



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE DİYET
ENFLAMATUAR/OKSİDATİF İNDEKSİNİN MATERNAL
ENFLAMATUAR VE OKSİDATİF PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

İclal Sena GEZER

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuray YAZIHAN**

**ANKARA
2025**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE DİYET
ENFLAMATUAR/OKSİDATİF İNDEKSİNİN MATERNAL
ENFLAMATUAR VE OKSİDATİF PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

İclal Sena GEZER

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI**

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün
TDK-2024-3063 proje numarası ile desteklenmiştir ve TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek
Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında destek
alınmıştır.**

ANKARA

2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Preeklampsili Gebelerde Diyet Enflamatuvar/Oksidatif İndeksinin Maternal Enflamatuvar ve Oksidatif Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: İclal Sena GEZER

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalında
İclal Sena GEZER tarafından hazırlanan
“Preeklampsili Gebelerde Diyet Enflamatuvar/Oksidatif İndeksinin Maternal Enflamatuvar ve
Oksidatif Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından
DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

28.08.2025

İmza

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza.

Doç. Dr. Hande ALTUNKAYNAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Raportör

İmza

Prof. Dr. Erkan TUNCAY

Ankara Üniversitesi

Üye

İmza

Prof. Dr. Leyla AYDIN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Üye

İmza

Doç. Dr. Yusuf OLĞAR

Ankara Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Preeklampsili gebelerde diyet enflamatuvar/oksidatif indeksinin maternal enflamatuvar ve oksidatif parametrelerle ilişkisinin incelenmesi

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde, maternal ölümlerin yaklaşık %10-15'ini doğrudan preeklampsisi ve eklampsiye bağlı ölümler oluşturmaktadır. Oksidatif stres ve enflamatuvar yolların preeklampsisi gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Bununla beraber besinler, belirli enflamatuvar yanıtları değiştirebilir ve proenflamatuvar sitokin üretimini ve etkisini modüle edebilir. Preeklampsisi patofizyolojisinin daha kapsamlı anlaşılmasını sağlayabilmek, teşhisini ve önlenmesini kolaylaştırabilmek için preeklampsisi ile ilgili metabolitleri ve metabolik yolları belirlemek önem taşımaktadır. Gerçekleştirilen tez çalışmasında, preeklampside diyet amino asit ve antioksidan alımının sistemik enflamatuvar ve oksidatif süreçlere etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, preeklampsisi tanısı almış (n=27) ve normotansif (n=57) üçüncü trimester (28 ila 40 hafta) 18-45 yaş aralığındaki gebe kadınlar dahil edilmiştir. Bu çalışma kapsamında diyet enflamatuvar indeksinin maternal enflamatuvar/oksidatif parametrelere etkisi incelenmiştir. Ayrıca, literatürde ilk kez preeklampsili gebelerde serum ve diyet amino asit profilleri birlikte incelenmiş ve ROC eğrisi analizleriyle preeklampsisi için potansiyel risk faktörleri belirlenmiştir. Yüksek diyet enflamatuvar indeksinin (E-DII) preeklampsisi için bir risk faktörü olduğu saptanmış (AUC=0,848), preeklampsili gebelerde diyet antioksidan kapasitesinin (ORAC), diyet protein, bitkisel protein, diyet lifi, omega-3, omega-6, C vitamini, E vitamini, B1, B3, B6, B9 vitaminleri, demir, bakır, magnezyum, fosfor ve potasyum alımlarının anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Özellikle serumda glutamin, asparajin, fenilalanin, 3-metil histidin, sistein, treonin, valin, dallı zincirli amino asitler, elzem amino asitler, aromatik amino asitler (AUC >0,8), diyetle ise arjinin, glisin, alanin, elzem olmayan amino asitler (AUC>0,7) düzeylerindeki değişimlerin risk faktörü olarak belirleyici ve bu amino asitlerin preeklampside metabolik regülasyonda önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu doktora tezi, preeklampsisi patogenezinde diyet kaynaklı inflamasyon, düşük antioksidan kapasitesi ve amino asit metabolizmasındaki bozuklukların endotel disfonksiyonu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri olduğunu ortaya koymakta; bulgular, gebelikten itibaren beslenme temelli ve multi-omik yaklaşımların preeklampsisi riskini azaltmada önemli olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: preeklampsisi, diyet, enflamasyon, oksidatif stres, amino asit.

SUMMARY

The relationship between dietary inflammatory/oxidative index and maternal inflammatory and oxidative parameters in pregnant women with preeclampsia

In underdeveloped and developing countries, approximately 10-15% of maternal deaths are directly related to preeclampsia and eclampsia. Oxidative stress and inflammatory pathways are known to play a role in the development of preeclampsia. Furthermore, nutrients can alter certain inflammatory responses and modulate the production and action of proinflammatory cytokines. Identifying the metabolites and metabolic pathways associated with preeclampsia is crucial for providing a more comprehensive understanding of the pathophysiology of preeclampsia and facilitating its diagnosis and prevention. This thesis aimed to determine the effects of dietary amino acid and antioxidant intake on systemic inflammatory and oxidative processes in preeclampsia. The study included preeclampsia-diagnosed (n=27) and normotensive (n=57) third-trimester (28 to 40 weeks) pregnant women aged 18-45 years. The effect of the dietary inflammatory index on maternal inflammatory/oxidative parameters was investigated. Also, which constitutes the unique value of the study, serum and dietary amino acid profiles in pregnant women with preeclampsia were examined for the first time in the literature, and potential risk factors for preeclampsia were identified using ROC curve analyses. A high dietary inflammatory index (E-DII) was found to be a risk factor for preeclampsia (AUC=0.848), and significantly lower dietary antioxidant capacity (ORAC), dietary protein, plant protein, dietary fiber, omega-3, omega-6, vitamin C, vitamin E, vitamins B1, B3, B6, and B9, iron, copper, magnesium, phosphorus, and potassium intakes were observed in pregnant women with preeclampsia. It has been shown that changes in serum levels of glutamine, asparagine, phenylalanine, 3-methyl histidine, cysteine, threonine, valine, branched-chain amino acids, essential amino acids, aromatic amino acids (AUC>0.8) and dietary levels of arginine, glycine, alanine, non-essential amino acids (AUC>0.7) are risk factors and that these amino acids may play an important role in metabolic regulation in preeclampsia. This doctoral thesis provides the first integrated analysis of dietary and serum amino acid profiles in preeclampsia, revealing that a pro-inflammatory, low-antioxidant diet and specific amino acid imbalances are potential risk factors, underscoring the need for early nutritional interventions and multi-omic longitudinal studies to inform prevention strategies.

Keywords: preeclampsia, diet, inflammation, oxidative stress, amino acid.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Preeklampsi Tanımı ve Epidemiyolojisi	1
1.2. Preeklampsi Risk Faktörleri	2
1.3. Preeklampsi Etiyopatogenezi	3
1.3.1. Anormal Plasentasyon ve Hipoksi	3
1.3.2. İmmün Sistem ve İnflamasyon	4
1.3.3. Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyon	4
1.3.4. Genetik ve Epigenetik Faktörler	4
1.3.5. Subtipler ve Klinik Çeşitlilik	4
1.4. Preeklampside Serum Enflamatuvar Sitokinler ve Total Oksidan/Antioksidan Seviyeleri	4
1.5. Preeklampside Amino Asitlerin Rolü	5
1.5.1. Esansiyel Olmayan Amino asitler	7
1.5.1.1. Glutamin ve Asparajin	7
1.5.1.2. Arjinin ve Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)	8
1.5.1.3. Serin	8
1.5.1.4. Sistein	9
1.5.1.5. Glisin	9
1.5.1.6. Prolin	10
1.5.2. Esansiyel Amino asitler	10
1.5.2.1. Metiyonin, Treonin	10
1.5.2.2. Dallı Zincirli Amino Asitler	10
1.5.2.3. Aromatik Amino Asitler	11
1.6. Gebelik Sürecinde Beslenmenin Önemi	12
1.6.1. Enerji	13
1.6.2. Protein	14
1.6.3. Karbonhidrat ve Posa	15
1.6.4. Yağ	15
1.6.5. Folik Asit	16
1.6.6. İyot	16
1.6.7. Demir	17
1.6.8. D Vitamini	17
1.7. Preeklampside Diyet İnflamatuvar İndeksi	18
1.8. Preeklampside Diyet Amino Asit Alımı	19
2. GEREÇ ve YÖNTEM	20
2.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	20
2.2. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	21
2.2.1. 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı (24HR)	21

2.2.2. Beslenme Değerlendirmesi, Enerji Ayarlı Diyet İnflamatuvar İndeksi (E-DII) ve Diyet Toplam Antioksidan Kapasitesi	22
2.2.3. Sitokinlerin, Toplam Antioksidan ve Oksidan Kapasitesinin Ölçümü	23
2.2.4. Serum Örneklerinde Amino asit Düzeyleri Ölçümü	24
2.2.5. Besin Tüketim Durumu ve Diyet Amino asit Alımının Saptanması	24
2.2.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	25
3. BULGULAR	26
3.1. Bireylerin Demografik ve Klinik Özellikleri	26
3.2. Diyet İnflamatuvar İndeksi ve Besin Alımları	26
3.3. Bireylerin Serum İnflamatuvar ve Oksidatif Parametreleri	30
3.4. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Karşılama Yüzdesi	32
3.5. Bireylerin Serum Amino Asit Düzeyleri	36
3.6. Bireylerin Serum Amino Asit Düzeylerinin ROC Analizi	38
3.7. Bireylerin Diyet Amino Asit İçerikleri	40
3.8. Bireylerin Diyet Amino Asit İçeriklerinin ROC Analizi	41
4. TARTIŞMA	43
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	76
Ek-1. Etik Kurul Kararı	76
Ek-2. Etik Kurul Kararı	77
Ek-3. Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği	78
Ek-4. Kurum İzin Yazısı	80
Ek-5. Veri Toplama Araçları	81
ÖZGEÇMİŞ	82

ÖNSÖZ

Doktora tezim olarak gerçekleştirdiğim bu araştırmada, preeklampside maternal beslenmenin rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu amaçla Diyet İnflamatuvar İndeksi (DII) ve antioksidan kapasitesinin serum inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisi incelenerek, proinflamatuvar diyetlerle maternal sağlık arasındaki kritik bağlantılar araştırılmıştır. Ayrıca, preeklampsili gebelerde diyet ve serum amino asit profilleri ilk kez karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Tez çalışmamın, gebelik döneminde beslenme ve riskli gebelikler için klinik stratejilere rehberlik etmesini umuyorum.

Çalışmamın her aşamasında bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle yardımcı olan, bilgi, birikim ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer Danışman Hocam Prof. Dr. Nuray YAZIHAN'a, tüm bölüm öğretim üyelerine ve çalışanlarına, bölüm arkadaşlarıma,

Veri toplama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Bölümü hekimlerine,

2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında doktora çalışmalarımı destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığına (BİDEB),

Ve her teşekkürden daha fazlası onlara, akademik yolculuğumda bana her koşulda inanan, umudumu yeşerten, sevgi, sabır ve bilge rehberlikleriyle bana yalnızca emek harcamayı değil, hayatın her anını anlamlı kılmayı öğreten, varlıkları ilham kaynağım olan sevgili annem Ayşe Nurdan GEZER ve sevgili babam Adil GEZER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
AMDR	Kabul Edilebilir Makrobesin Dağılım Aralıkları
AI	Yeterli Alım
AUC	Area Under Curve
AR	Ortalama Gereksinim
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CD4	Cluster of Differentiation 4
CRP	C-Reaktif Protein
DGA	Dietary Guidelines for Americans
DII	Diyet İnflamatuvar İndeks
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DZAA	Dallı Zincirli Amino Asitler
EAR	Tahmini Ortalama Gereksinim
EER	Tahmini Enerji İhtiyacı
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
FOXP3	Forkhead Box Protein 3
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power
g	Gram
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	High Density Lipoprotein
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IOM	Amerika Tıp Enstitüsü (Ulusal Tıp Akademisi, NAM)
kg	Kilogram
LC-MS	Liquid chromatography–mass spectrometry
NICE	Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü
NIH	National Institute of Health
NO	Nitrik oksit
NRC	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Araştırma Konseyi
mg	Miligram
µg	Mikro gram
µM	Mikro molar
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity

PRI	Nüfus Referans Alımı
RDA	Önerilen Diyet Alımı
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAS	Total Antioksidan Status
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
TOS	Total Oksidan Status
USDA	The United States Department of Agriculture
Zn	Çinko



ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Preeklampside risk faktörü olarak diyet inflamatuvar indeksi ROC analizi.

29



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Preeklampsia klinik risk faktörleri	2
Çizelge 1.2. Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler.	5
Çizelge 1.3. Gebelik süresince önerilen ağırlık kazanımı ve artış hızı	13
Çizelge 3.1. Preeklampsia hastalarının ve sağlıklı gebe kadınların demografik ve klinik özellikleri	26
Çizelge 3.2. Preeklampsia hastalarının ve sağlıklı gebe kadınların günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeyleri, DII, TAC ve CRP değerleri	26
Çizelge 3.3. Gebelerin günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin, BKİ, DII, ORAC ve preeklampsia arasındaki ilişkiye göre ikili lojistik regresyon analizi	30
Çizelge 3.4. Preeklampsili gebe ve sağlıklı gebe kadınların günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin TÜBER, USDA ve EFSA günlük ortalama önerilen alım düzeylerini karşılama yüzdeleri.	32
Çizelge 3.5.. Preeklampsia ve kontrol gruplarında maternal özellikler ve perinatal sonuçları	36
Çizelge 3.6. Preeklampsili ve sağlıklı gebe kadınların serum amino asitleri.	36
Çizelge 3.7. Preeklampside risk faktörü olarak serum amino asitlerin düzeyini değerlendirmek için yapılan ROC analizi.	38
Çizelge 3.8. Preeklampsili ve sağlıklı gebe kadınların diyet amino asit içerikleri.	40
Çizelge 3.9. Preeklampsili ve sağlıklı gebe kadınların diyet amino asit içerikleri.	41

1. GİRİŞ

1.1. Preeklampsia Tanımı ve Epidemiyolojisi

Gebelikte hipertansif bozukluklar dünya genelinde gerçekleşen maternal ölümlerin %14'ünü (%95 CI 11.4-17.4) oluşturmakta ve ölüm nedenleri arasında ikinci sırada (kanamadan sonra) yer almaktadır (Dimitriadis vd., 2023). Preeklampsia tanısı normotensif bir bireyde ≥ 20 gestasyon haftası ani gelişen hipertansiyon (sistolik KB ≥ 140 mmHg, diastolik KB ≥ 90 mmHg) ve eşlik eden bir semptomun varlığı ile konulmaktadır. Bu semptom proteinüri (idrarda protein > 300 mg/24 saat (1+) ya da protein/kreatinin oranı ≥ 0.3) ve/veya uç organ hasarıdır. Proteinüri eksikliği durumunda trombositopeni (platelet sayısı $< 100 \times 10^9/L$) veya renal yetmezlik (serum kreatinin konsantrasyonu > 1.1 mg/dL) veya bozulmuş karaciğer fonksiyonu (karaciğer transaminazlarının iki katına çıkması) veya pulmoner ödem veya ilaca duyarsız ve alternatif teşhis ve semptomu olmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı preeklampsia tanı kriterlerinde yer almaktadır (ACOG, 2020).

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde, maternal ölümlerin yaklaşık %10-15'ini doğrudan preeklampsia ve eklampsiye bağlı ölümler oluşturmaktadır (Duley, 2009). Preeklampsia dünyada gebeliğin en ağır komplikasyonlarından biri olup maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir (Poon vd., 2019). Preeklampsili kadında maternal mortalite (OR: 3.73, %95CI 2.15-6.47) ve fetal mortalite (OR:3.12, %95 CI 2.77-3.51) sağlıklı bir kadına göre yüksektir (Abalos vd., 2014). Preeklampsiden sağ kurtulan kadınların yaşam beklentileri azalır ve felç, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskleri artarken, preeklampsili gebelikten doğan bebeklerde erken doğum, perinatal ölüm ve nörogelişimsel engellilik ile yaşamın ilerleyen dönemlerinde kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskleri artar (Pittara vd., 2021; Poon vd., 2019). Dünyada gebe kadınların %2-%8'ini etkileyen preeklampsia nedeniyle her yıl 70.000'in üzerinde kadın ve 500.000 bebek ölümü gerçekleşmektedir (Ahmed vd., 2014; Magee vd., 2022). Düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşayan kadınların yüksek gelir düzeyli ülkelerde yaşayan kadınlara göre preeklampsia olma olasılığı daha yüksektir (Poon vd., 2019). Ayrıca düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde preeklampsia ilişkili infant mortalitesi yüksek gelir düzeyindeki ülkelere 3 kat fazladır (Duley, 2009). Preeklampsia Türkiye'de maternal mortalitenin en yaygın ikinci nedenidir (Köse vd., 2017).

Preeklampsia için tek "tedavi" işlevsiz bir plasenta ve bebeğin çoğunlukla preterm doğumu olsa da, mevcut tedaviler maternal hipertansiyon ve nöbetlere odaklanmaktadır. Preeklampsinin etiyolojisi, özellikle term ve postpartum preeklampsia hala belirsizdir. Preterm preeklampsinin tahmini ve önlenmesi önemli ölçüde ilerlemiştir. Preterm preeklampsia, 16. gebelik haftasından önce günlük düşük doz aspirin ile önlenabilir ve erken gebelikte kombine tarama ile tahmin edilebilir (Van Doorn vd., 2021). İyi bir antenatal bakım, preeklampsia gelişimini durdurma konusunda etkili olsa da antiplatelet ajan kullanımı dışında koruyucu bir mekanizma bulunmamaktadır (Duley, 2009). Öte yandan, tam term ve postpartum preeklampsia için önleyici bir tedavi ve tahmin olanakları sınırlıdır. Bununla beraber preeklampsia prevalansının ilerleyişini durdurmak için hastalık önleyici yöntemlere ihtiyaç vardır. Preeklampsinin etkili bir şekilde önlenmesi, sağlık açısından fayda sunarak sağlık bütçelerinde önemli tasarruflar sağlayacaktır.

1.2. Preeklampsia Risk Faktörleri

Preeklampsia ile ilişkilendirilen birçok risk faktörü bulunmaktadır, ancak tüm bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde dahi tahmin gücü düşük saptanmıştır (Elawad vd., 2024). ISSHP (Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışmaları Derneği), ACOG (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği) ve NICE (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü) obstetrik geçmiş (örneğin preeklampsia öyküsü, kronik hipertansiyon, diyabet) ve maternal faktörleri (örneğin yaş ≥ 35 , çoklu gebelik) risk faktörü olarak belirtilmiştir (ACOG, 2020; Magee vd., 2022; Webster vd., 2019). Bu kılavuzları inceleyen bir karşılaştırma, uyum ve kanıt eksikliği olduğunu belirtmiştir (Elawad vd., 2024).

Çizelge 1.1. Preeklampsia klinik risk faktörleri (ACOG, 2020; Magee vd., 2022; Webster vd., 2019).

Risk Düzeyi	ISSHP	NICE	ACOG
Yüksek	Preeklampsia öyküsü	Hipertansif gebelik öyküsü	Preeklampsia öyküsü
	BKİ>30	Kronik hipertansiyon	(özellikle olumsuz sonuçla)
	Kronik hipertansiyon	Tip 1 ve tip 2 diyabet	Kronik hipertansiyon
	Pregestasyonel diyabet	Kronik böbrek hastalığı	Tip 1 veya tip 2 diyabet
	Kronik böbrek hastalığı	Otoimmün hastalıklar	Renal hastalıklar
	Otoimmün hastalıklar	(Sistemik lupus	Otoimmün hastalıklar
	(Sistemik Lupus	Eritematozus,	(Sistemik Lupus
	Eritematozus,	antifosfolipid sendrom)	
	antifosfolipid sendrom)		

Çizelge 1.1.(Devam) Preeklampsi klinik risk faktörleri (ACOG, 2020; Magee vd., 2022; Webster vd., 2019).

Risk Düzeyi	ISSHP	NICE	ACOG
Yüksek	Yardımcı üreme teknikleri		Eritematozus, Antifosfolipid sendrom) Çoklu gebelik
Orta	İlk gebelik Çoklu gebelik ≥40 yaş Plasental abrupsiyon öyküsü Ölü doğum öyküsü Fetal gelişim kısıtlılığı öyküsü	İlk gebelik Çoklu gebelik ≥40 yaş BKİ≥35 Ailede preeklampsi öyküsü İki gebelik arası sürenin 10 yıldan fazla olması	İlk gebelik ≥35 yaş Obezite (BKİ≥30) Ailede preeklampsi öyküsü (anne ya da kız kardeş) Kişisel sağlık geçmişi (düşük doğum ağırlığı, geçirilmiş olumsuz gebelik öyküsü, iki gebelik arası sürenin 10 yıldan fazla olması).
Düşük			Önceki tam süreli komplikasyonsuz doğum

1.3. Preeklampsi Etiyopatogenezi

1.3.1. Anormal Plasentasyon ve Hipoksi

Preeklampsinin başlangıcı, genellikle yetersiz trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin uygun şekilde yeniden şekillenmemesi ile karakterize edilen anormal plasentasyon ile ilişkilidir. Bu durum, plasental hipoksiye yol açar ve bu da anti-anjiyojenik faktörlerin, özellikle de sFlt-1 ve sEng gibi maddelerin salınımını tetikler. Bu faktörler, yaygın endotel disfonksiyonu ve sistemik inflamasyona neden olur olur (Gyselaers, 2020; Rana vd., 2019; Torres-Torres vd., 2024). Erken başlangıçlı preeklampside sitotrofoblast hücrelerinin zayıf gelişimi, villöz büyümenin bozulmasına yol açarken, geç başlangıçlı preeklampside, gebelik sonunda plasental oksidatif stres gelişir (Németh vd., 2018).

1.3.2. İmmün Sistem ve İnflamasyon

Preeklampsi, immün sistemin rol oynadığı bir durumdur. Yetersiz plasentasyon, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve immün hücrelerin (örneğin, monositler, NK hücreleri) aktivasyonuna yol açar. Bu hücreler, inflamatuvar koşulları sürdürerek preeklampsi patofizyolojisine katkıda bulunur (Laresgoiti-Servitje, 2013; Miller vd., 2022).

1.3.3. Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu

Oksidatif stres, preeklampsinin önemli bir bileşenidir. Plasental hipoksi, oksidatif stresin artmasına ve endotel hücre disfonksiyonuna yol açar. Bu durum, gebelik sırasında artan kardiyovasküler yükke başa çıkamayan maladaptif süreçlerin bir sonucudur (Dines vd., 2023; Gyselaers, 2020; Torres-Torres vd., 2024).

1.3.4. Genetik ve Epigenetik Faktörler

Genetik ve epigenetik değişiklikler de preeklampsinin gelişiminde rol oynar. FLT1 genindeki polimorfizmler ve mikroRNA (miRNA) ekspresyonundaki değişiklikler, trofoblast fonksiyonunu etkileyerek preeklampsiye katkıda bulunabilir (Chiang vd., 2024; Torres-Torres vd., 2024).

1.3.5. Subtipler ve Klinik Çeşitlilik

Preeklampsinin farklı patofizyolojik yollarla ortaya çıkabileceği ve bu nedenle farklı klinik alt tiplerin tanınması gerektiği önerilmektedir. Hastalığın başlangıcına göre preeklampsi iki kategoriye ayrılır: 34. gebelik haftasından önce erken başlangıçlı; 34. gebelik haftasından sonra geç başlangıçlı preeklampsidir (Roberts vd., 2021). Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gibi alt tipler, farklı patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir (Roberts, 2024). Preeklampsinin maternal sağlık üzerindeki uzun dönem etkileri de farklılık gösterir ve preeklampsi alt tiplerinin doğum sonrası kronik hastalık süreçleri ile ilgili kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanır (Roberts vd., 2021).

1.4. Preeklampside Serum Enflamatuvar Sitokinler ve Total

Oksidan/Antioksidan Seviyeleri

Preeklampsi, proinflamatuvar yardımcı T hücresi alt grupları tarafından salınan inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeylerine neden olan kronik immün aktivasyonla ilişkilidir. Proinflamatuvar sitokinler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) tipik olarak

yabancı patojenlere veya yaralanmalara karşı sitotoksik ve inflamatuvar bir bağışıklık tepkisini başlatmak için aktifleştirilmiş TH1 ve TH17 hücreleri tarafından salgılanır. Preeklampsisi sırasında bu sitokinler anne dolaşımında ve plasentada önemli ölçüde artar ve kronik sistemik ve lokal plasental inflamasyonla sonuçlanır, bu da preeklampsisi sırasında ortaya çıkan patofizyolojik komplikasyonlara neden olur (Gadonski vd., 2006). Proinflamatuvar T hücreleri ve inflamatuvar sitokinlerdeki artışa ek olarak preeklampsisi, Treg'ler ve Treg'ler tarafından üretilen anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'da bir azalma ile karakterizedir. Bir dizi klinik çalışma, kontrol ve preeklampsili gebelerin dolaşımındaki Treg'lerin durumunu araştırmıştır. Çalışmaların çoğunluğu, normal gebe kadınlarla karşılaştırıldığında preeklampsili kadınlarda Treg'lerde (CD4+/FoxP3+ veya CD4+/CD25+/FoxP3+) tutarlı bir azalma gözlemlemiştir (Rahimzadeh vd., 2016).

Preeklampsinin patofizyolojisinde endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu bu hastalığın iki ortak özelliğidir. Oksidatif stres, preeklampside endotel disfonksiyonuna katkıda bulunan hücresel bir süreçtir ve fetoplasental etkileşiminde önemli bir role sahiptir. Preeklampsili gebelerde total antioksidan ve oksidan seviyeleri preeklampsisi patofizyolojisinde rol oynamaktadır (Ozturk vd., 2011).

1.5. Preeklampside Amino Asitlerin Rolü

Amino asitler, temel amino (-NH₂) ve karboksil (-COOH), bir hidrojen atomu ve değişken bir yan zincir (R grubu) grupları içeren organik bileşiklerdir. Proteinlerin yapı taşı olan amino asitler hücre sinyal yollarında, metabolizma, gen regülasyonu, nörotransmisyon yanı sıra hormon, koenzim ve nükleik asitlerin sentezinde öncül olarak da işlev görürler (Wu, 2021). Metabolizmada protein sentezine katılan 20 amino asitin bir kısmı sentezlenebilirken (esansiyel olmayan amino asitler), diğerleri sentezlenemez ve dışarıdan alınması gerekir (esansiyel amino asitler).

Çizelge 1.2. Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler.

Esansiyel Amino Asitler	Esansiyel Olmayan Amino Asitler
Fenilalanin	Alanin
Histidin	Arjinin
İzolösin	Asparajin
Lizin	Aspartik asit
Lösin	Glisin

Çizelge 1.2. (Devam) Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler.

