

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

**GEBELİĞİN İNDÜKLEDİĞİ HİPERTANSİF GEBELERDE
SERUM TENASCİN-C DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Uğur ORAK

TEZ DANIŞMANI
Y.Doç. Dr. S.Burçin KAVAK

ELAĞİĞ
2013

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ekrem SAPMAZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Salih Burçin KAVAK

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem SAPMAZ' a,

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, değerli tez danışmanım, Sayın Y.Doç. Dr. S.Burçin KAVAK'a,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkılarını gördüğüm Sayın Doç. Dr. M. ŞİMŞEK'e, Y.Doç.Dr. Z.Sema ÖZKAN'a ve Y.Doç.Dr. Remzi ATILGAN' a

Tezimin planlanma ve gerçekleştirme aşamalarında desteklerinden dolayı Sayın Doç.Dr. Süleyman AYDIN 'a

4 yıl boyunca çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hasta takibinde yardımlarından dolayı klinik hemşirelerimize,

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesi için TF.12.78 numaralı proje kapsamında maddi destek sağlayan FÜBAP Birimine,

Tezin yazılması sürecinde yardımlarından dolayı Süheyla Demirkol'a

Eğitimim ve yaşamımın her sürecinde hep yanımda olan ablam Nebahat Orak'a ve tüm aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Tenascin-C doku hasarı ve vasküler hasarda artış gösteren bir ekstrasellüler matriks glikoproteinidir. Bu çalışmanın amacı gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklarda maternal serum tenascin-C düzeylerinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya yaşları 18-43 arasında değişen (ortalama yaş:30,3±6,6) 20 normal, 20 hafif preeklampsi, 20 ağır preeklampsi ve 20 HELLP sendromu tanısı alan toplam 80 olgu dahil edildi. Hastaların serum tenascin-c düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Kontrol grubu (5,04±0,3 - 4,9±0,2) ile karşılaştırıldığında prepartum ve postpartum tenascin-C düzeylerinin hafif preeklampsi (12,8±2,9 - 11,7±1,8) ve ağır preeklampsi grubunda (33,8±11,7 - 50,6±33,8) anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p<0.008). Hafif preeklampsi (12,8±2,9) ve HELLP grubu (9,2±1,5) ağır preeklampsi grubu ile karşılaştırıldığında prepartum tenascin-C düzeylerinin ağır preeklampsi grubunda (33,8±11,7) anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p<0.008).

Gebeliğin indüklediği hipertansif gebelerde yükselen tenascin-C düzeylerinin hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve HELLP sendromu ile bir bağlantısı olduğu bu çalışmayla ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, HELLP sendromu, Tenascin-C, Ekstrasellüler matriks, Glikoprotein

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM TENASCIN-C LEVELS IN HYPERTENSIVE PREGNANTS INDUCED BY PREGNANCY

Hypertensive disorders induced by pregnancy are one of the most common causes of the maternal and neonatal morbidity and mortality. Tenascin-C is an extracellular matrix glycoprotein which is increasing in vascular and tissue injury. The aim of this study was to determine the maternal serum tenascin-C levels in Hypertensive Disorders induced by pregnancy.

Totally 80 pregnant women aged between 18-43 years (mean age $30,3 \pm 6,6$ years), 20 normal, 20 mild preeclampsia, 20 severe preeclampsia and 20 pregnant women complicated by HELLP syndromes were included for this study. Serum tenascin-C levels of cases were analyzed by using ELISA method.

It was determined that prepartum and postpartum levels of serum tenascin-C were significantly higher in severe preeclampsia group ($33,8 \pm 11,7$ - $50,6 \pm 33,8$) and mild preeclampsia group ($12,8 \pm 2,9$ - $11,7 \pm 1,8$) compared to normal pregnant group ($5,04 \pm 0,3$ - $4,9 \pm 0,2$) ($p < 0,008$). It was determined that prepartum levels of serum tenascin-C were significantly higher in severe preeclampsia group ($33,8 \pm 11,7$) compared to mild preeclampsia group ($12,8 \pm 2,9$) and HELLP syndrome group ($9,2 \pm 1,5$) ($p < 0,008$).

This study revealed that there was a relation between high serum tenascin-C levels and mild preeclampsia, severe preeclampsia, HELLP syndrome in hypertensive pregnant induced by pregnancy.

Keywords: Preeclampsia, HELLP syndrome, Tenascin-C, Extracellular Matrix, Glycoprotein

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Gebelikte Normal Kan Basıncı	1
1.1.2. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	2
1.1.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon	3
1.1.2.2. Preeklampsi	3
1.1.2.3. Eklampsi	5
1.1.2.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi	5
1.1.2.5. Kronik Hipertansiyon	6
1.1.3. HELLP Sendromu	6
1.1.4. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu İnsidansı ve Risk Faktörleri	6
1.1.5. Fiziopatolojik Mekanizmalar	8
1.1.6. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarında Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri	18
1.1.6.1. Kardiyovasküler Değişiklikler	18
1.1.6.2. Hematolojik Değişiklikler	18
1.1.6.3. Karaciğer	19
1.1.6.4. Renal	19
1.1.6.5. Endokrin Sistem	20
1.1.6.6. Santral Sinir Sistemi	20
1.1.6.7. Plasenta	21

1.1.7. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Komplikasyonları	21
1.1.7.1. Fetal Komplikasyonlar	21
1.1.7.2. Maternal Komplikasyonlar	22
1.1.7.2.1. Konvülsiyonlar	22
1.1.7.2.2. Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem	23
1.1.7.2.3. İntraserebral Hemoraji	23
1.1.7.2.4. Körlük	24
1.1.7.2.5. Akut Tübüler Nekroz	24
1.1.7.2.6. Akut Kortikal Nekroz	24
1.1.7.2.7. Subkapsüler Hematom	24
1.1.7.2.8. Trombositopeni	24
1.1.7.2.9. Akut Dissemine İntravasküler Koagülopati	24
1.1.7.2.10. HELLP Sendromu	24
1.1.8. Tenascin-C	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	28
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	28
2.3. İstatiksel Analizler	28
2.4. Serum Tenascin-C Ölçümleri	29
3. BULGULAR	30
3.1. Tenascin-C	31
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	40
6. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1a. Ağır preeklampsi için tanı kriterleri	4
Tablo 1b. Hafif ve ağır preeklampsi bulgularının ayrımı.	5
Tablo 2. HELLP sendromunun klinik semptomları	7
Tablo 3. Gebelikte hipertansiyonun komplikasyonları	23
Tablo 4. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri	30
Tablo 5. Olguların gruplara göre kan beyaz küre ve trombosit sayıları, hemoglobin ve hematokrit değerleri ve biyokimyasal parametreleri	31
Tablo 6. Gruplara göre prepartum ve postpartum serum ortalama tenascin-C düzeylerinin karşılaştırılması	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tenascin-C standart eğrisi ve katalog numarası	29
Şekil 2. Tüm gruplarda ölçülen hemoglobin (HGB) ve hemotokrit (HTC) düzeylerinin karşılaştırılması	32
Şekil 3. Tüm gruplarda ölçülen beyaz küre (BK) ve platelet (PLT) düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4. Tüm gruplarda ölçülen AST, ALT, LDH düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 5. Tüm gruplardaki doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	34
Şekil 6. Tüm gruplarda ölçülen tenascin-C düzeylerinin karşılaştırılması	34

KISALTMALAR LİSTESİ

AT- 1	: Anjiotensin reseptör 1
DIC	: Yaygın damar içi koagülasyon
ECM	: Ekstrasellüler matriks
HELLP	: Hemoliz(H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (Elevated Liver enzymes) ve düşük trombosit sayısı (Low Platelet count)
HLA-G	: İnsan lökosit antijen-G
ICAM	: Hücre içi (Intracellular) adezyon molekülü
IFN-γ	: İnterferon-gama
IL	: İnterlökin
KIR	: Killer cells immunoglobulin-like receptor
LDH	: Laktat dehidrogenaz
NK	: Doğal öldürücü (Natural Killer)
PIGF	: Plasental büyüme (growth) faktörü
sEng	: Çözünür (soluble) endoglin
sflt	: Çözünür (soluble) fms benzeri (like) tirozin kinaz
T helper 1	: Proinflamatuvar T helper
TNF-α	: Tümör nekrotize edici (Necrosis) Faktör-alfa
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme (growth) faktör
vWF	: von Willebrand Faktör

1. GİRİŞ

Hipertansiyon gebelikte en sık görülen tıbbi sorunlardandır (1,2). Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin yaklaşık %5-7'sinde saptanmakta, maternal ve fetal morbiditenin önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi terimleri kan basıncındaki hafif artıştan önemli organ disfonksiyonları ile görülen ciddi hipertansiyona kadar uzanabilen bir hastalık spektrumunu içerir. Gebelikte hipertansif hastalıklar preterm doğum, plasental ayrılma, intrauterin büyüme kısıtlılığı, fetal distres, maternal konvülsiyonlar ve intrakranial kanama gibi birçok fetal ve maternal probleme neden olabilir (3). Gebelikte hipertansiyon aynı zamanda uzun dönemde kardiovasküler ve metabolik hastalıkların ortaya çıkması açısından da önemli bir risk faktörüdür (4).

Preeklampsi, multisistem bir hastalık olup, fizyopatolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi, generalize vazospazm, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz, vasküler endotelial disfonksiyon, lökosit aktivasyonu ve sitokin düzeylerindeki değişiklikler fizyopatolojiden sorumlu tutulan mekanizmalardır (5-7).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, vasküler endotelial hasara neden olan hipertansiyon ve aterosklerozis gibi durumlarda, bir ekstrasellüler matriks (ECM) glikoproteini olan tenascin-C'nin arttığını göstermiştir (8,9).

Bu çalışmada hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, HELLP sendromu tanısı alan gebeler ile normotansif sağlıklı gebelerde serum tenascin-C düzeylerinin ölçülmesi ve tenascin-C düzeyleri ile bu hastalıklar arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

Gebelik, kadın hayatının fizyolojik bir dönemi olmakla birlikte, annenin veya fetüsün önceden var olan veya beklenmeyen bir hastalığı ile komplike olabilir. Gebelik komplikasyonları içerisinde yer alan gebeliğin hipertansif hastalıkları maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olan en yaygın problemlerdendir (10).

1.1.1. Gebelikte Normal Kan Basıncı

Kan basıncı gebeliğin erken döneminde düşmekte olup, diyastolik değerler gebeliğin ortalarına gelindiğinde gebelik öncesi değerlerin ortalama 10 mmHg altına düşer. Kan basıncındaki düşme, vazodilatasyon sonucu olan periferik vasküler

direncin düşmesiyle ilişkilidir. Bununla birlikte hangi esas mekanizmanın aracılık ettiği net olarak bilinmemekte olup, prostasiklin ve nitrik oksit gibi lokal mekanizmaların da rolü olduğu düşünülmektedir. Periferik vasküler rezistans gebeliğin sonuna doğru artar, ancak yine de gebelik öncesi seviyelerinden daha düşük olarak kalır. Kan basıncında meydana gelen artışın karşılığı olarak, 3. trimesterde normal gebelik öncesi değerlere ulaşır. Bu dönemde kardiyak debi, göreceli olarak sabit kalır. Kardiyak debi, belirgin vazodilatasyondan dolayı kan basıncını korumak için yaklaşık %40 artar. Kardiyak debideki bu artış ayrıca uterus ve fetüsün yeterli oksijenizasyonunun sağlanması ve maternal metabolik hızdaki artışın desteklenmesi için gereklidir. Kardiyak debideki artış esas olarak 1. trimester sırasında atım volümü ve kalp hızındaki artışın sonucudur. Kan basıncındaki geçici artışlar erken postpartum dönemde de görülebilir (11,12).

1.1.2. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (1,13). Geçmişte hipertansiyon tanısı, hastanın önceki ortalama sistolik kan basıncında 30 mmHg ve üzerinde ve diyastolik kan basıncında 15 mmHg ve üzerinde artış saptanması ile koyulurdu. Bununla birlikte bu tanımın prognoz açısından iyi bir gösterge olmadığı ve tanı kriterlerinden biri olmadığı bildirilmektedir (3). 2000 yılında Amerika National High Blood Pressure Education Program Working Group tarafından kabul edilen sınıflamaya göre gebeliği komplike eden 5 tip hipertansif hastalık vardır (1). Bunlar:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi (Hafif-ağır)
3. Eklampsi
4. Kronik hipertansiyona süperimpoze preeklampsi
5. Kronik hipertansiyon'dur.

Gebelikteki hipertansif hastalıkların büyük bölümünü gestasyonel hipertansiyon oluşturur. Gebelikte hipertansiyon gelişen hastaların yaklaşık %70'inde gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi gelişebileceği bildirilmektedir (2).

1.1.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelikteki hipertansif hastalıkların büyük bölümünü gestasyonel hipertansiyon oluşturur (2). Daha önce normotansif olduğu bilinen, 20. gebelik haftasından sonra arteryel kan basıncı değeri 140/90 mmHg üzerinde ölçülen ve proteinürisi saptanmayan olgularda gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur. Gebelik sonrası en geç 12. haftada arteryel kan basıncının normale dönmesi durumu da geçici hipertansiyon olarak adlandırılır. Görülme sıklığı nulliplarlarda %6-17, multiparlarda %2-4 arasında bildirilmektedir (2). Bu hastaların sonraki gebeliklerinde artmış oranda hipertansiyonla karşılaşmakta ve ileride esansiyel hipertansiyon sıklığı artmaktadır (3).

1.1.2.2. Preeklampsi

Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması ile eşlik eden proteinüri ve/veya ödemin olduğu bir sendromdur. Görsel rahatsızlıklar, baş ağrısı ve epigastrik ağrı gibi pek çok belirti ve bulgular eşlik edebilir. Proteinüri, 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla protein bulunması veya spot idrar örneklemede persistan 1 + dipstick değeri proteinüri olarak tanımlanır (1,10,14).

Ağır preeklampsi ise gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 160 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 110 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması ve eşlik eden 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıklarla rast gele toplanmış 2 idrar örneğinde, en az 3 + dipstick proteinüri saptanmasıdır (1,10,14) (Tablo 1) .

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'un Ocak 2002'de yayınladığı bülteninde ağır preeklampsi tanısı için Tablo 1a'daki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunduğu durumu kabul etmektedir (10). Özellikle ağır preeklampside üriner dipstick değerlerinden çok 24 saatlik idrar proteininin daha güvenilir olduğu bildirilmektedir (15). 24 saatlik idrarda ölçüme kıyasla idrarda dipstick testinin sensitivitesi %61, spesifitesi ise %97 olarak bildirilmektedir (16). Proteinürinin şiddeti her zaman maternal ve fetal morbiditenin bir göstergesi değildir ve hipertansiyonun eşlik etmediği proteinüri tek başına doğum

endikasyonunda belirleyici olarak kullanılmamaktadır (17). Ayrıca preeklampsili olgularda yaygın olarak özellikle el sırtında ve yüzde belirgin olan ödem bulgusu %35 normotansif gebede de belirgin olabileceğinden bir teşhis kriteri olarak artık terk edilmiştir (14). Hipertansiyon ve proteinüri ile seyreden klasik preeklampsii olgularının yanısıra atipik preeklampsii tabloları da mevcuttur (18). Bunlar 4 ana başlıkta incelenebilir;

1) Gestasyonel hipertansiyon ve aşağıdaki bulgulardan en az bir tanesi (proteinüri yok)

- Preeklampsii semptomları
- Hemoliz
- Trombositopeni(<100.000/mm³)
- Karaciğer enzimlerinde yükselme

2) Gestasyonel proteinüri ve aşağıdaki bulguların en az 1 tanesi (hipertansiyon yok)

- Preeklampsii semptomları
- Hemoliz
- Trombositopeni(<100.000/mm³)
- Karaciğer enzimlerinde yükselme

3) 20.Haftadan önce görülen preeklampsii

4) Geç postpartum preeklampsii-eklampsii(doğumu izleyen 48 saatten sonra)

Tablo 1a. Ağır preeklampsii için tanı kriterleri (10).

