



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**VİTAMİN D RESEPTÖR GEN VARYANTININ GEBELİK SÜRECİNDE KAN
BASINCI ARTIŞI VE PREEKLAMPSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Mustafa USTA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU

RİZE-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen, tez çalışmamda üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocam, tez danışmanım RTEÜ Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız ve Tıp Fakültesi Dekanımız olan Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU'na

Hekimliğin tıp sanatını uygulamak olduğunu öğreten ve iyi bir klinisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan Kardiyoloji Kliniği Sorumlusu Prof. Dr. Turan ERDOĞAN'a, kliniğimizin diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. M.Emre DURAKOĞLUGİL'e, Prof.Dr. Mustafa ÇETİN'e, Doç. Dr. Yüksel ÇİÇEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Hakan DUMAN'A, Dr. Öğr. Üyesi Nadir EMLEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Elif ERGÜL'e, Dr. Öğr. Üyesi A.Seyda YILMAZ'a

Tez sürecimde fikirleriyle bana yol gösteren ve özverili desteğini sonuna kadar yanımda hissettiren Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında görevli Dr. Öğretim Üyesi Faruk SAYDAM'a

Preeklampsili hastaların kayıtlarına ulaşmamda yardımcı olan ve bu süreçte dünyaya gelen en değerli varlığımız oğlumuzun doktoru Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında görevli Dr. Öğr. Üyesi Beril GÜRLEK ve ekip arkadaşlarına,

Zorlu asistanlık sürecinde kardeş sıcaklığını ve samimiyetini yanımda hissettiğim, çalışma arkadaşları olmasından öte hayatımda her zaman anlamlı yerleri olacak olan arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Muhammed ERGÜL'e, Arş. Gör. Dr. Muhammed ÖZTÜRK'e, Arş. Gör. Dr. Gökhan BARUTCU'ya, Arş. Gör. Dr. Haldun KOÇ'a, Arş. Gör. Dr. M. Mürsel ÖĞÜTVEREN'e ve bu sıcak ekibe yeni katılan Arş. Gör. Dr. Ayşenur ŞAHİN'e

Her manada desteklerini yanımda hissettiğimiz kliniğimizin uzman hekimlerine,

Düğünümüzden oğlumuzun doğumuna kadar hayatımızın her anında yanımda olan, gurbetlik hissini bize yaşatmayan Rize'deki ailemiz değerli koroner yoğun bakım, kardiyoloji servisi ve anjiyo ünitesi tüm ekibine,

Benim her zaman gözümün içine bakan, her manada beni tamamlayan hem can yoldaşım hem meslektaşım, hem çalışma arkadaşım ve biricik eşim Arş. Gör. Dr. Ece HAŞTAŞ USTA'ya, ailemize yeni katılarak hayatımıza renk katan canım oğlum Yusuf Temel USTA'ya

Emek ve sevgileriyle bugünlere gelmeme vesile olan, dualarını hep yanımda hissettiğim canım aileme,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü borç bilirim.

Arş. Gör. Dr. Mustafa USTA

RİZE 2019



ÖZET

Giriş ve Amaç: Preeklampsia perinatal, fetal ve maternal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir. Çalışmanın amacı vitamin D reseptör gen varyantının (rs731236) kan basıncı yükseliği ve preeklampsia üzerine olan etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya preeklampsia tanısı konmuş 46 kadın hasta ile birlikte benzer gebelik haftası ve graviteye sahip 52 sağlıklı kadın birey dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubu içerisindeki her bireyin demografik özellikleri, klinik bulguları, biyokimyasal parametreleri, ve DNA genotipleri analiz edildi. DNA genotip analizi için bireylerin genomik DNA'ları periferik tam kandaki lökositlerden izole edildi. DNA örneklerinin VDR rs731236 varyantı için genotip analizi Taqman kimyasına dayanan real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gerçekleştirildi. Gruplardaki vitamin D varyantının genotip ve allel frekansları ile klinik bulgular, kan basıncı ve preeklampsia istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahiptiler (sırasıyla $P=0.39$, $P=0.183$). Gruplar biyokimyasal parametre değerleri bakımından karşılaştırıldığında ise aynı şekilde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla Plt; $P=0.593$, Hb; $P=0.468$, Glukoz; $P=0.892$, ALT; $P=0.593$, AST; $P=0.478$, LDH; $P=0.064$). Preeklampsia tanısının doğasına uygun olacak şekilde proteinüri, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında ise anlamlı farklılıklar vardı (hepsi için $P=0.001$). Genotip analizi sonucunda sağlıklı bireyler ile preeklampsia hastalarının genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğine uygun olduğu analiz edildi (Sırasıyla; $P=0.11$, $P=0.55$). Kontrol ile preeklampsia grubu arasında hem genotip hem de allel dağılımı bakımından istatistiksel anlamlı düzeyde fark vardı (Sırasıyla; $P=0.009$, $P=0.005$). Gruplar arasında genetik model oluşturulduğunda ise sadece dominant modelde anlamlı bir fark gözlemlendi ($P=0.003$).

Sonuç: G alleli frekansının preeklampsia grubuna göre sağlıklı bireylerde yüksek bulunması allelin koruyucu özelliğinin olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bulgularımız VDR rs731236 varyantının dominant modelde düşük preeklampsia ve kan basıncı ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D reseptör gen varyantı (rs731236), preeklampsia, kan basıncı

ABSTRACT

Introduction and Aim : Preeclampsia consists of causes of perinatal, fetal and maternal mortality and morbidity. The aim of this study was to investigate the effect of vitamin D receptor gene variant (rs731236) on blood pressure elevation and preeclampsia.

Material and Methods: The study included 46 female patients diagnosed with preeclampsia and 52 healthy female subjects with similar gestational age and gravity.

Demographic characteristics, clinical findings, biochemical parameters, and DNA genotypes of each individual in the patient and control groups were analyzed. Genomic DNA of individuals was isolated from peripheral whole blood leukocytes for DNA genotype analysis. Genotype analysis of DNA samples for VDR rs731236 variant was performed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) based on Taqman chemistry. The genotype, allele frequencies, clinical findings, blood pressure and preeclampsia of the vitamin D variants were compared statistically.

Results: When the patient group and control group were compared, they had similar age and body mass index (respectively $P=0.39$, $P=0.183$). When the groups were compared in terms of biochemical parameter values, no statistically significant difference was found (respectively Plt; $P=0.593$, Hb; $P=0.468$, Glukoz; $P=0.892$, ALT; $P=0.593$, AST; $P=0.478$, LDH; $P=0.064$). There were significant differences between proteinuria, systolic blood pressure and diastolic blood pressure values according to the nature of preeclampsia diagnosis (for all $P=0.001$). As a result of genotype analysis, it was analyzed that genotype distributions of healthy individuals and preeclampsia patients were consistent with Hardy-Weinberg equation (respectively; $P=0.11$, $P=0.55$). There was a statistically significant difference between genotype and allele distribution between control and preeclampsia group (respectively; $P=0.009$, $P=0.005$). When the genetic model was established between the groups, a significant difference was observed only in the dominant model ($P = 0.003$).

Conclusion: G allele frequency is higher in healthy individuals compared to preeclampsia group, indicating that allele may have protective properties. In addition, our findings indicate that VDR rs731236 variant is associated with low preeclampsia and blood pressure in the dominant model.

Key Words: vitamin D receptor gene variant (rs731236), preeclampsia, increased blood pressure.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜRLER	
ÖZET	
ABSTRACT	
İÇİNDEKİLER	
SİMGELER VE KISALTMALAR	
TABLO LİSTESİ	
ŞEKİL LİSTESİ	
I. GİRİŞ ve AMAÇ	11
II. GENEL BİLGİLER	13
2.1 Hipertansiyon	13
2.2 Sekonder Hipertansiyon Sebepleri	18
2.3 Gebelik ve Hipertansiyon	22
2.3.1 Preeklampsia	23
2.4 Vitamin D ve Vitamin D Reseptörü(VDR)	38
2.4.1 Vitamin D Fizyolojisi	38
2.4.1.1 Vitamin D Sentezi	38
2.4.1.2 Vitamin D Eksikliği	39
2.4.1.3 Esansiyel Hipertansiyon ve Vitamin D Eksikliği	40
2.4.1.4 Gebelikte Hipertansiyon ve Preeklampside	42
Vitamin D Eksikliği	
2.4.1.5 Vitamin D Reseptörleri (VDR)	44
2.4.1.6 Vitamin D Reseptörleri (VDR) Gen Varyantı	45
2.4.1.7 Vitamin D Reseptörleri (VDR) Metabolizması ve	46
Gebelikte Kan Basıncına Olan Etkisi	
III. MATERYAL VE METOD	48
3.1 Çalışma Dizaynı	48
3.2 Preeklampsia Tanısı	48
3.3 Antropometrik ölçümler	49
3.4 Dna İzolasyonu	49
3.5 Genotip Analizi	52
3.6 İstatistiksel Analiz	53
IV. BULGULAR	54
V. TARTIŞMA	58
VI. KISITLILIKLAR	61
VII.SONUÇ	62
VIII.KAYNAKLAR	63

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACOG	Amerikan Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği
ACP	Amerikan Doktorlar Koleji
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AKB	Arterial Kan Basıncı
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANJ-II	Anjiotensin-II
ANP	Atrial Natriüretik Peptid
Apa I	Vitamin D Reseptör Tek Nükleotid Polimorfizmi
AST	Aspartat Aminotransferaz
BETA-HCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
BKİ (BMİ)	Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)
Bsml	Vitamin D Reseptör Tek Nükleotid Polimorfizmi
CI	Güven aralığı
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CPAP	Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CT	Bilgisayarlı Tomografi
CYP	Sitokrom (p450) Enzimi
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EH	Esansiyel Hipertansiyon
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESS	Epworth Uyku Testi
EVT	Ekstravillöz Trofoblast
FokI	Vitamin D Reseptör Tek Nükleotid Polimorfizmi
GA	Güven Aralığı
Hb	Hemoglobin
HELLP	Hemolysis,elevated liver enzmymes,low platelet
HOPE-3	Heart Outcomes Prevention Evaluation-3
HPL	İnsan Plasental Laktojen
HT	Hipertansiyon
HWE	Hardy-Weinberg Eşitliği
IUGG	Intrauterin Gelişme Geriliği
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
MR	Manyetik Rezonans
MS	Multipl Skleroz
NaCl	Sodyum Klorür
NF	Nükleer Faktör
NHBPEP	Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı
OR	Os Ratio
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PE	Preeklampsi

PGE2/PGF2/PGI2	Prostoglandin E2/F2/I2
Plt	Platelet
PTH	Paratiroid Hormon
RFLP	Restriksiyon Fragment Length Polymorphism
RSV	Respiratuar Sinsityal Virus
RXR	Retinoid X Reseptörü
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism
SPRINT	Systolic Blood Pressure İntervention Trial
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
Taq-1	Vitamin D Reseptör Tek Nükleotid Polimorfizmi
UVB	Ultraviole B
VDBP	Vitamin D-Binding Protein
VDKH	Vasküler Düz Kas Hücresi
VDR	Vitamin D Reseptörü
VDRE	Vitamin D Reseptör Elementi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi (BKİ/BMİ)

TABLO LİSTESİ

TABLO 1 : Hipertansiyonun Nedene Yönelik Sınıflandırılması

TABLO 2a : Klinik Kan Basıncına Göre Hipertansiyonun Sınıflandırılması(ESC)

TABLO 2b : Klinik Kan Basıncına Göre Hipertansiyonun Sınıflandırılması (AHA/ACC)

TABLO 3 : Ofis ve Ofis Dışı Kan Basıncına Göre Hipertansiyonun Sınıflandırılması

TABLO 4 : Preeklampsi Tanı Kriterleri (ACOG)

TABLO 5 : Ağır Preeklampsi Belirteçleri (ACOG)

TABLO 6 : Erken ve Geç Preeklampsi Özellikleri

TABLO 7 : Preeklampsi Risk Faktörleri

TABLO 8 : Preeklampsi Komplikasyonları

TABLO 9 : Real-Time PCR Reaksiyon Karışımı

TABLO 10 : Real-Time PCR Reaksiyon Koşulları

TABLO 11 : Çalışma popülasyonunun temel özellikleri

TABLO 12 : Sağlıklı Bireyler İle Preeklampsi Hastalarında VDR Rs231736 Varyantının Genotip Frekanslarının İstatistiksel Analizi

TABLO 13 : Sağlıklı Bireyler İle Preeklampsi Hastalarında Vdr Rs231736 Varyantının Allel Frekanslarının İstatistiksel Analizi

TABLO 14 : Vdr Rs231736 Varyantı İçin A Allelinin Risk Alleli Olarak Kabul Edildiğinde Kalıtım Modellerinin İstatistiksel Analizi

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1 : Trofoblast Oluşumu

ŞEKİL 2 : Trofoblast Migrasyonu

ŞEKİL 3A: Normal Plasentasyon ve Trofoblast İnvazyonu

ŞEKİL 3B: Yetersiz/Bozuk Trofoblast İnvazyonu

ŞEKİL 4 : Vitamin D Sentez Basamakları

ŞEKİL 5 : VDR-RXR-VDRE Sinyal Yolağı Basamakları

ŞEKİL 6 : Vitamin D Metabolizması

ŞEKİL 7 : VDR'in Hızlı Non-genomik ve Yavaş Genomik Sinyal Yolağı Basamakları

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsia (PE), gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan yüksek tansiyon ve proteinüri ile karakterize, gestasyonel multisistemik bir komplikasyondur. Gebeliğe bağlı maternal ve perinatal morbiditelerin önde gelen nedenini oluşturur (1, 2). Preeklampsinin başlatılmasında ve ilerlemesinde sinsityotrofoblastlar, plasental iskemi, inflamatuvar reaksiyonlar, oksidatif stres, maternal-fetal immün maladaptasyon, anjiyojenik faktörler ve endotel disfonksiyonu gibi birçok faktörler rol oynamaktadır (3, 4).

PE'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Hasarlı plasentadan kaynaklanan (5, 6), gebelik sırasında maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblast invazyonu, plasental iskeminin artmış oksidatif stresden meydana geldiği düşünülmektedir. Artmış oksidatif stres, antianjiyogenik proteinlerin maternal plazmaya salınmasına, aşırı maternal inflamatuvar yanıt, endotel hasarına ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bu durum sonuç olarak hipertansiyona ve multiorgan bozukluklarına neden olmaktadır (7-10).

D Vitamini, kemik metabolizmasındaki klasik rolünün yanı sıra, gebelikte fetomaternal ünitenin çoklu yollarında belirgin bir rol oynar. Kalsitriol, nükleer D vitamini reseptörünün (VDR) ana aktif ligandıdır. D vitamini reseptörü (VDR) farklı uteroplental kısımlarda eksprese edilir ve fizyolojik gebelikte çeşitli fonksiyonlarda rol oynar. Bunlar, implantasyonu düzenlemek, hormon salgılanmasını ve plasental immün modülasyonlarını sağlamak gibi fonksiyonlardır (11).

Preeklampside (PE), D vitamini eksikliği eşlik ettiği bildirilmiştir (12). Çalışmalar, maternal serum D vitamini düzeyleri ile PE'nin ilişkili olduğunu göstermiştir (13, 14). PE patogenezi ile ilişkili birçok biyolojik süreç, plasenta implantasyonu, anjiyogenez, immün fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon gibi durumlarda, D vitamininden etkilenebilir (15-17). Plasenta, aktif D vitamini formunun üretimi için ana bölgedir. Gerçekten de, D vitamini plasentaya kalsiyum transferini ve plasentadaki immün modülasyonunu etkiler. Kanıtlar, düşük D vitamini seviyelerinin, endotelyal D vitamini reseptörünün (VDR) azalmış ekspresyonu ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (18).

D vitamininin biyolojik işlevleri D vitamininin aktif formu ile etkileşime giren D vitamini reseptörü tarafından uygulanır. Aktif D Vitamini (1a, 25- (OH) 2D/kalsitriol), Vitamin D reseptörünün (VDR) ana aktif ligandıdır. Ligand, VDR'ye bağlanınca, VDR geni

üzerinde transkripsiyonu başlatır. VDR geni, 12. kromozom üzerinde bulunur ve glikoz modülasyonu, lipid metabolizması ve kan basıncında yer alan genleri düzenler (19).

VDR, kapasitif bir gen (>100 kb) tarafından kodlanır, 12q12-14 kromozomunda bulunur (19). VDR gen iki destekleyici bölge, sekiz kodlama ekzonu (yani, 2 ila 9) ve altı çevrilmemiş ekzon içerir (17). VDR geninde varyantlar hatta tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) oldukça sık görülür. Genetik varyant popülasyonun en az % 1'inde görülürse polimorfizm olarak adlandırılır (20). VDR genetik varyantlarından bir tanesi, çoğu toplumlarda tek nükleotid polimorfizm (SNP) olarak tespit edilmiş olan TaqI (A>G, rs731236)'dir. Bu gen varyantı ile meme kanseri veya oto-immün bağışıklık sistem hastalıkları arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (18).

D vitaminin gebelik sırasındaki önemli rolü olduğu gibi VDR'nin ve genetik varyant formlarından biri olan VDR rs731236'nın gebelik seyrinde, preeklampsi ve kan basıncı artışı patogeneğinde önemli rolü olabilir. Bu sebeple tezimizdeki araştırmamızda vitamin D reseptör gen varyantının (rs731236) PE ve kan basıncı artışı ile arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

II-GENEL BİLGİLER

2.1 HİPERTANSİYON

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Arteriyal kanın damar çeperine uygulamış olduğu kuvvete arteriyal kan basıncı (AKB) denir (1). Bu fizyolojik kuvvetin önceden belirlenmiş kabul gören sınırların üzerine çıkması durumu “sistemik arteriyal hipertansiyon” veya kısaca “hipertansiyon” şeklinde tanımlanır (21, 22). Hipertansiyon hastalarında sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) veya her ikisi birden yükselmiş yükselmiş olabilir. Sıklıkla her ikisinin birden yükselmesi gözlemlenmektedir. Hipertansiyonda kan basıncının gün boyu veya ekseri olarak yüksek olması gerekmekte iken heyecan, korku, egzersiz vb. durumlarda oluşabilecek geçici yükselmeler kabul görmez (23)

Hipertansiyon gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Eğer önceden teşhis edilemez ve kontrol altına alınmaz ise ölüm dahil birçok komplikasyonlara sebep olmaktadır (24, 25).

Hipertansiyon tedavisi 1950’li yıllara kadar oldukça sınırlı iken, özellikle son 20-30 yılda antihipertansif tedavilerin iyice geliştirilmesi ve çeşitlendirilmesi ile komplikasyonlara bağlı gelişen mortalite oranlarında %40’lara varan azalmalar izlenmiştir (22, 26, 27)

Son yapılan epidemiyolojik çalışmaların verileri ile hipertansiyon prevalansı 30’lu yaşlarda %20-25 iken yaş ile birlikte sıklığı artarak 60 yaş ve üzerinde bu değerler %50’lerin üzerine çıkmaktadır (28). Ülkemizde ise hipertansiyon prevalansı erişkin erkeklerde %36.3 , erişkin kadınlarda %49.1 olduğu saptanmıştır (29)

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması ile birlikte tahminen 2025 yılında hipertansiyonun 1.5 milyar kişiyi etkileyeceği öngörülmektedir (30). Önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen halen dünya üzerinde en önde gelen ölüm sebepleri arasındadır. Tüm ölümlerin %13’ünün doğrudan veya dolaylı olarak altta yatan sebebi (7.1 milyon /yıl) hipertansiyondur (31). Ayrıca hipertansiyon; kalp ve damar hastalıkları , inme,

böbrek hastalıkları vb. birçok hastalıkların patogenizinde rol oynayan hem sağlık açısından hem de ekonomik açıdan ciddi bir yük oluşturur (32).

Hipertansiyon tanı ve tedavisinin yönetimi konusundan rehber olması amacı ile ülkemizde ilgili 5 temel derneğin katkılarıyla (1.*Türk Kardioloji Derneği*, 2.*Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği*, 3.*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 4.*Türk Nefroloji Derneği* ve 5.*Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği*) ilk kez 2015 yılında uzlaşi raporu hazırlanarak yayımlanmıştır (33).

Ülkemizde ulusal bu raporun yayınlanmasının ardından hipertansiyon tanı ve tedavisi için uluslararası birçok çalışmalar yapılmış ve meta-analizler sunulmuştur. Bunların en başında Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)(34) çalışması ve Heart Outcomes Prevention Evaluation- 3 (HOPE-3)(35) çalışmaları gelmektedir. Bu klinik çalışmalar ve yapılan birçok meta-analizler ile birlikte literatüre hipertansiyon ile ilgili yeni ve kıymetli birçok veriler sunulmuştur (36-41). Ayrıca 2017 yılında American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), American College of Physicians (ACP) ve son olarak 2018 yılında European Society of Cardiology (ESC) tarafından güncel hipertansiyon kılavuzları yayımlanmıştır. Tüm bu veriler ışığında güncellenen “Türk Hipertansiyon Uzlaşi Raporu”nda en dikkat çekici ayrıntılardan birisi de daha önceki raporlarda yer almayan “sekonder hipertansiyon” ve “gebelik ve laktasyonda hipertansiyon” konuları değinmesi olmuştur (42-44).

