

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Füsün VAROL

**GEBELİK HİPERTANSİYONUNDA ENDOTEL
KORUYUCU GEN İFADESİNİN (GEN ÜRÜNÜ
PROTEİNLERİN) İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Renginar UZUNOĞLU

EDİRNE-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, meslek deneyimi ve ahlakı ile yetişmemde çok büyük paya sahip ve tez çalışmamadaki desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Füsün VAROL ve mesleki katkılarından, öğretilerinden dolayı desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. N. Cenk SAYIN, Prof. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN, Prof. Dr. Koray ELTER ve Yrd. Doç. Dr. Vedat UĞUREL'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanımda olan ve dostluğunu esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEBELİK VE HİPERTANSİYON	3
PREEKLAMPSİ.....	5
ANGİOGENETİK FAKTÖRLER.....	17
APOPTOZ ÖNLEYİCİ GEN	21
HEM OKSİJENAZ ENZİM SİSTEMİ.....	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	51
ÖZET.....	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynecologists
Bcl	: B Cell Leukomia
COX	: Cyclooxygenase
ET-1	: Endothelin-1
Flt	: Fms Like Tyrosine Kinase
HELLP	: Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets
HO	: Hem oksijenaz
IL	: Interleukin
IUGR	: Intra Uterine Growth Retardation
PIGF	: Placental Growth Factor
sFlt	: Soluble Fms Like Tyrosine Kinase
sVEGFR-1	: Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR-1	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin hipertansiyona nasıl neden olduğu veya durumu nasıl kötüleştirdiği yıllardır yapılan yoğun çalışmalara rağmen hala çözüm beklemektedir. Bu nedenle hipertansif hastalıklar obstetrideki en önemli çözülmemiş problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Preeklampsinin patofizyolojisi net olmadığı gibi ideal bir tarama testi yoktur. Preeklampside bu aşamada birçok biobelirteç araştırma konusu olmuştur. Bu nedenle biobelirteçlerin tanımlanması, erken tanı ve preeklampsi yönetimin daha efektif olması açısından önemlidir.

Preeklampsi patogenezinde rol oynadıkları varsayılan ve erken tanıda biobelirteç olarak kullanılması araştırma konusu olan faktörler üç gruba ayrılır;

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PlGF), Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1 (VEGFR-1), endostatin, endoglin gibi angiogenezisde rol alan faktörler; invazif trofoblastların VEGF, PlGF ve onların reseptörlerini ürettiklerinin ortaya konması ile birlikte hastalığın patofizyolojisinde angiogenik faktörlerin rolü üzerinde durulmuştur. Bu faktörler, preeklampside iyi tanımlanmış bir olayı, endotelial hücrelerin aktivasyonunu başlatabilirler. Bu faktörler arasında VEGF ve onun doğal bir antagonisti olan Flt-1 arasındaki denge ve bunların preeklampitik gebelerde gösterdikleri değişiklikler birçok araştırmacının dikkatini çekmiş; bir halk sağlığı sorunu olan preeklampsinin etyopatogenezinin ortaya koymada yararlı olabilecekleri vurgulanmıştır (1).

Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), doğal öldürücü hücreler gibi immunolojik faktörler ikinci grubu oluştururken, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) oksidaz, apoptozis gen ürünleri gibi oksidatif stress faktörler üçüncü grubu oluşturmaktadır. Normal (komplikasyonsuz bir gebeliğin) plasentadaki apoptozis, trofoblastlardaki programlı hücre ölümünü düzenleyen çevresel ve genetik nedenler hakkında çok az şey biliniyordu. 1997'de Smith ve ark. (2) tarafından yapılan bir çalışmaya göre üçüncü trimesterdeki apoptozis insidansının ikinci trimestre göre daha fazla olduğunun saptanması ile plasental apoptozisin normal gelişimsel sürecin bir parçası olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) ve erken membran rüptürü gibi komplikasyonlu gebeliklerde de artmış apoptozis saptanması dikkatleri plasenta ve plasentadaki anti-apoptotik ve apoptotik mekanizmalar üzerine çekmiştir.

Hem oksijenaz-1 (HO-1) geni reaktif oksijen türlerinin de dahil olduğu hücresel oksidatif stres oluşturan ajanlar ve kimyasallar tarafından güçlü bir şekilde indüklenir. Bu nedenle strese yanıt veren gen olarak bilinir. Anti-oksidan, anti-inflamatuar ve sitoprotektif özellikteki protein üretiminden sorumludur (3,4).

Bu çalışmada, erken-geç başlangıçlı preeklampsi ayırımında ve şiddeti belirlemede anti-anjiogenetik faktör: VEGFR-1, anti-oksidatif gen ifade ürünü: HO-1 proteinin ve anti-apoptozis gen ifade ürünü: B hücreli lösemi-2 (Bcl-2) proteinlerinin biobelirteç olarak kullanılacak kadar anlamlı fark oluşturup, oluşturmadığını ve aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine “National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000” gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (5):

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

Gestasyonel Hipertansiyon

Önceden gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya geçici hipertansiyon olarak adlandırılıyordu. Gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı ancak doğumdan sonra mümkün olur.

Preeklampsinin baş ağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulguları eşlik edebilir. Bu bulgular eşlik ederse hastada preeklampsi gelişme riski daha yüksektir (6).

Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için;

- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması
- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
- Postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (6).

Kronik hipertansiyon genellikle multigravid, obez, 30 yaş üstü, diğer organ patolojileri (diabet, renal hastalık, sistemik lupus eritematozus) olan hastalarda sıktır. Etiyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın büyük bir kısmında hipertansiyon sebebi bilinmemektedir (esansiyel hipertansiyon). Hipertansiyonda güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olur ve önemli bir morbidite nedenidir (6). Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (6).

Eğer hasta 20. gebelik haftasına kadar görülmemişse kronik hipertansiyon tanısı koymak zorlaşır. Kan basıncı gebelikte özellikle 2.trimester ve 3.trimester başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayırımı yapılamaz. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir.

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperempoze preeklampsi görülür. Ayrıca bu hastalarda plasenta dekolmanı riski de belirgin olarak artmıştır (7). Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyredir. Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen hastalarda fetal gelişme geriliği insidansı daha fazladır (6).

Eklampsi

Preeklampsik kadında yeni başlamış grand mal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır (8). Doğumdan 48-72 saat sonra hastada ilk defa görülen grand mal

konvulsiyonda tanı büyük olasılıkla eklampsidir. Konvulsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır. Önceki iki dekatta görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasındadır (6).

Eklampside konvulsiyonlar tonik- klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvulsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliplarlarda görülmesine rağmen postpartum 10. güne kadar görülebilir (6).

Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Mattar ve Sibai (6), 399 eklamptik hastayı değerlendirmiş ve major komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defekt, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir (6).

PREEKLAMPSİ

Tanım ve Önemi

Daha önce kan basıncı değeri normal olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi ile birlikte, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein atılımı gözlenmesi olarak tanımlanmıştır (9).

Preeklamps, obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir (10,11). Perinatal olumsuz sonuçlar prematüre doğum, IUGR, düşük doğum ağırlığı nedeniyle gözlenir (12). Preeklampsie bağlı maternal morbidite oranı 1.5/100.000 canlı doğumdur. Maternal mortalite, serebrovasküler olay, HELLP sendromu, renal ve hepatik yetmezlik gibi preeklampsinin ciddi komplikasyonlarına bağlıdır (13).

Bunun da ötesinde gebeliğinde preeklamps hastalığına yakalanan bir kadında son yıllarda patogeneizde önemli rol oynadığı saptanmış olan endotelyal disfonksiyonun gebelik sonrası dönemde de devam ettiği ve preeklampsinin yaşamın ileriki zamanlarında metabolik sendromun çeşitli komponentleri ve sonuçları için predispozan olduğuna dair kayda değer kanıtlar vardır (12,14).

Epidemiyoloji

Preeklamps genel olarak genç nullipar hastalığı olarak bilinir. Çeşitli çalışmalarda ırksal ve bölgesel farklılıklar saptanmış olmasına rağmen preeklamps tüm gebeliklerin

yaklaşık % 5-7'sinde gözlenir (12,15). Hastalığın insidansını etkileyen pek çok risk faktörü vardır.

Preeklampsi Risk Faktörleri

- 1- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
- 2- Nulliparite
- 3- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
- 4- Çoğul gebelik
- 5- Kronik hipertansiyon
- 6- Kronik renal hastalık
- 7- Genetik (anne ve/veya kızkardeşte preeklampsi öyküsü varsa, risk artar.)
- 8- Diabetes mellitus
- 9- Antifosfolipid sendromu
- 10- Nonimmün hidrops fetalis
- 11- Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (16).

Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampside muhtemel vazospazm, iskemi ve endotelial disfonksiyon sonucunda organ ve sistemlerde bazı değişiklikler olmaktadır.

Normal gebelikte uterin damarlar gebeliğin devamı için uterin kan akımında kantitatif bir artışı sağlamaya yönelik bir takım fizyolojik değişikliklere uğrarlar. Spiral arterlerin hem desidual hem de myometrial kısımları ve radial arterlerin distal kısımları bu fizyolojik değişikliklerden etkilenir. Bu fizyolojik değişim esnasında sitotrofoblastik hücreler maternal damarların lümenine göç ederler ve uteroplental kapillerler birbirleriyle buluşur.

Sitotrofoblastların istilası damar duvarında dezorganizasyona, muskularis tabakasının kaybolmasına ve lamina elastika internanın ayrılmasına yol açar. Bu süreç iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşama 6-8. gebelik haftasında başlar, yaklaşık 10-12. haftada tamamlanır ve spiral arterlerin desidual segmentlerini kapsar. İkinci aşama ise 12. gebelik haftası civarında başlar, yaklaşık 16-18. hafta civarında tamamlanır ve spiral arterlerin myometrial segmentlerini kapsamaktadır (17). Bunun sonucunda 15-20 mikron olan spiral arterlerin çapları 300-500 mikrona çıkmakta, spiral arterler düşük dirençli, yüksek akımlı damarlara dönüşmektedir (18-20). Preeklampside ise trofoblastik invazyon sadece desidual segmentte meydana gelmektedir. Myometrial damar invazyonunun yetersizliği nedeniyle uteroplental

akım, gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki ihtiyacı karşılayamamakta ve komplikasyonlar gelişmektedir (21,22).

Kardiyak atım normal gebeliğin birinci trimestrında artar ve gebelik öncesi seviyesinin %30-50 daha fazlasına ulaşır. Bu artış preeklampsili hastalarda daha belirgindir. Normal gebelikte vasküler total periferik rezistans %25 azalır, ancak preeklampside vasküler total periferik rezistans artar. Preeklampside anjiyotensin-2, katekolamin, vazopressin gibi basınç yaratan hormonlara artmış vasküler yanıt vardır. Ayrıca preeklampside plasenta, amnion sıvısı ve plazmada IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α ve neopterin seviyeleri artmıştır (23,24). Normal gebelikte prostasiklin yönünde hassas dengede olacak şekilde prostasiklin ve tromboksan A-2 artar; ancak preeklampside ise, tromboksan A-2 nin prostasikline oranı artmıştır. Normal gebelikte ikinci trimester sonunda total kan hacmi %50 artar. Gestasyonel hipertansiyonda ise kan hacmindeki genişleme normal gebeliğe oranla %16 azalmıştır. Preeklampside görülen endotel hasarı, mikroanjiyopatik hemolize trombositopeni, anemi, alyuvarların fragmentasyonuna neden olabilir.

Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı normal gebelikte anlamlı olarak artar. Gestasyonel hipertansiyon olan kadınlarda termdeki normal gebe kadınlardaki ile karşılaştırıldığında renal perfüzyon ortalama %20 azalır ve glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık %32 azalır. Preeklampsi şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır ve oligüri gelişir. Preeklampside renal biyopside karakteristik glomerüler kapiller endotel şişmesi ile birlikte endotel hücreleri arasında ve altında fibrinojen depolanması gözlenir. Bu lezyonlar Spargo ve ark. (23) tarafından “glomerüler kapiller endoteliozis” olarak adlandırılır.

Preeklampside karaciğer lobülü kenarındaki periportal hemorajik nekroz serum karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olur. Bu lezyonlardan veya karaciğer kapsülünden kanama subkapsüler hematoma neden olabilir. Glisson kapsülünün gerilmesi bulantı, kusma, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısına neden olabilir ve bu semptomlar hepatik rüptür ve konvülsiyon öncesinde görülebilir (16).

Serebral vasküler direnç normal gebeliğe göre gestasyonel hipertansiyonda anlamlı olarak artmıştır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların yaklaşık üçte birinde peteşiden hematoma kadar değişen şiddetlerde serebral kanamaları vardır. Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve bilinç değişiklikleri şiddetli preeklampside siktir ve yaklaşan eklamptik konvülsiyon öncesi görülebilir. Preeklampside görsel bozukluklar ve körlük görülebilir. Bu durumun retinal arter spazmı veya oksipital korteks iskemisi veya kanaması ile ilgili olduğu

düşünülmektedir. Prognoz iyidir ve görme yetisi genellikle bir haftada normale döner (16,23).

Preeklampsi Komplikasyonları

Preeklampsi, bir multi organ hastalığı olması nedeniyle hastalığın etkileri de birçok sistem ve organı etkilemektedir (25).

Fetal komplikasyonlar: Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm, plasenta dekolmanı, prematüre doğum, oligohidramniyoz, fetal asfiksi.

Maternal komplikasyonlar: Konvülsiyonlar, intrakranial kanama, körlük, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, HELLP sendromu (26).

Preeklampsi Sınıflaması

Preeklampsi kendi içinde hafif ve şiddetli olarak iki formda değerlendirilebilir. Tablo 1'de farkları belirtilmiştir (6).

Tablo 1. Hafif ve şiddetli preeklampsi arasındaki ayırıcı farklar (6)

ANORMALLİK	HAFİF	ŞİDDETLİ
Diyastolik Kan Basıncı	<100 mmHg	> 100 mmHg
Proteinüri	< 1+	> 2+
Başağrısı	Yok	Var
Görme Bozukluğu	Yok	Var
Üst Abdominal Ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülziyon	Yok	Var (eklampsi)
Serum Kreatinin	Normal	Yükselmiş
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciğer Enzim Yüksekliği	Minimal	Belirgin
Fetal Büyüme Geriliği	Yok	Belirgin
Pulmoner Ödem	Yok	Var

Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağılı olarak plasma kreatinin seviyesi artar. Plasma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklampitik hastalarda daha fazla olmak üzere yükselmiştir (25).

Proteinüri, preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağılıdır ve geç dönemde ortaya çıkar. Ferrazzani (26) tarafından, hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığı gösterilmiştir.

Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir (27). Trombositopeni ise endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyledir (6). Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemide, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir (6).

Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür (4).

Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Eklampside serebral kan akımında değişiklik olmaktadır. Patofizyolojik olayın serebral vazospazm olduğu düşünülmektedir (25).

Başlangıç zamanına göre sınıflamada preeklampsi ikiye ayrılır:

Erken ve geç preeklampsi terimleri daha moderndir. Hastalığın değişik formları olarak kabul edilen ve farklı etiyolojiye sahip bu iki durum daha yaygın olarak kabul edilmektedir.

Erken başlangıçlı preeklampsi, 34. haftadan önce ortaya çıkar. Anormal uterin arter doppleri, fetal büyüme kısıtlılığı, olumsuz maternal ve neonatal sonuçlarla daha çok ilişkilidir. Plasental patolojiler daha sıktır.

Geç başlangıçlı preeklampsi, 34. haftadan sonra ortaya çıkar. Normal veya hafif artmış uterin arter rezistans indeksi, daha az fetal ilişki, daha kabul edilebilir neonatal sonuçlarla ilişkilidir (28).

Erken Dönem Preeklampsi:

- Plasentanın disfonksiyonu,
- Plasenta hacminde azalma,
- İntrauterin büyümenin kısıtlanması,

- Anormal uterin ve umbilikal arterin doppler sonucu
- Düşük doğum ağırlığı, multiorgan disfonksiyonu, perinatal ölüm riski yüksekliği ile karakterizedir.

Son zamanlarda, erken ve geç başlangıçlı preeklampsisi farklı patofizyolojisi olabileceği öne sürülmüştür. Geç başlangıçlı preeklampsisi genellikle IUGR veya iskemik plasental lezyonları ile ilişkili değişken erken başlangıçlı preeklampsisi genellikle, IUGR ve plasental incelemede iskemik lezyonları ile ilişkilidir.

Preeklampsisi Öngörüsü

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır:

1- Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur (29). Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

2- Anjiotensin infüzyon testi: Bu testte diastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiotensin-2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsisi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Test ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsisi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Test ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır.

Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur (6).

3- Roll-over testi: İlk kez gant ve ark. (30) yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mmHg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0-90, spesifite %24-91, negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsisi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür. Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir (6).

4- Serum ürik asit tayini: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark. (31) ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal

sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir. Williams ve Galerneau (32) serum ürik asit düzeyinin preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir.

5- Fibronektin düzeyi: Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogeneğinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Paalberg ve ark. (33) 376 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulmuştur. Xiong ve ark. (34) plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (35).

6- Plasma antitrombin III düzeyi: Antitrombin 3 serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde antitrombin 3 düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (6).

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogeneğinde suçlanmıştır (36). Preeklampitik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (6).

9- Atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyi: Atrial natriüretik peptid atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstriksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde atrial natriüretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklampitik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artışı düşünülmektedir (37).

10- Oksidatif stress markerlarının aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitokondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsisi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur. Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır (6).