Esansiyel Amino Asitler	Esansiyel Olmayan Amino Asitler
Metiyonin	Glutamik asit
Treonin	Glutamin
Triptofan	Prolin
Valin	Serin
	Sistein
	Tirozin

İnsan vücudu alanin, glutamin, glisin ve serin gibi esansiyel olmayan bazı amino asitleri üretebilir. Bunun yanında diyet ile alınması gereken lösin, lizin, metiyonin, valin esansiyel amino asitlerdir. Bir diğer grup ise yarı esansiyel amino asitler olarak adlandırılan arjinin, serin, sistein, tirozini içeren gruptur, bu amino asitler vücutta üretilir ancak yeterli miktara ulaşabilmesi için diyet alımı gerekmektedir. Ornitin, sitrülün gibi amino asitler ise metabolik belirteç görevi görür. Metabolizmada amino asit profili fizyolojik ve patolojik durumlara göre değişmektedir. Bu profillerin olası biyobelirteç olarak analiz edilmesine yönelik ilgi artmaktadır (Alqudah vd., 2024).

Amino asit düzeylerindeki değişikliklerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmalar artmaktadır. Amino asit düzeylerinin atrial fibrilasyonda etkisini araştıran bir meta-analizde sitrülün, serin, D-glutamik asit, metiyonin ve valin düzeyleri bu hastalarda yüksek bulunmuştur (Wijdeveld vd., 2024). Zhou vd. (2024), İngiltere Biobank çalışmasından 49422 bireyden 11 yıllık takip ile 2686 yeni başlangıçlı hipertansiyon verilerini dâhil ettikleri çalışmada, izolösin, lösin, valin, fenilalanin, tirozin amino asitlerini hipertansiyon riski ile pozitif korele bulmuşlardır (Zhou vd., 2024).

Preeklampsinin birçok patofizyolojik yolu belirlenmiş olsa da başlangıcını hızlandıran spesifik metabolik yollardaki değişimler belirsizliğini korumaktadır. ‘Metabolomik profillemeye’ yaklaşımı hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesinin altında yatan moleküler temele ilişkin doğru ve gerçek zamanlı bilgi sağlamak ve hastalıklara yatkınlık konusunda potansiyel risk faktörlerini daha iyi anlamak için güçlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır (Johnson vd., 2016). Hastalıkların tanısı, tahmini ve prognozu için aday biyobelirteçleri belirleme ve doğrulama amacıyla son yıllarda bir dizi metabolomik çalışma yayınlanmıştır. Genel olarak bu belirteçlerin keşif aşamasında yüksek doğruluk, duyarlılık ve özgüllük (%90'ın üzerinde) gösterdiği bildirilmiştir (Trifonova vd., 2021). Metabolomikten yararlanmak preeklampsi

oluşumuna ilişkin anlayışımızı derinleştirebilir, semptomları başlangıç aşamasında saptamayı kolaylaştırabilir ve yeni biyobelirteçleri ortaya çıkmasını sağlayabilir. Karaciğer ve böbrek hastalıkları, nörolojik hastalıklar, diyabet, gebelikte büyüme ve gelişmeye etkisine kadar birçok çalışma yayımlanmıştır (Fayomi vd., 2025; Horner vd., 2025; Kang vd., 2024)

1.5.1. Esansiyel Olmayan Amino Asitler

1.5.1.1. Glutamin ve Asparajin

Glutamin plazmada total serbest amino asit düzeylerinin %50'sini oluşturarak en büyük oranda serbest dolaşan amino asittir. Esansiyel olmayan amino asitler için birincil azot kaynağı olarak bilinmektedir. Glutamat ve amonyaktan (NH_3) glutamin sentaz enzimi ile sentez edilir (Chen vd., 2020). Proteinlere katabolize olmanın yanı sıra, glutamin hücreler için büyük enerji ve karbon/nitrojen kaynağıdır. Deaminasyon adı verilen iki basamakla glutamin, glutaminaz enzimi varlığında glutamat ve amonyağa katabolize edilir. Glutamat, glutamat dehidrogenaz enzimi ile α -ketoglutarata metabolize olur. α -ketoglutarat ise sitrik asit döngüsünde esansiyel olmayan amino asitlerin ve lipid sentezinde ATP üretimi için karbon kaynağıdır. Buna ek olarak glutamat glutatyon sentezinde kullanılır, ayrıca nitrik oksit ve poliaminlerin üretimi için ornitine dönüştürülür (Watanabe vd., 2021).

Glikolitik yolun laktat üretim/glukoz tüketim oranı 2'dir, ancak insan umbilikal veninde bu oranın 0,1 olduğu saptanmıştır. Bu durum glikolizin umbilikal endotelde birincil enerji kaynağı olmadığını göstermiştir. Glutamin katabolizması engellendiğinde ya da glutamin tükendiğinde, endotelde hücre içi ATP düzeylerinde önemli ölçüde azalarak senesans benzeri görüntü sergilemiş ve hücre proliferasyonu azalmıştır, bu durum glutamin katabolizmasının endotel hücreler için önemli bir enerji kaynağı olabileceğini göstermiştir (Unterluggauer vd., 2008).

Asparajin, asparajinaz enzimi ile deamine olarak sitrik asit döngüsüne katılır. Endotel hücreler, asparajine bağımlı olarak glutamin katabolizması ile damar büyümesini etkiler. Endotel hücreler asparajini asparajin sentaz aracılığı ile de novo sentezleyebilir ya da dışardan alabilirler (Huang vd., 2017). Asparajin sentaz aktivitesi bozulduğunda endotel hücre proliferasyonunda da bozukluk meydana geldiği gösterilmiştir (Kim vd., 2017).

1.5.1.2. Arjinin ve Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

Arjinin, vücut proteinlerinde bulunan toplam nitrojenin %14'ünü oluşturur. Yarı-esansiyel bir amino asit olan arjinin, birçok besinden alınabileceği gibi insan vücudu tarafından da sentezlenebilir (Wu vd., 2013). Arjinin-nitrik oksit yolağı, metabolizmada vasküler endotelial fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Nitrik oksit (NO) kardiyovasküler sistemde vazodilatör, anti-aterojenik, anti-proliferatif ve antitrombotik faktördür (Ignarro vd., 1999). NO, endotel ve indüklenbilir NO sentazlar (eNOS ve iNOS) tarafından L-arjinden üretilir. NOS'un bu iki izoformu, özellikle geç gebelikte plasental damar tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Hedef hücrede nitrik oksit, çözünür guanil siklazın hem grubuna bağlanarak aktive eder ve hücresel guanozin trifosfat (cGTP) ve guanozin monofosfat (cGMP) dönüştürür (Kang vd., 2019). cGMP, protein kinazları, iyon kanallarını ve fosfodiesterazları aktive eder, bu sinyalizasyon yolağı vasküler tonus ve diğer fizyolojik fonksiyonlara yol açar. Krebs döngüsü enzimi akonitaz aktivitesini inhibisyonunu, hücre sinyal yolları aktivitesini ve besin metabolizmasını düzenlemek için gen ekspresyonuna etki eder (Wu vd., 2021). Vasküler endotelial hücrelerde ise nitrik oksit, guanilat siklaz (sGC) yolağı ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu artırarak düz kas hücrelerine yayılabilir, vazodilatasyona ve kan akımında artışa neden olabilir (Ignarro vd., 1999).

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), translasyon sonrası metillenmiş proteinlerin proteolizinin bir yan ürünü olarak üretilen endojen bir maddedir. ADMA'nın başlıca biyolojik işlevi NOS'un inhibisyonudur (Németh vd., 2018).

1.5.1.3. Serin

L-Serin, homosistein metabolizmasına katılan esansiyel olmayan bir amino asittir Serin, endotel hücrelerin homosistein (HCY) almasını önleyerek endotel fonksiyonunu etkileyebilmektedir, potansiyel olarak endoplazmik retikulum aktivitelerini düzenleyebilir, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltabilir (Sim vd., 2016).

Homosistein metabolizmasında serin, bu amino asidin remetilasyon yoluyla metionine dönüştürülmesinde kritik bir rol oynar. Homosistein, reaktif bir kükürt grubu içeren bir amino asittir, metil transfer reaksiyonlarının bir yan ürünü olarak metiyoninden oluşur ve işleyişi folat-metiyonin metabolik döngüsünde metiyonin, folat ve B12 vitamini modülasyonu ile düzenlenir. Tek karbon metabolizmasıyla bağlantılı bu metabolik döngülerde enzim mutasyonları veya eksikliklerin bir sonucu olarak homosistein ve ilgili metabolitlerin artabilir

(D'Souza & Glazier, 2022). Homosistein, vasküler hücrelerde birden fazla mekanizma aracılığıyla endotel disfonksiyonuna neden olur. Endotel hücrelerde inflamasyonu ve hücre ölümünü indükleyebilir, bir vazodilatör olan nitrik oksitin (NO) inhibisyonuna neden olabilir, eNOS'un endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) metabolizmasından sorumlu dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz aktivitesini inhibe edebilir, anormal lipoprotein metabolizmasına neden olabilir, ayrıca vasküler hücrelere doğrudan oksidatif hasara neden olabilir (Yuan vd., 2023). Bazı çalışmalar, l-serin ve/veya glisin, metiyonin veya yüksek proteinle indüklenen hiperhomosisteinemi hayvan modellerinde homosistein düşürücü etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Fukada vd., 2006; Sim vd., 2016).

1.5.1.4. Sistein

Sülfür içeren bir amino asit olan sistein, insan vücudunda homosisteinden transsülfürasyon yoluyla (metiyoninden sisteine kükürt transferi ile) iki aşamalı bir yolda sentezlenir ve bu süreçte temel bir kofaktör olarak fizyolojik olarak aktif B6 vitamini formu olan piridoksal 5'-fosfat (PLP) gerekir (Pavão vd., 2022). Bunun yanında sistein kırmızı et, balık, kümes hayvanları, yumurta, süt, süt ürünleri ve tam tahıllar, soya fasulyesi ve baklagiller dâhil olmak üzere farklı diyet kaynaklarından elde edilir (Vasdev vd., 2009). Dolaşımda, sisteinin %97'si plazmada lokalizedir ve sağlıklı bireylerde, plazma total sistein yaklaşık 250 µmol/L'dir (Pavão vd., 2022).

Proteinlerdeki sistein kalıntıları hücre sinyal iletimi ve kontrol yollarında da rol oynar ve oksidatif maruziyetten korumak için redoks tepkimelerinde redoks sensörü görevi yapar (Pavão vd., 2022). L-sistein, protein sentezinin dışında, L-glutamat ve glisinle birlikte esas olarak glutatyon öncüsü olarak görev yapar ve glutatyon, antioksidan ve sülfidril grubu ile gösterdiği kan basıncını düzenleyici özellikleri ile bilinir (Vasdev vd., 2009).

1.5.1.5. Glisin

Glisin, karaciğer ve böbreklerde kolin, serin, treonin ve hidroksiprolinden sentezlenir ya da diyetle alınır. Glisin antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip bir amino asittir, glutatyon üretiminde görev alır (Wang vd., 2013). Glisinin oksidatif stres düzeylerini düşürerek nitrik oksit kullanımını artırabileceği düşünülmektedir (Aguayo-Cerón vd., 2023).

Vücutta glisin düzeyleri enzim degradasyonu yoluyla düzenlenir. Glisin, vasküler tonusun korunmasında, endotel hücre zarlarında bulunan hücre içi kalsiyum girişini azaltan glisin kapılı bir klorür kanalına bağlanıp aktive ederek etki gösterebilir (El Hafidi vd., 2006).

1.5.1.6. Prolin

Prolin, hücre farklılaşması, redoks reaksiyonları ve apoptozdaki rolleriyle bilinmektedir (Patriarca vd., 2021). Prolinin büyük kısmı glutaminden sentezlenir ancak sitrik asit döngüsü ve üre döngüsü de prolin ara ürünlerinin oluşmasına katkıda bulunur. Prolinin kolajen yapımına katılma ve hücre dışı matrikste bulunması nedeniyle vasküler tonus ve kan basıncının düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (Karna vd., 2020). Prolin vasküler endotelial büyüme faktörü aracılığıyla vasküler büyümeyi uyarmaktadır (N. Liu vd., 2019).

1.5.2. Esansiyel Amino Asitler

1.5.2.1. Metiyonin, Treonin

Metionin homosistein oluşturmak için enzimatik reaksiyona uğrar, sonrasında sırasıyla sistatyonin ve sistein üretilir (van Guldener vd., 2003). Metiyonin, temel bir amino asittir; metabolik yan ürünleri arasında yer alan homosistein, yükseldiğinde ADMA üretimini indükleyebilir, endotel fonksiyonunu bozabilir ve kan basıncını artırabildiği düşünülmektedir (Böger vd., 2001).

Treonin, esansiyel bir amino asit olup hayvan çalışmalarında gebelik döneminde gereksinimi arttığı bilinmektedir (Elango & Ball, 2016). Treoninden fakir diyetlerin mitokondriyal disfonksiyon, ATP üretiminde azalma ve hipertansiyonla ilişkisi çalışılmıştır (Tuttle vd., 2012).

1.5.2.2. Dalı Zincirli Amino Asitler

Lösin, izolösin ve valin dâhil olmak üzere DZAA'lar, hücre ve organizma düzeylerinde normal büyüme ve işlev için gerekli olan, diyetten elde edilen bir amino asit alt grubudur (Ruiz-Canela vd., 2016). DZAA'lar büyük oranda karaciğer yerine iskelet kaslarında metabolize edilmekte olup kanda alanin ve glutamat salınımına yol açarlar. Fiziksel aktivite ve stresli koşullar sırasında kaslara enerji sağlamada önemli bir rol oynarlar. Ayrıca diğer amino asit ve proteinlerin sentezi için öncü görevi görürler (Mann vd., 2021). DZAA'lar mTOR aktivasyonu ile memeli hücre büyümesi, migrasyon, hipertrofi, insülin direnci ve regüle edebilirler (Zhenyukh vd., 2017). DZAA'ların her birinin metabolizmada kendine özgü bir katabolik yolu vardır. Mitokondriyal matriks içerisinde gerçekleşen katabolizma sürecinde lösin, Asetil-CoA (ketojenik) üretir, valin propiyonil CoA (glukoneojenik) ve izolösin hem propiyonil CoA hem de Asetil-CoA üretir (Arany & Neinast, 2018). Son dönemde yapılan

alışmalar DZAA düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile pozitif korelasyonda olduğunu ve vasküler hastalıklar için faydalı biyomarkerlar olabileceğini göstermiştir (Ruiz-Canela vd., 2016). Bu etkiyi, NF-κB yolunun aktivasyonu ve oksidatif stres yoluyla inflamatuvar faktörlerin ve ROS ekspresyonunu indükleyerek gösterdikleri, bu şekilde endotel bağımlı vazodilatör yanıtı inhibe ettikleri belirtilmiştir (Zhenyukh vd., 2017).

DZAA'lar ve hipertansiyon arasındaki bağlantıya dair önceki tartışmaları genişleterek, bilimsel literatürde çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bir hipotez, DZAA'ların hacimli veya hidrofobik yan zincirlerinin, biyoaktif peptitler ile kan basıncı regülasyonunda önemli bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) arasındaki etkileşimi kolaylaştırabileceğini ne srmştir (Mahbub vd., 2020). DZAA'ların yüksek plazma konsantrasyonlarının, artan bağlanma afinitesi yoluyla ACE aktivitesini artırarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabildiği belirtilmiştir. Önerilen bir diğer mekanizma ise, endotel hücrelerinde L-arjininin NO dönüşümünü engelleyebilen ve böylece vazodilatasyonu bozabilen lsini ele almıştır. Lösin transaminasyonu, her ikisi de artan hipertansiyonla ilişkilendirilen glutamat ve alanin oluşumunu uyarabilir. DZAA'lar ayrıca kalsiyum veya siklik AMP (cAMP) sinyal yollarını değiştirerek kan basıncı düzenlenmesini etkileyebilir (Mahbub vd., 2020).

1.5.2.3. Aromatik Amino Asitler

Aromatik amino asitler olan fenilalanin tirozin ve triptofan nörotransmitter ve hormonların oluşumunda önemli rol oynar. Tirozin, insanlarda fenilalaninden sentezlenir ve nörepinefrin sentezinde prekürsör olarak görev alır ve damarlardaki sempatik tonusu etkileyebilir (Fernstrom & Fernstrom, 2007). Tirozin, esansiyel amino asitlerden fenilalaninin hidroksilaz enzimi ile hidroksiyasyona uğraması ile oluşan, esansiyel olmayan bir amino asittir. Katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin) tirozin türevlerinden sentezlenir (Fernstrom & Fernstrom, 2007). Bunun yanında tirozin tiroid hormonları yapısında bulunur ve metabolik hızın düzenlenmesini sağlar. Tirozin ve fenilalanin için DSÖ günlük önerilen alım düzeyini 25 mg/kg belirlemiştir (WHO, 2007). Tirozin fenilalaninden üretildiği için bu alım düzeyleri fenilalanin ağırlıklı olması gerektiği belirtilmiştir. Proteinden zengin besinler olan et, balık, süt ürünleri, yağlı tohumlar tirozin kaynağıdır (Kapalka, 2010). Hayvan çalışmalarında tirozin uygulamasının alfa reseptörler üzerindeki merkezi katekolamin etkisi ile kan basıncını düşürücü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Sved vd., 1979; Yamori vd., 1980). Buna karşın fenilalanin ve triptofan esansiyel amino asit olup diyetle alınmaları gerekmektedir.

Fenilalanin ve triptofan esansiyel amino asitler olup diyetle alınmaları gerekmektedir. Esansiyel bir amino asit olan triptofan kaynakları yumurta, peynir, et (özellikle hindi), balık, buğday, pirinç, patates, ve soya fasulyesidir (Kapalka, 2010). DSÖ, triptofan için önerilen günlük alım düzeyini 4 mg/kg/gün belirlemiştir (WHO, 2007). Triptofan, serotonin sentezinin öncüsüdür ve kan basıncını düşürücü rolü ile bilinmektedir. Serotonin, vazokonstriksiyonu etkileyen monoaminerjik bir nörotransmitterdir, ancak triptofan, serotonin ve kan basıncının düşmesi arasındaki ilişkinin altında yatan kesin mekanizmalar bilinmemektedir (Friedman, 2018). Diyet aromatik amino asit alımının kan basıncı üzerine etkisine dair yapılan çalışmalar hipertansiyon başlangıç riskinde artışla pozitif önemli bir ilişki göstermiştir (Siomkajlo vd., 2017; Teymoori vd., 2019; Yamaguchi vd., 2017)

1.6. Gebelik Sürecinde Beslenmenin Önemi

Gebelik döneminde optimal beslenme, annenin ve fetüsün sağlığı için makro ve mikrobelerin yeterli ve dengeli alınması amacıyla prekonsepsiyonel dönemden başlar (Baştumur vd., 2025). Enerji, protein, vitamin ve mineral gereksinimleri gebelikte artar; bu artış hem annenin homeostazını korumak hem de fetüsün büyümesini desteklemek için gereklidir (Danielewicz vd., 2017).

Gebelik sürecinde gözlenen ilk değişimlerden biri vücut ağırlığı değişimidir. Bu dönemde fazla kilo alımı ya da kilo kaybı annede düşük, preeklamps, gestasyonel diyabet gibi farklı komplikasyonlar, bebekte ise gelişme geriliği, konjenital anomaliler, preterm doğum, makrozomi ile ilişkilidir (Gong vd., 2022). Normal beden kütle indeksi (BKİ) aralığında olan bir birey (BKİ: 19.5-24.9) gestasyonel kilo alımı 11 ve 16 kg arasında olmalıdır.

Amerikan Tıp Enstitüsü (IoM), gebelik sürecinde ağırlık kazanımı belirlenmesinde gebelik öncesi BKİ değerlerinin esas alınmasını önermektedir (IOM & NRC, 2009). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, gebelik süresince vücut ağırlığında ortalama 12 kg artışın optimal maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (EFSA, 2017). Preeklamps riski, yüksek BKİ ile ilişkilidir. Bu nedenle, kadınların gebelik öncesi sağlıklı bir vücut ağırlığına ulaşmaları ve gebelik sırasında aşırı kilo alımından kaçınmaları önerilir (Perry vd., 2022) (Çizelge 1.3.).

Çizelge 1.3. : Gebelik süresince önerilen ağırlık kazanımı ve artış hızı (Rasmussen&Yaktine, 2009)

Gebelik Öncesi BKİ	BKİ (kg/m²) DSÖ	Toplam Ağırlık Kazanımı (kg)	Önerilen ağırlık artış hızı (kg/ay)
Zayıf	<18.5	12.5-18.0	2.3
Normal	18.5-24.9	11.5-16.0	1.8
Hafif şişman	25.0-29.9	7.0-11.5	1.2
Obez	≥ 30	5-9	0.9

Avrupa, Amerika, Doğu Akdeniz, Batı Pasifik bölgesi ve Güneydoğu Asya'dan 135.566 gebe kadını kapsayan gebelik sırasında makro besin ve enerji alımına ilişkin yakın zamanda yapılmış sistematik bir derleme ve meta-analiz, enerji, karbonhidrat, yağ ve protein alımlarının sırasıyla 2036 kcal/gün (8519 kJ/gün), 262 g/gün, 74 g/gün ve 78 g/gün olduğunu göstermiştir. Kadınların ortalama günlük karbonhidrat alımında Yunanistan'da 170 g/günden Çin'de 345 g/güne kadar geniş bir değişkenlik olduğunu ve ortalama alımların farklı bağlamlarda 175 g/günlük tavsiyenin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte enerji alımları düşük saptanmıştır (Khammarnia vd., 2024). Gelişimin kritik dönemlerinde bozulmuş maternal beslenme, fetal doku gelişimi üzerinde uzun vadeli etkilere sahip olabilir, gebelikle ilişkili ve neonatal komplikasyonlardan koruyucu olabilir (Khammarnia vd., 2024).

1.6.1. Enerji

Gebelik süresince alınması gereken ortalama enerji yaş, boy, gebelik öncesi BKİ ve fiziksel aktivite düzeyine göre belirlenmektedir. Yetersiz enerji alımı, özellikle zayıf kadınlarda, düşük doğum ağırlığına ve doğumsal anomalilere yol açabilir (Baştemur vd., 2025). Dengeli enerji/protein takviyesi sağlıklı doğum ağırlığına ulaşmaya yardımcı olabilir, maternal ve fetal sağlığın korunmasını destekleyebilir (Mousa vd., 2019).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), gebelik dışı yaş grubu ve fiziksel aktivite düzeylerine (PAL) göre hesaplanan ortalama gereksinimlere (AR) ek olarak 1. trimesterde 70 kkal/gün, 2. trimesterde 260 kkal/gün, 3. trimesterde ise 500 kkal/gün enerji alınması gerektiğini belirtmiştir (EFSA, 2017). Amerikan Tıp Enstitüsü'ne göre ilk trimesterde (konsepsiyondan 13. Haftaya kadar geçen süre) tahmini enerji gereksinimleri (EER) PAL kategorisine göre gebe olmayan bireyler ile aynı şekilde hesaplanır. Bunun nedeni, embriyonun ve plasantanın hücre bölünmesi ve farklılaşması yoluyla oluşması ve bunun da ekstra kalori gerektirmemesi gösterilmiştir. İkinci (+340 kkal/gün) ve üçüncü (+450 kkal/gün) trimesterlerde, EER denklemi, fetüs, plasenta, meme ve uterus dokusu büyümesi, plazma

hacmi genişlemesini desteklemek için gerekli olan yeni dokunun birikimi için bir artış içerir (IOM & NRC, 2009). Bu dönemde fiziksel aktiviteye ayrılan enerji, enerji harcamasının büyük bir kısmını oluşturur, ACOG, 2021 yılında yayımladığı kılavuzda gebeliğin 12. haftasından itibaren haftada en az 3-4 gün, 30-60 dakika (Borg skalasında 12-14), dakikada kalp atım sayısı 140'ı geçmeyecek şekilde ve tercihen uzman denetimli orta yoğunluklu egzersiz önermektedir (Syed vd., 2021).

1.6.2. Protein

Yeterli protein alımı, gebelik sürecinde maternal ve fetal dokuların sentezi için önemlidir. Gebelikte protein gereksinimi total enerjinin %10-35'i arasında değişmektedir (Mousa vd., 2019). Gebeliğin erken döneminde vücut protein döngüsü gebe olmayan bir kadınla aynı düzeyde olduğu belirtilirken, 2. ve 3. trimesterde protein sentezinde %15 ve %25 artış ve ağırlık kazanımına bağlı olarak protein ihtiyacı artar (Elango & Ball, 2016).

FAO/DSÖ Uzman Komitesi, fetal ve maternal doku birikimini desteklemek için sırasıyla gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterinde 0.82 g/kg düzeyine ek 1 g/gün, 9 g/gün ve 31 g/gün protein alımını önermiştir (WHO, 2007). EFSA 2017 kılavuzunda, gebe kadınlar için, gebe olmayan kadınlara uygulanan PRI (Nüfus Referans Alımı) olan 0.83 g/kg'a ek olarak, birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerde sırasıyla 1, 9 ve 28 g/gün protein için PRI önerilmektedir (EFSA, 2017). Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı Dietary Guidelines for Americans 2020-2025 kılavuzunda, Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM) 2005 verilerine dayanarak gebe kadınlarda önerilen günlük protein alımının (RDA) gebelik süresince ve emzirme döneminde vücut ağırlığı başına 1,1 g/gün proteinin yeterli olduğunu ve bunun da yaklaşık 25 g/gün ek proteine denk geldiğini belirtmiştir (Phillips, 2021). Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme Rehberi'nde gebelik süresince alınması gereken protein miktarı diyetle alınan toplam enerjinin %12-20'si olacak şekilde, 0.8-1 g/kg önerilmektedir (TÜBER, 2022).

Son dönem önerilerinde, gebelik dönemi için mevcut protein Diyet Referans Alımı (DRI) değerlerinin mevcut önerilerden yüksek olduğu düşünülmektedir. 2005 yılında IOM tarafından belirlenen proteinler için yetişkin yeterlilik DRI'leri, azot dengesi çalışması verilerinden türetilmiştir (Harrison, 2020). "Gösterge amino asit oksidasyonu" adı verilen bir yaklaşım kullanılarak Elango vd (2016), sırasıyla gebeliğin erken ve geç döneminde ortalama protein gereksinimini 1,2 ve 1,52 g/kg/gün olarak tahmin etmişlerdir; bu, gebe kadınlar için mevcut 0,88 g/kg/gün olan protein Tahmini Ortalama Gereksiniminden (EAR) daha yüksektir.

Protein ihtiyacı gebelik boyunca artsa da, bireysel amino asit ihtiyaçlarının farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (Elango & Ball, 2016).

