6. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–15.
7. 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: 171–89.
8. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 518–22.
9. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:164–74.
10. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:31–62.
11. Singh U, Gupta HP, Singh RK, Shukla M, Singh R, Mehrotra SS, Prasad S. A study of changes in homocysteine levels during normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 503–5.
12. Stoiko, Ivanov S, Mazneikova Vva V, Tsoncheva A. Serum homocysteine levels in pregnant women with preeclampsia. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2005; 44: 16–9.
13. Hoque MM, Bulbul T, Mahal M, Islam NA, Ferdousi M. Serumhomocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. *Bangladesh Med Res CouncBull* 2008;34:16–20.
14. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999;20:519–29.
15. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286:152–4.
16. Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, et al. Hyperhomocysteinemia, paraoxonase activity and risk of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2006;39:821–5.
17. Kumru S, Aydin S, Gursu MF, Ozcan Z. Changes of serum paraoxonase (an HDL–cholesterol–associated lipophilic antioxidant)

- and arylesterase activities in severe preeclamptic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:177–81.
18. Uzun H, Benian A, Madazlı R, Topçuoğlu MA, Aydın S, Albayrak M. Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein and Paraoxonase Activity in Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60: 195–200.
 19. Jakubowski H. Synthesis of homocysteine thiolactone in normal and malignant cells. In: Graham I, Refsum H, Rosenberg IH, Ueland PM (eds). *Homocysteine Metabolism: from Basis Science to Clinical Medicine*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1997. 157–65.
 20. Jakubowski H. Protein homocysteinylation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J* 1999;13: 2277–83.
 21. Jakubowski H. Homocysteine thiolactone and S-nitro-homocysteine mediate incorporation of homocysteine into protein in humans. *Clin Chem Lab Med* 2003;41: 1462–6.
 22. Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell Mol Life Sci* 2004;61: 470–87.
 23. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolyse: a protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2000;275:3957–62.
 24. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin No:33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99: 159–67.
 25. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin No:219. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996; 53: 175–83.
 26. National Institutes of Health Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–22.
 27. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition. Connecticut: McGraw-Hill; 2001. 567–609.
 28. Brown MA, Lindheimer MD, de Sweit M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001;20:IX–XIV.
 29. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359–751.
 30. Feinberg BB. Preeclampsia: the death of Goliath. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:84–98.
 31. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330: 565.
 32. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956–66.
 33. Redman CV, Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29: 518–22.

34. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1–7.
35. Dekker G. The partner's role in the etiology in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 203–15.
36. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89:49–61.
37. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:898.
38. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Readman CV. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003;59:153–60.
39. Readman CV, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592–94.
40. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003;162:637– 43.
41. Van Wijk MJ, Kublickiene K, Boer K, Van Bavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardio Vasc Res* 2000; 47:38–48.
42. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:572–79.
43. Dekou V, Whincup P, Papacost O, et al. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British region heart study. *Atherosclerosis* 2001;154:659–66.
44. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:181–90.
45. Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *Nutrition Org* 1998;128:1336.
46. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:156–61.
47. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:142–50.
48. Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ. Methionine metabolism in mammals: the methionine–sparing effect of cystine. *J Biol Chem* 1988;263:11750–4.
49. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thrombosis Research* 2003;109:73–81.

50. Brenner B. Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:443–456.
51. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocystein status. *J Inher Metab Dis* 1997;20:286–294.
52. Nelen WLDM, Blom HJ, Steegers EAP, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a metaanalysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196–99.
53. Leeda M, Riyazi N, De Varies JIP, Jacobs C, Van Geijn HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vit B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:135–9.
54. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Bricoe L, Perez-Casal M, Toh CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001;97:753–9.
55. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. Balkan S (ed). Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti; 2002. 49–61.
56. Reis RP, Azinheira J, Reis HP, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: Importance of age and homocysteine levels. *Coron Artery Dis* 1995;6:851–6.
57. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factor for systemic atherosclerosis. *JAMA* 2001;285:2481–5.
58. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999;15:39–43.
59. Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart* 2001;85:326–30.
60. Diekman MJM, Van Der Put NM, Blom HJ, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001;54:197–204.
61. Mcdowell IFW, Long D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000;130:3695–725.
62. Arsene E, Refsum H, Bona KH. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704–9.
63. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten B, Der Meulen J. Homocysteine a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005–9.
64. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol Med* 1999; 26: 892–904.
65. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, Emoto M, Kawagishi T, Morri H. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (OxLDL) and anti-oxidized LDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2000;148:171–7.

66. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Klufft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000;149:91–7.
67. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998;82:13Q–21Q.
68. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:6842–47.
69. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997;349:851–2.
70. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. The role of high-density lipoprotein and lipid soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993;294:829–34.
71. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998;3:329–36.
72. Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. *FEBS Letters*, 1997;416:377–80.
73. Griffith MK, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med* 1988;168:1041–59.
74. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000;275:4435–42.
75. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today* 1999;5:381–6.
76. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2214–25.
77. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klinikleri*, 2000;13: 1–8.
78. Heinecke JW. Eosinophil-dependent bromination in the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 2000;105:1331–2.
79. Cathcart MK, McNally AK, Chisolm GM. Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to oxidized and cytotoxic complex. *J Lipid Res* 1991;32:63–70.
80. Alı AB, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender and regulated during inflammation. *Free Rad Bio & Med* 2003;34:824–9.
81. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In:

- Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R (eds). *Hurst's The Heart* 10th edition. USA: McGraw–Hill Companies; 2001. 1131–60.
82. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J* 2003;49:295–9.
 83. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004;39:59–66.
 84. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000;101:2510–17.
 85. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M. On the physical role(s) of the paraoxonases. *Chem–Biol Inter* 1999;119–120: 379–88.
 86. Cao H, Girard–Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q → R genetic polymorphism. *J Lipid Res* 1999;40:133–9.
 87. James RW, Garin MCB, Calabresi L, Miccoli R, Eckardstein AV, Tilly–Kiesi M, Taskinen MR, Assmann G, Franceschini G. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis* 1998;139:77–82.
 88. Ferré N, Camps J, Fernández–Ballart J, Arijia V, Murphy MM, Marsillach J, Joven J. Longitudinal changes in serum paraoxonase–1 activity throughout normal pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:880–2.
 89. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high–density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999;145:227–38.
 90. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581–90.
 91. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low–density lipoprotein against oxidative modification by high–density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129–35.
 92. Watson AD, Navab SY, Hama A. Effect of platelet–activating factor–acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;95:774–82.
 93. Eckerson HW, yte MC, LaDu BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983;35:1126–38.
 94. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, et al. Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and preeclamptic African Women Postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355–60.
 95. Kale A, Kale E, Akdeniz N, Erdemoglu M, Yalinkaya A, Yayla M. Investigation of Folic Acid, Vitamin B12, Vitamin B6 and Homocysteine Levels in Preeclamptic Pregnancies. *Perinatal J* 2006;14:31–6.

96. Lopez–Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:45–9.
97. Kumru S, Gürateş B, Sapmaz E, Özcan Z, Aydın S. Hafif ve ağır preeklampsi olgularında plazma homosistein düzeylerinin araştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2004;12–1:25–8.
98. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962–8.
99. Steegers–Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstet Gynecol* 2004;104:336–43.
100. Noto R, Neri S, Noto Z, Cilio D, Abate G, Noto P, et al. Hyperhomocysteinemia in preeclampsia associated to higher risk pressure profiles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;3:81–7.
101. İngeç M, Börekçi B, Kadanalı S. Elevated plasma homocysteine concentration in severe preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:225–31.
102. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:228–33.
103. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1605–11.
104. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:459–69.
105. Rajkovic A, Catalano PM, Makinov MR: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90:168–71.
106. Güven MA, Kılınç M, Ekerbiçer H, Özdem Ö. Hafif ve Ağır Preeklampsi Olguların Homosistein, Vitamin B12, Folik Asit Düzeylerinin Normal Sağlıklı Gebelerle Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005,15:230–4.
107. Hietala R, Turpeinen U, Laatikainen T. Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:527–9.
108. Raijmakers MT, Zusterzeel PL, Steegers EA, Peters WH. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:226–228
109. Middeldorp S, van de Poel MH, Bank I, Hamulyak K, Libourel EJ, Koopman MM, Prins MH, van der Meer J, Buller HR. Unselected women with elevated levels of factor VIII: C or homocysteine are not at increased risk for obstetric complications. *Thromb Haemost* 2004; 92:787–90.
110. Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldenberg RL. Secondtrimester plasma homocysteine levels and pregnancy–induced

- hypertension, 73 preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:805–09.
111. Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, Devaraj S, Leveno KJ. Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:574–6.
 112. Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol* 2005;105:411–25.
 113. Erdemoğlu Ebru, Uğur M, Erdemoğlu Evrim. Plasma homocysteine and nitric oxide levels in preeclampsia. *J Turkish–German Gynecol Assoc* 2009;10: 26–9.
 114. De Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Brit J Obstet Gynecol* 1997;11:1248–54.
 115. Kassab SE, Abu–Hijleh MF, Al Shaikh HB, Nagalla DS. Hyperhomocysteinemia in pregnant rats: Effects on arterial pressure, kidneys and fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122:177–81
 116. Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M. Elevated plasma homocysteine levels in preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87:165–6.
 117. Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009, 46:83–106.
 118. Sarandöl E, Şafak Ö, Dirican M, Uncu G. Oxidizability of apolipoprotein B–containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in preeclampsia. *Clin Biochem* 2004; 37:990–6.
 119. Mertens A, Holvoet P: Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001;15:2073–84.
 120. Toy H, Camuzcuoglu H, Celik H, Erel Ö, Aksoy N. Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activities in early pregnancy failure. *SWISS MED WKLY* 2009;139:76–81.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi bir hekim olma sanatını öğreten, yetişmemde önemli katkıları olan başta tez danışmanım Prof.Dr. Yalçın KİMYA'ya, hocalarım Prof.Dr. Candan CENGİZ'e, Prof.Dr. Osman H. DEVELİOĞLU'na, Prof.Dr. Ahmet ESMER'e, Prof.Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ'ye, Prof.Dr. Mehpare TÜFEKÇİ'ye, Prof.Dr. Gürkan UNCU'ya, Doç.Dr. Hakan OZAN'a,

Asistanlığım süresince hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Uzm.Dr. Kemal ÖZERKAN'a, Uzm.Dr. Aral ATALAY'a, Uzm.Dr. Bilge DEMİR'e,

Tez çalışmamda çok önemli yardım ve katkısı olan Doç.Dr. Emre SARANDÖL'e,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve hastane personeline,

Gösterdiği büyük fedakarlık için sevgili eşime ve biricik oğluma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılı Artvin doğumluyum. Lise öğrenimimi Bursa Erkek Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2004 Temmuz döneminde mezun oldum. Kendimi gelecekte jinekolog olarak görmek istiyordum ve 2004 Eylül dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile bu amacıma ulaştım. Uzmanlık eğitimimi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda son beş yıldır tamamlamaktayım. Evliyim, Ömer Selim isminde 3 yaşında bir oğlum var.