11- İmmünolojik faktörler: İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklampitik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklampitik hastalarda TNF α , İnterlökin-1 ve İnterlökin-10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür (38). Yine interlökin-4 düzeyinin ilk trimesterde normotansif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

12- Plasental peptidler: Placenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. PAP-A, HPL, Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein (SP1) düzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi preeklampsisi ile ilişkili bulunmuştur (40). İnhibin-A ve Aktivin-A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (41-44). Bir çalışmada da serum İnhibin-A düzeyinin preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (45).

Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklampitik gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklampitik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (46). Ancak Tomaselli ve ark. (47) leptin düzeyi ile preeklampsisi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterememiştir.

13- Homosistein: Yapılan birçok çalışmada plazma homosistein düzeyinin preeklampitik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (48-51). Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda preeklampsisi hiperhomosisteinemisinin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.

14- Doppler Ultrasonografi Kullanımı: Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasındauteroplasental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Bazı araştırmacılar uterin arter impedansının 2. Trimesterde ölçümünü, preeklampsinin erken taranması amacıyla kullanmışlardır. Doppler kullanma sebepleri ise preeklampitik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplasental kan akımda azalma olduğunun düşünülmesidir (52-53).

Doppler ultrasonografi preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır Schwarze ve ark. (54) 23-26. haftalar arası uterin arter doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir. Ancak 2. trimester Doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir (55).

Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir (56). Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik güncel girişimlerdir.

Diyetin düzenlenmesi: Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir (57).

İlk kez Belizan ve Campodónico (58) diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin önlendiği düşünülmektedir (6). Bucher ve ark. (59) preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğunu göstermiştir. Ancak Levine ve ark. (60), 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş,

verilen kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirinin engellemediğini göstermişlerdir.

Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir (8).

Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir (61).

Düşük doz aspirin: Aspirin düşük dozlarda trombositlerde tromboksan-A2 sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır.

Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,62-64). Vainio ve ark. (63) aspirin kullanımının preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle 37. gebelik haftası öncesi preeklampsi görülme insidansı belirgin olarak azalmıştır (63). Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir (8). Düşük doz aspirin kullanımına 14.-16. gebelik haftaları arasında başlanması önerilmektedir ve düşük doz aspirinin hem anne hem de fetusta güvenli olduğu düşünülmektedir (64).

Antioksidan tedavi: Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E vitamini ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Chappell ve ark. (65) günlük 1000 mg C vitamini ve 400 mg E vitamininin preeklampsiyi önlediğini göstermiştir. Ancak bunun için daha geniş randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

HELLP Sendromu

Ciddi karaciğer tutulumu ile birlikte endotel hasarına bağlı trombosit agregasyonu ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Tüm preeklampsiklerin %2-12'sinde, ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %20'sinde tespit edilmiştir. Olguların %70'inde antepartum, %30'unda postpartum görülür. Hastaların çoğu 27.-36. gebelik haftaları arasındadır. HELLP sendromu; Hemoliz-H (hemolysis), karaciğer enzim yüksekliği-EL (elevated liver enzym), düşük platelet sayısı-LP (low platelets) ile karakterize bir durumdur (66).

HELLP sendromu komponentleri;

- SGOT ve SGPT >70U/L
- Düşük trombosit sayısı<100000
- Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde LDH ve bilirubin düzeyinde artma (>1,2 mg/dl)
- Bulantı, kusma, şiddetli epigastrik ağrı. Sıklıkla sağ üst kadranda ağrısı tabloya eşlik eder (66).

Preeklampsia Yönetim Seçenekleri

Hafif preeklampside yönetim: Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur, ancak doğuma karar verirken fetusun maturitesini de değerlendirmek gerekmektedir. Eğer gebelik term ise veya amniyosentez ile fetusun matur olduğu tespit edilmişse doğum gerçekleştirilebilir. Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir ve servikal durum müsaitse doğum indüklenebilir. İmmatür fetuslarda fetal değerlendirme normal ve anne kan basıncı stabil ise fetal maturite oluşana kadar ve serviks olgunlaşana kadar beklenebilir. Takipte yatak istirahati, hospitalizasyon ve antihipertansif tedavinin yararı gösterilememiştir (23).

Bekleme tedavisi sırasında bazı parametrelerin aralıklı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir; günde 4 kez kan basıncı ölçümü, günlük idrar proteini ölçümü, haftada 2 kez karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı, non-stress test ve biyofizik profil skoru ile fetal değerlendirme yapılmalıdır. Bu parametrelerin bozulması durumunda doğum endikasyonu oluşur (23).

Ağır preeklampside yönetim: Ağır preeklampsia anne hayatını tehdit eden bir durumdur ve yönetimi yoğun bakım şartlarını taşıyan tersiyer merkezlerde yapılmalıdır. Ağır preeklampsia yönetimi; magnezyum sülfat ($MgSO_4$) ile konvülsiyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, fetal ve maternal duruma göre vajinal veya sezeryan ile doğum şeklinde özetlenebilir. Fetusun immatür olduğu ağır preeklampsili hastalarda fetusta gelişme geriliği veya fetal distress yokluğunda takibin nasıl sürdürüleceği konusunda ise çelişkiler vardır (23).

Konvülsiyonların önlenmesi: ACOG travay ve postpartum dönemde preeklampsia ve eklampsia tanısı olan her hastaya $MgSO_4$ tedavisi önermektedir (67). Hafif preeklampsili hastalarda profilaktik $MgSO_4$ kullanımı konusunda fikir birliği olmamakla birlikte şiddetli preeklampsia ve eklampside etkisini destekleyen bulgular vardır. Magnezyumun tedavi edici plazma seviyesi 4-8 mg/dl olarak bildirilmiştir ve tedavi esnasında toksisitenin önlenmesine

yönelik derin tendon refleksi, saatlik idrar çıkışı ve solunum hızı takibi yapılmalıdır. Magnezyum toksisitesi durumunda yavaş bir şekilde iv %10 kalsiyum glukonat ve nazal oksijen verilmelidir. Eğer toksisite geri dönmezse solunum, Mg düzeyi düşene kadar desteklenmelidir (23).

Alternatif antikonvulsan ilaçlar önerilmiştir. Fenitoin tercih edilecek ilaç olarak bildirilmiştir ancak eklampsideki güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır (23).

Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde amaç, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek, aynı zamanda serebral perfüzyonu ve uteroplental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Antihipertansif tedavi sistolik kan basıncı 180 mmHg veya diastolik kan basıncı 110 mmHg üzerine çıktığında önerilir (23,68,69). Preeklampside antihipertansif tedavide hidralazin, labetalol, nitroprusid, nifedipin, nikardipin kullanılabilir.

Doğum Şekli ve Anestezi

Preeklampside tercih edilen doğum şekli normal vajinal doğumdur. Ancak şiddetli preeklampsili veya eklampsili kadınlarda optimal doğum şeklini inceleyen randomize çalışmalar yoktur. Sezeryan ameliyatı kararı obstetrik nedenlerle verilmelidir ve bireyselleştirilmelidir. Travay ve doğum için genel anestezi bölgesel anesteziye göre daha risklidir, bu nedenle bölgesel anestezi tercih edilen tekniktir (23).

HELLP Sendromunda Tedavi

HELLP sendromunda yönetim, şiddetli preeklampsi ve eklampsi yönetimi ile aynı prensipleri içerir. Laboratuvar bulgularını düzeltmeye yönelik yüksek doz kortikosteroid tedavisi denenmiştir. Önerilen protokol 6 saat arayla ilk iki doz 10 mg, son iki doz 6 mg iv. deksametazon uygulanmasıdır (70-71). Ancak bu uygulamanın maternal ve perinatal sonuçlar açısından anlamlı olumlu katkısı ise gösterilememiştir (72). HELLP sendromu gelişen bir gebede doğum mümkün olan en kısa zamanda gerçekleştirilmelidir. Postpartum dönemde hastalar en az 24-48 saat yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir (70).

Preeklampsinin Tekrarlama Riski

Preeklampsi tekrarlama riski altta yatan bir hastalığın varlığı, genetik yatkınlık, eş değişikliği ve preeklampsinin şiddeti gibi faktörlerin etkisi altındadır. Yapılan bir çalışmada

ağır preeklampsisi veya eklampsili hastaların bir sonraki gebeliklerinde %19,5 hafif preeklampsisi, %25,9 ağır preeklampsisi ve %1,4 eklampsisi geliştiği gözlenmiştir (73). HELLP sendromunun tekrarlama riski ise %5 olarak bildirilmiştir (74).

Preeklampsinin Önlenmesi

Protein veya tuz kısıtlaması, magnezyum, çinko, balık yağı veya antioksidan vitamin desteğinin preeklampsiyi önlemede yararlı olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur (75). Kalsiyum tedavisinin etkinliğini inceleyen Atallah ve ark. (76) Cochrane'nin derlemesinde yüksek riskli grupta ve düşük kalsiyum alımı olan grupta kalsiyum desteğinin preeklampsisi gelişme oranını azalttığı gösterilmiştir, ancak tedavinin perinatal sonuçlar üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Preeklampside aspirin profilaksisinin etkinliğini inceleyen Cochrane derlemesinde aspirinin preeklampsisi gelişme oranını %19 ve perinatal kayıp riskini ise %16 oranında azalttığı gösterilmiştir (77). Düşük doz aspirin tedavisine 14-16. Gebelik haftaları da başlanması önerilmektedir ve bu tedavinin anne ve fetus açısından güvenli olduğu düşünülmektedir (64).

ANJİOGENETİK FAKTÖRLER

Anjiogenezis

Büyüme, fertilite, yara iyileşmesi gibi normal fizyolojik süreçlerde veya kanser gibi birçok hastalığın patolojisinde yer alan, yeni damar oluşumunu ifade eden bir terimdir (78). Bu terim plasentadaki yeni damar oluşumu gösterilerek tarif edilmiştir. Bu nedenle anjiogenezis her zaman maligniteyi akla getirmemelidir (79).

Anjiogenezis, yetişkinlerde normal fizyolojik durumlarda (yara iyileşmesi ve kadınlardaki reproduktif siklus dışında) nadirdir (78,80). Vücuttaki sağlıklı dokular invitro ve invivo olarak anjiogenik değildir. Hücrelerin sekrete ettikleri anjiogeneze indükleyicileri yine başka hücreler tarafından sekrete edilen anjiogeneze inhibitörleri ile etkisiz hale getirilirler. Bir mikroçevredeki anjiogenezis, indükleyiciler ve inhibitörler arasındaki dengeye bağlıdır (80). Malign hücrelerin çevresinde bu denge anjiogeneze doğru kaymıştır.

Tümörler direkt olarak anjiogenik maddeleri sekrete ederek veya ekstraselüler matriksdeki anjiogenik maddeleri aktive ederek anjiogenezi stimüle ederler (80). Ayrıca

tümör alanındaki lenfosit, makrofaj ve mast hücreleri de anjiogenik maddeler salgılayarak tümöre bağlı vaskülariteyi arttırmaktadırlar (78,80). Böylece tümöre yakın alanda bulunan endotel hücreleri uyarılır ve yeni damarlar oluşur.

Son çalışmalarda tümörlerin büyümesi ve metastaz yapabilmeleri için anjiogenezin indüklenmesine gerek olduğu gösterilmiştir (81). 2-3 mm'lik tümörler çevre dokulardan diffüzyonla beslenirken, tümörün daha fazla büyümesi için yeni damarlara gerek vardır (81).

Neovaskülarizasyon metastaz oluşumunda da önemlidir. Anjiogenezis başlayana kadar dolaşımda önemli miktarda tümör hücresi görülmez. Ancak neovaskülarizasyonun artması ile tümör hücrelerinin dolaşıma katılması kolaylaşmaktadır (82). Tümörle ilgili anjiogenezis von Willebrand's faktör (Faktör VIII) veya hücre yüzey antijenleri CD31 ve CD34 gibi endotel spesifik antijenlere karşı oluşturulan antikorlar yardımı ile immünhistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. Anti-CD34 antikorlar; mesane tümörlerine bağlı neovaskülarizasyonda küçük kalibreli damarları, anti-F VIII antikorlarından daha iyi göstermektedirler (83). Meme, akciğer, kolon, mide, serviks, prostat ve mesane kanserlerinde yapılan çalışmalarda mikrovasküler yoğunluk ile kötü klinik gidiş arasında korelasyon gösterilmiştir (78). Benzer bulgular malign melanom, baş-boyun tümörlerinde de bulunmuştur (78).

Preeklampsi ve Anjiyogenik Faktörler

Preeklampside yetersiz uteroplasental gelişime bağlı olarak meydana gelen hipoksik ortamın plasentadan maternal sistemik endotelyal disfonksiyona neden olan bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir (78,84-87).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve PlGF, VEGF ailesinin üyesidirler. VEGF ailesi üyeleri vücutta vaskülogenez, anjiyogenez ve kemotaksis gibi birçok fizyolojik ve kanser, neovasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik olayda rol alırlar (79). VEGF ailesi bu etkilerini üç adet reseptör üzerinden yürütürler; VEGFR-1 (flt-1 veya fms benzeri tirozin kinaz), VEGFR-2 (farede flk-1 veya fetal karaciğer kinazı, insanda KDR veya kinaz bağımlı reseptör) ve VEGFR-3. Bu reseptörler üç bölümden oluşur; tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölüm, transmembranik bölüm ve immünoglobulin benzeri yapıda olan, ligand bağlayan hücre dışı bölüm (17,80,81).

Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü-1'in hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerinin kontrolü ile doku mimarisinin belirlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. VEGFR-2 endotel hücrelerinde mitoz ve permeabilite artışına aracılık eder. VEGFR-3 ise

lenfanjiyogenezde rol alır. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 üzerinden etki gösterirken PlGF sadece VEGFR-1'e bağlanır (79).

Vasküler endoteyal büyüme faktörü birinci trimestrda plasental villöz trofoblastlardan, termde ekstrasvillöz trofoblastlardan ve doğum zamanı fetal ve maternal makrofajlardan salınır (17,84).

Vasküler endoteyal büyüme faktörü endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir. Vaskülogenez ve anjiyogenezde majör rol oynar. VEGF endotelyal hücrelerin migrasyon aktivitesini uyarır, endotel hücrelerini apoptozise karşı korur, anjiyogenez sırasında kapiller penetrasyonu sağlayan kollajenaz ve plazminojen aktivatörlerinin ekspresyonuna yardımcıdır, nitrik oksit (NO) salınımını ve NO aracılı vazodilatasyonu uyararak hipotansif etki yaratır ve kemotaksiste rol alır. Yararlı etkilerinin yanında VEGF'nin tümör anjiyogenezi ve tümör büyümesini arttırdığı, ayrıca tümörün hematojen yolla yayılmasında rolü olduğu gösterilmiştir. PlGF ise plasentadan salınan anjiyogenik bir moleküldür ve sadece VEGFR-1'e bağlandığından endotel hücreleri üzerinde, VEGF gibi mitojenik ve permeabilite artırıcı etkisi yoktur (79).

Çözülebilir vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1, VEGFR-1'in transmembran ve stoplazmik etki alanı dışında sekrete edilen çözünebilir formudur (84,88). sVEGFR-1 VEGF, PlGF ve VEGF ailesinin diğer üyeleri için reseptör bağlanma noktası gibi davranır ve bu moleküllerin biyolojik aktivitelerini yapmalarına engel olur (17,79,84). Preeklampitik hastalarda sVEGFR-1'in maternal plazmada ve amniyotik sıvıda seviyelerinin yükseldiği ve plasental mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (19,84,85). sVEGFR-1'in maternalsirkülasyonda artması VEGF ve PlGF'nin azalmış seviyeleriyle sonuçlanır, bu da preeklampsideki antianjiyogenik duruma katkıda bulunur (84,85).

Plasental büyüme faktörü kan seviyeleri normalde ilk iki trimestr boyunca artar, pik seviyesine 29-32. gebelik haftalarında ulaşır ve sonrasında terme doğru azalır (47). Preeklampitik hastalarda PlGF'nin doğum sonrası kan seviyeleri ile doğum öncesi kan seviyeleri benzerdir, bu durum plasentadan üretilen PlGF'nin gebelikte sVEGFR-1 ile nötralizasyonuna bağlanmıştır (83). sVEGFR-1 seviyeleri ise sağlıklı gebelerde ve preeklampitiklerde doğum sonrası ilk hafta boyunca düşer (89-91).

Çözülebilir vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1seviyelerinin yüksekliğinin preeklampsi patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. sVEGFR-1 vazokonstrüktör değildir ancak in vitro olarak VEGF ve PlGF'nin etkilerini inhibe ettiği ve dolaşımdaki seviyelerinin kronik yüksekliğinin kan basıncında yükselme ile sonuçlandığı gösterilmiştir

(85,89). Maynard ve ark. (89) gebe ratlarda, intravenöz sVEGFR-1 verilmesiyle hipertansiyon ve proteinüri gösteren renal disfonksiyon gözlediklerini bildirmişlerdir.

Angiopoitin'ler anjiyogeneziste etkili diğer büyüme faktörleridir. Bu faktörler anjiyogenezin daha geç safhalarında etkilidirler. Ang-1 ve Ang-2 benzer yapıda olan ancak biyolojik aktiviteleri farklı iki moleküldür. Bu moleküller endotelial hücrelerden ve hematopoietik hücrelerden salgılanan Tie-2 reseptörüne bağlanır. Tie-2, VEGF aktivitesinin sonrasında ortaya çıkan anjiyogenik yeniden yapılanma ve vasküler stabilizasyona aracılık eder (92-94).