2.1.2 Tanı ve Sınıflandırma

Tekrarlanan ofis ölçümlerinde (≥ 2 kez) arterial kan basıncının 140/90 mmHg den yüksek olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır . Tüm hipertansiyon vakalarının yaklaşık %90’ını oluşturan primer (esansiyel) hipertansiyodur. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte , herhangi bir sekonder hastalığa bağlı olmayarak , sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yüksek olmasıdır (45).

Hastaların yaklaşık %10 ‘unu ise aşırı aldosteron salınımı, cushing hastalığı, feokromositoma, hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidi, akromegali, uyku apnesi, parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu ve aort koarktasyonu gibi ikincil sebeplere

bağlı tansiyon yüksekliği oluşturmaktadır (46). Yani bir bakıma nedeni bilinen bu grup “*sekonder hipertansiyon*” olarak adlandırılır (47).

20 yaşından önce veya 60 yaşından sonra başlayan hipertansiyonda, ailede sekonder hipertansiyon öyküsü bulunanlarda, ani başlayan ve şiddetli hipertansiyonda ($>180/110\text{mmHg}$), ilaç tedavisine yeterli yanıt alınamayan olgularda, daha önce iyi kontrol sağlanması karşın son zamanlarda kontrolü bozulan hipertansiyonda, belirgin hipertansif hedef organ hasarı olanlarda ve yaş, öykü, fizik muayene ile laboratuvar incelemelerinin spesifik bir patolojiyi işaret ettiği durumlarda, sekonder hipertansiyon nedenleri dşnlmeli ve uygun yöntemlerle araştırılmalıdır (48-50).



Tablo 1 Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflandırılması

Primer Hipertansiyon	Sekonder Hipertansiyon
Nedenleri • Genetik yatkınlık • Aşırı tuz tüketimi • Obezite-İnsülin direnci • Sempatik sinir sistemi fazla çalışması • Renin-anjiyotensin sisteminin rolü • Tuz atılımında renal bozukluk • İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı • Düşük doğum ağırlığı • Stresli kişilik yapısı	A. Endokrin nedenler 1. Oral kontraseptifler 2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon a. Cushing sendromu b. Primer hiperaldosteronizm c. Konjenital adrenal hiperplazi (17-OH ve 11-OH eksikliği) 3. Feokromositoma 4. Akromegali 5. Hipotiroidi, hipertiroidi 6. Hiperparatiroidi
Artıran faktörler: - Aşırı alkol alımı - Sigara içimi - Sedanter hayat - Polisitemi - Nonsteroidal antiinflamatuarlar - Düşük potasyum alımı	B. Renal nedenler • Kronik böbrek hastalığı • Kronik piyelonefrit • Akut ve kronik glomerülonefrit • Polikistik böbrek hastalığı • Renal arter darlığı • Arteriyolar nefroskleroz • Diyabetik nefropati • Renin salgılayan tümörler
	C. Uyku- apne sendromu D. Nörolojik nedenler E. Aort koarktasyonu

Hipertansiyon ölçülen yöntemine ,yaşa hatta sahip olunan komorbid durumlara göre de ayrı ayrı sınıflandırılmaktadır (51).

Tablo 2a. Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması(ESC)(44)		
Kategori	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Optimal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Normal	120-129 mmHg	80-84 mmHg
Yüksek Normal	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Evre 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Evre 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Evre 3	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg
İzole Sistolik	≥ 140 mmHg	< 90 mmHg

Tablo 2b. Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması (ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA- 2017) (52)			
Kan Basıncı	SKB		DKB
Normal	<120 mmHg	ve	< 80 mmHg
Yüksek	120-129 mmHg	ve	<80 mmHg
Hipertansiyon	130-139 mmHg	veya	80-89 mmHg
Dönem 1			
Dönem 2	≥ 140 mmHg	veya	≥ 90 mmHg

Tablo 3 . Ofis ve Ofis Dışı Kan Basıncı Değerlerine Göre HT Sınıflandırılması (ESC)(44)

	SKB		DKB
Ofis Kan Basıncı	≥ 140 mmHg	ve/veya	≥ 90 mmHg
Ambulatuvar Kan Basıncı			
• Gündüz (uyanık)	≥ 135 mmHg	ve/veya	≥ 85 mmHg
• Gece (uykuda)	≥ 120 mmHg	ve/veya	≥ 70 mmHg
• 24 saat	≥ 130 mmHg	ve/veya	≥ 80 mmHg
Ev Kan Basıncı	≥ 135 mmHg	ve/veya	≥ 85 mmHg

2.2 SEKONDER HİPERTANSİYON SEBEPLERİ

2.2.1 Renoparankimal Hipertansiyon

Renoparankimal HT, kronik böbrek hastalığında ortaya çıkan hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon hastalarında parankimal böbrek hastalıklarının prevalansı %1.6 ila %8 arasında seyretmekte iken dirençli hipertansiyonu olan hastalarda bu oran %2-10 aralığına kadar arttığı gözlenmektedir. Bu tabloyu oluşturan en önemli temel mekanizma ise renin anjiyotensin sistemindeki artmış aktivasyon ve artan hücre dışı volümdür (53, 54).

Parankimal böbrek hastalıklarında tarama testi olarak serum kreatin değerleri ve idrar analizi (eritrositler, silindirler, proteinler vb.) ölçümleri kullanılır. Eğer tarama testleri pozitif saptanır ise endojen kreatinin klirensi, 24 saatlik proteinüri, mikroalbüminüri ve renal ultrason değerlendirilmelidir. Tedavisi de benzer şekilde bu testlerin sonuçlarına göre şekillendirilebilir (53, 54).

2.2.2 Renovasküler Hipertansiyon

Renovasküler hipertansiyon, renal arter stenozunun sebep olduğu hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyonlu hasta popülasyonunda renovasküler HT prevalansı %1-8 iken, dirençli hipertansiyonu olan vakalarda bu oran %2,5-20'lere kadar yükselir.

Renal arter stenozunun iki ana sebebi vardır (55, 56). Bunlar ise;

- Ateroskleroz (%90) ve
- Fibromusküler displazi (%10)'dir.

Ateroskleroz genel olarak yaşlı erkeklerde karşımıza çıkarken, fibromusküler displazi büyük oranda genç kadınlarda gözlenmektedir (57).

Fizik muayene esnasında dirençli HT var olan hastalarda renal arter üzerinde üfürüm duyulması, longitudinal her iki böbrek arasında 2,0 cm ve üzeri boyut farkın olması, diyastolik kan basıncının 105 mm Hg'dan yüksek olması, ACE inhibitörü veya ARB tedavisi sonrasında serum kreatinin konsantrasyonunda 0,5-1,0 mg/dL'lik artış olması gibi durumlarda renovasküler HT'den şüphelenilmelidir. Tanıyı doğrulamak için plazma renin aktivitesi, kaptopril testi ve renal arterin renkli doppler ultrasonografisi önerilir. Ayrıca CT anjiyografi, MR anjiyografi veya konvansiyonel dijital subtraction anjiyografi gibi testler ile tanı doğrulanmalıdır (58).

2.2.3 Primer Hiperaldosteronizm

Primer aldosteronizm tablosunun oluşmasının başlıca nedenleri aldosteron salgılayan adrenal bez *adenomu* ve idiyopatik bilateral adrenal bez *hiperplazisidir*. Primer aldosteronizm bir diğer adıyla *Conn sendromu* olarak da bilinir. Nadir gözlenmekte olan Conn Sendromu tüm hipertansiyon popülasyonu içerisindeki prevalansı ise %0,3-3,5 civarındadır. 40 yaş altı genç hastalar; hipokaleminin eşlik ettiği dirençli HT, orta veya şiddetli HT tablosunda başvurabileceği gibi ilk başvuru tablosu olarak serebrovasküler olaylar ile komplike olmuş bir halde de karşımıza gelebilir. Bu nedenle genç, ciddi HT olan ve atipik klinik ile ilk HT tanısı alan, hipokalemi var olan hastalarda primer aldosteronizm tanısı akla gelmeli ve mutlaka taranmalıdır (59).

Hastaların teşhisinde *plazma aldosteron* konsantrasyonunun yüksekliği ve baskılanmış *plazma renin* aktivitesinin varlığı önemlidir. Adrenal bilgisayarlı tomografi veya nükleer manyetik rezonans ile tanı desteklenmelidir. Bilateral adrenal hastalığı olanlarda ve cerrahi açıdan uygun olmayanlarda medikal tedavi düşünülmelidir (60).

2.2.4 Feokromasitoma

Feokromasitoma, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden kaynaklanan, katekolamin salgılayan tümörlerden biridir. Normal popülasyondaki görülme insidansı 0.8/100000'dir. Her yaşta görülebilmesine karşın en sık 30-50 yaş aralığında saptanır (61). Hipertansif hastalarda ise feokromasitoma prevalansı %0,1-0,5'dir. Paroksizmal salınım

ve serumdaki katekolamin konsantrasyonunda artışa bağlı olarak, ***klirik tablo "5P"*** ile kısaltılabilen; paroksizmal HT (paroxysmal hypertension), çarpıntı (*palpitation*), artmış terleme (*increased perspiration*), solukluk (*pallor*) ve pulsatil baş ağrısı (*pulsating headache*) ile karakterizedir (62).

Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda özellikle; 5P bulgusunun eşlik etmesi,β-blokerlerin uygulanmasından sonrasında HT izlenmesi, antidepresan kullanırken HT gelişmesi, anestezi-ameliyat veya anjiyografik prosedürler esnasında kan basıncının dalgalı seyretmesi veya ciddi artışlar gözlenmesi ,aile öyküsünün var olması ve genetik sendrom öyküsü olan kişilerde akla feokromasitoma getirmelidir. Hastalara bu açıdan tarama testleri yapılmalıdır (63).

Plazma ve 24 saatlik idrar örneklerinde metanefrinler ve normetanefrin konsantrasyonları taramada önemli rol oynar. Tümör lokalizasyonunun saptanmasında BT, MR ve sintigrafi kullanılır. Esas tedavi tümörün cerrahi eksizyonudur (63, 64).

2.2.5 Cushing Sendromu

Cushing sendromu böbrek üstü bezinden salgılanan bir hormon olan kortizolün, çeşitli nedenlerle endojen olarak fazla salgılanması veya eksojen kaynaklı dışardan fazla alınmasına bağlı olarak oluşan, vücutta çeşitli değişikliklere neden olan sistemik bir hastalıktır. HT popülasyonunda Cushing sendromunun prevalansı %0,5-1,0 arasındadır. HT'nin muhtemel mekanizması, sodyum reabsorpsiyonu ve interelüler alanda sıvı hacminin artmasıdır. Cushing sendromu; vücut dokusunda artmış kortizol konsantrasyonları nedeniyle mor strialar, spontan

morarmalar, yüzde pletorik görünüm, ense bölgesinde yağ birikimi, yüz ve vücutta kıllanma, proksimal kaslarda zayıflık, hiperglisemi, kas ve kemiklerde (osteoporoz) zayıflama, böbrek taşları, depresyon ve uyku bozukluğu, kilo alma, kan basıncı yüksekliği (hipertansiyon) gibi birçok semptomlar ve bulgular ile karakterizedir (65-67).

24 saatlik idrarda serbest kortizol, plazmada ACTH ölçümü ve deksametazon süpresyon testi hormonal akstaki bozulmanın tespiti için gereklidir. Klinik şüpheye göre batın veya kranial BT veya MR incelemesi gerekebilir. Steroid fazlalığının sebebine göre tedavi şekillenmektedir (68, 69).

2.2.6 Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile tanımlanan bir sendromdur (70). Young ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre toplumda obstrüktif uyku apnesi prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %2 oranında saptanmıştır (71). Türkiye’de ise Köktürk ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre ise OSAS prevalansı %0.9-1.9 arasında izlenmiştir (72).

Bu hastaların yaklaşık yarısında HT izlenir. Sempatik sinir sisteminin aktivitesindeki artış başlıca HT gelişimindeki temel patogenetik mekanizmadır. Ayrıca OSAS, kan basıncının sirkadiyen ritminde bozukluğa neden olur ve bu sebeple kan basıncının gece fizyolojik olarak düşüşü gözlenmez (54, 73).

Tipik klinik özellikler arasında obezite, geniş boyun, makroglossi ve gündüz uyuklama hali bulunur. Bu hastalarda, uyku esnasında solunum kesintinin şiddeti belirlemek için *Epworth Uykululuk Ölçeği* (ESS) kullanılır. ESS skoru ≥ 10 olan hastalarda obstrüktif uyku apne riski yüksektir. Bu vakalarda *polisomnografi* önerilir ve apne-hipopne indeksine göre hastalığın şiddeti değerlendirilir. Devamlı pozitif hava yolu tedavisi (CPAP) kan basıncı yükselmesini ve kardiyopulmoner komplikasyonları kontrol altına almaktadır (74, 75).

Sekonder hipertansiyon olguları özel bir hasta grubudur. Hastalığın patofizyolojisi bambaşka temellere dayanması ve tedavi stratejilerinin birbirinden çok farklı olması nedeniyle hipertansiyon sınıflandırılması iyi yapılmalıdır.

2.3 GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Gebelikte hipertansif hastalıklar, dünyada tüm gebeliklerin %5-10'unu etkilemektedir (76, 77). Dünyadaki tüm anne ölümlerinin %14'ünden gebelikte hipertansif hastalıkların sebep olduğu düşünülmektedir (78). Buna ek olarak preterm doğum, uzun dönemde annede kardiyovasküler hastalık risk artışı gibi istenmeyen sekeller de oluşturmaktadır (77).

GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması; hastalığın seyrinin belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından önem taşımaktadır (79). Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) çalışma grubunun modeline göre basit, kesin ve pratik olarak dört temel gruba ayrılmıştır (76, 80, 81).

Bunlar;

2.3.1 Preeklampsi-Eklampsi:

Preeklampsi gebeliklerin %3-5'ini etkileyen gebeliğe özgü bir sendromdur. Preeklampsi gebelikten önce normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyon ile proteinüri ya da uç-organ disfonksiyonunun veya her ikisinin birlikte olması olarak tanımlanır (81). Ciddi hipertansiyon ve uç organ hasarı belirti/bulguları hastalığın şiddetli spektrumu olarak kabul edilir (82).

Eklampsi, preeklampsili bir kadında yeni başlayan genel, tonik klonik nöbetler ya da koma görülmesidir. Preeklampsinin konvülsif bulgusudur ve şiddetli preeklampsi sonunda görülen çeşitli klinik belirtilerden oluşturduğu bir tablodur (83).

2.3.2 Kronik Hipertansiyon:

Kronik hipertansiyon, gebelikten var olan ya da gebeliğin 20. haftasından önce tespit edilen (en az iki kez) ya da postpartum 12. haftadan sonra devam eden yüksek tansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg) olarak tanımlanmaktadır. Bazı görüşlere göre yüksek tansiyon gebeliğin ilk yarısında teşhis edildiğinde postpartum dönemde normale dönmekte ve teşhis “gebeliğin geçici hipertansiyonu” olarak değerlendirilmektedir (76, 81).

2.3.3 Süperimpoze Preeklampsi ile Birlikte Kronik Hipertansiyon:

Süperimpoze preeklampsi kronik/önceden varolan hipertansiyonlu bir kadında 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan proteinüri ya da end-organ hasarı olarak tanımlanmaktadır. Gebelik öncesi veya gebeliğin erken evresinde proteinürisi olan kronik/önceden varolan hipertansiyonlu bir kadında ise, süperimpoze preeklampsi; gebeliğin son yarısında kötüleşen ya da dirençli hipertansiyonla (özellikle akut) ya da hastalık spektrumunun sonunda şiddetli belirti/bulguların gelişmesiyle tanımlanır (81).

2.3.4 Gestasyonel Hipertansiyon:

Gestasyonel hipertansiyon proteinüri olmadan ya da preeklampsi belirti/bulguları olmadan gebeliğin 20.haftası sonrasında meydana gelen hipertansiyon olarak tanımlanır. Postpartum 12. hafta ve sonrasında tamamen düzelir. Eğer hipertansiyon postpartum 12. haftadan sonra devam ederse tanı “kronik/önceden var olan hipertansiyon” olarak değiştirilir. Bunun sebebi olarak ise gebeliğin erken döneminde kan basıncında meydana gelen fizyolojik azalmanın bu yükselmeyi maskelenmiş olması gösterilmektedir. Eğer hipertansiyon postpartum dönemde düzelirse tanı “gebeliğin geçici hipertansiyonu” olarak tanımlanır (81).

PREEKLAMPSİ

Preeklampsi gebeliğin hemen hemen ikinci yarısında ortaya çıkan temelini hipertansiyon ve proteinürinin oluşturduğu organ fonksiyon bozuklukları ile kendini gösteren gebeliğe has bir sendromdur (84). Sadece annenin sağlığını tehdit etmekle kalmayıp, fetal morbidite ve mortaliteden de sorumludur. Vazospazm ve endotelial aktivasyona bağlı azalmış organ perfüzyonu ile karakterizedir. Annede karaciğer, beyin, göz, böbrekler gibi organlar ile kardiyovasküler ve santral sinir sistemi gibi bir çok organ ve sistem etkilemektedir. Preeklampside fetüsü etkileyen ve hayatının tehlikeye sokan en önemli mekanizma, azalmış uteroplental perfüzyondur (85-87).

Proteinüri; 24-saatte üriner protein atılımının $\geq 300\text{mg}$, spot idrarda protein/kreatinin oranının $\geq 0,3$ veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan $\geq 300\text{mg/dL}$ ($\geq +1$ dipstik) proteinüri olması olarak tanımlanmaktadır. İdrar konsantrasyonu gün boyu değişiklik gösterdiğinden tam olarak hepsinin karşılanması gerekmemektedir (88)

“ American College of Obstetricians and Gynecologist ” 2013 yılında preeklampsi tanısı için proteinüriyi zorunlu kriter olmaktan çıkarmıştır(89)

Tablo 4. Preeklampsi Tanı Kriterleri
Daha önce normotansif olan hastada 20.gebelik haftasından sonra AKB değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi
SKB $\geq$ 160 mmHg veya DKB $\geq$ 110mmHg ise birkaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yeterlidir.
Proteinüri;24 saatlik idrarda $\geq$ 300 mg ve spot idrarda protein(mg/dL)/ kreatinin (mg/dL) oranı $\geq$ 0.3 veya Dipstick ile proteinüri $\geq$ 1+(kantitatif ölçümler yapılamıyorsa)
<i>20.gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerden herhangi birisinin olması preeklampsi için tanısaldır.</i>
Serum kreatinin $>$ 1,1 mg/dL veya iki kat yükselmesi
Trombositopeni ($<$ 100000mm ³)
Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi
Pulmoner ödem
Serebral veya görsel bozukluklar

2013 yılında “American College of Obstetricians and Gynecologists” tarafından ağır preeklampsi kriterlerinden olan masif proteinüri (5 gr/ 24 saat) ve fetal büyüme kısıtlılığını kaldırılmıştır (90)

Tablo 5. Ağır Preeklampsi belirteçleri (1 veya daha fazla bulgunun varlığı)
Arteriyel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 160/110 mmHg üzerinde ölçülmesi
Yeni oluşan serebral ya da görme bozukluğu
Pulmoner ödem ya da siyanoz
Artmış karaciğer enzim yüksekliği, tedaviye cevap vermeyen epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı
Progresif renal yetmezlik (serum kreatinin konsantrasyonu >1.1 mg/dL ya da herhangi bir böbrek hastalığı olmadan serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması)
Trombositopeni ya da hemoliz

Preeklampsi son zamanlarda temelini oluşturan fizyopatolojiler göz önünde bulundurularak, klinik tablonun belirginleşmeye başladığı haftaya göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır (91). Aslında preeklampsiye sebep olan patolojik zemin gebeliğin başından itibaren işlemekte olup klinik bulgu ve/veya semptomlar gebeliğin ilerleyen aşamalarında ortaya çıkar. Bu patolojik zemin ne kadar olumsuz olur ise klinik bir o kadar ağır olacak ve erken haftalarda hastalık tanı alacaktır. Gelişimini kötü tamamlamış bir plasenta gebelik süreci sıkıntıya girerek sürecin yarım kalması ve bir kısmında riskli ve 32.haftadan önce riskli doğumlara sebebiyet verir. Ağır vakalarda hem fetüs hem de maternal morbidite ve mortalite oranları bu süreçte yaklaşık 20 kata kadar artmaktadır (92).