-
- Hasta yatakta istirahat halinde iken, en az 6 saat aralıklarla 2 kere ölçülen kan basıncının 160/110 mmHg ve daha yüksek olması
 - 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıkla rast gele toplanmış 2 idrar örneğinde 3 + veya daha fazla proteinüri
 - 24 saatte 500 ml. den az idrar miktarı (Oligüri)
 - Serebral yada görsel rahatsızlıklar
 - Pulmoner ödem veya siyanoz
 - Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı
 - Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (AST düzeyinin 72 IU/L'nin üzerinde olması)
 - Trombositopeni (<100.000/mm³)
 - Fetüste gelişme geriliği
-

1.1.2.3. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsinin semptom ve bulguları olan gebelerde, gebelik süresinde, doğum esnasında veya postpartum dönemde oluşan diğer serebral durumlarla ilişkisi olmayan açıklanamayan koma veya konvülsiyonların gelişmesi olarak tanımlanır. Bu konvülsiyonlar grand-mal yani tonik-klonik tiptedir (10). Bir gebede konvülsiyon gelişmişse diğer nedenler ekarte edilene kadar eklampsi olarak kabul edilmelidir (14).

1.1.2.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi

20. gebelik haftasından önce hipertansif olduğu bilinen gebede aşağıdaki bulgulardan en az birinin eklenmesi ile tanı konulur (19).

- Yeni başlayan proteinüri (≥ 0.3 gr/24 saat)
- Daha önceden mevcut olan proteinüride ani artış,
- Tansiyon arteryelde ani yükselme,
- Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$),
- Karaciğer enzimlerinde artış

Baş ağrısı, skotom veya epigastrik ağrı gelişen kronik hipertansif kadınlar da süperimpoze preeklampsi kabul edilebilir (10,19).

Tablo 1b. Hafif ve ağır preeklampsi bulgularının ayrımı.

Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi
• Kan basıncı $< 160/110$ mmHg • Proteinüri $< 5\text{gr}/24$ saatlik idrarda • Trombosit sayısı $> 100.000/\text{mm}^3$ • Normal karaciğer enzimleri • Maternal semptomlar yok • İntrauterin büyüme geriliği ve oligohidramnios yok	• Kan basıncı $>160/110$ mmHg • Proteinüri $> 5\text{gr}/24$ saatlik idrarda • Trombositopeni • Karaciğer fonksiyonlarında bozulma • Serebral ve vizüel bozukluklar, epigastrik ağrı, bulantı, kusma • İntrauterin gelişme geriliği ve oligohidramnios olması • Oligüri (≤ 500 ml, 24 saatte) ve serum kreatinin seviyesinde yükselme

1.1.2.5. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce TA $\geq$ 140/90 mmHg olması veya hipertansiyonun ilk olarak 20. gebelik haftasından sonra tespit edilmesi ve postpartum 12. haftadan sonra devam etmesiyle karakterizedir (1).

1.1.3. HELLP Sendromu

HELLP sendromu, tüm gebeliklerin %0.1 – 0.6'sında, gebelikteki hipertansif hastalıkların %4 ile %12'sinde görülen hemoliz(H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (Elevated Liver enzymes) ve düşük trombosit sayısı (Low Platelet count) ile karakterize klinik sendromdur. HELLP sendromu terimi 1982'de Louis Weinstein (24) tarafından kullanılmıştır. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek seyreden bir sendromdur. Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) en sık rastlanan bulgusudur (20–22). HELLP sendromu, preeklampsiye göre daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkabilir (23). Vakaların yaklaşık olarak 1/3'ü ilk kez postpartum periyotta tanı alır. Preeklampsiden farklı olarak, HELLP sendromu sıklıkla multiparları ve beyazları etkilemektedir (22). HELLP sendromunun %20–25'i hipertansif olmayan gebelerde izlenebileceğinden trombositopeni tanı için uyarıcı bir bulgudur. Hastalığın klinik semptomları Tablo 2'de özetlenmiştir (21).

HELLP sendromunda çoğunlukla gastrointestinal semptomlar olması nedeni ile ayırıcı tanıda, gebelikte akut karaciğer yağlanması, diabetes insipidus, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, hepatik ensefalopati, hiperemesis gravidarum, idiyopatik trombositopeni, pyelonefrit, sistemik lupus eritematozus, trombotik trombositopenik purpura ve hepatit, gastrit, pankreatit, kolesistit ve apandisit kapsayan gastrointestinal hastalıkların da göz önüne alınması gerekir (25). Bir gebede bu tanımlar düşünülürken, karaciğer fonksiyonunu gösteren enzim değerleri ve trombosit sayısı da incelenmelidir (26). Hepatit sıklıkla daha yüksek bir karaciğer enzim seviyesi ve nadiren HELLP sendromundaki kadar anlamlı trombositopeni ile kendini gösterebilir (27–29).

1.1.4. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu İnsidansi ve Risk Faktörleri

Preeklampsi gebeliklerin %2–7'sinde rastlanılan nedeni tam olarak ortaya konamamış gebeliğe özgü bir hastalıktır (30). Preeklampsi maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir, her yıl yaklaşık 50.000 kadın ve

900.000 çocuk bu hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir (31). Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %15-20'si preeklampsi nedeni ile olmaktadır (1). Preeklampsi genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir. Gerçekten preeklampsili kadınların 2/3'ü nullipardır. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterebilir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar (32).

Eklampsi insidansı ise tüm doğumların %0,2–0,5'inde görülmektedir. HELLP sendromunun görülme sıklığı ise %0,3–0,8 oranındadır. Hipertansiyon ve proteinüri vakaların yaklaşık %85'inde vardır. Ancak unutulmamalıdır ki bazı şiddetli HELLP sendromu vakalarında bu bulguların biri veya her ikisi de olmayabilir (42,43).

Tablo 2. HELLP sendromunun klinik semptomları (21).

Klinik Semptomlar	İnsidans (%)
Huzursuzluk	90
Bulantı kusma	36–50
Epigastrik ağrı	65–90
Sağ üst kadranda hassasiyet	80
Baş ağrısı	31
Sarılık	5
Yüksek arteriyel tansiyon	80
Görme bozukluğu	6

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının oluşumunda birçok faktör rol oynadığı için preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu multifaktöriyel hastalıklar olarak değerlendirilmektedir (10).

Preeklampsi oluşumunda obstetrik ve non–obstetrik risk faktörleri önem taşımaktadır. Obstetrik risk faktörleri; primigravida, yeni eş, önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü olması, preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu aile öyküsü, çoğul gebelik, mol hidatiform, fetal hidrops, trizomi– 13'dür. Obstetrik olmayan risk faktörleri ise obezite, renal ve vasküler hastalıklar, esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu), trombofilik durumlar, 35 yaş veya üzeri ya da 20 yaş altı, siyah ırk (Afrikalı veya Amerikan ırk), sınırlı sperm maruziyeti, donör gametlerinin kullanılmasıdır (10,14,33,34).

Primigravidaanın preeklampsi riskini yaklaşık 5–10 kat arttırdığı bildirilmektedir (35). Paternal antijenlere karşı gelişen maternal immünolojik reaksiyonun bu duruma neden olabileceği öne sürülmektedir. Genç yaş ile artmış preeklampsi insidansı arasındaki ilişki genç yaş ile ilk gebelik arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır. Daha ileri yaş kadınlarda görülen yüksek risk, obezite ve hipertansiyon gibi preeklampsinin diğer yaşla ilgili risk faktörlerinin bir kısmına sahip olmasıyla açıklanmaktadır (36). Konsepsiyondan önce aynı partner ile sınırlı sperm maruziyeti, kadınlarda riski arttırmaktadır. Bu durum, 20 yaşından küçük gebelerin preeklampsi açısından yüksek riskli grupta olmalarını açıklamaktadır. Aynı partner ile uzun dönem sperm maruziyetinin ise koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir. Aynı partner ile önceden geçirilmiş düşük yada normal gebeliğin, riski azalttığı öne sürülmektedir. Ancak bu koruyucu etkinin partnerin değişmesi ile kaybolduğu bildirilmektedir. Yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılmasıyla ileri yaştaki ilk gebelikte, obezlerde, polikistik over sendromlu olgularda, çoğul gebeliklerde de preeklampsi riski fazladır. Ayrıca donör gametlerin kullanımı da maternal–fetal immün etkileşimi etkileyebileceğinden preeklampsi riskini artırır (37–39). Bir gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski %3,4 olarak bildirilmiştir (32). Ayrıca bu gebelerde kronik hipertansiyon riski %25 olarak bildirilmiştir. Yine ilk gebelikte görülen preeklampsi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse daha sonraki gebelikte görülme riski %60 olarak bildirilmiştir (40). HELLP sendromu için risk faktörleri; multiparite, 25 yaşından daha büyük anne yaşı, beyaz ırk ve kötü obstetrik hikaye olarak özetlenebilir (41,42).

1.1.5. Fizyopatolojik Mekanizmalar

Preeklampsinin, plasantanın varlığı ile ilgili sistemik bir bozukluk olduğu düşünülmekte olup fizyopatolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Fizyopatolojik mekanizmalar için birçok teori öne sürülmektedir. Bunlar;

- Yetersiz trofoblastik invazyon,
- Plasental iskemi,
- Generalize vazospazm,
- Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz,
- Vasküler endotelial disfonksiyon,

- Anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması,
- Lökosit aktivasyonu,
- Sitokin düzeylerinde değişikliklerin fizyopatolojiden sorumlu olduğu bildirilmektedir (5).

Preeklampside en çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblastik invazyondur (7). Normal plasentasyonda ekstravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakalarını invaze etmektedir (7,44). Bu olay gebeliğin 20. haftasına kadar tamamlanır. Böylece uterin spiral arterlerin çapları artarak vazokonstrüktif yetenekleri azalır ve yüksek akımlı düşük dirençli damarlara dönüşürler. Bu morfolojik değişiklikler plasental yatağın perfüzyonunu arttırmak için gerçekleşir (14). Preeklampitik gebelerde plasental bölgedeki damarlarda bu fizyolojik değişiklikler olmaz veya spiral arterlerin desidual kısmı ile sınırlı kalır. Bu gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının histopatolojik incelemelerinde bu fizyolojik değişikliklerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arterlerin trombozlarına bağlı plasental infarktların oluştuğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (7,45,46). Trofoblastların spiral arterleri invazyonu çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri, ECM molekülleri ve metalloproteinazların etkileriyle gerçekleşir (47). İlk olarak Brosens ve arkadaşları (48) preeklampitik gebelerden elde ettikleri plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin oluşmadığını göstermişlerdir. Preeklampside spiral arter duvarlarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenir (49). Preeklampitik olgularda spiral arterlerin ortalama çapı, fizyolojik değişikliklerle sağlanan çapın yarısından daha küçüktür (30). Trofoblastların invaziv karakter kazanması integrinler ve matriks metalloproteinazlar gibi adezyon moleküllerinin üretiminin artması ile ilişkilidir (50). Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu spiral arterlerde gerekli dilatasyonun oluşmaması, intervillöz mesafeye maternal kanın daha yüksek basınç ve hızla girmesine neden olur. Gerçektende preeklampsisi olgularında Doppler ultrasonografi ile maternal kanın intervillöz mesafeye hızlı fiskiye tarzında girdiği ve histopatolojik değerlendirmede intervillöz mesafede göllenme, fibrin birikimi ve trombüsler olduğu saptanmıştır (51). Spiral arterlerdeki daralmaya ilavaten, akut aterotik değişiklikler ve lümen

içinde trombüslerin oluşumu, akımın kısmen veya tamamen durmasına neden olabilir (49). Normal gebeliklerde maternal kan akımı dalgalı seyir gösterirken, preeklampside bu dalgalı seyir abartılıdır (51). Intervillöz mesafedeki bu abartılı akım iskemi reperfüzyon hasarına yol açabilir. Sonuç olarak spiral arter yapılanmasındaki defekt nedeniyle intervillöz mesafede ortaya çıkan hipoksi ve daha önemlisi iskemi reperfüzyon tipi hasar, plasentadan oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörleri salınımında bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi tablosunun oluşmasına yol açabilir (51-53). Ancak spiral arterlerin uteroplental damarlara dönüşümündeki problem, bir başka deyiş ile yetersiz trofoblastik invazyon maternal sendromun olmadığı fetal gelişim kısıtlılığı olgularında da gözlenir (54). Dolayısıyla yetersiz trofoblastik invazyon tek başına maternal sendrom oluşması için yeterli değildir. Yapılan pek çok çalışma preeklampside plasenta kaynaklı oksidatif stresde artışın olduğunu ve maternal dolaşımda da oksidatif stres ürünlerinin yükseldiğini, buna karşılık antioksidan aktivitenin ise azaldığını ortaya koymaktadır (52,55,56). Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi reperfüzyon tipi hasardır (39). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA’da hasara neden olur (57). Serbest radikaller trofoblastlarda apoptozise neden olur (58). Serbest radikaller sistemik dolaşıma geçerek bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve oksidatif hasara yol açabilir (39). Preeklampside gözlenen maternal klinik semptomların nedeni sistemik endotel disfonksiyondur (59). Preeklampsi olgularında sistemik endotel hasarını gösteren pek çok veri mevcuttur. Preeklampsik gebelerin serumlarında fibronektin, faktör VIII antijen, trombomodulin, vasküler cell adezyon molekül (VCAM) gibi endotel hasar belirteçleri artmıştır (39). Preeklampsik olgularda anjiyotensin II ‘ye karşı vasküler duyarlılıkta ve endotelin üretiminde artış, prostasiklin üretiminde ise azalış saptanmıştır (30). Bozulmuş endotel tabakası anjiyotensin II, tromboksan A2, endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit gibi vazodilatör ajanlara ise duyarsızlaşmaktadır (13,45). Anjiyotensin II’nin etkilerinin çoğu anjiyotensin reseptör-1 (AT-1) aracılığı ile oluşmaktadır. G proteini aracılı olarak etki gösteren AT-1 reseptörlerinin aktivasyonu sonucunda