1.6.3. Karbonhidrat ve Posa

Glikoz, fetus için birinci metabolik yakıttır. Gebelik sürecinde glisemik indeksin dengeli ayarlanması ve lif oranı yüksek karbonhidratlar kan glukozunun sağlıklı aralıklarda kalmasına ve fetal gelişime katkıda bulunabilir (Hernandez vd., 2013). Dietary Guidelines for Americans 2020-2025 (DGA 2020-2025) rehberi Amerikan Tıp Enstitüsü rehberine göre gebelik sürecinde total karbonhidrat alımına ilişkin tahmini ortalama gereksinim (EAR) ve önerilen diyet alımı (RDA) sırasıyla 135 ve 175 g/gün'dür, bu diyetin toplam enerji içeriğinin %45-60'ına denk gelmektedir. Ayrıca, 25-36 g/gün ya da 14g/1000 kcal diyet lifi konstipasyonun önlenmesi, preeklampsi ve dislipidemi riskinin azaltılması için önerilmiştir. Ayrıca tam tahıllar, meyve ve sebzelerin tüketimi önerilmektedir (Phillips, 2021). Türkiye Beslenme Rehberi'nde gebe bireyler için karbonhidratların yeterli alım miktarı 175 g/kg/gün, posası ise 25 g/gün önerilmiştir (TÜBER, 2022).

1.6.4. Yağ

Yağlar, hücre zarlarının bileşenleri işlevi dâhil olmak üzere çeşitli önemli roller oynar ve hücrelerin ve dokuların düzgün gelişimi için hayati önem taşır. Gebelik döneminde preeklampsi riskinin azaltılması amacıyla tekli ve çoklu doymamış yağ tüketiminin artırılması ve yüksek riskle bağlantılı olan doymuş ve trans yağ alımının sınırlandırılması önerilir (Arvizu vd., 2019).

EFSA gebelik döneminde diyetin toplam yağ içeriğinin enerjinin %20-35'i olması (RDI), doymuş ve trans yağların mümkün olduğunca düşük olması gerektiği, 4 g/gün linoleik asit (AI), 0.5 g/gün alfa linolenik asit (AI), eikosapentaenoik asit ve dokosahekzaenoik asit toplam 250 g/gün (AI), ek olarak 100-200 g/gün aralığında dokosahekzaenoik (AI) olması gerektiği önerilerini belirtmiştir (EFSA, 2017). DGA 2020-2025'te, diyet toplam yağ alımının %25-35 (AMDR), doymuş yağ %10'dan az, 18:2 linoleik asit için AMDR %5-10'dur, AI 13 g/gündür (AI). 18:3 alfa linolenik asit için AMDR %0,6-1,2'dir ve AI 1,4 g/gün önerilmiştir (Phillips, 2021). Kılavuzlar artık gebe kadınların günde en az 200 mg DHA tüketmesini önermektedir. Fetal beyin gelişiminin büyük kısmı gebeliğin ikinci yarısında gerçekleştiğinden, DHA alımı bu dönemde özellikle önemlidir çünkü fetüsün beyin ve göz gelişimiyle bağlantılıdır. Gebelik süresince demir, çinko iyot ve omega-3 beyin ve sinir

gelişiminde önemli rol oynar; bunun yanında A, B6, B12 ve folik asit DNA oksidasyonu ve metilasyon için önem taşımaktadır (Heland vd., 2022).

1.6.5. Folik Asit (Folat)

Folat (B9), yeşil yapraklı sebzeler, kurubaklagiller ve turuncgillerde bulunan suda eriyen bir B grubu vitamindir (De-Regil vd., 2015). Folik asit, folatın sentetik formudur Folat DNA ve RNA sentezi, metilasyon ve transaminasyonda görevlidir (EFSA, 2014). Düşük folat seviyeleri erken doğum, düşükler, düşük doğum ağırlığı ve nöral tüp defekti ve konjenital kalp anomalileri ile ilişkilidir (De-Regil vd., 2015). DSÖ, maternal anemisi olan gebelere 400 mcg folik asit takviyesi almalarını önermektedir (WHO, 2016). DGA (RDA) VE TÜBER (AI), gebelikte günde 600 mcg folat/gün alınmasını önermektedir. (Phillips, 2021; TÜBER, 2022). Folat, folik asite göre biyoyararlanımı daha düşük bir formdur. 1 DFE (Diyet Folat Eşdeğeri), 1 mcg doğal besin kaynaklı folata veya 0,6 mikrogram sentetik folik aside eşdeğerdir (EFSA, 2014). TBSA 2017 verilerine göre, 19 yaş ve üzerindeki gebelerin %12,4'ünün kan folat düzeyi 6 ng/mL'nin altında, %85,9'unun ise 20 ng/mL'nin altında saptanmıştır (TBSA, 2019).

1.6.6. İyot

İyot, tiroid bezinde titoksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretimi için gereklidir. Sağlıklı fetal beyin ve sinir sistemi gelişimi ve gebelikte fetus için gerekli olan maternal tiroid hormon üretimi nedeniyle maternal iyot gereksinimleri %50'nin üzerinde artış gösterir (Beluska-Turkan vd., 2019). İyot eksikliği, perinatal mortalite, düşük doğum ağırlığı, kretinizm ve zeka geriliği, neonatal tiroid bozuklukları dâhil olmak üzere olumsuz doğum sonuçlarını artırabilmektedir (Harding vd., 2017). Gebelik süresince iyot önerilen günlük alım düzeyleri IOM'ye göre 220 mcg/gün, DSÖ'ye göre iyotlu tuza erişimi az bölgelerde (<%20) 250 mcg/gündür. Yeterli alım düzeyi EFSA için 200 mcg/gün ve TÜBER'e göre 200 mcg/gün'dür (Kiely vd., 2021; TÜBER, 2022). Avrupa Bölgesi'ndeki pek çok ülkede iyotlu tuz, diyetle iyot temini sağlar, ancak güçlü tuz iyotlama programları olmayan ülkelerde diyet kaynaklarının bilinmesi önemlidir (WHO, 2024). 2019 yılında, Avrupa'da idrar iyot konsantrasyon verileri incelenen yetmiş on bir ülkenin dokuzunda gebe kadınların medyan UIC <150 µg/l saptanmıştır (Ittermann vd., 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) son raporuna göre, Türkiye'de gebe kadınların ortalama (medyan) idrar iyot konsantrasyonu (UIC) 94 µg/L olarak bildirilmiştir (WHO, 2024).

1.6.7. Demir

Demir, oksijeni kırmızı kan hücrelerinden dokulara taşıyan hemoglobin için temel elementtir. Demir, gebelikte vücuttaki kan volümü arttıkça bebeğin kan temini için gereklidir. Maternal demir eksikliği anemisi, erken doğum, perinatal mortalite ve fetal büyüme geriliği riskini artırır (Pavord vd., 2020). Demirin ‘‘hem’’ ve ‘‘hem olmayan’’ olarak 2 formu bulunur. Kırmızı et, balık ve kümes hayvanlarından elde edilen hemoglobin ve miyoglobinde bulunan hem demir, hem olmayan demirden 2-3 kat daha kolay emilir. Hem olmayan demir kurubaklagiller, koyu yeşil yapraklı sebzelerde bulunur (Pavord vd., 2020).

Gebelikte plasenta ve embriyo gelişimi için 360 mg, hematopoez için 500 mg, doğumda kaybedilen kan volümü için 150 mg demir gereksinimi vardır (Sangkhae vd., 2023). Maternal anemi, 1. ve 3. trimesterde 110 g/l, 2. trimesterde 105 g/l’den düşük hemoglobin seviyesi olarak tanımlanır (WHO, 2016). DSÖ verilerine göre genelinde gebe kadınların %38.2’sinin anemik olduğu tahmin edilmektedir. Dünya genelinde gebe kadınlarda demir eksikliğine bağlı anemi prevalansı % 38.2, Avrupa’da %26, Amerika’da %18 oranındadır (Pasricha vd., 2021). DSÖ Pozitif Bir Gebelik İçin Doğum Öncesi Bakım Önerileri rehberine göre perikonsepsiyonel 30-60 mg/gün elementer demir takviyesi önerilmektedir (WHO, 2016). DGA 2020-2025, gebelik süresince demir için önerilen günlük alım düzeyini 27 mg/gün (RDA) belirtmiştir (Phillips, 2021). TÜBER, ise gebelerde demir için yeterli alım miktarını 16 mg/gün (PRI) belirtmiştir (TÜBER, 2022). Sağlık Bakanlığı, ‘‘ Gebelere Demir Destek Programı (GDDP)’’ kapsamında gebeliğin 4. ayının başından (ikinci trimester) itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası üç ay olmak üzere toplam dokuz ay süreyle 40-60 mg/gün elementer demir takviyesi önerilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2007).

1.6.8. D Vitamini

D vitamini, en önemli kaynağı olan (%90) güneşlenme sırasında ultraviyole B (UVB) etkisiyle ciltte sentezlenir. Kalan %10’lık kısmı uskumru, somon, balık yağı ve yumurta sarısı gibi besinler ile alınmaktadır. TBSA 2017 verilerine göre 15 yaş ve üzeri tüm bireylerde %88.8 oran ile serum 25-OH vitamin D düzeyi 30ng/mL’nin altındadır (TBSA, 2019). Düşük maternal D vitamini düzeyleri, bebekte düşük serum kalsiyum ve şiddetli eksikliklerde kemik metabolizmasında bozukluklara yol açabilir. D vitamini gereksinimi besinler ile yeterince sağlanamadığı için, ülkemizde besinlerin D vitamini ile zenginleştirmesinin teşviki önem arz etmektedir (TÜBER, 2022).

Maternal D vitamini yeterli alım düzeyleri için uluslararası kılavuzlarda farklı öneriler bulunmaktadır. ACOG, gebelik sırasında optimum bir serum D vitamini seviyesi yoktur. Amerikan Tıp Akademisi (eski adıyla IoM, şu an NAM) 600 IU/gün alımını önerirken, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), ilk kez Avrupa'daki gebe kadınlar için IoM'ye benzer bir düzeyde (600 IU/gün, 15 µg/gün) D vitamini önerileri yayımlamıştır (Palacios vd., 1996). T.C. Sağlık Bakanlığı ‘‘Gebelere D Vitamini Destek Programı’’ kapsamında, gebeliğin 12. haftasından başlamak üzere postpartum en az 6 ay emzirme süreci dâhil olmak üzere 1200 IU (30mcg)/gün (9 damla) tek doz D vitamini alınması önerilmektedir (Sağlık Bakanlığı , 2011).

1.7. Preeklampside Diyet İnflamatuar İndeksi

Diyet inflammatuar indeksi, farklı besin öğelerinin inflamasyon üzerine etkisinin incelendiği insan, hayvan ve hücre kültürü çalışmalarından yola çıkarak 2009 yılında Cavicchia vd. (2009) tarafından oluşturulmuştur. Daha sonra Shivappa vd. (2014) tarafından 2014 yılında geliştirilen diyet inflammatuar indeksi (Dİİ), Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Bahreyn, Birleşik Krallık, Danimarka, Güney Kore, Hindistan, Japonya, Meksika, Yeni Zelanda, Tayvan olmak üzere 11 ülke veri tabanında inflamasyon ve diyet ilişkisine dair 6500 çalışmayı ve Cavicchia vd. (2009), 2007-2010 yıllarındaki literatür tarama sonuçlarını dahil ederek 1943 makale üzerinden, diyetin inflamasyon durumunda rolünü ortaya koymuştur (Shivappa vd., 2014).

DII, bireyin diyet kalitesinin serum pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar göstergeleri olan IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ve C-reaktif protein üzerine etkilerinin incelenerek oluşturulan maksimum anti-inflamatuardan maksimum proinflatuara kadar bir süreklilikte değerlendirmektedir (Tabung vd., 2015). Diyet İnflamatuar İndeksi (DII) kullanılarak yapılan çalışmalar, yüksek DII skorlarının preeklampsi ve diğer gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (de Freitas vd., 2022; Hong vd., 2024; Sen vd., 2016).

Diyet inflammatuar indeksi, bir besin parametresi proinflatuar etkili ise ‘‘+1’’, anti-inflamatuar ise ‘‘-1’’, olarak değerlendirmiştir. Buna ek olarak besin parametresi proinflatuar belirteçlerin birini artırıp diğerini azaltıyor ise ya da antiinflammatuar belirteçlerden birini artırıp diğerini azaltıyor ise etkisi ‘‘0’’ olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte besin parametresi proinflatuar ve antiinflammatuar belirteç gruplarının her ikisinde birden artma ya da azalmaya neden oluyorsa etkisi ‘‘0’’ olarak belirlenmiştir (Shivappa vd., 2014).

1.8. Preeklampside Diyet Amino Asit Alımı

Besinler, belirli inflammatuar yanıtları değiştirebilir ve proinflammatuar sitokin üretimini ve etkisini modüle edebilir (Xu vd., 2009). Amino asitler biyokimyasal yollarda immunmodulatuar işlevlere sahip olup antioksidan, nitrik oksit, histamin ve hidrojen peroksit üretiminde de görev almaktadırlar. Gebelikte, plasenta tarafından anneden fetal dolaşıma aktif taşınırlar (Battaglia & Regnault, 2001). Amino asit kaynakları fetal büyüme için gerekli besin kaynaklarından olup fetal enerji gereksinimlerinin %20-40'ını karşılamaktadır (Kalhan & Assel, 1991). Arjinin, glisin, histidin, taurin, sitrülün gibi bazı amino asitlerin doğrudan serbest oksijen radikallerini yakalayabildiği öne sürülmüştür (Xu vd., 2009). Lösin, izolösin ve valin dallı zincirli amino asitlerinin periferik kan mononükleer hücrelerinde reaktif oksijen türleri salınımını ve proinflammatuar etkiyi artırdığı belirtilmiştir (Zhenyukh vd., 2017). 880 preeklampsili ve kontrol gebe üzerinde yapılan bir çalışmada gebeliğin 3. trimesterinde diyet metiyonin içeriği preeklampsisi riski ile ters ilişkili bulunmuştur (Ma vd., 2022).

Literatür incelemesi sonucunda sağlıklı gebelerde aminoasit alımlarının incelenmesi ve preeklampsili gebelerde serum aminoasit düzeyleri, enflamatuar ve oksidatif süreçlere dair çalışmalar olmasına karşın preeklampside diyet enflamatuar indeksinin, makro/mikrobesin içerikleri, aminoasit ve antioksidan alımının sistemik enflamatuar ve oksidatif süreçlere etkilerinin henüz bilinmediği görülmektedir. Diğer yandan, preeklampside diyet aminoasit alımlarına dair literatür bulunmadığı saptanmıştır. Bu amaçla bu tez çalışmasında, preeklampsili gebelerin diyet makro/mikrobesin içerikleri, aminoasit ve antioksidan alımları ile diyet enflamatuar indekslerinin maternal enflamatuar/oksidatif parametrelere etkisi, ayrıca serum aminoasit profilleri incelenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Mevcut vaka kontrol çalışmasına, preeklampsili gebelerde diyet inflamatuvar indeks ve antioksidan kapasiteyi maternal inflamatuvar ve oksidatif parametrelerle ilişkilendirmek, ayrıca diyet amino asit içerikleri ile kan amino asit konsantrasyonlarını ilişkilendirerek preeklampsii sendromunun ayrıntılı etiyoloji ve patogenezi için potansiyel ipuçlarını incelemek üzere 25 Kasım 2023-10 Haziran 2024 tarihleri arasında Türkiye Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Bölümü'ne yatırılan, preeklampsii (n=27) ve normotansif (n=57) tanısı almış, üçüncü trimester (28 ila 40 hafta) 18-45 yaş aralığındaki gebe kadınlar dâhil edilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygundur ve kurumsal klinik araştırma etik komitesi tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay Numaraları: E2-23-5666 ve TABED-2-24-674). Preeklampsii hastaları, ACOG Uygulama Bülteni No. 222: Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsii'de belirtilen tanı kriterlerine göre teşhis edilmiş ve doğuma kadar Ankara Bilkent Şehir Hastanesi perinatoloji kliniğinde izlenmiştir (ACOG, 2020). Kronik otoimmün hastalıkları, fetal anomalileri, enfeksiyonu, membran rüptürü, diyabetik gebeliği ve çoklu gebelikleri olan gebeler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

Araştırmaya Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi polikliniklerine başvuran preeklampsii, şiddetli bulguların eşlik ettiği preeklampsii tanıları ile tedavi görmüş ya da eşlik eden hastalığı olmayan sağlıklı 18-45 yaş arası, 18-35 kg/m² aralığında beden kütle indeksine sahip tekli gebelik, 28 ila 40 arası gestasyonel haftada gönüllü gebelerin verileri dâhil edilmiştir.

Preeklampsii, önceden normal kan basıncı değerine sahip bir kadında 20 haftalık gebelikten sonra en az 4 saat arayla iki kez maternal sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg veya tek değer sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ile beraber proteinüri (24 saatlik idrarda ≥ 300 mg veya protein:kreatinin oranı $\geq 0,3$) olması veya proteinüri olmadan aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi

- Trombositopeni (trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$),
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin >1.1 mg/dL (97 mikromol/L) veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
- Normal konsantrasyonun en az iki katı karaciğer transaminaz seviyeleri

- Pulmoner ödem
- Kalıcı serebral veya görsel semptomlar ile tanımlanmıştır (ACOG, 2020).

Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri:

- Kronik hipertansiyon,
- Çoğul gebelik
- Konjenital anomaliler (IUGR)
- Enfeksiyon
- Preterm prematür membran rüptürü
- Diabetes mellitus
- Otoimmün hastalıklara sahip bireyler araştırmadan hariç tutulmuştur.

Grup örnek sayısı, Laskowska vd. (2006) ‘‘Evaluation of maternal and umbilical serum TNF- α levels in preeclamptic pregnancies in the intrauterine normal and growth-restricted fetus’’ adlı çalışmasına dâhil edilen preeklampsi ve kontrol gruplarının TNF- α verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Anabilim Dalı preeklampsi ve kontrol gebelerde yapılan bu çalışmada %95 güç ve 0.05 lik istatistiksel fark elde edebilmek için en az 52 kişi alınması uygun bulunmuştur. Hesaplama, ‘GPower 3.1.9.6’ paket programı kullanılarak yapılmış ve $p < 0,05$ istatistiksel fark olarak kabul edilmiştir (Faul vd., 2009).

2.2. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Çalışma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi polikliniklerine başvuran gönüllü gebelere uygulanan anket aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Anket sosyodemografik özellikler, 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı bölümlerinden oluşmaktadır.

2.2.1. 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı (24HR)

Hastaların besin alımına ilişkin bilgiler, ardışık 3 gün boyunca alınan 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıt yöntemiyle toplanmıştır. Tüketim miktarları bardak ve kaşık gibi ev ölçüleri ile alınmıştır. Gıdaların porsiyon boyutlarını ölçmek için bir fotoğraf atlası kullanılmıştır (Rakicioglu vd., 2012). Günlük enerji ve besin tüketimi, dijital bir beslenme veritabanı aracı kullanılarak hesaplanmıştır (Ebispro for Windows, Stuttgart, Almanya;

Türkçe Versiyonu (BeBiS9) İstanbul programı Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) 3.01B ve USDA-SR verilerini kullanır).

24HR, bireyin önceki 24 saat içindeki besin alımını değerlendirmenin bir yoludur. İdeal olarak, ardışık olmayan, rastgele günlerde birden fazla 24HR kullanılmalıdır. 24HR geleneksel olarak görüşmeyi yapan kişi tarafından telefonla veya şahsen yönetilmektedir (Casey vd., 1999). Diyet alımlarındaki günden güne büyük değişiklikleri hesaba katmak için birden fazla 24HR'ye ihtiyaç vardır. Haftanın günü (hafta içi ve hafta sonu), uzman tarafından uygulanıyor olması ve rapor edilen enerji alımlarını etkilediği bilinmektedir (Bailey, 2021). 24 saatlik geri çağırmanın birçok avantajı vardır. Bir uzman yönetip yanıtları kaydettiğinde, yanıtlayanın okuryazar olması gerekli değildir. Hatırlama süresinin yakınlığı nedeniyle, katılımcılar genellikle diyetle aldıkları besinlerin çoğunu hatırlayabilmektedir. Katılımcıların üzerinde nispeten az bir yük olduğundan, 24 saatlik geri çağırma yöntemi geniş bir popülasyon yelpazesinde faydalıdır (Thompson & Subar, 2017).

2.2.2. Beslenme Değerlendirmesi, Enerji Ayarlı Diyet İnflamatuar İndeksi (E-DII) ve Diyet Toplam Antioksidan Kapasitesi

Bireylerin besin alımları hesaplandıktan sonra, besin ögesi alımlarının yeterliliğini değerlendirmek amacıyla referans olarak Türkiye için TÜBER, Avrupa için EFSA ve Amerika için U.S. Department of Agriculture (USDA) Dietary Guidelines for Americans 2020–2025 kılavuzları kullanılmıştır. (EFSA, 2024; TÜBER, 2022; U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, 2021).

E-DII'nın hesaplanma sürecinde, her bir besin ögesinin inflamasyona etkisi, bireyin bu öğeyi ne kadar tükettiğine dayanarak analiz edilir. E-DII puanını hesaplamak için 30 mevcut gıda parametresi kullanılmıştır: enerji, protein, karbonhidrat, toplam yağ, kolesterol, doymuş yağlar, çoklu doymamış yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri, n-3 yağları, n-6 yağları, lif, kafein, β -karoten, A, C, E, D, B6, B12 vitaminleri, tiamin, riboflavin, niasin, folat ve çinko, magnezyum, demir, selenyum, kafein, alkol ve siyah-yeşil çay tüketimi. Z skoru hesaplamak için, her besin veya gıda parametresinin küresel veritabanından alınan ortalama tüketim miktarı bireysel tüketimden çıkarılmış ve kendi standart sapma değerine bölünmüştür. Oluşan değerler o besin maddesinin inflammatuar etkisine göre bir skorla çarpılması ile gıda parametresinin DII puanı hesaplanmıştır. Bu işlem tüm besin maddeleri için tekrarlanmış ve bir bireyin diyetinin toplam inflammatuar yükü hesaplanmıştır. Her bireyin puanı enerji alımına göre düzenlendikten sonra, E-DII puanları elde edilmiştir (Shivappa vd., 2014).

Diyetin toplam antioksidan kapasitesini belirlemek için, BeBiS programı kullanılarak elde edilen 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları analiz edilmiştir. Bu analizlerde, literatürde tanımlanmış iki farklı yöntem esas alınmıştır: Toplam Oksijen Radikal Emilim Kapasitesi (ORAC) ve Demir İndirgeyici Antioksidan Gücü (FRAP). FRAP yöntemiyle hesaplanan diyetin antioksidan içeriği (mmol), Carlsen vd. (2010) tarafından geliştirilen ve 3100'den fazla gıdayı içeren kapsamlı bir veri tabanına dayanmaktadır. Bu veriler, Türkiye dâhil çeşitli ülkelerde tüketilen gıdaların 100 gramlık porsiyonları için hesaplanmıştır. BeBiS programı ile bu FRAP temelli veri tabanı karşılaştırıldığında, benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Öztağ & Güneş, 2022).

Diyetin antioksidan kapasitesini belirlemek için kullanılan bir diğer yöntem olan ORAC testi ise, gıdaların serbest radikalleri temizleme ve inflamasyona karşı koruyucu etkilerini yansıtır. Bu hesaplamada, her bir gıdanın daha önce yayınlanmış ORAC değeri ile bireyin o gıdadan tükettiği miktar çarpılarak toplam diyet ORAC skoru elde edilmiştir (Haytowitz & Bhagwat, 2010).

2.2.3. Sitokinlerin, Toplam Antioksidan ve Oksidan Kapasitesinin Ölçümü

Sitokin düzeyleri ölçümü için bireylerden alınan kan örnekleri 4 °C'de 5 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernatantlar sitokin, toplam antioksidan ve oksidan seviyelerinin ölçümü için kullanılmıştır. Tüm ölçümler bir UV-VIS Spektrofotometresi (Epoch; BioTek, ABD) ile spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. İnsan TNF, IL-6 ve IL-10 ELISA kitleri (e-BioSciences ELISA Ready SET-Go Affymetrix, Thermo Scientific) sitokin seviyelerinin kantitatif tespiti için enzim bağlı immünosorbent test yöntemi ile uygulanmıştır. Capture antikoru (100 µg/ml), 1 ml fosfat tamponlu salin (PBS) içinde 1 µg/ml olacak şekilde hazırlanmış ve yüksek afiniteli bağlanma mikrokuyu plakalarının her bir kuyusuna 100 µL eklenmiştir. Plakalar 16 saat inkübe edildikten sonra, 200 µL bloklama solüsyonu ile bloke edilmiştir. Numuneler ve standartlar eklenmiş, 2 saat inkübe edilmiş ve ardından plakalara detection antikoru eklenmiştir. Plakalar dört kez yıkandıktan sonra substrat solüsyonu eklenmiş ve 15 dakika inkübe edilmiştir. Durdurma solüsyonu eklenmiş ve absorbans değerleri 450 nm'de bir ELISA okuyucusunda okunmuştur. TNF-α, IL-6 ve IL-10 için standart eğri aralıkları değerlendirilmiş olup, kitlerin tespit limitleri sırasıyla TNF-α: 16–2500 pg/mL, IL-6: 30–2000 pg/mL ve IL-10: 15–1000 pg/mL olarak belirlenmiştir.

Toplam antioksidan status (TAS) (Erel, 2004) ve toplam oksidan status (TOS) (Erel, 2005), ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak spektrofotometrik

yöntemle ölçülmüştür. Hesaplamalar, standartların veya numunelerin ΔAbs değerleri üzerinden yapılmıştır. TAS ölçüm yönteminin deney prensibi, ABTS radikal katyon dekolorizasyon deneyine dayanmaktadır. Bu yöntemde asetat tamponu (0,4 mol/L, pH: 5,8) ve ABTS (30 mmol/L, pH: 3,6) reaktif olarak kullanılmıştır. Numunelerdeki antioksidanlar, 660 nm’de spektrofotometri ile zamana bağlı olarak ölçülen konsantrasyonlarıyla orantılı şekilde ağartma hızını artırmıştır. Renk değişim oranı toplam antioksidan konsantrasyonu (TAC) ile ters orantılı bulunmuştur. Reaksiyon hızının kalibrasyonunda suda çözünen bir E vitamini analogu olan Trolox kullanılmıştır. TOS ölçümleri ise, numunelerdeki ferrik iyonla karşı ferröz iyon şelatör kompleksi oluşumuna dayanan tampon ve substrat çözeltileri ile gerçekleştirilmiştir. Analiz metodolojisinde ferrik iyon-şelatör kompleksi esas alınmış, kalibratör olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanılmıştır. Sonuçlar H_2O_2 eşdeğeri/L olarak hesaplanmış ve standart birim konsantrasyonu $\mu\text{mol/L}$ cinsinden ifade edilmiştir.