Bu bilgiler ışığında erken ve geç preeklampsi mekanizmaları dikkatle irdelenmesi ile patofizyolojilerinin birbirinden ayrıldığı farkedilmektedir. Erken preeklampsi evresinde sorumlu mekanizma plasenta oluşumdaki sorun veya sorunlar iken geç plasenta evresinde sağlıklı bir plasenta oluşumuna rağmen annenin vermiş olduğu anormal yanıt söz konusudur (92-94).

Tablo 6. Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsi olgularının özellikleri		
	ERKEN	GEÇ
Klinik Semptomlar	< 34 hafta	>34 hafta
Sıklığı	%20	%80
Olumsuz Sonuçlar	Yüksek	İhmal edilebilir
Fetal Gelişim Kısıtlılığı	Yüksek	İhmal edilebilir
Aile Öyküsü	Var?	Yok ?
Plasenta Morfolojisi	Anormal	Normal
Etiyoloji	Plasental	Maternal
Risk Faktörleri	Aile öyküsü	DM Çoğul Gebelik Maternal yaş BMI***

***bmi; body mass index

2.3.1.1 Risk Faktörleri

Gebelikte görülen hipertansiyon hastalıkları ve preeklampsi öncelikle nullipar hastalığıdır (95). Nullipar gebeliklerde preeklampsi sıklığı ortalama olarak %2-%7 arasında gözlenmektedir (88). Preeklampsi insidansı tüm nullipar gebelikler için ABD’ de %6-7 arasında seyretmekte iken siyah ırktan olmak hastalık için ciddi bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Ailede güçlü bir preeklampsi hikayesinin var olması riski 6 kata kadar artırmaktadır.

Bu bilgiler multifaktöriyel kalıtılan preeklampsinin, resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu veya parsiyel penetrasyon gösteren dominant gen ile kalıtılabileceğine dair şüpheleri ciddi olarak desteklemektedir (96).

Gebelikte hipertansiyon mekanizmalarında paternal faktör de bir o kadar önemlidir. Preeklampsik bir gebeliklikten sorumlu tutulan bir erkeğin farklı bir eş ile olan gebeliğinde

preeklampsisi riski artmaktadır (97). Annede obezite varlığı ve vücut kitle indeksinin yüksek oluşu belirgin bir risk faktörüdür (98). Hipertansiyon, diabetes mellitus, renal hastalıklar, infektif hastalıklar, kalıtsal trombofili gibi kronik hastalıkların yanı sıra aile öyküsü varlığı ve çoğul gebelikler preeklampsisi için belirgin risk oluşturmaktadır (99, 100). İnfertilite ve tekrarlayan abortuslara sebep olan ciddi PCOS varlığında risk anlamlı ölçüde artar (101). Donör inseminasyonu veya oosit donasyonu gibi yöntemlerin yanı sıra annenin 40 yaş ve üzerinde olması gebelikte preeklampsisi riski önemli ölçüde artıran diğer etmenlerdir (88).

Tablo 7. Preeklampsisi Risk Faktörleri (102-104)

<i>Gebelik ile İlişkili Risk Faktörleri</i>	<i>Bireysel Risk Faktörleri</i>
Primiparite	Kronik hipertansiyon,kr. böbrek yetmezliği
Nulliparite	Trombofili(pıhtılaşma bozk.) Öyküsü
Çoğul Gebelik	Tip 1- 2 Diabetes mellitus
İn Vitro Fertilizasyon(IVF)	Obezite
Ailede Preeklampsisi Öyküsü	Otoimmün Hastalıklar (SLE vb.)
Preeklampitik Gebelik Öyküsü	İleri Maternal Yaş (>40)
	Antifosfolipid Antikor Sendromu

2.3.1.2 Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Dünyada gebelik komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin %10-15'inin altında preeklampsisi ve eklampsisi tanıları yatmaktadır. Maternal komplikasyonlar akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, serebral kanama, konvülsiyonlar, intrakraniyal kanama, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, DİK ve HELLP sendromundan oluşmaktadır. Fetal komplikasyonlar ise, fetal asfiksi, perinatal ölüm, iatrojenik prematürite, oligohidramnios, fetal gelişme geriliğidir (105).

Preeklampsisi ve gebelikte görülen hipertansiyon bireylerde gebelik sonrası ve ilerleyen yaşlarda kardiyovasküler ve metabolik hastalık gelişimine sebep olmaktadır .Bir başka ifade ile preeklampsisi öyküsü olan kadınlarda gebelik hemen sonrası normotansif seyretmiş olsalar dahi hayatının geri kalan dönemlerinde kardiyovasküler hastalık riski ciddi oranda artar(106).

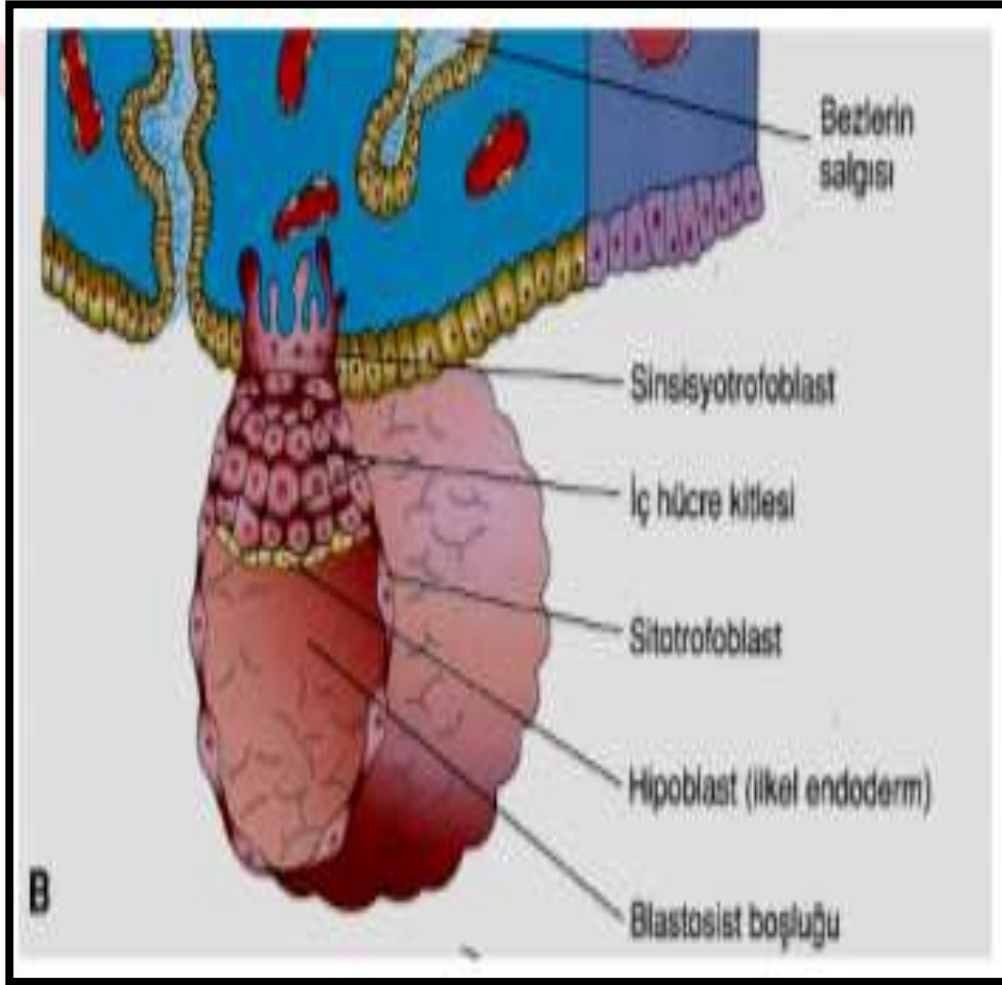
Hatta kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranları normal gebelere nispeten 2 kat artış gösterir (107).

Tablo 8. Preeklampsi Komplikasyonları (104, 105, 108)	
Maternal Komplikasyonlar	Fetal-Neonatal Komplikasyonlar
Renal patolojiler (böbrek yetmezliği vb.)	Prematürite, İntrauterin exitus
DIC	Ablasio Plasenta
İskemik kalp hastalıkları (kalp yetmezliği,MI vb.)	Perinatal asfiksi
Pulmoner Ödem	IUGG
HELLP Sendromu	Oligohidroamnios
Eklampsi	Bronkopulmoner displazi
Serebral hemoraji	Respiratuar distres sendromu
Hepatik rüptür ve/veya hemoraji	Nekrotizan enterokolit
Retina dekolmanı ve körlük	İntraventriküler hemoraji

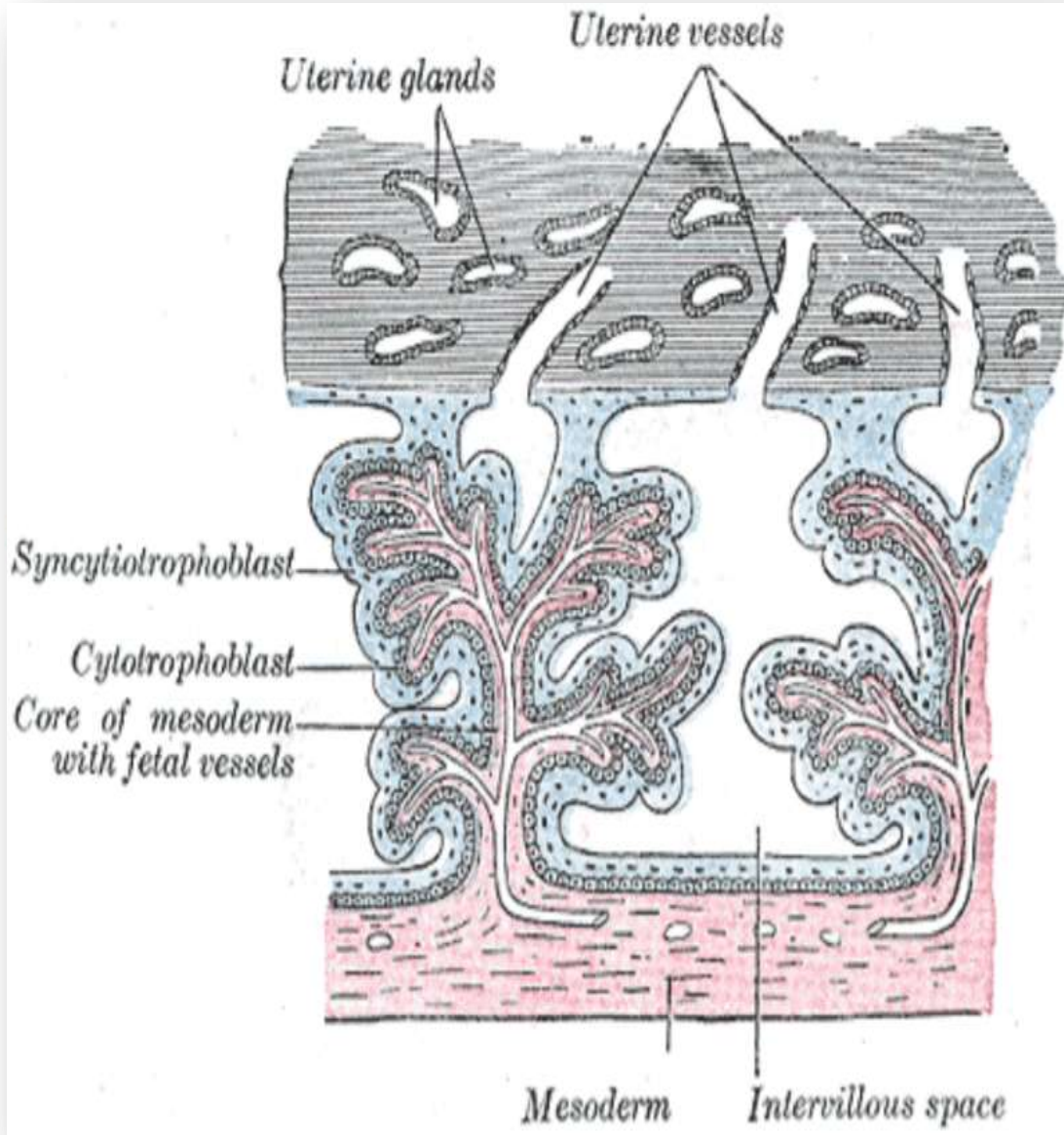
2.3.1.3 Patogenez

Preeklampsi, temeli anne ve plasental kaynaklı olduğu bilenen, heterojen sebeplerin araya girdiği bir multisistem bir hastalıktır. Daha çok genç ve nulliparlarda gözlenir. Kişide daha önceden endokrin ve koagulasyon bozukluklarının var olması da preeklampsiye katkıda bulunur. Preeklampsi için önceden kestirebilen, prognozu belirleyen net tanısal testlerin var olmaması araştırmaları ve hastalığın yönetimi zorlaştırmaktadır (109). Uterin kan akımı kapasitesini, gebelik sürecinde fetüs ve plasentanın oksijenlenmesi ve besin ihtiyacının karşılanması için 10 kata kadar artar. Bu ihtiyacın sağlıklı bir şekilde karşılanabilmesi adına spiral arterler fizyolojik olarak gelişimini tamamlayarak uteroplental arterlere dönüşmesi gerekmektedir. Sağlıklı bir gebelik için yeterli trofoblastik invazyon şarttır. Trofoblastlar spiral artelerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltmaktadır. Böylece fetomaternal alışverişe uygun düşük dirençli ve yüksek akımlı dolaşım sağlanmış olur (110).

Gebeliğin erken haftalarında sitotrofoblast hücreleri dallanan villuslara doğru göç etmeye başlar. Bu hücreler sinsityotrofoblastlara doğru trofoblast kabuğunu penetre ederek sitotrofoblast kolonlarını oluştururlar (**şekil-1**). Desiduaya doğru migrasyona devam ederler ve myometriumda kolonize olmaya başlarlar. Sitotrofoblast hücre kolonları spiral arterlere ulaştığında trofoblast hücreleri lümen içine yerleşerek intralüminal tıkaçı oluştururlar. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotel hücrelerinin yerine geçer ve media tabakasını invaze ederler (**şekil -2**). Böylece media tabakasının elastik, muskuler ve nöral yapıları hasara uğrarlar. Endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geçtikleri fizyolojik olarak endotel hücrelerini taklit ederler (111).



ŞEKİL – 1 TROFOBLAST OLUŞUMU

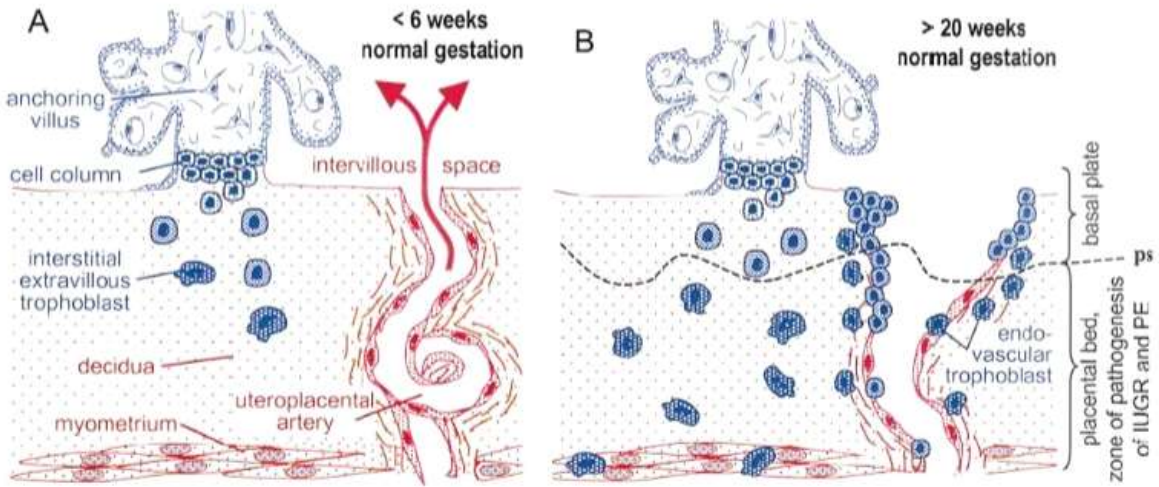


ŞEKİL – 2 TROFOBLAST MİGRASYONU

Sağlıklı bireylerde daha önceleri yapılan seri plasental biyopsi incelemelerinde spiral arterlerin sitotrofoblastik hücreler tarafından invaze edilerek lümen çapının ciddi oranda arttığı ve musküler dokunun tamamen kaybolduğu gözlemlenmiş, endotelyal tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gösterilmiştir. Preeklampsili hastalarda ise damarların desidual kısmında yeterli invazyon oluşurken, myometrial kısmında yeterince oluşmadığı saptanmıştır. Bunun sonucu olarak ise spiral arterler olması gerekenden daha küçük çapda, daha yüksek dirence sahip ve kalın kas tabakasına içermekte olduğu tespit edilmiştir (şekil -3A/3B) (112).

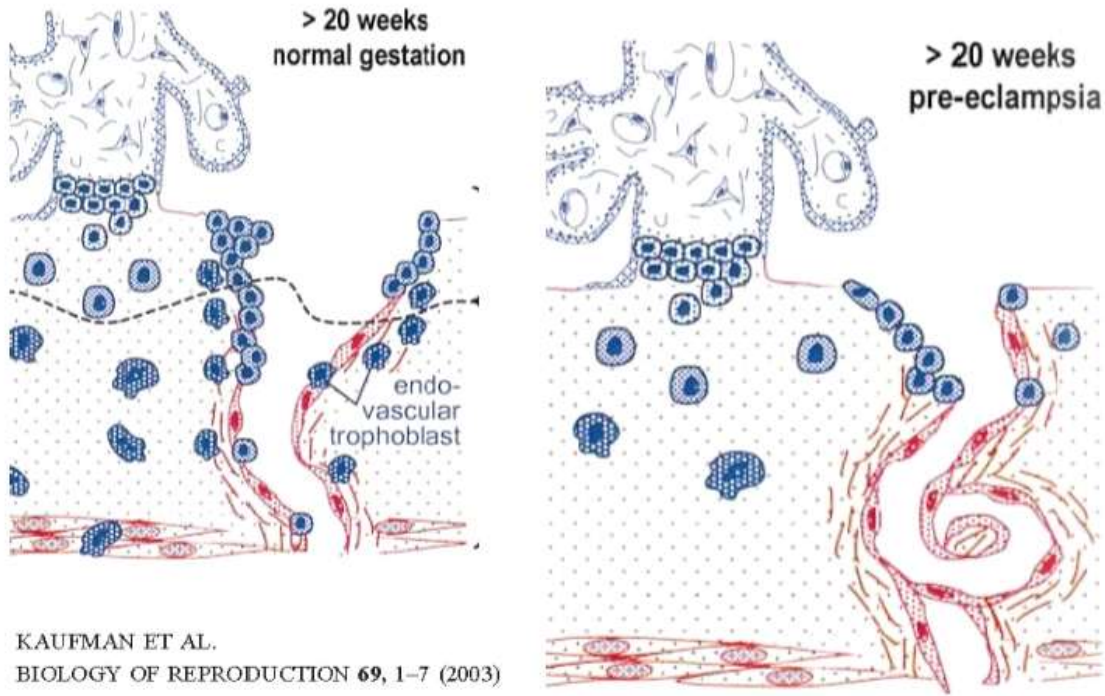
Normal Plasentasyon/Trofoblast İnvazyonu

KAUFMAN ET AL.
BIOLOGY OF REPRODUCTION 69, 1-7 (2003)



ŞEKİL 3A NORMAL PLASENTASYON ve TROFOBlast İNVAZYONU

Yetersiz/Bozuk Trofoblast İnvazyonu



ŞEKİL 3B YETERSİZ/BOZUK TROFOBlast İNVAZYONU(113)

Bu yetersiz trofoblastik invazyonu sonucunda fetal trofoblast ve maternal desidua arasındaki anormal etkileşim ile birlikte sürece maternal immün sistemin de dahil olması normal fizyolojiye aykırı bir plasental oluşuma ve yetersiz maternal vaskülarizasyonuna neden olacaktır (114). Kötü plasentasyonun sonucunda, fibrinoid nekroz ve lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinin birikimi ile oluşan, spiral artelerin distal ucunda obstrüktif, “akut aterosiz” adı verilen bir lezyon oluşur (115). Gelişen bu trombozis spiral arteri etkileyerek plasental enfarktüslere sebep olur (116). Bu durum ilerleyen aşamalarda beklenen fetomaternal kan akımı artışını engel olur (117, 118).