vazokonstriksiyon, sempatik aktivite ve aldosteron salınımında artış meydana gelmektedir (91). Normal gebelikte renin-anjiyotensin sisteminin tüm komponentlerinde artış söz konusudur. Erken dönemde over ve desidua gibi ekstrarenal bölgelerden renin salınımında ve dolaşımdaki yüksek östrojen düzeylerine sekonder olarak karaciğerde anjiyotensinojen yapımında bir artış mevcuttur. Bu iki etkiyle gebelikte aldosteron ve anjiyotensinojen-II düzeyleri yükselmektedir. Anjiyotensin-II düzeylerindeki artışa rağmen gebe kadınlar etkisine refrakter kalmaktadır. Bu durum artan progesteron ve prostasiklinlerin anjiyotensin-II sensivitesinde azalmaya yol açmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Preeklampsili kadınlarda renin, anjiyotensin ve aldosteronun dolaşımdaki seviyeleri preeklampsili gelişmeyen kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (92). Ayrıca normotansif kadınlar anjiyotensin-II'ye karşı azalmış vasküler sensiviteye sahipken, preeklampsili kadınlarda adrenal korteks ve vasküler sistemde sensitivite artışı mevcuttur. Bu durumun AT-1 reseptörünün heterodimerizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (93). AT-1 reseptörlerine karşı gelişen agonist yapıda otoantikorlar tanımlanmıştır. Bu antikorlar, anjiyotensinin etkilerini potansiyelize etmelerinden başka plasental anjiyogeneze bozulma, yüzeyel trofoblast invazyonunda artma, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) düzeyinde artma ve serbest oksijen radikal üretiminde artma ile ilişkili bulunmuştur (92). Prostaglandin I2 endotel kaynaklı potent bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü iken, Tromboksan A2 trombosit kaynaklı olup güçlü bir vazokonstriktördür ve trombosit agregasyonunu stimüle eder. Endotelial disfonksiyon sonucu Prostaglandin I2 salınımı azalır ve subendotelial kollajenin açığa çıkması Tromboksan A2 salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. Tromboksan A2 lehine bozulmuş Prostaglandin I2/ Tromboksan A2 dengesi vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (60). Preeklampşik kadınların bütün vazokonstriktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas oldukları bilinmekte olup, bu durum prostasiklin gibi endojen vazodilatörlerin rölatif eksikliğine bağlanmaktadır. Artmış hassasiyet, arterial ve venöz vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Aşırı arterial spazm, artmış vasküler direnç sekonder olarak kan basıncında yükselme ile aşırı venöz spazm ise plazma volümünde azalma ve periferik ödem oluşumu ile sonuçlanmaktadır (61). Endotel hücre hasarı veya disfonksiyonu

preeklampsia tablosunda saptanan klinik bulguları açıklayabilir. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon hipertansiyona; glomerüler vasküler permeabilitenin artması proteinüriye; kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemokonsantrasyon ve ödeme; koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) neden olur. Sonuç olarak preeklampsia yaygın endotel hasarı sonucu ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Endotel vücudun her yerinde bulunur ve dolayısı ile preeklampsia vücudun her yerini ilgilendiren sistemik bir tablodur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampitik hastalarda lökosit aktivasyonunun arttığı saptanmıştır. Endotel üzerindeki olumsuz etkiler bir takım maddelerin yapılmasına ve salgılanmasına neden olmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi sitokinler adı verilen maddelerdir. Sitolinlerin görevleri, endotel üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldırmak olan lökositlerin olay yerine gelmesini ve aktivasyonunu sağlamaktadır. Sitolinler, endotelde adezyon molekülü adı verilen proteinlerin yapılmasını ve damar lümenine bakan membran yüzeyine taşınmasını sağlar. Lökositlerin temel görevi, zararlı etkileri fagosite etmek veya salgıladığı bazı maddelerle parçalamaktır. Ne var ki lökositler, özellikle salgıladıkları toksik maddelerle hasarı arttırmakta ve bir kısır döngüye neden olmaktadır. Preeklampside lökosit aktivasyonunun arttığı, lökosit aktivasyonunun ve disfonksiyonunun da preeklampsia fizyopatolojisine ve endotel hasarının artmasına neden olduğu saptanmıştır (62–64). Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin üretimi plasentanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir (30). Preeklampsia etyolojisinde rol alan iki temel odak, plasenta oluşumu ve endotelial hasar sitokinlerin etki alanı altındadır. Dolayısı ile sitokin salınımındaki ve fonksiyonlarındaki bozukluk veya dengesizlikler ile preeklampsia oluşumu arasında önemli bağlantılar olabilir. T-helper 1 hücrelerinin ürünleri olan interlökin 2 (IL 2) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (İL-6) gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu öne sürülmektedir (71). Buna karşılık T-helper 2 hücrelerinin ürünü olan interlökin-10 (IL-10), interlökin-4 (IL-4) ve koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (71). Normal gebelikte hafif sistemik bir inflamatuvar cevap söz konusudur.

Gebeliklerde lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6 gibi) konsantrasyonları yükselir (30). Preeklampside plasentanin sitokin salınımında ve dolaşımdaki sitokin düzeylerinde normotensif gebeliklere kıyasla farklılıklar vardır (72). Proinflamatuvar sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-6, IL1, IL-2 vb.) preeklamptik gebeliklerin plasenta ve sistemik dolaşımlarında yüksektir, ayrıca IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , transforming growth faktör-beta (TGF- β) gibi diğer sitokinlerinde plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (72-74). Angiogenesis proangiogenik vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve plasental growth faktörün (PIGF) kompleks etkileşimini gösterir. Vasküler endotelial growth faktör reseptörü (VEGFR-1) aynı zamanda fms like tyrosine kinase (flt-1) olarak adlandırılır (75). İlginç şekilde plasenta bu faktörler bakımından zengindir (76,77). VEGF, PIGF ve flt-1 reseptörleri kan damarlarının hemostazına ek olarak trofoblast hücrelerinin yaşamlarında ve fonksiyonlarında anahtar rol alırlar (76,78). VEGF ve PIGF endotelial bütünlüğün devamında rol alan, bu hücrelerden nitrik oksit ve prostosiklin gibi vazodilatörlerin salınımını arttıran potent angiogenik proteinlerdir. Preeklampsili hastaların serumlarında serbest VEGF ve PIGF düzeyleri azalırken, çözünür flt-1 (sflt-1) ve çözünür endoglin (sEng) düzeyleri artmıştır (79). Preeklampsili olgularda erken gebelikte hipoksiye sekonder olarak sflt-1 düzeyleri artar ve sflt-1, VEGF ve PIGF'yi bağlayarak etkisiz hale getirmekte, serum düzeylerini düşürmekte ve böylece vaskülogenez ile angiogenesis inhibe olmaktadır. Bununla birlikte sflt-1 düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (80). Ayrıca farelerde yapılan deneylerde VEGF düzeylerinde %50 civarında bir azalma, glomerüllerde podosit fonksiyonunda bozulma ve preeklampsie benzer şekilde proteinüri ile ilişkili bulunmuştur (81). sEng ise transforming growth faktör-beta (TGF- β) ailesinin membran ko-reseptörü olarak işlev görmektedir. Preeklampsie olgularında yükselen sEng'nin invitro olarak endotelial tüp oluşumunu bozduğu, invivo olarak permeabilite artışı ve hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sflt-1 ve sEng'nin birlikte etkisinin vasküler permeabilitede, preeklampsinin şiddetinde, eklampsie ile sonuçlanan serebral ödem ve HELLP sendromu insidansında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82,83). Ayrıca preeklamptik gebelerin sistemik dolaşımlarında ve

plasenta ekspresyonlarında adezyon molekülleri vascular cell adezyon molekül (VCAM), intercelluler cell adezyon molekül (ICAM) düzeyleri açısından da farklılıklar saptanmıştır (30,58). Trofoblastlar, endotel hücreleri ve implantasyon aşamasında endometriumda bulunan immün hücreler pek çok sitokini salgılama yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla sağlıklı bir plasenta oluşumu mevcut hücreler arasındaki sağlıklı ilişkiye bağlıdır. Sitokin ortamındaki bozukluk bir yandan plasenta oluşum sorunlarına yol açabileceği gibi, aynı zamanda yaygın endotel disfonksiyonuna da yol açarak preeklampsi tablosunun gelişmesine neden olabilir.

Preeklampsik kadınlarda immünolojik fonksiyonlarda değişiklik olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Genellikle ilk gebeliklerde olması, uzun süreli semen teması ile riskin azalması veya donör inseminasyonu sonucu gebe kalanlarda riskin artması immünolojik teoriyi destekleyen bulgulardır (65). Önceki gebeliklerin koruyucu etkisinin farklı eşle oluşan gebeliklerde kaybolabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (66,67). Ayrıca ilk gebelikten önce artmış seksüel ilişkinin, fetal antijenin paternal komponenti ile maruziyeti arttırması nedeni ile preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (67,68). Preeklampsi sıklığı, gebelik öncesi ilişki süresi 4 aydan kısa, 5-8 ay, 9-12 ay ve 12 aydan uzun süre olanlarda sırasıyla %40, %25, %15 ve %5 olarak bildirilmiştir (68). Preeklampside bağışıklık sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, makrofaj, monosit, NK hücreler, CD4+ ve CD8+ T hücreler aktive olmuştur (53,65). Huppertz ve arkadaşları (69) gebelikte günlük birkaç gram apoptotik trofoblastın maternal dolaşıma bırakıldığını göstermiştir. Preeklampside ise plasentada ortaya çıkan hipoksi, inflamasyon veya oksidatif stres trofoblastlarda apoptosis yerine nekroz veya aponekroza yol açar (69). Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosit edilir ve bu hücreler TNF-alfa, IL 12 vb. sitokinler salgırlar (30). Buna ilave olarak nekrotik trofoblastlar endotel hücrelerini de uyarak ICAM 1 ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu arttırırlar (30). Nekrotik trofoblastlar nötrofiller, lenfositler ve monositlerin hiperaktivasyonuna yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak da preeklampsi tablosunun oluşmasına yol açabilirler (65). Normal gebeliklerde T-helper 1 (pro-inflamatuar T-helper) ve T-helper 2 (süpresör T-helper) lenfosit dengesi T-helper 2 lehinedir. Bu denge T-helper 1 sitokinlerinin olumsuz

etkilerini baskılayarak, fetal allogreftte yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise T-helper 1 hücrelerin aktivasyonu, T-helper 2 hücrelerinden daha fazladır (65). Dolayısıyla denge T-helper 1 lehine değişmiş olup, T-helper 1 lenfositlerin salgıladığı sitokin seviyeleri preeklampitik gebelerin plazmalarında yüksektir (65). T-helper 1 hücrelerin salgıladıkları sitokinlerde plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara yol açarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilirler. Preeklampsi ile immün sistem arasındaki ilişki immünolojinin klasik benzer/benzer olmayan (self/nonsself) modeli yerine son yıllarda ortaya konan tehlike (danger) modeline göre yorumlanabilir. Tehlike modeline göre, immün cevap başlatma kararı benzer/benzer olmayan ayrımının algılanmasından değil, organizma için tehlike veya tehtidin algılanması ile verilir (70). Klasik görüşe göre fetus benzer olmaması nedeni ile annede immün sistemi aktive eder. Gebeliğin başarısı maternal immünitenin kısıtlanması veya sınırlandırılması ile mümkün olabilir ve preeklampsi bu kısıtlanmanın olmadığı koşullarda ortaya çıkar. Buna karşılık tehlike modelinde, annede immün sistemin aktivasyonu fetusun benzer olmadığını değil, gebeliğin anne için tehlike oluşturduğunun algılanması ile aktive olur. Dolayısı ile gebelik anne açısından stres veya anormal hücre ölümüne yol açıp, buda anne açısından tehtid olarak algılanırsa gebeliğe yönelik immün cevap ortaya çıkar. Ortaya çıkan anti fetal immünite de preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (30,39).

Preeklampsi patofizyolojisinde suçlanan bir diğer teoride plasental ve fetal antijenlere karşı mevcut olan maternal immün toleransın bozulması ile ilgilidir. Fetus ile anne arasındaki etkileşim sınırını trofoblastlar belirlemektedir. Bu direkt etkileşim temel olarak iki bölgede meydana gelmektedir. İlk bölge villöz trofoblastlar ile maternal dolaşım arasında iken ikinci bölge ise ekstravillöz trofoblastlar ile uterin dokular arasındadır. İlk bölgede sinsityotrofoblastlar sistemik immünite ile etkileşirken uterin immünite ile etkileşmemekte ve Major Histokompatibilite (MHC) antijenlerini eksprese etmemektedir. Aksine ekstravillöz trofoblast hücreleri nadir görülen HLA-C, HLA-E, HLA-G gibi Class-I antijenleri eksprese etmektedir (84). KIR (killer cells immunoglobulin-like receptor) gibi membran reseptörü bulunduran desidual natural killer (NK) hücreleri ise trofoblastik invazyon bölgesinde sayıca çok miktarda bulunur ve trofoblastik invazyonun sınırlandırılmasında anahtar rol

oynamaktadır. Desidual NK hücreleri Class-I yüzey antijenleri taşıyan ekstravillöz trofoblastları tanıyabilmektedir. HLA-C desidual NK hücrelerince eksprese edilen KIR tarafından tanınmaktadır. Özellikle HLA-C'nin KIR'a bağlanması annenin fetusu semiallogenik olarak tanımasını engellemektedir. HLA-G ekspresyonu ise NK hücrelerin ekstravillöz trofoblastlara karşı sitolitik aktivitesini önlemektedir. HLA-G aynı zamanda desidual NK hücrelerinden çeşitli sitokin, kemokin ve anjiogenik faktörlerin salınımını artırarak trofoblast invazyonunu kolaylaştırıcı bir etki göstermektedir. Bu nedenle normal plasentasyonda ve spiral arterlerin trofoblastlarca invazyonunda desidual NK hücreler gereklidir. Desidual NK hücreleri IFN- γ salgılayarak trofoblastik invazyonu durdurmaktadır (85). Özetle iyi bir plasentasyon ekstravillöz trofoblastlar ile desidual NK hücreleri arasındaki dengeye bağlı olarak gelişen dinamik bir süreçtir. Preeklampsili olgularda ise ekstravillöz trofoblastlar ile desidual NK arasındaki dengedeki etkileşim desidual NK hücreleri lehine bozulmuştur. Desidual NK hücrelerine sinyal iletiminde bozulmaya yol açan invaziv ekstravillöz trofoblastlarda azalmış HLA-G ekspresyonunun, spiral arterlerin invazyonunda ve dönüşmesinde bozulmaya yol açtığı 10 yıldan daha fazla bir süredir bilinmektedir (86).

Preeklampsisi ile genetik faktörler arasında ilişki olabileceği düşüncesi, preeklampsisi olan olguların, annesi, kızı, kızkardeşi ve torunlarında preeklampsisi riskinin arttığı gözlenimine dayanır (39). Monozigotik dişi ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden preeklampsisi gelişme oranı dizigotik ikizlere oranla daha yüksektir (87). Anneye ait genler dışında fetusa ait (paternal) genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsisi riski fetal kromozom anomalileri, mol hidatiform ve preeklamptik annelerden doğan babaların çocuklarında da artmaktadır (30). Preeklampsisi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmekle birlikte geçiş paterni tartışmalıdır. Preeklampsisi oluşumunda etkili olabilecek genlerin geçiş paterninin, inkomplet penetranslı otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (39). Bunun yanı sıra preeklampsisi oluşumunu kolaylaştıran genetik alt yapının 2 veya daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genotip arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıktığını belirten çalışmacılar da mevcuttur (88). Gerçektende preeklampsisi ile ilişkili tek bir genetik mekanizma ortaya konulamamıştır. Kan basıncının düzenlenmesi,

plasantasyon, spiral arterlerin yeniden düzenlenmesi, oksidatif stres ve endotel fonksiyonlarında rol alan pek çok gen aynı zamanda preeklampsia oluşumundan sorumlu genler olarak da yorumlanabilir. Trombofiliden (faktör V Leiden, protrombin vb.), endotel fonksiyonundan (nitrik oksit sentetaz, epoksid hidrolaz), sitokinlerden, oksidatif stresden, anjiogenezden (VEGF) sorumlu 50'den fazla gen preeklampsiden sorumlu tutulmuştur (89). Ayrıca genom çalışmaları en az 3 preeklampsia bağlantılı lokus ortaya koymuştur; 2p12, 2p25, ve 9p13 (89). Preeklampsia olguları sıklıkla sporadik olmasına rağmen bazı olgularda ailesel yatkınlık göze çarpmaktadır. Preeklampsi annelerin kızlarında riskin %20-40 ve kız kardeşlerinde ise %11-37 arasında değiştiği tespit edilmiştir. İkiz preeklampsi kadınların kız kardeşlerinde ise risk %22-47 arasında değişmektedir (90). Sonuç olarak, birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki preeklampsia eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir.