2.2.4. Serum Örneklerinde Amino Asit Düzeyleri Ölçümü

Kantitatif amino asit analizinde, örnek ve iç standartlar bir Eppendorf tüpünde birleştirilmiş ve 30 saniye vortekslenmiştir. 2-8 °C’de 5 dakika bekletildikten sonra 10.000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen üst sıvı bir tabağa alınarak 40 °C’de azot altında 30 dakika kurutulmuştur. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra RECIPE Amino Acids and Acylcarnitines (München/Germany) kit reaktifi B pipetleme ile türevlendirilmiştir. Alüminyum folyo ile kapatılarak 60 °C’de 15 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra azot altında 5 dakika kurutulmuştur. RECIPE Amino Acids and Acylcarnitines (München/Germany) kit reaktifi C (çözücü) eklenmiştir. Alüminyum folyo ile kapatılarak 250 rpm’de 1 dakika çalkalayıcıda bekletilmiştir. Enjeksiyona hazır hale gelen örnek insert-flakon içerisine alınmıştır. Thermo TSQ Quantis LC-MS/MS cihazında gerekli ayarlamalar yapıldıktan sonra 10 μL üst sıvı enjekte edilmiştir (Bundesausschuss, 2017; Harms & Olgemöller, 2011; Nennstiel vd., 2019; CLSI, 2010 2013; Dietzen vd., 2009; Fingerhut, 2009).

2.2.5. Besin Tüketim Durumu ve Diyet Amino asit Alımının Saptanması

Diyet toplam amino asit içeriği, 24 saatlik geriye dönük kayıtlar ile dijital bir beslenme veritabanı aracı kullanılarak hesaplanmıştır (Ebispro for Windows, Stuttgart, Almanya; Türkçe Versiyonu (BeBiS9) İstanbul programı Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) 3.01B ve USDA-SR verilerini kullanır).

2.2.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için G Power analiz programı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 26.0 yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) ile yapılmış, veri dağılımları tek örnekli Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

E-DII, ORAC, IL-6, IL-10, TNF- α , TAS/TOS, besin alımları, serum ve diyet amino asit düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Katılımcıların başlangıç özelliklerini analiz etmek için ortalama $\pm$ SD ile tanımlayıcı istatistikler kullanılarak demografik veriler medyan ve minimum-maksimum değerler cinsinden ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Pearson korelasyonları alınmış ve kategorik değişkenler ile sonuçlar arasındaki ilişkileri analiz etmek için lojistik regresyon kullanılmıştır. Risk faktörünü değerlendirmek için ROC eğrisi yürütülerek E-DII'nin optimum kesme noktasını belirlemek için Youden indeksi (J) kullanılmıştır. Two-tailed p değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Bireylerin Demografik ve Klinik Özellikleri

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, gravida, parite veya abortus durumları arasında farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Gebelik öncesi ($p<0,001$) ve doğum öncesi BKİ ($p<0,01$) beklendiği gibi çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı kontrollerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Preeklampsisi hastalarının ve sağlıklı gebe kadınların demografik ve klinik özellikleri.

	Preeklampsisi (n=23)	Kontrol (n=30)	p
Maternal yaş (yıl) (medyan, IQR)	29 (20-40)	27,5 (20-40)	0,106
Gravida (medyan, IQR)	1 (1-5)	1 (1-5)	0,344
Parite (medyan, IQR)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,778
Abortus (medyan, IQR)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,813
Sistolik kan basıncı	146,5±11,7	110,1±6,9	0,000***
Diastolik kan basıncı	88,5±9,3	70,2±6,9	0,000***
Doğum haftası	35,6±2,1	38,6±1,2	0,000***
Gebelik öncesi BKİ	27,8±3,8	23,4±3,8	0,000***
Doğum öncesi BKİ	31,5±3	28,3±4	0,001**
Doğum ağırlığı (gram)	2367,4±782,5	3299,1±399,1	0,000***

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. * $0,01 < p < 0,05$; ** $0,001 < p < 0,01$; *** $p < 0,001$ anlamlılık düzeyi.

3.2. Diyet İnflamatuar İndeksi ve Besin Alımları

Çizelge 3.2. Preeklampsisi hastalarının ve sağlıklı gebe kadınların günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeyleri, DII, TAC ve CRP, TAS, TOS, IL-6, IL-10 VE TNF- α değerleri.

	Preeklampsisi (n=23)	Kontrol (n=30)	p
E-DII	2,67±2,8	-2,19 ± 3,9	0,000***
ORAC (μ mol TE)	6109,7±3210	9058,7±4218,8	0,007**
Antioksidan (mmol/gün)	3,82±4,65	7,69±15,5	0,253
Enerji (kcal/gün)	1743±287	1864±188	0,036*
Enerji (kcal/kg)	26,08±4,81	30,21±3,63	0,000***
Protein (g/gün)	65,3±7	72±8,7	,003**

Çizelge 3.2. (Devam) Preeklampsi hastalarının ve sağlıklı gebe kadınların demografik özellikleri, günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeyleri, DII, TAC ve CRP değerleri.

	Preeklampsi (n=23)	Kontrol (n=30)	p
Protein (g/kg)	0,75±0,14	0,97±0,2	0,000***
Hayvansal protein (g/gün)	31,1±9,58	30,86±11,31	0,935
Protein (%)	15,6±2,7	15,8±1,3	0,887
Bitkisel protein (g/gün)	33,7±10,4	41±8,4	0,007**
Karbonhidrat (g/gün)	204,6±55,5	202,3±39,7	0,801
Karbonhidrat (g/kg)	2,33±0,7	2,76±0,6	0,022*
Karbonhidrat (%)	47,5±8,6	44,5±7,4	0,289
Yağ (g/gün)	71,3±16,3	82,6±17,9	0,022*
Yağ (g/kg)	0,83±0,2	1,11±0,3	0,000***
Yağ (%)	36,8±7,6	39,6±7,4	0,285
Doymuş yağ asitleri (g)	30,4±6,4	30,7±8,9	0,988
Tekli doymamış yağ asitleri	23,23±6,38	30,08±8,86	0,003**
Çoklu doymamış yağ asitleri	11,40±3,59	15,63±7,54	0,016*
Kolesterol (mg)	395±120	364±159	0,592
Diyet Lifi (g/gün)	20,10±7,11	26,92±5,93	0,000***
Omega-3 (g/gün)	2,1±1,3	13,3±6,5	0,027*
Omega-6 (g/gün)	9,60±3,29	13,27±6,45	0,016*
EPA (mg/gün)	22,2±3,1	59,3±10,6	0,08
DHA (mg/gün)	210,9±11,1	249,3±22,9	0,426
18:2 Linoleik asit (g/gün)	9,22±3,32	12,92±6,43	0,015*
18:3 Linolenik asit (g/gün)	1,23±0,48	1,81±1,10	0,024*
A vitamini (mcg/gün)	890,47±395,94	1249,40±687,46	0,030
D vitamini (mcg/gün)	4,50±3,51	4,95±4,93	0,715
E vitamini (mg/gün)	9,96±3,31	14,24±5,30	0,001**
K vitamini (mcg/gün)	83,4±64,76	128,82±99,67	0,063
C vitamini (mg/gün)	98,79±34,66	144,36±57,36	0,001**
Tiamin (mg/1000kkal)	0,80±0,23	0,99±0,16	0,002**
Riboflavin(mg/gün)	1,45±0,27	1,54±0,31	0,262

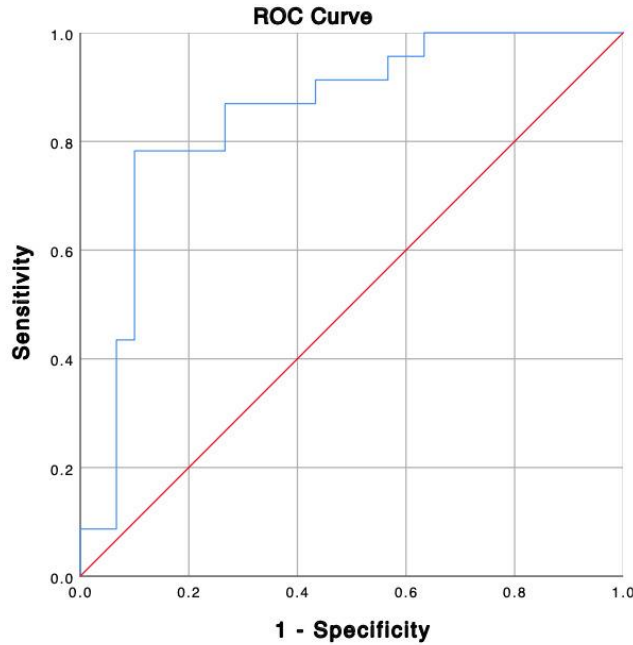
Çizelge 3.2. (Devam) Preeklampsi hastalarının ve sağlıklı gebe kadınların demografik özellikleri, günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeyleri, DII, TAC ve CRP değerleri.

	Preeklampsi (n=23)	Kontrol (n=30)	p
Pantotenik asit (mg/gün)	5,14±0,95	5,73±0,94	0,026*
Niasin (mg/1000kkal)	11,28±3,78	13,95±3,81	0,014*
B6 vitamini (mg/gün)	1,33±0,45	1,63±0,29	0,005**
B12 vitamini (mcg/gün)	3,24±0,98	3,46±1,31	0,500
Folat (mcg/gün)	259,4±64,77	364,31±81,88	0,000***
Demir (mg/gün)	7,84±1,93	10,01±1,53	0,000***
Kalsiyum (mg/gün)	889,41±173,52	869,35±231,35	0,730
Selenyum (mg/gün)	21,56±18,8	19,60±27,20	0,770
İyot (mcg/gün)	107,96±23,42	125,09±68,31	0,256
Çinko (mg/gün)	8,26±2,04	9,12±1,36	0,071
Bakır (mg/gün)	1,35±0,46	1,82±0,41	0,000***
Magnezyum (mg/gün)	289,28±72,23	331,21±51,57	0,017*
Fosfor (mg/gün)	1014,46±150,13	1126,96±141,26	0,007**
Sodyum (mg/gün)	2630,01±963,47	2731,04±1195,82	0,742
Potasyum (mg/gün)	2436,77±657,81	3116,24±487,77	0,000***
TAS/TOS	0,8 ±0,2	1±0,9	0,858
TOS µmol/L	10,9±4,2	9,8±3,4	0,247
TAS mmol/L	0,82±0,3	0,78±0,4	0,052
TNF-α pg/mL	171 ±144,8	76,3±59,4	0,001**
IL-10 pg/mL	44,8±23,1	102,3±86,1	0,000***
IL-6 pg/mL	76,1±162,4	54,8±44,9	0,248
CRP	14,1±17,9	8,2±6,7	0,599

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. *0,01 < p < 0,05; **0,001 < p < 0,01; ***p < 0,001 anlamlılık düzeyi.

Preeklampsili gebelerde E-DII'nin arttığı, kontrollerde ise ortalama -2,19 seviyesinde olduğu (p<0,001) saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki E-DII, ORAC, karbonhidrat, protein, yağ, omega-3, kolesterol alımları ve BKİ seviyelerinin lojistik regresyon analizi Çizelge 3.2'de gösterilmiştir. Yükselen E-DII skoru preeklampsi riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (OR = 1,508, %95 CI: 1,205–1,888, p <0,001). E-DII'deki her bir birim artış için preeklampsi geliştirme olasılığı yaklaşık % 46 artmaktadır (Çizelge 3.2.).

Diyet ORAC seviyeleri preeklampside sağlıklı kontrole kıyasla ortalama anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (OR = 1,000, %95 CI: 1,000–1,000, $p=0,015$). Preeklampside DII ve ORAC düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için çoklu regresyon yapılmıştır. Birleşik modelin genel doğruluğu %77,4 olup, preeklampsi ve kontrol gruplarını sınıflandırmada kabul edilebilir bir performansa işaret etmektedir. Hosmer ve Lemeshow Testi, modelin uyum iyiliğini doğrulamıştır (Ki-kare = 10,077, $df = 8$, $p = 0,260$). ORAC önemli bir bağımsız ilişki gösterirken, E-DII ile birleştirildiğinde modele katkısı ihmal edilebilir düzeyde saptanmıştır ve bu preeklampsi için bir risk faktörü olarak kullanılabilirliğini göstermiştir (Çizelge 3.3.). Bununla birlikte, diyet total antioksidan kapasitesi değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 3.1. Preeklampside risk faktörü olarak diyet inflamatuvar indeksi ROC analizi.

Şekil 3.1., E-DII'nin ROC eğrisini göstermektedir. E-DII için AUC (Eğri altındaki alan) değeri 0,848'dir (95% CI: 0,739–0,957, $p < 0,001$). E-DII için optimum cut-off değeri, %78 sensitivite ve %80 spesifite ile preeklampsi için risk faktörü olarak 1,61 olarak belirlenmiştir. Sonuçlarımız, preeklampsili hastaların enerji (g/gün) ($p=0,04$), protein (g/gün) ($p=0,003$), bitkisel protein (g/gün) ($p=0,007$), lif (g/gün) ($p<0,001$) ve omega-3 ($p=0,03$), omega-6, 18:2 linoleik asit, 18:3 Linolenik asit, diyet lifi, C vitamini, E vitamini, B1, B3, B5, B6, folat, demir, bakır, magnezyum, fosfor ve potasyum alımları alımlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. Kilogram başına alım hesaplandığında, yağ ($p<0,001$) ve

karbonhidrat ($p=0,02$) alımlarının da preeklampsili hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır; bunun tersine, doymuş yağ asitleri ve kolesterol alımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Çizelge 3.2.). Daha yüksek protein alımının (g/kg), preeklampsisi riskini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (OR = 0,001, %95 CI: 0,000-0,038, $p = 0,001$).

3.3. Bireylerin Serum İnflamatuar ve Oksidatif Parametreleri

TNF- α düzeyleri preeklampsisi grubunda yüksek ($p<0,001$) ve IL-10 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p <0,001$). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ancak IL-6 düzeyleri de çalışma grubunda yüksek bulunmuştur ($p = 0,248$) (Çizelge 3.2). E-DII ile maternal serum TNF- α arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0,329$, $p = 0,016$) ve E-DII ile ORAC arasında güçlü bir negatif korelasyon ($r = -0,526$, $p <0,001$) bulunmuştur. ORAC ile TNF- α arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0,289$, $p = 0,036$).

Çizelge 3.3. Gebelerin günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin, BKİ, DII, ORAC ve preeklampsisi arasındaki ilişkiye göre regresyon analizi (Odd ratio ve %95 CI, n 53).

	Coefficient	S.E.	Odds Ratio	95% CI Lower	95% CI Upper	p
E-DII	,411	,115	1,508	1,205	1,888	,000***
ORAC ($\mu\text{mol TE}$)	,000	,000	1,000	1,000	1,000	,015*
Enerji (kcal/kg)	-,252	,075	,777	,671	,899	,001
Karbonhidrat (g/kg)	-1,035	,475	,355	,140	,902	,030*
Protein (g/kg)	-7,507	2,161	,001	,000	,038	,001**
Bitkisel protein (g/kg)	-9,220	2,871	,000	,000	,028	,001**
Yağ (g/kg)	-3,944	1,260	,019	,002	,229	,002**
Kolesterol	,001	,002	1,001	,997	1,005	,584
Omega 3 (g)	-,918	,454	,399	,164	,972	,043*
Gebelik öncesi BKİ	,294	,087	1,342	1,131	1,593	,001**
Doğum öncesi BKİ	,266	,093	1,304	1,088	1,563	,004**

Bireylerin enerji gereksinimlerinin hesaplanmasında, Türkiye Beslenme Rehberi 2022 (TÜBER, 2022)'de belirtilen yöntemlere uygun olarak, yaş ve cinsiyete göre uygun Henry (2005) denkleminde yararlanılmıştır. Obez bireylerde dinlenme enerji harcaması (DEH) hesaplamasında düzeltilmiş vücut ağırlığı kullanılmış, toplam enerji harcaması (TEH) için tüm

bireylerde fiziksel aktivite seviyesi (PAL) 1.4 olarak kabul edilmiştir. değerlendirme sonucunu önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir. Bireylerin makro ve mikro besin ögesi alımları, Türkiye (TÜBER 2022), Avrupa (EFSA) ve ABD (USDA DGA 2020–2025) beslenme referans değerleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (Çizelge 3.3.). Bulgular, preeklampsi grubunda özellikle D vitamini, demir, iyot, çinko, selenyum, folat ve potasyum gibi bazı mikrobeseinlerde çoğu rehberde göre %30–73 oranında yetersiz alındığına işaret ederken; toplam yağ, doymuş yağ ve sodyum alımlarının %105–184 gibi önerilenin üzerinde olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, preeklampside gözlenen inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi mekanizmalarla ilişkili olabilecek kritik besin öğelerinde dengesizlik bulunduğunu göstermektedir. Referans alınan kılavuzlara göre yeterlilik oranlarının değişebilmesi ise, değerlendirmelerde hangi beslenme rehberinin esas alındığının sonuçları önemli ölçüde etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu veriler, preeklampsi riskinin azaltılması ve maternal-fetal sağlığın korunması amacıyla, hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının gerekliliğini vurgulamaktadır.

3.4. Bireylerin Enerji ve Besin Ögelerini Karşılama Yüzdesi

Çizelge 3.4. Preeklampsili gebe ve sağlıklı gebe kadınların günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin TÜBER, USDA ve EFSA günlük ortalama önerilen alım düzeylerini karşılama yüzdeleri. Karşılama yüzdeleri gebelerin enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin medyan değerler üzerinden hesaplanmıştır.

Makronütrientler, Vitamin ve Mineraller	Türkiye (TÜBER 2022)	Preeklampsi %RD	Kontrol %RD	USDA DGA 2020-2025	Preeklampsi %RD	Kontrol %RD	EFSA	Preeklampsi %RD	Kontrol %RD
Makronütrientler									
	1939.26 (PE)								
	1886.25						7.9 MJ/gün+		
Enerji (kcal/gün)	(kontrol)	%71	%78	2400-2600 (AMDR)	%72	%77	2.1 MJ/gün (AI)	%72	%77
	+500								
	kcal/gün								
Karbonhidrat (Enerji %)	45-60 (175g- 210 g)	%97-116	%96-115	45-65 (AMDR)	%97-104	%96-115	45-60 (RI)	%97-116	%96-115
							0,83 g/kg		
							+28 g/gün,		
Protein (g/gün)	0,83 g/kg	%71	%70	71 g/gün (RDA)	%91	%101	1,15 (PE) ve	%71	%70
	+28 g/gün						1,20		
							(kontrol)		
							(PRI)		
Protein (Enerji %)	12-20	%78-130	%79-131	10-35 (AMDR)	%44-156	%45-158			

Çizelge 3.4. (Devam) Preeklampsili gebe ve sağlıklı gebe kadınların günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin TÜBER, USDA ve EFSA günlük ortalama önerilen alım düzeylerini karşılama yüzdeleri. Karşılama yüzdeleri gebelerin enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin ortalama değerleri üzerinden hesaplanmıştır.

Makronütrientler, Vitamin ve Mineraller	Türkiye (TÜBER 2022)	Preeklampsii %RD	Kontrol %RD	USDA DGA 2020-2025	Preeklampsii %RD	Kontrol %RD	EFSA	Preeklampsii %RD	Kontrol %RD
Yağ (Enerji%)	20-35	%105-184	%113-198	25-35 (AMDR)	%105-147	%113-158	20-35 (RI)	%105-184	%113-198
Doymuş yağ (g)	Mümkün olduğunca az			<10 (DGA)	%156	%148			
EPA+DHA (mg/gün)	250 + (100- 200 DHA)	%66-93	%88-123				+100-200 mg gün DHA (PRI)	%105-210	%124-249
18:2 Linoleik asit (g)				13 (AI)	%71	%99	Enerjinin %4'ü (AI)	%83	%64
18:3 Linolenik asit (g)				1,4 (AI)	%87	%129	Enerjinin %0,5'i (AI)	%127	%114
Lif (g/gün)	25	%80	%107	34-36 (14g/1000 kcal)	%83	%103	25 (AI)	%80	%107
Vitaminler A vitamini (mg/gün)	700 (PRI)	%127	%178	750-770 (RDA)	%115-118	%162-166	700 RE/gün (PRI)	%127	%178

Çizelge 3.4. (Devam) Preeklampsili gebe ve sağlıklı gebe kadınların günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin TÜBER, USDA ve EFSA günlük ortalama önerilen alım düzeylerini karşılama yüzdeleri. Karşılama yüzdeleri gebelerin enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin ortalama değerleri üzerinden hesaplanmıştır.

Makronütrientler, Vitamin ve Mineraller	Türkiye (TÜBER 2022)	Preeklampsii %RD	Kontrol %RD	USDA DGA 2020-2025	Preeklampsii %RD	Kontrol %RD	EFSA	Preeklampsii %RD	Kontrol %RD
C vitamini (mg/gün)	105 (PRI)	%93	%137	80-85 (RDA)	%115-122	%169-180	105 (PRI)	%93	%137
D vitamini mcg/gün)	15 (AI)	%30	%32	15 (RDA)	%30	%32	15 (AI)	%30	%32
E vitamini (mg/gün)	11 (AI)	%90	%129	15 (RDA)	%66	%94	11 (AI)	%90	%129
K vitamini (mcg/gün)	70 (AI)	%119	%184	90 (AI)	%92	%143	70 (AI)	%119	%184
Tiamin (mg/gün)	0,4 mg/1000 kcal (PRI)	%115	%132	1,4 (RDA)	%57	%70	0,1 mg/MJ (PRI)	%100	%126
Riboflavin (mg/gün)	1,9 (PRI)	%76	%81	1,4 (RDA)	%103	%110	1,9 (PRI)	%76	%81
Niasin (mg/gün)	6,6 (PRI)	%98	%113	18 (RDA)	%62	%77	1,6 NE/MJ (PRI)	%90	%111
Pantotenik asit (mg/gün)							5 (AI)		
B6 vitamini (mg/gün)	1,8 (PRI)	%73	%90	1,9 (RDA)	%70	%85	1,8 (PRI)	%70	%85

Çizelge 3.4. (Devam) Preeklampsili gebe ve sağlıklı gebe kadınların günlük diyetle enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin TÜBER, USDA ve EFSA günlük ortalama önerilen alım düzeylerini karşılama yüzdeleri. Karşılama yüzdeleri gebelerin enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin ortalama değerleri üzerinden hesaplanmıştır.

Makronütrientler, Vitamin ve Mineraller	Türkiye (TÜBER 2022)	Preeklampsi %RD	Kontrol %RD	USDA DGA 2020-2025	Preeklampsi %RD	Kontrol %RD	EFSA	Preeklampsi %RD	Kontrol %RD
B12 vitamini (mcg/gün)	4,5 (AI)	%72	%76	2,6 (RDA)	%124	%133	4,5 (AI)	%72	%76
Folat (mcg DFE/gün)	600 (PRI)	%73	%102	600 (RDA)	%73	%102	600 (PRI)	%73	%102
Mineraller									
Demir (mg/gün)	16-27 (PRI)	%29-49	%37-63	27	%29	%37	16 (PRI)	%49	%63
Kalsiyum (mg/gün)	950-1000 (PRI)	%89-94	%87-91	1000-1300	%68-89	%67-87	1000 (PRI)	%89	%87
İyot (mcg/gün)	200 (AI)	%54	%63	220	%49	%57	200 (AI)	%54	%63
Çinko (mg/gün)	9,1-14,3 (PRI)	%58-92	%70-110	12	%66	%83	+1.6 (PRI)	%69-98	%86-122
Magnezyum (mg/gün)	300 (AI)	%96	%104	400 (RDA)	%72	%83	300 (AI)	%96	%104
Fosfor (mg/gün)	550 (AI)	%184	%241	700 (RDA)	%145	%189	550 (AI)	%184	%241
Selenyum (mcg/gün)	70 (AI)	%31	%36				70 (AI)	%31	%36
Sodyum (mg)	2000 (AI)	%132	%137	2300 (CDRR)	%114	%119			
Potasyum (mg)	3500 (AI)	%70	%89	2600 (AI)	%94	%120	3500 (AI)	%70	%89

3.5. Bireylerin Serum Amino Asit Düzeyleri

Çizelge 3.5. Preeklamps ve kontrol gruplarında maternal özellikler ve perinatal sonuçları.

	Preeklamps (n=27)	Kontrol (n=57)	p
Maternal yaş (yıl)	30,17 (11)	28,05 (9)	,140
(IQR)			
Gravida (medyan, IQR)	2,13 (3)	2,18 (2)	,624
Parite (medyan, IQR)	0,78 (2)	1,12 (2)	,145
Abortus (medyan, IQR)	0,30 (1)	0,39 (1)	,863
Gebelik öncesi BKİ	28,84 (5,82)	24,69 (6,2)	,000***
Doğum haftası	35,09±2,93	38,67±1,37	,000***
(medyan,IQR)			
Apgar0 (medyan, IQR)	7 (2)	7,56 (1)	,004**
Apgar5 (medyan, IQR)	8,43 (1)	8,89 (0)	,006**
Doğum ağırlığı (gram)	2367,39 (1280)	3322,35 (670)	,000***

* Değerler medyan (IQR) olarak gösterilmiştir (*0,01 < p < 0,05; **0,001 < p < 0,01; ***p < 0,001 anlamlılık düzeyi).

Preeklamps grubunda, kontrol grubuna kıyasla gebelik öncesi BKİ anlamlı olarak daha yüksek, doğum haftası ve doğum ağırlığı ise anlamlı derecede daha düşük bulunmuş; ayrıca Apgar skorları da preeklamps grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (p<0,01) (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.6. Preeklampsili ve sağlıklı gebe kadınların serum amino asitleri.

	Preeklamps (n=27)	Kontrol (n=57)	p
1 metil histidin (µmol/L)	5,33±7,94	3,13±3,37	,029*
3 metil histidin (µmol/L)	2,34±0,78	1,55±0,44	,000***
Alanin (µmol/L)	457,25±122,53	391,87±76,19	,023*
Alfa amino bütirik asit (µmol/L)	15,92±10,95	12,53±6,82	,261
Arjinin (µmol/L)	201,87±44,07	222,4±70,08	,235
Asparajin (µmol/L)	55,6±11,35	40,67±9,89	,000***
Aspartik asit (µmol/L)	47,09±15,13	41,38±16,93	,077
Fenilalanin (µmol/L)	127,67±28,89	95,28±21,99	,000***
Glutamik asit (µmol/L)	131,29±45,41	127,5±61,9	,292
Glutamin (µmol/L)	464,72±68,29	327,42±75,6	,000***
Glisin (µmol/L)	262,72±48,8	228,56±52,91	,004**
Histidin (µmol/L)	117,02±36,97	91,51±17,36	,000***

Çizelge 3.6. (Devam) Preeklampsili ve sağlıklı gebe kadınların serum amino asitleri.