Angiopoitin-1 (Ang-1), anjiyogenik bir moleküldür ve VEGF tarafından indüklenen vaskülogenezde, damar stabilizasyonundan sorumludur. Ang-2, Ang-1 in kompetatif inhibitörüdür. Ang-2 damar endotelinde hücreler arası bağlantıları açarak VEGF gibi anjiyogenez aktivatörlerinin bu bölgeye etki etmesine izin verir. Ortamda VEGF varlığında Ang-2 vasküler büyümeyi indükler ancak VEGF yokluğunda Ang-2'nin etkisi vasküler regresyon yönündedir (94). Hayvan deneylerinde Ang-2 ve Tie-2 ile ilgili anormalliklerin plasental yetmezliğe ve IUGR oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (95). Bu iki büyüme faktörü ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışmada preeklampside Ang-1 seviyelerinin yükseldiği, Ang-2 seviyelerinin ise düştüğü tespit edilmiştir (92).

Endoglin, diğer adıyla CD105, endotelial hücre ve plasental sinsityotrofoblast hücre yüzeyinden yoğun miktarda salınan bir transmembran glikoproteindir (96,97). Endoglin, TGF-beta ailesi için reseptör kompleksinin bir komponentidir ve TGF- β 1 ve TGF- β 3'ün intraselüler sinyal mediyatörleri ve bunlara bağlı transkripsiyonel molekülleri üzerindeki etkilerini modüle eder (96,98).

Endoglin invitro olarak kapiller formasyonunu inhibe eder, invivo ise vasküler permabilite artışını ve hipertansiyonu indükler (98). Ayrıca endoglinin endotelial NO sinyallerini inhibe ettiği ileri sürülmektedir (10).

Endoglin kan seviyeleri anjiyogenik tümörlerde, neovaskülarizasyonda, miyeloid malignansilerde ve preeklamptik gebelerde yükselir (96-99). Bu yükseliş, preeklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkışından 2-3 ay önce başlar ve artan seviyeler doğum sonrası düşer (98). Bundan dolayı endoglinin preeklampside ana kaynağının plaseenta olduğu düşünülmektedir (96).

sVEGFR-1 ve endoglinin kullanıldığı hayvan modellerinde hipertansiyon, proteinüri, glomerüler endoteliozis ve HELLP sendromunun özelliklerini gösteren preeklampsi benzeri klinik gözlenmiştir (78,98).

APOPTOZ ÖNLEYİCİ GEN

Apoptoz programlı hücre ölümünün sinonimi olarak düşünülmemelidir. Apoptoz çok hücreli organizmaların farklılaşmış hücrelerinin dahili olarak kodlanmış bir intihar programının aktivasyonu yoluyla, kendilerinin ölümünü gerçekleştirdiği bir süreçtir (100, 101). Orijinal tanımda apoptoz, hücre sayısının doğal olarak düzenlenmesini tanımlamaktadır. Birçok organizmanın gelişme ve maturasyonu esnasında istenmeyen hücrelerin yok edilmesi önemlidir. Bu hücreler apoptoz ile yok edilir.

B Hücreli Lösemi-2 Geni

Apoptozis, B hücreli lösemi-2 (Bcl-2) gen ailesi üyeleri aracılığı ile gerçekleşir. Bcl-2 aile üyeleri proapoptotik ve antiapoptotik olmak üzere ikiye ayrılır. Proapoptotik gruba baks, bak, bok, bik, bad, bid ve bim dahildir. Antiapoptotik Bcl-2 aile üyeleri ise Bcl-2, Bcl-ks, Bcl-w ve mcl-1'dir (102). P53 tarafından başlatılan apoptozis, proapoptotik grup aracılığı ile gerçekleşir. Antiapoptotik Bcl-2 ailesi proapoptotik aile bireylerini baskılamak suretiyle apoptozu bloke eder. Bu apoptotik yoldaki düzensizlik kanser etyolojisi ile doğrudan ilgilidir.

Baks, üzerinde en fazla çalışma yapılmış proapoptotik Bcl-2 ailesi üyesidir. p53'e yanıt olarak kopyalanarak aktive olur. Aktive olduğunda mitokondriyal zar da dimerize olur. Bu dimer hali sitokrom C'nin mitokondriden salınımı için kolaylaştırıcı bir kanaldır. Bcl-2, antiapoptotik ailesinin en iyi çalışılmış üyesidir. Baks'a bağlanarak ve baks tarafından başlatılan geçirgenliği bloke ederek işlevini görür (102,103).

Apoptoz bazı hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar. Apoptoz engellendiği zaman prekanseröz hücreler elimine edilemez. Viral enfeksiyonlar artar ve otoimmün reaksiyonlar baskılanamaz. Aksine, apoptoz arttığı zaman Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ve greft rejeksiyonu gelişebilir (103).

Tümör hücresinin apoptoz yeteneğinin yetersizliği malignansi gelişiminde risk faktörü olduğu için, birçok çalışmacı malignansilerde apoptotik yanıtı göstermeye çalışmaktadırlar. Apoptozise uğrayan hücreler tipik hücre ölümüne gittiği için apoptozisin bütünüyle analiz edilmesi, olay için karakteristik olan DNA'nın parçalanmasının araştırılması ve özel apoptotik proteinlerin anormalliklerinin araştırılması mümkündür.

Apoptozis Yollarının Moleküler Temeli

Apoptozis enflamatuvar cevabı uyarmadan, hücrelerin efektif atılımı ile sonuçlanan, morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerle karakterize, programlı hücre ölümünün özgün bir formudur.

Apoptozis, embriogenez sırasında, hücresel homeostazisin korunmasında, patojenlere karşı savunma mekanizması oluşturulmasında kritik önem arz etmektedir.

Programlı hücre ölüm kaskadı 3 safhaya ayrılır; apoptozis indüksiyonu, regülasyon ve ölüm, hücresel değişiklikler (103,104).

Sinyal Aktivasyonu: Apoptozis, büyüme faktörlerinin yokluğunda glikokortikoidler, DNA hasarı, iyonize radyasyona maruz kalma, kemoterapötik ilaçlar ve/veya stres gibi çok geniş yelpazeli bir stimulus ile indüklenebilir (103).

Regülasyon ve Ölüm: Apoptotik moleküllerin fonksiyonu için 3 farklı model tariflenmiştir. Birinci modele göre; hücre ölüm sinyalleri hem kaspasların ve hem de Bcl-2 ailesinin preapoptotik üyelerinin aktivasyonuna sebep olur. Protein-protein etkileşimleri vital hücresel proteinleri kopararak ve inaktive ederek apoptozise yol açabilir.

İkinci model; Bcl-2 ailesinin preapoptotik üyesinin endoplazmik retikulum, nükleer zar ve mitokondrinin sitoplazmik zarlarında iyon kanalları oluşturabilmesine bağlıdır (105). Mitokondri dış zarının geçirgenliğini bazı proteinler ayarlamaktadır. Bunların en önemlisi Bcl-2 gen ailesi proteinleridir. Bu grubu oluşturan proteinlerin bir kısmı antiapoptotik, bir kısmı ise proapoptotiktir (Tablo 2) .

Tablo 2. B Hücreli Lösemi-2 gen(ürünü) grubu proteinlerin bazıları (105)

Antiapoptotik	Proapoptotik
Bcl-2	BAX
Bcl-xL	BAK
Bcl-w	BAD
Mcl-1	Bcl-xS

Mitokondrial membranlarda ayrışma, mitokondriden apoptozis indükleyen faktörlerin serbestleşmesine yol açar ve bu da kaspasları aktifleyerek hücrelerin apoptozis yolu ile ölümüne neden olur. Üçüncü model; TNF reseptör ailesinin üyeleri ve onlara denk gelen ligandlarına dayanmaktadır. Reseptör ailesinin üyelerinden birkaçı “ölüm domain” adında bir sitoplazmik alan bulundurmaktadır. Reseptör aktivasyonu ile ölüm domaini,

adaptör protein olan Fas L'deki ölüm domaini ile etkileşmekte ve bu da apoptozisin başlamasına neden olmaktadır (106).

Yapısal Değişiklikler: Apoptotik hücreler çok sayıda morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerle karakterizedir. Morfolojik olarak apoptotik hücreler, kondanse kromatin, çoklu membranla çevrili organeller (apoptotik cisimcikler) ve büzülmüş bir görünümle karşımıza çıkar (104).

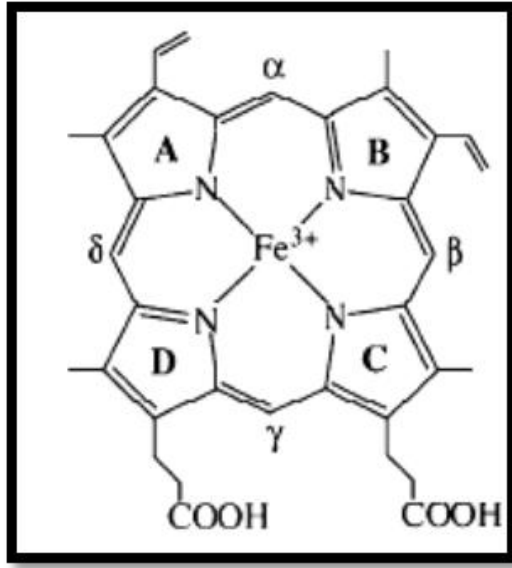
Preeklampsi ve B Hücreli Lösemi-2 Proteini

Preeklampside plasentada artmış apoptozis ile Bcl-2 proto-onkogeni arasında da bir ilişki olduğu yakın zamanlarda gösterilmiştir. Bcl-2 gen ailesi çeşitli hücrelerde apoptozisi regüle ettiği gösterilen ilk proto-onkogendir. Bu gen, pro ve anti-apoptotik proteinler ailesinin bir prototipidir. Kontrollerle kıyaslandığında preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerden alınan plasental yatak biopsilerinde apoptozis artışı yanında Bcl-2 proteinin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (107). Yine ilk sonuçlar ilk trimester abortusları ve ektopik gebelik gibi anormal gebelikler ile postterm gebeliklerde artmış bir apoptozis insidansı olduğunu bildirilmiştir.

HEM OKSİJENAZ ENZİM SİSTEMİ

Hem Molekülü

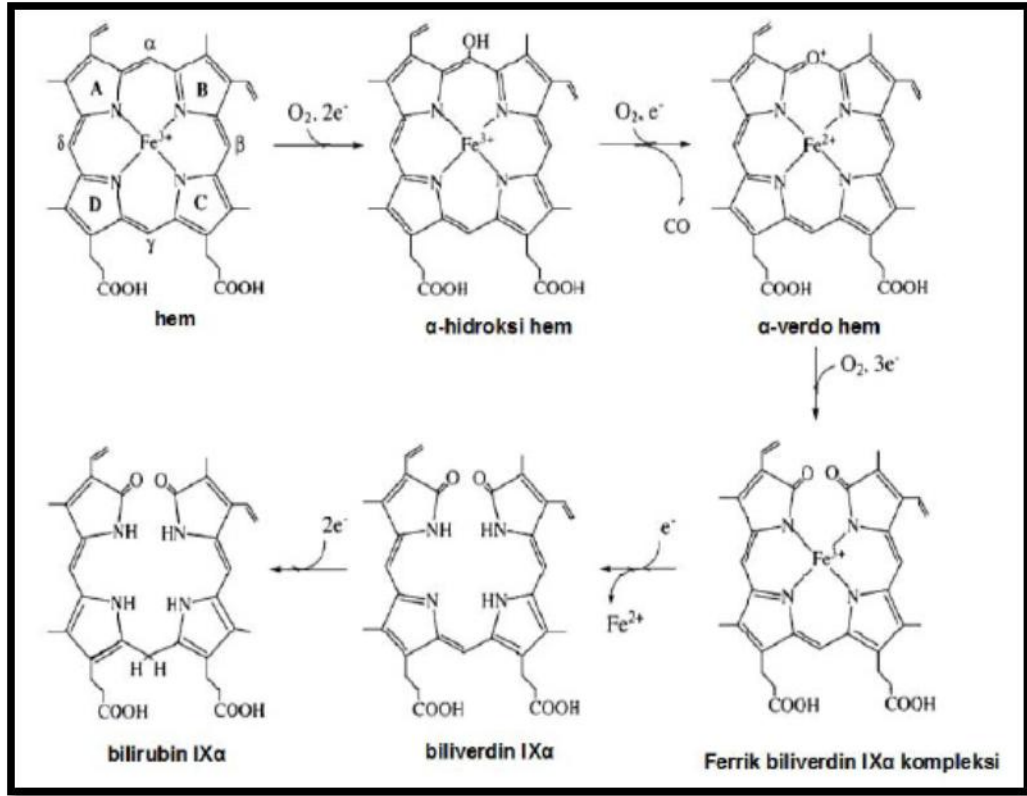
Hem (fe-protoporfirin IX) tetrapirol yapısında, merkezinde demir içeren önemli biyolojik aktivitelere sahip bir moleküldür ve oksijen transportu/depolanması, enerji üretimi ve detoksifikasyonunda görev alan proteinlerin yapısında bulunur. Yapısında hem molekülü içeren proteinler hemoprotein denir ve hem molekülü proteinlere kovalent veya kovalent olmayan bağ ile bağlanarak hemoproteinlerin aktif merkezini oluşturur. Hem molekülündeki pirol halkaları meten (mezo) karbon köprüleri ile birleşmiştir (Şekil 1). Bu tetrapirol makrosiklik yapı hem molekülünün rengini, uzaysal konformasyonunu ve floresan özelliklerini belirler. Porfirin molekülü tek başına oksijene bağlanamaz ve enzime bağlı oksidatif reaksiyonların katalizinde, elektron transferinde görev alamaz. Bu özelliğini bir geçiş elementi ile şelat oluşturunca kazanır (108,109).



Şekil 1. Hem molekülünün yapısı (108)

Hem Molekülünün HO ile Oksidatif Parçalanması

Safrâ pigmentlerinden biliverdin ve bilirubin uzun yıllar önce tanımlanmasına rağmen bu reaksiyonun HO tarafından katalize edildiği 1968 yılında Tenhunen ve ark. (110) tarafından bulunmuştur. Hem oksijenaz basit protein yapısında olup O₂ aktivasyonu için prostetik gruba ihtiyaç duymadan substrat hem ile kompleks oluşturduğunda aktive olan mikrozomal bir enzimdir. Ferrik hem-HO kompleksinin oluşması ile başlayan reaksiyon NADPH-sitokrom p-450 redüktaz tarafından aktarılan bir elektron ile yapıda bulunan demir indirgenir. Daha sonra moleküler oksijen enzim kompleksine bağlanarak oksijen formu oluşturur. Demire bağlı oksijen, redüktazdan bir elektron ve H₂O'dan proton alarak Fe⁺³-OOH yapısı meydana gelir. Fe⁺³-OOH'ın terminal oksijeni porfirin halkasının α-mezo karbonuna saldırarak α-mezo-hidroksihem yapısı oluşur (111,112). Oluşan bu yapı bir molekül oksijenle tekrar reaksiyona girerek Fe⁺³-verdo hem yapısını oluştururken CO reaksiyondan salıverilir. Reaksiyonun bu basamağında bir elektron kullanılır. Bir sonraki basamak olan verdo hem'in ferrik biliverdin-IXα kompleksine dönüşümü ise bir molekül oksijen ve 3 elektron gerektirmektedir. Reaksiyonda daha sonra demir ve biliverdin serbestleşir (111). Sonuç olarak reaksiyon sonunda bir molekül hemin CO, Fe⁺² ve biliverdine dönüşümü için 3 molekül O₂ ve 7 adet elektron kullanılmış olur. Oluşan biliverdin ise biliverdin redüktaz enzimi ile 2 elektron varlığında bilirubin IXα yapısına redüklenir (Şekil 2) (113).



Şekil 2. Hem parçalanma yolağı. Hemin biliverdin IXα'ya dönüşümü HO tarafından katalize edilirken bilirubin IXα oluşumu biliverdin redüktaz varlığında gerçekleşir (113)

Hem Oksijenaz İzofomları ve Moleküler Özellikleri

Günümüze kadar hem oksijenazın genetik olarak farklı iki izoformu tanımlanmıştır: indüklenebilir formu HO-1 ve yapısal formu HO-2 (114-116). HO-1 and HO-2 aynı reaksiyonları katalize ederler. Katalize ettikleri reaksiyonda kullandıkları substrat, kofaktör ve koenzim aynıdır. Ancak farklı enzim kinetikleri, K_m değerleri, termostabiliteleri ve immünoreaktiviteleri vardır (114,115). Bu enzimler farklı gen ürünleri olmalarına rağmen aminoasit veya nükleotid dizileri, amino asit kompozisyonları ve transkrip numaraları benzerlik gösterir. HO-1 aynı zamanda stress proteini HSP32 olarak da bilinir (117). HO-1'in moleküler ağırlığı yaklaşık 32 kDa (118), HO-2'nin ise yaklaşık 36 kDa'dır (119).

İnsan HO-1 ve HO-2 enzimleri, %42 oranında amino asit homolojisi gösterir. Ayrıca her iki enzimde hücre membranlarına tutunmalarını sağlayan ve karboksil (-COOH) uçlarında bulunan benzer hidrofobik bölgelere sahiptir (120). HO-2, HO-1'den farklı olarak fonksiyonel bir bölge içerir. Bu bölge hem regülatör bölgesi olarak tanımlanmıştır ve

moleküle ilave hem bağlanma bölgeleri sağlar. Bu özellik HO-2'nin hem degradasyonundan farklı heme bağlı bazı fonksiyonlarının olduğunu gösterir (121,122).

Doku Dağılımları

Hem oksijenaz büyük oranda eritrositlerin parçalandığı organ olan dalakta bulunur. Ayrıca karaciğer retikuloendotelyal hücrelerinde ve kemik iliğinde de eksprese olmaktadır (123,124). HO-1'in kemik iliğinin hematopoietik kök hücrelerinde bulunduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (125,126). Bu hücrelerde hem farklılaşma faktörü olduğu için, HO-1 intrasellüler hem konsantrasyonunu azaltarak bu hücrelerin farklılaşmasına engel olur (125-127). Hemoliz gibi kan hemoglobin düzeyinin aşırı derecede arttığı durumlarda HO-1 enzimi böbrek, makrofaj ve karaciğer parankim hücrelerinde ciddi bir artış gösterir. Bunun dışında eritrosit veya hemoglobin metabolizması ile direkt ilgisi olmayan dokularda HO-1 bazal düzeyde bulunur. Ancak kimyasal veya fiziksel bir uyarıya karşı hızlı transkripsiyonel aktivasyon gösterir (128,129).