Normal gebeliklerin inflamatuvar cevabı preeklampsiden ziyade HELLP'te daha fazladır (94). Vasküler endotelial hücreler ve maternal immün hücrelerin birbirleri ile etkileşimi ile oluşan diğer plasental ürünler ve sinsityotrofoblast partikülleri tarafından kompleman ve koagülasyonun aktivasyonu ile beraber inflamatuvar cevap şekillenir (96,97). Güçlü bir şekilde aktive edilmiş endotel hücrelerinin salınımı von Willebrand Faktör'ünü (vWF) aktive eder ki bu da platelet agregasyonunu artırır ve plateletlerin damar duvarına yapışmasını sağlar. Preeklampsia'ya göre HELLP'te vWF düzeyleri daha yüksektir (98). HELLP'li hastaların biopsi ve otopsileri trombotik mikroanjiopatiji göstermiştir (95,99). HELLP'teki aktive yüksek vWF düzeyleri ile birleştirilmiş TNF- α 'ya maruziyet ve anti anjiogenik faktörlerle oluşan damar hasarı trombotik anjiopatiyle etkileşir ve nedenidir. Kırmızı kan hücreleri fibrin iplikleri ile beraber hasar görmüş endotelden geçerken fragmente olurlar, bu durum mikroanjiopatik hemolitik anemiye neden olur. Şistozitler ve burr hücreleri anormal periferik yaymanın geçici bulgularıdır (43). HELLP sendromunun etyoloji ve fizyopatolojisinden diğer mikroanjiopatik hastalıklarda olduğu gibi endotel hasarı sorumludur. Vasküler endotel, damar tonusunu koruyan metabolik aktif bir bariyerdir. İntimal hasar nedeniyle trombositler aktive olur ve vazokonstriktif maddeler olan serotonin ve tromboksan üretilir. Trombosit agregasyonu endotel hasarını artırır. Bu şekilde prostasiklin ve nitrik

oksit üretimi bozulur, potent vazokonstriktör ajanlar olan endotelin ve tromboksan artar. HELLP sendromu olan hastalarda vazokonstriktör bir ajan olan endotelin sağlıklı gebelere göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Karaciğer sinüzoidlerinde fibrin birikimi ile hepatosellüler hasarlanma meydana gelir. Hepatosellüler nekroz, iskemi ve ödem nedeni ile Glisson kapsülünde gerginlik ve buna bağlı ağrı hissi oluşur (100).

1.1.6. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarında Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri

Preeklampside vazospazm ve endotel aktivasyonuna sekonder organ perfüzyonunda azalma, birçok organ tutulumu ve disfonksiyonuna neden olur. Hastalığın prognozu, organ sistemlerindeki disfonksiyonun oranına göre kötüleşmektedir (14).

1.1.6.1. Kardiyovasküler Değişiklikler

Preeklampsinin fizyopatolojisinde temel unsur olan vazospazm ve bunu izleyen hemokonsantrasyon, intervasküler aralığın kontraksiyonu ile bağlantılıdır. Artmış vasküler rezistans ve damar geçirgenliği ile azalmış kardiyak debi, damar içindeki sıvı miktarının azalmasına yol açar. Hipovolemi ve onkotik basınçtaki azalma kapiller sıvının 3. boşluğa geçişini arttırarak, damar içi boşluğun daha da azalmasına neden olur (10,14).

1.1.6.2. Hematolojik Değişiklikler

Preeklampsik kadınlarda, özellikle ağır preeklampsisi olgularında DIC ve eritrosit yıkımı gibi çeşitli hematolojik değişiklikler oluşabilir. Trombositopeni ve hemoliz, HELLP sendromunun bir parçası olarak görülebilir. Hematokrit düzeyleri hemoliz yüzünden çok düşük veya hemoliz yokluğunda hemokonsantrasyona sekonder olarak çok yüksek olabilir. Ağır preeklampsideki hematokrit düzeylerinin yorumunda, hemoliz yada hemokonsantrasyon veya her ikisi de dikkate alınmalıdır. Laktat dehidrogenaz (LDH), eritrositler içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu nedenle çok yüksek LDH düzeyleri hemolizin işareti olarak yorumlanmaktadır (14). Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. vWF aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır. Ağır preeklampsisi ve eklampsisi olgularının %7'sinde DIC görülmektedir. DIC'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım

ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır. DIC'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (103).

1.1.6.3. Karaciğer

Ağır preeklampside hepatik fonksiyonlar değişmiş olabilir ve karaciğer enzim değerleri yükselebilir. Özellikle hemoliz varlığında hiperbilirubinemi oluşabilir. Karaciğer enzimlerindeki yükselme periferik karaciğer lobülündeki periportal nekroza bağlı olup bu lezyonlardaki kanama, hepatik kapsül boyunca ilerleyerek sağ üst kadranda ağrısına neden olan subkapsüler hematoma veya yüksek mortalite ile seyreden hepatik rüptüre yol açabilir (10,14,104).

1.1.6.4. Böbrek

Normal gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Preeklampsik gebelerde ise vazospazmın bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon hızında ve renal kan akımında azalma olur. Çok ağır olgular dışında bu azalma, plazma hacminin düşüklüğüne bağlıdır. Oligüri, genellikle 24 saatte 500 ml. den az idrar çıkışı olarak tanımlansa da, hemokonsantrasyona ve azalmış böbrek kan akımına sekonder de olabilir. Ağır preeklampsik gebelerde ciddi vazospazm, oligüri ve serum kreatinin düzeyinin 2–3 katına çıkmasına neden olabilir. Ağır preeklampsi ve HELLP sendromu vakalarında akut tübüler nekroz ve renal kortikal nekroz nadir görülen fakat kötü prognozlu komplikasyonlardır. Plazma ürik asit seviyesi şiddetli hastalığı olan kadınlarda tipik olarak artar (14). Değişen miktarlarda, non–selektif proteinüri, preeklampsinin en önemli kriterlerindendir. Preeklampsik gebelerde değişen miktarlarda olan proteinüri, glomerüllerin geçirgenliğindeki değişikliklere bağlıdır. Hasarla bağlantılı olarak büyük moleküllü proteinler ultrafiltrata geçebilmekte ve seçicilik azalmaktadır. Preeklampsi, gebelikte nefrotik düzeydeki proteinürinin en sık nedenidir. Nefrotik düzeyde protein atılımı, annenin prognozunu pek etkilemezken, fetüs ölümüne neden olabilir. Ödem sık görülür ve plazma hacminin azalmasına bağlı hemokonsantrasyona neden olabilir. Böbrekteki arterioller düzeyindeki değişiklikler sadece preeklampsiye ait değildir. Arterioller nefrosklerozis, tek başına bulunmakla birlikte, glomerüler endotelyozisle beraber

bulunduğunda, esansiyel hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsiyi göstermektedir (105).

1.1.6.5. Endokrin Sistem

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç vardır (106). Epinefrin ve norepinefrin, arterial kan basıncında bir değişiklik olmasa bile plasenta perfüzyonunda önemli ölçüde azalmaya neden olurlar (107). Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır. Bu olgularda vazodilatatör etkili prostaglandin E2 ve prostaglandin I2 miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili prostaglandin F2 miktarı artmıştır (106). Yapılan çalışmalarda beta-human koryonik gonadotropik hormon (β -hCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu bildirilmektedir (108). Said ve arkadaşları (109) normal gebelere göre preeklampitik gebelerde β -hCG değerinin daha yüksek olduğunu, hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine bir çalışmada preeklampside insan plasental laktojen (hPL) konsantrasyonunun azaldığı, atriyal natriüretik peptidin ise yüksek olduğu bildirilmektedir (110).

1.1.6.6. Merkezi Sinir Sistemi

Nörolojik açıdan fizyopatolojisi tam açıklanamamış olmakla birlikte, hipertansif gebeler beyin içi ödem gelişimi ve kanama riski altındadır. İntrakraniyal kanama, maternal mortalite sebebi olabilmektedir (111). Baş ağrısı, bulanık görme, skotom ve birkaç saatten bir haftaya kadar sürebilecek geçici körlük görülebilir (112). Eklampitik konvulsiyonlar öncesinde hiperrefleksi saptanabilir (14). Gebeliğe bağlı serebrovasküler hemodinamik değişiklikler iyi bilinmediği için preeklampsinin serebrovasküler bulguları da açık değildir. Son birkaç dekatta klinik olarak alınan patolojik ve kranial görüntüleme bulguları eklampsi ile ilişkili serebral anormallikleri açıklayan 2 temel teori ortaya çıkarmıştır. Preeklampsinin karakteristik bulgusu olan endotelial hücre disfonksiyonu her iki teoride de anahtar rolü oynamaktadır. İlk teori akut ciddi hipertansiyona yanıt olarak serebrovasküler otoregülasyondaki aşırı reaksiyonun vazospazma yol açtığını göstermektedir (113). Bu varsayım ciddi preeklampsi ve eklampsi olan kadınların serebral damarlarındaki vazospazmı

düşündüren diffüz veya multifokal segmental daralmanın anjiyografik görünümüne dayalıdır (114). Bu durumda iskemi, sitotoksik ödem ve sonunda doku infarktı ile sonuçlanan azalmış serebral kan akımı hipotezi ortaya çıkar. İkinci teori ise sistemik kan basıncında ani yükselmenin normal serebrovasküler otoregülasyon kapasitesini aşmasıdır (115,116). Özellikle arteriyal sınır bölgelerinde zorlu vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon alanları ortaya çıkacaktır. Kapiller düzeyde end kapiller basıncın bozulması ile hidrostatik basınç yükselir, hiperperfüzyon olur ve plazma ve eritrositler endotelial hücrelerden sızarak vazojenik ödeme neden olur. Bu teori tam olarak açıklanamamıştır çünkü eklampsili kadınların az bir kısmı otoregülasyon kapasite limitini aşar (yaklaşık 160 mm/hg). Muhtemel mekanizma bu her iki teorinin birleşimi gibi gözükmektedir. Bu hiperperfüzyon mekanizması posterior reverzibl ensefalopati sendromu (PRES) olarak tariflenmiştir (117). PRES'i tanımak önemlidir çünkü nörolojik bozukluk yüksek kan basıncı düşürülerek ve endotel hücre hasarına neden olan altta yatan tıbbi durumun düzeltilmesi ile kolayca tedavi edilebilir.

1.1.6.7. Plasenta

Preeklampsia olgularında uteroplental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate olur ve direnci düşük damarlara dönüşürler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, trombosit depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal alanda geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir (7).

1.1.7. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Komplikasyonları

Komplikasyonlar fetal ve maternal olarak tablo 3' te özetlenmiştir.

1.1.7.1. Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsik annelerin bebeklerinde, morbidite ve mortalite daha yüksektir. Bozulmuş uteroplental kan akımı veya plasental infarktın sonucu olarak preeklampsinin etkileri fetal-plasental üniteye görülür. Bunun sonucunda plasental yetmezliğe bağlı olarak intrauterin gelişme kısıtlılığı, prematürite, fetal asfiksi,

plasentanın erken ayrılması ve oligohidroamnios gelişebilir. Yapılan çalışmalarda diyastolik kan basıncının >95 mmHg olması durumunda fetal mortalite 4 kat, belirgin proteinüri ile birlikte olmasının ise bu oranı 7 kat arttırdığı bildirilmektedir (14). Proteinüri olmadan sadece gestasyonel hipertansiyon gelişen hastalarda hem maternal hem de fetal komplikasyonların preeklampitik olanlara göre daha az geliştiği gösterilmiştir (19).

1.1.7.2. Maternal Komplikasyonlar

Preeklampside anne için söz konusu olan riskler serebral kanama, kortikal körlük, retina dekolmanı, pulmoner ödem, hepatik rüptür, DIC, akut renal kortikal / tübüler nekroz ve plasental ayrılmalıdır. Bu komplikasyonların sıklığı hastalığın ciddiyetine, başladığı gestasyonel haftaya ve beraber bulunan diğer medikal sorunlara bağlıdır (21).

1.1.7.2.1. Konvülsiyonlar

Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesi olup, preeklampitik hastaların %1'inde oluşur. Konvülsiyonlar serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üst ekstremitelerden başlayarak bütün çizgili kaslara yayılır. Çizgili kasın istem dışı kasılmalarına solunum kasları ve diyafragmanın katılması ile solunum durur, anoksi gelişebilir. Gebelerde konvülsiyonlar genellikle öncü belirtiler sonrasında olabildiği gibi bazen de baş ağrısı, vizüel bozukluklar, ödem, proteinüri ve hipertansiyon gibi uyarıcı belirtiler olmadan aniden gelişebilir. Konvülsiyonlar gelişmeden önce görülebilen uyarıcı semptomlar arasında şiddetli ve sebat eden baş ağrısı, görmede bulanıklık, foto fobi, irritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusma bulunur. Dikkat edilmesi gereken husus, bu semptomların sadece % 50 hastada görüldüğüdür. İlk trimester ve geç postpartum dönemdeki konvülsiyonlarda gebelikle ilgili olmayan ve kapsamlı nörolojik değerlendirmeyi gerektiren serebrovasküler bozukluklar, beyin tümörleri, menenjit ve epilepsi gibi santral sinir sistemi patolojileri düşünülmelidir. Olayın fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte görüntüleme bulguları ile postmortem incelemeler peteşiyal hemoraji, ödem ve infarktüsle olan intrakraniyal vazospazmı göstermektedir (111).

1.1.7.2.2. Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem

Ağır preeklampsili olgularda sol ventrikül yetmezliği olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20–25 mmHg olduğunda kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir. Bu hastalarda sık rastlanan düşük kolloid onkotik basınç veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur. Uzun süreli oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır (14).

1.1.7.2.3. İntraserebral Hemoraji

Preeklampsinin nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte preeklampsiden ölen kadınların otopsilerinde sık rastlanan bir bulgudur. Eklampsi, %0,5–14 oranında mortaliteye yol açıp, intraserebral hemoraji en sık rastlanan ölüm sebebidir (111). Letal olmayan intrakranial hemorajiler eklampsili kadınlarda sıkça izlenmektedir. Bazı kadınlarda ölüm konvülsiyonlarla eş zamanlı veya hemen sonrasında aniden gerçekleşir. Bu masif serebral hemorajinin sonucudur. Bu hemorajiler önceden hipertansiyonu olan yaşlı kadınlarda daha sık olur. Uzun süreli hipertansiyona bağlı striokapsüler alan, talamus, serebellum ve beyin sapındaki küçük ve orta çaplı serebral arterlerin lipohyalinozisine sekonder olduğu düşünülmektedir (118). Hemoraji serebral iskemik alanlarda veya infarkt alanlarında da gelişebilir. Bu hemorajiler de daha çok HELLP sendromu olan veya eklampsi gelişen genç hastalarda ortaya çıkar (119). Preeklampsili hastalarda aynı zamanda subaraknoid kanama da gelişebilir.