	Preeklampsi (n=27)	Kontrol (n=57)	p
Hidroksi-l-prolin (µmol/L)	10,34±3,21	13,99±11,83	,292
İzolösin (µmol/L)	75,47±27,88	57,45±13,87	,002**
Lösin (µmol/L)	158,63±37,79	124,55±28,3	,000***
Lizin (µmol/L)	193,82±50,89	150±40,61	,000***
Metiyonin (µmol/L)	29,33±7,90	21,82±4,23	,000***
Ornitin (µmol/L)	47,76±20,3	48,55±30,1	,672
Prolin (µmol/L)	217,10±54,17	179,03±50,42	,003**
Serin (µmol/L)	179,74±32,32	165,49±38,88	,055
Sistein (µmol/L)	3,17±2,42	2,23±0,36	,002**
Sitrülin (µmol/L)	25,4±6,29	20,29±5,81	
Taurin (µmol/L)	77,99±28,67	77,83±27,99	,962
Treonin (µmol/L)	260,17±104,2	167,68±45,55	,000***
Triptofan (µmol/L)	43,82±8,81	37,37±9,73	,002**
Tirozin (µmol/L)	62,29±13,1	51,06±8,23	,000***
Valin (µmol/L)	233,02±56,29	163,61±31,29	,000***
Arjinin/Ornitin	5,07±2,58	6,54±4,35	,203
Arjinin/Sitrülin	8,23±2,08	11,73±4,72	,000***
Arjinin/Prolin	0,98±0,32	1,33±0,51	,003**
Glutamin/ Glutamik asit	3,96±1,49	3,15±1,52	,031*
Ornithine/Proline	0,22±0,84	0,27±0,13	,261
Prolin-OHProlin	22,21±6,44	17,4±9,71	,011*
Sitrülin/Ornitin	0,62±0,26	0,54±0,29	,178
DZAA (µmol/L)	467,12±113,1	345,57±67,65	,000***
Esansiyel amino asitler (µmol/L)	1238,94±267,09	907,852±173,17	,000***
Esansiyel olmayan amino asitler (µmol/L)	2082,86±312,13	1774,70±254,82	,000***
Aromatik amino asitler (µmol/L)	233,78±47,43	183,72±33,52	,000***
Sülfürlü amino asitler (metiyonin, sistin, taurin) (µmol/L)	110,49±30,91	102,21±30,08	,245

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir (*0,01 < p < 0,05; **0,001 < p < 0,01; ***p < 0,001 anlamlılık düzeyi). DZAA: Lösin, İzolösin, Valin. Esansiyel Amino Asitler: Valine, İzolösin, Lösin, Triptofan, Fenilalanin, Treonin, Metiyonin, Lizin, Histidin. Esansiyel Olmayan Amino Asitler: Alanin, Arjinin, Asparajin, Aspartik Asit, Sistin, Glutamin Asit, Glutamin, Glisin, Prolin, Serin, Tirozin. Aromatik Amino Asitler; Fenilalanin, Tirozin, Triptofan.

Sonuçlarımıza göre, preeklampsi hastalarında serum 1-metil-histidin ($p=,029$), 3-metil-histidin ($p=,000$), alanin ($p=,023$), asparajin ($p=,000$), sitrülün ($p=,000$), sistein ($p=,002$), glutamin ($p=,000$), glisin ($p=,004$), histidin ($p=,000$), izölösün ($p=,002$), lizin, ($p=,000$) metiyonin ($p=,000$), fenilalanin ($p=,000$), treonin ($p=,000$), triptofan ($p=,000$), valin ($p=,000$) amino asit düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.6).

Serum amino asit oranlarına baktığımızda, arjinin/sitrülün ($p=,000$) ve arjinin/prolin ($p=,003$) oranı preeklampsili kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca, serum glutamin/glutamik asit ($p=,031$), prolin/OH-prolin ($p=,011$), DZAA ($p=,000$), esansiyel ($p=,000$) ve esansiyel olmayan ($p=,000$) amino asitler ve aromatik amino asitler ($p=,000$) preeklampsi grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.6).

3.6. Bireylerin Serum Amino Asit Düzeylerinin ROC Analizi

Çizelge 3.7. Preeklampside risk faktörü olarak serum amino asitlerin düzeylerini değerlendirmek için yapılan ROC analizi.

	Cut-off	Sensitivity	Specificity	p	AUC (Area under curve)	Asymptotic 95% confidence interval	
						Lower Bound	Upper Bound
1-metil-histidin	1,89	,73	,55	,020	,664	,541	,787
3-metil-histidin	1,58	,85	,83	,000	,825	,723	,928
Alanin	390,44	,65	,53	,027	,656	,515	,798
Asparajin	47,72	,81	,78	,000	,838	,746	,929
Fenilalanin	106,05	,81	,78	,000	,818	,707	,928
Glutamin	381,83	,85	,78	,000	,930	,875	,985
Glisin	245,69	,73	,64	,004	,705	,579	,831
Histidin	97,64	,77	,66	,000	,785	,674	,896
İzölösün	59,27	,65	,54	,004	,704	,575	,833
Lösün	125,89	,77	,64	,000	,783	,670	,895
Lizin	160,94	,77	74,	,000	,782	,670	,894
Metiyonin	24,3	,73	,72	,000	,774	,649	,899
Prolin	185,36	,73	,66	,003	,709	,587	,830

Çizelge 3.7. (Devam) Preeklampside risk faktörü olarak serum amino asitlerin düzeylerini değerlendirmek için yapılan ROC analizi.

	Cut-off	Sensitivity	Specificity	p	AUC (Area under curve)	Asymptotic 95% confidence interval	
Serin	170,1	,66	,62	,042	,644	,518	,769
Sistein	2,28	,77	,68	,002	,719	,584	,854
Sitrülin	19,49	,85	,64	,000	,752	,638	,866
Treonin	192,1	,88	,80	,000	,853	,757	,949
Triptofan	37,18	,81	,66	,001	,732	,611	,852
Valin	176,12	,77	,66	,000	,850	,755	,945
Arjinin/sitrülin	0,09	,77	,64	,000	,759	,653	,865
Arjinin/Prolin	0,88	0,77	0,60	,002	,721	,607	,836
Glutamin/ glutamik asit	3,26	,66	,54	,041	,644	,519	,770
Proline/ Hydroxy-proline	16,46	,73	,60	,004	,701	,584	,817
DZAA	360,01	0,77	0,70	,000	,827	,723	,932
Esansiyel Amino Asitler	991,97	0,85	0,78	,000	,859	,765	,954
Esansiyel Olmayan Amino Asitler	1881,4 1	0,81	0,74	,000	,791	,673	,910
Aromatik Amino Asitler	196,92	0,84	0,75	,000	,812	,701	,924

*DZAA: Lösin, İzolösin, Valin. Esansiyel Amino Asitler: Valine, İzolösin, Lösin, Triptofan, Fenilalanin, Treonin, Metiyonin, Lizin, Histidin. Esansiyel Olmayan Amino Asitler: Alanin, Arjinin, Asparajin, Aspartik Asit, Sistin, Glutamin Asit, Glutamin, Glisin, Prolin, Serin, Tirozin. Aromatik Amino Asitler; Fenilalanin, Tirozin, Triptofan.

Serum amino asit değerlerinden elde edilen Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi altındaki alan (AUC) değerlerine göre, glutaminin preeklampsisi ayırt etme performansının mükemmel düzeyde olduğu görülmüştür (AUC=0.930, %95 CI: 0.875–0.985). Diğer yandan, 3-metil-histidin (AUC=0.825, %95 CI: 0.723–0.928), asparajin (AUC=0.838, %95 CI: 0.746–0.929), fenilalanin (AUC=0.818, %95 CI: 0.707–0.928), treonin (AUC=0.853, %95 CI: 0.757–0.949) ve valin (AUC=0.850, %95 CI: 0.755–0.945) iyi düzeyde ayırıcılık göstermiştir (AUC 0,80–0,90) (Çizelge 3.7.).

Esansiyel amino asitler (AUC=0.859, %95 CI: 0.765–0.954) ve dallı zincirli amino asitler (DZAA; AUC=0.827, %95 CI: 0.723–0.932) de gruplar arası ayırıcı gücü yüksek profiller sunmuştur. Ayrıca aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) (AUC=0.812) ve esansiyel olmayan amino asitler (AUC=0.791) risk faktörüdür (Çizelge 3.7.).

3.7. Bireylerin Diyet Amino Asit İçerikleri

Çizelge 3.8. Preeklampsili ve sağlıklı gebe kadınların diyet amino asit içerikleri.

	Preeklampsia (n=27)	Kontrol (n=57)	p
Alanin (mg)	2702,48±377,88	3171,46±619,12	,001**
Arjinin (mg)	3382,07±720,49	4019,44±790,10	,001**
Aspartam (mg)	5433,48±951,44	6330,29±1176,41	,002**
Fenilalanin (mg)	3357,97±188,11	3204,09±418,32	,068
Glutamik asit (mg)	14551,78±2608,51	16350,25±2754,41	,010*
Glisin (mg)	2398,41±379,10	2826,05±572,29	,001**
Histidin (mg)	1601,33±261,66	1797,04±327,70	,024*
İzolösin (mg)	3658,84±651,57	3189,81±491,58	,043*
Lösin (mg)	5560,03±602,69	5149,79±631,07	,080
Lizin (mg)	3855,52±775,33	4271,44±1102,74	,211
Metiyonin (mg)	1448,54±204,39	1433,07±259,25	,748
Prolin (mg)	5070,99±776,70	5517,56±999,49	,074
Sistin (mg)	957,87±247,58	1014,16±185,61	,102
Serin (mg)	3379,20±579,89	3707,65±623,22	,065
Tirozin (mg)	2592,63±196,64	2469,43±445,74	,023*
Treonin (mg)	2506±422,98	2798,46±551,99	,028*
Triptofan (mg)	795,78±97,44	817,36±130,70	,476
Valin (mg)	3935,26±574,09	3638,66±493,53	,062
Arjinin/prolin	0,66±0,12	0,74±0,18	,032*
Esansiyel amino asitler (g)	32,83±3,76	33,65±4,84	,954
Esansiyel olmayan amino asitler (g)	33,95±4,99	37,91±5,86	,005**
DZAA (mg)	13149,68±1380,28	12027,55±1377,72	,033*
Aromatik Amino Asitler (mg)	6746,37±369,75	6490,88±928,17	,046*
Sülfürlü Amino Asitler (mg)	2305,60±382,72	2504,18±461,95	,981

*0,01 < p < 0,05; **0,001 < p < 0,01; ***p < 0,001 anlamlılık düzeyi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. DZAA: Lösin, İzolösin, Valin; Esansiyel Amino Asitler: Valine, İzolösin, Lösin, Triptofan, Fenilalanin, Treonin, Metiyonin, Lizin, Histidin; Esansiyel Olmayan Amino Asitler: Alanin, Arjinin, Asparajin, Aspartik Asit, Sistin, Glutamin Asit, Glutamin, Glisin, Prolin, Serin, Tirozin; Aromatik Amino Asitler; Fenilalanin, Tirozin, Triptofan; Sülfürlü Amino Asitler: Metiyonin, Sistin, Taurin.

Sonuçlarımıza göre, preeklampsi hastalarının diyetle alanin, arjinin, aspartam, glutamik asit, glisin, histidin, izolösin, tirozin, treonin alımları kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ayrıca alt grup analizi yapıldığında diyet arjinin/prolin oranları, esansiyel olmayan amino asitler alımları da kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bunun yanında , dallı zincirli amino asitler ve aromatik amino asit alımları kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.7).

3.8. Bireylerin Diyet Amino Asit İçeriklerinin ROC Analizi

Çizelge 3.9. Preeklampside risk faktörü olarak diyet amino asit düzeylerini değerlendirmek için yapılan ROC analizi.

	Cut-off	Sensitivity	Specificity	p	AUC (Area under curve)	Asymptotic 95% confidence interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Alanin	2889,31	,70	,77	,001	,74	,61	,87
Arjinin	3760,12	,78	,70	,001	,75	,66	,91
Glutamik asit	15397,93	,74	,60	,010	,68	,53	,81
Glisin	2635,35	,74	,60	,001	,73	,61	,88
Histidin	1696,98	,66	,60	,024	,66	,53	,82
İzolösin	3307,81	,70	,60	,043	,63	,54	,82
Treonin	2570,73	,65	,60	,028	,65	,53	,82
Tirozin	2475,9	,70	,60	,043	,66	,54	,77
Arjinin/prolin	,7370	,70	,60	,014	,65	,56	,84
Esansiyel amino asitler	33,83	,70	,55	,096	,51	,55	,84
Esansiyel olmayan amino asitler	35,62	,70	,67	,005	,70	,61	,87
DZAA	12451,03	,67	,63	,003	,70	,58	,82
Aromatik	6631,17	,67	,60	,049	,65	,52	,75

Diyetle alınan amino asitlerin preeklampsi ve sağlıklı gebeler arasında ayırıcı gücünü belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde, birçok amino asitin anlamlı ayırım gücüne sahip olduğu tespit edilmiştir. En yüksek AUC değeri arjininde bulunmuş olup, AUC: 0.75 (95%

CI: 0.66–0.91, $p = 0.001$) olarak hesaplanmıştır. Bunu alanin (AUC: 0.74, $p = 0.001$) ve glisin (AUC: 0.73, $p = 0.001$) takip etmiştir (Çizelge 3.9).

Toplam dallı zincirli amino asitler (AUC: 0.70, $p = 0.003$) ve esansiyel olmayan amino asit alımı da anlamlı ayırıcılık göstermiş (AUC: 0.70, $p = 0.005$), esansiyel amino asitler ise (AUC: 0.67, $p = 0.033$) değeri ile orta düzeyde ayırım gücüne sahip olmuştur. Aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) için elde edilen AUC değerinin anlamlı bir ayırıcılığa sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, preeklampsî gelişiminde diyetle alınan bazı amino asitlerin potansiyel belirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Çizelge 3.9).



4. TARTIŞMA

Bu doktora tez çalışmasında, preeklampsia patogeneğinde beslenme ve metabolik faktörlerin rolünü kapsamlı bir şekilde inceleyen iki temel analiz gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, yüksek diyet inflamatuvar indeksinin (E-DII) preeklampsia için bir risk faktörü olduğu saptanmış ($AUC=0,848$), preeklampsili gebelerde diyet antioksidan kapasitesinin (ORAC), diyet protein, bitkisel protein, diyet lifi, omega-3, omega-6, C vitamini, E vitamini, B1, B3, B6, B9 vitaminleri, demir, bakır, magnezyum, fosfor ve potasyum alımlarının anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca literatürde ilk kez preeklampsili gebelerde serum ve diyet amino asit (AA) profilleri birlikte incelenmiş ve ROC eğrisi analizleriyle preeklampsia için potansiyel risk faktörleri belirlenmiştir. Özellikle serumda glutamin, asparajin, fenilalanin, 3-metil histidin, sistein, treonin, valin, dallı zincirli amino asitler, elzem amino asitler, aromatik amino asitler ($AUC > 0,8$), diyetle ise arjinin, glisin, alanin, arjinin/prolin, elzem amino asitler, elzem olmayan amino asitler ($AUC > 0,7$) düzeylerindeki değişimlerin risk faktörü olarak belirleyici ve bu amino asitlerin preeklampside metabolik regülasyonda önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Sağlıklı gebeliklerde, trofoblast hücrelerinin invazyonu yoluyla spiral arterlerin infiltrasyonunu sağlayan sitokinler ile regüle sistemik inflamatuvar yanıt gözlenir. Preeklampside inflamatuvar yanıt bozulur, bu durum anormal endotel, nötrofil ve monosit aktivasyonuna yol açar ve annede inflamasyona neden olur (Tenório vd., 2019). Beslenme, inflamasyonun sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır. Gebeliğin maternal inflamatuvar durumunu değiştirdiği bilinmektedir ve olumsuz proinflamatuvar sitokin düzeyleri, gebelik komplikasyonları ve olumsuz doğum sonuçlarıyla ilişkili olabilir (McCullough vd., 2017).

DII, 45 besin parametresinin altı inflamasyon belirticiden en az biriyle ilişkisini inceleyen 1,943 makalenin bir incelemesidir. Yükselen DII değeri pro-inflamatuvar etkinin arttığını gösterirken, düşük bir değer, anti-inflamatuvar etkide artışı temsil eder (Shivappa vd., 2014).

Gebelik başlangıcındaki BKİ, preeklampsia gelişiminde etkilidir. Ayrıca, preeklampsili gebe kadınların doğum öncesi BKİ seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Obezite maternal hiperinsülinemi, inflamasyon ve oksidatif stres ile bağlantılıdır, anjiyojenik faktörler ve adipokinler değişir (Wang vd., 2024). Gebelik öncesi yüksek BKİ'ye sahip kadınların diyet

inflamatuvar yükünün arttığı ve diyet antioksidan kapasitesinin azaldığı önceki çalışmalarda belirtilmiştir (Sheikhi vd., 2017; Shin vd., 2017).

Çalışmamızda, E-DII preeklampsili grupta önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Preeklampside diyetin inflamatuvar potansiyelini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada diyet inflamatuvar indeksinin serum inflamatuvar parametreler ile ilişkisini araştırırken, Hong ve meslektaşlarının preeklampsisi ve DII hakkındaki meta-analizinden önemli noktaları dikkate aldık (Hong vd., 2024). Liu vd. (2023), Çin'de yürüttükleri çalışmalarında, besin tüketim sıklığı ile hesaplanan diyet inflamatuvar indeksinin inflamatuvar biyobelirteçler ve preeklampsisi üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde değerlendirmiştir. Genel olarak, doğum öncesi BKİ değerlendirilmemiş ve makro besin alımları vücut ağırlığına göre ayarlanmamıştır, bu durum analizi sonuçlarını etkileyebilir. Bu çalışmada, her iki parametreyi de değerlendirdik. Bu çalışma ile sonuçlarımız örtüşmekle beraber bu çalışmada, E-DII'nin AUC değeri, preeklampside güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Bir diğer önemli bulgu ise, çalışma grubunda besin alımının, toplam enerjinin, toplam proteinin, bitki bazlı proteinin ve lif alımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasıdır, bu durum inflamatuvar ve oksidatif süreçle ilişkili olabilir. Bu sonuçlar, preeklampsili gebelerin daha düşük protein ve enerji alımına sahip olduğunu gösteren 'Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları (DASH)' tarzı diyetin etkileri üzerine yakın zamanda yapılan bir Çin vaka kontrol çalışmasıyla uyumludur (Cao vd., 2020).

Omega-3 yağ asitlerinin endotel doku disfonksiyonuna karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Danimarka'da yapılan bir kohort araştırma çalışması, daha fazla omega-3 yağ asidi tüketmenin preeklampsisi riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (Arvizu vd., 2019). Tutarlı şekilde çalışmamızda, omega-3 yağ asidi alımının preeklampsili kadınlarda daha düşük olduğu saptanmıştır.

Bu tez çalışmasında, preeklampsisi hastalarında diyet antioksidan kapasitesi ile serum oksidan/antioksidan durumu arasındaki ilişki belirlenmiştir. ORAC düzeyleri, preeklampsili kadınlarda önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Toplam ORAC ile preeklampsisi riski arasında bir ilişki bulamayan Sheikhi vd. (2017) aksine çalışmamızda, ORAC'ın düşük AUC değeri ve lojistik regresyondaki ilişki düzeyi, özellikle E-DII ile karşılaştırıldığında, preeklampsisi için bir risk faktörü olarak sınırlı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Tersine, ORAC ile serum oksidan/antioksidan durumu arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Besin ögesi yeterliliğinin Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER 2022), ABD Beslenme Rehberi (USDA DGA 2020–2025) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) referans alım düzeylerine göre değerlendirmesi sonucunda preeklampsili kadınların birçok makro ve mikro besin ögesi açısından hem yetersiz hem de fazla alım gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle D vitamini, demir, iyot, çinko ve selenyum gibi besin ögelerinde preeklampsisi grubunda anlamlı düzeyde yetersizlik gözlenmiştir. Çinko ve selenyum gibi antioksidan minerallerin yetersiz alımı, oksidatif stres ve inflamasyon yolları üzerinden preeklampsisi patogenezinde rol oynayabilir. Çalışmamızda preeklampsili ve kontrol gebeler arasında diyet selenyum alımı farklı anlamlı değildir. Sonuçlarımız 2500’den fazla gebede selenyum alımı, serum selenyum düzeyi ve gebelikte hipertansif bozukluklar arasında bir ilişki bulunmayan Norveç çalışması ile uyumludur. Aynı kohortta, annelerin diyet selenyum alımının, takviye veya serum selenyum düzeyinin değil, gebelik süresinin uzaması ve erken doğum riskinin azalmasıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. (Holmquist vd., 2021). Preeklampsisi ile ilişkili olarak D vitamini çinko ve selenyum gibi mikronütrientlerin plazma düzeylerinde ve diyetle alımlarında farklılıklarının raporlandığı birçok çalışma mevcuttur (Akbari vd., 2018; Liu vd., 2019) Özellikle D vitamini eksikliğinin plasental implantasyon, bağışıklık regülasyonu ve vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri nedeniyle preeklampsisi riskini artırabileceği meta-analiz çalışmasında saptanmıştır (Alimoradi vd., 2024).

D vitamini alımı tüm kılavuzlara göre %30 düzeyinde kalarak ciddi yetersizliği göstermektedir. Demir alımı ise USDA referansına göre %29, EFSA’ya göre %49 düzeyinde olup, preeklampsisi açısından önemli bir eksiklik alanını ortaya koymaktadır. Demir eksikliği ise hem maternal anemi riskini artırmakta hem de preeklampsisi ile ilişkili plasental hipoksi ve disfonksiyonu derinleştirebilmektedir (Dzhabbarova vd., 2019).

C vitamini, K vitamini, tiamin ve magnezyum gibi ögelerde genel olarak yeterli alım saptanırken; E vitamini, B6 vitamini ve riboflavin gibi bazı vitaminlerde gruplar arası farklılıklar gözlenmiştir. Örneğin, riboflavin alımı preeklampsisi grubunda EFSA ve TÜBER’e göre yetersiz (%76), ancak USDA’ya göre yeterlidir (%103). Riboflavin ve B6 gibi B grubu vitaminlerin düşük alımı, metilasyon döngüsü, homosistein metabolizması ve endotel fonksiyonları açısından kritik öneme sahiptir (Lobos & Regulaska-Ilow, 2021).

Lif alımı ise her üç referans değere göre preeklampsisi grubunda sınırlı düzeydedir (%80-83). Diyet lifinin düşük olması, hem bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla inflamasyon

regülasyonunu hem de insülin duyarlılığını olumsuz etkileyebilir; bu da preeklamps riskini artırabilecek çevresel faktörlerden biridir (Cao vd., 2020).

Toplam yağ ve doymuş yağ tüketimi her iki grupta da önerilen üst sınırların üzerindedir. Doymuş yağ alımı USDA'ya göre preeklamps grubunda %156 ile oldukça yüksektir. Doymuş yağ alımının yüksekliği, maternal lipid profili ve endotelyal disfonksiyon üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir; bu durum preeklamps gelişiminde rol oynayan kardiyometabolik dengesizliklerin bir göstergesi olabilir (Li vd., 2021).

Ayrıca potasyum ve sodyum alım dengesine bakıldığında, sodyum alımı her iki grupta da aşırı yüksekken (%132-137), potasyum alımı yetersiz bulunmuştur. Sodyum-potasyum dengesinin bozulması, kan basıncı regülasyonunda rol alan renin-anjiyotensin sistemi üzerinden preeklamps riskini artırabilir. Bu dengesizlik de hipertansiyon riskini artırabilecek bir beslenme paterni ile uyumludur (Yılmaz vd., 2017).

B12 vitamini ve folat alımları, USDA kriterlerine göre yeterli görünse de, EFSA ve TÜBER referanslarına göre preeklamps grubunda sınırdan ya da yetersiz düzeydedir. B12 vitamini ve folat gibi metilasyonla ilişkili besin öğelerinin eksiklikleri, hem vasküler fonksiyonları hem de fetal nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilir; bu nedenle bu öğelerin marjinal düzeyde alımı bile klinik açıdan anlamlı sonuçlar doğurabilir (Lobos & Regulskailow, 2021).

Referans alım düzeylerinin karşılaştırmalı olarak sunulması, besin ögesi yeterliliği konusunda daha kapsamlı bir değerlendirme imkânı sağlamakla birlikte, yorumların referansın ait olduğu toplumsal bağlam içinde ele alınması gerektiğini göstermektedir. TÜBER, EFSA ve USDA gibi kılavuzlar; hedef nüfusun yaş, cinsiyet, antropometrik özellikler ve yaşam tarzı gibi değişkenlerini dikkate alarak oluşturulmuştur. Bu nedenle aynı birey için farklı referanslara göre yapılan değerlendirmeler farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca preeklamps grubunda spesifik mikronütrient yetersizlikleri ile karakterize edilen bir diyet örüntüsü mevcuttur. Bu örüntü, hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabilecek metabolik ve vasküler yolları besin temelli yaklaşımlarla hedefleme açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, preeklamps ve kontrol gebeler arasında diyet iyot içerikleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızın yine önemli bir bulgusu gebelerin diyet iyot alımları referans değerlerin altında kalmış olmasıdır. Preeklampsili

gebelerde diyet Norveç'te üreme çağındaki kadınlarda hafif ila orta düzeyde eksikliği görülen bir popülasyonda yürütülen büyük ölçekli MoBa çalışması, yetersiz maternal iyot alımının obstetrik sonuçlarla olan ilişkisini ortaya koymuştur. Yaklaşık 80,000 anne-çocuk çiftinde yapılan bu çalışmada, iyot alımı tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmasa da, UIC ile serbest T3 ve T4 düzeyleri arasında ters yönlü bir ilişki saptanmıştır. Daha önemlisi, yetersiz maternal iyot alımının fetal büyüme geriliği ve preeklampsi riskinin artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Abel vd., 2020).

TNF- α , inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve anjiyogenez ile preeklampsi patogeneğinde önemli bir rol oynar (Possomato-Vieira & Khalil, 2016). Çalışmamızda serum TNF- α düzeyleri E-DII ile pozitif, ORAC ile negatif korelasyon göstermiştir. IL-6 da akut faz reaktanlarının sentezinden sorumlu önemli bir sitokindir ve endotel hücrelerinde apoptoza neden olur. Beklendiği gibi preeklampsi grubunda serum TNF- α 'da anlamlı artış ve IL-6'da artış gözlenmiştir. IL-6'daki anlamlılığın eksikliğinin olası bir açıklaması örneklem büyüklüğü faktörüyle ilişkili olabilir. Daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışmaya göre, sağlıklı gebeliğe kıyasla preeklampside daha yüksek IL-6 konsantrasyonları belirtilmiştir (Serrano vd., 2020). Ancak, diğer çalışmalardan elde edilen veriler hiçbir fark göstermemektedir (Kara vd., 2019).

Çalışmamızda preeklampsi tanısı almış gebelerin serum ve diyet amino asit profilleri değerlendirilmiş, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak risk faktörü potansiyelleri ROC analizleri ile ortaya konmuştur. Sonuçlarımız, preeklampsi hastalarında serum 3-metil-histidin, glutamin, asparajin, fenilalanin, treonin, valin düzeylerinin preeklampside potansiyel risk faktörü olarak öne çıktığını göstermiştir. Buna ek olarak sitrulin, glisin, sistein, histidin, izolösin ve lösin düzeyleri preeklampsili gebelerde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ROC analiz sonuçları, glutaminin yüksek ayırıcılık düzeyi (AUC=0.930) ile dikkat çekerken, 3-metil-histidin, asparajin ve fenilalanin gibi amino asitler de yüksek düzeyde diskriminatif özellik göstermiştir. Bu bulgular, söz konusu metabolitlerin preeklampsi tanısında potansiyel risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Preeklampsili ve sağlıklı gebelerin maternal amino asit düzeyleri birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. Serum örneklerinde glisin, izolösin, fenilalanin, histidin, valin ve glutamin preeklampsi ile ilişkili en çok değişiklik görülen amino asitlerdir (Yao vd., 2022). Çalışmalarda histidin (Evans vd., 2003; Liu vd., 2020; López-Quesada vd., 2003), fenilalanin (López-Quesada vd., 2003; Prameswari vd., 2022), izolösin (Evans vd., 2003; López-Quesada

vd., 2003), sistein (Evans vd., 2003; López-Quesada vd., 2003), glutamat (Kremenski vd., 1990; Liu vd., 2020; Prameswari vd., 2022), glutamin (Evans vd., 2003; López-Quesada vd., 2003), prolin (Evans vd., 2003; López-Quesada vd., 2003), ve tirozin (Evans vd., 2003; Liu vd., 2020; López-Quesada vd., 2003; Zhang & Wu, 2022) konsantrasyonlarının kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanında arjinin (Liu vd., 2020; Nascimento vd., 2019; Terán vd., 2012), lösin (Liu vd., 2020) metiyonin ve alanin düzeyleri için çalışmalarda farklı sonuçlar belirtilmiştir. Benzer sonuçları destekler nitelikteki çalışmada preeklampsili gebelerde plazma aromatik amino asitler, sistein, treonin ve glutamik asit konsantrasyonlarında artış gözlemlenmiştir (Li vd., 1996). D'aniello vd. (2001) 20 preeklampsili ve 20 kontrol gebe serumunda HPLC ile ölçülen amino asit konsantrasyonlarında preeklampsili gebelerin serum arjinin düzeylerinin kontrol gebelere göre 5 kat düşük olduğunu saptamışlardır.

Preeklampsili ve kontrol gebelerin serum amino asit düzeylerini incelemek amacıyla gerçekleştirdiğimiz meta-analizde preeklampside belirli serum amino asit düzeylerinde farklılıklar olduğu saptanmıştır (Gezer ve Yazihan, 2023). Bununla birlikte diyet amino asit profilinin belirlenmesine ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.

Amino asitlerin preeklampsili ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolü ile ilişkili olarak farklı hipotezler mevcuttur. Bu hipotezler inflamasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, protein metabolizmasındaki bozulma ve plasental amino asit transport mekanizmasındaki değişiklikler çerçevesinde şekillenmektedir. Preeklampsili, patofizyolojik olarak yaygın endotelial disfonksiyon ve antianjiyojenik faktör eksikliği/dengesizliği ile karakterize bir hastalıktır (Yang vd., 2024). Erken gebelikte anne üre sentezinde, idrar üre atılımında ve amino asit konsantrasyonunda eş zamanlı bir azalma meydana gelir ve gebelik boyunca düşük kalır. İyi beslenen gebe kadınlarda azot düzeyleri korunur ve fetüse yeterli besin sağlanabilir. Bu nedenle serum düzeylerinin yanında diyetin amino asit örüntüsünün de belirlenmesi preeklampsili patofizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir (Elango & Ball, 2016).

Diyet amino asit alımları literatürde farklı hastalıkların ilerleyişi ve tedavisinin düzenlenmesi amacıyla incelenmiştir. Avrupa Kanseri ve Beslenme Prospektif Araştırması (EPIC) kohortunda protein ve amino asit alımlarını ilgili kan konsantrasyonlarıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır. İzolösin, lösin, lizin, metiyonin, treonin, triptofan ve valin amino asitleri için ve arjinin ve sistein yarı esansiyel aminoasitleri için zayıf pozitif

korelasyonlar gözlenirken esansiyel olmayan amino asitler için negatif korelasyon gözlenmiştir (Iguacel vd., 2021).

Tuttle vd. (2012) (yaygın kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda farklı diyet amino asitlerinin kan basıncı üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında metiyonin ve alanin alımları, yüksek kan basıncı ile pozitif olarak ilişkiliyken, treonin ve histidin alımları ters ilişkide bulunmuştur. Diyetdeki glutamik asitin, bitkisel protein ile kan basıncı (KB) arasındaki ters ilişkiye katkıda bulunabilecek bağımsız kan basıncı düşürücü etkilere sahip olabileceği görülmüştür (Stamler vd., 2009). Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olan ve olmayan gebe kadınlarda amino asitlerin plazma konsantrasyonları karşılaştırılmış ve dolaşımdaki lizin, tirozin ve valin konsantrasyonları, insülin direncini ve sekresyonunu değiştirerek GDM ile bağımsız ve pozitif bir şekilde ilişkili bulunmuştur (Park vd., 2015).

Çalışmamızda serum glutamin düzeyleri preeklampsili gebelerde kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca ROC analizinde yüksek AUC seviyesi (0.93) düzeyi ile glutamin seviyelerinin preeklampsisi gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır.

İnsan serumunda en yaygın serbest amino asit olan glutamin, hücre ömrü ve büyümesinde önemli bir rol oynar. Dahası, temel olmayan amino asitler için birincil azot kaynağı olmasıyla bilinir. Glutamin, inflamatuvar yanıtları düzenleyerek vasküler endotel hücre onarımını destekler ve oksidatif stresi inhibe edebilir (Durante, 2023). Glutamin metabolizmasındaki bozukluk, α -ketoglutarat eksikliğine yol açarak TCA döngüsünü engelleyebilir ve endotel hücre proliferasyonunu durdurabilir (Kim vd., 2017). Bununla birlikte glutamin, arjinin sentezinde prekürsör olarak görev alır. Bu sayede nitrik oksit üretimini tetikler. Dolayısıyla glutamin metabolizmasındaki bozulmalar preeklampsisi ve hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olabilir.

Glutaminin glutaminaz enzimi ile yıkımı sonucu ortaya çıkan glutamat, NO sentezinde anahtar rol oynayarak vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunur. Plasentanın yüksek nitrojen gereksinimleri, yüksek oksidatif stres ile maternal kanda yüksek glutamat ve serin düzeylerine yol açabilmektedir (Igamberdiev & Kleczkowski, 2018). Glutamatın aminotransferaz aktivitesi ile ilişkili olması nedeniyle anormal glutamat düzeyleri karaciğer ilişkili yolakların devrede olduğunu göstermektedir (Kelly & Stanley, 2001). Malmö Önleyici Sağlık Projesi kapsamında, yüksek serum glutamat ve dallı zincirli amino asitler (DZAA) düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve diyabet arasında güçlü bir ilişkili saptanmıştır. Ayrıca,

ani koroner olaylarda glutamat, histidin ve asparajin seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkması, bu metabolitlerin kardiyometabolik disfonksiyonda önemli bir payı olabileceğini düşündürmektedir (Ottosson vd., 2018). Ancak, glutamatın etkileri bağlama bağımlı görünmektedir. Bir yandan, nitrik oksit (NO) sentezini düzenleyerek vazodilatasyon yoluyla kan basıncını düşürücü bir etki gösterebilir (Jennings vd., 2015). Öte yandan, inflamatuvar ortamlarda (örneğin preeklampsi veya diyabet) glutamatın indüklenebilir NO sentaz (iNOS) aktivasyonunu artırması, aşırı NO üretimi ve bunun oksidatif stresle birleşerek peroksinitrit (ONOO^-) oluşumuna yol açması, endotel disfonksiyonunu ve hipertansiyonu şiddetlendirebilir. Ayrıca, glutamatın Ca^{2+} artışına yol açması, vasküler düz kas kontraktilesini artırarak hipertansiyonu tetikleyebilir (Amaral vd., 2013).

Bununla birlikte çalışmamızda preeklampsili gebelerde diyet glutamik asit düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Glutamik asit nitrik oksit (NO) sentezini destekleyerek vazodilatasyon sağlayabilir, ayrıca antioksidan işlev gösteren glutatyon molekülünün yapısında bulunur. Glutamat, glutatyon sentezinde kritik bir rol oynayarak oksidatif stresi azaltır ve endotel fonksiyonlarını iyileştirebilir. Bitkisel proteinler, özellikle glutamik asit açısından zengindir, bu durum bitki bazlı diyetlerin kardiyovasküler koruyucu etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlarımızla uyumlu şekilde Stamler vd. (2009), Çin, Japonya, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 17 popülasyon örneğinden 40 ila 59 yaşları arasındaki 4680 kişiyle yaptıkları kesitsel epidemiyolojik INTERMAP çalışmasında artan diyet glutamik asit alımının sistolik ve diyastolik kan basıncında düşme ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, ortalama glutamik asit alımı %20,1 protein (15,7 g/gün) olup, Japonya'da %17,8 proteinden Çin'de %24,1 oranları ile ülkeler arasında farklılıklar görülmüştür. Diyet ve yaşam tarzı faktörlerine göre ayarlama yapıldığında, % 4,7 daha yüksek (2 SD) glutamik asit alımı, sistolik kan basıncında 1,5 mm Hg düşüş ile ilişkilendirilmiştir. (Stamler vd., 2009). Bu sonuçları İngiltere TwinsUK kohortu verilerinde 18-75 yaş arası 1898 ikiz kardeş kadının dâhil edildiği bir çalışma destekler niteliktedir. Aynı çalışmada arjinin, sistein, glutamik asit, glisin, histidin, lösin ve tirozin alımları kan basıncı ile ters korelasyon göstermiştir. Çalışmamıza benzer şekilde total ve bitkisel kaynaklardan alınan protein düzeylerinde artış kan basıncı düzeyleriyle negatif korelasyon göstermiştir (Jennings vd., 2015). Bununla birlikte 3086 kişiyi kapsayan Rotterdam çalışmasında diyet glutamik asit, arjinin ve sistein alımı ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Altorf-van der Kuil vd., 2013). Beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak glutamik asitin alındığı besin kaynaklarının farklı oluşu bu durumu açıklayabilir. Glutamin ise, anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri nedeniyle endotel fonksiyonlarını koruyucu bir etki gösterebilir.

Çalışmamızda preeklampsili gebelerde serum asparajin düzeylerinin sağlıklı kontrol gebelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte serum asparajin düzeyleri, yüksek AUC değeri (0.83) ile preeklampsisi gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Endotel hücrelerde glutamin, asparajin sentezi için azot kaynağıdır. Bu bulgular, Pavlova vd. (2018) in vitro çalışmalarıyla uyumlu olarak, glutamin eksikliği veya sınırlı glutamat alımına karşı asparajin üzerinden bir metabolik adaptasyon geliştiğini düşündürmektedir. Asparajinin, endotel hücrelerde bozulmuş glutamin metabolizması nedeniyle oluşan endotel disfonksiyonu düzelttiği gözlenmiştir. Glutamin katabolizması bozulduğunda endotel hücreler alternatif azot kaynaklarına yönelebilir (Huang vd., 2017). Asparajin sentaz (ASNS) aktivitesindeki artışın, endotel hücrelerin glutamin metabolizmasındaki bozukluğu kompanse etmeye yönelik olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bu değişikliklerin, endotel proliferasyonunu etkileyerek anormal damar oluşumuna yol açabileceği belirtilmiştir (Kim vd., 2017).

Çalışmamızda, arjinin düzeyleri preeklampsisi grubunda kontrole göre anlamlı olmamakla birlikte düşük bulunmuştur. Anlamlılık bulunmaması mevcut çalışmalar ile bizim çalışmamızın örneklem büyüklükleri arasındaki farklılığa bağlanabilir. Nitrik oksit, sentez için L-arjinini öncü olarak kullanır (Förstermann & Sessa, 2012). Gebelikte yeterli maternal vasküler adaptasyonun (azalmış kan basıncı ve vasküler direnç ve artmış kardiyak çıktı) sağlanması için NO sentezinde artış gereklidir. Nitrik oksit vazodilatasyonu, lökositlerin kan damarlarına yapışmasını ve trombosit agregasyonunu düzenleyerek endotel bütünlüğünü koruyan güçlü bir sinyal molekülüdür (Sánchez-Aranguren vd., 2014). Ancak preeklampsili gebelerde NO düzeyleri normotansif gebelere kıyasla düşüktür. Nitrik oksidin azaltılmış aktivitesi, vazokonstriksiyon ve endotel disfonksiyonu gibi preeklampsinin klinik semptomlarına neden olabilir (Baylis vd., 1998).

Çalışmamızda serum sitrülün düzeyleri preeklampsisi grubunda kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Tersine, preeklampsisi ve kontrol grupları arasında arjinin düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmediğini belirtilmişti. Bulgularımız Karakus vd. (2024) tarafından yapılan çalışma ile uyumludur. Üre döngüsündeki yolakların preeklampsisi gelişiminde önemli olduğunu öngörüyoruz. Sitrülün düzeylerinin yüksekliğinin, sitrülünün arjinine dönüşüm basamağında endotel disfonksiyonu nedeniyle arjininosüksinat sentaz (ASS) ya da arjiniosüksinat liyaz (ASL) enzim aktivitesinin azalması olabilir. Asparajin düzeylerinin yüksek olması, aspartat metabolizmasının aktif olduğunu göstermektedir. Fakat bu yol arjinine ulaşamıyorsa, aspartat ya da asparajin birikebilir. Ornitin düzeylerinde anlamlı düşme

olmaması, üre döngüsü ilk basamaklarının çalıştığını ancak son basamaklara doğru bir bozukluk olabileceğini göstermektedir. Ajininosüksinat liyaz eksikliğinin endotel bağımlı hipertansiyon formuna neden olabildiği belirtilmiştir (Kho vd., 2018).

Diyet arjinin alımları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diyetle alınan amino asitlerin ROC analizinde arjininin (AUC=0,78) en yüksek ayırıcı güce sahip olması, preeklampsi patofizyolojisinde endotel fonksiyonu ve nitrik oksit senteziyle ilişkisini bir kez daha vurgulamaktadır. Arg'nin oral yoldan uygulanmasıyla plazmadaki fizyolojik arjinin konsantrasyonlarının %25'ten fazla artırılması, sağlıklı yetişkin insanlarda ve diğer memelilerde sistemik ve vasküler nitrik oksit (NO) üretimini artırdığı gösterilmiştir (Aggarwal vd., 2019). 7 meta-analizin incelendiği bir şemsiye derlemede, hipertansif yetişkinlerde oral arjinin uygulaması sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş (sırasıyla 2.2-5.4 ve 2.7-3.1 mmHg) sağladığı saptanmıştır (McRae, 2016). 2771 katılımcının dâhil edildiği bir kesitsel çalışmada, diyet arjinin alımları ve serum nitrik oksit konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Mirmiran vd., 2021).

Çalışmamızda serum ve diyet kaynaklı arjinin düzeyleri değerlendirilmiş olmakla birlikte, arjinin metabolizmasının kritik bir ürünü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler patofizyolojideki rolü nedeniyle literatürde dikkat çekmektedir. ADMA düzeyleri çalışmamızda analiz edilmemiştir; ancak arjinin-NO sentaz ekseni ve arjinin yolakları göz önüne alındığında, ADMA'nın potansiyel etkileri tartışmaya dâhil edilmiştir. Metiyoninin metabolik bir yan ürünü olan yükselmiş homosistein, asimetrik dimetilarjinin (ADMA) üretimini teşvik ederek endotel fonksiyonunu bozabilir (Böger vd., 2001). Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür, vazodilatasyon ve endotelial fonksiyonların düzenlenmesinde görev almaktadır (Pettersson vd., 1998). Preeklampsi hastalarında gözlenen NO biyoyararlanımının azalmasında yüksek ADMA düzeylerinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Yuan vd. (2017) meta-analizinde, ADMA düzeylerinin preeklampsi başlangıcından önce yükselmeye başladığı öne sürülmüştür. Plazma/serum ADMA düzeylerinin farklı kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin incelendiği metaanaliz çalışmalarında ADMA konsantrasyonlarının preeklampsi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gruplarında yüksek olduğu saptanmıştır. (Németh vd., 2018; Xuan vd., 2016). 3320 hastanın dâhil edildiği 11 yıllık bir çalışmanın sonuçlarına göre, yüksek ADMA düzeyleri her türlü nedene bağlı ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur (Böger vd., 2009). Pettersson vd. (1998) üçüncü trimesterde preeklampsi hastalarda 0,55 µmol/L, kontrollerde ise 0,36 µmol/L ADMA seviyeleri gözlemlemiştir

($p<0,05$). Yuan vd. (2022) ise ikinci ve üçüncü trimester gebelerde ADMA düzeyini kontrollere kıyasla daha yüksek saptamışlardır.

Çalışmamızda preeklampsili gebelerde serum ve diyet DZAA kontrollere göre yüksek saptanmıştır. DZAA düzeyleri preeklampsisi risk faktörü olarak hem diyet hem de serumda ayırıcılık düzeyi yüksek bulunmuştur.

Dallı zincirli amino asitler (DZAA'lar) ile glutamat-glutamin metabolik döngüsü arasında fonksiyonel bir bağlantı bulunmaktadır. Beslenme yoluyla alınan DZAA'lar, merkezi sinir sisteminde nitrojen grubu taşınmasında kritik görev üstlenmektedir. Bu süreçte, dallı zincirli amino asit aminotransferazlar (DZAT'lar) aracılığıyla DZAA'ların glutamat sentezine dönüşümü gerçekleşmektedir (Holeček, 2021). Flores-Guerrero vd. tarafından yürütülen prospektif bir çalışma, yüksek plazma DZAA'lerin erken başlangıçlı hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi ve lipit profili ayarlandıktan sonra da devam ettiğini göstermiştir (Flores-Guerrero vd., 2019).

2024 yılında, Mendelyen randomizasyonla birleştirilen bir meta-analiz, artan serum DZAA seviyelerinin hipertansiyon riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiş ve duyarlılık analizleri de istikrarlı sonuçlar göstermiştir. Kategorik değişkenlerin ilgili alt grup analizinde, izolösin, lösin ve valin seviyelerinin tümü hipertansiyon riskini artırmıştır. OR değerleri 1,55 (%95 CI, 1,25 1,93), 1,55 (%95 CI, 1,32 1,82) ve 1,63 (%95 CI, 1,39 1,91) (Cai vd., 2024).

Evans vd. (2003) (n=60) ve Lopez-Quesada vd. (2003) çalışmalarında, preeklampsisi grubunda izolösin ve valin konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise valin, izolösin ve lösin düzeylerinin preeklampsisi grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu gözlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Pameswari, 2022; Glew, 2003). Ek olarak, Bahado-Singh vd. (2017) tarafından 59 PE ve 115 kontrol gebe üzerinde yapılan çalışmada, valin ve lösin düzeylerinin preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu raporlanmıştır. Benzer şekilde, Glew vd. (2003), Kuutti-Savolainen vd. (1979) ve Pameswari vd. (2022) çalışmalarında preeklampsisi grubunda lösin düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Preeklampsili gebelerde serum amino asit düzeylerindeki değişimleri incelemek amacıyla 2023 yılında gerçekleştirdiğimiz meta-analizde 3. trimester preeklampsili gebelerde serum fenilalanin, ADMA, tirozin, izolösin, homosistein düzeyleri kontrol gebelere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Gezer ve Yazihan, 2023).

100 PE ve 158 kontrol ile yapılan Kuutti-Savolainen vd. (1979) çalışmasında ise ters şekilde kontrol grubu serumda valin yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada literatüre benzer şekilde izolösin düzeyleri preeklampsisi grubunda daha yüksek bulunurken anlamlılık gözlenmemiştir. Aynı zamanda, bazı çalışmalar, diyetle artan DZAA alımının hipertansiyon riskini artırdığını bulmuştur (Teymoori vd., 2017). Çalışmamızda literatürle tutarlı şekilde diyet DZAA düzeyleri preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda preeklampsili gebelerde fenilalanin, tirozin, triptofan ve toplam aromatik amino asit düzeyleri kontrol gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampside gerçekleşen bu değişimler nitrik oksit yolakları ile ilişkilendirilmiştir. Tirozin maternal plasentadaki anjiyogenez yolaklarını etkileyerek nitrojen biyoyararlanımını azaltabilir (Liu vd., 2020). Lopez-Quesada vd. (2003) çalışmasında, preeklampsili olgularda maternal serum tirozin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, diğer bazı çalışmalarda da preeklampsisi grubunda tirozin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (Bahado-Singh vd., 2017; Evans vd., 2003; Kuutti-Savolainen vd., 1979; Prameswari vd., 2022).

Fenilalanin vazodilatasyonda rol alan aromatik amino asit hidroksilasyonu için kofaktör olan tetrahidrobiopteri (BH4) üretimini engelleyebilir Aromatik amino asitlerin yüksek oranda bulunduğu durumlarda BH4 oksidasyonu, endotel üzerinde değişikliklere neden olabilir (Ichinose vd., 2008). Triptofan, monoaminerjik nörotransmitterlerden serotonin öncüsüdür. Serotonin reseptörleri sempatik-vasküler kavşakta adrenerjik sinirlerde bulunur, bu durum vasküler tonus üzerindeki görevini açıklar (Watts vd., 2012). L-triptofan uygulaması hayvanlarda kan basıncında düşüşe neden olmuştur (Ardiansyah vd., 2011). Bununla birlikte hipertansif hastalarda serotonerjik sistemde bozukluklar gösterilmiş olup triptofanın kan basıncı üzerindeki etkileri net değildir. Bu farklılığın, triptofan alımı ilişkili diyet alışkanlıklarına bağlanabileceği belirtilmiştir (Kamal vd., 1984) Glew vd. (2003), Lopez-Quesada vd. (2003) ve Pameswari vd. (2022) çalışmalarında, preeklampsisi (PE) grubunda maternal serum fenilalanin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur. Benzer şekilde, diğer bazı çalışmalarda da PE grubunda fenilalanin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiş, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (Bahado-Singh vd., 2017; Evans vd., 2003; Kuutti-Savolainen vd., 1979).

Çalışmamızda, serum sistein düzeyleri preeklampsili kadınlarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Homosisteinden sentezlenen sistein, vasküler endotelial nitrik oksit (NO) sentaz (eNOS) gibi çeşitli enzimlerin aktivitelerini, aktif bölgelerinin bir parçası olarak geçici katalitik ara ürünlerin oluşumuyla düzenleyebilir (Pavão vd., 2022). Fan vd. (2017) tarafından yapılan bir meta-analizde, total homosistein düzeylerindeki her 5 µmol/L artış için hipertansiyon riskinde 1,32 kat artış olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda preeklampsili ve kontrol grupları arasında diyet sistein alımı açısından anlamlı fark bulunmaması, örneklem büyüklüğümüzle ilişkili olabilir. Daha geniş örneklemli çalışmalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya çıkma olasılığı göz ardı edilmemelidir. Sistein ve metiyonin vücutta depolanmaz, bu nedenle günlük alım düzeyi doğrudan metabolik süreçleri etkileyebilir. Diyetle alınan herhangi bir fazla Cys, idrar ve safra yoluyla atılmak üzere (çoğunlukla karaciğerde) sülfat ve taurine oksitlenir, protein ve glutatyon sentezinde kullanılır veya glukoneojenik bir öncü olarak pirüvata dönüştürülür (Yin vd., 2016). Metabolizmada sistein arzı düşük olduğunda, hücre dışı glutatyon degradasyonu, yeterli hücre içi konsantrasyonu korumak için sistein salınımına katkıda bulunur. Bu nedenle, glutatyon, bir Cys rezervuarı görevi görür (Go & Jones, 2013). Preeklampsisi gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda, düşük sistein alımının bu stresin şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmekteydi, çünkü sistein glutatyon sentezinde sınırlayıcı faktör olarak bilinmektedir. Hücre dışı glutatyonun parçalanması yoluyla sistein temini kısa vadeli bir telafi mekanizması olsa da (Pavão vd., 2022), bu süreç kronik sistein eksikliğinde yetersiz kalabilir. Yetişkin erkeklerde güvenilir alım düzeylerinin L-metiyonin ve L-sistein için gereksinimlerinin sırasıyla 12,6 ve 21 mg/kg/gün olduğu belirtilmiştir (Di Buono vd., 2001).

Çalışmamızda preeklampsili gebelerde serum metiyonin düzeyleri kontrol gebelere göre yüksek saptanmıştır. Metiyoninin metabolik bir yan ürünü olan yükselmiş homosistein, asimetrik dimetilargininin (ADMA) üretimini teşvik ederek endotel fonksiyonunu bozabilir ve böylece nitrik oksit sentezini inhibe edebilir (Böger vd., 2001). Hayvanlarda ve insanlarda metiyonin takviyesini içeren çalışmalar, yüksek homosistein seviyeleri aracılığıyla kan basıncı üzerindeki dolaylı etkisine işaret etmiştir (Ditscheid vd., 2005; Robin vd., 2003). Metiyonin

düzeyleri çalışmalarda çelişkili sonuçlar göstermektedir. Evans vd. (2003) çalışmasında (n=60) ve López-Quesada vd. (2003) (n=148) çalışmalarında preeklampsisi grubunda metiyonin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Buna karşın Prameswari vd. (2022) çalışması (n=64) ise preeklampsisi grubunda anlamlı şekilde daha düşük metiyonin düzeyleri bildirmiştir. Bu düşüklüğü, metiyonin alımının olası bir eksikliği veya oksidatif strese yanıt olarak artan kullanımına bağlamışlardır (Guo vd., 2022; Prameswari vd., 2022).