Normal gebelerde intervillöz mesafede maternal kan akımı dalgalı bir patern izler. Preeklampitik vakalarda ise spiral arterlerin yapısından dolayı bu dalgalı seyir daha abartılı olarak gözlenir. Anormal kan akımında bu dalgalanmalar ve yüksek seyir sonucunda iskemi-reperfüzyon tipi doku hasarına yol açar (119).

Spiral arterlerin anormal yapısının sebep olması ile oluşan hipoksi hatta iskemik-reperfüzyon tipi hasar plasentada oksidatif strese neden olur. Oluşacak olan serbest radikaller ile birlikte preeklampsi tablosunun zeminini oluşturan anormal sitokin ve büyüme faktörü salınımına, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna neden olur (120, 121).

Yapılan birçok çalışmada preeklampsi vakalarında plasental kaynaklı oksidatif stres ile birlikte maternal dolaşımdaki oksidatif stres ürünlerinin artarken, buna cevaben yeterince antioksidan aktivitelerin olmadığı saptanmıştır (120, 121). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller sistemik dolaşıma katılır. Damar endotelinde yaygın oksidatif hasara ve lipid peroksidasyonuna yol açarak preeklampsi tablosunun oluşumuna katkıda bulunurlar (122)

Plasenta oluşum esnasında sitokinler önemli bir yere sahiptirler. Bu sitokinlerin kaynağı ise başta trofoblastlar, endotel hücreleri ve endometriyal immun hücreleridir. Sağlıklı bir plasenta oluşabilmesi için mevcut hücreler arasında orkestra vari bir uyum olması gerekir (123). Sitokin ortamının normal olması ile trofoblast hareketleri ve sonraki basamaklar sorunsuz olarak aşarak sağlıklı bir plasenta oluşmasına zemin hazırlar. Yani sitokin zeminin bozuk olması veya bu dengenin herhangi bir sebep ile bozulması sonucunda endotel disfonksiyonu ve sorunlu bir plasentaya sebep olur. Böylece preeklampsi tablosunun gelişmesine neden olur (124).

Preeklampsi ile immun sistem arasında bağlantı olabileceğini gösteren birçok epidemiyolojik çalışmalar ve kanıtlar mevcuttur (97). Preeklampsi ile immun sistem arasında immünojik ilişki eskiden var olan klasik *self/nonself* (benzer-benzer olmayan) modeli yerine “*danger*” modeli ile açıklanmaktadır. Bu modele göre immun sistemin organizmaya karşı oluşturacak olduğu cevap kendisine benzer olup olmamasına göre değil organizmaya “*tehlike veya tehdit*” unsuru olarak algılmasına bağlıdır. Klasik modelde fetüs anne için benzer olmayan kabul edilerek immun sistemi aktive ettiği düşünülmekte iken, “*tehlike modelinde*” anne için tehdit olarak algılanması sonucunda immun sistemin aktive olduğu savunulmaktadır. Yani gebelik sürecinde oluşan bu stres mekanizmaları ve apoptozis süreci anne açısından tehdit olarak algılanacak olur ise anormal immun yanıt ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak anti-fetal immun yanıt preeklampsi oluşumuna neden olur (125) .

Preeklampsia vakalarında izlenen klinik semptomların sebebi sistemik endotel hasarının bir sonucudur. Endotel hasarı ve disfonksiyonu temeli üzerinde kurulan mekanizmalar ile ancak multisistemik klinik semptom ve bulgular açıklanabilir. Endotel disfonksiyonu sonucundan oluşan anormal vasküler tonus, artan vazokonstriksiyon ile *hipertansiyona*; artan glomeruler vasküler permeabilite *proteinüriye*; kapiller geçirgenliğin artmasıyla üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı ve *ödem*; koagülasyon mekanizmalarındaki bozulmalar ile de *yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC)* sebep olur. Meydana gelen vazokonstriksiyon ve iskemi sonucunda karaciğer hasarı oluşur. Benzer mekanizmalara ışık tutan seri preeklampitik hasta böbrek biyopsilerinde glomerül endotelinde yaygın ödem saptanmış olup karakteristik bu görünüme '*glomerüler endoteliozis*' adı verilmiştir. Sonuç olarak tüm bu kanıtlar preeklampsinin endotel hasarı sonucundan oluşan sistemik bir hastalık olduğunu kanıtlamaktadır (126).

2.3.1.4 Morfolojik Ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri

A. Kardiyovasküler Sistem:

Preeklampsia artmış sistemik vasküler rezistans, hipertansiyon ve hipovolemi ile karakterizedir. Hipovoleminin başlıca sebepleri vasokonstriksiyon ve kapiller yataktan sıvı kaybı olabileceği gibi başka bir nedene bağlı olabilir. Direkt kan akımı azalarak organların doku perfüzyonunun azaldığı gözlenir. Yine preeklampitik gebelerde yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncına sahip iken artmış sistemik vasküler direnç ve ventriküler fonksiyon hiperdinamik olduğu gözlemlenmiştir (127).

Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları dışarıdan volüm yüklenmesine rağmen doldurulamaz. Bu ise ciddi vasospazm ile açıklanmaktadır. Bu hastalara fazla volüm yüklenmesi yapılması ile sol ventrikül dolum basınçları normal olması nedeniyle kardiyak output dolayısı ile tansiyon değerleri daha da artacaktır. Bu direnç o denli yüksektir ki bu hastalar volüm yüklenmesine duyarlılığı olduğu gibi volüm kaybına da bir o kadar hassastırlar. Doğumun gerçekleşmesi yani bir bakıma tedavi edilmesi ile vasospazm çözülür. Volüm artar hematokrit gibi değerlerde düşme izlenir (128)

B. Beyin ve Santral sinir sistemi:

Preeklampitik gebelerde beynin kanlanması ve serebral oksijen metabolizmasında belirgin değişiklik olmamasına rağmen sağlıklı gebe fizyolojisine oranla serebral vasküler dirençte artış söz konusudur. Eklampsi hastalığı sonucunda hayatını kaybeden vakalar incelendiğinde hastaların yaklaşık 1/3'ünde peteşiden geniş hematomlara kadar değişiklik gösteren serebral kanama odakları gözlemlenmiştir. Eklampsi hastalarının yaklaşık %75'inde konvülzan ataklar sonrasında spesifik olmayan, geçici anormal elektroensefalogram kayıtları mevcuttur. Bu hastaları kontrol bilgisayarlı tomografisi çekilmesi ile kanama odakları veya k-lokal ödemler ile uyumlu olabilecek *kortikal hipodens* alanlar dikkati çekmiştir (129).

C. Hematopoetik sistem:

Bazı preeklampsi vakaları hematolojik metabolik bozuklukları çok daha ön planda ve ciddi iken önemli bir kısmında neredeyse bir anormallik saptanmaz. En çok trombositopeni, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve hemoliz gibi süreçler ile karşılaşmaktadır. Gerek preeklampsi gerekse eklampsi vakalarında değişken oranda maternal trombositopeni gözlenmesine rağmen doğum hemen ertesinde birkaç gün içerisinde trombosit seviyeleri normale dönmektedir. Altta yatan temel fizyoloji ve kişisel farklılıkların bu derece geniş olması açıklayacak mekanizma trombositlere karşı maternal self yanıt sonucu oluşan antikorlardır (130).

Koagülasyon sistemindeki en net göze çarpan değişiklik ise von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII'e oranla artmış olmasıdır. Aynı zamanda Antitrombin III seviyelerinde azalma gözlenir (131). Eklampsi veya ağır preeklampsi vakalarının yaklaşık olarak %7' inde disemine intravasküler koagülasyon tablosu meydana gelir. Prokoagülan faktörler azalırken, fibrin yıkım ürünlerinde artış ve yaygın mikrotrombüslere bağlı end-organ hasarları oluşmaya başlar (132). Bu patolojinin yani DIC gibi ağır, mortal bir tablonun altında vasospazmın tetkiklemiş olduğu *endotel hasarı* yatmaktadır. Bu görüşü destekler nitelikte izlenen bu vakalarda vasküler *fibronektin* seviyeleri yüksek bulunmuştur .

Vasospazm sonucunda endotel yüzeyin bozulması ile trombositler bu yüzeylere tutunmaya başlar. Bu sürecin ilerlemesi ile fibrin ağı oluşur ve son olarak mikroanjiyopatik hemoliz oluşur.

Bu fizyopatoloji eklampsi ve ağır seyirli preeklampsi vakalarında şizositozis ve ekinositozların görülmesini açıklamaktadır. Tam tersi olarak normal gebelerde bu yapılarda eritrositler gözlenmemiştir (133).

D.Böbrekler:

Gebelik boyunca renal kan akımı ve dolayısıyla glomerüler filtrasyon oranı artar. Ancak normal gebelere kıyasla preeklampsi hastalarında renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı %32 oranında düşer. Preeklampsik hastalarda alınan renal biyopsilerinde tipik bazı hastalığa ait değişiklikler gözlenir. Bu hastaların glomerüler kapiller endotelinde şişme ve endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivesi depozitleri görülür. Bu yapı *Spargo* tarafından “glomerüler kapiller endoteliyozis” olarak isimlendirilmiştir (134).

Glomerüler değişiklikler postpartum dönemden haftalar sonra ancak normale dönebilmektedir.

E.Karaciğer:

Serumda karaciğer enzimlerinin yüksek olmasının sebebi; lobüller arasında, periferlerinde ve periportal alanlarda gözlenen hemorajik nekrozlardır. Bu lezyonlar ciddi boyutlara ilerlemesi ile preeklampsi vakalarında yaygın hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimi ve düşük trombosit seviyeleri ile HELPP Sendromu patofizyolojisi temelini bizlere açıklar. Bahsedilen bu lezyonlar bazen kapsüller ve subkapsüller alanda büyük çaplı hematomlar olarak karşımıza çıkar. Bu hematomlar nadiren de olsa ciddi boyutlara ulaşarak kapsülün rüptürüne ve hayatı tehdit eden bir intraperitoneal kanamaya neden olabilir (135).

F. Plasenta:

Normal gebelikte sürecinde trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate olup, vasküler direnci düşük damarlara dönüşürler. Preeklampsi hastalarında bu süreç yetersiz veya anormaldir. Vasküler direnç yeterince azalmaması ile uteroplental kan akımı azalır. Uteroplental yapılarda “akut arteroz” adı verilen patognomonik değişiklikler meydana gelir (115).

Bu değişikliklerin temelinde 2 mekanizma yatmaktadır. Birincisi endotel hasarına, bazal membran bütünlüğün bozulmasına, platelet depositlerin, mural trombüs ve fibrinoid nekroz oluşmasına, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazilere neden olan *vasospazmdır*. İkincisi ise vasopazm ile tetiklenip lümeni daraltan *düz kas hücre proliferasyonudur* (136) .

G. Endokrin sistem:

Normal gebelik sürecinde renin, anjiotensin ve aldosteron seviyeleri artar. Preeklampsia hastalarında bu artış neredeyse hiç gözlenmez ve benzer yaştaki gebe olmayan kadınların düzeyleri ile benzer seyreder. Bu düzeyler normal gebelerde yüksek olsa da anjiotensin ve aldosterona yanıtlarında bir duyarsızlık veya direnç söz konusudur. Preeklampsia hastalarında bu düzeylerde neredeyse hiç artış gözlenmemesine karşın paradoksik olarak en ufak düzeyde dahi oynamalara verilen yanıtta artış söz konusudur (137-139).

Preeklampsia hastalarında nörepinefrinin vasopresör etkisine karşı verilen yanıt artar ve aynı zamanda plazma seviyelerinin de artışını gösteren üriner katekolamin atılımında artış söz konusudur (140). Ayrıca bu hastalarda vazokonstriktör etki gösteren *PGF2* seviyeleri artarken, vasodilatör etkinliği olan *PGI2* ve *PGE2* seviyeleri düşmektedir (141).

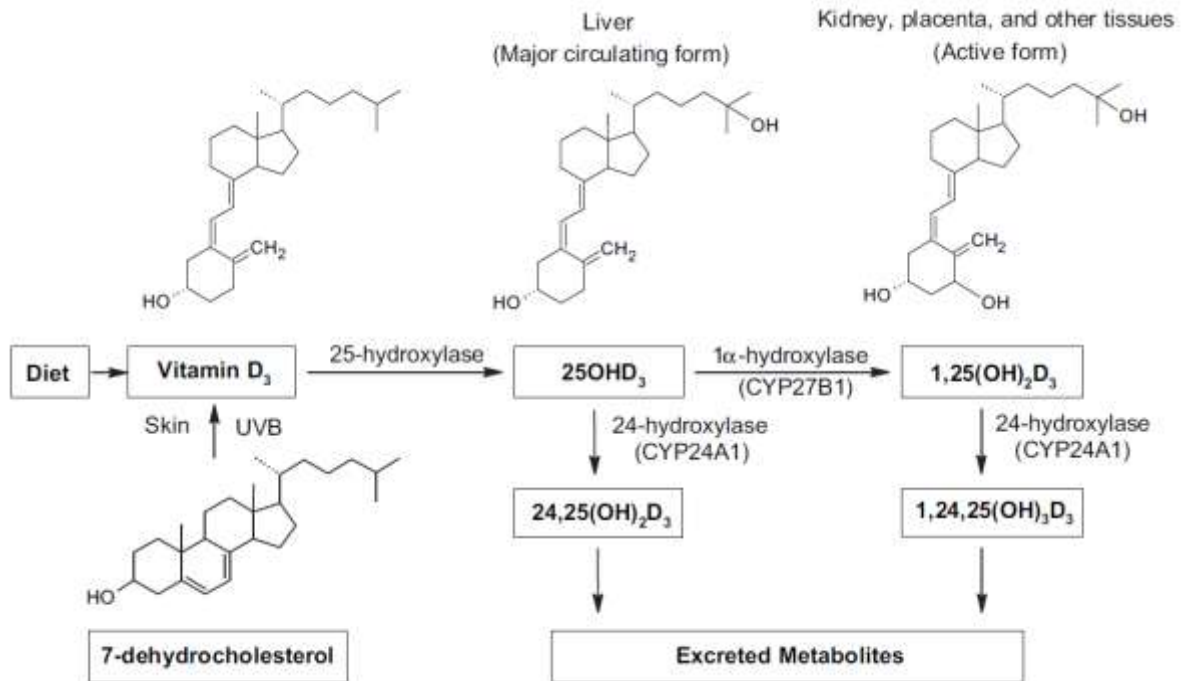
Yapılan bazı çalışmalarda *Human koryonik gonadotropin (HCG)* seviyelerinin hafif preeklampsia hastalarında normal gebeler ile benzerlik gösterirken, ağır vakalarda yüksek olduğu saptanmıştır (142). Daha sonra Said ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırma sonunda preeklampşik hastalarda normal gebelere oranla *beta HCG* değerin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat hafif ve ağır vakalarda ise normal gebelere oranla anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (143). Yine farklı bir çalışmada ise *atriyal natriüretik peptid (ANP)* seviyeleri yüksek bulunurken , *human plasental laktojen hormonun (HPL)* konsantrasyonlarının azalmış olduğu saptanmıştır (144).

2.4 VİTAMİN D ve VDR(VİTAMİN D RESEPTÖRÜ)

VİTAMİN D FİZYOLOJİSİ

1.Vitamin D sentezi

D vitaminin insan sağlığı için gerekliliği ve önemi; ilk olarak 1900’lü yılların başında “rikets” tedavisinde D vitaminin etkilisinin gözlenmesi ortaya çıkmaktadır (145). D vitamini aslında tam anlamıyla bir vitamin değildir. Çünkü bir bakıma bu vitamin besin yoluyla alınmadığı takdirde steroid öncüleri tarafından kolaylıkla sentez edilebilen bir prohormondur (146). Hatta vücudumuz D vitamini ihtiyacının %90’ını güneş ışığı yoluyla karşılarken, sadece %10’u besinlerden elde etmektedir. Haftada 3-4 gün ve günde en az 15 dakika gün ışığı maruziyeti D vitamini ihtiyacını karşılamak için fazlasıyla yeterli olmaktadır (147). Aktif vitamin D molekülü (PTH ve fibroblast growth factor ile birlikte) vücutta kalsiyum ve fosfor metabolizmasında, kemik mineralizasyon, bağışıklık fonksiyonlarında, hücre proliferasyonu ve birçok hastalıkların önleminde rol oynayan en önemli moleküllerden biridir (148, 149).



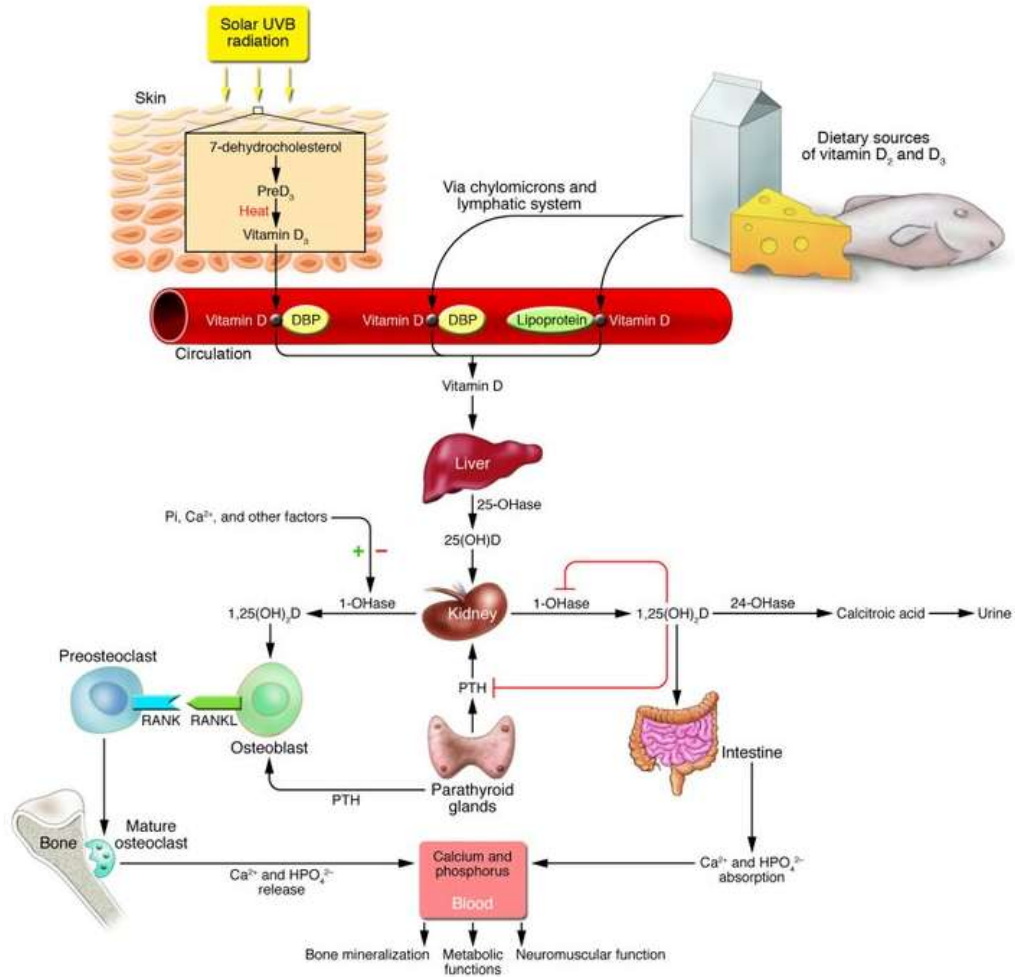
ŞEKİL 4 VİTAMİN D SENTEZ BASAMAKLARI

Besin kaynaklı vitamin D bağırsakta emilir veya güneş ışığı ile ciltte prekürsörlerinden sentez edilir. Deride *ultraviyole B (UVB,290-315 nm)* ışını yardımı ile 7-dehidrokolesterolden, **kolekalsiferol'e(Vit D3)** dönüşür (150, 151). Kolekalsiferol plazmada α -1 globuline bağlanarak (*vitamin D-bağlayıcı proteine /VDBP*) karaciğere taşınır . Çok az bir kısım ise (< %1) albümin veya lipoproteinlere bağlanarak taşınır (152, 153). Karaciğere ulaşan kolekalsiferol “25-hidroksilaz” enzimi yardımı ile 25-hidroksi vitamin D'ye (25(OH)-D) dönüşür (154-156). Son basamakta ise 25(OH)-D böbrekte “*1-hidroksilaz*” aracılığı ile en aktif ve son metaboliti olan 1,25-(OH)₂ -D'ye dönüşür (154, 157-159).

2.Vitamin D Eksikliği

Tüm dünyada 1 milyardan fazla insanın Vit D eksikliğinden muzdarip olduğu düşünülmektedir (145). Yapılan çalışmalar doğrultusunda bu durumdan en çok etkilenenler çocuk ve genç erişkinlerdir (160). Ülkemizde İç Anadolu'da yapılan bir çalışmada %51.8 oranından Vit D eksikliği olduğu saptanmıştır (161).