Tablo 3. Gebelikte hipertansiyonun komplikasyonları

Maternal komplikasyonlar

Konvülsiyonlar
HELLP sendromu
Abrupsiyo plasenta
Akut böbrek– karaciğer yetmezliği
Kalp yetmezliği
Karaciğer subkapsüler hematoma yada rüptürü
Pulmoner ödem
Serebral ödem
İntrakraniyal kanama
Körlük

Fetal komplikasyonlar

Gelişme kısıtlılığı
Oligohidroamnios
Prematüre doğum
Perinatal ölüm

1.1.7.2.4. Körlük

Posterior serebral sirkülasyonun farklı innervasyonlarına bağlı olarak görsel semptomlar preeklampitik kadınların %40'ında ortaya çıkabilir. Nadiren de ilk bulgu olabilir (112). Bu bulgular belli bir alanı görememe, bulanık görme ve çift görme şeklinde olabilir. Körlük nadir bir komplikasyon olup retinal veya serebral ödeme yada arteriyel spazma sekonder olarak gelişir (112).

1.1.7.2.5. Akut Tübüler Nekroz

Böbreklerin yetersiz perfüzyonunda oluşur. Renal vazokonstriksiyon ve hipovolemi, ağır preeklampsinin yaygın bileşenleridir. Birçok ağır preeklampitik gebede oligüri oluşur, bununla birlikte akut tübüler nekroz nadirdir (105).

1.1.7.2.6. Akut Kortikal Nekroz

Renal iskeminin uzun ve şiddetli olması glomerül hasarıyla sonuçlanabilir. Akut kortikal nekroz, akut tübüler nekroz gibi reversibl bir lezyon değildir (105).

1.1.7.2.7. Subkapsüler Hematom

Hepatik iskemi sonucu oluşup nadiren hepatik rüptürle sonuçlanabilir. (104).

1.1.7.2.8. Trombositopeni

Ağır preeklampsisi olgularında %10 oranında gözlenir. Trombosit tüketiminin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte endotel harabiyetinden oluşan aşırı trombin aktivitesine sekonder olarak intravasküler tüketimin neden olduğuna inanılmaktadır (14).

1.1.7.2.9. Akut Dissemine İntravasküler Koagülopati

Ağır preeklampsilerde olabilen plasental ayrılma olgularında, tromboplastin gibi prokoagülanların salınımına bağlı olarak akut koagülopati oluşabilir (103).

1.1.7.2.10. HELLP Sendromu

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombosit sayısında düşme ile karakterize olan, şiddetli organ tutulumlarıyla seyreden klinik tablodur (14). Tipik özelliği, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve lokal trombosit agregasyonudur. Genellikle trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Hipoperfüzyon ve hipoksiye bağlı hepatik hasar, serum aminotransferazları ve LDH düzeyini artırır. Fakat laboratuvar bulguları tam olarak ağırlık derecesini yansıtmaz (14). Tüm gebeliklerin %0.1–0.6'sı ile ağır preeklampitiklerin %4–12'sinde HELLP sendromu gelişmektedir. Çoğunlukla 27.–36. haftada görülür. %30'u postpartum 6. güne kadar

gelişebilir (21). HELLP sendromunda karaciğerde subkapsüler hematoma (%2), plasentanın erken ayrılması (%7), akut böbrek yetmezliği (%2) ve pulmoner ödem (%6) gelişebilir (25). HELLP sendromu öyküsü sonraki gebeliklerde preeklampsi, preterm doğum, intra uterin gelişme geriliği, plasentanın erken ayrılması, sezaryen ile doğum ve HELLP sendromunun olasılığını arttırmaktadır (22,25). Maternal mortalite oranı %1-3, perinatal mortalite ve tekrarlama oranı yaklaşık %35 olarak bildirilmektedir (22).

1.1.8. Tenascin-C

Büyük bir ekstrasellüler matrix glikoproteini olan Tenascin-C ilk olarak 1984 yılında tanımlanmıştır (129). Tenascin X,V,R'yi de içeren yapısal olarak benzer tenascin ailesinin tespit edilen ilk üyesidir (120-122). Embriyolojik gelişim sürecinde tenascin-C embriyo genelinde bir takım bölgelerde (sinir uçları, merkezi sinir sistemi, kardiovasküler sistem ve akciğerlerde) tanımlanmıştır. Normal yetişkin dokusunda çok düşük düzeyde tenascin-C bulunmuştur. Yüksek düzeyde tenascin-C ibareleri iyileşmekte olan yaralarda, kanser gelişiminde ve kardiovasküler hastalıklarda rapor edilmiştir (120). Bu proteinin çeşitli patolojilerin gelişimindeki rolünü göstermek için artan düzeyde bir ilgi vardır (120). Tenascin-C'nin yapısı daha önce yapılan çalışmalarla detaylı olarak açıklanmıştır (120-122). Tenascin-C polipeptidleri bir takım domainlerden oluşmaktadır.

- a) Multimerik protein düzeneğinde önemli tenascin c polipeptidleri arasında etkileşimden sorumlu olan amino terminal TA domain
- b) Birleştirici grubun tekrarlı epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri domainleri
- c) Fibronektin tip III domain serisi
- d) Distal globular fibrinojen homolog domain.

N-terminal domain TA domain olarak adlandırılır ve dörtlü heksakarbon yapısının oluşumunda yer alır. Bu bölge içerisinde heat shock protein 33 (hsp 33) yer alır ve muhtemelen tenascin-C'nin hücre içi agregasyonundan sorumludur (123). Bir sonraki bölge EGF benzeri sürekli tekrarlar içerir. Bu EGF benzeri tekrar domainleri hücre adezyonunu ve hareketini modüle eder (124). Bu bölge fibroblastlar, glialar ve nöronlara karşı adeziv olarak düşünülür ve bu bölge aksonal yollarda ve nöronal migrasyonda embriyolojik gelişim sürecinde bulunabilir (120). Bir sonraki bölge

fibronektin benzeri tekrarlar içerir. Fibronektin-III tekrarları önemli ölçüde aminoasit zincirleri ile çeşitlenir ve birçok bağlayıcıya sahiptir (125). Son C-terminal domain fibrinojen benzeri domainidir. Bu domain endojen bağlayıcı olarak toll-like reseptörü (TLR-4) bağlayan proteinin bölgesidir (128). Fibronektin III tekrarlarındaki pre-mRNA daki alternatif bağlanmalar nedeniyle tenascin-C farklı boyları ve fonksiyonları ile birtakım izoformlar olarak var olabilmektedir. En küçük izoformun tahmini molekül ağırlığı 171,3 kDa'dır ve fibronektin III tekrarlarında kayıp mevcuttur. En büyük izoformun tahmini molekül ağırlığı 240,8 kDa'dır ve bütün fibronektin III benzeri tekrarları içerir (126). Tenascin-C aynı zamanda glikolize olabilir bu da rapor edilen izoformlarından daha büyük molekül ağırlığına sahip izoformlarının oluşmasına neden olabilir. Örneğin büyük bir izoformun molekül ağırlığının 280-350 kDa arasında olduğu rapor edilmiştir (127). Tenascin-C insanda 9q 33'te bulunan tek bir gen tarafından kodlanır (130). TA domainlerindeki etkileşimler aracılığı ile altı tenascin-C polipeptidi hekzakarbon olarak nitelendirilen yapıya dönüşebilir. Tenascin-C'nin bu formu embriyolojik gelişimin ilk evrelerinde ECM içinde tespit edilmiştir. Yetişkin dokusunda ve serumunda tenascin-C'nin farklı formları çok fazla tanımlanmamıştır (130). Tenascin-C embriyogenesis, yaraların iyileşmesi, hücre proliferasyonu, farklılaşması, hareketliliği, sinir rejenerasyonu ve doku onarımı ile ilişkilendirilen hücresel bir takım fonksiyonları düzenler (129). Tenascin-C aynı zamanda kanser progresyonu, metastaz, tümör anjiogenezi, kardiyak ve vasküler hastalıklar gibi patolojik durumlarda da fonksiyoneldir (129). Tenascin-C doku hasarı süresince hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçte stem hücrelerinin davranışlarının modülasyonunda yer alır (131,132). Tenascin-C doku mikroçerçevesindeki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler; transforming growth factor (TGF), fibroblast growth factor (FGF), platelet growth factor (PGF) tarafından regüle edilir. Bu sitokinler tenascin-C üretimini arttırabilir veya baskılayabilir (131,132). Embriyolojik gelişim sürecinde tenascin-C kalpte rol oynar. Normal yetişkin myokardiumunda tanımlanmamıştır (133). Tenascin-C kardiyak hasar (142), miyokardit (140,141), miyokard infarktüsü (138,139), dilate kardiyomyopati (136,137) gibi patolojik koşullarda kalpte tekrardan görülmeye başlar ve doku şekillenmesi süresince hücresel davranışları düzenler (134,135). Tenascin-C kardiyomyositleri konnektif dokuya bağlar ve dilate kardiyomyopatideki fibrotik

değişikliklere ve myofibroblast farklılaşmasına katkıda bulunur (133). Tenascin-C miyositlerdeki hasar sonrası fibrotik iyileşme sürecine ve dolayısı ile sol ventrikülün yeniden şekillenmesine katkıda bulunabilir (136). Bu fenomen potansiyel olarak sol ventrikül dilatasyonuna ve azalmış kontraktıl fonksiyona yol açabilir. Tenascin-C'nin avantajı hücre hasarının erken evrelerinin tanımlanmasındaki hassasiyeti ve inflamatuvar aktivite ile olan korelasyonudur. Fokal tenascin-C birikimi dejenere kardiomiyositlerin bulgusu olabilir ve kalp nakillerinde rejeksiyonun erken bir işareti olabilir (140). Tenascin-C'nin fibronektin tip III tekrarları içeren bölgesi tenascin-C'nin hücrel adezyonu etkileme yeteneğini kontrol ediyor gibi gözükmektedir (143-147). Tenascin-C'nin epidermal büyüme faktörü benzeri bölgelerinin hücrelerin yaşamsal süreçlerini kontrol ettiği önerilmektedirken distal globüler fibrinojen homolog domainleri sitokin üretim stimülasyonu ile ilişkilendirilmektedir (128,148) . Genel olarak in vitro çalışmalarında sitokinler, anjiotensin II ve hemodinamik güçleri içeren kardiovasküler hastalıklardaki birçok faktörün tenascin-C üretiminde yeniden düzenlenmeye neden olduğu gösterilmiştir (130). Tenascin-C'nin aterotromboz içindeki üretimi akut koroner sendrom ile ilişkilendirilmiştir (9,149,150). Tenascin-C izleri plak rüptürü ve makrofaj infiltrasyon bölgelerinde izlenmiştir. Tenascin-C üretimi koroner damar kalsifikasyonları, kardiomiyopati, miyokard infarktüsü ve intimal hiperplazi alanlarında lokalize edilmiştir (9,138,151-154). Tenascin-C'nin arteriyel üretimi vasküler hasarın deneysel modelleri üzerinde analiz edilmiştir. Örneğin tenascin-C ratların hasar görmemiş aort ve karotis arter duvarlarının intimal tabakasında gözlemlenmiş fakat media tabakasında bulunmamıştır. Balon kateter ile yapılmış vasküler hasarlarda tenascin-C neointimal lezyonlarda spesifik olarak up-regüledir ve bu alanlarda ECM'nin proliferatif düz kas hücreleri ile ilişkilidir (155). İlginç olarak monocrotaline ile indüklenmiş hipertansiyonlu rat modellerinde yetişkinlerde santral ve periferik pulmoner arterlerde tenascin-C üretimi görülmüş fakat infant damarlarında gözlenmemiştir (8). Diğer pek çok doku hasarında olduğu gibi bu bilgi de vasküler hasarı takiben tenascin-C üretimin arttığını ve doku onarımından sonra down-regüle olduğunu veya ortamdan tamamıyla temizlendiğini göstermiştir (142). Biz de vasküler hasarla seyreden hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve HELLP sendromunda tenascin-C'nin konsantrasyonlarının nasıl değiştiğini ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı dizayn ettik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Temmuz 2012– Şubat 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, aydınlatılmış onamları alındı. Tenascin-C ölçümleri için gerekli finansal destek Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi TF.12.78 nolu desteği ile sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda hafif preeklampsisi tanısı alan 20 olgu, ağır preeklampsisi tanısı alan 20 olgu, HELLP sendromu tanısı alan 20 olgu ve normal sağlıklı gebeliği olan 20 olgu olmak üzere toplam 80 olgu kabul edildi.

İlk değerlendirmede tüm olguların demografik özellikleri ve özgeçmişleri sorgulanarak, kronik inflamasyon (Sistemik lupus eritromatozis, Romatoid Artrid vb) veya akut enfeksiyona (tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) sahip olanlar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, gestasyonel diabetes mellitusu olanlar, sigara içenler ve antihipertansif ve antiepileptik gibi ilaç kullananlar çalışma dışında bırakıldı.

Olgulardan rutin laboratuvar parametrelerine ek olarak serum tenascin-C ölçümü için kan örnekleri alındı.

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Olgulardan doğum öncesi ve doğum sonrası rutin tetkikleri için kan alındığı esnada, tenascin-C ölçümü yapılmak üzere 5'er ml venöz kan örneği alınarak 4000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar -20°C'de saklandı.

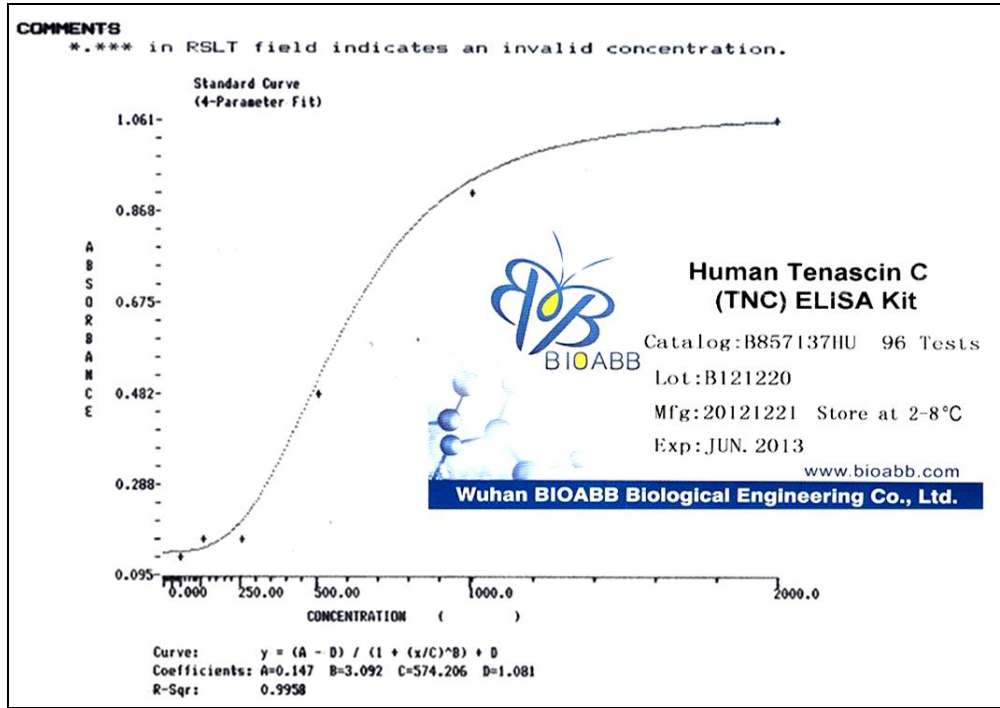
2.3. İstatiksel Analizler

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 12.0 programı (Chicago, USA) kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SEM (Standart Error Mean) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki parametrelerde değişikliklerin anlamlı olup olmadığını tespit etmek için Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı. Anlamlı farklılık bulunan değerlerde ($p < 0.05$), nominal veriler için χ^2 ordinal ve sürekli veriler için Mann Whitney U testleri kullanılarak, gruplar ikili karşılaştırıldı.