Histidin, karnosin öncüsü olarak oksidatif stres sırasında peroksidasyon nedeniyle oluşan hücre zarı yağ asitlerinin doymamış aldehitlerinin yok ederek antioksidan etki gösterir (Prokopieva vd., 2016). Bu nedenle, yüksek histidin seviyeleri, erken başlangıçlı preeklampsideki oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Histidinden zengin glikoprotein (Hrg) koagülatör sistem ve anjiogenik yollarla iletişim halindedir. Bu proteinde muhtemel bir düşüklüğün PE’de koagülatör sistem ve anjiyogenik yollarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Bolin vd., 2011). Hrg proteini histidin ve prolinden zengin kısımları ile antianjiogenik işlevlerini yürütür. Preeklampsili gebelerin kanında yüksek histidin ve serin düzeyleri Hrg’nin fizyolojik işlevleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Liu vd., 2020). Evans vd. (2003) çalışmasında (n=60) preeklampsisi grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek histidin konsantrasyonları bildirilmiştir.

Çalışmamızda preeklampsili kadınların serum glisin düzeyleri kontrol bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serin düzeyleri ise preeklampsisi grubunda daha düşük saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.55). Yüksek serin ve glisin seviyelerinin glikoliz defektleriyle ilgili olduğu bilinmektedir. Preeklampsisi, plasentadaki ana besin kaynağı olan glikoz fonksiyonunu etkiler. Glikoliz enzimlerinde ya da kullanılabilirliğinde azalma, düşük pirüvat ve laktat üretimine neden olur ve fetüs için daha az enerji üretilir (Prameswari vd., 2022). Benzer şekilde preeklampsisi ile glisin düzeylerinin incelendiği López-Quesada vd.. (2003) (n=148) çalışmasında glisin düzeyleri preeklampsisi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın Prameswari (2022) çalışmasında (n=64) glisin düzeyleri preeklampsisi grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte diyet glisin alımları preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. ROC analizinde diyet glisin alımları preeklampsisi riski açısından yüksek ayırıcılık göstermiştir (AUC=,74). Glisinin kan basıncına etkisini inceleyen bir çalışma, perinatal glisin takviyesinin, yavruları annenin düşük protein alımıyla programlanan hipertansiyona karşı koruduğunu göstermiştir (Jackson vd., 2002). Nutritional Health Atlas

projesine dâhil edilen 673 hipertansif Çinli verilerinde yapılan araştırmaya göre diyet glisin düzeyleri ile hipertansiyon arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Rahemi vd., 2024).

Glutamat ve metiyonin düzeyleri de literatürde preeklampsii ile ilişkilendirilmektedir. Prameswari vd. (2022) 64 preeklampsili gebede serum amino asit konsantrasyonlarının incelemişlerdir. Preeklampsii grubunda serum glutamat, serin, fenilalanin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu sonuçları, Liu vd. (2022) preeklampsili gebelerin serum ve kord kanında 18 amino asit konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışma destekler niteliktedir. Bu çalışmada ek olarak preeklampsili gebelerin maternal kan örneklerinde glutamat ve serin düzeyleri sağlıklı gebelere göre yüksek bulunmuştur.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu doktora tez çalışması, preeklampsii patogeneğinde inflamasyon, oksidatif stres, diyetin antioksidan ve antiinflamatuvar duruma etkisi ve amino asitlerin preeklampsii gelişiminde kritik rol oynadığını ortaya koyan bulgular sunmaktadır.

Preeklampsili gebelerde diyet inflamatuvar indeksi önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Buna ek olarak preeklampsii grubunda diyet antioksidan kapasitesi (ORAC), diyet protein, lif, omega-3, omega-6, C ve E vitamini, B grubu vitaminleri (B1, B3, B6, B9) ile eser elementler (demir, bakır, magnezyum, fosfor, potasyum) alımları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu bulgular gebe kadınların diyetinde yüksek inflamatuvar yük ve düşük antioksidan kapasitesinin endotel disfonksiyonuna ile ilişkili olarak preeklampsii riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Preeklampside serum ve diyet amino asit profillerinin birlikte analizi literatürde ilk kez bu çalışmada gerçekleştirilmiştir. Serumda glutamin, asparajin, fenilalanin, 3-metil histidin, sistein, treonin, valin, dallı zincirli amino asitler ve aromatik amino asitlerin (AUC >0,8) preeklampsii için belirleyici potansiyel risk faktörleri olabileceği bulunmuştur.

Diyette arjinin, glisin, alanin, arjinin/prolin oranı ve elzem amino asit (AUC >0,7) düzeylerindeki değişimler, serum ve diyet amino asitlerinin farklı biyokimyasal yollar aracılığıyla endotel disfonksiyonuna yol açabildiğini, vasküler düz kas fonksiyonlarını bozduğunu ya da proinflamatuvar etkileri olduğunu göstermektedir. Bunların sonucunda preeklampside amino asit metabolizmasında dengesizliklerin oksidatif stres, endotel hasarı, plasental iskemi ve maternal sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada bulguları, preeklampside diyet kaynaklı inflamasyon ve amino asit metabolizmasında değişimlerin risk faktörü olduğunu göstermektedir. Preeklampsii riskinin azaltılması için gebelik döneminde ve belki de öncesinden başlayarak beslenme takibi önem taşımaktadır. Altta yatan mekanizmaların tam olarak aydınlatılması için için longitudinal ve multi-omik entegre yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Gelecek çalışmalar, multidisipliner stratejilerle preeklampsii riskinin azaltılmasına yönelik yaklaşımların önünü açabilir.

KAYNAKLAR

- Abalos, E., Cuesta, C., Carroli, G., Qureshi, Z., Widmer, M., Vogel, J., Souza, J. P., Maternal, W. M. S. o., & Network, N. H. R. (2014). Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121, 14-24.
- Abel, M. H., Caspersen, I. H., Sengpiel, V., Jacobsson, B., Meltzer, H. M., Magnus, P., Alexander, J., & Brantsæter, A. L. (2020). Insufficient maternal iodine intake is associated with subfecundity, reduced foetal growth, and adverse pregnancy outcomes in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *BMC medicine*, 18(1), 211.
- ACOG. (2020). American College of Obstetricians & Gynecologists, Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*, 135(6), e237-e260.
- Aggarwal, R., Jain, A. K., Mittal, P., Kohli, M., Jawanjal, P., & Rath, G. (2019). Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *Journal of clinical laboratory analysis*, 33(4), e22834.
- Aguayo-Cerón, K. A., Sánchez-Muñoz, F., Gutierrez-Rojas, R. A., Acevedo-Villavicencio, L. N., Flores-Zarate, A. V., Huang, F., Giacomani-Martinez, A., Villafañá, S., & Romero-Nava, R. (2023). Glycine: the smallest anti-inflammatory micronutrient. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11236.
- Ahmed, R., Dunford, J., Mehran, R., Robson, S., & Kunadian, V. (2014). Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(18), 1815-1822.
- Akbari, S., Khodadadi, B., Ahmadi, S. A. Y., Abbaszadeh, S., & Shahsavari, F. (2018). Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57(2), 241-247.
- Alimoradi, Z., Kazemi, F., Tiznobeik, A., Griffiths, M. D., Masoumi, S. Z., & Aghababaei, S. (2024). The effect of vitamin D supplementation in pregnancy on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Integrative Medicine*, 66, 102343.
- Alqudah, A., Qnais, E., Wedyan, M., Awali, A., Bseiso, Y., & Gammoh, O. (2024). Amino acid profiles: Exploring their diagnostic and pathophysiological significance in hypertension. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 200.
- Altorf-van der Kuil, W., Engberink, M. F., De Neve, M., van Rooij, F. J., Hofman, A., van't Veer, P., Witteman, J. C., Franco, O. H., & Geleijnse, J. M. (2013). Dietary amino acids and the risk of hypertension in a Dutch older population: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*, 97(2), 403-410. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038737>.
- Amaral, L. M., Pinheiro, L. C., Guimaraes, D. A., Palei, A. C., Sertório, J. T., Portella, R. L., & Tanus-Santos, J. E. (2013). Antihypertensive effects of inducible nitric oxide synthase inhibition in experimental pre-eclampsia. *Journal of cellular and molecular medicine*, 17(10), 1300-1307.

- Arany, Z., & Neinast, M. (2018). Branched chain amino acids in metabolic disease. *Current Diabetes Reports*, 18(10), 76.
- Ardiansyah, S., Shirakawa, H., Inagawa, Y., Koseki, T., & Komai, M. (2011). Regulation of blood pressure and glucose metabolism induced by L-tryptophan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Nutrition & metabolism*, 8(1), 45.
- Arvizu, M., Afeiche, M. C., Hansen, S., Halldorsson, T. F., Olsen, S. F., & Chavarro, J. E. (2019). Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: a prospective cohort study in Denmark. *European journal of clinical nutrition*, 73(7), 1040-1048.
- Bahado-Singh, R. O., Syngelaki, A., Mandal, R., Graham, S. F., Akolekar, R., Han, B., Bjondahl, T. C., Dong, E., Bauer, S., & Alpay-Savasan, Z. (2017). Metabolomic determination of pathogenesis of late-onset preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(6), 658-664.
- Bailey, R. L. (2021). Overview of dietary assessment methods for measuring intakes of foods, beverages, and dietary supplements in research studies. *Current opinion in biotechnology*, 70, 91-96.
- Baştemur, A. G., Gezer, İ. S., Kesikli, B., Tanaçan, A., Kara, Ö., Yazıhan, N., & Şahin, D. (2025). The influence of dietary choices: investigation of the relationship dietary inflammatory index and fetal growth restriction. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 25(1), 569.
- Battaglia, F., & Regnault, T. (2001). Placental transport and metabolism of amino acids. *Placenta*, 22(2-3), 145-161.
- Baylis, C., Beinder, E., Sütö, T., & August, P. (1998). Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy. *Seminars in nephrology*.
- Beluska-Turkan, K., Korczak, R., Hartell, B., Moskal, K., Maukonen, J., Alexander, D. E., Salem, N., Harkness, L., Ayad, W., & Szaro, J. (2019). Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients*, 11(12), 2891.
- Böger, R. H., Lentz, S. R., Bode-Böger, S. M., Knapp, H. R., & Haynes, W. G. (2001). Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst (e) in aemia in humans. *Clinical Science*, 100(2), 161-167.
- Böger, R. H., Sullivan, L. M., Schwedhelm, E., Wang, T. J., Maas, R., Benjamin, E. J., Schulze, F., Xanthakis, V., Benndorf, R. A., & Vasan, R. S. (2009). Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*, 119(12), 1592-1600.
- Bolin, M., Åkerud, P., Hansson, A., & Åkerud, H. (2011). Histidine-rich glycoprotein as an early biomarker of preeclampsia. *American journal of hypertension*, 24(4), 496-501.
- Bundesausschuss, G. (2017). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie)[Stand: 19. Oktober 2017]. *Published in Bundesanzeiger AT*, 15(2018), B2.

- Cai, S., Fu, Y., Chen, J., Tian, M., & Li, X. (2024). Causal Relationship Between Branched-Chain Amino Acids and Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American Heart Association*, 13(5), e032084.
- Cao, Y., Liu, Y., Zhao, X., Duan, D., Dou, W., Fu, W., Chen, H., Bo, Y., Qiu, Y., & Chen, G. (2020). Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet in relation to preeclampsia: a case-control study. *Scientific reports*, 10(1), 9078.
- Carlsen, M. H., Halvorsen, B. L., Holte, K., Bøhn, S. K., Dragland, S., Sampson, L., Willey, C., Senoo, H., Umezono, Y., & Sanada, C. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition journal*, 9, 1-11.
- Casey, P. H., Goolsby, S. L., Lensing, S. Y., Perloff, B. P., & Bogle, M. L. (1999). The use of telephone interview methodology to obtain 24-hour dietary recalls. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(11), 1406-1411.
- Cavicchia, P. P., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., Ma, Y., Ockene, I. S., & Hébert, J. R. (2009). A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *The Journal of nutrition*, 139(12), 2365-2372.
- Chen, J., Zhang, S., Wu, J., Wu, S., Xu, G., & Wei, D. (2020). Essential role of nonessential amino acid glutamine in atherosclerotic cardiovascular disease. *DNA and Cell Biology*, 39(1), 8-15.
- Chiang, Y.-T., Seow, K.-M., & Chen, K.-H. (2024). The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: A systematic review of the molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4532.
- CLSI. (2010). *New Born Screening by Tandem Mass Spectrometry, Approved Standard*.
- CLSI. (2013, 9, July 2013.). (Clinical and Laboratory Standarts Institute), *NBS01-A6 : Blood Collection on Filter Paper for Neonatal Screening Programs, Approved Standard - Sixth Edition*. https://clsi.org/media/1493/nbs01a6_sample.pdf.
- D’Aniello, G., Tolino, A., & Fisher, G. (2001). Plasma L-arginine is markedly reduced in pregnant women affected by preeclampsia. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 753(2), 427-431.
- D’Souza, S. W., & Glazier, J. D. (2022). Homocysteine metabolism in pregnancy and developmental impacts. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 802285.
- Danielewicz, H., Myszczyzyn, G., Dębińska, A., Myszkal, A., Boznański, A., & Hirnle, L. (2017). Diet in pregnancy—more than food. *European journal of pediatrics*, 176, 1573-1579.
- de Freitas, N. P. A., Carvalho, T. R., Gonçalves, C. C. R. A., da Silva, P. H. A., de Melo Romao, L. G., Kwak-Kim, J., & Cavalcante, M. B. (2022). The Dietary Inflammatory Index as a predictor of pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Reproductive Immunology*, 152, 103651.

- De-Regil, L. M., Peña-Rosas, J. P., Fernández-Gaxiola, A. C., & Rayco-Solon, P. (2015). Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12).
- Di Buono, M., Wykes, L. J., Ball, R. O., & Pencharz, P. B. (2001). Dietary cysteine reduces the methionine requirement in men. *The American journal of clinical nutrition*, 74(6), 761-766.
- Dietzen, D. J., Rinaldo, P., Whitley, R. J., Rhead, W. J., Hannon, W. H., Garg, U. C., Lo, S. F., & Bennett, M. J. (2009). National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. In: Oxford University Press.
- Dimitriadis, E., Rolnik, D. L., Zhou, W., Estrada-Gutierrez, G., Koga, K., Francisco, R. P., Whitehead, C., Hyett, J., da Silva Costa, F., & Nicolaides, K. (2023). Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 8.
- Dines, V., Suvakov, S., Kattah, A., Vermunt, J., Narang, K., Jayachandran, M., Abou Hassan, C., Norby, A. M., & Garovic, V. D. (2023). Preeclampsia and the kidney: pathophysiology and clinical implications. *Comprehensive Physiology*, 13(1), 4231-4267.
- Ditscheid, B., Fünfstück, R., Busch, M., Schubert, R., Gerth, J., & Jahreis, G. (2005). Effect of L-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebo-controlled double-blind cross-over study. *European journal of clinical nutrition*, 59(6), 768-775.
- Duley, L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*, (Vol. 33, No. 3, pp. 130-137). WB Saunders.
- Durante, W. (2023). Glutamine deficiency promotes immune and endothelial cell dysfunction in covid-19. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7593.
- Dzhabbarova, Y. K., Ismoilova, S. T., & Musakhodzhayeva, D. A. (2019). Importance of cytokines in the pathogenesis of preeclampsia in pregnant women with iron deficiency anemia. *Journal of obstetrics and women's diseases*, 68(5), 37-44.
- EFSA. (2014). Scientific opinion on dietary reference values for folate, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, . *EFSA Journal*, 12(11), 3893.
- EFSA. (2017). *European Food Safety Authority Dietary reference values for nutrients summary report* (2397-8325).
- EFSA. (2024). *European Food Safety Authority. EFSA Dietary Reference Values (DRV) Finder* <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm>
- El Hafidi, M., Pérez, I., & Baños, G. (2006). Is glycine effective against elevated blood pressure? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 9(1), 26-31.
- Elango, R., & Ball, R. O. (2016). Protein and amino acid requirements during pregnancy. *Advances in nutrition*, 7(4), 839S-844S.

- Elawad, T., Scott, G., Bone, J. N., Elwell, H., Lopez, C. E., Filippi, V., Green, M., Khalil, A., Kinshella, M. L. W., & Mistry, H. D. (2024). Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: comparison with the evidence. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 131(1), 46-62.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*, 37(4), 277-285.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
- Evans, R., Powers, R., Ness, R., Cropcho, L., Daftary, A., Harger, G., Vergona, R., & Finegold, D. (2003). Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during pre-eclampsia. *Reproduction-Cambridge-*, 125(6), 785-790.
- Fan, R., Zhang, A., & Zhong, F. (2017). Association between homocysteine levels and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Scientific reports*, 7(1), 4769.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A. (2009). Statistical power analyses using G* Power 3.1. 9: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149-1160.
- Fayomi, S. I., Erukainure, O. L., & Zimbili Msomi, N. (2025). The Essentiality of Amino Acids in Healthiness and Disease State: Type II Diabetes as a Case Study. *Food Science & Nutrition*, 13(6), e70346.
- Fernstrom, J. D., & Fernstrom, M. H. (2007). Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain². *The Journal of nutrition*, 137(6), 1539S-1547S.
- Fingerhut, R. (2009). Recall rate and positive predictive value of MSUD screening is not influenced by hydroxyproline. *European journal of pediatrics*, 168(5), 599-604.
- Flores-Guerrero, J. L., Groothof, D., Connelly, M. A., Otvos, J. D., Bakker, S. J., & Dullaart, R. P. (2019). Concentration of branched-chain amino acids is a strong risk marker for incident hypertension. *Hypertension*, 74(6), 1428-1435.
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829-837.
- Friedman, M. (2018). Analysis, nutrition, and health benefits of tryptophan. *International Journal of Tryptophan Research*, 11, 1178646918802282.
- Fukada, S.-i., Shimada, Y., Morita, T., & Sugiyama, K. (2006). Suppression of methionine-induced hyperhomocysteinemia by glycine and serine in rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 70(10), 2403-2409.
- Gadonski, G., LaMarca, B. B. D., Sullivan, E., Bennett, W., Chandler, D., & Granger, J. P. (2006). Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6. *Hypertension*, 48(4), 711-716.

- Gezer, I.S., Yazihan N., Signatures and Clinical Significance of Amino Acids as Potential Biomarkers for Pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis [Poster]. Cardiac Problems in Pregnancy Congress, 2023, Abu Dabi.
- Glew, R. H., Melah, G., El-Nafaty, A. I., Brandt, Y., Morris, D., & VanderJagt, D. J. (2004). Plasma and urinary free amino acid concentrations in preeclamptic women in northern Nigeria. *Clinica chimica acta*, 342(1-2), 179-185.
- Go, Y.-M., & Jones, D. P. (2013). Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 48(2), 173-181.
- Gong, X., Li, J., Jiang, Y., Yuan, P., Chen, L., Yang, Y., Li, Y., Sun, M., Zhao, Y., & Shi, H. (2022). Risk of preeclampsia by gestational weight gain in women with varied prepregnancy BMI: A retrospective cohort study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 967102.
- Guo, F., Yuan, P., Long, W., Yang, Y., Yu, B., & Xue, P. (2022). Alterations in the metabolic status of amino acids in newborns of pre-eclampsia women. *Pregnancy Hypertension*, 27, 170-172.
- Gyselaers, W. (2020). Preeclampsia is a syndrome with a cascade of pathophysiologic events. *Journal of clinical medicine*, 9(7), 2245.
- Harding, K. B., Peña-Rosas, J. P., Webster, A. C., Yap, C. M., Payne, B. A., Ota, E., & De-Regil, L. M. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
- Harms, E., & Olgemöller, B. (2011). Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(1-2), 11.
- Harrison, M. (2020). Nutrition during pregnancy and lactation: Exploring new evidence: Proceedings of a workshop.
- Haytowitz, D., & Bhagwat, S. (2010). USDA database for the oxygen radical capacity (ORAC) of selected foods, release 2. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference*.
- Heland, S., Fields, N., Ellery, S. J., Fahey, M., & Palmer, K. R. (2022). The role of nutrients in human neurodevelopment and their potential to prevent neurodevelopmental adversity. *Frontiers in Nutrition*, 9, 992120.
- Hernandez, T. L., Anderson, M. A., Chartier-Logan, C., Friedman, J. E., & Barbour, L. A. (2013). Strategies in the nutritional management of gestational diabetes. *Clinical obstetrics and gynecology*, 56(4), 803-815.
- Holeček, M. (2021). The role of skeletal muscle in the pathogenesis of altered concentrations of branched-chain amino acids (valine, leucine, and isoleucine) in liver cirrhosis, diabetes, and other diseases. *Physiological research*, 70(3), 293.
- Holmquist, E., Brantsæter, A. L., Meltzer, H. M., Jacobsson, B., Barman, M., & Sengpiel, V. (2021). Maternal selenium intake and selenium status during pregnancy in relation to preeclampsia and

- pregnancy-induced hypertension in a large Norwegian Pregnancy Cohort Study. *Science of the Total Environment*, 798, 149271.
- Hong, L., Zhu, L., Zhang, J., Fu, Y., Qi, X., & Zhao, M. (2024). Association of dietary inflammatory index with risk of gestational diabetes mellitus and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *British journal of nutrition*, 131(1), 54-62.
- Horner, D., Jepsen, J. R. M., Chawes, B., Aagaard, K., Rosenberg, J. B., Mohammadzadeh, P., Sevelsted, A., Vahman, N., Vinding, R., & Fagerlund, B. (2025). A western dietary pattern during pregnancy is associated with neurodevelopmental disorders in childhood and adolescence. *Nature metabolism*, 1-16.
- Huang, H., Vandekeere, S., Kalucka, J., Bierhansl, L., Zecchin, A., Brüning, U., Visnagri, A., Yuldasheva, N., Goveia, J., & Cruys, B. (2017). Role of glutamine and interlinked asparagine metabolism in vessel formation. *The EMBO journal*, 36(16), 2334-2352.
- Ichinose, H., Nomura, T., & Sumi-Ichinose, C. (2008). Metabolism of tetrahydrobiopterin: its relevance in monoaminergic neurons and neurological disorders. *The Chemical Record*, 8(6), 378-385.
- Igamberdiev, A. U., & Kleczkowski, L. A. (2018). The glycerate and phosphorylated pathways of serine synthesis in plants: the branches of plant glycolysis linking carbon and nitrogen metabolism. *Frontiers in Plant Science*, 9, 318.
- Ignarro, L. J., Cirino, G., Casini, A., & Napoli, C. (1999). Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 34(6), 879-886.
- Iguacel, I., Schmidt, J. A., Perez-Cornago, A., Van Puyvelde, H., Travis, R., Stepien, M., Scalbert, A., Casagrande, C., Weiderpass, E., & Riboli, E. (2021). Associations between dietary amino acid intakes and blood concentration levels. *Clinical nutrition*, 40(6), 3772-3779.
- IOM, & NRC. (2009). Weight Gain During Pregnancy, Reexamining the guidelines, Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee, . *Washington (DC): National Academies Press (US)*.
- Ittermann, T., Albrecht, D., Arohonka, P., Bilek, R., De Castro, J. J., Dahl, L., Filipsson Nystrom, H., Gaberscek, S., Garcia-Fuentes, E., & Gheorghiu, M. L. (2020). Standardized map of iodine status in Europe. *Thyroid*, 30(9), 1346-1354.
- Jackson, A. A., Dunn, R. L., Marchand, M. C., & Langley-Evans, S. C. (2002). Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clinical Science*, 103(6), 633-639.
- Jennings, A., MacGregor, A., Welch, A., Chowienzyk, P., Spector, T., & Cassidy, A. (2015). Amino Acid Intakes Are Inversely Associated with Arterial Stiffness and Central Blood Pressure in Women. *The Journal of nutrition*, 145(9), 2130-2138.
- Johnson, C. H., Ivanisevic, J., & Siuzdak, G. (2016). Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nature reviews Molecular cell biology*, 17(7), 451-459.

- Kalhan, S. C., & Assel, B. G. (1991). Protein metabolism in pregnancy. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*, 163-176.
- Kamal, L. A., Le Quan-Bui, K., & Meyer, P. (1984). Decreased uptake of 3H-serotonin and endogenous content of serotonin in blood platelets in hypertensive patients. *Hypertension*, 6(4), 568-573.
- Kang, J., Guo, X., Peng, H., Deng, Y., Lai, J., Tang, L., Aoieong, C., Tou, T., Tsai, T., & Liu, X. (2024). Metabolic implications of amino acid metabolites in chronic kidney disease progression: A metabolomics analysis using OPLS-DA and MBRole2. 0 database. *International Urology and Nephrology*, 56(3), 1173-1184.
- Kang, Y., Liu, R., Wu, J.-X., & Chen, L. (2019). Structural insights into the mechanism of human soluble guanylate cyclase. *Nature*, 574(7777), 206-210.
- Kara, A. E., Guney, G., Tokmak, A., & Ozaksit, G. (2019). The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *European Cytokine Network*, 30(1), 29-33.
- Karakus, S., & Dogan, H. O. (2024). Exploring altered free amino acids and metabolites: Insights into the metabolic landscape of preeclampsia. *Placenta*, 154, 18-27.
- Kelly, A., & Stanley, C. A. (2001). Disorders of glutamate metabolism. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 7(4), 287-295.
- Khammarnia, M., Ansari-Moghaddam, A., Kakhki, F. G., Clark, C. C. T., & Barahouei, F. B. (2024). Maternal macronutrient and energy intake during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 24(1), 478.
- Kho, J., Tian, X., Wong, W., Bertin, T., Jiang MM, Chen S, Jin Z, Shchelochkov OA, Burrage LC, R. A., Jiang H, A.-Z. R., Ma S, Z. P., Bissig KD, , Kim JJ, Devaraj S, Rodney GG, Erez A, Bryan NS, Nagamani SCS, & BH, L. (2018). Argininosuccinate Lyase Deficiency Causes an Endothelial-Dependent Form of Hypertension. *Am J Hum Genet.*(103(2)), 276-287. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.07.008>
- Kiely, M. E., McCarthy, E. K., & Hennessy, Á. (2021). Iron, iodine and vitamin D deficiencies during pregnancy: epidemiology, risk factors and developmental impacts. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(3), 290-302.
- Kim, B., Li, J., Jang, C., & Arany, Z. (2017). Glutamine fuels proliferation but not migration of endothelial cells. *The EMBO journal*, 36(16), 2321-2333.
- Köse, M. R., Bora Başara, B., Güler, C., Soyutun Çağlar, İ., Özdemir, T., Aygün, A., Uzun, S., Yentür, G., Pekerçli, A., & Birge Kayış, B. (2017). TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016. *Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. TC Sağlık Bakanlığı. Ankara.*
- Kremenski, I., Borisov, I., Barov, D., & Katsulov, A. (1990). The plasma amino acid profile of women with a normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 29(6), 5-9.