Kandaki kalsiyum miktarının azalması ile parathormon(PTH) seviyeleri yükselir. PTH'nın artması ile *1-hidroksilaz* aktivitesi artarak aktif vitamin D miktarı artırılır. Vitamin D miktarında artış ile birlikte barsaklarda kalsiyum emili artar, kemiklerden kalsiyumun mobilize olması kolaylaşır. Ayrıca böbreklerde kalsiyum reabsorpsiyonu artar, fosfat emilimi azalır. Böylece kandaki kalsiyum seviyeleri normal düzeyde tutulmaya çalışılır (162, 163)



ŞEKİL 5 VİTAMİN D METOBİLİZMASI (164)

Klinik olarak dolaşımdaki Vit D düzeylerini belirlemek amacı ile 25(OH)D3 miktarı kullanılmaktadır. Bu molekül için tam kesin bir değer olmasa da normal değer olarak 30ng/mL ve üzeri ($30\text{--}40\text{ ng/mL}$ veya $\geq 75\text{ nmol/L}$) kabul görmektedir (165). Bu değer $21\text{--}29\text{ng/mL}$ (veya $50\text{--}75\text{ nmol/L}$) aralığında yetersizlik, 20ng/mL (veya $< 50\text{ nmol/L}$)'nin altındaki altında ise eksiklik olarak nitelendirilir (166).

3.Esansiyel Hipertansiyonda Vitamin D Eksikliği

UVB maruziyetinin daha az olduğu soğuk iklimin hakim olduğu ekvatorial bölgelere uzak olan yerlerde yaşayan koyu tenli insanlarda kış ayları boyunca görülen *esansiyel hipertansiyon (EH)* sıklığının yüksek olması, Vit D eksikliğinin EH sıklığında artışa neden olabileceği fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (167).

Bu fikirden yola çıkarak Krause ve ark. tam zıttı yönde hipotez kurmuş, 1998 yılında Vit D eksikliği ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \text{ ng/mL}$ veya $<50 \text{ nmol/L}$) ile birlikte tedavi edilmemiş ılımlı hipertansiyonu olan hastaları incelenmişlerdir. Bu hastalara takipler esnasında UVB ışınları yeterli dozda alınması sağlanarak serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamin düzeylerindeki artışla birlikte kan basıncında yeterli düşüş olup olmaması araştırılması hedeflenmiştir. Yapılan bu araştırmaya sonucundan net olarak hastaların büyük bir kısmında $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri normale gelmesi ile kan basıncında ters orantılı olarak düşüşler izlenmiştir (168-170).

Diyetle yetersiz alım veya genetik olarak (VDR ya da $1-\alpha$ -hidroksilaz enziminin silinmesi) oluşturulan Vit D eksikliği fare deneylerinde, Vit D sinyal yolağı inhibisyonunun tutarlı ve net bir şekilde HT'ye yol açtığı gösterilmiştir (17, 171). Bu fare modellerinde kan basıncının artışının sebepleri araştırılırken **2-2.5 kata** kadar *renin* düzeylerinde orta seviyeli artışlar olduğu göze çarpmıştır (172, 173). Aksi yönde $1-\alpha$ -hidroksilaz geni silinmiş farelerde ise dışarıdan verilen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile kan basıncı ve *renin* düzeylerinin normale döndüğü izlenmiştir (171).

Bu sonuçlar eşliğinde insanlarda yapılan çalışmalar da bu teorileri destekler nitelikte düşük $25(\text{OH}) \text{D}_3$ konsantrasyonları ile uyumlu olarak plazma *renin* ve anjiyotensin-II konsantrasyonlarında belirgin artış gösterilerek aralarındaki ilişki ortaya konmuştur (174-176). Aynı zamanda literatürde Vit D'nin kan basıncını *renin-anj-II* kaskatından bağımsız olacak şekilde azaltacağına dair birçok çalışma mevcuttur.

Vit D3 veya analogları ile tedavi edilen HT olan rat modellerinde, *renin* seviyeleri ister yüksek ister normal kalsın, kan basıncı değerlerinde belirgin azalmalar gösterilmiştir (177-180).

Esansiyel hipertansiyonun temel prensibi vasküler tonus artışına sekonder olarak artan periferik dirençtir. Bu olay ekseri olarak endotel ve vasküler düz kas hücrelerindeki disfonksiyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Vit D3'ün endotelin ve anjiyotensin-II ile oluşan vasküler düz kas hücre (VDKH) proliferasyonunu negatif olarak etkilendiği saptanmıştır (181, 182). Bu bilgiler ışında VDR eksikliği olan hastalarda bu ajanların etkisi ile oluşan vazokonstriksiyonun artacağı düşünülmektedir. VDR uyarısı ile vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklaz (GC) ekspresyonu artmakta ve buna bağlı olarak cGMP üretimi uyarılmaktadır (183). Bu veriler ile birlikte VDKH'de VDR sinyal defektinin GC ekspresyonu ve cGMPyi negatif yönde düzenleyerek vazodilatör yanıtının bozulacağı

sonucuna varılmaktadır. Bu fikri onaylar nitelikte uyumlu olarak son zamanlarda yapılan bir çalışmada VDR'si silinmiş hayvanlarda SNP(*Single Nucleotide Polymorphism*) ile oluşan vazodilatasyonda belirgin oranda azalma gösterilmiştir (184). Ayrıca endotel spesifik VDR'si silinmiş farelerde yapılan birçok çalışmada eNOS ekspresyonunun azaldığı ve Ang-II aracılı kan basıncı artışına duyarlılığın arttığı da belirtilmiştir (185).

D vitamini yetersizliğinin ve vitamin D reseptör polimorfizminin, rikets, diyabet, koroner kalp hastalığı, psöriazis, multipl skleroz(MS), tüberküloz (155, 186-189) ve başta hepatoselüler karsinom, over kanserleri ve solunum yolu maligniteleri(190-194) olmak üzere birçok kanser türü gibi pek çok hastalıklar için predispozan faktör olduğu ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak; birçok hastalık için önemli olan Vit D seviyelerinin düşük olmasının yanı sıra VDR ilişkili varyantlar esansiyel hipertansiyona yatkınlık oluşturmaktadır (174, 195, 196). Daha önceleri Vitamin D seviyelerinde düşüklük ile gebelikte HT ve/veya preeklamps riski arasındaki korelasyon saptanmış olup (12), VDR polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar halen yeterli düzeyde değildir.

4.Gebelikte HT ve Preeklampside Vitamin D Eksikliği

Gebelikte birçok fizyolojik değişim olduğu gibi D vitamini metabolizmasında da değişiklikler izlenmektedir. Çoğu çalışma, D vitamini eksikliğinin preeklamps için olası bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (12, 13). PE patogenezi ile ilişkili, plasenta implantasyonu, anjiyogenez, immün fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon gibi birçok biyolojik süreç D vitamininden eksikliğinden etkilenebilir (15, 17, 197).

Kord kanındaki 25(OH)-D vitamini durumu, maternal D vitamini düzeyi ile yakından ilişkilidir (198, 199). Gebelik öncesi ve gebelik boyunca maternal vitamin D seviyelerinin düşük olması hem anne hemde fetüs açısından birçok hastalıklara davetiye çıkarmaktadır. Vitamin D yetmezliği sonucundan annede başlıca en çok preeklamps (200), gestasyonel DM (186, 201) ve HT(12) ve periodontal hastalıklar(202) görülür.

Yapılan son araştırmalar ile birlikte 25(OH)-D vitaminin şiddetli eksikliği durumunda (10ng/ml altına iken), preeklamps/eklamps riskinin ciddi oranda arttığı tespit edilmiştir. Örneğin Amerika'da yapılan bir araştırmada gebeliğin 15-20. haftalarında kontrol grubuna göre 25(OH)-D düzeyi yetersiz olan gebelerde, normal düzeyde seyredenlere göre ağır preeklamps riski 5,41 kat yüksek bulunmuştur (203).

Başka bir araştırmada 34 hafta ve öncesinde preeklampsi vakaları gözlenen olgularda 25(OH)-D düzeyleri oldukça düşük saptanırken, vitamin D düzeyleri 10 ng/ml ve üzerinde olması ile preeklampsi görülme riskinde %63'ten fazla azalmakta tespit edilmiştir (13).

Annede vitamin D eksikliği olan bebekler ise sırasıyla ;

- İntrauterin Gelişme Geriliği; Özellikler vitamin D seviyeleri 12ng/ml'nin altında(204),
- Neonatal Kalsiyum Metabolizmasında Bozukluğu; Erken ve Geç Neonatal hipokalsemi ve hipokalsemik konvulziyonlar (205, 206),
- Rikest Hastalığı(207),
- İmmun Hastalıklar; Atopi , astım , alerjik rinit ve Tip 1 DM vb. (208)
- Neonatal Lupus Eritematozus(209),
- Solunum Yolu Enfeksiyonları; Akciğer maturasyonunda, doğal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasına kadar her türlü basamakta etkin olduğu saptanmıştır (210).

Ayrıca Hollanda'da yapılan bir çalışmada, Respiratuar Sinsisyal Virus (RSV) bronşioliti geçiren çocukların kord kanındaki 25(OH)-D düzeyleri kontrol gruba göre belirgin oranda düşük bulunmuştur (208). Yine, Yeni Zellanda'da yapılan kohort çalışmasında, kord kanı 25(OH)-D düzeyi 10 ng/ml altında olan bebeklerde, 30 ng/mL ve üzeri olan bebeklere göre solunum yolu enfeksiyonları 2,04 kat ve diğer sistem enfeksiyonları ise 2,36 kat daha çok görüldüğü izlenmiştir (211).

- Santral Sinir Sistemi Hastalıkları; Maternal D vitamini düzeyi azaldıkça fetal beyin dekortikal kalınlığında azalmaya neden olup, ventrikülomegali gelişmesine ayrıca postnatal dönemde ise şizofreni, otizm, beyin tümörü, epilepsi ve MS gibi hastalıkların oluşum riski artırmaktadır (212).

Plasental iskemi, inflamatuvar aktivasyonlar, oksidatif stres, feto-maternal immün yetmezlik, anjiogenetik faktörler, endotel disfonksiyonu ve sinsityotrofoblastik disfonksiyon gibi birçok faktör preeklampsi hastalığının başlamasına ve progresyonuna katkıda bulunur (3, 4, 12, 213). Yine preeklampsi riski ile maternal 25(OH)D vitamini konsantrasyonları arasındaki ilişkinin araştırılmasıyla yapılan bir çalışmada; karıştırıcı faktörler (ırk, gebelik öncesi beden kütle indeksi (BKİ), eğitim, mevsim gibi) düzeltildiğinde, serum 25(OH)D

vitamini konsantrasyonunun 50 nmol/L düşmesinin preeklamps riskini ikiye katladığı (düzeltilmiş Odds Ratio (OR): 2.4, %95 Güven Aralığı (GA): 1.1-5.4) bulunmuştur. Benzer şekilde preeklampsili annelerden doğan bebeklerde serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonları 37.5 nmol/L'nin altında olanların sayısının, normal düzeylere sahip sağlıklı anne bebeklerinden 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (düzeltilmiş OR: 2.2, %95GA: 1.2-4.1). Bu çalışma tekrardan D vitamini eksikliğinin preeklamps için bağımsız bir risk faktörü olduğu desteklemiş olmaktadır (12).

Pakistan'da yapılan bir çalışmada ; ortalama kan basıncı ile maternal 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır ($p<0.02$). Hossain ve ark. yaptığı bu çalışma ile maternal 25(OH)D vitamini düzeyleri yüksek olan gebelerde, kan basıncı düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (214).

Hali hazırda preeklamps etiyolojisini aydınlatılmak üzere yapılan çalışmalar yetersiz olsa da oldukça önemli bazı kanıtlar bizi genetik patogenezin ana rol üstlendiğini düşündürmektedir (215). Üstelik sadece bir değil birden fazla ve oldukça kompleks türde gen aileleri karşımıza çıkmaktadır. Birçok araştırmalarda Anjiyotensin dönüştürücü Enzim (216), endotel Nitrik Oksit Sentaz (217) ve metilenetetrahidrofolat redüktaz (218) enzimindeki gen polimorfizmleri ve maternal mutasyonlar araştırılmıştır .

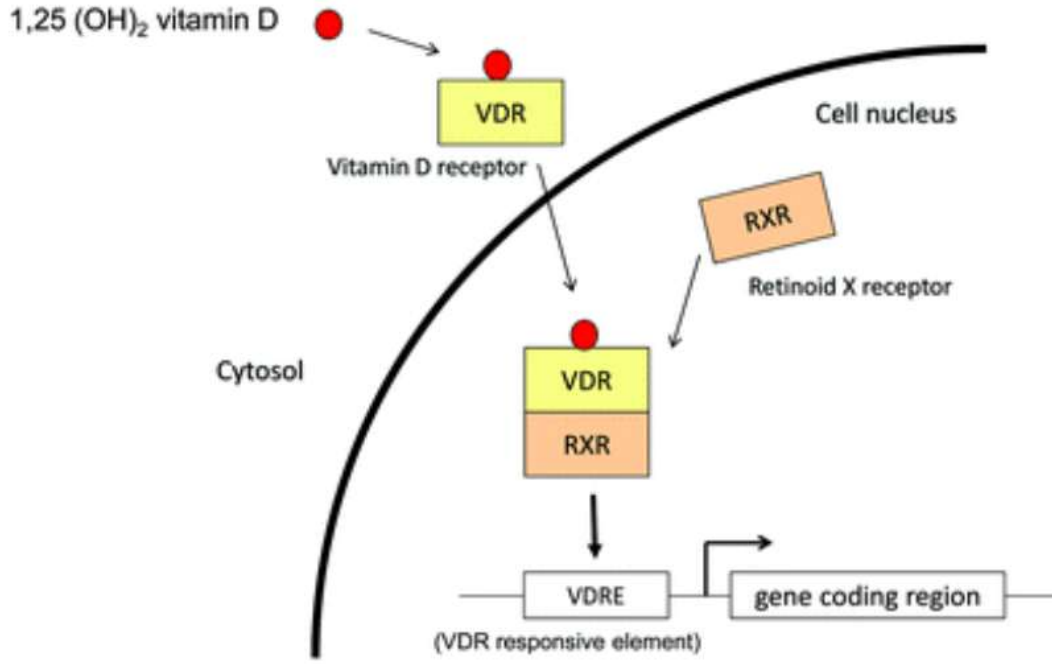
5.Vitamin D Reseptörleri

Vit D'nin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışındaki etkileri daha yeni yeni bilinmeye başlamakla birlikte, artan deneysel çalışmalar ile birlikte VDR'lerin antiproliferatif etkileri, hücre modifikasyonunun uyarılması, endokrin sisteminin kontrolü ve immünmodülasyon gibi birçok önemli mekanizmalarda rolü olduğunu ispatlanmıştır (219).

VDR(vitamin D reseptörü) insan vücudunda birçok hücrede (beyin, kardiyomiyositler, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde, pankreatik beta hücreleri, kolon, iskelet kası, prostat, deri, makrofajlar, CD4+ T hücreleri gibi) eksprese edilmekte ve VitD'nin vücuttaki yaygın etkilerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır (220).

Nükleer VDR'lere yüksek afiniteyle bağlanan 1,25(OH)₂D₃, VDR'de konformasyonel değişikliğe sebep olur ve aktivasyonunu tetikler. Aktive olmuş VDR reseptörleri ise *retinoid X reseptörleri-α (RXRα)* ile etkileşerek heterodimer oluşturur. Oluşan *VDR-RXRα heterodimeri* ise ilgili gendeki promoter bölgesinde Vit D yanıt elementine

(**VDRE**) bağlanır (221). Meydana gelen bu $1,25 (OH)_2D_3$ -VDR-RXR α kompleksinin koaktivatör veya korepresörleriyle birlikte Vit D metabolizmasında rol oynayan veya etkilerini oluşmasına aracılık eden proteinleri kodlayan 200'den fazla genin transkripsiyonunun düzenlenmesi sağladığı düşünülmektedir (222).



ŞEKİL 6 VDR-RXR-VDRE İLİŞKİSİ (223)

6. VDR (Vitamin D Reseptörü) Gen Varyantı

VDR, kapasitif bir gen (>100kb) tarafından kodlanır, 12q12-14 kromozomunda bulunur. VDR gen ve polimorfizmleri iki destekleyici bölge, sekiz kodlama ekzonu (yani, 2 ila 9) ve altı çevrilmemiş ekzon içerir (19). Her genetik varyant, popülasyonun en az % 1'inde görülürse, polimorfizm olarak adlandırılır. VDR geninde, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) oldukça sık görülür (20).

VDR geninin keşfedilmesinden bu yana, gende ortak SNP'ler belirlenmiştir (20) ve CYP27A1 genleri D vitamini seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (224, 225). VDR geni, dört adet kesin olarak tanımlanmış di-allel polimorfizmine sahiptir. Bunlar kodlayıcı ekzonlarda bulunur:

BsmI (A>G, rs1544410)

ApaI (A>C, rs7975232),

FokI(C>T, rs10735810)

TaqI(A>G, rs731236)

Birkaç çalışma bu SNP'leri araştırmış, farklı hastalıklarda VDR alel varyantları değerlendirilmiştir (20, 226, 227). Saptanan bu VDR alel varyantlarının başta meme kanseri ve otoimmün hastalıklarda kilit rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (228).

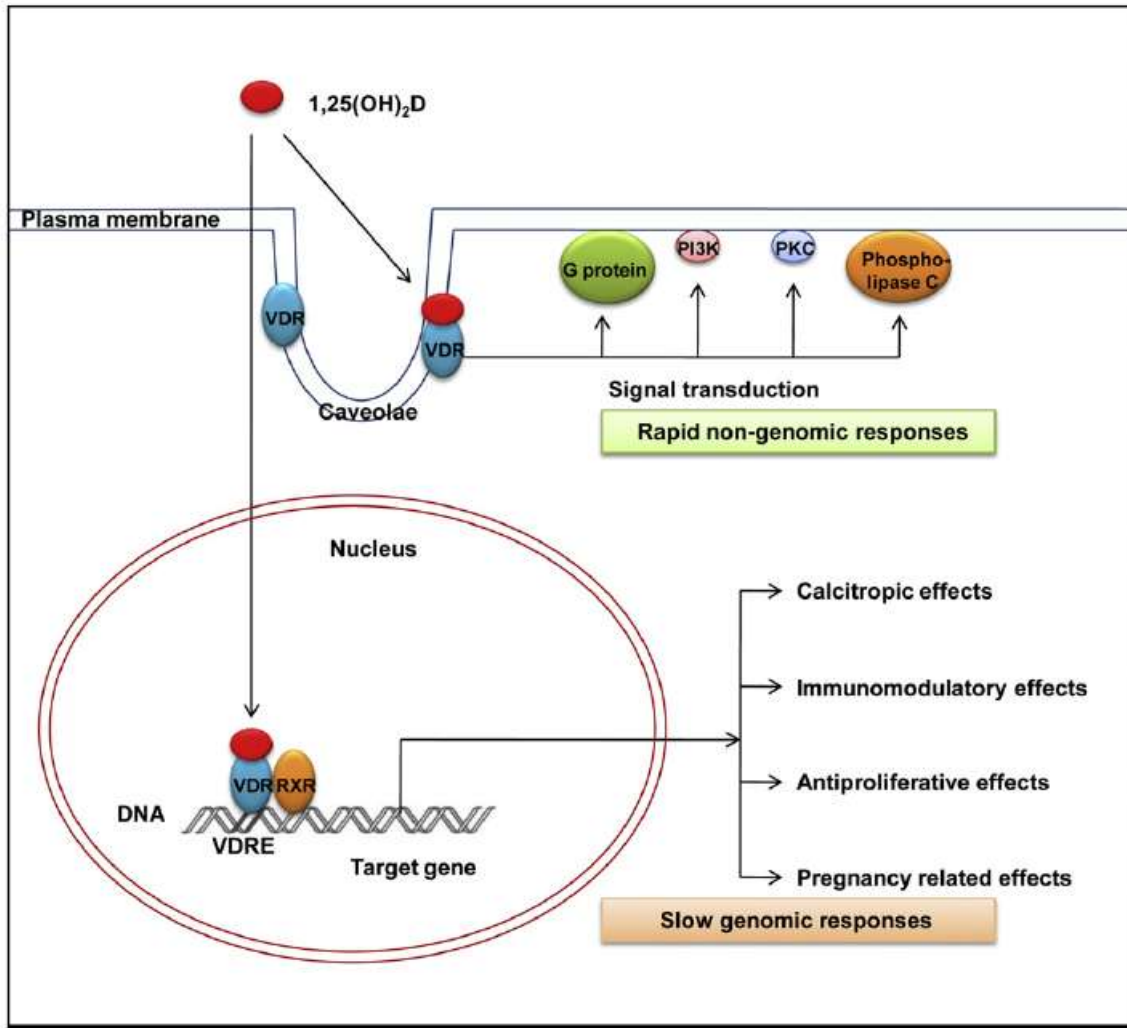
7.VDR Metabolizması ve Gebelikte Kan Basıncına Olan Etkisi

VDR; steroid, retinoid ve tiroid hormon reseptörlerin dahil olduğu ligandla aktive olan nükleer hormon reseptör ailesinin bir parçasıdır (229). Vitamin D vücudumuzda en son formu olan [1,25(OH)2D3] ile VDR' ye bağlanıp barsaklardan kalsiyum emilimini , renal kalsiyum ve fosfat reabsorpsiyonunu sağlar ve PTH(paratiroid hormon)'nın kandaki düzeyinin ayarlanmasını sağlar (230, 231).