Subselüler Lokalizasyonları

Hem oksijenaz endoplazmik retikulum ile ilişkili protein olarak kabul edilir. Çünkü mikrozomal hücre fraksiyonları yüksek oranda HO aktivitesine sahiptir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar HO enziminin diğer hücre kompartmanlarında da bulunduğunu göstermektedir (130-132). Örneğin endotel hücre plazma membranında kaveolde HO-1'in bulunduğunu ve kaveolin-1 ile HO-1 arasında fiziksel bir etkileşim olduğunu destekleyen bir çalışma mevcuttur (132). HO-1 indüktörleri ile muamele edilen hücrelerden elde edilen sitokrom-c fraksiyonlarındaki dramatik HO-1 varlığı hem oksijenazın mitokondride lokalize olduğunu destekleyen bulgulardandır (133). Ayrıca HO-2'nin nükleusta lokalize olduğu belirtilmiştir (134).

Hem Oksijenaz 1 / 2 İndüksiyonu ve Regülasyonu

Yapısal hem oksijenaz formu olan HO-2 sadece adrenal glukokortikoidlere yanıt verirken, HO-1 Şekil 3'de özetlendiği gibi kimyasal ve fiziksel birçok uyarıdan etkilenir. HO-1 ve HO-2 arasındaki bu farklılık enzimlerin promotör bölgelerinde regülatör elementlerin olup olmaması ile ilgilidir. Örneğin nükleer faktör kappa B (NFkB), heat shock faktör, aktivatör protein veya metal regülatör element gibi regülatör elementlerin bağlanma

bölgeleri HO-1'in promotör bölgesinde bulunur. Buna karşın HO-2 geni sadece fonksiyonel glukokortikoid cevap elementi içerir (135-137).

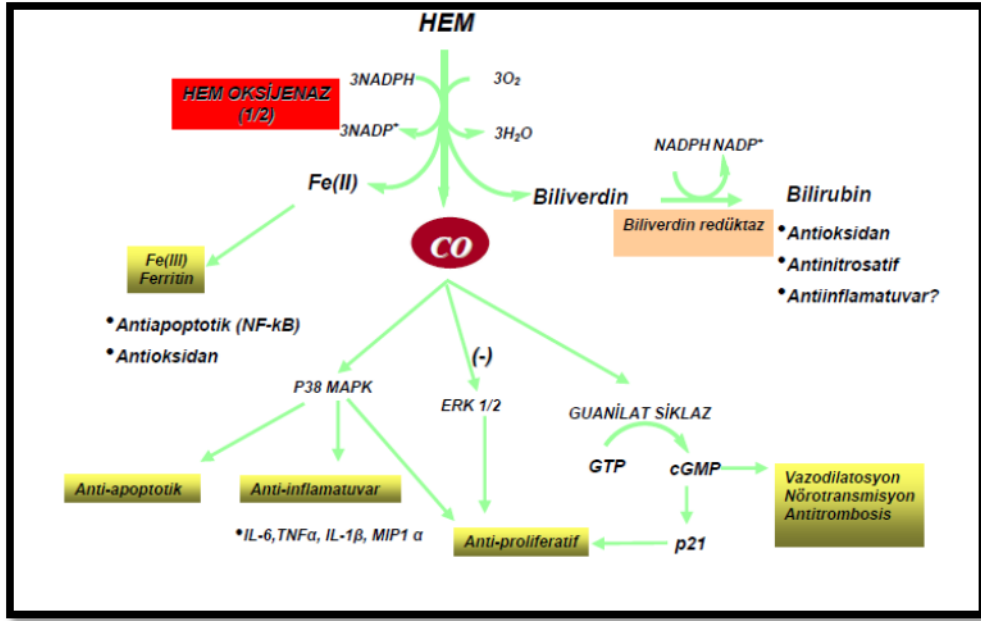
Hem oksijenaz geni reaktif oksijen türlerinin de dahil olduğu hücresel oksidatif stres oluşturan ajanlar ve kimyasallar tarafından güçlü bir şekilde indüklenir. Bu nedenle strese yanıt veren gen olarak bilinir. H₂O₂, kinonlar, menadion bu şekilde etki gösteren indüktörler arasındadır (138,139).

Hem, kadmium, kobalt klorür, arsenit, prostaglandinler, kurkumin ve daha bir çok elektrofilik bileşik ile oluşan HO-1 cevabı Nrf-2 proteini ile ilişkilidir (140-143). Bazal koşullarda sitoplazmik faktör keap-1, Nrf-2'nin negatif regülatör amino grubuna bağlanır. Bağlı halde bulunan Nrf-2 sitoplazmada tutularak proteozomlar tarafından parçalanır (144). Oksidasyona duyarlı tiyol (-SH) grupları içeren keap-1, oksidatif modifikasyona maruz kalınca Nrf-2 serbestleşerek nükleusa geçer ve HO-1 gen promotör bölgesinde bulunan antioksidan cevap elementine (Antioxidant response element) bağlanarak HO-1 genini indükler. HO-1 baskılayıcısı olarak bilinen Bach proteinleri ise Nrf-2'den farklı olarak transaktivasyon bölgesi içermezler (145). Hem molekülü bach-1 molekülünü HO-1 promotörden uzaklaştırarak HO-1 genini indükler (146).

Hem oksijenazın substratı hemin doğal yapısında bulunan protoporfirin IX yapısı ile metallerin kompleks oluşturması sonucunda metaloporfirinler oluşur. ZnPP (çinko protoporfirin), CoPP (kobalt protoporfirin) gibi metaloporfirinler in vivo güçlü HO-1 indüktörlerindendirler. SnPP (kalay protoporfirin) ise genin transkripsiyonunu indükler fakat enzimin kompetitif inhibitörü olarak görev alır.

Hem Oksijenazın Reaksiyon Ürünleri ve Fonksiyonları

Hem oksijenaz hem molekülünün parçalanması üzerinden gelişen hücre farklılaşması, eritrosit döngüsü ve demir konsantrasyonunu dengede tutmak gibi bilinen etkilerinin yanısıra reaksiyon ürünleri üzerinden gelişen önemli sitoprotektif etkilere de sahiptir. Şekil 3'de CO, bilirubin ve Fe/Ferritin üzerinden gelişen etkiler kısaca özetlenmiştir.



Şekil 3. Hem molekülünün parçalanma ürünleri ve fonksiyonları (146)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Ek-1). Çalışma, Mayıs 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran, kontrol grubunun da içinde bulunduğu 56 gebede gerçekleştirildi.

Çalışma grubunda preeklampsisi tanısı için gebelik öncesi hipertansiyon öyküsü olmaması ve bu gebeliğinde altıyar saat ara ile en az iki ölçümde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, 24 saatlik idrarda en az 300 mg/dL düzeyinde veya spot idrar tetkikinde $> 1+$ proteinüri ve/veya ödem bulunması şartları arandı.

Çalışmamızda gruplandırma dört grupta değerlendirildi:

1. Başlangıç zamanına göre
2. Klinik şiddetine göre
3. VEGFR-1 (flt-1) cut off değerinin ölçeğindeki şiddetine göre
4. IUGR olup olmadığına göre

Preeklampsinin başlangıç dönemlerine göre; Otuz dördüncü haftadan önce preeklampsisi teşhisi konulan hastalar erken başlangıçlı preeklampsisi grubunu, 34.hafta ve sonra olanlar ise geç başlangıçlı preeklampsisi grubunu oluşturdu. Preeklampsinin klinik şiddetine göre de gruplar, gestasyonel hipertansif hastalardan, hafif preeklamptik hastalardan, şiddetli preeklamptik hastalardan, HELLP sendromlu hastalardan ve kontrol grubundan oluşturuldu.

Kontrol grubuna mevcut gebeliklerini komplike eden herhangi bir sistemik hastalık bulunmayan 10 gebe dahil edildi. Bu gebelerin 5'i (%50) 34. hafta altındaki gebeler, 5'i de

(%50) 34. hafta üzerindeki gebeler dahil edildi. Kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ya da diyabet gibi maternal vasküler hastalığa yol açabilecek patolojileri olanlar, sigara içen gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların VEGFR-1 değerlerinin medyanı alınarak VEGFR-1 cutoff değeri bulundu. VEGFR-1 (flt-1) cut off değerinin ölçeğindeki şiddetine göre 2 grup oluşturuldu. Cutoff değerinin altında olanlar bir grubu oluştururken, üzerinde olanlarda diğer grubu oluşturdu. IUGR grupları; gelişim geriliği 2 hafta ve üzerinde olanlar ile olmayanlardan olmak üzere 2 gruptan oluşturuldu.

Tüm hastalardan VEGFR-1, HO-1 ve Bcl-2 düzey ölçümleri için periferik kan örnekleri alındı, serum seviyeleri tayini için düz tüpe 5 cc venöz kan alındı. Alınan kan örnekler 4.500 devir/dk. serum ayrılana kadar 7 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar test gününe kadar -20°C’de derin dondurucuda saklandı.

Çalışmamızda VEGFR-1 (Boster Biological Technology. LTD., USA), HO-1 (Cusabio Biotech CO. LTD. USA), ve Bcl-2 (eBioscience®, Vienna, Austria) serum düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 9.0 programında tanımlayıcı istatistik (median, min-max, standart deviasyon) değerleri, Kruskal Wallis Testi, Mann Whitney U Testi yapıldı. Tüm gruplararası VEGFR-1, HO-1 ve Bcl-2 değerleri Kruskal Wallis testiyle analiz edildi. Bu gruplar arası farkı incelemek için ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı (grup sayıları $n < 30$ olduğundan dolayı non parametrik test uygulandı). Bu karşılaştırmalarda Benferoni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.0083$ olarak alındı. Şekiller Microsoft Excel programında oluşturuldu.

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 56 gebe hastada gerçekleştirildi.

DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamıza katılan hastaların yaşları 29,34±3,67 yıl, doğum haftaları 33,82± 3,67 hafta, pariteleri 1,04±1,20, bebek doğum ağırlıkları 2522,10±1007,72 gr, bebek APGAR 1.dk skorları 8,14±1,63 olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik verileri

	Yaş (yıl)	Doğum Haftası (hafta)	Parite (n)	Bebek Doğum Ağırlıkları (gr)	Bebek APGAR 1.dk Skorları
Ort±SS	29,34±3,67	33,82± 3,67	1,04±1,20	2522,10±1007,72	8,14±1,63
medyan	29	34	1	2590	9
(min-maks)	(16-45)	(25-40)	(1-4)	(590-4300)	(1-9)

n: Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

KLİNİK VERİLER

Çalışmamıza katılan 56 hastanın 10'u (%17,9) kontrol grubunu (5'i 34. haftanın altındaki, 5'i de 34. haftanın üzerindeki gebelerden oluşturuldu) oluşturdu geri kalan 46 hipertansif hastanın 15'ine (%26,8) erken başlangıçlı hipertansiyon teşhisi, 31'ine (%55,3) ise geç başlangıçlı hipertansiyon teşhisi konulduğu bulundu.

Çalışmamıza katılan 56 hastanın 10'u (%17,9) kontrol grubunu, 25'i (%44,6) Gestasyonel Hipertansiyon grubunu, 12'si (%21,4) Hafif preeklampsi grubunu, 8'i (%14,3) Şiddetli preeklampsi grubunu ve 1'i (%1,8) de HELLP grubunu oluşturdu.

Çalışmamıza katılan 56 hastanın 10'u (%17,9) kontrol grubunu, geri kalan 46 hastanın 10'unun (%17,9) IUGR olan ve 36'sının (%64,2) IUGR olmayan hipertansif hastalar olduğu bulundu.

Çalışmamıza katılan 56 hastanın 28'inde (%50,0) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük, 28'inde (%50,0) VEGFR-1 değeri 9788'den büyük bulundu.

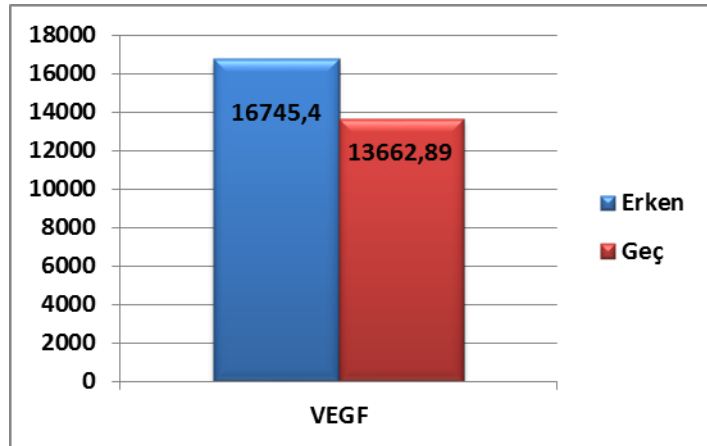
Vasküler Endoteyal Büyüme Faktör Reseptörü-1

Çalışmamızda VEGFR-1 değerleri erken başlangıçlı hipertansif grupta $16745,40 \pm 15644,40$ olarak bulunurken geç başlangıçlı hipertansif grupta $13662,89 \pm 10016,55$ olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4) (Şekil 4).

Tablo 4. Hastaların vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 değerlerinin erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre karşılaştırılması (ort.±SS)

	Erken (n=20)	Geç (n=36)	p
VEGFR-1	$16745,40 \pm 15644,40$	$13662,89 \pm 10016,55$	0,864

VEGFR-1: Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1.



VEGF: Vasküler endoteyal büyüme faktörü.

Şekil 4. Hastaların vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 değerlerinin erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre karşılaştırılması

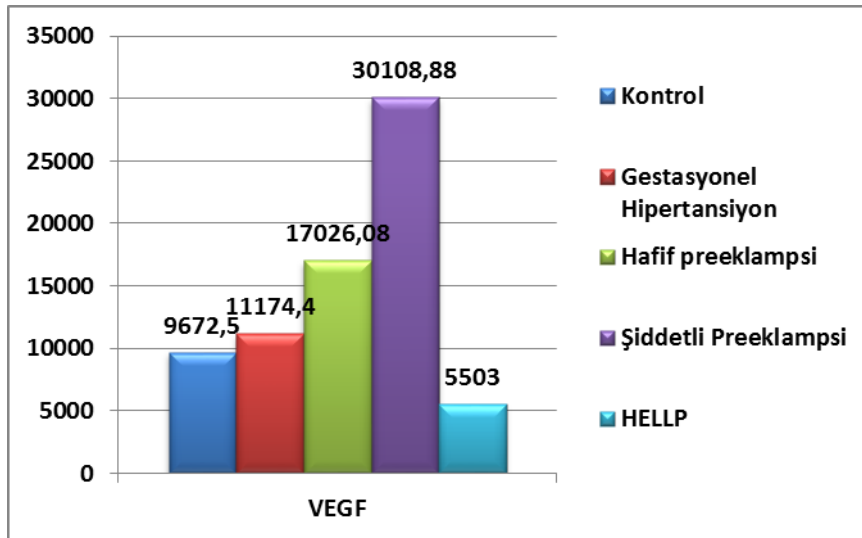
Çalışmamızda VEGFR-1 değerleri preeklampsi şiddetlerine göre; kontrol grubunda 9672,50+4829,44; Gestasyonel Hipertansiyon grubunda 11174,40+8924,73; Hafif preeklampsi grubunda 17026,08+12814,83; Şiddetli Preeklampsi grubunda 30108,88+15783,14 ve HELLP grubunda ise 5503,00+0,00 olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında VEGFR-1 değeri Şiddetli Preeklampsi grubunda, kontrol ve Gestasyonel Hipertansiyon grubuna göre anlamlı derece yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 5) (Şekil 5).

Tablo 5. Preeklampsi şiddetlerine göre vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 değerlerinin karşılaştırılması

	VEGFR-1
Kontrol	9672,50+4829,44
Gestasyonel Hipertansiyon	11174,40+8924,73
Hafif preeklampsi	17026,08+12814,83
Şiddetli Preeklampsi	30108,88+15783,14
HELLP	5503,00+0,00
p	0,010*

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

VEGFR-1: Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1.



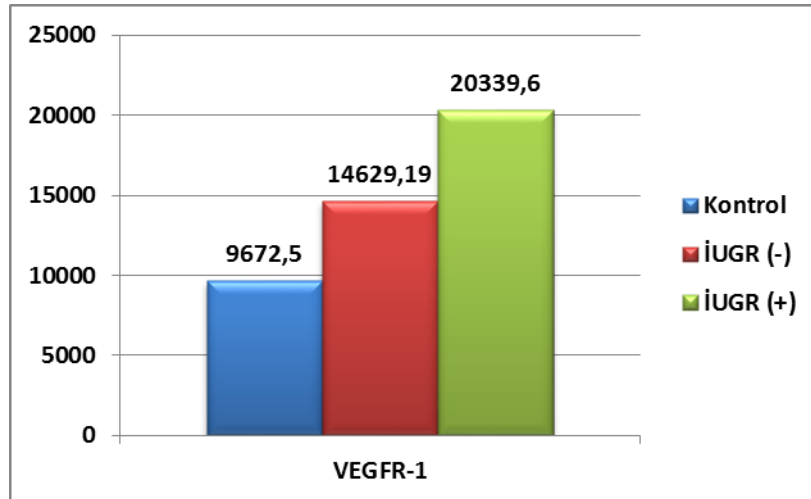
Şekil 5. Preeklampsi şiddetine göre vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 değerlerinin karşılaştırılması

Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 değerleri IUGR durumuna göre; kontrol grubunda $9672,50 \pm 4829,44$; IUGR (-) olanlarda $14629,19 \pm 11188,09$; IUGR (+) olanlarda $20339,60 \pm 18625,61$ olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 6) (Şekil 6).