- Kuutti-Savolainen, E.-R., Ylöstalo, P., Järvinen, P., & Jouppila, P. (1979). Amino acid composition of amniotic fluid, maternal and umbilical vein serum in intrahepatic cholestasis of pregnancy, pre-eclampsia and rhesus incompatibility. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*, 9(4), 223-229.
- Laresgoiti-Servitje, E. (2013). A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of leukocyte biology*, 94(2), 247-257.
- Laskowska, M., Leszczyńska-Gorzelak, B., Laskowska, K., & Oleszczuk, J. (2006). Evaluation of maternal and umbilical serum TNF α levels in preeclamptic pregnancies in the intrauterine normal and growth-restricted fetus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 19(6), 347-351.
- Li, J., Sun, J., & Lu, H. (1996). Determination of serum free amino acids and ammonia in pregnant women with severe pregnancy induced hypertension. *Zhonghua fu Chan ke za zhi*, 31(8), 468-470.
- Li, S.-n., Liu, Y.-h., Luo, Z.-y., Cui, Y.-f., Cao, Y., Fu, W.-j., Dou, W.-f., Duan, D.-d., Zhao, X.-l., & Chen, Y.-m. (2021). The association between dietary fatty acid intake and the risk of developing preeclampsia: a matched case-control study. *Scientific reports*, 11(1), 4048.
- Liu, G., Deng, W., Cui, W., Xie, Q., Zhao, G., Wu, X., Dai, L., Chen, D., & Yu, B. (2020). Analysis of amino acid and acyl carnitine profiles in maternal and fetal serum from preeclampsia patients. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(16), 2743-2750.
- Liu, J.-X., Chen, D., Li, M.-X., & Hua, Y. (2019). Increased serum iron levels in pregnant women with preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 39(1), 11-16.
- Liu, Y.-h., Zheng, L., Cheng, C., Li, S.-n., Shivappa, N., Hebert, J. R., Fu, W.-j., Zhao, X.-l., Cao, Y., & Dou, W.-f. (2023). Dietary inflammatory index, inflammation biomarkers and preeclampsia risk: a hospital-based case-control study. *British journal of nutrition*, 129(9), 1528-1536.
- Lobos, P., & Regulska-Ilow, B. (2021). Link between methyl nutrients and the DNA methylation process in the course of selected diseases in adults. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 72(2), 123-136.
- López-Quesada, E., Vilaseca, M.-A., Artuch, R., Gómez, E., & Lailla, J. M. (2003). Homocysteine and other plasma amino acids in preeclampsia and in pregnancies without complications. *Clinical biochemistry*, 36(3), 185-192.
- Ma, S., Bo, Y., Zhao, X., Cao, Y., Duan, D., Dou, W., Fu, W., Zeng, F., Lyu, Q., & Liu, Y. (2022). One-carbon metabolism-related nutrients intake is associated with lower risk of preeclampsia in pregnant women: a matched case-control study. *Nutrition Research*, 107, 218-227.
- Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., Kenny, L. C., McCarthy, F., Myers, J., & Poon, L. C. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 27, 148-169.

- Mahbub, M., Yamaguchi, N., Hase, R., Takahashi, H., Ishimaru, Y., Watanabe, R., Saito, H., Shimokawa, J., Yamamoto, H., & Kikuchi, S. (2020). Plasma branched-chain and aromatic amino acids in relation to hypertension. *Nutrients*, 12(12), 3791.
- Mann, G., Mora, S., Madu, G., & Adegoke, O. A. (2021). Branched-chain amino acids: catabolism in skeletal muscle and implications for muscle and whole-body metabolism. *Frontiers in physiology*, 12, 702826.
- McCullough, L. E., Miller, E. E., Calderwood, L. E., Shivappa, N., Steck, S. E., Forman, M. R., A. Mendez, M., Maguire, R., Fuemmeler, B. F., & Kollins, S. H. (2017). Maternal inflammatory diet and adverse pregnancy outcomes: Circulating cytokines and genomic imprinting as potential regulators? *Epigenetics*, 12(8), 688-697.
- McRae, M. P. (2016). Therapeutic benefits of L-arginine: an umbrella review of meta-analyses. *Journal of chiropractic medicine*, 15(3), 184-189.
- Miller, D., Motomura, K., Galaz, J., Gershater, M., Lee, E. D., Romero, R., & Gomez-Lopez, N. (2022). Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of leukocyte biology*, 111(1), 237-260.
- Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Gaeini, Z., & Azizi, F. (2021). Habitual intake of dietary L-arginine in relation to risk of type 2 diabetes: a prospective study. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 113.
- Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: an overview of recent evidence. *Nutrients*, 11(2), 443.
- Nascimento, E. d., Menezes, H. C., Resende, R. R., Goulart, V. A., & Cardeal, Z. L. (2019). Determination of amino acids in plasma samples of preeclampsia patients by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 30, 2136-2143.
- Németh, B., Murányi, E., Hegyi, P., Mátrai, P., Szakács, Z., Varjú, P., Hamvas, S., Tinusz, B., Budán, F., & Czimmer, J. (2018). Asymmetric dimethylarginine levels in preeclampsia—Systematic review and meta-analysis. *Placenta*, 69, 57-63.
- Nennstiel, U., Genzel-Boroviczeny, O., Odenwald, B., Ensenaer, R., Rossi, R., Hoffmann, G. F., Schäfer-Graf, U., Blankenstein, O., Streffing, J., & GPP, J. H. (2019). Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose. In: AWMF-Leitlinien-Register.
- Ottosson, F., Smith, E., Melander, O., & Fernandez, C. (2018). Altered asparagine and glutamate homeostasis precede coronary artery disease and type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(8), 3060-3069.
- Öztağ, M., & Güneş, F. E. (2022). Validation of a food frequency questionnaire for assessing total antioxidant status. *Clinical Nutrition ESPEN*, 48, 351-355.

- Ozturk, E., Balat, O., Acilmis, Y. G., Ozcan, C., Pence, S., & Erel, Ö. (2011). Measurement of the placental total antioxidant status in preeclamptic women using a novel automated method. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 37(4), 337-342.
- Palacios, C., Trak-Fellermeier, M. A., Martinez, R. X., Lopez-Perez, L., Lips, P., Salisi, J. A., John, J. C., Peña-Rosas, J. P., Pregnancy, C., & Group, C. (1996). Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(10).
- Park, S., Park, J. Y., Lee, J. H., & Kim, S.-H. (2015). Plasma levels of lysine, tyrosine, and valine during pregnancy are independent risk factors of insulin resistance and gestational diabetes. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(2), 64-70.
- Pasricha, S.-R., Tye-Din, J., Muckenthaler, M. U., & Swinkels, D. W. (2021). Iron deficiency. *The lancet*, 397(10270), 233-248.
- Pavão, M. L., Ferin, R., Lima, A., & Baptista, J. (2022). Cysteine and related aminothiols in cardiovascular disease, obesity and insulin resistance. *Advances in Clinical Chemistry*, 109, 75-127.
- Pavlova, N. N., Hui, S., Ghergurovich, J. M., Fan, J., Intlekofer, A. M., White, R. M., Rabinowitz, J. D., Thompson, C. B., & Zhang, J. (2018). As extracellular glutamine levels decline, asparagine becomes an essential amino acid. *Cell metabolism*, 27(2), 428-438. e425.
- Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & Committee, B. (2020). UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*.
- Perry, A., Stephanou, A., & Rayman, M. P. (2022). Dietary factors that affect the risk of pre-eclampsia. *BMJ nutrition, prevention & health*, 5(1), 118.
- Pettersson, A., Hedner, T., & Milsom, I. (1998). Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 77(8), 808-813.
- Phillips, J. A. (2021). Dietary guidelines for Americans, 2020–2025. *Workplace health & safety*, 69(8), 395-395.
- Pittara, T., Vyrides, A., Lamnisis, D., & Giannakou, K. (2021). Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: An umbrella review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(9), 1421-1430.
- Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., McAuliffe, F., da Silva Costa, F., Von Dadelszen, P., & McIntyre, H. D. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 145(Suppl 1), 1.
- Possomato-Vieira, J. S., & Khalil, R. A. (2016). Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. In *Advances in pharmacology* (Vol. 77, pp. 361-431). Elsevier.

- Prameswari, N., Irwinda, R., Wibowo, N., & Saroyo, Y. B. (2022). Maternal Amino Acid Status in Severe Preeclampsia: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 14(5), 1019.
- Prokopenko, V., Yarygina, E., Bokhan, N., & Ivanova, S. (2016). Use of carnosine for oxidative stress reduction in different pathologies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Rahemi, M. H., Zhang, Y., Li, Z., Guan, D., Li, D., Fu, H., Yu, J., Lu, J., Wang, C., & Feng, R. (2024). The inverse associations of glycine and histidine in diet with hyperlipidemia and hypertension. *Nutrition journal*, 23(1), 98.
- Rahimzadeh, M., Norouzian, M., Arabpour, F., & Naderi, N. (2016). Regulatory T-cells and preeclampsia: an overview of literature. *Expert review of clinical immunology*, 12(2), 209-227.
- Rakicioglu, N., Tek, N., Ayaz, A., & Pekcan, A. (2012). Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar.
- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research*, 124(7), 1094-1112.
- Roberts, J. M. (2024). Preeclampsia epidemiology (ies) and pathophysiology (ies). *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 102480.
- Roberts, J. M., Rich-Edwards, J. W., McElrath, T. F., Garmire, L., Myatt, L., & Collaboration, G. P. (2021). Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*, 77(5), 1430-1441.
- Robin, S., Maupoil, V., Groubatch, F., Laurant, P., Jacqueson, A., & Berthelot, A. (2003). Effect of a methionine-supplemented diet on the blood pressure of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *British journal of nutrition*, 89(4), 539-548.
- Ruiz-Canela, M., Toledo, E., Clish, C. B., Hruby, A., Liang, L., Salas-Salvado, J., Razquin, C., Corella, D., Estruch, R., & Ros, E. (2016). Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial. *Clinical chemistry*, 62(4), 582-592.
- Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-Medina, C. E., & Lopez, M. (2014). Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology*, 5, 372.
- Sangkhae, V., Fisher, A. L., Ganz, T., & Nemeth, E. (2023). Iron homeostasis during pregnancy: maternal, placental, and fetal regulatory mechanisms. *Annual review of nutrition*, 43(1), 279-300.
- Sen, S., Rifas-Shiman, S. L., Shivappa, N., Wirth, M. D., Hébert, J. R., Gold, D. R., Gillman, M. W., & Oken, E. (2016). Dietary inflammatory potential during pregnancy is associated with lower fetal growth and breastfeeding failure: results from project viva123. *The Journal of nutrition*, 146(4), 728-736.
- Serrano, N. C., Guio, E., Becerra-Bayona, S. M., Quintero-Lesmes, D. C., Bautista-Niño, P. K., Colmenares-Mejía, C., Pérez, M. C., Luna, M. L., Díaz, L. A., & Ortiz, R. (2020). C-reactive

- protein, interleukin-6 and pre-eclampsia: large-scale evidence from the GenPE case-control study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 80(5), 381-387.
- Sheikhi, M., Sharifi-Zahabi, E., & Paknahad, Z. (2017). Dietary antioxidant capacity and its association with preeclampsia. *Clinical nutrition research*, 6(1), 47-54.
- Shin, D., Hur, J., Cho, E.-H., Chung, H.-K., Shivappa, N., Wirth, M. D., Hébert, J. R., & Lee, K. W. (2017). Pre-pregnancy body mass index is associated with dietary inflammatory index and C-reactive protein concentrations during pregnancy. *Nutrients*, 9(4), 351.
- Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., & Hébert, J. R. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public health nutrition*, 17(8), 1689-1696.
- Sim, W.-C., Han, I., Lee, W., Choi, Y.-J., Lee, K.-Y., Kim, D. G., Jung, S.-H., Oh, S.-H., & Lee, B.-H. (2016). Inhibition of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and endothelial cell damage by l-serine and glycine. *Toxicology in Vitro*, 34, 138-145.
- Siomkajło, M., Rybka, J., Mierzczała-Pasierb, M., Gamian, A., Stankiewicz-Olczyk, J., Bolanowski, M., & Daroszewski, J. (2017). Specific plasma amino acid disturbances associated with metabolic syndrome. *Endocrine*, 58(3), 553-562.
- Stamler, J., Brown, I. J., Daviglus, M. L., Chan, Q., Kesteloot, H., Ueshima, H., Zhao, L., & Elliott, P. (2009). Glutamic acid, the main dietary amino acid, and blood pressure: the INTERMAP Study (International Collaborative Study of Macronutrients, Micronutrients and Blood Pressure). *Circulation*, 120(3), 221-228.
- Sved, A. F., Fernstrom, J. D., & Wurtman, R. J. (1979). Tyrosine administration reduces blood pressure and enhances brain norepinephrine release in spontaneously hypertensive rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(7), 3511-3514.
- Syed, H., Slayman, T., & Thoma, K. D. (2021). ACOG committee opinion no. 804: Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstetrics & Gynecology*, 137(2), 375-376.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Gebelere D Vitamini Destek Programı, (2011). <http://www.saglik.gov.tr>
- Tabung, F. K., Steck, S. E., Zhang, J., Ma, Y., Liese, A. D., Agalliu, I., Hingle, M., Hou, L., Hurley, T. G., & Jiao, L. (2015). Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Annals of epidemiology*, 25(6), 398-405.
- TBSA. (2019). T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. In: Sağlık Bakanlığı Yayınları Ankara.
- TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Gebelerde Demir Destek Programı Uygulaması Genelgesi. 2007. Erişim Adresi: <https://www.saglik.gov.tr/TR-11100/gebelerde-demir-destek-programi-uygulamasi-genelgesi-2007--6.html#:~:text=Demir%20destegi%20uygulamasi%3B%20Ek%2D2,uygun%20demir%20preparati%20kullanilarak%20yapilacaktır>.

- Tenório, M. B., Ferreira, R. C., Moura, F. A., Bueno, N. B., de Oliveira, A. C. M., & Goulart, M. O. F. (2019). Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 8238727.
- Terán, Y., Ponce, O., Betancourt, L., Hernández, L., & Rada, P. (2012). Amino acid profile of plasma and cerebrospinal fluid in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2(4), 416-422.
- Teymoori, F., Asghari, G., Farhadnejad, H., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2019). Do dietary amino acid ratios predict risk of incident hypertension among adults? *International journal of food sciences and nutrition*, 70(4), 387-395.
- Teymoori, F., Asghari, G., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2017). Dietary amino acids and incidence of hypertension: A principle component analysis approach. *Scientific reports*, 7(1), 16838.
- Thompson, F. E., & Subar, A. F. (2017). Dietary assessment methodology. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*, 5-48.
- Torres-Torres, J., Espino-y-Sosa, S., Martinez-Portilla, R., Borboa-Olivares, H., Estrada-Gutierrez, G., Acevedo-Gallegos, S., Ruiz-Ramirez, E., Velasco-Espin, M., Cerda-Flores, P., & Ramirez-Gonzalez, A. (2024). A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7569.
- Trifonova, O. P., Maslov, D. L., Balashova, E. E., & Lokhov, P. G. (2021). Mass spectrometry-based metabolomics diagnostics—myth or reality? *Expert Review of Proteomics*, 18(1), 7-12.
- TÜBER. (2022). T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme Rehberi, Yayın No: 1031, Ankara.
- Tuttle, K. R., Milton, J. E., Packard, D. P., Shuler, L. A., & Short, R. A. (2012). Dietary amino acids and blood pressure: a cohort study of patients with cardiovascular disease. *American journal of kidney diseases*, 59(6), 803-809.
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. (2021). *Dietary guidelines for Americans, 2020–2025: understanding the scientific process, guidelines, and key recommendations*. Retrieved 6 from
- Unterluggauer, H., Mazurek, S., Lener, B., Hütter, E., Eigenbrodt, E., Zwerschke, W., & Jansen-Dürr, P. (2008). Premature senescence of human endothelial cells induced by inhibition of glutaminase. *Biogerontology*, 9, 247-259.
- Van Doorn, R., Mukhtarova, N., Flyke, I. P., Lasarev, M., Kim, K., Hennekens, C. H., & Hoppe, K. K. (2021). Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16(3), e0247782.
- Van Guldener, C., Nanayakkara, P. W., & Stehouwer, C. D. (2003). Homocysteine and blood pressure. *Current hypertension reports*, 5(1), 26-31.
- Vasdev, S., Singal, P., & Gill, V. (2009). The antihypertensive effect of cysteine. *International Journal of Angiology*, 18(01), 07-21.

- Wang, W., Wu, Z., Dai, Z., Yang, Y., Wang, J., & Wu, G. (2013). Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids*, 45(3), 463-477.
- Wang, Y., Ssengonzi, R., Townley-Tilson, W. D., Kayashima, Y., Maeda-Smithies, N., & Li, F. (2024). The Roles of Obesity and ASB4 in Preeclampsia Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 9017.
- Watanabe, K., Nagao, M., Toh, R., Irino, Y., Shinohara, M., Iino, T., Yoshikawa, S., Tanaka, H., Satomi-Kobayashi, S., & Ishida, T. (2021). Critical role of glutamine metabolism in cardiomyocytes under oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 534, 687-693.
- Watts, S. W., Morrison, S. F., Davis, R. P., & Barman, S. M. (2012). Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacological reviews*, 64(2), 359-388.
- Webster, K., Fishburn, S., Maresh, M., Findlay, S. C., & Chappell, L. C. (2019). Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *Bmj*, 366.
- WHO. (2007). *World Health Organization Protein and amino acid requirements in human nutrition* (Vol. 935). World Health Organization.
- WHO. (2016). World Health Organization recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. In *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience* (pp. 152-152).
- WHO. (2024). World Health Organization, Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle. *Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle*.
- Wijdeveld, L. F., Collinet, A. C., Huiskes, F. G., & Brundel, B. J. (2024). Metabolomics in atrial fibrillation-A review and meta-analysis of blood, tissue and animal models. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*.
- Wu, G., Bazer, F. W., Satterfield, M. C., Li, X., Wang, X., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., Dai, Z., Wang, J., & Wu, Z. (2013). Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. *Amino Acids*, 45, 241-256.
- Wu, G., Meininger, C. J., McNeal, C. J., Bazer, F. W., & Rhoads, J. M. (2021). Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. In *Amino acids in nutrition and health* (pp. 167-187). Springer.
- Wu, G., Meininger, C. J., McNeal, C. J., Bazer, F. W., & Rhoads, J. M. (2021). Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. In *Amino acids in nutrition and health* (pp. 167-187). Springer.
- Xu, H., Shatenstein, B., Luo, Z.-C., Wei, S., & Fraser, W. (2009). Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutrition reviews*, 67(11), 639-657.

- Xuan, C., Tian, Q.-W., Li, H., Zhang, B.-B., He, G.-W., & Lun, L.-M. (2016). Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants. *European journal of preventive cardiology*, 23(5), 502-510.
- Yamaguchi, N., Mahbub, M., Takahashi, H., Hase, R., Ishimaru, Y., Sunagawa, H., Amano, H., Kobayashi-Miura, M., Kanda, H., & Fujita, Y. (2017). Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population. *Environmental health and preventive medicine*, 22(1), 35.
- Yamori, Y., Fujiwara, M., Horie, R., & Lovenberg, W. (1980). The hypotensive effect of centrally administered tyrosine. *European Journal of Pharmacology*, 68(2), 201-204.
- Yang, M., Wang, M., & Li, N. (2024). Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 309(5), 1815-1823.
- Yao, M., Xiao, Y., Yang, Z., Ge, W., Liang, F., Teng, H., Gu, Y., & Yin, J. (2022). Identification of biomarkers for preeclampsia based on metabolomics. *Clinical Epidemiology*, 337-360.
- Yılmaz, Z. V., Akkaş, E., Türkmen, G. G., Kara, Ö., Yücel, A., & Uygur, D. (2017). Dietary sodium and potassium intake were associated with hypertension, kidney damage and adverse perinatal outcome in pregnant women with preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 36(1), 77-83.
- Yin, J., Ren, W., Yang, G., Duan, J., Huang, X., Fang, R., Li, C., Li, T., Yin, Y., & Hou, Y. (2016). l-Cysteine metabolism and its nutritional implications. *Molecular nutrition & food research*, 60(1), 134-146.
- Yuan, D., Chu, J., Lin, H., Zhu, G., Qian, J., Yu, Y., Yao, T., Ping, F., Chen, F., & Liu, X. (2023). Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 1109445.
- Yuan, J., Wang, X., Xie, Y., Wang, Y., Dong, L., Li, H., & Zhu, T. (2017). Circulating asymmetric dimethylarginine and the risk of preeclampsia: a meta-analysis based on 1338 participants. *Oncotarget*, 8(27), 43944.
- Yuan, X., Cai, L., Hu, F., Xie, L., Chen, X., Wu, J., & Li, Q. (2022). Evaluation of the predictive values of elevated serum l-homoarginine and dimethylarginines in preeclampsia. *Amino Acids*, 54(8), 1215-1227.
- Zhang, M., & Wu, H. (2022). Serum Microelements, Amino Acids and Acyl Carnitines Levels in Pregnancies Complicated with Preeclampsia: A Prospective Study. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 49(5), 121.
- Zhenyukh, O., Civantos, E., Ruiz-Ortega, M., Sánchez, M. S., Vazquez, C., Peiro, C., Egido, J., & Mas, S. (2017). High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 104, 165-177.

Zhou, Y.-F., Ye, Y.-X., Chen, J.-X., Zhang, Y.-B., Wang, Y., Lu, Q., Geng, T., Liu, G., & Pan, A. (2024). Circulating metabolic biomarkers and risk of new-onset hypertension: findings from the UK Biobank. *Journal of Hypertension*, 42(6), 1066-1074.



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-5666 No’lu çalışma

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Fizyopatoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığından; Prof. Dr. Nuray YAZIHAN’ın sorumlu araştırmacısı olduğu “Preeklampsili Gebelerde Diyet Enflamatuvar/Oksidatif İndeksinin Maternal Enflamatuvar ve Oksidatif Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi” konulu çalışma önemli değişiklik talebi ile incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

22/11/2023



Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

Ek-2. Etik Kurul Kararı

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 NOLU TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) BAŞKANLIĞI	
Sayı : TABED 2-24 - 674	
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Preeklampsia Tanılı Gebelerde Maternal Diyetteki Aminoasit Alımının Maternal Serum ve İdrardaki Aminoasit Profili İle İlişkisinin İncelenmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.	
25/12/2024 	
Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara	

Ek-3. Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

-Çalışmanın Adı: "Preeklampsili gebelerde diyet enflamatuvar/oksidatif indeksinin maternal enflamatuvar ve oksidatif parametrelerle ilişkisinin incelenmesi",

Çalışmanın amacı preeklampside diyet aminoasit ve antioksidan alımları ile diyet inflamatuvar indekslerinin maternal aminoasit ve enflamatuvar/oksidatif parametrelerle ilişkisini incelemek ve bilimsel literatüre güncel verilerle katkı sağlamaktır.

-Araştırma sonucunda elde edilen bilgilerle gönüllü katılımcıya herhangi bir ilaç tedavisi ya da girişimsel işlem uygulanmayacaktır. Araştırmanın herhangi bir aşamasında gönüllüler mazaret bildirmeden, herhangi bir ceza ve yaptırım uygulanmaksızın, gerekçe göstererek ya da göstermeyerek araştırmaya katılmaktan vazgeçebilirler. Araştırma sonucu ile ilgili yayınlarda gönüllülerin kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Araştırma devam ederken araştırma konusu ve uygulamaları ile ilgili gönüllülerin katılım isteğini etkileyebilecek bir durum gelişirse, gönüllüler bu durumla ilgili bilgilendirilecektir. Araştırmada görev alanlar, etik kurul üyeleri ve kurum sağlık personeli gönüllülerin orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecektir. Mevzuat gereği gönüllünün kimliği ile ilgili kayıtlar gizli tutulacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde hastalara gerekli tıbbi müdahale yapılacak ve bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak hastalar parasal bir yük altına girmeyecektir. Gönüllüler, araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi istenmedik zararlı bir etkinin oluşması durumunda daha fazla bilgi almak için no'lu telefondan ulaşabilirler.

-Gönüllülerden doldurmaları istenen hasta takip bilgi formu dışında ekstra tetkik olarak maternal kanda IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN gama ve TNF- α 'nın (tümör nekroz faktörü), TAS, TOS ve aminoasit düzeylerine (rutin gebelik haftasına uygun tetkikler ve obstetrik usghariç) bakılacaktır.

-Gönüllünün araştırmaya katılımını isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

-Araştırma için gerekli kan numunesi, klinikte yatarak tedavi görmekte olan gönüllülerden rutin kan tetkikleri için kan numunesi alımıyla aynı anda ve aynı işlemle alınmaktadır.

- Çalışmaya katılan gönüllüye herhangi bir ödeme yapılmayacak, gönüllüden de herhangi bir maddi katkı istenmeyecektir.

- Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebileceklerdir. Yazılı

Ek-3. Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü söz konusu erişime izin vermiş olur.

- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

-Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

-Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Eğitime katkıya onay: Bu çalışma süresince toplanan veriler, yalnızca akademik araştırma amacı ile kullanılacak ve yalnızca ulusal/uluslararası akademik toplantılarda ve/veya yayınlarda kullanılacaktır.

- Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün
Adı/Soyadı:
Tarih:
İmza:

Tamık:
Adı/Soyadı:
Tarih:
İmza

Araştırmacı
Adı/Soyadı: Dyt.İclal GEZER
Tarih:
İmza:

Araştırmacı
Adı/Soyadı:Dr.Ayşe BAŞTEMUR
Tarih:
İmza:

Ek-4. Kurum İzin Yazısı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜNE

ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinler Arası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalı doktora öğrencisi İclal Sena Gezer'in, Prof. Dr. Nuray Yazıhan danışmanlığında **"Preeklampsili gebelerde diyet enflamatuvar/oksidatif indeksinin materyal enflamatuvar/oksidatif parametrelerle ilişkisinin incelenmesi"** başlıklı teziyle ilgili çalışmamın Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Perinatoloji bölümünde yürütülmesi uygundur, Gereğini ve bilgilerini saygılarımla arz ederim...

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Perinatoloji Kliniği

Şef ve İdari Sorumlusu

Prof. Dr. Dilek Şahin

Ek-5. Veri Toplama Araçları

24 SAATLİK GERİYE DÖNÜK BESİN TÜKETİM KAYDI

Hafta içi:

Hafta Sonu:

ÖĞÜN	Besin veya Yemek Adı	Hazırlanırken Kullanılan Malzemeler	Miktar		Artık (%)	Net Miktar (g)
			Ölçü	Ağırlık (g)		
Sabah						
Kuşluk (Ara)						
Öğle						
İkinci (Ara)						
Akşam						
Gece (Ara)						

Su miktarı:..... (mL)
Çay miktarı:..... (mL)
Türk kahvesi miktarı:..... (mL)
Granül kahve miktarı:..... (mL)
Diğer sıvı miktarı:..... (mL)

Toplam sıvı miktarı: (mL)

ÖZGEÇMİŞ