Kalsitriol etkisi ilk olarak VDR'in LBD kısmına bağlanması ile ortaya çıkar. Kalsitriolün etkisi ile VDR yapısal değişikliğe uğrar. Bu etkileşimin etkisi ile 9-*cis* retinoik asit RXR heterodimerizasyonu gerçekleşir. **Kalsitriol-VDR-RXR** yapılarından oluşan 3'lü bu kompleks sayesinde heterodimerizasyonu etkisiyle transkripsiyon başlangıç faktörleri biraraya gelmeye başlar (232). Birçok ko-aktivatör ve ko-represörlerinde katılımı ile retinoik asit X reseptörü (RXR) kompleksi hedef gendeki VDRE (vitamin D response element) bölgesine bağlanır (231, 233, 234).

VDR sinyal yolağı VDRE üzerinden 3 farklı yollu temel olarak kullanmaktadır. Bunlar; hedef genlerin *promoter bölgelerinde olan VDRE*'ye bağlanıp gen ekspresyonunu düzenlenmesi, *'negatif' VDRE'ye bağlanarak* gen transkripsiyonunu engellenmesi ya da nükleer faktör (NF)-AT ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerini antagonize ederek bazı genlerin ekspresyonunun inhibe edilmesi şeklinde olur (235).

D vitamini nadiren belli hücre veya dokularda, VDR'den bağımsız olarak '*genomik olmayan sinyal yolağını*'kullandığı yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Fakat bu genomik olmayan yolağın mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Olasılıkla bu yolağın *intraseküler* Ca⁺⁺ mobilizasyonu ile ilişkili bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (236, 237).



Şekil-7 VDR'in VDRE ilişkili nükleer yolağı ve VDRE ilişkisiz non-genomik sinyel yolağı

VDR gen ekspresyonu dokuya spesifik birçok promotor tarafından kontrol edilmektedir. VDR proteinin paratiroid hücrelerde, pankreas adacık hücrelerinde hematopoietik hücrelerde, keratinositlerde, üreme organları ve en önemlisi immün sistem üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (233).

İnsan VDR geninde 470'den fazla sayıda RFLP polimorfizmi saptanmıştır (233). En yaygın olan tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) birisi de rs731236 (Taq-1)'dir (238). Taq-1 8 ila 9 ekzonları arasında kendine yer bulan, fonksiyonu tam belirlenememiş sessiz bir tek nükleotid polimorfizmidir (SNP) (239). Daha önce VDR'ye ait birçok polimorfizmin immün hastalıklardan, malignitelere ,kardiyovasküler hastalıklarda,genetik hastalılara kadar birçok hastalıklarda etkinliği araştırılmıştır. Biz ise VDR'in en sık görülen polimorfizmlerinden birisi olan taq-1(rs731236)'in gebelik sürecinde kan basıncı ve preeklampsi üzerine etkisini araştırmayı planlamaktayız.

III - MATERYAL METOD

1. Çalışma Dizaynı

Bu prospektif vaka-kontrol çalışması Temmuz 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'na kabul edilen 18-45 yaş arası hamile kadınları kapsamaktadır. Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:2019/141). Çalışmaya katılan kişiler onay vermiş ve kendilerinden yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları uygun şekilde alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 98 gebe kadından; preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu tanısı alan 46 kişi vaka grubunda, benzer yaşlarda ve benzer graviditeye sahip 52 sağlıklı ve normotansif kadın ise kontrol grubunda yer aldı.

Hastalarda çoklu gebelik, fetal konjenital malformasyon, fetal kromozomal anomaliler, kardiyovasküler veya renal hastalıkların dahil olduğu hipertansiyon ile ilişkili maternal hastalıklar, diyabetes mellitus, tiroid bozuklukları, kronik karaciğer hastalıkları vasküler veya inflamatuvar hastalıkların varlığı, antitrombosit veya non – steroid ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanım öyküsü sorgulandı. Bu özelliklere sahip kişiler çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca geçmişte preeklampsi tanısı alan, tedaviye daha öncesinde başlanmış veya aktif olarak tedavisi devam eden hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmamıza katılan hastalar tanı almasının ardından Kardiyoloji kliniğimizde takip ve tedavilerine devam edildi. Hastaların doğumları Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gerçekleştirildi.

2. Preeklampsi Tanısı

Preeklampsi tanısı Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG) kriterlerine göre konulmuştur. Bu kriterlere göre daha önce **normotansif olup 20. gebelik haftasından sonra;**

- En az 2 defa 4 saat arayla bakılan SKB $\geq$ 140 veya DKB $\geq$ 90 mmHg üzerinde ölçülmesi
- Birkaç dakika arayla tekrar ölçülerek teyit edilen SKB $\geq$ 160 veya DKB $\geq$ 110 mmHg üzerinde ölçülmesi

Kan basıncı değerlerinin yüksekliği dışında proteinüri varlığının olması;

- Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ve protein(mg/dL)/ kreatinin (mg/dL) oranı ≥ 0.3 veya Dipstick ile proteinüri $\geq 1+$ (eğer kantitatif ölçüm yapılamıyorsa)

Proteinürisi olmadan aşağıdakilerden herhangi birisinin olması durumunda preeklampsii tanısı konulur.

- Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL veya iki kat yükselmesi
- Trombositopeni ($<100000\text{mm}^3$)
- Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi
- Pulmoner ödem
- Serebral veya görsel bozukluklar

3. Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların antropometrik ölçümleri yalınayak ve hafif kıyafetleri ile yapılmıştır. Katılımcıların VKİ(kg/m^2), vücut ağırlığının(kilogram cinsinden), boylarının(metre cinsinden) karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri için kalibre edilmiş bir sfigmomanometre kullanılmıştır.

4. DNA İzolasyonu

Genomik DNA önceden tanımlanmış olan tuzla çöktürme yönteminin (240) modifiye edilmiş bir protokolü ile periferik kandaki lökositlerden izole edildi.

4.1 DNA İzolasyon Solüsyonları

Eritrosit Lizis Tamponu

İçeriğinde 0.32 M Sükroz, 10 mM EDTA, 5 mM MgCl_2 ve %1 oranında Triton x-100 mevcut olacak şekilde bidistile su ile eritrosit lizis tamponu oluşturuldu. Triton X-100 otoklavavlama işleminden sonra çözeltiye eklendi.

Fizyolojik Tampon

İçeriğinde 75 mM NaCl ve 25 mM EDTA mevcut olacak şekilde bidistile su ile fizyolojik tampon oluşturuldu.

TE-9 Lizis Tamponu

İçeriğinde 500 mM Tris-HCl, 20 mM EDTA ve 10 mM NaCl mevcut olacak şekilde bidistile su ile TE-9 lizis tamponu oluşturuldu. Sonrasında pH metre cihazında (Inolab Multi 9310 SET C, Xylem Analytics Germany Sales GmbH & Co. KG, Almanya) standart solüsyonlar kullanılarak solüsyonun pH değeri 9'a eşitlendi.

%10'luk Sodyum Dodasil Sülfat (SDS)

Toz halindeki SDS ile bidistile su kullanılarak %10'luk SDS solüsyonu hazırlandı. Manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırıldı. Sonrasında pH metre cihazında standart solüsyonlar kullanılarak solüsyonun pH değeri 7.2'ye eşitlendi. 0.22 µ'luk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda sıcaklığında saklandı.

Proteinaz K (10 mg/ml)

Toz halindeki Proteinaz K ile bidistile su kullanılarak 10mg/ml Proteinaz K solüsyonu hazırlandı.

Yoğun Tuz Solüsyonu (NaCl, 6 M)

Toz halindeki NaCl ile bidistile su kullanılarak 6 M'lık NaCl çözeltisi hazırlandı. Manyetik karıştırıcıda çözündürüldü.

%99.9'luk Etanol

%70'lik Etanol

%99.9'luk stok etanol ve bidistile su kullanılarak hazırlandı.

TE (Tris-EDTA) Tamponu

İçeriğinde 10 mM Tris-HCl ve 0.1 mM EDTA mevcut olacak şekilde bidistile su ile TE tamponu oluşturuldu. Sonrasında pH metre cihazında standart solüsyonlar kullanılarak solüsyonun pH değeri 8'e eşitlendi.

SDS hariç bütün solüsyonlar otoklavlandı. Proteinaz K hariç bütün solüsyonlar oda sıcaklığında saklandı. Proteinaz K +4 'C'de saklandı.

4.2 İzolasyon Protokolü

DNA izolasyon protokolü aşağıdaki aşamaların sırasıyla uygulanmasıyla gerçekleştirildi:

- ✓ Çalışma grubu bireylerinden 1.6 mg/ml EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit) içeren tüplere periferik tam kan alınıp buz dolabında (+4°C) bir gece bekletildi.
- ✓ EDTA'lı tüplerdeki tam kan örneklerinden 500 µl alınarak steril mikrosantrifüj tüpüne kondu. Tam kan üzerine 900 µl eritrosit lizis tampon ilave edilerek oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi.
- ✓ Mikrosantrifüj tüpü 3.500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant atıldı.
- ✓ Oluşan lökosit pelleti kırmızı ise işlem tekrarlandı.
- ✓ Hücre pelleti üzerine 900 µl fizyolojik solüsyon eklenerek çözünmesi sağlandı. 3.500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Hücre pelleti beyaz renkte olana kadar işlem tekrarlandı.
- ✓ Pellet üzerine 250 µl TE-9 tamponu, 80 µl SDS, 20 µl Proteinaz K ilave edilerek parmak darbeleri ile pellet çözünmesi sağlandı.
- ✓ 56°C'deki ısı bloğu üzerinde 30 dakika inkübasyonu yapıldı. Inkübasyondan sonra 6 M NaCl solüsyonundan 150 µl ilave edilerek karışım beyaz köpük olana kadar karıştırıldı. 14.500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant temiz bir tüpe aktarıldı. Süpernatant 14.500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek oluşan yeni süpernatant temiz tüpe aktarıldı.
- ✓ Yeni tüpteki süpernatant üzerine 900 µl saf etanol ilave edilerek DNA'nın yoğunlaşması sağlandı. 14.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant atıldı. Pellet üzerine 900 µl % 70'lik etanol ilave edilerek 14.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Böylelikle DNA tuz kalıntılarından temizlenmiş oldu.
- ✓ Mikrosantrifüj tüpü içerisindeki pellete zarar vermeden tüp kurutma kağıdı üzerine ters çevrildi. Kurutma kağıdı yardımı ile alkolün uçması sağlandı. Kurutma işleminden sonra pelletin üzerine 200 µl TE tamponu ilave edildi. DNaz aktivitesini önlemek için 70°C'de 20 dakika inkübe edildi.
- ✓ Konsantrasyon ve saflığının analizine kadar -20°C saklandı.

4.3 DNA Konsantrasyonu ve Saflığının Analizi

DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflık derecesi Thermo Scientific™ Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc, Wilmington, DE, ABD) cihazında μ Drop™ plakası kullanılarak ölçüldü. Ölçüm işleminde TE solüsyonu kör olarak kullanıldı. DNA örneklerinden 2 μ l alınarak kör solüsyona karşı cihazda okutuldu. DNA örneklerinin her birinin konsantrasyonu 50 ng/ μ l olacak şekilde TE solüsyonu ile eşitlendi.

Nükleotidlerin heterosiklik halkaları 260 nm dalga boyunda maksimum absorbsiyon özelliği gösterir. Bu nedenle 260 nm’de ölçülen absorbsiyon değeri (A_{260}) oldukça saf olarak elde edilen nükleik asitlerin miktarlarının ölçülmesinde kullanıldı. Proteinler de ışığı 280 nm’de absorbe ettikleri için A_{260}/A_{280} oranı nükleik asitin saflığını belirlenmesinde kullanıldı. A_{260}/A_{280} oranı yaklaşık olarak 1.8 civarında ise DNA örneği saf, 1.8’den yüksek değerler RNA kontaminasyonu, 1.8 düşük değerler ise protein kontaminasyonu olarak kabul edildi. Genotip analizine kadar DNA örnekleri -20°C’de saklandı.

5.Genotip Analizi

Genotip analizi Taqman kimyasını kullanan real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile Roche Applied Science LightCycler® 480 II (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) cihazında gerçekleştirildi. TaqMan analizi bir çift floresan raportör boya ve söndürücü molekül ile işaretlenmiş oligonükleotid problemleri kullanan PCR tabanlı yöntemdir. Proba özgün primerin bağlandığı bölgenin amplifikasyonu probun parçalanmasına neden olarak probun floresan ışığı saçımını arttırmaktadır. Floresan ışığının çeşidine ve yoğunluğuna göre real-time PCR cihazı amplifikasyon grafiği çizer, bu grafiğe bağlı olarak da genotiplendirme analizi yapılmaktadır (241).

VDR rs731236 varyantı için dizayn edilmiş primer ve prob karışımını içeren 20X TaqMan® SNP Genotyping Assay (C_2404008_10; Katalog No. 4351379; Applied Biosystems, Foster City, KA, ABD) kullanıldı.

Her örnek için yürütülecek toplam reaksiyon karışımı 10 μ l olacak şekilde reaktifler hazırlandı. Taqman kimyasına uygun şekilde real-time polimeraz zincir reaksiyonunun gerçekleşmesi için 2X Taqman Universal PCR Master mix (Catalog no 4304437; Applied

Biosystems, Foster City, KA, USA) kullanıldı. Reaksiyon karışımının içeriğindeki reaktifler **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Real-time PCR reaksiyon karışımı

Reaktifler	Hacmi
10X TaqMan® SNP Genotyping Assay	1 µL
2X Taqman Universal PCR Master mix	5 µL
dH ₂ O	2 µL
DNA (50 ng/µl)	2 µL
Toplam	10 µl

Her reaksiyon için Roche Applied Science LightCycler® 480 II cihazında yürütülen real-time PCR koşulları **Tablo 10**'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Real-time PCR reaksiyon koşulları

Real-time PCR Aşamaları	Sıcaklık	Süre
Ön Denatürasyon	95 °C	10 Dakika
Denatürasyon	92 °C	15 Saniye (40 Döngü)
Annealing	60 °C	1 Dakika (40 Döngü)
Uzama	72 °C	1 Saniye (40 Döngü)
Soğutma	40 °C	40 Saniye

6.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Pearson Ki-Kare analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin bir risk faktörü olup olmadığı ise lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Hardy–Weinberg dengesi Pearson Ki-Kare uygunluk testi ile analiz edildi. Genetik modeller arasındaki farklar ve genetik modellerdeki risk faktörleri FINNETI programı (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl.21>) kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi P<0.05 olarak kabul edildi.

IV – BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki popülasyonun başlangıç temel özellikleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri bakımından hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Sırasıyla; $P=0.39$, $P=0.183$). Aynı şekilde biyokimyasal parametre değerleri için de istatistiksel olarak anlamlı fark bir fark yoktu (Plt; $P=0.593$, Hb; $P=0.468$, Glukoz; $P=0.892$, ALT; $P=0.593$, AST; $P=0.478$, LDH; $P=0.064$). Preeklampsi tanısının doğasına uygun olacak şekilde proteinüri, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında ise anlamlı farklar vardı (Hepsi için $P=0.001$)

TABLO 11 Çalışma Popülasyonunun Temel Özellikleri

Parametreler (N=98)	Normal Gebelik (N=52)	Preeklampsi (N=46)	P value
Proteinuri (%) [*]	4(4)	32(70)	0.001
Yaş (yıl± SD)	30 ± 6	32 ± 7	0.391
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118 ± 16	150 ± 18	0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72±11	94±13	0.001
Platelet (10^3)	218±68	229±94	0.593
Hemoglobin (gr/dL)	11.8±0.9	11.4±1.2	0.468
Glukoz (mg/dL)	94±17	93±23	0.892
Alanine aminotransferase (ALT)	21±18	22±8	0.593
Aspartat aminotransferase (AST)	18±10	22±8	0.478
Laktat dehidrogenaz (LDH)	227±58	323±143	0.064
VKİ (Vücut kitle indeksi)	24.6±4.6	25.8±5.1	0.183

Ki-kare veya Fisher’s exact test yapılan parametreler yıldız ile işaretlenmiştir (*).

VDR rs231736 varyantının genotip frekanslarının karşılaştırma, lojistik regresyon ve Hard-Weinberg analizi sonuçları Tablo 12’de gösterildi. Çalışma grubunun genetik dengesini belirlemek amacıyla hem sağlıklı bireyler hem de preeklampsi hastalarının genotip frekansları Pearson Ki-Kare testi ile analiz edilerek Hardy-Weinberg eşitliğine uygun olduğu belirlendi (Sırasıyla; $P=0.11$, $P=0.55$). Bu durum kullanılan bireylerin genotip frekanslarının dengeli olduğunu göstermektedir. VDR rs231736 varyantının genotiplerinin frekansları gruplar arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı bir fark bulundu ($P=0.009$). VDR rs231736 varyantı için GG genotipi miktarı preeklampsi hastalarına göre sağlıklı bireylerde anlamlı düzeyde yüksekti. GG genotip miktarlarının sağlıklı bireylere göre preeklampsi hastalarında daha düşük çıkması bu allelinin koruyucu özelliğinin olabileceğini göstermektedir.

VDR rs231736 varyantının allel frekanslarının gruplar arasında karşılaştırma ve lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 13’de gösterildi. Genotip frekanslarının karşılaştırma sonuçlarına benzer şekilde allel frekansları arasında da anlamlı bir fark mevcuttu ($P=0.005$). G allelinin frekansı preeklampsi hasta grubunda sağlıklı bireylere göre istatistiksel bakımdan anlamlı düzeyde düşüktü. Allel frekans bulguları da genotip bulgularını doğrular nitelikteydi.

VDR rs231736 varyantının dominant (GG vs. AG+AA) ve resesif (AG+GG vs. AA) kalıtım modellerinin istatistiksel analizi Tablo 14’de gösterildi. Preeklampsi hastalığı için genotip ve allel frekanslarının analiz sonuçları G allelinin koruyucu, A allelinin ise risk özelliğinin olduğuna yönelikti. Bu nedenle A alleli risk alleli kabul edilerek genetik modelleme yapıldı. Heterozigot ve homozigot genotiplerin karşılaştırılmasında anlamlı düzeyde fark mevcuttu (Sırasıyla; $P=0.009$, $P=0.005$). Bu durum gruplar arasında G alleli frekans farkını doğrulamaktaydı. Dominant ve resesif olarak genetik model oluşturulduğunda ise sadece dominant model de anlamlı bir fark bulundu (Sırasıyla; $P=0.003$, $P=0.13$). Bu durum VDR rs231736 varyantında preeklampsi hastalığı için G allelinin koruyucu özelliğinin dominant karaktere sahip olduğuna işaret etmektedir.

Tablo 12. Sağlıklı bireyler ile preeklampsi hastalarında VDR rs231736 varyantının genotip frekanslarının istatistiksel analizi

Grup	Genotip			P	OR	HWE
	AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)			
Sağlıklı Bireyler (n=52)	13 (25.0)	20 (38.5)	19 (36.5)	0.009	2.21	<i>P</i> = 0.11
Preeklampsi Hastaları (n=46)	18 (39.1)	23 (50)	5 (10.9)			<i>P</i> = 0.55

HWE, Hardy-Weinberg Eşitliği; OR, odds oranı

Tablo 13. Sağlıklı bireyler ile preeklampsi hastalarında VDR rs231736 varyantının allel frekanslarının istatistiksel analizi

Grup	Allel		P	OR (95 % CI)
	A n (%)	G n (%)		
Sağlıklı Bireyler (n=52)	46 (44.2)	58 (55.8)	0.005	2.254 (1.268-4.008)
Preeklampsi Hastaları (n=46)	59 (64.2)	33 (35.8)		

OR, odds oranı; CI, Güven Aralığı

Tablo 14. Sağlıklı bireyler ile preeklampsi hastalarında VDR rs231736 varyantı için A allelinin risk alleli olarak kabul edildiğinde kalıtım modellerinin istatistiksel analizi

Gruplar	AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)
Sağlıklı Bireyler (n=52)	13 (25.0)	20 (38.5)	19 (36.5)
Preeklampsi Hastaları (n=46)	18 (39.1)	23 (50)	5 (10.9)
İlişkilendirme Testi: OR (% 95 CI)			
Heterozigot AA vs. AG	Homozigot AA vs. GG	Dominant GG vs. AG+AA	Resesif AG+GG vs. AA
4.37 (1.37-13.84) P=0.009	5.26 (1.55-17.75) P=0.005	4.72 (1.59-13.99) P=0.003	0.51 (0.21-1.22) P=0.13

OR, odds oranı; CI, Güven Aralığı

V- TARTIŞMA

Preeklampsi (PE), maternal hipertansiyon, proteinüri ve endotel disfonksiyonu ile tanımlanır, bu sendrom gebeliklerin% 8'ini etkiler. Önemli maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteye neden olur (2). PE, fetal büyüme kısıtlaması, fetal kayıplar, anne mortalite ve morbiditeye sebep olan, kan basıncı yüksekliği ile seyreden önemli bir klinik durumlardan biridir. PE'de, plasental yetmezlik, azalan trofoblast invazyonu, bozulmuş implantasyon (fetüsün, rahime yerleşimi), uterin arteriyollerin (113) bozulması, yeniden yapılandırılması, azalmış sitotrofoblast proliferasyonu ve artmış apoptozis gözlenir (242).

D vitaminin, endokrin sistem üzerine etkisinde, gebelikte fetomaternal ünitenin sayısız yönlerinde kritik rol oynar. D vitamini, kemik metabolizmasında, kalsiyum ve fosfatın homeostazındaki klasik rolüne ek olarak, , maternal ve fetal hücre farklılaşmasını, immün düzenlemeyi ve antiproliferatif süreçleride etkileri mevcuttur (150).

D vitamini eksikliği, preterm doğum, bebek doğum kilosunda azalma ve hamilelik sırasında hipertansif bozukluk ile ilişkili pekçok klinik durumlarla ilişkili bulunmuştur (243-245). D vitamini ayrıca, immünsüpresyon veya plasental gelişimdeki etkisi sebebiyle, PE'nin önemli bir nedensel ajan patogenezi olabilir (246).

D vitaminin aktif formu olan 1, 25 (OH) 2D'nin VDR'ye bağlanması sonrasında, kalsiyum metabolizmasını, hücre çoğalmasını, bağışıklık fonksiyonunu ve hücrel farklılaşmayı düzenleyen bir veya daha fazla sinyal iletim kaskadını aktive eder (247, 248). Plasentadaki D vitamininin metabolik yolunda görev alan VDR ekspresyonu gebelikte önemli bir şekilde değişmektedir (249). VDR ekspresyonunun sitotroblast ve sinstiyotrofoblastta gebelikte önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (250). Bu sebeple, gebelik seyrinde oluşabilecek kan basıncı artışı, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gibi durumlarda, VDR varyantları arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (251). Ayrıca, bazı çalışmalarda VDR'nin gen polimorfizmleri ile kanser (252), pulmoner tüberküloz (253) ve multipl skleroz gibi hastalıklar ile bağlantılı olabileceği rapor edilmektedir (254).

VDR Sinyal iletiminde, 1,25- (OH) 2D (kalsitriol), VDR'nin ana aktif ligandıdır. VDR, nükleer steroid hormonu reseptör ailesinin bir parçasıdır. Bu grubun başka bir reseptörü heterodimer oluşturmak üzere retinoid X reseptörü yer alır. Bu kompleks, hedeflenen genlerin

transkripsiyonel aktivatörü olarak çalışır (255). Bununla birlikte, D vitamini ayrıca muhtemelen plazma zarı içinde bulunan VDR yoluyla hızlı genomik olmayan etkiler de gösterebilir. Bütün bu yollar hücre çoğalmasını ve hücre farklılaşmasını ve apoptozisi düzenler(256, 257).

VDR geninin keşfedilmesinden bu yana gende birçoktek nükleotid polimorfizmi (SNP) belirlenmiştir (20). Ayrıca CYP27A1 geni varyantları ile D vitamini seviyesi ilişkili bulunmuştur (224, 225). VDR geni dört adet kesin olarak tanımlanmış diallel polimorfizmine sahiptir. Bunlar genin kodlayıcı ekzonlarında bulunan BsmI (A > G, rs1544410), ApaI (A > C, rs 7975232), FokI (C>T, rs10735810) ve TaqI(A>G, rs731236), polimorfizmleridir.

D vitamini reseptörü (VDR)'nün polimorfizmleri birçok ülkede yaygın olarak tespit edilmiştir. VDR polimorfizm şekilleri bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Kadın üreme sisteminin dokularında VDR polimorfizmlerinin VDR ile ligand 1, 25 (OH) 2D3 hormonunun bir sinyal üreterek retinoid X reseptörü (RXR) kompleksi ile birleşimi sonucunda oluşan transkripsiyonel ünitenin D vitamini yanıtını etkilediği gösterilmiştir. VDR genlerinin promotör bölgesinde ve transkripsiyonel ifadesini değiştiren nükleotid değişimleri mevcuttur. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) insanda en sık görülen nükleotid varyasyonlarıdır. Bu alandaki polimorfizm ve gen ifadeleri değiştiğinde Dvitamininin etkinliğide değişmektedir (258).

Gebelik seyrinde, preeklampsi gelişmesinde VDR genetik varyantlar ve polimorfizm şekilleri önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızdan çıkan bulgulara bakıldığında VDR geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olan rs731236 (TaqI)'nın GG homozigot mutant formu preekleptik hastalarda normal gebelere göre daha az bulunmuştur. Belki bizim bölgemizde VDR'nin bu formu diğer bölgelere göre daha fazla bulunmakta ve normal gebelikte daha sık rastlanmaktadır. VDR'nin GG homozigot mutant formu preeklampsiye karşı koruyucu formunu oluşturabilir. Nitekim bazı çalışmalarda bazı hastalıklarda (malignite, otoimmün hastalıkların bazı çeşitlerinde) mutant formu hastalıkların oluşmasına katkı sağlarken, bazı durumlarda bu form bazı hastalıklara karşı koruyucu olabilmektedir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada VDR rs731236 polimorfizminin meme kanserinde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Burada diyet ve güneşe maruz kalma yoluyla D vitamini alımındaki değişimin VDR polimorfizmleri ile birlikte tümör patolojilerinin gelişimini etkileyebileceği düşünülebilir Bu nedenle, İspanya gibi güneşli bir bölgede VDR polimorfizmlerinin kanser riski üzerindeki etkisi diğer Kafkas popülasyonlarından daha belirgin olabilir VDR'nin sadece polimorfizm

şekli değil, bulunduğu coğrafi alan ve ırksal farklılık değişik otoimmün hastalıklar, malignite ve gebelikle ilişkili preeklampsi gibi hastalıklarda bazı durumlarda koruyucu rol alabilir (259).

Yine D vitamini, VDR polimorfizm preeklampsi patofizyolojisini açıklayan çalışmalarda, plasental metabolizmada azalmış aktivasyon, artmış katabolizma ve 25 (OH) D3'ün bozulmuş plasental alımı ile yakın ilişkilidir (260). Ayrıca preeklampside D vitamini eksikliği ve VDR ekspresyonu azalması, preeklampsinin patofizyolojisinde Th1(T helper1) ile Th2 (T helper2) sitokinleri arasında dengesizliklere neden olurken, yüksek Th1 sitokin embriyo implantasyonunu bozar (228). Bu durum desudua ve maternal spiral arterlerin ekstravillous trofoblast (EVT) invazyonuna neden olarak preeklampsi ve gebelik hipertansiyonunda kritik bir rol oynar. Son zamanlardaki veriler kalsitriolun invitro EVT invazyonunu anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir (261). Dahası, plasental endotelde VDR ekspresyonu bozulduğunda ve D vitamini eksikliğinde plasental damarların endotel fonksiyonu bozulur (262). Ayrıca, bu durumun gelişmesinde genetik ve epigenetik faktörlerde protein ekspresyonu üzerinden preeklampsi patofizyolojisinde rol alır (263, 264).

Yapılmış çalışmalarda VDR Polimorfizmlerinin diğer formlarından olan BsmI ve FokI gibi VDR polimorfizmleri, gebelik dışındaki hipertansiyon riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (251, 265).

VDR rs731236 polimorfizmi ilgili malignite, otoimmün hastalıklar ve bazı enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili bulunmasına rağmen, bizim çalışmamızda olduğu gibi spesifik olarak preeklampside koruyucu olabileceğini gösteren bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Nitekim bizim çalışmamızda, VDR rs731236 polimorfizminin GG homozigot mutant formu preeklempitik hastalara göre normal gebelerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı.. Bu durum, çalışma popülasyonumuzda bu formun preeklampsiye karşı koruyucu olduğunu veya düşük preeklampsi riski ve kan basıncı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız bu spesifik alanda kendi coğrafi bölgemiz için orjinal bir çalışma niteliği taşımaktadır.

VI-LİMITATIONS (KISITLILIKLAR)

Çalışmamızda, gebelerde yapılan çalışmalardaki kısıtlılıklar ve etik değerler sebebiyle, vaka sayısı düşük tutuldu. PE çok karmaşık oluşum mekanizmalara sahip olması ve patofizyolojisinde rol alan diğer inflamatuvar sitokinler ve düzenleyici mekanizmalarında katkısı bulunduğunu unutmamak gerekir.

VDR tek gen polimorfizmi, bazı ırklarda otoimmün, malignite vb hastalıklarda hastalık sıklığında artışa yol açarken, bazı hastalık türlerinde polimorfizm koruyucu rol oynayabilmektedir. Çalışmamız bu alanda orjinal çalışma olması sebebiyle, destekleyen benzer çalışmalar yapılması, bizim çalışmamızdaki verilere katkı sağlayacaktır. Yinede bu alanda, spesifik ve başlangıç klinik çalışma olması açısından çalışmamız değer taşımaktadır.



VII-SONUÇ:

Sonuç olarak, tez çalışmamızdan elde edilen kanıtlar ikna edicidir. D vitamini VDR ile birlikte birçok yoldaki fetomaternal ünite üzerinde önemli etkiye sahiptir. VDR trofoblast farklılaşmasını ve fonksiyonunu etkiler, bağışıklık reaksiyonlarını ve iltihabı düzenler. Bununla birlikte, mevcut klinik çalışmalar D vitamininin gebelik bozukluklarındaki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar vermektedir. Bunun sebebi, D vitamininin diyet alışkanlıkları, güneşe maruz kalma ve D vitaminin bölgesel farklılıkları gibi özelliklere bağlı olarak farklı seviyelerde olması gösterilebilir. Bu faktörler klinik çalışmaların uygun tasarımını ve tekrarlanabilirliğini engeller. Ayrıca, vitamin D reseptör gen varyantı (rs731236) ile fenotip arasındaki ilişki bireysel ve bölgesel değişiklikler gösterebilmektedir. Bazen vitamin D reseptör gen varyantının (rs731236) bulunması bazı hastalıkların gelişmesini arttırırken, bazende bazı hastalıklarda koruyucu rol oynayabilmektedir.. Daha ileri tasarlanmış çalışmalar ile farklı popülasyonlardaki vitamin D reseptör gen varyantının (rs731236) fonksiyonel yapısını araştırmak faydalı olacaktır.

Tezimizin bulguları vitamin D reseptör gen varyantının (rs731236) preeklampsi ve kan basıncı ile ilişkili olduğunu, vitamin D reseptör gen varyantının (rs731236) preeklampsi gelişimine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

VIII-KAYNAKLAR

1. Gathiram P, Moodley JJCjoA. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. 2016;27(2):71.
2. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg RJTL. Pre-eclampsia. 2010;376(9741):631-44.
3. Roberts JM, Hubel CAJP. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. 2009;30:32-7.
4. Dekker GA, Sibai BMJAjoo, gynecology. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. 1998;179(5):1359-75.
5. Авраменко Т, Грибанов А, Россоха ЗJRE. Genetic markers for prediction of early and late onset preeclampsia in pregnant women with preexisting type 1 diabetes mellitus. 2015(26):56-65.
6. Cnossen JS, Riet GT, Mol BW, Van Der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. 2009;88(7):758-65.
7. Rasmussen LG, Lykke JA, Staff ACJAoegS. Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health. 2015;94(8):820-32.
8. Mihiu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela CJTJoO, Gynecology. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. 2015;54(2):160-6.
9. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CCJPAMJ. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. 2015;20(1).
10. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y, et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early-and late-onset pre-eclampsia. 2010;117(3):314-20.
11. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Kainer F, et al. Role of placental VDR expression and function in common late pregnancy disorders. 2017;18(11):2340.
12. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JMJTJoCE, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. 2007;92(9):3517-22.
13. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DDJAjoo, gynecology. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. 2010;203(4):366. e1-. e6.
14. Fischer D, Schroer A, Lüdders D, Cordes T, Bückner B, Reichrath J, et al. Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. 2007;34(2):80-4.
15. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison MJJotSfGI. Vitamin D and placental-decidual function. 2004;11(5):263-71.
16. Hewison MJRDC. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. 2012;38(1):125-39.
17. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-PJTJoci. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. 2002;110(2):229-38.
18. Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the placental vitamin D receptor in modulating feto-placental growth in fetal growth restriction and preeclampsia-affected pregnancies. 2016;7:43.
19. Labuda M, Fujiwara TM, Ross MV, Morgan K, Garcia-Heras J, Ledbetter DH, et al. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. 1992;7(12):1447-53.

- Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HAJTJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. 2004;89:187-93.
21. Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
22. Joint National Committee on Prevention D, Evaluation,, Pressure ToHB, med NHBPECCJAI. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997;157:2413-46.
23. Journal SoWIMHLCJBBM. Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension guidelines for the management of mild hypertension. 1993:1541-6.
24. Stamler JJH. Blood pressure and high blood pressure. Aspects of risk. 1991;18(3_supplement):195.
25. Isselbacher KJ, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill; 1987.
26. Yildirim MY, Alparslan N, Ergün UGÖJTAHD. Esansiyel hipertansiyon hastalarında sosyo-ekonomik düzey farklılığı ve ilaç uyuncu. 2007;6(4):165-71.
27. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RMJAoIM. Clinical Guideline: Part II: Risk stratification after myocardial infarction. 1997;126(7):561-82.
28. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. 1995;26(1):60-9.
29. ONAT A, DOĞAN Y, UYAREL H, CEYHAN K, UZUNLAR B, YAZICI M, et al. Erişkinlerimizde kan basıncı ve kontrol altında tutulması yönünde gelişme. 2002;30(12):749-57.
30. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. 2013;3(8):e003423.
31. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Lancet CRACGJT. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. 2002;360(9343):1347-60.
32. Organization WH. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life: World Health Organization; 2002.
33. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız B, Altun B, Ertürk Ş, et al. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. 2015;43(4):402-9.
34. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (systolic blood pressure intervention trial). 2018;71(5):848-57.
35. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. 2016;374(21):2032-43.
36. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. 2015;162(3):184-91.
37. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. 2016;387(10022):957-67.
38. Brunström M, Carlberg BJJim. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. 2018;178(1):28-36.

39. Weiss J, Freeman M, Low A, Fu R, Kerfoot A, Paynter R, et al. Benefits and harms of intensive blood pressure treatment in adults aged 60 years or older: a systematic review and meta-analysis. 2017;166(6):419-29.
40. Brunström M, Carlberg BJB. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. 2016;352:i717.
41. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. 2016;387(10017):435-43.
42. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MAJAOim. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. 2017;166(6):430-7.
43. Carey RM, Whelton PKJAOim. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline. 2018;168(5):351-8.
44. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. 2018;39(33):3021-104.
45. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. 2017;33(5):557-76.
46. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. 2015;31(5):549-68.
47. Keleş İJKG. İkincil hipertansiyon. 2005;18(2):42-8.
48. Tunçok Y, Kalyoncu KJS, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. TC Sağlık Bakanlığı birinci basamağa yönelik zehirlenmeler tanı ve tedavi rehberleri. 2007;14:35-8.
49. Puar THK, Mok Y, Debajyoti R, Khoo J, How CH, Ng AKHJSmj. Secondary hypertension in adults. 2016;57(5):228.
50. SİFİL AAJTKFM-ST. İkincil Hipertansiyon: Birinci Basamakta Ne Zaman Şüphe Etmeli, Ne Yapmalı? 2010;1(1):89-93.
51. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007;28(12):1462-536.
52. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2018;71(19):e127-e248.
53. Campese V, Mitra N, Sandee DJKi. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? 2006;69(6):967-73.
54. Campese VM, editor Pathophysiology of resistant hypertension in chronic kidney disease. Seminars in nephrology; 2014: Elsevier.
55. Sarafidis PA, Bakris GLJotACoC. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. 2008;52(22):1749-57.

56. Fagard RHJH. Resistant hypertension. 2012;98(3):254-61.
57. Baumgartner I, Lerman LOJEhj. Renovascular hypertension: screening and modern management. 2011;32(13):1590-8.
58. Clarkson M, Magee C, Brenner B. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. The Kidney. Clarkson MR, Magee CN, Brenner BM. Eds. Philadelphia: Oxford ...; 2010.
59. Rossi GPJNRE. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. 2011;7(8):485.
60. Diederich S, Quinkler M, Morganti A, Bidlingmaier MJBUM. Endocrine Hypertension-Diagnosis and Treatment of Hormone-Induced Blood Pressure Disorders. 2013:12-87.
61. Young WFRiE, Disorders M. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. 2007;8(4):309-20.
62. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. 2007;3(2):92.
63. Lenders JW, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. 2014;99(6):1915-42.
64. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, Young Jr WF, Wass TC, Callstrom MRJJoV, et al. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. 2011;22(9):1263-70.
65. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LKJTI. Cushing's syndrome. 2015;386(9996):913-27.
66. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. 2015;100(8):2807-31.
67. Raff H, Carroll TJTJop. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. 2015;593(3):493-506.
68. Loriaux DLJNEJoM. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. 2017;376(15):1451-9.
69. Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman LK, Hofland LJ, Lacroix AJTLD, et al. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. 2019;7(4):300-12.
70. Diagnostic A-DCSCJ, Coding Manual E. The international classification of sleep disorders. 1997;2.
71. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr SJNEJoM. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. 1993;328(17):1230-5.
72. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin NJTvt. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. 1997;45(1):7-11.
73. Phillips BJSmr. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. 2005;9(2):131-40.
74. Apne DDU, Hastalıklar KJÖM, İstanbul. Komplikasyonlar, Fizyopatoloji, Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar. 2009.
75. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. 2005;353(19):2025-33.
76. Roberts JM. Hypertension in Pregnancy. 2012-2013.
77. ACOG. Committee Opinion 638. 2015.

78. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323-e33.
79. Madazlı R. Preeklampsi Türkiye Klinikleri *J Gynecol Obst-Special Topics*. 2010;3(1):45-52.
80. Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives. *Current hypertension reports*. 2014;16(9):1-6.
81. August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical Features and Diagnosis 2016 [updated 18.01.2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=preeclampsia&selectedTitle=1~150.
82. Ben W J Mol CTR, Shakila Thangaratnam, Laura A Magee, Christianne J M de Groot, G Justus Hofmery. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016;387:999-1011.
83. Norwitz ER. Eclampsia [updated 26.05.2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/eclampsia?source=search_result&search=eclampsia&selectedTitle=1~150.
84. Higgins JR, de Swiet MJTL. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. 2001;357(9250):131-5.
85. George EM, Granger JPJeroo, gynecology. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. 2010;5(5):557-66.
86. North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. 2011;342:d1875.
87. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling KJPO. Relationships of risk factors for pre-eclampsia with patterns of occurrence of isolated gestational proteinuria during normal term pregnancy. 2011;6(7):e22115.
88. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc MJTL. Pre-eclampsia. 2005;365(9461):785-99.
89. Obstetricians ACo, Obstetrics GJ, gynecology. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. 2013;122(5):1122.
90. Artal R, O'toole MJBjasm. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. 2003;37(1):6-12.
91. DE RG AT, ÜN R, RG TDJPD. Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri. 2014;22(3):128-32.
92. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HKJO, Gynecology. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. 2001;97(4):533-8.
93. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MAJHg. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. 2007;120(5):607-12.
94. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JMHip. Subclassification of preeclampsia. 2003;22(2):143-8.
95. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. 2000;95(1):24-8.
96. Chesley LC, Cooper DWJBAIJoO, Gynaecology. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. 1986;93(9):898-908.
97. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki YJMaom. The role of the immune system in preeclampsia. 2007;28(2):192-209.
98. O'Brien TE, Ray JG, Chan W-SJE. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. 2003;14(3):368-74.

99. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 2006; 16: 315-320.
100. Dildy III GA, Belfort MA, Smulian JC, editors. Preeclampsia recurrence and prevention. *Seminars in perinatology*; 2007: Elsevier.
101. Jivraj S, Anstie B, Cheong Y, Fairlie F, Laird S, Li TJHr. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. 2001;16(1):102-6.
102. Kolialexi A, Mavreli D, Papantoniou N. Proteomics for early prenatal screening of pregnancy complications: a 2017 perspective. Taylor & Francis; 2017.
103. Phillips C, Boyd MJNfws. Assessment, management, and health implications of early-onset preeclampsia. 2016;20(4):400-14.
104. Taşkın LJAÖMS. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği (13. bs.). 2016:497-8.
105. Duley L, editor The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*; 2009: Elsevier.
106. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MKJAJOP-H, et al. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. 2004;286(4):H1389-H93.
107. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJJAhj. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. 2008;156(5):918-30.
108. Duhig K, Vandermolen B, Shennan AJF. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. 2018;7.
109. Khong T, De Wolf F, Robertson W, Brosens IJBAIJOO, Gynaecology. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. 1986;93(10):1049-59.
110. Brosens AJOGA. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia [J]. 1972;1:177-91.
111. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJTJoci. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? 1997;99(9):2152-64.
112. Starzyk KA, Salafia CM, Pezzullo JC, Lage JM, Parkash V, Vercruysse L, et al. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. 1997;28(3):353-8.
113. Kaufmann P, Black S, Huppertz BJBo. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. 2003;69(1):1-7.
114. Gupte S, Wagh GJTJoO, India Go. Preeclampsia—eclampsia. 2014;64(1):4-13.
115. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MFJBAIJOO, Gynaecology. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. 2000;107(4):514-8.
116. Dommissse J, Tiltman AJBAIJOO, Gynaecology. Placental bed biopsies in placental abruption. 1992;99(8):651-4.
117. Zygmunt MJEp. Placental circulation: Clinical significance. 2001;5(1):72-3.
118. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WRJAJoo, gynecology. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. 2005;192(2):572-9.
119. BURTON GJ, HUNG T-HJF, Review MM. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. 2003;14(2):97-117.

120. Madazli R, Benian A, Aydin S, Uzun H, Tolun NJJoO, Gynaecology. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia. 2002;22(5):477-80.
121. Madazli R, Kucur M, Gezer A, Isman F, Bulut BJJoG, Obstetrics. Chitotriosidase and YKL-40 in normal and pre-eclamptic pregnancies. 2008;100(3):239-43.
122. Madazli R, Benian A, Gümüştas K, Uzun H, Ocak V, Aksu FJEJoO, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. 1999;85(2):205-8.
123. Poston L, Raijmakers MJP. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome—a review. 2004;25:S72-S8.
124. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun NJAoegS. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. 2003;82(9):797-802.
125. Bonney EAJJori. Preeclampsia: a view through the danger model. 2007;76(1-2):68-74.
126. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MKJAjoo, et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. 1989;161(5):1200-4.
127. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KFJAjoo, gynecology. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. 1988;158(3):523-9.
128. Cotton DB, Gonik B, Dorman KFJAjoo, gynecology. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. 1984;148(2):162-5.
129. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GDJAjoo, gynecology. Eclampsia: IV. Neurological findings and future outcome. 1985;152(2):184-92.
130. Samuels P, Main E, Tomaski AJJoG, Obstetrics. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. 1988;26(3):469-.
131. Weiner CP, Brandt JJAjoo, gynecology. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. 1982;142(3):275-81.
132. Bell WJTJHmj. Disseminated intravascular coagulation. 1980;146(6):289-99.
133. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EFJAjoo, et al. Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. 1987;157(2):331-6.
134. Spargo B, Mc Cartney C, Winemiller RJOG. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. 1991;77(2):171-5.
135. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SAJARoPMD. Pathogenesis of preeclampsia. 2010;5:173-92.
136. Salmani D, Purushothaman S, Somashekara SC, Gnanagurudasan E, Sumangaladevi K, Harikishan R, et al. Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension. 2014;5(2):352.
137. Vázquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gómez-Estrada HJO, gynecology. Circulating immune complexes in hypertensive disease of pregnancy. 1983;62(1):45-8.
138. Logoglu G, Erdogan S, Özgönen FT, Özgönen T, Kadayıfçı OJMJoIWAoS. Plasma Renin Activity Levels in Normal and Preeclamptic Pregnancies. 1992;5(1):56-60.
139. Walsh SWJAjoo, gynecology. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. 1985;152(3):335-40.
140. Pedersen EB, Christensen N, Christensen P, Johannesen P, Kornerup H, Kristensen S, et al. Preeclampsia—a state of prostaglandin deficiency? Urinary prostaglandin excretion, the renin-aldosterone system, and circulating catecholamines in preeclampsia. 1983;5(1):105-11.

141. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RAJajoo, gynecology. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. 1982;142(7):817-22.
142. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussi res L, Ndayizamba G, Colau JC, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. 1996;175(1):37-40.
143. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JMJTJoCE, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. 2002;87(4):1762-7.
144. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T, Ishibashi M, Yamaji TJAjoo, gynecology. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. 1988;159(1):27-31.
145. Holick MF, Chen TCJTajocn. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. 2008;87(4):1080S-6S.
146. Slatopolsky E, Brown A, Dusso AJKi. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. 1999;56:S14-S9.
147. Rakel D. Integrative Medicine E-Book: Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features and Print: Elsevier health sciences; 2012.
148. Norman AWJTajocn. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. 2008;88(2):491S-9S.
149. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu CJCoip. Vitamin D: modulator of the immune system. 2010;10(4):482-96.
150. DeLuca HFJTajocn. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. 2004;80(6):1689S-96S.
151. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PRJP, health ic. Nutritional rickets around the world: an update. 2017;37(2):84-98.
152. Slatopolsky E, Dusso A, Brown AJTajotms. The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. 1999;317(6):370-6.
153. Haddad JGJTJosb, biology m. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. 1995;53(1-6):579-82.
154. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YEJCca. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. 2006;372(1-2):33-42.
155. Erg r AT, Berbero lu M, Atasay B,  ıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. 2009;1(6):266.
156. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25 (OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. 2011;9(1):85.
157. Hatun  JT KPS-ST. D Vitamini Eksikli i ve  nlenmesi: T rkiye Deneyimi. 2012;8(2):4-8.
158. BRICKMAN AS, COBURN JW, MASSRY SG, NORMAN AWJAoIM. 1, 25 Dihydroxy-vitamin D3 in normal man and patients with renal failure. 1974;80(2):161-7.
159. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. 1999;96(4):507-15.
160. Palacios C, Gonzalez LJTJosb, biology m. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? 2014;144:138-45.

161. Cinar N, Harmanci A, Yildiz BO, Bayraktar MJEjoim. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. 2014;25(2):197-201.
162. Intakes IoMSCotSEoDR. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride: National Academies Press (US); 1997.
163. Levin A, Bakris G, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams L, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. 2007;71(1):31-8.
164. Holick MFJTJoci. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. 2006;116(8):2062-72.
165. Holick MFJAoe. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. 2009;19(2):73-8.
166. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MFJAoim. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. 2009;169(19):1806-18.
167. Rostand SGJH. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. 1997;30(2):150-6.
168. Vimalleswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. 2014;2(9):719-29.
169. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. Springer; 2013.
170. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. 2010;106(7):963-8.
171. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao DJKi. Calcium-independent and 1, 25 (OH) 2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. 2008;74(2):170-9.
172. Weishaar RE, Kim S, Saunders DE, Simpson RUJAJoP-E, Metabolism. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. 1990;258(1):E134-E42.
173. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong T-T, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. 2011;124(17):1838-47.
174. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. 2015;175(5):745-54.
175. Resnick LMJJohSojotlSoH. Calcitropic hormones in salt-sensitive essential hypertension: 1, 25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hypertensive factor. 1994;12(1):S3-9.
176. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe MJAjoh. Interaction of 1, 25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. 1990;3(12_Pt_1):903-5.
177. Borges AC, Feres T, Vianna L, Paiva TBJH. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. 1999;34(4):897-901.
178. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TBJP. Cholecalciferol treatment restores the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to bradykinin. 2002;8(4):263-8.

179. Feres T, Borges ACR, Silva EG, Paiva AC, Paiva TBBjop. Impaired function of alpha-2 adrenoceptors in smooth muscle of mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. 1998;125(6):1144-9.
180. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TBBjop. Recovery of impaired K⁺ channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats by prolonged treatment with cholecalciferol. 1999;127(3):772-8.
181. Chen S, Law CS, Gardner DGJTJosg, biology m. Vitamin D-dependent suppression of endothelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through inhibition of CDK2 activity. 2010;118(3):135-41.
182. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Gardner DGJTJosg, biology m. A role for the cell cycle phosphatase Cdc25a in vitamin D-dependent inhibition of adult rat vascular smooth muscle cell proliferation. 2010;122(5):326-32.
183. Chen S, Ni X-P, Humphreys MH, Gardner DGJJoTASoN. 1, 25 dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells. 2005;16(2):329-39.
184. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA, Skordilis C, Eyles DW, Morley R, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. 2011;589(19):4777-86.
185. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. 2014;28(1):53-64.
186. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. 2008;3(11):e3753.
187. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan BJÇSvHD. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. 2003;46:224-41.
188. Karşıdağ AYK, Purut YE, Büyükbayrak EE, Orçun A, Menke MJSTD. Maternal Vitamin D Düzeyi Kötü Obstetrik Prognozla İlişkili Mi? ;6(3).
189. Kılıçaslan AÖ, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DIJTJoM-F, Medicine N. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. 2018;31(13):1727-34.
190. Amal S, Shalaby SM, Aly NM, Rashad NM, Abdelaziz AMJMbr. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. 2013;40(11):6063-73.
191. Yao X, Zeng H, Zhang G, Zhou W, Yan Q, Dai L, et al. The associated ion between the VDR gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma and the clinicopathological features in subjects infected with HBV. 2013;2013.
192. McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, Kraft P, Saltzman BS, Riboli E, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. 2009;18(1):297-305.
193. Sinotte M, Rousseau F, Ayotte P, Dewailly E, Diorio C, Giguere Y, et al. Vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI) and breast cancer risk: association replication in two case-control studies within French Canadian population. 2008;15(4):975-83.
194. Tworoger SS, Gate MA, Lee I-M, Buring JE, Titus-Ernstoff L, Cramer D, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor and risk of ovarian cancer in four studies. 2009;69(5):1885-91.

195. Pradhan AD, Manson JE, Joshi B, et al. Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). 2016;155:252-6.
196. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma TJ, Johng. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. 2011;17(3):201.
197. van Etten E, Decallonne B, Verlinden L, Verstuyf A, Bouillon R, Mathieu C, Joch. Analogs of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ as pluripotent immunomodulators. 2003;88(2):223-6.
198. Dawodu A, Wagner CL, Aodic. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. 2007;92(9):737-40.
199. Barrett H, McElduff AJ, Bp, endocrinology rC, metabolism. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. 2010;24(4):527-39.
200. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF, TJoCE, Metabolism. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. 2009;94(3):940-5.
201. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. 2014;37(7):1837-44.
202. KURTOĞLU S, KORKMAZ L, MEMUR Ş, TKPS-ST. D Vitamininin İntrauterin Etkileri. 2012;8(2):18-23.
203. Baker AM, Haeri S, Camargo Jr CA, Espinola JA, Stuebe AM, TJoCE, Metabolism. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. 2010;95(11):5105-9.
204. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden MJB, JoN. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. 2010;104(1):108-17.
205. Yeşiltepe-Mutlu G, Özsu E, Oruç M, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbet: nasıl önlenabilir? 2011.
206. KANMAZ G, AYCAN Z, ÇETİNKAYA E, KIZILATEŞ SÜ, TÇHD. Maternal vitamin D eksikliği ve paratiroid adenomuna bağlı geç neonatal hipokalsemi: olgu sunumu. 2007;1(2):37-41.
207. Erdevi Ö, Atasay B, Arsan S, Siklar Z, Ocal G, Berberoğlu MJ, TJoP. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. 2007;49(3):301.
208. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. 2011;127(6):e1513-e20.
209. Miyako K, Yamaguchi Y, Sakemi Y, Suga N, Utsunomiya R, Takahashi NJ, PI. Vitamin D deficiency presenting in an infant with neonatal lupus erythematosus. 2011;53(2):255-8.
210. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhoğlu AJ, Ejocn. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. 2009;63(4):473.
211. Morton SM, Grant CC, Wall CR, Carr PEA, Bandara DK, Schmidt JM, et al. Adherence to nutritional guidelines in pregnancy: evidence from the Growing Up in New Zealand birth cohort study. 2014;17(9):1919-29.
212. Lucas RM, Ponsonby A-L, Pasco JA, Morley RJ, Nr. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. 2008;66(12):710-20.
213. Lapillonne AJ, Mh. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. 2010;74(1):71-5.
214. Hossain N, Khanani R, Hussain-Kanani F, Shah T, Arif S, Pal LJ, JoG, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. 2011;112(3):229-33.

215. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngrímsson RJEJoO, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. 2002;105(2):94-113.
216. Salimi S, Mokhtari M, Yaghmaei M, Jamshidi M, Naghavi AJBRI. Association of angiotensin-converting enzyme intron 16 insertion/deletion and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms with preeclampsia in South East of Iran. 2011;2011.
217. Salimi S, Naghavi A, Mokhtari M, Noora M, Yaghmaei MJAog, obstetrics. Lack of relationship between endothelial nitric oxide synthase gene 4b/a and T-786C polymorphisms with preeclampsia in southeast of Iran. 2012;285(2):405-9.
218. Salimi S, Saravani M, Yaghmaei M, Fazlali Z, Mokhtari M, Naghavi A, et al. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms. 2015;291(6):1303-12.
219. Hii CS, Ferrante AJN. The non-genomic actions of vitamin D. 2016;8(3):135.
220. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder LJAJoP-CP. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. 2013;304(11):C1027-C39.
221. Lin RJBri. Crosstalk between vitamin D metabolism, VDR signalling, and innate immunity. 2016;2016.
222. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet GJPr. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. 2015;96(1):365-408.
223. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AWJBp, endocrinology rC, metabolism. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α , 25 (OH) 2vitamin D3: genomic and non-genomic mechanisms. 2011;25(4):543-59.
224. Daiger SP, Schanfield MS, Cavalli-Sforza LJPotNAoS. Group-specific component (Gc) proteins bind vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. 1975;72(6):2076-80.
225. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. 2010;376(9736):180-8.
226. Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Polymorphisms related to the serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of myocardial infarction, diabetes, cancer and mortality. The Tromsø Study. 2012;7(5):e37295.
227. Valdivielso JM, Fernandez EJCca. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. 2006;371(1-2):1-12.
228. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HT, et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. 2001;177(1-2):145-59.
229. Do A, Lind W, Martinelli G, Thongsawas P. Green Study Places: Improving the Mental Health of College Students. 2010.
230. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. 1994;367(6460):284.
231. Sel SK, Kasap HJAKTD. Osteoporoz ve İlişkili Genler: VDR, ESR ve COL1A1.20(4):246-69.
232. Jones G, Strugnelli SA, DeLUCA HFJPr. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. 1998;78(4):1193-231.
233. Dayangaç D, Özaydın E, Özbaş-Gerçeker FJTBD. Sağlıklı Türk Populasyonunda Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizm Analizi. 2002;27:11-6.
234. Özmen İ, Köse OJTJoDTDD. Vitamin D ve Deri. 2008;2(3).
235. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UHJNRI. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. 2008;8(9):685.

236. Norman AW, Nemere I, Zhou L-X, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, et al. 1, 25 (OH) 2-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. 1992;41(3-8):231-40.
237. Cancela L, Nemere I, Norman AW, Joshi B. 1 α , 25 (OH) 2 vitamin D₃: a steroid hormone capable of producing pleiotropic receptor-mediated biological responses by both genomic and nongenomic mechanisms. 1988;30(1-6):33-9.
238. Davis CD, Tajiri J. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. 2008;88(2):565S-9S.
239. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh A, Hassanshahi G, Rezvani ME, Jogh, hepatology. Association of exon 9 but not intron 8 VDR polymorphisms with occult HBV infection in south-eastern Iranian patients. 2010;25(1):90-3.
240. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988;16(3):1215.
241. Ozgen m, turgut coşan d, atik z, saydam f, çolak e, soyocak a, et al. Postmenopozal Osteoporozda Paraoksonaz 1 L55M ve Q192R Polimorfizminin İlişkisinin Değerlendirilmesi. Osmangazi Journal of Medicine. 2019.
242. Chen C-P, Bajoria R, Aplin JD, Ajoo, gynecology. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. 2002;187(3):764-9.
243. Yang L, Pan S, Zhou Y, Wang X, Qin A, Huang Y, et al. The correlation between serum vitamin D deficiency and preterm birth. 2016;22:4401.
244. Khan FR, Ahmad T, Hussain R, Bhutta ZAJ, CPSP. Relationship among hypovitaminosis D, maternal periodontal disease, and low birth weight. 2018;28(1):36-9.
245. O'Callaghan KM, Kiely MJN. Systematic review of vitamin D and hypertensive disorders of pregnancy. 2018;10(3):294.
246. Smith TA, Kirkpatrick DR, Kovilam O, Agrawal DK, Eroci. Immunomodulatory role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia. 2015;11(9):1055-63.
247. Samuel S, Sitrin MD, JNr. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. 2008;66(suppl_2):S116-S24.
248. Bikle DJ, TJoCE, Metabolism. Nonclassic actions of vitamin D. 2009;94(1):26-34.
249. Shahbazi M, Jeddi-Tehrani M, Zareie M, Salek-Moghaddam A, Akhondi M, Bahmanpoor M, et al. Expression profiling of vitamin D receptor in placenta, decidua and ovary of pregnant mice. 2011;32(9):657-64.
250. Pospeschova K, Rozehnal V, Stejskalova L, Vrzal R, Pospisilova N, Jamborova G, et al. Expression and activity of vitamin D receptor in the human placenta and in choriocarcinoma BeWo and JEG-3 cell lines. 2009;299(2):178-87.
251. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD, EJon. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. 2013;52(7):1771-9.
252. Gnagnarella P, Pasquali E, Serrano D, Raimondi S, Disalvatore D, Gandini SJ. Vitamin D receptor polymorphism FokI and cancer risk: a comprehensive meta-analysis. 2014;35(9):1913-9.
253. Salimi S, Farajian-Mashhadi F, Alavi- Naini R, Talebian G, Narooie-Nejad MJBr. Association between vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes with pulmonary tuberculosis. 2015;3(2):189-94.

254. Narooie-Nejad M, Moossavi M, Torkamanzehi A, Moghtaderi A, Salimi SJJomn. Vitamin D receptor gene polymorphism and the risk of multiple sclerosis in South Eastern of Iran. 2015;56(3):572-6.
255. Palomer X, González-Clemente J, Blanco-Vaca F, Mauricio DJD, Obesity, Metabolism. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 2008;10(3):185-97.
256. Norman AW, Bishop JE, Bula CM, Olivera CJ, Mizwicki MT, Zanello LP, et al. Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 α , 25 (OH) 2-vitamin D3. 2002;67(6):457-66.
257. Menegaz D, Mizwicki MT, Barrientos-Duran A, Chen N, Henry HL, Norman AWJMe. Vitamin D receptor (VDR) regulation of voltage-gated chloride channels by ligands preferring a VDR-alternative pocket (VDR-AP). 2011;25(8):1289-300.
258. Niu Y-M, Wang YD, Jiang GB, Bai G, Chai HB, Li XF, et al. Association between Vitamin D receptor gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. 2018;9:1902.
259. Barroso E, Fernandez LP, Milne RL, Pita G, Sendagorta E, Floristan U, et al. Genetic analysis of the vitamin D receptor gene in two epithelial cancers: melanoma and breast cancer case-control studies. 2008;8(1):385.
260. Tamblyn J, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery L, Ohizua O, Chun R, et al. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. 2017;50:70-7.
261. Chan S, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe C, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. 2015;36(4):403-9.
262. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. 2009;94(10):4023-30.
263. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyan V, Down T, et al. Placenta-specific methylation of the vitamin d 24-hydroxylase gene implications for feedback autoregulation of active vitamin d levels at the fetomaternal interface. 2009;284(22):14838-48.
264. Saffery R, Ellis J, Morley RJMh. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability. 2009;73(6):1023-8.
265. Ndiaye NC, Stathopoulou MG, Siest G, Tsai MY, Visvikis-Siest SJBmg. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation. 2013;14(1):2.