Tablo 6. Hastaların intrauterin büyüme kısıtlılığı durumuna göre vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 değerlerinin karşılaştırılması

	VEGFR-1
Kontrol	$9672,50 \pm 4829,44$
IUGR (-)	$14629,19 \pm 11188,09$
IUGR (+)	$20339,60 \pm 18625,61$
p	0,453

IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, **VEGFR-1:** Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1.



IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, **VEGFR-1:** Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1.

Şekil 6. Hastaların intrauterin büyüme kısıtlılığı durumuna göre vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan 56 hastanın 28'inde (%50,0) VEGFR-1 cutoff değeri 9788'den küçük, 28'inde (%50,0) VEGFR-1 cutoff değeri 9788'den büyük bulundu.

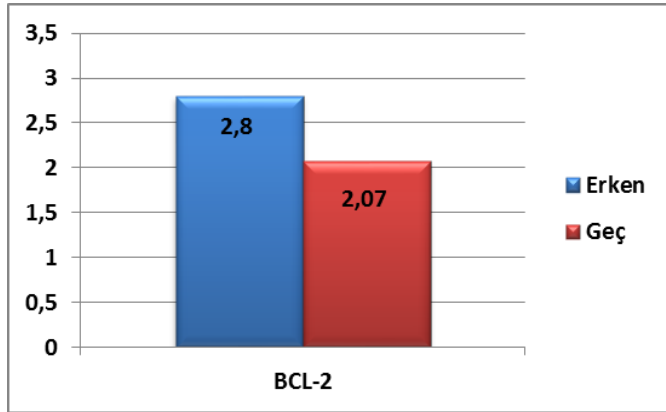
B Hücreli Lösemi-2 Proteini

Çalışmamızda Bcl-2 değerleri erken başlangıçlı hipertansif grupta $2,80 \pm 5,35$ olarak bulunurken geç başlangıçlı hipertansif grupta $2,07 \pm 1,78$ olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7) (Şekil 7).

Tablo 7. Hastaların B hücreli lösemi-2 değerlerinin erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre karşılaştırılması

	Erken (n=20)	Geç (n=36)	p
Bcl-2	2,80±5,35	2,07±1,78	0,499

Bcl-2: B hücreli lösemi-2.



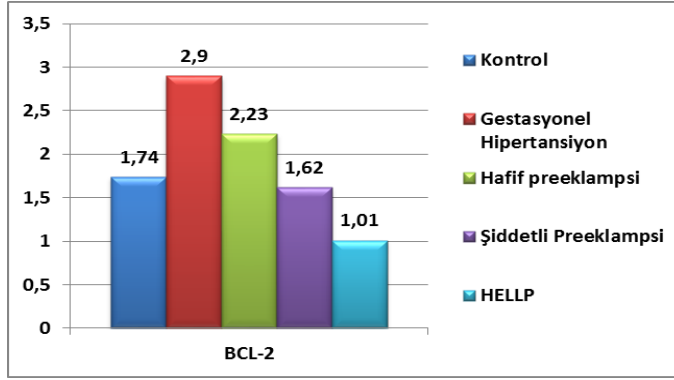
Şekil 7. Hastaların B hücreli lösemi-2 değerlerinin erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre karşılaştırılması

Çalışmamızda Bcl-2 değerleri preeklampsi şiddetlerine göre; kontrol grubunda 1,74±0,18; Gestasyonel Hipertansiyon grubunda 2,90±4,98; Hafif preeklampsi grubunda 2,23±2,08; Şiddetli Preeklampsi grubunda 1,62±0,08 ve HELLP grubunda ise 1,01±0,00 olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8) (Şekil 8).

Tablo 8. Preeklampsi şiddetlerine göre B hücreli lösemi-2 değerlerinin karşılaştırılması

	Bcl-2 (ort+SS)
Kontrol	1,74±0,18
Gestasyonel Hipertansiyon	2,90±4,98
Hafif preeklampsi	2,23±2,08
Şiddetli Preeklampsi	1,62±0,08
HELLP	1,01±0,00
p	0,211

Ort: Ortalama, **SS:** Standart sapma. **Bcl-2:** B hücreli lösemi-2.



Bcl-2: B hücreli lösemi-2.

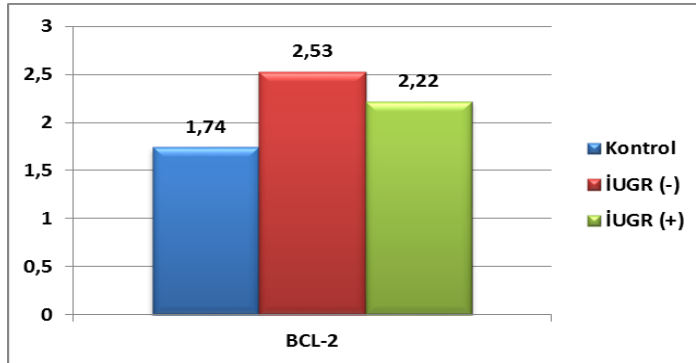
Şekil 8. Preeklampsi şiddetlerine göre B hücreli lösemi-2 değerlerinin karşılaştırılması

B hücreli lösemi-2 değerleri IUGR durumuna göre; kontrol grubunda $1,74 \pm 0,18$; IUGR (-) olan hipertansif grupta $2,53 \pm 4,16$; IUGR (+) olan hipertansif grupta $2,22 \pm 2,39$ olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9) (Şekil 9).

Tablo 9. Hastaların intrauterin büyüme kısıtlılığı durumuna göre B hücreli lösemi-2 değerlerinin karşılaştırılması

	Bcl-2
Kontrol	$1,74 \pm 0,18$
IUGR (-) hipertansif grup	$2,53 \pm 4,16$
IUGR (+) hipertansif grup	$2,22 \pm 2,39$
p	0,267

IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, **Bcl-2:** B hücreli lösemi-2.



IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, **Bcl-2:** B hücreli lösemi-2.

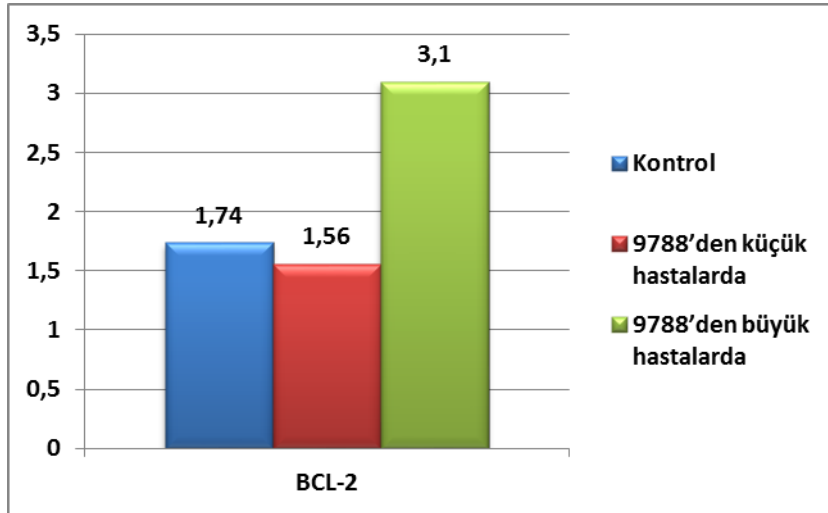
Şekil 9. Hastaların intrauterin büyüme kısıtlılığı durumuna göre B hücreli lösemi-2 değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda Bcl-2 değerleri VEGFR-1 cuttoff değeri 9788'den küçük hastalarda $1,56 \pm 0,33$; VEGFR-1 cuttoff değeri 9788'den büyük hastalarda $3,10 \pm 4,81$ olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 10) (Şekil 10).

Tablo 10. Hastaların vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 cuttoff değerlerine göre Bcl-2 değerlerinin karşılaştırılması

VEGFR-1 değeri	Bcl-2
Kontrol	$1,74 \pm 0,18$
9788'den küçük hastalarda	$1,56 \pm 0,33$
9788'den büyük hastalarda	$3,10 \pm 4,81$
p	0,055

VEGFR-1: Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1, **Bcl-2:** B hücreli lösemi-2.



Bcl-2: B hücreli lösemi-2.

Şekil 10. Hastaların vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 cuttoff değerlerine göre Bcl-2 değerlerinin karşılaştırılması

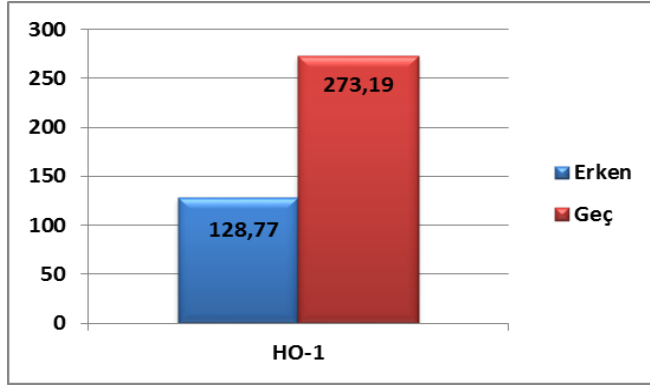
Hem Oksijenaz-1

Hem Oksijenaz-1 değerleri erken başlangıçlı hipertansif grupta $128,77 \pm 125,82$ olarak bulunurken geç başlangıçlı hipertansif grupta $273,19 \pm 395,85$ olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 11) (Şekil 11).

Tablo 11. Hastaların hem oksijenaz-1 değerlerinin erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre karşılaştırılması

	Erken (n=20)	Geç (n=36)	p
HO-1	128,77±125,82	273,19±395,85	0,061

HO-1: Hem oksijenaz-1.



HO-1: Hem oksijenaz-1.

Şekil 11. Hastaların hem oksijenaz-1 değerlerinin erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre karşılaştırılması

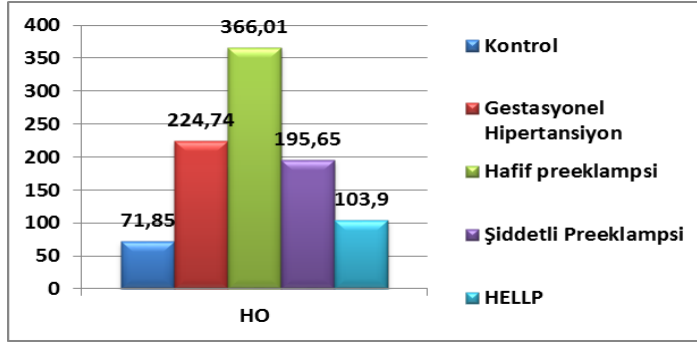
Çalışmamızda HO-1 değerleri preeklampsi şiddetlerine göre; kontrol grubunda 71,85±68,34; Gestasyonel Hipertansiyon grubunda 224,74±261,89; Hafif preeklampsi grubunda 366,01±585,27; Şiddetli Preeklampsi grubunda 195,65±122,80 ve HELLP grubunda ise 103,90±0,00 olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında HO-1 değeri Gestasyonel Hipertansiyon grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 12) (Şekil 12).

Tablo 12. Preeklampsi şiddetlerine göre hem oksijenaz-1 değerlerinin karşılaştırılması

	HO-1
Kontrol	71,85±68,34
Gestasyonel Hipertansiyon	224,74±261,89
Hafif preeklampsi	366,01±585,27
Şiddetli Preeklampsi	195,65±122,80
HELLP	103,90±0,00
p	0,024*

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

HO-1: Hem oksijenaz-1.



HO-1: Hem oksijenaz-1.

Şekil 12. Preeklampsi şiddetlerine göre hem oksijenaz-1 değerlerinin karşılaştırılması

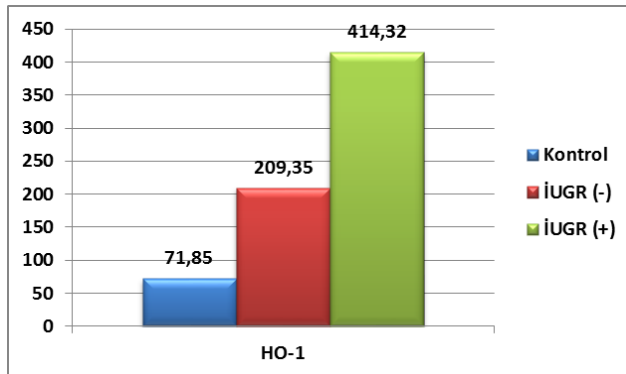
Hem oksijenaz-1 değerleri IUGR durumuna göre; kontrol grubunda 71,85+68,34; IUGR (-) olanlarda 209,35+243,45; IUGR (+) olanlarda 414,32+609,03 olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında HO-1 değerinin IUGR (-) ve IUGR (+) olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 13) (Şekil 13).

Tablo 13. Hastaların intrauterin büyüme kısıtlılığı durumuna göre hem oksijenaz-1 değerlerinin karşılaştırılması

	HO-1
Kontrol	71,85+68,34
IUGR (-)	209,35+243,45
IUGR (+)	414,32+609,03
p	0,003*

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, **HO-1**: Hem oksijenaz-1.



IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, **HO-1**: Hem oksijenaz-1.

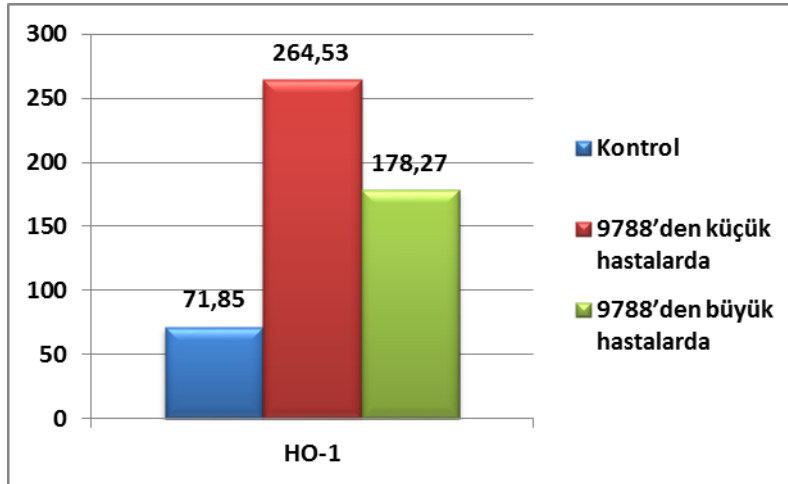
Şekil 13. Hastaların intrauterin büyüme kısıtlılığı durumuna göre hem oksijenaz-1 değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda HO-1 değerleri VEGFR-1 cuttoff değeri 9788'den küçük hastalarda 264,53+439,24; VEGFR-1 cuttoff değeri 9788'den büyük hastalarda 178,27+ 165,82 olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14) (Şekil 14).

Tablo 14. Hastaların vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 cuttoff değerine göre hem oksijenaz-1 değerlerinin karşılaştırılması

VEGFR-1 değeri	HO-1
Kontrol	71,85+68,34
9788'den küçük hastalarda	264,53+439,24
9788'den büyük hastalarda	178,27+ 165,82
p	0,954

HO-1: Hem oksijenaz-1, VEGFR-1: Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1.



Tablo 14. Hastaların vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 cuttoff değerine göre hem oksijenaz-1 değerlerinin karşılaştırılması

GRUPLARIN DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Erken başlangıçlı hipertansif gruptaki 20 hastanın 11'inde (%55,0) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük, 9'unda (%45,0) VEGFR-1 değeri 9788'den büyük olarak bulunurken, geç başlangıçlı hipertansif gruptaki 36 hastanın 17'sinde (%47,2) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük, 19'unda (%52,8) VEGFR-1 değeri 9788'den büyük olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 cutoff değerinin karşılaştırılması

cutoff değeri	Erken (n=20)		Geç (n=36)		Toplam (n=56)	
	n	%	n	%	n	%
9788'den küçük hastalarda	11	55,0%	17	47,2%	28	50,0%
9788'den büyük hastalarda	9	45,0%	19	52,8%	28	50,0%
p	0,781					

n: Hasta sayısı, VEGFR-1: Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1.

Preeklampsi şiddetlerine göre; kontrol grubunda 10 hastanın 6'sında (%60,0) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük, 4'ünde (%40,0) VEGFR-1 değeri 9788'den büyük; Gestasyonel Hipertansiyon grubunda 25 hastanın 16'sında (%64,0) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük, 9'unda (%36,0) VEGFR-1 değeri 9788'den büyük; Hafif preeklampsi grubunda 12 hastanın 4'ünde (%33,3) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük, 8'inde (%66,7) VEGFR-1 değeri 9788'den büyük; Şiddetli Preeklampsi grubunda 8 hastanın 1'inde (%12,5) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük, 7'sinde (%87,5) VEGFR-1 değeri 9788'den büyük ve HELLP grubunda ise 1 hastanın 1'inde (%100,0) VEGFR-1 değeri 9788'den küçük olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1 cutoff değerine göre preeklampsi şiddetlerinin karşılaştırılması

	VEGFR-1 cutoff değeri				Toplam	
	9788'den küçük hastalarda (n=28)		9788'den büyük hastalarda (n=28)			
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	6	21,4%	4	14,3%	10	17,9%
Gestasyonel Hipertansiyon	16	57,1%	9	32,1%	25	44,6%
Hafif preeklampsi	4	14,3%	8	28,6%	12	21,4%
Şiddetli Preeklampsi	1	3,6%	7	25,0%	8	14,3%
HELLP	1	3,6%	0	0,0%	1	1,8%
p	0,056					

n: Hasta sayısı, VEGFR-1: Vasküler endoteyal büyüme faktör reseptörü-1.