Önemlilik enflasyonunu önlemek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. $p < 0.008$ anlamlı kabul edildi.

2.4. Serum Tenascin-C Ölçümleri

Serum örneklerindeki tenascin-C düzeylerinin ölçümü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda enzyme linked immunoassay (ELİSA) cihazı ile şekil 1'de katalog numarası ve standart eğrisi belirtilen ELİSA kitleri (BIOABB) kullanılarak ölçülmüştür.



Şekil 1. Tenascin-C standart eğrisi ve katalog numarası

3. BULGULAR

Bu çalışma, Temmuz 2012– Şubat 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda yaşları 18 ile 43 arasında değişmekte olan (yaş ortalaması $30,3 \pm 6,6$) 20 hafif preeklampsisi tanısı alan gebe, 20 ağır preeklampsisi tanısı alan gebe, 20 HELLP sendromu tanısı alan gebe ve 20 normal sağlıklı gebe olmak üzere toplam 80 gebe üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 4’te gösterildi.

Tablo 4. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Normal Gebe	Hafif preeklampsisi	Ağır preeklampsisi	HELLP
	Ort.±SEM	Ort.±SEM	Ort.±SEM	Ort.±SEM
(n)	20	20	20	20
Yaş	28,5±1,3	30,2±1,2	26,5±1,4	36,1±1
Örneğin alındığı gebelik haftası	38,4± 1,1	35±1,8	35±1,7	34,2±2
Gravida	2,3±0,3	3±0,3	2,5±0,5	5±0,9
Parite	1,05±0,3	1,6±0,3	1,4±0,4	3,6±0,9
Vücut Kitle İndeksi	28,1±0,5	28,4±0,6	28,8±0,5	30,07±0,3
Doğum ağırlığı	3092±138	2158±184	2126±167	1298±189

Ort: Ortalama, SEM: Standart Error Mean

Kontrol grubu (grup I) ile hafif preeklampsisi grubu (grup II) karşılaştırıldığında gruplar arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,008$). Kontrol grubu (grup I) ile ağır preeklampsisi grubu (grup III) karşılaştırıldığında gruplar arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,008$). Kontrol grubu (grup I) ile HELLP grubu (grup IV) karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi (BMI), doğum ağırlığı, hemoglobin, beyaz küre, platelet, AST, ALT ve LDH değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,008$). Hafif preeklampsisi grubu (grup II) ile HELLP grubu (grup IV) karşılaştırıldığında yaş, doğum ağırlığı, hemoglobin, beyaz küre, platelet, AST, ALT ve LDH değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,008$). Ağır

preeklampsia grubu (grup III) ile HELLP grubu (grup IV) karşılaştırıldığında yaş, doğum ağırlığı, hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre, platelet, AST, ALT ve LDH değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,008$).

Çalışma grubundaki olguların kan beyaz küre ve trombosit sayıları, hemoglobin ve hemotokrit değerleri ve biyokimyasal parametreleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların gruplara göre kan beyaz küre (adet/ml) ve trombosit sayıları (adet/ml), hemoglobin (g/dl) ve hematokrit (%) değerleri ve biyokimyasal parametreleri

	Normal	Hafif preeklampsia	Ağır preeklampsia	HELLP
	Ort.±SEM	Ort.±SEM	Ort.±SEM	Ort.±SEM
N	20	20	20	20
AST	23,7±1,4	31,8±3,7	30,3±2,8	323,8±65,8
ALT	14,5±0,9	18,5±2,2	19,4±2,2	165,9±27,1
LDH	246,7±13,8	297,5±28,2	314,2±32	878,3±65,6
Beyaz				
küre sayısı	10,2±0,4	10,1±0,6	10,8±0,7	14,3±0,9
(x10³)				
Hematokrit	34,7±0,5	36,1±0,6	35,9±0,8	30,9±1,2
(%)				
Hemoglobin	11±0,2	11,6±0,2	11,5±0,3	8,4±0,7
Trombosit	250,3±16,6	252,4±20,4	255,6±13,3	91,3±11,8
sayısı (x10³)				

Ort: Ortalama, SEM: Standart Error Mean

3.1. Tenascin-C

Kontrol grubu (grup I) ile hafif preeklampsia grubu (grup II) ve ağır preeklampsia grubu (grup III) karşılaştırıldığında tenascin-C prepartum ve tenascin-C postpartum değerleri hafif ve ağır preeklampsia grubunda artmış olup, anlamlı farklılık izlendi. ($p < 0,008$). Hafif preeklampsia grubu (grup II) ve HELLP grubu (grup IV) ağır preeklampsia grubu (grup III) ile karşılaştırıldığında tenascin-C

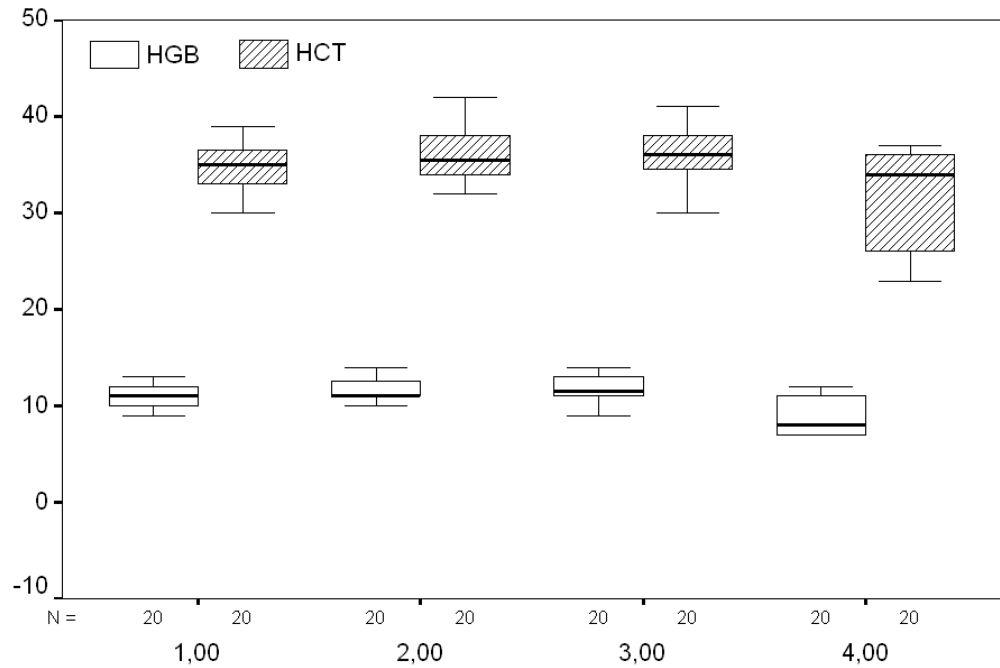
prepartum değerleri ağır preeklampsi grubunda artmış olup anlamlı fark izlendi. ($p < 0,008$).

Tüm gruplarda ölçülen prepartum ve postpartum serum tenascin-C düzeyleri tablo 6’da gösterildi.

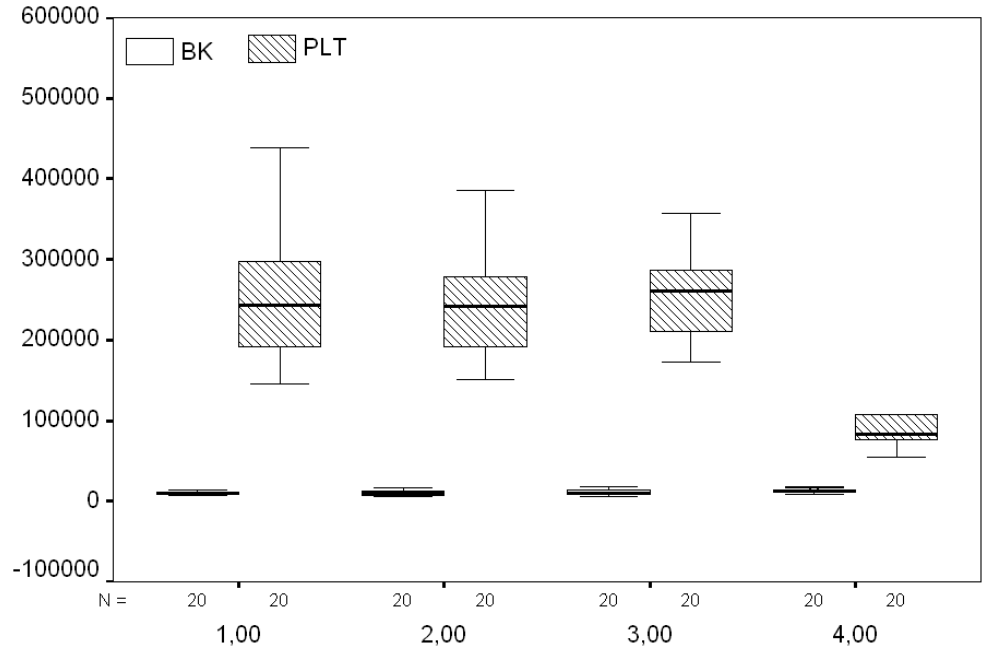
Tablo 6. Gruplara göre prepartum ve postpartum serum ortalama tenascin-C düzeylerinin karşılaştırılması

	Normal	Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi	HELLP
	Ort.±SEM	Ort.±SEM	Ort.±SEM	Ort.±SEM
(n)	20	20	20	20
Tnc – prepartum (µg/ml)	5,04±0,3	12,8±2,9	33,8±11,7	9,2±1,5
Tnc-post partum (µg/ml)	4,9±0,2	11,7±1,8	50,6 ±33,8	14,7±4,5

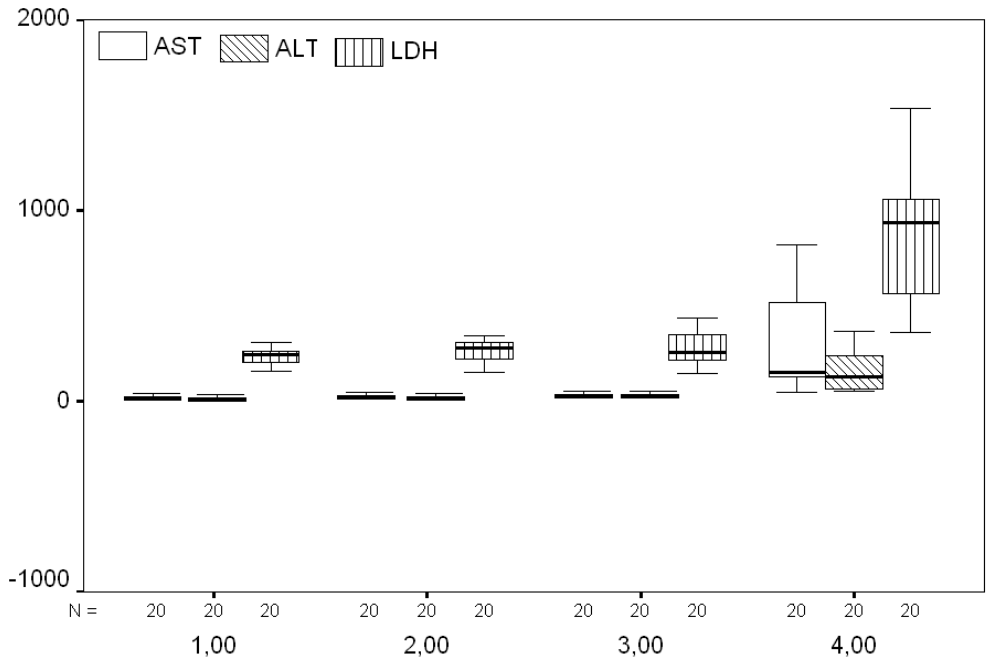
Ort: Ortalama, SEM: Standart Error Mean



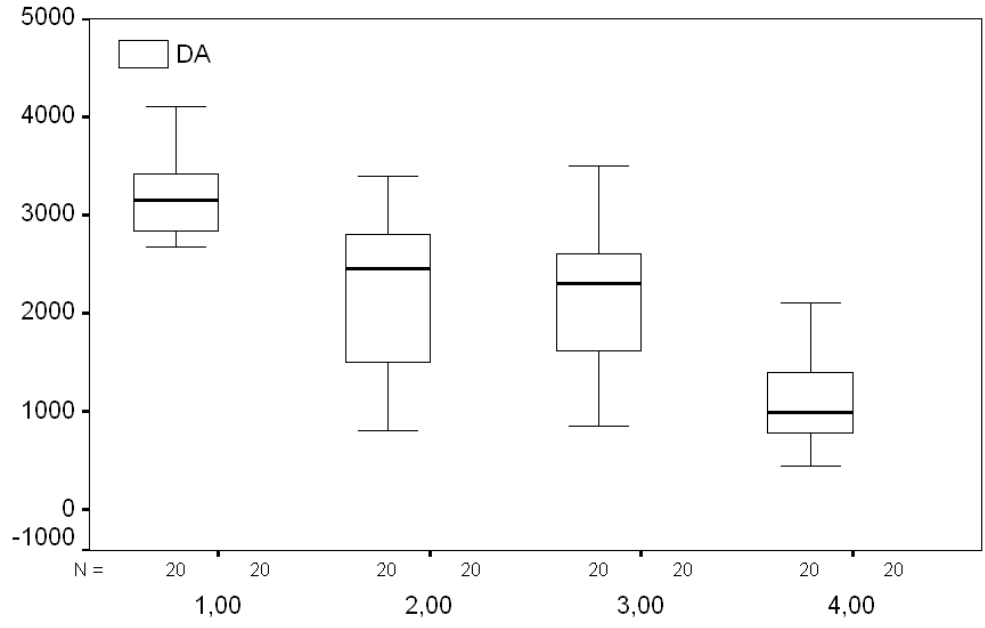
Şekil 2. Tüm gruplarda ölçülen hemoglobin (HGB) ve hemotokrit (HCT) düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3:Ağır preeklampsi, 4: HELLP grubu)



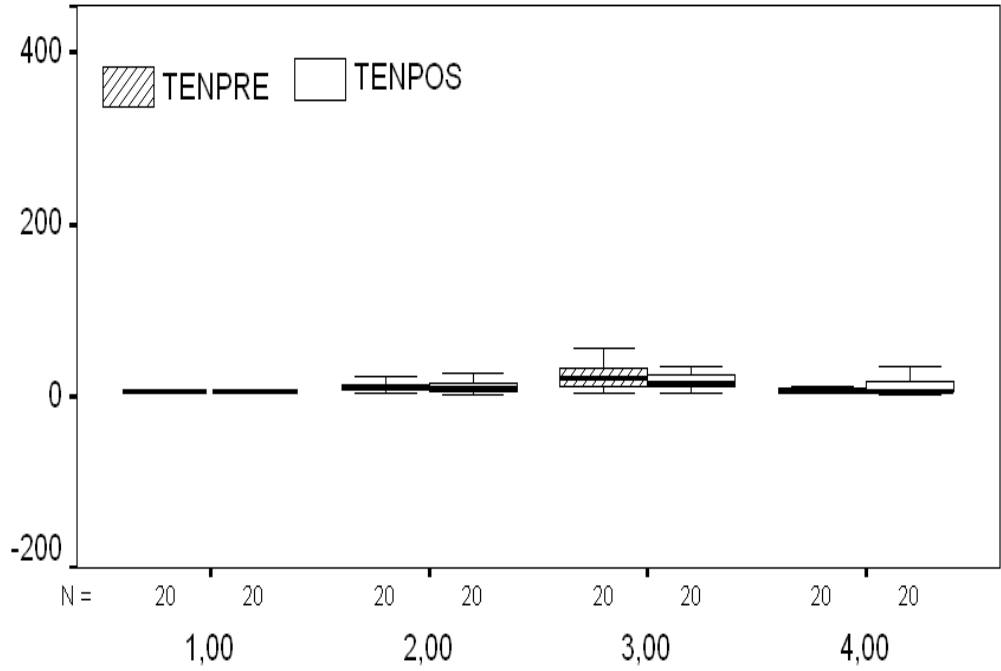
Şekil 3. Tüm gruplarda ölçülen beyaz küre (BK) ve platelet (PLT) düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3:Ağır preeklampsi, 4: HELLP grubu)



Şekil 4. Tüm gruplarda ölçülen AST, ALT, LDH düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3:Ağır preeklampsi, 4: HELLP grubu)



Şekil 5. Tüm gruplardaki doğum ağırlıklarının karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3:Ağır preeklampsi, 4: HELLP grubu)



Şekil 6. Tüm gruplarda ölçülen tenascin-C düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3:Ağır preeklampsi, 4: HELLP grubu)

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda hafif ve ağır preeklampside tenascin-C'nin prepartum ve postpartum düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu, HELLP sendromunda ise kontrol grubuna göre tenascin-C düzeylerinin artmasına rağmen anlamlı bir farkın bulunmadığını tespit ettik. Ayrıca hafif preeklampsiye ve HELLP sendromuna göre ağır preeklampsi grubunda tenascin-C'nin prepartum değerlerinde anlamlı artış olduğunu tespit ettik. Preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık %5'ini komplike eden, dünya genelinde yaygın önemli bir obstetrik sorundur. Preeklampsi tanısı için noninvaziv kan ve üriner belirteçlerin araştırılması yaşamı tehdit eden bu hastalığın erken tanınmasında çok önemlidir. Yüksek riskli hastaların erken tanınması obstetrideki en önemli amaçlardan birisidir (156).

Preeklampside spiral arterlerin uteroplental damarlara dönüşümündeki problem, bir başka deyiş ile yetersiz trofoblastik invazyon maternal sendromun olmadığı fetal gelişim kısıtlılığı olgularında da gözlenir (54). Dolayısıyla yetersiz trofoblastik invazyon tek başına maternal sendrom oluşması için yeterli değildir. Yapılan pek çok çalışma preeklampside plasenta kaynaklı oksidatif strese artışın olduğunu ve maternal dolaşımda da oksidatif stres ürünlerinin yükseldiğini, buna karşılık antioksidan aktivitenin ise azaldığını ortaya koymaktadır (52,55,56). Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi reperfüzyon tipi hasardır (39). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA' da hasara neden olur (57). Serbest radikaller trofoblastlarda apoptozise neden olur (58). Bu oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller sistemik dolaşıma geçerek bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve oksidatif hasara yol açabilir (39). Preeklampside gözlenen maternal klinik semptomların nedeni sistemik endotel disfonksiyondur (59). Preeklampsi olgularında sistemik endotel hasarını gösteren pek çok veri mevcuttur. Preeklampsi gebelerin serumlarında fibronektin, faktör VIII antijen, trombomodulin, VCAM gibi endotel hasar belirteçleri artmıştır (39).

Genel olarak in vitro çalışmalarda sitokinler, anjiyotensin II ve hemodinamik güçleri içeren kardiovasküler hastalıklardaki birçok faktörün tenascin-C üretiminde yeniden düzenlenmeye neden olduğu gösterilmiştir (130). Tenascin-C kardiak doku hasarında ve aynı zamanda tümör anjiogenezisinde fibronektin ile birlikte salınır bu

durum adheziv fibronektinin anti-adheziv tenascin-C ile etkileşim içinde olduğunu ve bu iki molekülün doku yenilenmesinde birlikte rol aldığını gösterir (157). Oksidatif ve mekanik stres, inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri gibi birçok faktör tenascin-C üretimini arttırabilir (132). Kalpteki tenascin-C üretiminin indüksiyonu mekanik faktörler ile şekillendirilebilir (158). Mekanik olarak indüklenmiş tenascin-C üretimi antioksidan tedavi tarafından azaltılmıştır ve bu da reaktif oksijen çeşitlerinin tenascin-C üretimindeki rollerini gösterir (159). Bu bulgular kalp hastalıklarında, hipertansiyon gibi mekanik aşırı yüklenmeye bağlı kardiyak yenilenmelerde tenascin-C'nin rol alabileceğini ve dolayısıyla basınç bağlı reaktif oksijen moleküllerinin tenascin-C üretimini potansiyele ettiğini göstermiştir (142). Tenascin-C ile uzamış inflamasyon ve doku yenilenmesi ilişkisi kardiyak patolojilerde izlenmiştir. Tenascin-C'nin akut MI süresince yeniden üretimine ek olarak, tenascin-C ; miyokardit, dilate kardiyomiyopati, hipertansiyon ve son dönem kalp yetmezliği gibi hastalıklarda yüksek düzeylerde görülmüştür (142). Bu vakaların bazılarında tenascin-C'nin kalp dokusundaki üretimi hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Örneğin tenascin-C'nin miyokarditlerde geçici olarak üretimi görülmüş fakat normal veya iyileşmiş dokularda üretimi gözlemlenmemiştir (142). Tenascin-C inflamasyon alanlarında lokalizedir ve bu yerlerde lezyonların ciddiyeti ile doku düzeyleri koreledir (141). Aynı şekilde dilate kardiyomiyopatilerde tenascin-C inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile ilişkilendirilmiş fakat normal dokularda bulunmamıştır (136,160). Akut MI geçiren hastaların hastaneye kabulünden sonraki 5 günlük izleme sürecinde sağlıklı kontrol gruba göre serum tenascin-C düzeyleri artmıştır. Takip eden çalışmalarda sol ventrikülde yeniden şekillenme olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında sol ventrikülünde tekrarlayıcı yeniden şekillenme olan hastalarda tenascin-C düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu yeniden şekillenme morbidite ve mortalitenin major bir belirtecidir, ayrıca daha sonraki kardiyak olaylar için de yol göstericidir (139). Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında dilate kardiyomiyopati hastalarda serum tenascin-C düzeyleri yüksektir ve bu da kalp hastalığının ciddiyeti, sol ventrikül disfonksiyonu ve doku yeniden şekillenmesi ile pozitif koreledir (161). Dahası kardiyovasküler hastalık gelişim riski olan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek serum tenascin-C düzeyleri kardiyak patoloji ile ilişkilendirilmiştir (162). Tenascin-C'nin doku biyopsilerindeki üretimi

ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, dolaşımdaki düzeyleri ile kardiovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye yönelik çalışma azdır (130). Kontrol grubundaki çalışmalarla karşılaştırıldığında dilate kardiomyopati, sol ventrikül hipertrofisi, pulmoner arter hipertansiyonu, akut miyokard infarktüsünü de içeren kalp hastalıkları olan hastalarda tenascin-C serum düzeyleri artmış olarak rapor edilmiştir (137,139,161,163-166). Bir hayvan deneyinde angiotensin II farelerde hipertansiyonu arttırmış ve fibrotik lezyonlarda tenascin-C üretimini tetiklerken, aldosteron reseptör antagonisti eplerenon ile tedavi inflamasyon ve fibrozisi ve tenascin-C üretimini azaltmıştır (167). Bu veriler inflamasyonla ilgili olan kardiyak hasarlar sonrası tenascin-C üretiminin hemen gerçekleştiğini ve doku onarımı süresince devam ettiğini gösterir. Imanaka-Yoshida ve arkadaşları (140) yaptıkları bir hayvan deneyinde miyokardit süresince interstisyel fibroblastların tenascin-C'nin major kaynağı olduğunu ve bu hücrelerin tenascin-C'nin geniş izoformlarının üretiminden sorumlu olabileceğini göstermişlerdir. Tenascin-C'nin vasküler hasarlardaki arteriyel üretimi deneysel hayvan modelleri üzerinde analiz edilmiştir. Bir çalışmada abdominal aortotomi nedeni ile oluşan neointimal hiperplazide tenascin-C üretiminin geçici olarak arttığı görülmüştür. Aortik sütur sonrası tenascin-C 7. gün mediada ve sütur çizgisi etrafındaki periadventisya da gözlemlenmiş, 14 gün boyunca neointima ve medyada artışı gözlenmiş fakat 28. günden sonra gözlemlenmemiştir (168). Monocrotaline ile indüklenmiş hipertansiyonlu rat modellerinde santral ve periferel pulmoner arterlerde tenascin-C üretimi görülmüştür (8). Tüm bu bilgiler doku hasarı gibi vasküler hasarlarda da tenascin-C üretiminin görüldüğünü ve sonra down regüle olabileceğini göstermiştir (142). Bizim çalışmamızda da tenascin-C'nin prepartum ve postpartum değerlerinin kontrol grubuna göre hafif ve ağır preeklampside anlamlı artış gösterdiğini gözlemledik. HELLP grubunda kontrol grubuna göre prepartum ve postpartum serum tenascin-C düzeylerinde artış olmakla beraber anlamlı bir artış gözlemlemedik. Ağır preeklampside HELLP'e göre serum tenascin düzeylerinin prepartum değerlerinde anlamlı artış olduğunu gözlemledik. Normal gebeliklerin inflamatuvar cevabı preeklampside HELLP'te daha fazladır (94). Vasküler endotelial hücreler ve maternal immün hücrelerin birbirleri ile etkileşimi ile oluşan diğer plasental ürünler ve sinsityotrofoblast partikülleri tarafından kompleman ve koagülasyonun

aktivasyonu ile beraber inflamatuvar cevap şekillenir (96,97). HELLP'te ağır preeklampsiye göre inflamatuvar cevabın fazla olmasına rağmen tenascin-C artışının az olmasının, tenascin-C'nin down regülasyonuna bağlı olabileceğini, preeklampsi ve HELLP'in benzer klinik özellikler göstermekle beraber patogeneizlerindeki bazı farklılıklarında bu duruma yol açabileceğini düşündük.

Preeklampsi olgularında yetersiz trofoblastik invazyon sonucu spiral arterlerde gerekli dilatasyonun oluşmaması, intervillöz mesafeye maternal kanın daha yüksek basınç ve hızla girmesine neden olur. Gerçekten de preeklampsi olgularında Doppler ultrasonografi ile maternal kanın intervillöz mesafeye hızlı fiskiye tarzında girdiği ve histopatolojik değerlendirmede intervillöz mesafede göllenme, fibrin birikimi ve trombüsler olduğu saptanmıştır (51). Spiral arterlerdeki daralmaya ek olarak, akut aterotik değişiklikler ve lümen içinde trombüslerin oluşumu, akımın kısmen veya tamamen durmasına neden olabilir (49). Akut aterosisin uteroplental dolaşımında spiral arterlerde meydana geldiği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (101). Yakın zamanlı bir makalede bazı preeklampsi vakalarında uteroplental dolaşımın spiral arter duvarlarında aterosklerozisin erken evrelerine benzeyen lipid yüklü köpük hücreler biriktiğini (akut aterosiz) ve bu lezyonların doğumdan sonra gerilediği belirtilmiştir (102). Bu duruma katkıda bulunan mekanizmaların tam anlamıyla bilinmediği ve gebeliğin erken döneminde gelişen akut aterosisin ilerleyen zamanlarda artmış bir aterosklerozis riskiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (102). Wallner ve arkadaşları (9) insan aterosklerotik plağındaki tenascin-C üretimini göstermişlerdir ve tenascin-C düzeylerinin plak progresyonu ile birlikte arttığını söylemişlerdir. Tenascin-C'nin minimal parçacıkları erken fibröz plakta, yüksek tenascin-C düzeyleri ise lipidden zengin plakta bulunmuştur. Tenascin-C kalıntıları plak rüptürlerinde rüptür alanlarında görülmüştür. Tenascin-C, plaklardaki immün hücrelerle yoğun şekilde infiltre olan makrofaj birikim alanlarında spesifik olarak lokalize olmuştur fakat düz kas hücrelerinin yoğun olduğu adventisyal ve media tabakalarında gözlemlenmemiştir (9). Tenascin-C'nin aterotromboz içindeki üretimi akut koroner sendrom ile ilişkilendirilmiştir (9,149,150). Bizim çalışmamızda da hafif preeklampsi ve HELLP grubuna göre ağır preeklampside prepartum serum tenascin-C değerlerinin anlamlı artış gösterdiğini gözlemledik.

Literatürde, preeklampsi ve HELLP sendromlu olgularda serum tenascin-C düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma hafif, ağır preeklampsili ve HELLP sendromlu olgularda, serum tenascin-C düzeylerinin ölçümü ile ilgili yapılmış ilk çalışma olup, normal gruba göre tenascin-C düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. HELLP sendromu grubunda kontrol grubuna göre artış olmakla beraber, bu artış ağır preeklampside olduğu kadar belirgin değildir. Bu durumun ağır preeklampsi ve HELLP sendromu gibi birbirini izleyebilecek iki klinik durumun ayrımında diğer biyokimyasal belirteçlerle birlikte yol göstereceğini düşünmekteyiz.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları ciddi maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Preeklampsi tanısı için birçok biyokimyasal belirteç olmasına rağmen bu belirteçlerin güvenilirliği henüz kesin değildir. Klinik kullanımda bu belirteçleri kullanabilmek için preeklampsi ve HELLP sendromlu çok sayıda gebe üzerinde yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1-22
2. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-192.
3. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. J Am Soc Hypertension 2008; 2: 484-494
4. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25: 391-403
5. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-1375.
6. Matjevic R, Meekins JW, Walkinshaw SA, Neilson JP, Mcfadyen IR. Spiral artery blood flow in central areas of placental bed in the second trimester. Obstet Gynecol 1995; 86: 289-292.
7. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. Reprod Med Review 1994; 3: 53-73.
8. Jones PL, Rabinovitch M. Tenascin C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. Circ Res 1996; 79: 1131-1142
9. Wallner K, et al. Tenascin C is expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque. Circulation 1999; 99: 1284-1289
10. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77: 67-75.
11. De Swiet M. Cardiovascular physiology in normal pregnancy. In: Rubin PC, Ed. Hypertension in pregnancy.(Handbook of Hypertension) Amsterdam: Elsevier 2000: 1-12
12. Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. Hypertension 1993; 22: 127-137.

13. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260–1265.
14. Cunningham FG: Hypertensive Disorders in Pregnancy (In): Gant NF, Leveno KJ, et al. (eds). *Williams Obstetrics*, 21th ed. New York: McGraw– Hill Comp 2001: 567–618.
15. James DK: Hypertension in Pregnancy (In) : Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, (Eds). *High Risk Pregnancy Management Options* 2 nd ed. WB Saunders 1999: 639–665
16. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj A. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 117-123.
17. Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 117-124.
18. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 1-7.
19. Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of woman with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 798– 803.
20. Baha M. Sibai. Hypertension. (In): Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, (eds). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* 4 th ed. Churcill Livingstone 2002: 945–1004.
21. Steegers EAP, van der Post JAM. Hipertension in pregnancy. In: Kurjak A. (eds). *Textbook of Perinatal Medicine*. 2nd edition. London, Parthenon Publishing Group 1998: 1889–1905.
22. 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; 69: 1000–1006.
23. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460–464.
24. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-167.

25. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924–928.
26. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much a do about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311–316.
27. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569–576.
28. Samuels P, Cohen AW. Pregnancies complicated by liver disease and liver dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 745–761.
29. Rustgi VK. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1989; 73: 1041–1046.
30. Madazlı R (editör). Preeklampsi. Plasenta. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 227-264.
31. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28: 169-191.
32. August P: Hypertensive disorders of pregnancy. In: Burrow GN, Duffy T (eds). *Medical complications during pregnancy*. 5th ed. Pennsylvania, WB Saunders Company 1999: 53–79.
33. Lew M, Klonis E. Emergency management of eclampsia and severe preeclampsia. *Emerg Med* 2003; 15: 361–368.
34. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 75–83.
35. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237–241.
36. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 151– 171.
37. Einarsson JJ, Santi-Haghpeykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1241–1243.
38. Dekker G, Robillard PY: The birth interval hypothesis –Does it really indicate the end of primipaternity hypothesis. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245–251.
39. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785–799.
40. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester; recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408–1412.

41. Chadha G, Sood D. HELLP Syndrome- Revisited. *Apollo Medicine* 2009; 6: 242-246.
42. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 838-845.
43. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-991.
44. 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: 950-960.
45. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45-49.
46. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisloff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 191-197.
47. Lam C, Lim KH, Karumanchi A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46: 1077-1085.
48. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In: Wynn RM, ed. *Obstetrics and gynecology annual*. New York: Appleton- Century- Crofts 1972: 177-191.
49. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Corelation between placental bed biopsy findings, vasculer cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG* 2000; 107: 514-518.
50. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta* 2003; 24: 53-64.
51. Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-Reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Med Rev* 2003; 14: 97-117.
52. Madazlı R, Benian A, Aydın S, Uzun S, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2002; 22: 477-480.
53. Madazlı R, Kucur M, Gezer A, Isman FK, Bulut B. Chitotriosidase and YKL-40 in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100: 239-243.

54. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetry of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 2003; 24: 510-516.
55. Madazlı R, Benian A, Gümüştas K, Uzun H, Ocak V, Aksu F. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 205-208.
56. Genç H, Uzun H, Benian A, Şimşek G, Gelişgen R, Madazlı R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1367-1373.
57. Poston L, Raijmakers MTM. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome - a review. *Placenta* 2004; 25: 72-78.
58. Madazlı R, Benian A, Ilvan S, Calay Z. Placental apoptosis and adhesion molecules expression in the placenta and the maternal placental bed of pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2006; 26: 5-10.
59. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204.
60. Ylikorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1992; 6: 809-827.
61. Redman CW: Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 257-262.
62. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom JC. The cell molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does it indicate the mechanism of leucocyte activation? 1994; 101: 485-487.
63. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 978-982.
64. Prieto JA, Panyutich AV, Heine RP. Neutrophil activation in preeclampsia: Are defensins and lactoferrin elevated in preeclamptic patients. *J Reprod Med* 1997; 42: 29-32.
65. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28: 192-209.
66. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996; 7: 240-244.

67. Marti JJ, Herman U: Immunogestosis: A new concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 489–493.
68. Robillard PY, Hulsey TC: Association of pregnancy induced hypertension preeclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996; 347: 619.
69. Huppertz B, Kingdom J, Cannigia I, Desoye G, Black S, Korr H, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic sheeding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta* 2003; 24: 181-190.
70. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045.
71. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvasculer dysfunction. *Microcirculation* 2002; 9: 147-160.
72. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 151-162.
73. Benian A, Madazlı R, Aksu MF, Uzun H, Aydın S. Plasma and placental levels of interleukin-10,transforming growth factor –beta1,and epithelial-cadherin in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 327-331.
74. Madazlı R, Aydın S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 797-802.
75. Tjwa M, Luttun A, Autiero M, Carmeliet P: VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003; 314: 5-14.
76. Ahmed A, Li XF, Dunk C, Whittle MJ, Rushton DI, Rollason T. Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in humman placenta. *Growth factors* 1995; 12: 235-243.

77. Khaliq A, Li XF, Shams M, Sisi P, Acevedo CA, Whittle MJ, et al. Localisation of placenta growth factor (PIGF) in human term placenta. *Growth Factors* 1996; 13: 243-250.
78. Crocker IP, Strachan BK, Lash GE, Cooper S, Warren AY, Baker PN: Vascular endothelial growth factor but not placental growth factor promotes trophoblast syncytialization in vitro. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 341-346.
79. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEng) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 106-111.
80. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1541-1547.
81. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular –specific alterations of VEGF –A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-716.
82. 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: 642-649.
83. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 2009; 123: 93-99.
84. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 435-447.
85. Laresgoiti-Servitje E, Gomez-Lopez N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 510-524.
86. Goldman- Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, et al. Lack of human leukocyte antigen – G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 88-95.
87. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000; 91: 256-260.

88. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 39-66.
89. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007; 120: 607-612.
90. Ward K, Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (editors). *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 3rd ed. Elsevier Inc. 2009: 51-71.
91. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: 763-771.
92. Merrill DC, Karoly M, Chen K, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin- (1-7) in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrine* 2002; 18: 239-245.
93. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7: 1003-1009.
94. Landi B, Tranquilli AL. HELLP syndrome and placental inflammatory pathology. *Minerva Ginecologica* 2008; 60: 389-398.
95. Koenig M, Roy M, Baccot S, Cuilleron M, de Filippis JP, Cathebras P. Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction associated with HELLP syndrome. *Clinical Rheumatology* 2005; 24: 166-168.
96. Van der Post JAM, Lok CAR, Boer K, Sturk A, Sargent IL, Nieuwland R. The function of microparticles in pre-eclampsia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2011; 37: 146-152.
97. Gardiner C, Tannetta DS, Simms CA, Harrison P, Redman CW, Sargent IL. Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclamptic placentae exhibit increased tissue factor activity. *PLoS ONE* 2011; 6: e26313.
98. Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2569-2575.

99. Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM, Walshe JJ. Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 108: 99-102.
100. Oosterhof H, Voorhove PG, Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 526–530.
101. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499-506.
102. Staff A.C, Dechend R, Redman C.W.G. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: Two new hypotheses. *Placenta* 2013; 34: 73-78.
103. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331–336.
104. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN Jr. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 196–202.
105. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 171–175.
106. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 817–822.
107. Buyru F. Uterusta Gebelik için Oluşan Değişimler, Hormonal Uyarılara Yanıt. *Perinatoloji Dergisi* 2001; 9: 1–5.
108. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, Laurence B, Gerard N, Jean CC, et al. Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 37–40.
109. Said ME, Campbell DM, Azzam ME, MacGillivray I. Beta-human chorionic gonadotrophin levels before and after the development of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 772–775.

110. Hirai N, Yanahira T, Nakayama T, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 59: 27–31.
111. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 416–421.
112. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291–1298.
113. Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19: 326-329.
114. Ito I, Sakai T, Inagawa S, Utsu M, Bun T. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1344-1346.
115. Hauser RA, Lacey DM, Knight MR. Hypertensive encephalopathy. *Arch Neurol* 1988; 45: 1078-1083.
116. Paulson OB. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 495-501.
117. Narbone MC, Musolino R, Granata F, Mazzu I, Abbate M, Ferlazzo E. PRES: Posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome? *Neurol Sci* 2006; 27: 187-189.
118. Imaizumi T, Horita Y, Chiba M, Hashimoto Y, Honma T, Niwa J. Dot-like hemosiderin spots on gradient echo T2-weighted MRI are associated with intracranial hemorrhage. *J Neuroimaging* 2004; 14: 251-257.
119. Salerni A, Wald S, Flanagan M. Relationships among cortical ischemia, infarction and hemorrhage in eclampsia. *Neurosurgery* 1988; 22: 408-410.
120. Jones PL, Jones FS. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix biol* 2000; 19: 581-596.
121. Hsia HC, Schwarzbauer JE. Meet the tenascins: multifunctionals and mysterious. *J Biol Chem* 2005; 280: 26641-26644.
122. Von Holst A. Tenascin-C in stem cell niches: redundant, permissive or instructive? *Cells Tissues Organs* 2008; 188: 170-177.

123. Pas J, Wyszko E, Rolle K, Rychlewski L, Nowak S, Zukiel R et al. Analysis of structure and function of tenascin -C. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1594-1602.
124. Bonner- Fraser M. Distribution and function of tenascin during cranial neural crest development in the chick. *J Neurosci Res* 1988; 21: 135-147.
125. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin- C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun signal* 2009; 3: 287-310.
126. Borsi L, Balza E, Gaggero B, Allemanni G, Zardi L. The alternative splicing pattern of the tenascin –C pre-mRNA is controlled by the extracellular pH. *J Biol Chem* 1995; 270: 248-254.
127. Vaughn L, Huber S, Chiquet M, Winterhalter KH. A major, six –armed glycoprotein from embryonic cartilage. *EMBO J* 1987; 6: 349-353.
128. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, Inglis J, Trebault A, Chan E et al. Tenascin –C is an endogenous activator of Toll like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med* 2009; 15: 774-780.
129. Niebroj-Dobosz I. Tenascin C in human cardiac pathology. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1516-1518.
130. Gollodge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2011; 92: 19-28.
131. Imanaka –Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* 2004; 19: 517-525.
132. Tucker RP, Chiquet –Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta* 2009; 193: 888-892.
133. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K, Hara M, Sakakura T, Yoshida T. The dynamic expression of tenascin-C and tenascin-X during early heart development. *Differentiation* 2003; 71: 291-298.
134. Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Connective tissues: signaling by tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1085-1089.
135. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett* 2006; 244: 143-146.

136. Tamura A, Kusachi S, Nogami K, Yamanishi A, Kajikawa Y, Hirohata S, et al. Tenascin expression in cardiomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margins of fibrotic lesions. *Heart* 1996; 75: 291-294.
137. Aso N, Tamura A, Nasu M. Circulating tenascin-C in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1468-1470.
138. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, Ishiyama A, Shimojo T, Ohta Y, et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest* 2001; 81: 1015-1024.
139. Sato S, Aonuma K, Imanaka – Yoshida K, Yoshida T, Isobe M, Kawase D, et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2319-2325.
140. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, Toyazaki T, Tsuchiya T, et al. Tenascin is a useful marker for disease severity in myocarditis. *J Pathol* 2002; 197: 388-394.
141. Morimoto S, Imanaka-Yoshida, Hiramitsu S, Kato S, Ohtsuki M, Uemura A, et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol* 2005; 205: 460-467.
142. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3175-3199.
143. Hahn AW, Kern F, Jonas U, John M, Bühler FR, Resink TJ. Functional aspects of vascular tenascin-C expression. *J Vasc Res* 1995; 32: 162-174.
144. Hauzenberger D, Olivier P, Gundersen D, Rüegg C. Tenascin-C inhibits beta1 integrin dependent T lymphocyte adhesion to fibronectin through the binding of its fnIII 1-5 repeats to fibronectin. *Eur J Immunol* 1999; 29: 1435-1447.
145. Clark RA, Erickson HP, Springer TA. Tenascin supports lymphocyte rolling. *J Cell Biol* 1997; 137: 755-765.
146. Chung CY, Murphy Ullrich JE, Erickson HP. Mitogenesis, cell migration, and loss of focal adhesions induced by tenascin-C interacting with its cell surface receptor, annexin II. *Mol Biol Cell* 1996; 7: 883-892.

147. Murphy Ullrich JE, Lightner VA, Aukhil I, Yan YZ, Erickson HP, Hook M. Focal adhesion integrity is down regulated by the alternatively spliced domain of human tenascin. *J Cell Biol* 1991; 115: 1127-1136.
148. Wallner K, Li C, Shah PK, Wu KJ, Schwartz SM, Sharifi BG. EGF -Like domain of tenascin- C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1416-1421.
149. Ballard VL, Sharma A, Duignan I, Holm JM, Chin A, Choi R, et al. Vascular tenascin- C regulates cardiac endothelial phenotype and neovascularization. *FASEB J* 2006; 20: 717-719.
150. Kenji K, Hironori U, Hideya Y, Michinori I, Yasuhiko H, Nobuoki K. Tenascin-C is associated with coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Circ J* 2004; 68: 198-203.
151. Franz M, Brehm BR, Richter P, Gruen K, Neri D, Kosmehl H, et al. Changes in extracellular matrix remodelling and re-expression of fibronectin and tenascin-C splicing variants in human myocardial tissue of the right atrial auricle: implications for a targeted therapy of cardiovascular diseases using human SIP format antibodies. *J Mol Histol* 2010; 41: 39-50.
152. Schenke–Layland K, Stock UA, Nsair A, Xie J, Angelis E, Fonseca CG et al. Cardiomyopathy is associated with structural remodelling of heart valve extracellular matrix. *Eur Heart J* 2009; 30: 2254-2265.
153. Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER 3rd, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 321-327.
154. Willems IE, Arends JW, Daemen MJ. Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars. *J Pathol* 1996; 179: 321-325.
155. Hedin U, Holm J, Hansson GK. Induction of tenascin in rat arterial injury. Relationship to altered smooth muscle cell phenotype. *Am J Pathol* 1991; 139: 649-656.
156. Monte S. Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature. *J Prenat Med* 2011; 5: 69-77.

157. Van Obberghen-Schilling E, Tucker RP, Saupe F, Gasser I, Cseh B, Orend G. Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 511-525.
158. Chiquet M, et al. From mechanotransduction to extracellular matrix gene expression in fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 911-920.
159. Yamamoto K, et al. Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation. Role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 1999; 274: 21840-21846.
160. Tsukada B, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin-C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol* 2009; 40: 1015-1022.
161. Terasaki F, et al. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71: 327-330.
162. Liabeuf S, et al. High circulating levels of large splice variants of tenascin-C is associated with mortality and cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis* 2011; 215: 116-124.
163. Celik A, Koçyiğit I, Calapkorur B, Korkmaz H, Doganay E, Elcik D, et al. Tenascin-C may be a predictor of acute pulmonary thromboembolism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 478-493.
164. Schumann C, Lepper PM, Frank H, Schneiderbauer R, Wibmer T, Kropf C, et al. Circulating biomarkers of tissue remodelling in pulmonary hypertension. *Biomarkers* 2010; 15: 523-532.
165. Franz M, Berndt A, Altendorf – Hofmann A, Fiedler N, Richter P, Schumm J, et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase -9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1057-1062.
166. Hessel MH, Bleeker GB, Bax JJ, Henneman MM, den Adel B, Klok M et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1058-1063.

- 167.** Nishioka T, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 261-268.
- 168.** Yamamoto K, et al. Tenascin-C is an essential factor for neointimal hyperplasia after aortotomy in mice. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 737-742.

6. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılı Diyarbakır Ergani doğumluyum. 1992 yılında Ergani Atatürk İlkokulu'ndan, 1998 yılında Ergani Lisesi'nden mezun oldum. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime başladım ve 2005 yılında mezun oldum. 2005–2009 yılları arasında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde asistanlığa başladım ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.