Çalışmamıza katılan erken başlangıçlı hipertansif 20 hastanın 5'inin (%25,0) kontrol grubunda, 4'ünün (%20,0) Gestasyonel Hipertansiyon grubunda, 4'ünün (%20,0) Hafif preeklampsi grubunda, 6'sının (%30,0) Şiddetli preeklampsi grubunda ve 1'inin (%5,0) de

HELLP grubunda olduğu bulunurken, geç başlangıçlı hipertansif 36 hastanın 5'inin (%13,9) kontrol grubunda, 21'i (%58,3) Gestasyonel Hipertansiyon grubunda, 8'i (%22,2) Hafif preeklampsisi grubunda, 2'sinin (%5,6) Şiddetli preeklampsisi grubunda olduğu bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında erken başlangıçlı hipertansif grupta Gestasyonel Hipertansiyonun düşük, şiddetli preeklampsinin ise anlamlı derecede fazla olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplara göre preeklampsisi şiddetlerinin karşılaştırılması

	Erken (n=20)		Geç (n=36)		Toplam (n=56)	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	5	25,0%	5	13,9%	10	17,9%
Gestasyonel Hipertansiyon	4	20,0%	21	58,3%	25	44,6%
Hafif preeklampsisi	4	20,0%	8	22,2%	12	21,4%
Şiddetli Preeklampsisi	6	30,0%	2	5,6%	8	14,3%
HELLP	1	5,0%	0	0,0%	1	1,8%
p	0,015					

n: Hasta sayısı.

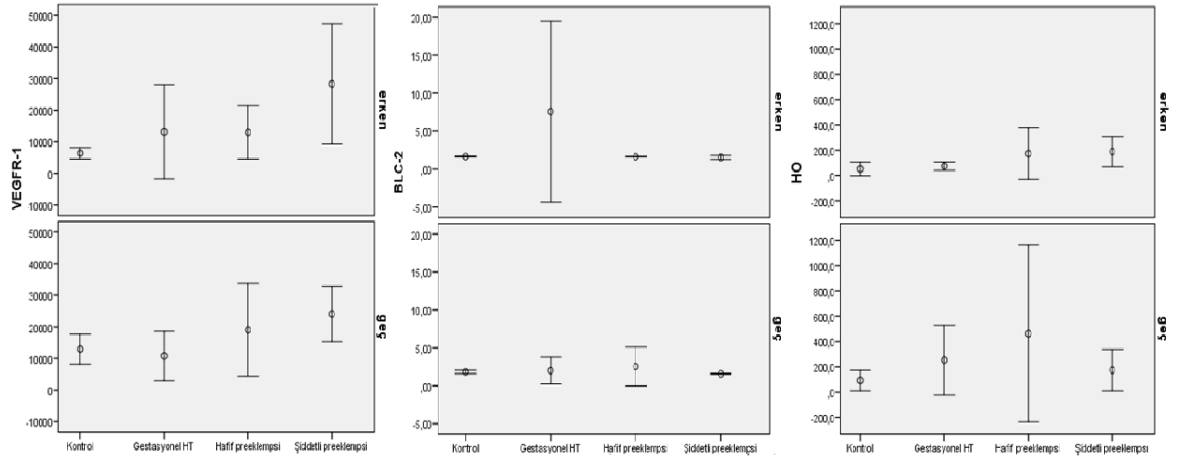
Erken ve geç başlangıçlı hipertansiyon gruplarında; Bcl-2, HO-1 ve VEGFR-1 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 15).

Şiddet derecelerine göre Bcl-2, HO-1 ve VEGFR-1 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında;

Kontrol grubunda; HO-1 değeri ile VEGFR-1 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,766$; $p=0,010$) (Şekil 15).

Gestasyonel Hipertansiyon ve Şiddetli preeklampsisi gruplarında; Bcl-2 değeri ile VEGFR-1 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,499$; $p=0,010$; $r=0,781$; $p=0,022$) (Şekil 15).

Hafif preeklampsisi hasta gruplarında ise Bcl-2, HO-1 ve VEGFR-1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 15).



Şekil 15. Hastaların vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü-1, hem oksijenaz-1, B hücreli lösemi-2 değerlerinin, erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplar ile klinik şiddetine göre karşılaştırılması

TARTIŞMA

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, anjiyogenezi uyarmada anahtar rol oynayan endotele özgü bir mitojendir. Aktivitesi temel olarak 2 yüksek afiniteli reseptör tirozin kinazla etkilesimi ile düzenlenir. Bunlar kinazın insert domain bölgesi (KDR) ve fms benzeri tirozin kinaz-1 (Flt-1) 'dir; selektif olarak vasküler endotelyal hücre yüzeyinde eksprese edilirler. Flt-1, sitoplazmik ve transmembranal domainlerini kaybedip sadece ligand bağlayıcı domaini kaldığında dolasına endojen salıverilen bir protein olan sFlt-1 (sVEGFR-1) olarak da bilinir. Bu molekül hücre zarına bağlanamaz ve maternal kana salıverilir; dolasındaki VEGF'ye bağlanıp endojen reseptörlerle etkileşimini önler. sFlt-1, ayrıca esas olarak plasentada üretilen ve VEGF ailesinin bir üyesi olan plasental büyüme faktörüne (PlGF) de bağlanır ve antagonize eder. İn vitro çalışmalar preeklampitik hastaların serumlarındaki aşırı plasental sFlt-1 varlığının eksojen VEGF ve PlGF ile düzeltilebilecek bir antianjiyogenik duruma yol açtığını ispatlamıştır (147).

Levine ve ark. (147) ile Karumanchi ve Lindheimer (148) yürüttüğü çok yeni çalışmalar, preeklampside sFlt-1'in artmış, VEGF'nin azalmış ekspresyonunu ortaya koymuştur. Daha da önemlisi, sıçanlara eksojen sFlt-1 uygulanmasının, tek basına, preeklampsi benzeri hastalığa neden olabildiği gösterilmiştir.

Maynard ve ark (89) gerçekleştirdiği bir çalışmada bir adenoviral vektör kullanılarak gebe sıçanlara sFlt-1 geninin eksojen transferi; hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin klasik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol açmıştır. Bu etki gebe olmayan hayvanlarda da görülmüş olup sFlt-1'in maternal damarlar üzerindeki etkilerinin doğrudan ve plasentadan bağımsız olduklarına işaret etmektedir. Dahası VEGF reseptör-2 antagonist,

PlGF'yi antagonize etmez ve eksojen verildiğinde gebe sıçanlarda preeklampitik fenotipe yol açmaz. Bu da maternal sendromun oluşması için hem VEGF hem de PlGF'nin beraber antagonize edilmesinin gerekliliğini ortaya koymuştur Levine ve ark. (147) ile Karumanchi ve Lindheimer (148) preeklampitik plasentalar tarafından üretilen aşırı sFlt-1'in, PlGF ve VEGF'yi azaltarak bir antianjiyogenik durum meydana getirip preeklampsiye yol açabileceğini vurgulamışlardır. Vasküler endotelial büyüme faktörü, anjiyogenezi uyardığı gibi preeklampside azaldığı bilinen prostasiklin ve nitrik oksit gibi sinyal moleküllerinin üretimini artırarak vazodilatasyona da yol açar. Ayrıca kanser tedavisi için VEGF antagonistleri kullanan hastaların önemli bir yüzdesinde hipertansiyon ve proteinüri gelişmiştir. Genetik yapıları modifiye edilerek renal VEGF üretiminde %50'lik azalma yapılan farelerde glomerüler endotelyoz ve proteinüri meydana gelmiştir. Bu bulgular sFlt-1'in VEGF ve PlGF'yi nötralize ederek preeklampsideki maternal sendromun patogenezinde nedensel bir rol oynayabilir (147,148).

Burada pek çok cevaplanmamış soru mevcuttur: Plasentadan aşırı sFlt-1 üretimine yol açan olası mekanizmalar nelerdir? Normal plasental gelişim ve plasental psödoaskülogenezde sFlt-1'in rolü nedir? sFlt-1'in eksojen verildiği hayvanlarda koagülopati, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya eklampsi rapor edilmemiştir.

Preeklampitik hastalarda dolasımdaki VEGF düzeylerini değerlendiren araştırmalar, tartışmalı sonuçlar rapor etmiştir(90,149-152).

Reuvekamp ve ark. (149) yaptığı bir çalışmada sFlt-1 gibi proteinlere bağlanmamış serbest VEGF'nin dolasımdaki düzeylerinin preeklampside aynı gebelik haftasındaki normotansif kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Bosio ve ark. (150) yaptığı bir çalışmada, proteinlere bağlı fraksiyonun da ölçülerek, dolasımdaki total VEGF düzeyleri değerlendirilmiş ve preeklampside belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir. Sadece serbest VEGF biyoaktif olduğundan ve hücre yüzey reseptörleri ile etkileşebildiğinden, anjiyogenik aktivite kapsamında bu fraksiyonu tartışmak daha doğrudur. Beklendiği üzere, sFlt-1'in yüksek düzeylerinin bir sonucu olarak preeklampside serbest VEGF düzeyleri azalır. Preeklampsi gelişecek olgularda hipertansiyon ve proteinüri ortaya çıkmadan en erken 5 hafta önce alınan plazma örneklerinde aynı haftadaki normal gebelere nazaran VEGF düzeyleri daha düşük bulunmuştur. 37. gebelik haftasından sonra sağlıklı gebelerde de VEGF düzeyleri belirgin olarak azalır. Preeklampside VEGF düzeyleri, saptanamayacak kadar düşük düzeylere inemediğinden, bu durumda serbest PlGF; serbest VEGF düzeyinin bir belirleyicisi olarak

kullanılabilir, çünkü her iki molekül de sFlt-1'den benzer biçimde etkilenir. Bu konuyu irdeleyen diğer araştırmalara göz attığımızda;

Livingston ve ark. (151) 21 preeklampitik ve 21 normotansif gebeyi değerlendirdikleri çalışma dikkati çeker. Bu araştırmada preeklampsisi olan hastalarda serum VEGF ve PlGF düzeyleri normotansif kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. 2003 yılında Koga ve ark (90) 31 preeklampitik ve 52 normotansif gebeyi karşılaştırdıkları çalışmada preeklampitik hasta grubunda serum sFlt-1 düzeyleri, normotansif kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada da sonuçlar, preeklampsi patofizyolojisinde sFlt-1'in VEGF'ye ait, plasental vasküler yatak ve maternal endotelial hücre fonksiyonu ile ilgili düzenleyici aktiviteleri, antagonize etmesinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Polliotti ve ark (152) 20 preeklampitik ve 60 sağlıklı gebeyi değerlendirdikleri bir diğer araştırmada, preeklampitik grupta serum PlGF ve VEGF düzeyleri normotansif gebelere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca henüz maternal sendrom gelişmemiş ancak preeklampsi tablosu gelişebilecek hastaları da önceden tespit etmede serum PlGF ve VEGF düzeylerini değerlendirmenin yararlı olabileceği vurgulanmıştır.

Lee ve ark. (153) 2007 yılında kendi preeklampitik hasta gruplarında buldukları sonuçlar dikkati çeker. Söz konusu hastalarda serum VEGF düzeyleri anlamlı olarak normotansif gebelere göre daha düşük bulunmuştur. Serum sFlt-1 düzeylerine bakıldığında ise preeklampitik olgularda normotansif gebelere göre anlamlı bir yükseklik saptanmıştır.

Hirokoshi ve ark. (154) gerçekleştirdiği bir çalışmada preeklampitik gebelerde serum sFlt-1 düzeyinin, VEGF varlığında anjiyogenik etki yapan anjiyopoetin-2 düzeyine oranı yüksek bulunmuştur. Baumwell ve Karumanchi (155) preeklampsinin klinik bulguları ve moleküler mekanizmalarına ilişkin değerlendirmelerinde dolayısıyla sFlt-1 düzeyinin preeklampside yükseldiği vurgulanmış ve VEGF'nin sadece anjiyogeneze için değil aynı zamanda endotel hücresinin normal yaşamsal faaliyetleri için de gerekli olduğu ortaya konmuştur.

Ye ve ark. (156) gerçekleştirdiği bir çalışmada 30 preeklampitik ve 45 normotansif gebe değerlendirilmiş olup preeklampitik gebelerde serum VEGF düzeyi sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak düşük, sFlt-1 düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Chaiworapongsa ve ark. (157) tarafından 2005 yılında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada 44 sağlıklı ve 44 preeklampitik gebe değerlendirilmiş olup 6 hafta ara ile alınan kan örneklerinde plazma sFlt-1 düzeyinin preeklampitik gebelerde hem maternal sendrom

oluşmadan hem de klinik tablo yerleştikten sonra normotansif gebelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir.

McKeeman ve ark. (158) kendi preeklampitik hasta gruplarında elde ettikleri serum örneklerinde serum sFlt-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu molekülün hastalığın patogenezinde temel bir rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur.

Wathen ve ark. (159), 49 preeklampitik ve 59 normotansif gebeyi karşılaştırdıkları bir çalışmada 16-20. gebelik haftalarında serum sFlt-1 düzeyinin yüksekliği durumunda daha sonraki dönemde preeklampsiye ait klinik tablonun ortaya çıkabileceği vurgulanmış, sFlt-1'in VEGF'yi nötralize ederek plasental vaskülarizasyonda bozulmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Staff ve ark. (160), 2005 yılında sezaryen operasyonu ile doğum yapan 38 preeklampitik ve 32 normotansif gebeden elde ettikleri maternal serum ve fetal umbilikal venöz serum örneklerinde, sFlt-1 düzeyini karşılaştırmışlar; preeklampitik hastalarda hem maternal serum hem de fetal umbilikal venöz serum örneklerinde sFlt-1 düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da şiddet arttıkça anlamlı şekilde sflt1(sVEGFR-1)'nin kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. sFlt-1'nin preeklampsi etiopatogenezinde yer aldığı kuvvetle ihtimaldir.

Apoptozis ilk kez 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie tarafından tarif edilmiştir. Kerr ve ark (161) hücre ölümlerini morfolojik olarak takip ederken, ölen hücrelerin parçalandığını ve bu parçaların tekrar membranla kaplanarak daha küçük küreciklere dönüştüğünü ve bunlarında makrofajlar tarafından fagosit edildiğini görmüşlerdir. İlk ve son trimester normal gebeliklerden alınan plasenta örneklerinde tüm hücre tiplerinde apoptozis gösterilmiş ve apoptotik hücrelerin büyük kısmının (>%50) trofoblastlara ait olduğu ortaya konulmuştur. Yine ilk trimester plasenta örnekleri ile kıyaslandığında son trimester örneklerinde apoptozis insidansının anlamlı oranda arttığı fark edilmektedir. Gebelik ilerledikçe gözlenen artmış apoptozisin doku yaşlanmasının doğal bir sonucu olduğu ve yaşlanan dokuların apoptotik uyarılara daha hassas oldukları şeklinde bir görüş belirlemiştir (162). 12-16. gebelik haftalarında plasenta da toplam nükleusların %39'unu trofoblastlar, %50 'sini stromave %11'ini endotel hücreleri oluştururken, term bir plasentada bu oranlar sırasıyla, %40, %47 ve %13 tür. Yine tüm gebelik boyunca sinsitsiyotrofoblast nükleusları sitotrofoblast nükleuslarından daha yaygın olup 9/1 oranını korumaktadırlar. Gebelik haftası ilerledik çeplasental yaşlanma ile birlikte artan apoptozisin plasentanın

yeniden yapılanması (remodeling)için bir mekanizma sağladığı, sitotrofoblastlarda gözlenen apoptozis alanlarının plasentatransportu daha kolay hale getirdiği ve aynı zamanda 9/1 olan sinsitsiyotrofoblast/sitotrofoblast oranını koruduğu iddia edilmektedir (163).

Kadyrov ve ark. (164) 2005 yılında maternal kronik anemisi olan 8, preeklampsi veya IUGR gelişen 6 gebelikte spiral arterlerdeki trofoblast invazyonunu ve bu bulguların trofoblastlarda görülen apoptoz ile ilişkisini araştırmıştır. Sezeryan sırasında histerektomi yapılan hastalardan alınan tam kat uterin duvar örneklerinde trofoblastlarda normal ve kronik anemik grupta benzer apoptoz izlenirken preeklampitik veya IUGR grubunda artmış apoptoz izlenmiştir.

Neale ve Mor (165) Fas tarafından yönetilen plasental apoptozun önemini 2005 yılında yayınlamış oldukları “review” de göstermişlerdir. Fas/ FasL sistemi gebelikte iki ucu keskin bıçak gibidir preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarına neden olabilir. Fas genindeki polimorfizm T hücrelerinde Fas üretimini azaltır. Bu polimorfizm preeklampitik bayanlarda daha fazla görülür. Defektif Fas geninden dolayı trofoblastlar aktive lenfositleri dolaşımdan kaldıramazlar. Bunun sonucunda aktive t lenfositleri inflamatuvar cevabı başlatır ve trofoblast invazyonu bozulmuş olur.

Preeklampside plasentada artmış apoptozis ile Bcl-2 proto-onkogeni arasında da bir ilişki olduğu yakın zamanlarda gösterilmiştir. Bcl-2 çeşitli hücrelerde apoptozisi inhibe ettiği gösterilen ilk proto-onkogendir. Bu protein pro ve anti-apoptotik proteinler ailesinin bir prototipidir. Kontrollerle kıyaslandığında preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerden alınan plasental yatak biopsilerinde apoptozis artışı yanında Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (107). Yine ilk sonuçlar ilk trimester abortusları ve ektopik gebelik gibi anormal gebelikler ile postterm gebeliklerde artmış bir apoptozis insidansı olduğunu göstermektedir (166).

Bizim çalışmamızda Bcl-2 proteinin gestasyonel hipertansiyon grubunda ve şiddetli preeklampside de VEGFR-1 ile pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. Bcl-2 anti apoptik mekanizma olduğundan kontrol grubuna göre apoptozise sekonder veya reaktif olarak artmış olması beklenen bir sonuçtu. Bu durumda preeklampside gözlenen artan apoptozis, yüzeyel trofoblastik invazyonun bir sebebi değil, ona sekonder gelişen patolojik bir hadise gibi görünmektedir. Ancak şiddetli preeklampsi grubunda Bcl-2 artış oranının gestasyonel hipertansiyon grubu kadar yüksek olmaması dikkati çekmiştir.

Mendilcioğlu ve ark. (167) 2011 yaptıkları çalışmada plasental Bcl-2 ekspresyonun preeklampside artmış apoptozis ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşler. Öte yandan Zhank ve

Link (168) gebelikte hipertansiyon olan hastalıklarda plasentadaki örneklerde Bcl- 2 ekspresyonunun azalmış olduğunu belirtiyorlar.

Ishiahra ve ark. (169) 2002 yılında şiddetli preeklampitik plasenta örneklerinde Bcl-2 ekspresyonunun daha az olduğu bundan dolayı bundan dolayı apoptozun bu plasentalarda daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür.

Ancak bizim çalışmamızda muhtemel mekanizmanın sonucunda apoptozisin arttığı ve anti apoptik proteinlerin de kontrol grubuna göre nispeten artığı görülmektedir. Ancak gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsi olan hastalarda bu artış çok daha yüksek bulunmuştur. Bundan dolayı şiddetli forma dönüşmemesi nedeni yeterli antiapoptotik mekanizmanın devreye girmesi nedeni ile olması kuvvetle ihtimaldir.

Preeklampsi gözlenen artmış apoptozis insidansının, bu bozukluklara yol açan patolojik olayların bir sonucu mu, yoksa etiyolojik bir komponenti mi olduğu hala netliğe kavuşmamıştır. Preeklampsi de yetersiz intersitisyel sitotrofoblast invazyonu ve yüzeyel maternal endovasküler invazyon sonucu plasental hipoperfüzyon ve iskemi gelişmektedir. Hipoksinin ise apoptozisi tetiklediği gösterilmiştir (164). Şu halde preeklampsi gibi plasental kötü perfüzyon ve hipoksi gelişen durumlarda apoptozisin etiyolojik bir fenomenden çok hipoksiye sekonder gelişiyor olması daha muhtemel gibi görünmektedir. Ancak apoptozis artıktan sonra anti apoptotik mekanizma devreye giriyor. Kuvvetli olan gebelerde muhtemel şiddetin artmasını engelleyebildiği bizim çalışmanın sonuçlarına göre ileri sürülebilir.

Sonuç olarak Endotelial disfonksiyonla ilişkili mediyatörlerle olan etkileşimlerini irdelenecek araştırmalar, preeklampsideki maternal sendromun patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Obstetrik ve perinatal bakımdaki gelişmeler; preeklampsiye bağlı morbidite ve mortalitede dramatik azalmalar sağlamış olmasına rağmen, son 40 yılda, preeklampsi tedavisinde çığır açıcı bir yenilik olmamıştır. VEGF, PlGF ve prostasiklinler gibi ajanlarla endotelial disfonksiyonun düzeltilebileceğini savunan tedavi stratejileri ile gelecekte preeklampitik gebelerde daha kaliteli bir obstetrik bakım söz konusu olabilecektir. Dahası, preeklampsi için yüksek risk taşıyan gebelerin tanımlanması ve hastalığın erken tanısı için dolasımdaki anjiyogenezis ve apoptozisin rolünü değerlendirecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antioksidan etkili hem oksijenaz (HO) enzim sisteminin oksidatif strese karşı endoteliumu koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (170,171). HO'nun izoformu olan HO-1'in oksidatif strese bağlı olarak ciddi şekilde indüklenmesi bu enzimin oksidatif hasara karşı hücreyi koruduğu gerçeğini ortaya koymaktadır (172). HO enziminin antioksidan etkisi

redüklenmiş glutatyon düzeyini artırması, pro-oksidan yapıdaki hem molekülünü parçalaması ve potent antioksidan özellik gösteren biliverdini reaksiyon sonunda oluşturması ile açıklanabilir (173,174). Bunun dışında hem oksijenazın katalize ettiği reaksiyon sonunda oluşan sinyal molekülü CO vazodilatör, antiproliferatif, antiagregan ve antiapoptotik etkileri ile vasküler homeostaza katkı sağlamaktadır

Eide ve ark. (175) preeklampside HO-1 in desiduada ve serumda artmış olduğu saptanmış. Barber ve ark. (176) hem oksijenazın preeklamptik gebelerde plasentada azalmış olduğu saptanmış. Farina ve ark. (177) preeklampside anti oksidan seviyenin düşük olduğunu göstermiş. Li ve ark. (178) HO-1 in trofoblast hücrelerinde artma olmasını oksidatif stres markırı olarak kullanabileceğini ileri sürmüştür.

Bizim çalışmamızda da HO-1 değerlerinin gestasyonel hipertansiyon grubunda artmış olduğu saptandı. Muhtemelen artmış oksidatif strese sekonder artışın neden olduğunu varsaydık. Nitekim şiddet arttıkça yükseliş paterni azalmakta ve şiddetli preeklampsisi grubunda antioksidan mekanizma yetersiz kalmakta olduğu varsayılabilir.

Bizim çalışmamızda VEGFR-1'in Bcl-2 ile pozitif ilişki ile arttığı gözlemlendi. Muhtemel olarak angiogenezis ve antiangiogenetik mekanizma preeklampsisi şiddeti ile alakalı buna sekonder olarak koruyucu mekanizmalar olan antiapoptotik ve antioksidan mekanizma tetikleniyor. Mekanizma cevabı yeterli ise gestasyonel hipertansif durum preeklampsie ilerlemiyor, yetersiz ise artmış olsa da şiddetli preeklampsie ilerlemesine engel olamıyor.

Nitekim Cudmore ve ark. (179) 2007 de HO-1 indüklenmesi ile flt-1 in azaldığı saptanmış. George ve ark. (180) 2011 de HO-1 in artması flt-1 azaltığı, bu plasental iskemiye sekonder hipertansif cevabın azalmasına neden olduğu belirlenmiştir.

Nakamura ve ark. (181) 2009 da HO-1'in klinik şiddet ile negatif yönde bağlantılı olduğunu ileri sürmüştür.

Sonuç olarak preeklampsisi şiddeti, aşırı oksidatif stres ve apoptozis ekspresyonunun nötralize edilememesi halinde anti angiogenetik faktörlerin artışına bağlı olduğunu tahmin etmemiz yanlış olmaz. Antiangiogenetik faktör olan VEGFR-1 (flt-1)'in klinik şiddet belirlemede biobelirteç olarak kullanılmasının mümkün olabileceği, HO-1 ve Bcl-2 nin preeklampsisi etiolojisinden çok patogeneze sekonder koruyucu mekanizma olarak arttığı, bundan dolayı biobelirteçten çok tedavi modalitelerinde kullanılması daha uygun olabileceği düşünüldü. Dolayısıyla preeklampsisi tedavi yaklaşımında muhtemelen anti-apoptik ve antioksidan olarak bu iki mekanizmaların indüklenmesi preeklampsisi şiddetlenmesini engelleyebileceği yönünde araştırmalarla güçlendirilmelidir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gerçekleştirdiğimiz, erken ve geç başlangıçlı hipertansiyon ayırımında ve şiddeti belirlemede VEGFR-1, hem oksijenaz-1 ve apoptozis molekülü: Bcl-2'nin biobelirteç olarak kullanılacak kadar anlamlı fark oluşturup, oluşturmadığını araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda;

- 1- Erken ve geç başlangıçlı hipertansif gruplarında; Bcl-2, HO-1 ve VEGFR-1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı,
- 2- Erken ve geç başlangıçlı hipertansiyon grupları şiddet derecelerine göre karşılaştırıldıklarında erken başlangıçlı hipertansif grupta gestasyonel hipertansiyonun düşük, şiddetli preeklampsinin ise anlamlı derecede fazla olduğu,
- 3- HO-1 değerleri şiddet derecelerine göre karşılaştırıldıklarında gestasyonel hipertansiyon grubunda HO-1 değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğu, ayrıca IUGR (+) ve IUGR(-) hipertansif grupta da kontrol grubuna göre HO-1 anlamlı derecede yüksek olduğu,
- 4- VEGFR-1 değerleri şiddet derecelerine göre karşılaştırıldıklarında şiddetli preeklamps grubunda VEGFR-1 değerinin kontrol ve gestasyonel hipertansiyon gruplarına göre anlamlı derece yüksek olduğu bulundu.

Şiddet derecelerine göre Bcl-2, HO-1 ve VEGFR-1 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında;

- 5- Kontrol grubunda; HO-1 değeri ile VEGFR-1 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu,
- 6- Gestasyonel hipertansiyon ve şiddetli preeklampsı gruplarında; Bcl-2 değeri ile VEGFR-1 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptandı.

ÖZET

Gebeliğin hipertansiyona nasıl neden olduğu veya durumu nasıl kötüleştirdiği yıllardır yapılan yoğun çalışmalara rağmen hala çözüm beklemektedir. Bu nedenle hipertansif hastalıklar obstetrideki en önemli çözülmemiş problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Preeklampsinin patofizyolojisi net olmadığı gibi ideal bir tarama testi yoktur. Preeklampside bu aşamada birçok biobelirteç araştırma konusu olmuştur. Bu nedenle biobelirteçlerin tanımlanması, erken tanı ve preeklampsisi yönetimin daha efektif olması açısından önemlidir.

Bizde çalışmamızda; erken ve geç başlangıçlı preeklampsisi ayırımında ve şiddeti belirlemede anti-anjiogenetik faktörlerden vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1, anti-oksidatif gen ifade ürünü olan hem oksijenaz-1 proteinin ve anti-apoptozis gen ifade ürünü olan Bcl-2 proteininin biobelirteç olarak kullanılacak kadar anlamlı fark oluşturup, oluşturmadığını ve aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Trakya Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine Mayıs 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında başvuran 46 hipertansif gebe ve 10 normotansif gebe sırasıyla çalışma ve kontrol grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya alındı. Çözülebilir vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1, B hücreli lösemi-2 proteini ve hem oksijenaz-1 düzeyleri kan serumunda ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Bulgular hipertansiyonun başlangıç zamanına göre, klinik şiddetine göre, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1 cutoff değerine ve intrauterin gelişme geriliği olup olmadığına göre değerlendirildi.

Erken başlangıçlı hipertansif grupta gestasyonel hipertansiyonun düşük, şiddetli preeklampsinin yüksek olduğu, gestasyonel hipertansiyon grubunda hem oksijenaz-1

değerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, intrauterin gelişme geriliği olan ve intrauterin gelişme geriliği olmayan hipertansif grupta da kontrol grubuna göre hem oksijenaz-1 yüksek olduğu, şiddetli preeklampsi grubunda çözülebilir vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1 değerinin kontrol ve gestasyonel hipertansiyon gruplarına göre yüksek olduğu bulundu. Şiddet derecelerine göre B hücreli lösemi-2 protein, hem oksijenaz-1 ve vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında; gestasyonel hipertansiyon ve şiddetli preeklampsi gruplarında; B hücreli lösemi-2 protein değeri ile vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptandı.

Sonuç olarak preeklampsi şiddeti, aşırı oksidatif stres ve apoptozis ekspresyonun nötralize edilememesi halinde anti angiogenetik faktörlerin artışına bağlı olduğunu tahmin etmemiz yanlış olmaz. Antiangiogenetik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1'in klinik şiddet belirlemede biobelirteç olarak kullanılmasının mümkün olabileceği, hem oksijenaz-1 ve B hücreli lösemi-2 gen ürünü proteinlerinin preeklampsi etiolojisinden çok patogeneizde sekonder koruyucu mekanizma olarak arttığı, bundan dolayı biobelirteçten çok tedavi modalitelerinde kullanılması daha uygun olabileceği düşünüldü. Dolayısıyla preeklampsi tedavi yaklaşımında muhtemelen anti-apoptik ve antioksidan olarak bu iki mekanizmaların güçlendirilmesi preeklampsi şiddetlenmesini engelleyebileceği yönünde araştırmalarla güçlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, preeklampsi, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1, hem oksijenaz-1, B hücreli lösemi-2

ENDOTHELIAL PROTECTIVE GENE EXPRESSION (GENE PRODUCT PROTEINS) INVESTIGATION RELATED WITH GESTATIONAL HYPERTENSION

SUMMARY

Although the intensive researches which have been made through the years, how and why pregnancy causes hypertension or aggravates hypertension is still waiting for a solution. Thus hypertensive diseases stand as the most important problem which is unsolved in obstetric. There is not an ideal screening test as the pathophysiology of pre-eclampsia is not clear. At this stage, many bio-markers have been the subject of researches in pre-eclampsia. Therefore, describing bio-markers is very significant in order to make early diagnosis and use the management of pre-eclampsia affectively.

We study, differentiation and intensity of early and late onset preeclampsia in determining the possibility of using the soluble vaskuler endotelial growth factor receptor -1(anti-angiogenetic factor), the heme oxygenase-1 enzyme(anti-oxidative product of gene expression) and the B cell leukomia 2 protein (anti-apoptotic gene product) as biomarkers. We aimed to investigate the relationship between those tree molecules.

In our research, 46 hypertensive pregnant women who applied the Obstetrics and Gynecology Service at Trakya University Hospital between May 2011 and May 2012 were determined as the working group and 10 normotensive pregnant women were chosen as the control goup. Vaskuler endotelial growth factor receptor -1, heme oxygenase-1 and B cell leukemia 2 protein levels of pregnant women were measured in the blood serum by ELİSA

method. Results were evaluated according to the beginning time of hypertension, clinical intensity, value of soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 cutoff and intrauterine growth restriction.

Gestational hypertension was found low, severe pre-eclampsia was found high in early start hypertensive group. The value of heme oxygenase-1 in gestational hypertension group was discovered higher than the control group. At the same time the value of heme oxygenase-1 in hypertensive group with or without intrauterine growth restriction was found higher than control group too. The value of soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 in severe pre-eclampsia group was found higher than the control group and gestational hypertension group. When the values of B cell leukemia 2 protein, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor receptor -1 were compared according to degree of intensity; positive and meaningful correlation was found between the values of B cell leukemia 2 protein and soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 in gestational hypertension group and severe pre-eclampsia group.

As a result, it would not be wrong to estimate that since the intensity of pre-eclampsia, extreme oxidative stress and apoptosis expression cannot be neutralized, anti-angiogenic factors increase. Vascular endothelial growth factor receptor-1 which is an anti-angiogenic factor can be used as a bio-marker to determine the clinical intensity of preeclampsia. Heme oxygenase-1 and B cell leukemia-2 gene product proteins increase as a secondary protective mechanism in the pathogenesis rather than pre-eclampsia etiology. On account of this, it is thought that it is more appropriate to use in treatment modalities rather than bio-markers. Therefore, strengthening these two mechanism as anti-apoptotic and antioxidant manner can prevent the intensity of pre-eclampsia in the pre-eclampsia treatment approach. More researches should be done to strengthen the idea of determination this hypothesis.

Key words: Hypertension, preeclampsia, vascular endothelial growth factor receptor-1, heme oxygenase-1, B cell leukemia 2

KAYNAKLAR

- 1- Bates DO. An unexpected tail of VEGF and PlGF in pre-eclampsia. *Biochem Soc Trans* 2011;39(6):1576-82.
- 2- Smith SC , Baker PN , EM Symonds. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(6):1395-401.
- 3- Gomer CJ, Luna M, Ferrario A, Rucker N. Increased transcription and translation of heme oxygenase in Chinese hamster fibroblasts following photodynamic stress or Photofrin II incubation. *Photochem Photobiol* 1991;53(2):275-9.
- 4- Keyse SM, Tyrrell RM. Both near ultraviolet radiation and the oxidizing agent hydrogen peroxide induce a 32-kDa stress protein in normal human skin fibroblasts. *J Biol Chem* 1987;262(30):14821-5.
- 5- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-22.
- 6- Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):307-12.
- 7- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339(10):667-71.
- 8- ACOG Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67-75.
- 9- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):159-67.
- 10- Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1 and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2672-9.

- 11- Roberts JM, Cooper D. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357(9249):53-6.
- 12- Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* 2008;75(1):1-8.
- 13- Alvarez NR, Marin R. Severe maternal complications associated with preeclampsia: an almost forgotten pathology? *Nefrologia* 2001;21(6):565-73.
- 14- Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285(12):1607-12.
- 15- Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:211.
- 16- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Cunningham FG, Gant NF (Eds.). *Williams Obstetrics*. 21th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2001. p.567-618.
- 17- Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(3):213-20.
- 18- Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-60.
- 19- Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Franken F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod* 2008;23(6):1407-15.
- 20- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99(9):2152-64.
- 21- Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(8):669-74.
- 22- Naicker T, Khedun SM, Moodly J, Pijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(8):722-9.
- 23- James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. (Çeviri: H. Güner). *Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008:772-97.
- 24- Kaleli I, Kaleli B, Demir M, Yıldırım B, Cevahir N, Demir S. Serum levels of neopterin and interleukin-2 receptor in women with severe preeclampsia. *J Clin Lab Anal* 2005;19(2):36-9.

- 25- Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. Hypertensive Disorders of Pregnancy. In: Habli M, Sibai BM (Eds.). *Danforth Obstetrics and Gynecology*. 9th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co;2003.p.257-71.
- 26- Ferrazzani S. Hypertension in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1999;10(3):298-312.
- 27- Walfisch A, Hallak M. Hypertension. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (Eds.). *High risk pregnancy management options*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.p.772-97.
- 28- Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006;30(1):16-9.
- 29- Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(2):191-6.
- 30- Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120(1):1-7.
- 31- Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1982;59(2):153-7
- 32- Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(8):628-32.
- 33- Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, van Kamp GJ, Heinen AG, Dekker GA. Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1998;91(3):383-8.
- 34- Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001;36(12):734-7.
- 35- Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):79-87.
- 36- Ray J, Vasishta K, Kaur S. Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(3):245-50.
- 37- Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(1):27-31.
- 38- Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):915-20.

- 39- Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(8):675-80.
- 40- Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):37-45.
- 41- Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, et al. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(5):365-72.
- 42- Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):267-74.
- 43- Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71(1):7-11.
- 44- D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, et al. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol* 2000;165(1):157-6.
- 45- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(6):540-3.
- 46- Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, et al. Role of leptin in pregnancy-a review. *Placenta* 2002;23:80-6.
- 47- Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, et al. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2004;19(3):160-5.
- 48- Raykovic A, Catalano PM, Makinov MR. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):168-71.
- 49- Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94(3):355-60.
- 50- Cotter AM, Mooloy AM, Scott JM, Dary ST. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):781-5.
- 51- Ingec M, Borekci B, Kadanali S. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 2005;206(3):225-31.

- 52- Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(5):339-45.
- 53- Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(9):871-9.
- 54- Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, et al. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(1):46-52.
- 55- Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1):9-11.
- 56- Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357(9251):209-15.
- 57- Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(4):430-4.
- 58- Belizan JM, Campodonico L. Calcium supplementation and toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1988;26(4):341-2.
- 59- Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;10;275(14):1113-7.
- 60- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
- 61- Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *BJOG* 2000;107(3):382-95.
- 62- Klockenbusch W, Rath W. Prevention of pre-eclampsia by low-dose acetylsalicylic acid-a critical appraisal. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002; 206(4):125-3.
- 63- Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002;109(2):161-7.
- 64- Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005;46(5):826.
- 65- Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly JC, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-6.

- 66- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):1000-6.
- 67- Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53(2):175-83.
- 68- Lubbe WF. Hypertension in pregnancy: whom and how to treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24(1):15-20.
- 69- Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335(4):257-65.
- 70- Madazlı R. Plasenta. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:227-63.
- 71- O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):460-77.
- 72- Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):2076.
- 73- Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruis A. Severe preeclampsia–eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(5):1011-6.
- 74- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome: subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1Pt1):125-9.
- 75- Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):478-88.
- 76- Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problem. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):1059
- 77- Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):492.
- 78- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):992-1005.
- 79- Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;29:128-36.
- 80- Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacology* 2004;68(6):1017-21.

- 81- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
- 82- Özcan T, Kaleli B, Özeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995;12(5):349-51.
- 83- Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):372-86.
- 84- Wikström AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Olovsson M. Early postpartum changes in circulating pro and anti angiogenic factors in early onset and late onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):146-53.
- 85- Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(1):64-70.
- 86- Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(10):1367-77.
- 87- Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007;71(10):977-84.
- 88- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-83.
- 89- Maynard SE, Min JY, Merckan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1 (sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649-58.
- 90- Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2348-51.
- 91- Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Harger GF, et al. Maternal serum soluble fms like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):185-91.
- 92- Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost* 2005;94:1071-6.
- 93- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for tie 2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277(5322):55-60.
- 94- Pacora P, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Erez O, Vaisbuch E, et al. Amniotic fluid angiopoietin 2 in term and preterm parturition and intraamniotic infection/inflammation. *J Perinat Med* 2009;37(5):503-11.

- 95- Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RW. Placental development in normal and compromised pregnancies- a review. *Placenta* 2002;23 Suppl A:119-29.
- 96- Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD 105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):176.
- 97- Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One* 2008;3(7):2766.
- 98- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12(6):642-9.
- 99- Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C, Hubel CA, Rajakumar A. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 2008;29(6):555-63.
- 100- Hacker G. The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res* 2000;301(1):5-17.
- 101- Geske FJ, Gerschenson LE. The biology of apoptosis. *Hum Pathol* 2001;32(10):1029-38.
- 102- Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science* 1998;281(5381):1322-6.
- 103- Miyashita T, Harigai M, Hanada M, Reed JC. Identification of a p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. *Cancer Res* 1994;54(12):3131-5.
- 104- Morgan T, Crayen C, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1Pt1):95-102.
- 105- Schendel SL, Xie Z, Montal MO, Matsuyama S, Montal M, Reed JC. Channel formation by antiapoptotic protein Bcl-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(10):5113-8.
- 106- Xiao-Ming Yin, Zheng Dong. The Death Receptor Family and the Extrinsic Pathway. In: Zheng Dong (Ed.). *Essentials of Apoptosis*. 1st ed. New Jersey: Humana Press; 2003.p.67-85.
- 107- Levy R, Nelson DM. To be or not to be, that is the question. Apoptosis in humantrophoblast. *Placenta* 2000;21(1):1-13.
- 108- Falk JE , Porra RJ . The effects of oxygen concentration on porphyrin biosynthesis in chicken-erythrocyte preparations. *Biochem J* 1964;90(1):66-9.
- 109- Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:517-54.

- 110- Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968;61(2):748-55.
- 111- Yoshida T, Kikuchi G. Reaction of the microsomal heme oxygenase with cobaltic protoporphyrin IX and extremely poor substrate. *J Biol Chem* 1978;253(23):8479-82.
- 112- Yoshida T, Kikuchi G. Purification and properties of heme oxygenase from rat liver microsomes. *J Biol Chem* 1979;254(11):4487-91.
- 113- Kikuchi G, Yoshida T, Noguchi M. Heme oxygenase and heme degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338(1):558-67.
- 114- Maines MD, Trakshel GM. Differential regulation of heme oxygenase isozymes by Sn- and Zn-protoporphyrins: possible relevance to suppression of hyperbilirubinemia. *Biochim Biophys Acta* 1992;1131(2):166-74.
- 115- Maines MD, Trakshel GM, Kutty RK. Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase. Only one molecular species of the enzyme is inducible. *J Biol Chem* 1986;261(1):411-9.
- 116- Trakshel GM, Kutty RK, Maines MD. Purification and characterization of the major constitutive form of testicular heme oxygenase. The noninducible isoform. *J Biol Chem* 1986;261(24):11131-7.
- 117- Keyse SM, Tyrrell RM. Heme oxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UVA radiation, hydrogen peroxide, and sodium arsenite. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(1):99-103.
- 118- Shibahara S, Müller R, Taguchi H, Yoshida T. Cloning and expression of cDNA for rat heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(23):7865-9.
- 119- Rotenberg MO, Maines MD. Isolation, characterization and expression in *Escherichia coli* of a cDNA encoding rat heme oxygenase-2. *J Biol Chem* 1990;265(13):7501-6.
- 120- Ishikawa K, Matera KM, Zhou H, Fujii H, Sato M, Yoshimura T, et al. Identification of histidine 45 as the axial heme iron ligand of heme oxygenase-2. *J Biol Chem* 1998;273(8):4317-22.
- 121- Maines MD, Panahian N. The heme oxygenase system and cellular defense mechanisms. Do HO-1 and HO-2 have different functions? *Adv Exp Med Biol* 2001;502:249-72.
- 122- McCoubrey WK Jr, Huang TJ, Maines MD. Heme oxygenase-2 is a hemoprotein and binds heme through heme regulatory motifs that are not involved in heme catalysis. *J Biol Chem* 1997;272(19):12568-74.
- 123- Tenhunen R, Marver HS, Schmid AR. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *J Biol Chem* 1969;244(23):6388-94.

- 124- Tenhunen R , Marver HS, Schmid AR. The enzymatic catabolism of hemoglobin: stimulation of microsomal heme oxygenase by hemin. *J Lab Clin Med* 1970;75(3):410-21.
- 125- Abraham NG. Molecular regulation--biological role of heme in hematopoiesis. *Blood Rev* 1991;5(1):19-28.
- 126- Abraham NG, Nelson JC, Ahmed T, Konwalinka G, Levere RD. Erythropoietin controls heme metabolic enzymes in normal human bone marrow culture. *Exp Hematol* 1989;17(8):908-13.
- 127- Brown AC, Lutton JD, Pearson HA, Nelson JC, Levere RD, Abraham NG. Heme metabolism and in vitro erythropoiesis in anemia associated with hypochromic microcytosis. *Am J Hematol* 1988;27(1):1-6.
- 128- Pimstone NR, Engel P, Tenhunen R, Seitz PT, Marver HS, Schmid R. Further studies of microsomal haem oxygenase: mechanism for stimulation of enzyme activity and cellular localization. *S Afr Med J* 1971;25:169-74.
- 129- Pimstone NR, Tenhunen R, Seitz PT, Marver HS, Schmid R. The enzymatic degradation of hemoglobin to bile pigments by macrophages. *J Exp Med* 1971;133(6):1264-81.
- 130- Converso DP, Taille C, Carreras MC, Jaitovich A, Poderoso JJ, Boczkowski J. HO-1 is located in liver mitochondria and modulates mitochondrial heme content and metabolism. *FASEB J* 2006;20(8):1236-8.
- 131- Jung NH, Kim HP, Kim BR, Cha SH, Kim GA, Ha H, et al. Evidence for heme oxygenase-1 association with caveolin-1 and -2 in mouse mesangial cells. *IUBMB Life* 2003;55(9):525-32.
- 132- Kim HP, Wang X, Galbiati F, Ryter SW, Choi AM. Caveolae compartmentalization of heme oxygenase-1 in endothelial cells. *FASEB J* 2004;18(10):1080-9.
- 133- Freeman BA, Crapo JD. Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *J Biol Chem* 1981;256(21):10986-92.
- 134- Li Volti G, Ientile R, Abraham NG, Vanella A, Cannavo G, Mazza F, et al. Immunocytochemical localization and expression of heme oxygenase-1 in primary astroglial cell cultures during differentiation: effect of glutamate. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315(2):517-24.
- 135- McCoubrey WK Jr, Maines MD. The structure, organization and differential expression of the gene encoding rat heme oxygenase-2. *Gene* 1994;139(2):155-61.
- 136- Müller RM, Taguchi H, Shibahara S. Nucleotide sequence and organization of the rat heme oxygenase gene. *J Biol Chem* 1987;262(14):6795-802.
- 137- Raju VS, McCoubrey WK Jr, Maines MD. Regulation of heme oxygenase-2 by glucocorticoids in neonatal rat brain: characterization of a functional glucocorticoid response element. *Biochim Biophys Acta* 1997;1351(1-2):89-104.

- 138- Gomer CJ, Luna M, Ferrario A, Rucker N. Increased transcription and translation of heme oxygenase in Chinese hamster fibroblasts following photodynamic stress or Photofrin II incubation. *Photochem Photobiol* 1991;53(2):275-9.
- 139- Keyse SM, Tyrrell RM. Both near ultraviolet radiation and the oxidizing agent hydrogen peroxide induce a 32-kDa stress protein in normal human skin fibroblasts. *J Biol Chem* 1987;262(30):14821-5.
- 140- Alam J, Killeen E, Gong P, Naquin R, Hu B, Stewart D, et al. Heme activates the heme oxygenase-1 gene in renal epithelial cells by stabilizing Nrf2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(4):743-52.
- 141- Alam J, Stewart D, Touchard C, Boinapally S, Choi AM, Cook JL. Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene. *J Biol Chem* 1999;74(37):26071-8.
- 142- Alam J, Wicks C, Stewart D, Gong P, Touchard C, Otterbein S, et al. Mechanism of heme oxygenase-1 gene activation by cadmium in MCF-7 mammary epithelial cells. Role of p38 kinase and Nrf2 transcription factor. *J Biol Chem* 2000;275(36):27694-702.
- 143- Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant responsive element. *Biochem J* 2003;371(3):887-95.
- 144- Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* 1999;13(1):76-86.
- 145- Ogawa K, Sun J, Taketani S, Nakajima O, Nishitani C, Sassa S, et al. Heme mediates derepression of Maf recognition element through direct binding to transcription repressor Bach1. *EMBO J* 2001;20(11):2835-43.
- 146- Sun J, Hoshino H, Takaku K, Nakajima O, Muto A, Suzuki H. Hemoprotein Bach1 regulates enhancer availability of heme oxygenase-1 gene. *EMBO J* 2002;21(19):5216-24.
- 147- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-83.
- 148- Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia pathogenesis: "triple a rating"-autoantibodies and antiangiogenic factors. *Hypertension*. 2008;51(4):991-2.
- 149- Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(10):1019-22.
- 150- Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, Conroy R, O'herlihy C, McKenna P. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):146-52.

- 151- Livingston JC, Chin R, Haddad B, McKinney ET, Ahokas R, Sibai BM. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1554-7.
- 152- Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, Cox C, Miller RK. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1266-74.
- 153- Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, et al. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2007;22(1):94-8.
- 154- Hirokoshi K, Maeshima Y, Kobayashi K, Matsuura E, Sugiyama H, Yamasaki Y, et al. Elevated serum sFlt-1/Ang-2 ratio in women with preeclampsia. *Nephron Clin Pract* 2007;106(1):43-50.
- 155- Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007;106(2):72-81.
- 156- Ye YH, Liu L, Zhan Y. Expression and significance of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia placenta. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006;41(8):521-4.
- 157- Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(1):3-18.
- 158- McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1240-6.
- 159- Wathen KA, Tuutti E, Stenman UH, Alfthan H, Halmesmaki E, Finne P, et al. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):180-4.
- 160- Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Lyberg T, Holthe MR. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122(1):33-9.
- 161- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239-57.
- 162- Rogers BB, Bloom SL, Leveno KJ. Atherosclerosis revisited: current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54(3):189-95.
- 163- Nelson DM. Apoptotic changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited at discontinuities in the villous trophoblast. *Placenta* 1996;17(7):387-91.

- 164- Kadyrov M, Kingdom JC, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):557-63.
- 165- Neale DM, Mor G. The role of Fas mediated apoptosis in preeclampsia. *J Perinat Med* 2005;33(6):471-7.
- 166- Kokawa K , Shikone T , Nakano R. Apoptosis in human chorionic villi and decidua during normal embryonic development and spontaneous abortion in the first trimester. *Placenta* 1998;19(1):21-6.
- 167- Mendilcioglu I, Karaveli S, Erdogan G, Simsek M, Taskin O, Ozekinci M. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, p53, caspase-3, and Fas, Fas ligand in placentas complicated by preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38(1):38-42.
- 168- Zhank S, Link AJ. Bcl-2 family interactome analysis using bacterial surface display. *Integr Biol (Camb)* 2011;3(8):823-31.
- 169- Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(1):158-66.
- 170- Abraham NG, Lavrovsky Y, Schwartzman ML, Stoltz RA, Levere RD, Gerritsen ME, et al. Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(15):6798-802.
- 171- Hayashi S, Takamiya R, Yamaguchi T, Matsumoto K, Tojo SJ, Tamatani T, et al. Induction of heme oxygenase-1 suppresses venular leukocyte adhesion elicited by oxidative stress: role of bilirubin generated by the enzyme. *Circ Res* 1999;85(8):663-71.
- 172- Motterlini R, Foresti R, Intaglietta M, Winslow RM. NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. *Am J Physiol* 1996;270(1Pt2):H107-14.
- 173- Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system. *Free Radic Biol Med* 2005;39(1):1-25.
- 174- Stocker R, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activities of bile pigments: biliverdin and bilirubin. *Methods Enzymol* 1990;186:301-9.
- 175- Eide IP, Isaksen CV, Salvesen KA, Langaas M, Schonberg SA, Austgulen R. Decidual expression and maternal serum levels of heme oxygenase 1 are increased in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(3):272-9.
- 176- Barber A, Rabson SC, Myatt L, Bulmer JN, Lyall F. Heme oxygenase expression in human placental bed: reduced expression of placenta endothelial HO-2 in preeclampsia and fetal growth restriction. *FASEB J* 2001;15(7):1158-68.

- 177- Farina M, Ribeiro ML, Franchi A. Nitric oxide synthases in pregnant rat uterus. *Reproduction* 2001;121(3):403-7.
- 178- Li CG, Dai AG, Huang CP. Effects of adrenomedullin regulating inducible nitric oxide synthase on proliferation and apoptosis in hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2005;21(2):187-91.
- 179- Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation* 2007;115(13):1789-97.
- 180- George EM, Arany M, Cockrell K, Firtina MV, Stec DE, Granger JP. Induction of heme oxygenase-1 attenuates sFlt-1-induced hypertension in pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301(5):1495-500.
- 181- Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. *Prenat Diagn* 2009;29(7):691-6.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTFEK 2009 / 149
	PROTOKOL ADI	Gebelik Hipertansiyonunda Endotel Koruyucu Gen İfadesinin İncelenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Füsun VAROL
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☒ Ulusal ☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.06.2009		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	01.06.2009		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12 / 03	Tarih: 25.06.2009
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Füsun VAROL'UN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması ve TÜBAP onay yazısının Kurulumuza gönderilmesinden sonra çalışmanın başlatılmasına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir. Ayrıca çalışma bir genetik araştırma olduğundan, Klinik Araştırmalar Yönetmeliği'ne göre sorumlu araştırmacı tarafından çalışma dosyasının bir örneğinin Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne gönderilmesi gerekmektedir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ ☒	☐ ☒	izinli
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ ☒	☐ ☒	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ ☒	☐ ☒	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ ☒	☐ ☒	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	☐ ☒	☐ ☒	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ ☒	☐ ☒	izinli
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ ☒	☐ ☒	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ ☒	☐ ☒	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ ☒	☐ ☒	izinli
Avukat Banş DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ ☒	☐ ☒	katılmadı

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENÇİ