

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

**PREEKLAMPSİ OLGULARINDA ANGIOPOİETİN-LİKE
PROTEİN 4 VE VASCULAR ENDOTHELİAL GROWTH
FACTOR-A DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Kağan AÇIKGÖZOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şehmus PALA**

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK

KHD Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç.Dr. Şehmus PALA _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiğim çok değerli hocalarım Doç. Dr. Şehmus PALA ve Prof. Dr. Remzi ATILGAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, cerrahinin temel ilkelerini bizlere öğreten, her konuda bizlere destek olan değerli hocalarım; Doç. Dr. Şehmus PALA, Prof. Dr. S. Burçin KAVAK, Prof. Dr. Remzi ATILGAN, Prof. Dr. Alparslan AKYOL, Doç. Dr. Ebru KAVAK, Doç. Dr. Şeyda YAVUZKIR, Dr. Öğretim Üyesi Melike ASLAN'a

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarım ve kliniğimizin kıymetli hemşire, sekreter ve personel ekibine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen daima yanımda olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Uzm. Dr. Aysel AÇIKGÖZOĞLU'na

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Kağan AÇIKGÖZOĞLU

ÖZET

Preeklampsia obstetrideki en önemli komplikasyonlardan biridir. Gebeliklerin yaklaşık %2-8'sini etkilemektedir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden daha öte, tüm vücudu ilgilendiren multisistemik ve kompleks bir sendromdur. Preeklampsia ve komplikasyonlarına bağlı her yıl dünyada yaklaşık 50.000 anne ve 900.000 bebek ölümü meydana gelmektedir, bu da tüm maternal ölümlerin yaklaşık %12'si demektir. Hastalığın başlangıcı ve klinik seyri tahmin edilemez. Bu nedenle hastalığın tanı ve tedavisinde güçlü araçlara ihtiyaç vardır.

Angiopoietin benzeri proteinler insan vücudunda birçok dokudan eksprese edilmektedir. Angiopoietin benzeri proteinlerin angiogenez, inflamasyon, lipid metabolizması, glukoz metabolizması ve yara iyileşmesinde tespit edilmiş önemli görevleri vardır.

Angiopoietin benzeri proteinler ile ilişkili olarak işlev gören diğer bir protein olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) tüm büyüme faktörleri içerisinde üzerinde en çok çalışılan faktördür. Vasküler permeabilite faktörü ya da vaskulotropin olarak bilinir. Beş izoformu tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, B, C, D, E'dir. VEGF ailesinin her üyesi spesifik bir işleve sahip gibi görünmektedir. VEGF-A endotel hücrelerinde sitokin salınımı ve sentezinde, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında görev alır. Küçük kan damarlarında vasküler geçirgenliği artırıcı özelliği bulunmaktadır. VEGF-A embriyonal gelişim süresince aktif olan fizyolojik vaskülogenez yanında, postnatal dönemde yara iyileşmesi, ovülasyon, menstruasyon, kan basıncının regülasyonu ve gebelik gibi pek çok olayda da anjiogenezin kontrolünde etkin rol oynamaktadır. Fizyolojik anjiyogenezin ve endotelial fonksiyonların sürdürülmesinde önemli rolleri olduğu düşünülen ANGPTL4 ve VEGF-A preeklampsinin patofizyolojisini aydınlatmada dikkate değer bulunmuştur.

Çalışmamızda angiopoietin like protein 4 ve vascular endothelial growth factor-a düzeylerinin preeklampsia ile komplike gebelerde gestasyonel hipertansiyon tanılı gebelere ve sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı olarak değiştiği tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Anahtar kelimeler: angiopoietin like protein 4, vascular endothelial growth factor-a, preeklampsia, gebe, anjiyogenez, vasküler permeabilite.

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the most important complications in obstetrics. It affects 2-8% of pregnancies. It is defined as hypertension and proteinuria that occur after the 20th week of pregnancy, but the current situation is more than hypertension and proteinuria, it is a multisystemic and complex syndrome that concerns the whole body. Every year, approximately 50,000 mothers and 900,000 babies die due to preeclampsia and its complications, which means approximately 12% of all maternal deaths. The onset and clinical course of the disease is unpredictable. Therefore, powerful tools are needed in the diagnosis and treatment of the disease.

Angiopoietin-like proteins are expressed in many tissues in the human body. They have important roles in angiogenesis, inflammation, lipid and glucose metabolism and wound healing.

. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), another protein that functions in association with angiopoietin-like proteins, is the most studied factor of all growth factors. It is also known as vascular permeability factor or vasculotropin. Five isoforms have been identified. These are VEGF-A, B, C, D, E. Each member of the VEGF family seems to have a specific function. VEGF-A plays a role in cytokine release and synthesis, thrombolytic and coagulation pathways in endothelial cells. It has the property of increasing vascular permeability in small blood vessels. VEGF-A plays an active role in the control of angiogenesis in many events such as wound healing, ovulation, menstruation, regulation of blood pressure and pregnancy in addition to physiological vasculogenesis, which is active during embryonal development. ANGPTL4 and VEGF-A, which are thought to have important roles in the maintenance of physiological angiogenesis and endothelial functions, have been found remarkable in elucidating the pathophysiology of preeclampsia.

In our study, it was found that angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) and vascular endothelial growth factor-a levels significantly changed in pregnant women complicated with preeclampsia compared to pregnant women diagnosed with gestational hypertension and healthy pregnant women ($p < 0.001$).

Keywords: angiopoietin like protein 4, vascular endothelial growth factor-a, preeclampsia, pregnant, angiogenesis, vascular permeability.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Plasenta	1
1.1.1. Plasentanın Genel Yapısı	1
1.1.2. Plasentanın Fonksiyonları	1
1.1.3. Plasentanın Villöz Yapıları	2
1.1.3.1. Sitotrofoblast	2
1.1.3.2. Sinsityotrofoblast	3
1.1.3.3. Villus Stroması	4
1.1.3.3.1. Hofbauer Hücreleri	4
1.1.3.3.2. Villus Damarları	5
1.1.4. Plasentanın Non-Villöz Yapıları	5
1.1.4.1. Desidua	5
1.1.4.2. Spiral Arterler	6
1.1.4.3. Koryonik Plak ve Koryon Tabakaları	7
1.1.4.4. Bazal Plak	7
1.1.4.5. Ekstravillöz Ara Trofoblastlar ve Hücre Kolonları	8
1.1.4.6. Fibrinoid	9
1.1.5. Plasental Villus Tipleri	11
1.1.5.1. Mezenkimal Villus	11
1.1.5.2. Olgunlaşmamış Ara Villus	11
1.1.5.3. Olgunlaşmış Ara Villus	12
1.1.5.4. Kök Villus	13

1.1.5.5. Terminal Villus	13
1.1.5.6. Plasental Kan Dolaşımı	14
1.2. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması	15
1.2.1. Preeklampsi	15
1.2.1.1. Risk Faktörleri	18
1.2.1.2. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	19
1.2.1.3. Etyopatoloji	20
1.2.2. Gestasyonel Hipertansiyon (GHT)	23
1.3. Eklampsi	24
1.3.1. Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu ve Tedavisi	24
1.3.2. Eklampside Yönetim	25
1.3.3. HELLP Sendromu	26
1.4. Preeklampside Yönetim	27
1.4.1. Preeklampside Antihipertansif ve Antikonvülsif Tedavisi	30
1.5. Preeklampsi Öngörüsünde Kullanılan Testler	32
1.5.1. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)	34
1.5.2. Uterin Arter Doppler	34
1.5.3. Biyokimyasal Belirteçler	36
1.6. Angiopietin Benzeri Proteinler	37
1.6.1. Angiopietin Benzeri Protein- 4 (ANGPTL-4)	37
1.6.2. ANGPTL-4 ve İnflamasyon ile İlişkisi	38
1.6.3. ANGPTL-4 ve Nefropatik Proteinüri ile İlişkisi	39
1.6.4. ANGPTL-4 ve Hipertansiyon ve Kardiyovaküler Hastalıklar ile Olası İlişkisi	39
1.6.5. ANGPTL-4 Tek Nükleotid Polimorfizm Çalışmaları	40
1.6.6. ANGPTL-4 ve Endotel Hasarı,Hücre Migrasyonu ve Anjiyogenez İlişkisi	41
1.7 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	41
1.7.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A (VEGF-A)	42
2. GEREÇ ve YÖNTEM	44
2.1. Verilerin İstatistiksel Analizi	45
3. BULGULAR	46

3.1. Maternal Yaş	46
3.2. Grupların Gebelik Sayıları	46
3.3. Gebelik Haftası	47
3.4. Sistolik Kan Basıncı	47
3.5. Diyastolik Kan Basıncı	48
3.6. Ortalama Arteriyel Basıncı (OAB)	48
3.7. Serum Angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) ve Vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) Düzeyleri	49
4. TARTIŞMA	52
5. KAYNAKLAR	58
6. ÖZGEÇMİŞ	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Preeklampsia tanı kriterleri	16
Tablo 2.	Ağır preeklampsia belirteçleri	17
Tablo 3.	Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsia olgularının özellikleri	18
Tablo 4.	Preeklampsia gelişme riskini artıran faktörler	19
Tablo 5.	Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları	20
Tablo 6.	Antihipertansif tedavi endikasyonları	30
Tablo 7.	Antihipertansif ilaç tedavisi	31
Tablo 8.	Antikonvulsif tedavide kullanılan ilaçlar	32
Tablo 9.	Preeklampsia öngörüsünde kullanılan testler	33
Tablo 10.	Grupların yaş ortalaması	46
Tablo 11.	Grupların gebelik haftaları	47
Tablo 12.	Grupların sistolik kan basıncı	48
Tablo 13.	Grupların diyastolik kan basıncı	48
Tablo 14.	Ortalama Arteriyel Basıncı	49
Tablo 15.	Grupların serum angiopoietin like protein 4 düzeyleri	50
Tablo 16.	Grupların serum vascular endothelial growth factor-a düzeyleri	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Koryonik villus	15
Şekil 2.	A, B sağlıklı gebelerde normal trofoblast invazyonu	21
Şekil 3.	Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu (61)	21
Şekil 4.	Ortalama UtA PI ((UtA sağ PI+UtA sol PI) / 2) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı	35
Şekil 5.	Grupların gebelik sayıları	46
Şekil 6.	Grupların serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri	51

KISALTMALAR LİSTESİ

AFI	: Amniotic Fluid Index
AFP	: Alfa Fetoprotei (On
ANGPTL-4	: Angiopoietin Benzeri Protein- 4
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CRP	: C- Reaktif Protein
D	: Diastol
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribo Nukleik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
gr	: Gram
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
Hg	: Civa
IL	: Interlokin
IFNγ	: Interferon Gamma
IU	: International Unit
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
mg	: Miligram
MgSO₄	: Magnezyum Sülfat
mm	: Milimetre
MoM	: Multipl of the Median
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arteryal Basınç
Ort	: Ortalama
P	: P değeri, Probability, İstatistiksel Anlamlılık Değeri
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PI	: Pulsatilité İndeksi
PIGF	: Placental Growth Factor
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri

S	: Sistol
sFlt1	: Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
ss	: Standart Sapma
Th	: T helper
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TNF-α	: Tumor Nekrosis Faktor Alfa
TXA2	: Tromboxan A2
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VEGF-A	: Vascular endothelial growth factor-A



1.GİRİŞ

1.1. Plasenta

1.1.1. Plasentanın Genel Yapısı

Plasenta, koryon ve desiduanın birbirine kaynaşması ile oluşan ekstraembriyonal bir doku olup üç tanesi maternal, üç tanesi de fetal kısma ait toplam altı tabakadan meydana gelmektedir (1). Fetal tabakalar; allantois kesesi, kan damarlarını döşeyen endotel, korioallantoik mezodermal bağ doku ve koryon epitelidir. Maternal tabakalar ise damar endoteli, endoteli saran bağ doku ve yüzey epitelidir (2). İnsan plasentasının ortalama uzunluğu 185 mm, hacmi 497 ml, kalınlığı 23 mm ve ağırlığı 500 gr'dır (3). Plasental ağırlık ve kalınlık gibi özellikler gebelik haftasına göre değişiklikler gösterir. Plasenta maksimum büyüklüğüne 36. haftada ulaşır. Plasentanın fetal yüzü maternal yüze göre düzgün yüzeyli ve soluk renktedir. Bu görünüm amnion ve koryon zarlarına bağlıdır (3). Plasentada en dışta, fetusa yakın olan amnion zarı ve amnion zarının hemen altında yer alan koryon zarı olmak üzere iki membran bulunmaktadır. Bu membranlardan sonra sırasıyla koryonik villuslar, intervillöz boşluklar, desidua ve miyometrium gelir (4).

1.1.2. Plasentanın Fonksiyonları

Plasentanın öncelikli görevi fetus ve anne arasında fizyolojik değişimlere aracılık etmek olmasına karşın, gebelik süresince önemli bir endokrin organ olarak da hizmet eder. Plasentanın özellikle fetal kısmı, anne ve fetusun kanlarının karışmasını önlemede bir bariyer olarak iş görmektedir (2). Plasentanın ana fonksiyonu fetal-maternal moleküllerin, iyonların ve gazların değişimini düzenlemektir. Bu fonksiyon, fetal kılcal damarlara komşu olan sinsityotrofoblastın özelleşmiş bölgelerinde gerçekleştirilir. Plasental bariyer boyunca molekül transferi, interselüler ve transselüler yolu izleyebilir (5). Plasentanın; metabolizma, taşıma ve endokrin işlevi olmak üzere üç temel görevi vardır (6). Plasentadan kolayca geçebilen maddeler oksijen (O_2), su (H_2O) ve inorganik iyonlardır. Daha sonra düşük molekül ağırlıklı maddeler geçerler. Bu maddeler embriyonun anabolik fonksiyonu için gereklidir ve aktif taşıma yoluyla alınırlar. Protein hormonlar ile antikor gibi büyük maddeler pinositoz ile alınırlar. Taşınan moleküllerin en

önemlisi antikorlardır. Antikorlar, embriyoda bağışıklık sistemi aktif hale gelinceye kadar fetusu hastalıktan korur (2).

1.1.3. Plasentanın Villöz Yapıları

1.1.3.1. Sitotrofoblast

Villusun sitotrofoblastik hücreleri (Langhans hücreleri), büyük bir çekirdeğe sahiptirler ve PAS-pozitif boyanan sitoplazma içerirler. Genellikle bu hücrelerde gebeliğin erken dönemleri sırasında mitoz görülür ve çeşitli proliferasyon belirteçleri ile boyanırlar. Sitotrofoblast, ilk trimesterde villus etrafında kesintisiz bir tabaka oluşturur. Aynı zamanda, koryonik plakta ve koryon leavede de sürekli bir tabaka olarak bulunur. Gebeliğin ikinci trimesteri boyunca sitotrofoblastlarda nadiren mitoz görülebilir. Sitotrofoblast, ikinci trimesterde villus çevresinin %50'sini ve son trimesterde de villus çevresinin %20'sini kapsar. Düzleştiklerinden ve diğer stromal hücrelerden kolaylıkla ayırt edilemediklerinden dolayı sitotrofoblastik hücrelerin tanımlanması genellikle zordur. Trofoblast bazal membrandaki konumları sayesinde bu hücreler, sitotrofoblastik hücreler olarak tanımlarlar (7). Sitotrofoblastların iyi gelişmiş desmozomları vardır. Retiküler bir bazal membran, sitotrofoblastı villöz stromadan ayırır. Gebeliğin erken döneminde sitotrofoblastlar bol miktarda glikojen içerirler ve plasenta olgunlaştıkça daha az görünür hale gelirler, ancak tamamen kaybolmazlar. Sitotrofoblastlarda az miktarda lipidler de görülebilir. Postmatür plasentada sitotrofoblastik hücreler nadirdir ve bazıları vakuolizasyon özellik gösterirler (8). Sinsityotrofoblastlar hasara uğradığı zaman sitotrofoblastların görünür hale geldiği düşünülür ve bu durum iskemi, preeklampsi, esansiyel hipertansiyon, preterm ve uzamış gebelik, diyabetes mellitus ve Rh uyumsuzluğunda görülebilir (9). Sitotrofoblastın özelleşmiş formları olan hücre kolonları, postovuluar 14. günün sonunda bağlayıcı villusun uçlarında görülür. Bu hücre kolonlarının sitotrofoblastı, sıklıkla polimorfik ve genişleyebilen yapıdadır. Hücre kolonlarında sık sık mitoz görülür ve glikojen bol miktarda bulunur (10). Koryon leavenin sitotrofoblastı, maternal dokuları fetal dokulardan ayırır. Buradaki sitotrofoblast, sitotrofoblast kabuğunun uterin luminal bölümünden kalıntıdır. Buradaki sitotrofoblastik hücreler büyüktür, vakuolizedir ve gebelik boyunca bol miktarda glikojen içerirler. Sitotrofoblast adaları, özellikle kan dolaşımının yetersiz olduğu bölgelerde, koryonik

villusların uçlarında oluşur. Gebeliğin ilk ayında başlangıçta geç oluşan adalar, üçüncü ila altıncı aylarda en belirgin halde görülmekle birlikte, üçüncü trimesterde de bulunabilir. Adaların çoğu, bağlayıcı villusa ya da plasental septaya bağlıdır ve maternal intervillöz alanın içine doğru uzanırlar (7).

1.1.3.2. Sinsityotrofoblast

Sinsityotrofoblast, trofoblastik kabuğun dış kısmında oluşur. Ayrıca intervillöz alan içinde bir endotel olarak işlev görür. Spesifik bir bazal membran sinsityotrofoblastı, sitotrofoblasttan ayırmaz. Sinsityotrofoblast, başlangıçta çok sayıda büyük ve homojen dağılmış çekirdeklere sahiptir ve çekirdekler, intervillöz alandan uzaklaşmak için kümelenme eğilimi gösterirler. Gebeliğin sonlarına doğru sinsityotrofoblast çekirdekleri daha küçük ve düzensiz şekillidir. İlk trimester boyunca sinsityum belirgin şekilde vakuolize olmuştur. Bu vakuoller, çekirdeği kresantik şekilde sarar. Gebelik ilerledikçe vakuolizasyonun belirginliği azalır. Sinsityum sitoplazması, sitotrofoblastın sitoplazmasından daha bazofiliktir. Sinsityotrofoblast hem apoptoza hem de nekroza uğrar. Apoptotik hücreler; sinsityotrofoblast yüzeyinde süreksizliklere neden olan mikrovillus kaybına sebep olur. Ayrıca marjinasyon ve kümelenme özelliğine sahiptir. Post-menstrual 9.-12. haftalar arasında sinsityotrofoblast tabakasında kesintiler başlar. Kesintiye uğrayıp aşınan tabakada yeniden epitel oluşumuna olanak sağladığı düşünülen fibrin birikir (11). Sinsityotrofoblast, progenitör sitotrofoblasttan oluşur. Sinsityotrofoblastlar mitotik aktivite göstermezler ve gebeliğin başlarında çoğalırlar. Bu hücreler proliferasyonu durdursalar bile DNA sentezi endoreduplikasyon ile devam eder. Bununla birlikte sinsityotrofoblast çekirdeklerinin çoğu diploiddir (12). Sinsityal tomurcuklar yüzeysel görünüme sahiptir; intervillöz boşluğun içine doğru uzanırlar. Bulundukları villuslara bir bağlantı sapıyla bağlı konumdadırlar. Bu tomurcuklar stromanın merkezi konsantrasyonuna sahip olabilir ve yeni villus gelişmesinin ilk safhasını temsil edebilirler. Sonunda tomurcuklardan villus kökünün stroması ile birlikte sitotrofoblast elde edilir. İşlem vaskülarizasyon ile tamamlanır. Villus oluşumu gebelik boyunca devam eder ancak son trimesterdeki oluşumlarda daha ince villuslar meydana gelir. Bazı tomurcukların bağlantı sapı zamanla giderek zayıflar ve sonunda kopar. Bu kopmanın sonucunda gebelik boyunca endometrial ve miyometrial

damarlara gönderilebilen, intervillöz boşlukta serbestçe kayabilen bir sinsityum oluşur (13). Sinsityal düğümler; oluşumları ve fonksiyonları retrogresif olabilen, olgunlaşabilen çekirdek kümeleridir. Sinsityal düğümler villus çevresinin üzerinde belli belirsiz uzanır. Abartılı oranlardaki sinsityal düğümler, Tenney-Parker olarak adlandırılır ve postmatür plasentada ve preeklampside infarkt alanları gibi iskemik bölgelerde görülür. Sinsityal köprülerin, villuslar arasındaki komşu sinsityal düğümlerin füzyonuyla oluşturulduğu ve villus kılcak damarlarını korumak için iç destek sistemi olarak işlev yaptıkları düşünülmektedir (14).

1.1.3.3. Villus Stroması

Villus stroması, sekonder villusun oluşumu sırasında ekstraembriyonik mezodermden farklılaşan gevşek bir mezenkimaya sahiptir. Bağ dokusu içine doğru gelişir ve yoğunluğu, villus türünün farklılaşma derecesine ve yaşına bağlıdır. Kan damarlarının yanı sıra, villöz stroma; fibroblastlar ve Hofbauer hücreleri olmak üzere iki ana bileşene sahiptir. Fibroblastlar uzamış yapıdadır ve başlangıçta kan damarlarının etrafında görülen retikülini ve kollajeni üretirler. Arteriollerde elastin bulunmasına rağmen villus stroması içinde elastik lifler tanımlanmamıştır. Düz kas ise sadece kök villustaki kan damarlarının bir bileşenidir ve stromada bulunmaz. Villus stromasında az miktarda mast hücresi bulunabilir; işlevleri belirsizdir ancak olasılıkla intervillöz trombozu önlemeye yardımcı olurlar (7).

1.1.3.3.1. Hofbauer Hücreleri

Hofbauer hücreleri, villus, koryon ve amniyon stromasında bulunan mezenkimal orjinli özel fagositik hücrelerdir. Hofbauer hücreleri, mitoz geçirme ve kendi kendini kopyalama yeteneklerine sahiptirler; bu, kemik iliği kaynaklı makrofajların sahip olmadığı bir özelliktir. Bu hücreler yuvarlak veya ovaldir, nadiren düzensizdir ve sitoplazmik çıkıntılar gösterebilir. Çekirdek yuvarlak veya nadiren kresentik ve eksantrik olabilir. Sitoplazma vakuolize olmuş, bol ve eozinofiliktir. Vakuoller, lipid materyali içerebilir. Hofbauer hücre popülasyonu stromal hücrelerin yaklaşık %40'ını oluşturur ve gebelik boyunca nispeten sabittir (15). Hofbauer hücreleri, muhtemelen villus stromasının baskısı nedeniyle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde daha ipliksi ve fibroblast benzeri oldukları için prematüre plasentalarda daha kolay görülebilir. Hofbauer hücreleri, sitoplazmik lizozomlara

sahiptir ve bu nedenle doğuştan gelen bazı metabolizma hastalıklarında depolama ürünü için bir hedeftirler (15). Hofbauer hücreleri ilk trimesterde bazı sınıf II majör histokompatibilite kompleksi belirleyicilerini eksprese eder ve bu ekspresyon üçüncü trimesterde güçlenir. Bu durum hücre adezyonu ve antijeni temsil etme kapasitesinde olduğu gibi, Hofbauer hücrelerinin aşamalı olarak fonksiyonel olgunlaşması hakkında fikir verebilir (7).

1.1.3.3.2. Villus Damarları

Kan damarları, başlangıçta mezenkimal hücrelerden vaskülogenez yolu ile oluşur. Mezenkimal hücreler, kapiller endoteli ve hematopoietik kök hücrelerinin öncülleri olan hücre sıralarına dönüşür. Lümen, interselüler yarıkların açılması ile gelişir ve post-menstrual 5.-26. haftalar arasında, vaskülarite için temel oluşturur. Gerçek anjiyogenez, gebeliğin 20.-40. haftaları arasında oluşur. Angiyogenez önceden var olan damarlardan gelişen, endotel proliferasyonu ve uzunlamasına büyüyen dalların oluşumuyla başlar. Damarlar, endotelin perisitle çevrelenmesiyle oluşur ve gebeliğin son 10 haftası boyunca tamamlanmış bir bazal lamina görülür (16).

1.1.4. Plasentanın Non-Villöz Yapıları

1.1.4.1. Desidua

Desidua, post-menstrual 28. günden sonra görünür hale gelen progestasyonel etki altındaki endometrial stromal fibroblastları tanımlamak için kullanılan terimdir. Bu stromal hücreler çoğalır, epiteloïd hale gelir, glikojen ve lipid biriktirirler. İnsanda implantasyon, endometrium içinde olduğundan desidua blastosisti tamamen kuşatır. Desidua kapsülaris uterus boşluğuna doğru çıkıntı yapar. Kesintisizdir fakat desidua bazalisten daha incedir. Desidua kapsülaris, kan akımının az olması nedeniyle atrofiye uğrar ve gebeliğin 22. haftasından sonra tanımlanamaz hale gelir. Desidua bazalis, implante blastosistin uzak kutbunda oluşur ve uterus boşluğu tarafındakinden daha kalın olmakla birlikte son trimesterde nadiren 0,1 cm'den daha kalındır. İmmatür plasentalar ve sezaryan kesitleri genellikle daha kalın bir desidua bazalis içerir. Desidua bazalis fetal ve maternal dokuların derinlemesine karıştığı alandır. Bu bölge boyunca maternal damarlar, intervillöz alanla iletişim halindedir

(17). Anormal implantasyon, miyometrium üzerinde (akreta), miyometrium içinde (inkreta) veya miyometrium boyunca serozata kadar (perkreta) olabilir. Placenta previa'da olduğu gibi alt uterin segmentteki implantasyon; akreta olarak tanımlanır çünkü bu bölgedeki endometrium ve endoserviks, uygun desidualizasyon için yetersizdir. Desidua bazalisin fonksiyonu, muhtemelen fetal trofoblastın miyometriuma aşırı invazyonunu sınırlamak ve böylece placenta accretayı önlemektir (17). Kronik inflamatuvar hücreler desiduanın normal bir bileşenidir ve az sayıdadır. Desiduada %70 oranında doğal öldürücü hücreler, %20 oranında makrofaj, %10 oranında T lenfosit ve az sayıda B lenfosit bulunur. Doğal öldürücü hücreler, lenfositlerin farklı bir formudur. Desiduada doğal öldürücü hücreler sitoplazmik granülasyona sahiptirler ve bu hücrelere büyük granüler lenfositler denir. Sitokinler tarafından aktive edildiklerinde viral olarak enfekte olan, malign veya normal hücreleri öldürme yeteneğine sahip lymphokine-activated killer (LAK) hücreler haline gelirler. Makrofajların oranı gebelik boyunca artmakta ve doğal öldürücü hücreler istikrarlı bir şekilde azalmaktadır (18).

1.1.4.2. Spiral Arterler

İmplantasyonun ilk zamanları boyunca, postovulatuvar fazın 14. ila 18. günlerinde maternal spiral arter duvarının nekroza uğradığı görülmüştür (19, 20). Spiral arter endoteli olgunlaşır, hipertrofiye uğrar ve damar lümenine doğru ilerler. Son trimesterde plasental implantasyon alanında tahmini 100 maternal arter ve 50-200 ven bulunmaktadır. Her plasental lobulun bir veya daha fazla spiral arterden beslendiği ve bir veya daha fazla ven ile drene olduğu varsayılmıştır. Desidua bazalisin yakından incelenmesiyle maternal spiral arterler girinti, çıkıntı veya salyangoz izi benzeri izler olarak tanımlanabilir. Spiral arterler, maternal intervillöz alana girdiklerinde tanımlanabilir. Spiral arterlerin temel dalları olan küçük musküler arterler, endometrium ve desiduanın üzerinde yer alır. İmplantasyon alanındaki maternal venöz sinüzoidler geniştir, plazma ve bazı maternal kan hücreleri ile doludur. Intervillöz alan, bu sinüzoidler ile postovulatuvar 14. güne kadar iletişim kurar. Ekstravillöz trofoblast, spiral arterleri istila ettiğinde desidual venlerde birkaç ekstravillöz trofoblastik hücre görülebilir. Genellikle venlerin çoğu desidua içinde düz-basık, göze çarpmayan, ince duvarlı ve endotel ile döşeli yapıdadır (21).

1.1.4.3. Koryonik Plak ve Koryon Tabakaları

Koryonik plak, trofoblastik kabuk ve laküna oluşumu ile başlar. Ekstraembriyonik mezoderm, blastosist boşluğundaki sitotrofoblast yüzeyinin çevresine yayılır ve böylece, koryonu oluşturur. İnterstisyel implantasyon nedeniyle villuslar gebeliğin ilk 8 haftası boyunca membranların tüm yüzeyini kaplar ve koryon frondozumu oluşturur. Koryon frondozum, koryonik plak veya plasental disk haline gelir ve post-menstrual 12. haftadan sonra görülebilir hale gelir. Villus atrofisiyle oluşan düz alana koryon leave denir. Villus atrofisinin anembriyonik bölgede maternal vasküleritenin yetersiz oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Atrofik villuslar son trimesterde tespit edilebilirler. Koryona bağlanmış olan trofoblastik kabuk son trimesterde Langhans fibrinoidinin yerine geçer. Koryonun dört tabakası vardır ve bu tabakalarda Hofbauer hücreleri bulunur. Birbirine geçmiş fibroblastların bulunduğu tamamlanmamış bir tabaka olan hücresel tabaka, amniyona en yakın olan tabakadır ve son trimesterde görülmemektedir. Retiküler tabaka, koryonun toplam zar kalınlığının çoğunluğunu oluşturur ve paralel retikülün liflerinden meydana gelir. Bu tabaka fetal kan damarlarını içeren alandır. Sonraki tabaka, yoğun bağ dokusundan oluşan pseudo-bazal bir membrandır. Maternal dokuya en yakın tabaka ise plasental diskin maternal intervillus boşluğu ile temas halinde olan ekstravillöz trofoblastları içeren bir trofoblast tabakasıdır. Bu tabaka, koryon leavenin atrofik villuslarını içerir (7).

1.1.4.4. Bazal Plak

Bazal plak, intervillöz alanın maternal yüzü olarak tanımlanır ve karmaşık yapıdadır. Bu plak ekstravillöz trofoblast, desidual hücreler, fibrinoid, dejenerasyona uğrayan villus kalıntıları ve maternal damarları içeren çeşitli dokulardan oluşur. Bazal plak, bağlayıcı villus sitotrofoblast hücre kolonlarının uçlarından meydana gelir. Bazal plaktaki hücreler iri ve yuvarlaktır. Bu hücreler bol miktarda glikojen içerirler. İnvazif ekstravillöz trofoblast hücreleri kabuğun maternal yüzeyinden ayrılırlar ve yoğun bazofilik boyanma özellikleri ve pleomorfik şekilleri ile tanınabilirler. Bazı doku nekrozları, maternal ve fetal hücrelerin birbirine yaklaştığı yerde meydana gelir ve bu durum, invazif trofoblastın proteolitik aktivitesinin bir sonucu olarak yorumlanır. Bazal plağın kalınlaşması ise hücre kolonlarındaki

ekstravillöz trofoblastların büyük oranlarda çoğalmasının bir sonucudur (7). Trofoblast ve maternal desidua bazalisin sınır bölgesindeki fibrinoid birikimleri, desidua ve trofoblastın nekrotik kalıntılarıdır ve Nitabuch membranı veya fibrinoidi olarak adlandırılır. Nitabuch fibrinoidi dağınık bir şekilde desiduanın içine kadar uzanabilir. Rohr fibrinoidinin homojenliği azdır ve sıklıkla Nitabuch fibrinoidi ile bağlanır, bu da özellikle son trimesterde ayırt edilmelerini zorlaştırır (9). Rohr tabakası, Langhans'ın koryonik plak tabakasına benzer. Rohr tabakasına villus bağlandığında perivillöz fibrin ile devam eder ve villusu içine alır (22). Bazal plak; ekstravillöz trofoblast hücreleri, fibrinoid birikimler, gevşek bağ dokusu, desidua hücrelerinin karışımı ve bağlayıcı villus kalıntılarından oluşur. Bu bölgenin bağ dokusu; endometriyal stromal hücrelerden, küçük ve dallanmış fibroblast benzeri hücrelerden ve bazı makrofajlardan oluşur. Bazal plakta bulunan desidua hücrelerinin sayısı değişiklik gösterir. Bu hücreler, yok olabilirler veya bazal plakta bulunan hücrelerin çoğunu temsil edebilirler. Ekstravillöz trofoblast hücreleri ve desidual hücreler birbirine karıştırılabilirler (23). Ekstravillöz trofoblastik hücreler, desidual hücrelere göre daha büyük çekirdeğe ve daha fazla sitoplazmaya sahiptir ancak kesin tanımlama için özel boyalar gerekli olabilir (24).

1.1.4.5. Ekstravillöz Ara Trofoblastlar ve Hücre Kolonları

X hücreleri olarak da bilinen ekstravillöz intermediate (ara) trofoblastlar, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlar arasında orta derecede farklılaşmış hücrelerdir. Ekstravillöz trofoblast, villus sınırlarının ötesine göç eden trofoblastlar için kullanılan terimdir. Bu hücreler koryonik plak, bazal plak, koryon laeve ve desidua bazaliste bulunur. Desiduadaki ekstravillöz intermediate trofoblastik hücreler, başlangıçta tek çekirdekli ancak gebeliğin ilk altı ayı boyunca aşamalı olarak çok çekirdekli hale gelirler. Bu hücreler genellikle Rohr ve Nitabuch fibrinoidinde tutulurlar ve desidua bazalisin bağlayıcı villusları ile ilişkili olabilirler (25). Bazal plakta bazofilik özellik gösteren geniş ve yuvarlak hücrelere, desiduada ise pleiomorfik formlara kadar çeşitli morfolojik görünüşler sergilerler (26). Ekstravillöz trofoblast hücreler, hücre dışı matriks salgılar ve genellikle maternal-fetal ara yüzde bulundukları için matriks genellikle ya anne kanından ya da desidua hücrelerinden salgılanan ürünlerden meydana gelen maternal bileşenlerle desteklenir. Karışık

kökenlerine bağlı olarak ortaya çıkan peritrofoblastik hücre dışı matriks birikimleri fibrinoid olarak adlandırılır. Ekstravillöz trofoblastın başlıca fonksiyonu; plasentaya tutarlı, yüksek hacimli, düşük hızlı maternal kan akışını sağlamak için spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünü gerçekleştirmek ve spiral arterleri gebelik için uygun hale getirmektir (27). Tam dönüşüm, yalnızca ekstravillöz trofoblastın arterin yakınlarında olduğu zaman gözlenir. Ekstravillöz trofoblastların desiduanın derinlerine doğru işgali, insan plasentalarına özgü bir durumdur (28). Ekstravillöz trofoblast hücreleri, sitotrofoblast hücre kolonları olarak uzanan bağlayıcı villusun ucundan köken alır (29). Ekstravillöz trofoblastın, desidua stromaya ve spiral arterlere geçişini sağlamak için desidua ile bağlayıcı villusun temas kurması önemlidir (30). Hücre kolonundaki ekstravillöz trofoblastlar yuvarlak görünümündedir ve proliferatif kitle, proksimal uçtan distal uca itilmiş gibi görünmektedir (29). Sitotrofoblastik hücre kolonunun proksimal ucundaki villus sitotrofoblast hücreleri, trofoblast bazal membrana yakındır ve proliferatif bir haldedir (29). Kolonlardaki proliferatif etkinlik, gebeliğin erken dönemlerinde fazladır ve kolonlar oldukça büyük boyutlara erişebilir. İkinci trimesterin başında kolonlar daha kısadır ve bazal plak ile doğrudan ilişkili kompakt yapılara dönüşürler (31).

1.1.4.6. Fibrinoid

Langhans tarafından ilk kez 1877 yılında tanımlanan fibrinoid, insan plasentasının belirgin bir bileşenidir. Plasentanın villus kökleri gebeliğin sonuna doğru uzar ve plasentada fibrinoid birikimler oluşur. Ekstrasellüler madde olan fibrin, plasental salgı ürünleri ve ölü trofoblast hücrelerinden oluşur. Bu fibrinoid birikimleri subkoriyal Langhans tabakasını oluşturan koryonik plağın yanı sıra kök villus altındaki bazal plak seviyesinde ve fibrin birikimlerinin Rohr tabakasını oluşturduğu sitotrofoblast tabakalarında gerçekleşir. Desidua bazalisin de daha derinlerinde bulunan bu birikimler Nitabuch katmanını oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal, biyokimyasal, lektin histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar, fibrinoidin oluşum ve bileşimine göre değişen iki alt tipten oluştuğunu ortaya koymuştur (32). Fibrin tipi fibrinoid, pıhtılaşma anında meydana gelir ve esasen fibrinden oluşur (33). Fibrin tipi fibrinoid, maternal-fetal değişim yüzeylerindeki dejeneratif sinsiyotrofoblastın yerine geçerek bir çeşit yedek bariyer

görevi görür (33). Matriks tipi fibrinoid, ekstravillöz trofoblast hücrelerinin salgı ürünüdür ve esas olarak kollajen IV ve hücre dışı matriks glikoproteinlerinden oluşur (34). Matriks tipi fibrinoidin trofoblast istilasını düzenlediği düşünülmektedir. Bu fibrinoid bir çeşit "tutkal" olarak plasentayı uterus duvarına bağlar ve maternal-fetal bağışıklık etkileşimlerinde önemli bir rol oynar (33). Fibrin tipi fibrinoid; yoğun şekilde boyanan, kısmen fibriler, kısmen de ağ benzeri matriks oluşturur. Bu tip fibrinoid plazma fibronektinlerini içerir ancak ekstravillöz trofoblast hücrelerini, bazal lamina moleküllerini, hücresel fibronektinleri ve interstisyel matriks moleküllerini (kollajenler ve lamininler) içermez (34). Matriks tipi fibrinoid ise post proliferatif ekstravillöz trofoblast hücrelerine gömülüdür. Matriks tipi fibrinoid ancak trofoblast migrasyonu/invazyonu gerçekleştiğinde görülebilir. Matriks tipi fibrinoid, bol miktarda parlak ekstrasellüler matriks ile çevrelenmiş tek veya kümelenmiş ekstravillöz trofoblast hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Her iki fibrinoid tipi de birlikte lokalizedir. Dolayısıyla yakın morfojenetik ve fonksiyonel ilişkiler gösterirler (33). Fibrinoid birikimler, sağlıklı plasentaların tamamında bulunur ve gebelik sırasında kalınlıkları artar. Plasenta fonksiyonunu etkilemeksizin plasenta hacminin maksimum %30'unu kaplarlar. Normalde gebeliğin sonunda plasenta hacminin %10 ila %20'sini kaplarlar. Fibrinoid birikimlerinin oluşumu, sinsityotrofoblastın mikrolezyonlarıyla bağlantılı görünmektedir. Bu lezyonlarla mezenkim, maternal kan ile temasa girer. Bu durum lokal pıhtılaşma mekanizmalarının aktivasyonuna neden olur. Bu mekanizma, yetişkinlerin kan damarlarındaki endotel lezyonları ile ortaya çıkan mekanizmaya benzemektedir. Fibrinoid birikimler, plasenta dejenerasyonundan kaynaklanan tüm nekrotik materyali de sarar. Bu birikimler, kitlesel olduğunda ve villuslarda bir veya daha fazla damar tıkanığında plasenta üzerinde makroskopik olarak görülebilen beyaz enfarktüs alanları oluştururlar. Fibrinoidin işlevsel önemi oldukça karmaşıktır. Plasentada mekanik destekleyici rolü olduğu ve intervillöz dolaşımı düzenlediği bildirilmiştir (35).

1.1.5. Plasental Villus Tipleri

1.1.5.1. Mezenkimal Villus

Fetal mezenkime benzer stromaya sahip tersiyer villus için mezenkimal villus terimi önerilmiştir (36). Bu villuslar, ilk trimester boyunca oluşan aynı zamanda sonraki aşamalarda da yeni oluşan villusların ilk jenerasyonudur. Yeni oluşan villuslar kan damarlarının vaskülogenez yoluyla farklılaşmalarıyla ve kademeli olarak yeni intermediate villuslara dönüşen mezenkimalin işgali yoluyla sinsityal tomurcuklardan meydana gelirler. Gebelik ilerledikçe mezenkimal villusların sayısı azalır. Daha sonraki aşamalarda olgunlaşmamış ara villus yüzeylerinde az sayılarda bulunurlar. Mezenkimal villus kalın bir trofoblastik örtüye sahiptir ve sitotrofoblast hücreleri sinsityum ile trofoblastik bazal lamina arasında %50 ila %100 oranında bulunur. Villus stroma ise bazı villus makrofajlarını saran gevşek kollajen lifler ile karakterizedir. Villuslar olgunlaşmamış ara villusa dönüşürken, stromal hücreler fibroblastlara ve miyofibroblastlara farklılaşır (37). Villustaki fetal kapiller yeterli düzeyde gelişmemiştir ve sinüzoidal dilatasyonlar göstermezler (13, 35). Villus uçlarının yakınında bulunan kapillerin ise lümeni tıkanmış olabilir. Gebeliğin ilk haftalarında mezenkimal villuslar; villus çoğalma yerleri ve endokrin aktivite alanlarıdır ve ekstraembriyonik söloma dönüşebilmek için yüzey alanını artırırlar. Bu villuslar gebelik ilerledikçe ve daha gelişmiş yeni villus türleri meydana geldikçe işlevsel önemlerini kısmen kaybederler. Son trimesterde toplam villus hacmine %1'den daha az bir oranda katkıda bulunurlar (13).

1.1.5.2. Olgunlaşmamış Ara Villus

Olgunlaşmamış ara villus, ilk iki trimester boyunca mezenkimal villusun olgunlaşmasıyla meydana gelir ve daha sonra kök villusa dönüşür. Histolojik olarak olgunlaşmamış ara villuslar, kök villuslar ile aynı kalınlıkta trofoblastik örtüye sahiptir. Olgunlaşmamış ara villusun en karakteristik özelliği retiküler stromasıdır (38). Gebeliğin erken dönemlerinde bu kanalların çok sayıda bulunması, oksijen difüzyonunun ve besin maddelerinin villuslar arasına ve ekstraembriyonik söloma yayılmasını kolaylaştırır. Olgunlaşmamış ara villusun kök villusa dönüşümü, birinci trimester boyunca meydana gelir ve kademeli bir süreç olup, çok sayıda ara aşamayı içerir. Stromal fibrozis, damarlar farklı bir media ve adventisya tabakasına sahip

olduğunda başlar ve daha sonraki aşamalarda villus üzerinde yayılım gösterir. Bu işlem sırasında bağ dokusu liflerinden oluşan demetlerin çapı artar ve komşu stromal kanalları sıkıştırır. Sonunda kanallar kaybolur ancak stroma dikkatli bir şekilde incelendiğinde tüm kök villuslarda kanal kalıntıları bulunabilir. İlk olgunlaşmamış ara villus gebeliğin sekizinci haftasında oluşur. 14. ve 20. hafta arasında villusların çoğunu oluşturlar. Villus lobüllerinin merkezlerinde büyüme bölgesi görevi görüp yeni tomurcuk ürettiklerine dair az sayıda kanıt olmasına rağmen; bunlar, son trimesterde çoğu vakada tamamen yok olmuştur. Bu nedenle toplam villöz hacminin en fazla %5'ini temsil edebilirler. Stromal kanal, içinde interstisyel sıvı birikmiş ödemli bir stroma gibi görünebilir ve bu görünüm de yanlış yorumlamalara neden olabilir. "Ödemli villus" olarak tanımlanan pek çok villusun aslında normal, olgunlaşmamış ara villus olduğu düşünülmektedir (35). Gerçek ödemli villuslar da vardır ve özellikle molar gebeliklerde görülür ayrıca; maternal diyabetes mellitus ve bazı enfeksiyonlarda bulunabilirler. Olgunlaşmamış ara villuslar, villusların büyüme merkezi olarak kabul edilebilirler (13).

1.1.5.3. Olgunlaşmış Ara Villus

Olgunlaşmış ara villuslar uzun ve ince yapıdadır. Olgunlaşmış ara villuslardan terminal villuslar meydana gelir (35). Olgunlaşmış ara villusun trofoblast örtüsü, kök villus ve olgunlaşmamış ara villusunkinden çok daha incedir (13). Villus damarları ise media veya adventisya tabakalarından yoksundur (35). Kılcal damarların bulunduğu yerlerde trofoblast örtüsünün kalınlığı genellikle azdır ve bu durum vaskülosinsiyal membranların oluşumuna katkıda bulunur. Sitotrofoblast hücreleri nadir olarak görülür ancak oluştuklarında çoğunlukla kapillerin yakınında bulunurlar. Olgunlaşmış ara villusun stroması, gevşek bağ dokusu lif demetleri ve sabit bağ dokusu hücrelerinden oluşur. Stroma; bazı yerlerde, genellikle makrofajlardan yoksun, dar olan stromal kanalları çevrelemektedir. Damarlar, venüller ve çok sayıda kapilleri toplayan küçük terminal arteriollerden oluşur. Plasentadaki villusların yaklaşık %25'i bu 20 villusdan oluşur. Yüksek oranda fetal vaskülarizasyon gerçekleştiğinden ve geniş yüzey alanlarına sahip olmalarından dolayı bu villuslar, maternal-fetal değişimin gerçekleştirilebilmesi için önemlidir. Ayrıca bu villuslar, bazı hormonların sentez bölgeleridirler. Villuslarda

diğer organların vasküler yatağına benzer şekilde bulunan direnç terminali arteriollerin varlığı; bu villusların vazoregülasyona ve dolayısıyla intravillöz kan akışına katılmalarını sağlar (39).

1.1.5.4. Kök Villus

Normal olgun plasentada kök villuslar toplam villus hacminin %20-25'ini oluşturmaktadır. Kök villusun trofoblastik örtüsü homojen bir kalınlıktadır ve vaskülo-sinsityal membranlar yoktur. Olgun plasentada trofoblastlar sıklıkla dejenere olur ve çoğunlukla perivillöz fibrinoid ile yer değiştirirler ve bu fibrinoidler özellikle de koryonik plak yakınlığında büyük oranda görülürler. Stromada yoğunlaşmış kollajen lif demetleri ile birlikte nadiren fibroblastlar, miyofibroblastlar ve makrofajlar vardır (13). Gövdesinin ve dalların içi; fetal damarlar, daha küçük arterioller ve venüllerin yanı sıra, yüzeysel olarak yerleşmiş paravasküler kapillerin eşlik ettiği arterler ve venlerden oluşur (35). Arterlerin ve damarların yerini genellikle ince duvarlara ve daha az paravasküler kılcal damarlara sahip arterioller ve venüller alır. Kök villusun fonksiyonu; diğer villusları mekanik olarak desteklemektir. Düşük fetal kapillarizasyon derecesi ve trofoblast örtüsünün dejeneratif değişiklikleri göz önüne alındığında maternal-fetal değişim ve endokrin aktivite ile olan işlevsel bağlantıları azdır. Sadece kök villus damarları musküler duvarlara sahiptir ve kapilleri vasa vasorumu benzer bir şekilde periferik yerleşim gösterir (16). Bu villuslarda kalın kas duvarları ve ekstravasküler miyofibroblastlar ile büyük fetal damarların varlığı, bunların maternal-fetal dolaşımın düzenlenmesine ve dağılımına katkıda bulunmalarını mümkün kılar. Villus köklerinin dikey eksenine paralel yönlenmiş olan miyofibroblastlar, intervillöz alanda maternal dolaşımı düzenleyen bir kontraktıl sistem olarak işlev görebilir (13).

1.1.5.5. Terminal Villus

Terminal villuslar maternal-fetal değişim için başlıca fonksiyonel ünitelerdir. Bu villuslar, olgunlaşmış ara villuslardan uzanan üzüm benzeri çıkıntılardır ve yetersiz dallanma gösteren yan dallar olarak görülürler (35). Histolojik olarak terminal villusun trofoblastik örtüsü kalınlık açısından çok pürüzlü ve düzensizdir (13). Toplam villus hacimlerinin yaklaşık %30-40'ını oluştururlar. Villus kılcal damarlarının stromal hacimlerinin %50'sinden fazlasını ve terminal villus

hacimlerinin %35'inden fazlasını işgal eden sinüzoidal genişlemeleri içerirler (40). Stromal bağ dokusunda ise sınırlı sayıda lif ve hücre ile nadiren makrofajlar bulunur. Histolojik olarak görünüşleri kesit alma yerine göre farklılık gösterir. Vaskülarizasyonun yüksek oranda olması ve maternal fetal difüzyon mesafesi bu villus türünü difüzyonel değişimin en önemli yeri haline getirir (13, 40) (Şekil 1).

1.1.5.6. Plasental Kan Dolaşımı

Plasental kan dolaşımının iki özelliği vardır. Fetal kan dolaşımı kapalıdır ve dolaşım kan damarları içinde gerçekleşir. Maternal kan dolaşımı ise açıktır ve kan damarlarıyla bağlantılı değildir. Maternal kanın, terminal villuslarda fetal kan ile değiş tokuşu gerçekleştikten sonra maternal kan uterus venleri aracılığıyla ayrılır. Umblikal ven subendotelik elastik laminaya sahiptir ancak iki umblikal arter ise elastik bir tabakadan yoksundur. Umblikal ven %80 oranında oksijenlenmiş fetal kan taşır. Fetal kandaki oksijenin kısmi basıncı düşük olsa da (20-25 mmHg), fetal kırmızı kan hücrelerindeki yüksek hemoglobin konsantrasyonu ve oksijen doygunluğuna ulaşmış yüksek hemoglobin miktarı fetusa yeterli oksijenasyonu sağlar. Umblikal arterler oksijeni alınmış fetal kanı plasentaya geri verir. Fetal dolaşımın duktus venosus, duktus arteriosus ve foramen ovale olmak üzere 3 tane şanti vardır. Duktus venosus, plasentadaki kanın karaciğeri atlatmasına izin verir. Duktus arteriosus ve foramen ovale ise kanın gelişmekte olan yüksek dirençli akciğerleri bypass etmesini sağlar (5).

protein itrahının 300 mg'dan fazla, idrarda protein/kreatinin $\geq 0,3$ veya herhangi bir zamanda alınan idrar örneğinde persistan 300 mg/dL (+1 dipstik) proteinüri olması, proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu değerlerin hepsi gerekli değildir, çünkü idrar konsantrasyonları gün boyunca değişkenlik gösterebilir (43). Bu nedenle bazı hastalarda yeterli proteinüri olmaması hastalığın tanı ve tedavisini geciktirilmemelidir. Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden daha çok, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren multisistemik ve kompleks bir sendromdur (44).

Tablo 1'de preeklampsi tanı kriterleri özetlenmiştir. 2013 yılında *American College of Obstetricians and Gynecologist*'in belirttiğine göre preeklampsi tanısı için proteinüri zorunlu değildir (45). Ağır preeklampsi belirtileri Tablo 2'de gösterilmiştir (45).

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri (45)

• Daha önce normotansif olan hastada 20. gebelik haftasından sonra arteriyel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi. • Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise birkaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yeterlidir. • Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ve protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranı $\geq 0,3$ veya dipstik ile proteinüri +1, eğer kantitatif ölçüm yapılamıyorsa. • 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerden herhangi birisinin olması preeklampsi için tanısaldır. • Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL veya iki kat yükselmesi. • Trombositopeni ($<100000\text{mm}^3$). • Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi. • Pulmoner ödem. • Serebral veya görsel bozukluklar.
--

Tablo 2. Ağır preeklampsî belirteçleri (45)

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

Son yıllarda preeklampsî, altta yatan patoloji de dikkate alınarak, klinik bulguların çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) preeklampsî olarak sınıflandırılmaktadır (46). Preeklampside patoloji gebeliğin ilk haftalarından itibaren vardır, ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde klinik bulgu verir. Patoloji ne kadar ağır olursa klinik bulgular da o kadar erken ortaya çıkar. Patolojik bir plasenta ile gebelik ileri haftalara kadar gidemez, fetus ve anne sıkıntıya girer. 32 hafta altında preeklampsî nedeniyle gebeliği sonlandırılan annelerde maternal mortalite 20 kat artmaktadır (47). Bu veriler ve olayın patofizyolojisi dikkate alındığında erken ve geç preeklampsinin etiyolojisinin de farklı olduğu söylenebilir. Erken başlangıçlı preeklampsî, plasenta oluşum sorunu sonucunda ortaya çıkarken, geç başlangıçlı preeklampsî tablosunda ise plasenta normal oluşmasına rağmen annenin gebeliğe verdiği anormal reaksiyon sonucu meydana gelmektedir (Tablo 3) (46, 48).

Tablo 3. Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsii olgularının özellikleri (46, 48)

	Erken	Geç
Klinik semptomlar	<34 hafta	>34 hafta
Sıklık	%20	%80
Olumsuz sonuçlar	Yüksek	İhmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	Yüksek	İhmal edilebilir
Aile öyküsü	Var	Yok
Plasenta morfolojisi	Anormal	Normal
Etiyoloji	Plasental	Maternal
Risk faktörleri	Aile hikayesi (Genetik)	Diabet Çoğul gebelik Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Maternal yaş

1.2.1.1. Risk Faktörleri

Nullipar gebeliklerde preeklampsii sıklığı %2-7 arasındadır (44). Preeklampsii gelişme riskini artıran faktörler Tablo-4’de gösterilmiştir (49, 50).

Etiyolojide paternal faktör de önemlidir. Daha önce eşi preeklampsii tanısı alan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsii riski artmaktadır (51). Polikistik over sendromu (PCOS) nedeniyle infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsii riskini artırmaktadır (52). Kırk yaş üzeri gebelikler, donör inseminasyon veya oosit donasyonu sonucu oluşan gebeliklerde de risk artmaktadır (44). Maternal obezite ve vücut kitle indeksi artışı belirgin bir risk faktörüdür (53). Pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, maternal enfeksiyonlar, kalıtsal trombofili, ailede preeklampsii öyküsü ve çoğul gebelikler de preeklampsii riskini artırmaktadır (49, 50).

Tablo 4. Preeklampsia gelişme riskini artıran faktörler (49, 50)

Risk	RR* (% 95 CI**)
40 yaş üzeri, nullipar	1,68 (1,23-2,29)
40 yaş üzeri, multipar	1,96 (1,34-2,87)
Kronik hipertansiyon	1,99 (1,78-2,22)
Ailede preeklampsia öyküsü	2,90 (1,70-4,93)
Nulliparite	2,91 (1,28-6,61)
Çoğul gebelik	2,93 (2,04-4,21)
Diyabet	3,56 (2,54-4,99)
VKİ>35	4,29 (3,52-5,49)
Konnektif doku hastalıkları	6,90 (1,1-42,3)
Preeklampsia öyküsü	7,19 (5,85-8,83)
Antifosfolipid Sendromu	9,72 (4,34-21,75)
Anormal maternal serum Belirteçleri (Alfa Fetoprotein (AFP), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), İnhibin A > 2 MoM)	2,39 (1,75-35)
2 anormal belirteç	3,65 (2,79-4,78)

*RR: Relatif Risk, **CI: Güven Aralığı

1.2.1.2. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Dünyada gebelik komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin %10-15'i preeklampsia ve eklampsia ile ilişkilidir. Maternal komplikasyonlar serebral kanama, pulmoner ödem, konvülsiyonlar, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği intrakraniyal kanama, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) ve hemoliz-yükselmiş karaciğer enzimleri düşük platelet (HELLP) sendromundan oluşmaktadır. Fetal komplikasyonlar ise, fetal asfiksi, perinatal ölüm, iatrojenik prematürite, oligohidramnios, fetal gelişme geriliğidir (54) (Tablo 5).

Kadında gebelik sonrası ve ilerleyen yaşlarda kardiyovasküler ve metabolik hastalık gelişimi preeklampsia ile ilişkilidir. Preeklampsia hikayesi olan kadınlarda hayatlarının ileriki dönemlerinde koroner arter hastalığı oluşması riski artmaktadır (55). Daha doğrusu preeklampsia hikayesi olan kadınların kardiyovasküler patolojiler ile ilişkili hastalıklardan ölme olasılığı, normal gebelere göre iki kat daha fazladır (56).

Tablo 5. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları (54)

Anne	Fetus
Serebral kanama	Perinatal ölüm
Retinal ayrılma	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	İatrojenik prematürite
Karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü	Oligohidramnios
Pulmoner ödem	Respiratuar distres sendromu
Dissemine intravasküler koagülasyon	Nekrotizan enterokolit
Ablasyo plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	İntraventriküler kanama
Eklampitik konvülsiyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeller	
HELLP* Sendromu	
Kalp yetmezliği	
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	
Serebral ödem	
Akut karaciğer yetmezliği	

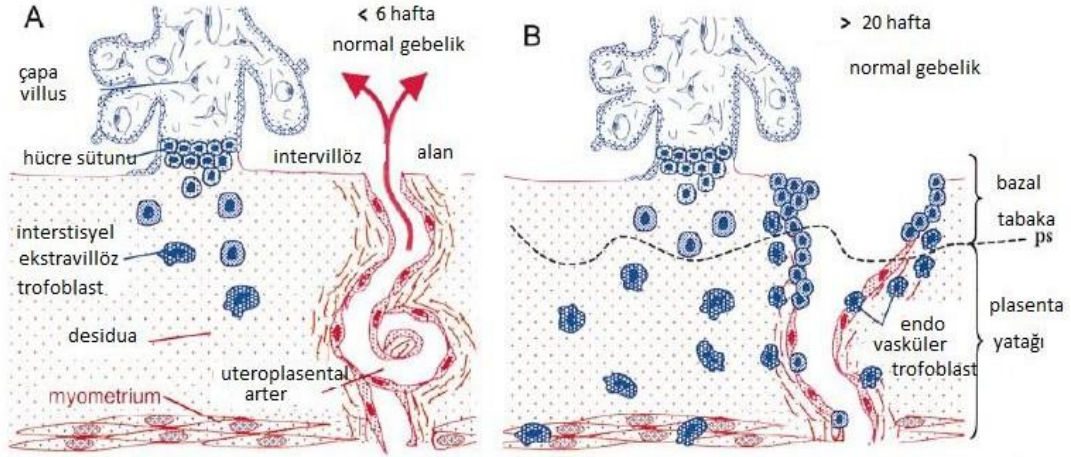
*HELLP : Hemolyse, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets

1.2.1.3. Etyopatoloji

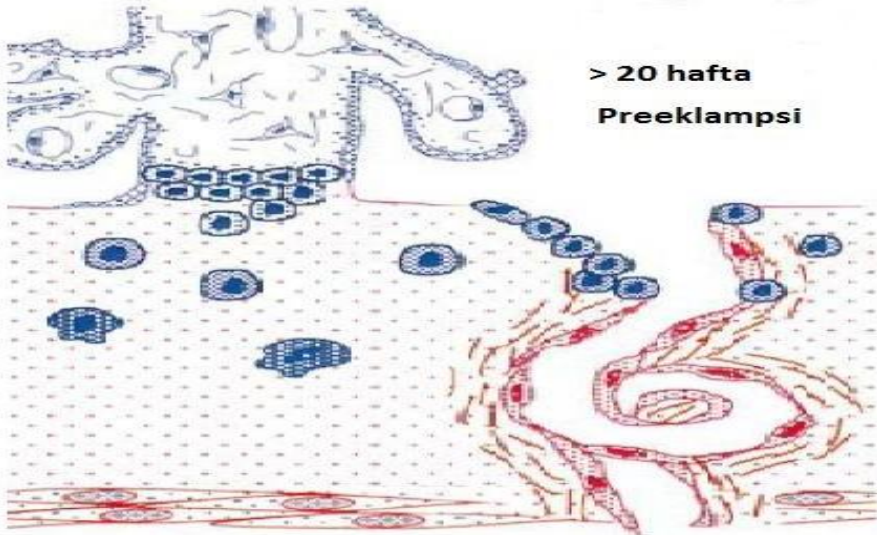
Preeklampsi hem anne hem de fetusu etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsi gelişiminde plasenta kritik rol oynamaktadır. Plasental doku hastalığının gelişimi için gereklidir ancak fetus gerekli değildir ve preeklampsi plasenta doğduktan sonra tedavi edilir (57, 58).

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için, spiral arterlerin fizyolojik değişimle uteroplazental arterlere dönüşümü gerekir. Trofoblastlar spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltmaktadır. Böylece intervillöz mesafe yüksek akımlı hale gelmekte ve feto-maternal alışveriş artmaktadır. Normalde spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiği ve bu arterlerde lümenin genişleyerek musküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelial tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gösterilmiştir (59). Preeklampside damarların desidual kısmında invazyon oluşur

ancak myometrial kısmında oluşmaz. Yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler daha küçük çapta lümen ve daha kalın kas duvarlarına sahip hale gelir (Şekil 2, 3) (60).



Şekil 2. A, B sağlıklı gebelerde normal trofoblast invazyonu (61)



Şekil 3. Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu (61)

Sağlıklı bir gebelik için yeterli trofoblastik invazyon şarttır. Yetersiz trofoblastik invazyon, fetal trofoblast ve maternal desidua arasındaki anormal etkileşimden kaynaklanan, maternal immün sistem hücrelerinin de dahil olduğu, plasental invazyonun ve maternal vaskülarizasyonun yetersiz oluşmasıdır (62).

Kötü plasentasyonun sonucunda, akut ateroskleroz olarak adlandırılan, fibrinoid nekroz ve lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinin birikimi ile meydana gelen, spiral arterlerin distal uçlarında tıkalı lezyonlar oluşur (63). Etkilenmiş spiral arterlerde gelişen tromboz plasental enfarktüse neden olabilmektedir (64). Bu nedenle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklampsi gebelerde oluşabilen fetal gelişme geriliği söz konusu olur (60, 65, 66).

Yapılan çalışmalar klinik tablo ağırlaştıkça plasenta yatağındaki problemin de ağırlaştığını göstermektedir. Normal gebeliklerde intervillöz mesafede maternal kan akımı değişkenlik gösterir. Preeklampsilerde spiral arterlerin özelliğinden dolayı dalgalı kan akımı daha abartılıdır ve bu durum iskemi-reperfüzyon doku hasarına yol açar (67). Sonuç olarak, belki de daha önemli iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkmasına, sitokinler (TNF- α , IL) ve büyüme faktörlerinin salınımında bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsisi gelişmesine neden olabilir (67, 68).

Yapılan birçok çalışma preeklampsisi varlığında plasentaya bağlı oksidatif stresde artış olduğunu ve oksidatif stres ürünlerinde maternal dolaşımda yükseldiğini, ancak antioksidan aktivitenin azaldığını ortaya koymaktadır (68-71). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyona, protein ve DNA hasarına sebep olur (72). Yaygın endotel hasarı da preeklampsisi kliniğine neden olur. Anormal endotel tabakası anjiyotensin II, tromboksan A2 (TXA2), endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör ajanlara ise duyarsızlaşmaktadır (73-75).

Preeklampside oluşan maternal klinik semptomların sebebi sistemik endotel disfonksiyonudur. Endotel bağımlı vasküler tonus ve vazokonstriksiyon hipertansiyona, kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaçıışı, hemokonsantrasyon ve ödeme, glomerüler permeabilitenin artması proteinüriye, koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) yol açar. Ayrıca vazokonstriksiyon ve iskemi de karaciğer hasarına yol açar.

Endotel tüm vücutta bulunduğu için preeklampsi tüm vücudu etkileyen sistemik bir tablodur (72).

Plasenta oluşum ve gelişiminde sitokinlerin önemli bir yeri vardır. Endotel hücreleri, trofoblastlar ve implantasyon aşamasında endometriyumda bulunan immün hücreler pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahiptirler. Yani sağlıklı bir plasenta oluşması için hücreler arası ilişkinin de sağlıklı olması gerekir. Bu ilişki ve iletişim de sitokinlerce sağlanır. Uygun sitokin ortamı trofoblastların görevlerini doğru yapmalarına, sağlıklı plasenta oluşmasına ve sonuç olarak gebeliğin sorunsuz olmasına olanak sağlar. Sitokin ortamındaki bir bozukluk plasenta oluşumunda soruna yol açabileceği gibi, yaygın endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsi gelişmesine sebep olabilir (76).

Endotelyal hücre fonksiyon bozukluğunun, maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği ileri sürülmüştür (77). Yapılan bir çalışmada preklampside endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuvar cevap incelenmiş, inflamatuvar belirteç olarak IL-6 ve C reaktif protein (CRP) seviyelerini preeklampstik gebelerde yüksek bulmuştur (78). Normal gebelikte hafif bir sistematik inflamatuvar cevap söz konusudur. Lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) konsantrasyonları yükselir. Th1 hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve interferon- γ (IFN- γ) ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Th 2 hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 ve koloni uyarıcı faktörün (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (79). Preeklampside IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , transforming growth faktör - β (TGF- β), TNF- α , CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (80).

1.2.2. Gestasyonel Hipertansiyon (GHT)

Gestasyonel Hipertansiyon gebeliğin indüklediği HT veya geçici HT olarak da adlandırılmaktadır. GHT gebelikteki hipertansif hastalıkların büyük bölümünden sorumludur. Gebelikte görülen HT olgularının yaklaşık %70'i GHT veya PE'dir (81). GHT tanısı, gebelik öncesi HT hikayesi olmadığı halde gebeliğin 20.

haftasından sonra en az 4 saat ara ile 2 defa kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde ölçülen ve proteinürisi olmayan gebelere konur. Gebeliğin en geç 12. haftasında arteriyel kan basıncının normale dönmesi durumu da geçici HT olarak adlandırılır (82). Epigastrik hassasiyet, trombositopeni gibi PE'nin diğer belirtileri GHT'ye de eşlik edebilir. Eklampitik nöbet için belirgin proteinüri şart değildir. Nitekim belirgin proteinüri görülmeden önce eklampitik nöbetlerin %10 oranında gerçekleşebileceği gösterilmiştir (83). Bu nedenle kan basıncı yükselmeye başladığında hem anne hem fetus açısından riskin olduğu bilinerek gerekli müdahalede bulunulmalıdır. GHT tanısı konan kadınlarda gebelik ilerledikçe preeklampsi gelişme riski de artış göstermektedir (84).

1.3. Eklampsi

Eklampsi, preeklampitik gebelerde yeni başlangıçlı yaygın nöbetler olarak tanımlanabilir. Bazı kadınlarda eklampsi, preeklampsi tanısı konmadan ortaya çıkabilirken, bazı kadınlarda postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır. Eklampsi ve HELLP Sendromu preeklampsinin iki ağır tablosudur (85).

Eklampside konvülsiyonlar yaygın tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvülsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliparlarda görülmesine rağmen, 10. güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken, günümüzde azalmıştır. Eklampitik 399 hastayı değerlendiren bir çalışmada, eklampsinin majör komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit edilmiştir (85).

1.3.1. Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu ve Tedavisi

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), ilk kez 1996 yılında tanımlanmış olup, nöbet, baş ağrısı, bulantı kusma, mental durum değişikliği, görme kaybı ve fokal motor kayıp şeklinde klinik bulgularla seyredebilmektedir (86, 87). PRES'in, kesin mekanizması belirsiz olmasına karşın, sendromun gelişmesi için hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu iki önemli etkindir. Bu etkenler kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak vazojenik serebral ödeme

sebepler olurlar (88). Sendromun bilinen nedenleri arasında, hipertansif ensefalopati, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, immünoşüpresif/sitotoksik ilaçlar, hipertansif böbrek yetmezliği, kollajen vasküler hastalıklar, trombotik trombositopenik purpura, yüksek doz steroid kullanımı, karaciğer yetmezliği, masif kan transfüzyonu, insan bağışıklık yetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV), akut intermittant porfiriya ve organ transplantasyonu yer almaktadır (89).

Posterior reversible ensefalopati sendromu tanısında bilgisayarlı tomografide (BT) genellikle non-spesifik değişiklikler görülebilirken, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) spesifik bulgular görülmektedir (90). Tanı için BT'den ziyade MRG önerilir, çünkü oksipital ve parietal bölgelerde bilateral ve simetrik tutulum gösteren serebral ödemin karakteristik bulguları MRG ile kolaylıkla gösterilir (87). Bu sendromun geri dönüşümlü olması teşhisin hızlı konmasının ve tedavinin hızlıca başlamasının önemini ortaya koymaktadır (90).

Antihipertansif ilaçlar, sedatif hipnotikler ve diüretikler hipertansiyonun tedavisinde kullanılabilir (91, 92). Magnezyum sülfat ($MgSO_4$) preeklampsi hastalarında eklamptik nöbetlerin önlenmesinde santral antikonvülzan etkisi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar $MgSO_4$ rutin olarak eklampside kullanılsa da, profilaktik olarak kullanımının postpartum eklampsiyi önlemede sınırlı etkisi olduğu bildirilmektedir (93). PRES sendromu geliştikten sonra $MgSO_4$ tedavisi postpartum eklampsi tedavisinde yetersiz kalabilir. PRES sendromunda iskemik ve ödematöz beyin alanları nöbetlere neden olabilir. Antiödem, antiepileptik ve sedatif hipnotik tedaviler bu olgularda mutlaka tedaviye eklenmelidir.

1.3.2. Eklampside Yönetim

Eklampsi, preeklampsi semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum veya postpartum dönemde epilepsi veya diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyon ve/veya koma olarak tanımlanır. Eklampsi sıklığı %1'den azdır (94). Eklampside oluşan konvülsiyonların nedeni bilinmemekle birlikte serebral ödem (PRES), iskemi, kanama veya geçici vazospazm suçlanan faktörlerdir.

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Beyin kanaması, pulmoner ödem, renal,

hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir. Maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi en aza indirebilmek için acil tedaviyi gerektirir.

İvedilikle yapılması gereken hastanın nöbet anında kendine zarar vermesini önleyici tedbirlerin alınması ve solunum yolunun açık tutulmasıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için airway, tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilir. Kafa ve etraf travmalarını önleyici tedbirler alınır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların hava yollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar sonda ile temizlenir, gerekirse nazo trakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Ayrıca hastaya hemen bir damar yolu açılmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

Konvülsiyonların kontrol altına alınıp, tekrarının önlenmesi; Konvülsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesinde ilk tercih edilecek ilaç magnezyum sülfattır. İntramusküler enjeksiyonlar ağırlı ve %0,5 oranında apse oluşumuna neden olabileceğinden intravenöz yol tercih edilmelidir. Tekrarlayan ataklarda 2 gram bolus $MgSO_4$ yapılmalıdır. Magnezyum tedavisine rağmen ataklar kontrol altına alınamıyorsa, diazem (10 mg iv) veya thiopentane (50 mg iv) denenebilir, son çare olarak genel anestezi ve entübasyon uygulanabilir (95).

1.3.3. HELLP Sendromu

HELLP Sendromu preeklampsiyle ilişkili hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısıyla tanımlanmaktadır (96). Hemoliz, mikroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesidir ve eritrositlerin endotel hasarı olan küçük damarlardan geçişi sırasında yıkıma uğraması sonucu oluşur. Karaciğer sinüsoidlerinde fibrin benzeri madde birikimi ve perfüzyon bozukluğu sonucu periportal ve fokal parankim hücre nekrozu ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenir. İntravasküler trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ise trombosit yıkımı ve trombositopeniye yol açar. HELLP Sendromu sıklığı preeklampsi olgularının %4 ile %12'sinde bildirilmektedir ve HELLP olgularının %30'unda tablo postpartum ilk 48 saat içerisinde ortaya çıkar (97). HELLP Sendromu maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ve hızla kötüleşebilen bir tablodur (96). HELLP Sendromunun klinik prezentasyonu oldukça çeşitlidir. Etkilenen kadınların %12-18'i normotansif olup %13'ünde proteinüri yoktur (98).

Tanı anında %30'u postpartum, %18'i term ve % 52'si de pretermdir (99).

HELLP Sendromu kriterleri “Tennessee Sınıflamasına göre dört parametre içermektedir (99);

- 1) Düşük trombosit sayısı $<100000 \text{ mm}^3$
- 2) Hemoliz: anormal periferik yayma, 600 IU/L üzerinde LDH
- 3) AST ve/veya ALT $>70 \text{ IU/L}$
- 4) Bilirubin düzeyinde artma $>1,2 \text{ mg/dl}$

Alternatif olarak Mississippi Sınıflaması da kullanılmaktadır (100):

- 1) Düşük trombosit sayısı: birinci grup trombosit sayısı $<50000 \text{ mm}^3$, ikinci grup trombosit sayısı $<100000 \text{ mm}^3$ ve üçüncü grup trombosit sayısı $<150000 \text{ mm}^3$
- 2) Hemoliz: 600 IU üzerinede LDH
- 3) AST ve/veya ALT $>40 \text{ IU/L}$

1.4. Preeklampside Yönetim

American College of Obstetricians and Gynecologists'e göre ağır preeklampsisi ve HELLP Sendromu'nda yönetim (45) şu şekildedir;

- Şiddetli preeklampsisi belirtileri olmayan preeklampsisi ve gestasyonel hipertansiyonlu kadınların yakın takibinde, fetal hareketler (anne tarafından günlük değerlendirilmesi) ve maternal semptomlar, kan basıncı ölçümleri (haftada iki kez), platelet ve karaciğer enzim düzeylerinin (haftalık takip) değerlendirilmesi önerilmektedir.
- Gestasyonel hipertansiyonlu ya da ağır preeklampsisi kriterlerini taşımayan preeklampsilerde sıkı yatak istirahati önerilmez.
- Preeklampsili kadında fetusda gelişme geriliği saptandığında, fetoplasental kan akımını değerlendiren, umbilikal arter dopplerini de içeren yardımcı değerlendirmeler yapılması önerilir.
- Hafif gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsilerde, gebelik 37 haftadan küçük ise, doğum endikasyonu yoksa anne ve bebek takip edilerek doğum beklenir.

- Hafif gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsilerde, gebelik 37 haftadan büyük ise gebelik takibi yerine doğum önerilmektedir.
- Sistolik kan basıncı 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı 110 mmHg'dan küçük olan ve maternal semptomu olmayan preeklampitik gebelere eklampsiyi önlemek için magnezyum sülfat önerilmemektedir.
- 34 hafta veya daha üstünde şiddetli preeklampsili kadınlarda, fetal veya maternal bulgular güven vermiyorsa, gestasyonel haftaya bakılmaksızın maternal şartlar uygun hale getirildikten sonra doğum önerilir.
- 34 haftadan küçük şiddetli preeklampside anne ve bebek durumu güven verici ise, maternal ve neonatal yoğun bakım şartlarının uygun olduğu durumlarda gebeliğin devamı önerilir.
- 34 hafta ve daha küçük haftada şiddetli preeklampsili vakalarda, gebeliğin devamı bekleniyorsa, fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid yapılması önerilmektedir.
- Gebelik boyunca şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsili kadında (sistolik kan basıncı en az 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı en az 110 mmHg) antihipertansif tedavi önerilmektedir (Obstetrik Acil).
- Şiddetli preeklampsili gebede, doğum kararı proteinüri miktarına ya da değişen proteinüri miktarına göre verilmez.
- Fetus yaşayabilecek sınırın altındaki haftalarda olan ağır preeklampitik gebelerde, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra doğum önerilir.
- Şiddetli preeklampside 34 hafta veya daha küçük haftada anne ve fetus için bir risk faktörü yoksa ve doğum 48 saat ertelenebilecekse aşağıdaki durumlarda kortikosteroid yapılması önerilir;
 1. Erken membran rüptürü
 2. Hasta aktif travayda değilse
 3. Trombositopeni (<100000/ mikrolitre)
 4. Yükselmiş hepatik enzimler
 5. Fetal gelişme geriliği (beşinci persantilin altında)
 6. Şiddetli oligohidramniyos (Amniotic Fluid Index (AFI) <5 cm))
 7. Umbilikal arterde ters a dalgası veya end-diastolik akım kaybı
 8. Yeni gelişen böbrek disfonksiyonu ya da artan renal disfonksiyon

- Fetus yaşama sınırının üstünde bir haftada ise, 34. hafta veya daha az haftada kortikosteroid yapılması önerilir ancak, aşağıdaki durumlardan herhangi biri geliştiğinde gestasyonel yaş ne olursa olsun acil doğum yaptırılır;
 1. Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon
 2. Eklampsi
 3. Pulmoner ödem
 4. Ablasyo plasenta
 5. DIC
 6. Güvenilir olmayan fetal durumun ispatı
 7. İntrapartum fetal ölüm
- Preeklampsili kadınlarda doğum şeklinin sezaryen olması zorunlu değildir. Doğum şekli gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, servikal durum, fetal ve maternal duruma göre karar verilmelidir.
- Eklampsili kadınlarda parenteral magnezyum sülfat verilmesi önerilmektedir.
- Şiddetli preeklampsili kadınlarda eklampsiyi önlemek için intrapartum ve postpartum magnezyum sülfat verilmesi önerilmektedir.
- Rejyonel anestezi ile sezaryan doğuma alınan preeklampsilerde, eklampsiyi önlemek amacıyla parenteral magnezyum sülfat tedavisinin operasyon esnasında da devam etmesi tavsiye edilir.
- HELLP Sendromlu kadınlar, gestasyonel yaş fetusun yaşayabileceği haftanın altında ise, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra en kısa zamanda doğum eyleminin gerçekleşmesi önerilir.
- 34 ve daha büyük haftadaki HELLP Sendromlu hastalarda, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra en kısa zamanda doğum gerçekleştirilmelidir.
- Fetus yaşam sınırının üstünde bir haftada ama 34 haftadan küçük olan HELLP Sendromlu kadınlarda, eğer anne ve bebek için bir risk faktörü yok ise, fetal yarar için steroid dozlarının tamamlanması için 24-48 saat doğum ertelenebilir.

1.4.1. Preeklampside Antihipertansif ve Antikonvülsif Tedavisi

Preeklampsi anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir. Anne ve bebek açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde ve uygun koşullarının bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir. Hipertansiyon tedavisi gerektiren durumlar Tablo 6’da özetlenmiştir (101).

Tablo 6. Antihipertansif tedavi endikasyonları (101)

A- Antepartum ve İntrapartum

Sürekli (en az 1 saat) kan basıncı yüksekliği;
Sistolik Kan Basıncı ≥ 180 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 110 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 130 mmHg
Sürekli (en az 30 dakika) kan basıncı yüksekliği;
Sistolik Kan Basıncı ≥ 200 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 120 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 140 mmHg
Trombositopeni ve Konjestif Kalp Yetmezliği varsa;
Sistolik Kan Basıncı ≥ 160 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 105 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 125 mmHg

B- Postpartum

Sistolik Kan Basıncı ≥ 160 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 105 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 125 mmHg

Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg’nın, diyastolik 110 mmHg’nın altında) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi, akut antihipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprusit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir (Tablo

7). Kan basıncı otomatik olarak monitorize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

Tablo 7. Antihipertansif ilaç tedavisi (101)

İlaç	Etki	Doz	Etki Başlama	Etki Süre	Yan Etki	Gebe Kullanım
1.Seçenek İlaçlar						
Hidralazin	Arterioller Vazodilatatör	5-10 mg iv her 20 dk.	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi Baş ağrısı Anjina Kusma	C
Labetalol	Alfa-beta Blokör	20-80mg iv her 10dk	5-10 dk	3-6 saat	Kalp bloğu Taşikardi	C
Nifedipin	Ca-kanal Blokörü	10 mg oral her 0 dk	5-10 dk	3-6 saat		
2.Seçenek İlaçlar						
Nitroprussid	Venadilatatör	0.25-5 mg/kg/dk	Hemen	1-2 dk	Bulantı Kusma Siyanid toksikasyonu, Kas krampı	C
Nikardipin		5-15 mg/s iv	5-10 dk	1-4 saat	Taşikardi Baş ağrısı Flebit	C
Nitrogliserin		5 mg/dk iv				C

Preeklampsia olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme ya da lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvülsiyonun habercisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvülsiyon profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla, 4-6 gr MgSO₄ intravenöz ve yükleme dozu olarak, bolus halinde verilmelidir. Takiben saatte ortalama 2-3 gr gidecek şekilde serum içinde perfüzyon yapılmalıdır. Antenatal dönemde 24 saatten fazla MgSO₄ tedavisinin sürdürülmesinin faydası yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa, kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir. Konvülsiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Antikonvülsif tedavide kullanılan ilaçlar

İlaç	Yükleme dozu	Devam doz	Tedavi Düzeyi
Magnezyum Sülfat	4-6 gr iv (10-20 dk) 10 gram im	2-3 gr/saat infüzyon 5 gr her 4 saat	4-8 mEq/L
Fenitoin	1-1,5 gr iv	250-500 mg 10-12 saat oral veya iv	10-20µg/mL
Diazem		10 mg/saat iv infüzyon	

Gebelikte normal serum magnezyum düzeyi 1,5-2,5 mg/dl'dir. Önerilen tedavi edici düzeyi ise 4.3-8.4 mg/dl'dir. Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, magnezyum toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü magnezyum toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl olduğunda gözlenir. Serum magnezyum düzeyi 15-17 mg/dl'de kas paralizisi, solunum durması, 30-35 mg/dl'de kardiyak arrest gelişir. Bu nedenlerden ötürü MgSO₄ tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonatdır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. Magnezyum tedavisine, idrar miktarının 100ml/4saat'den az, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda son verilmelidir (102).

1.5. Preeklampsi Öngörüsünde Kullanılan Testler

Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşumundan itibaren mevcuttur, buna karşılık klinik tablo ise gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Dolayısıyla klinik bulgular ortaya çıkmadan önce mevcut patolojiyi belirlemeye yönelik yaklaşımlarda bulunmanın yararı vardır. Bu bakış açısı ile preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce, preeklampsiyi öngörmeye yönelik pek çok test önerilmiş ve preeklampsi öngörü testleri olarak isimlendirilmiştir. Literatürde preeklampsi öngörüsü için önerilen testlerin bazıları Tablo 9'da belirtilmiştir (103). Son yıllarda preeklampsi, altta yatan patoloji de dikkate alınarak klinik bulguların ortaya çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır (46). Preeklampsi öngörü veya tarama testleri, taramanın uygulanacağı gebelik haftası ve öngörülen sonuçlar erken veya geç preeklampsi açısından da değerlendirilmelidir.

Tablo 9. Preeklampsia öngörüsünde kullanılan testler (103)

1. Plazenta perfüzyon ve vasküler resistans disfonksiyon testleri
Uterin arter doppler
2. trimestirde mean arteriyel basınç
24 saat kan basıncı monitörizasyonu
Roll over test
İzometrik egzersiz testi
İntravenöz anjiyotensin II infüzyonu
Trombosit anjiyotensin II bağlanması
2. Feto-plazental ünite endokrin testleri
HCG
AFP
İnhibin A
Aktivin A
PAPP A
PP13
CRH
3. Renal disfonksiyon testleri
Serum ürik asit
Mikroalbuminüri
Üriner kalsiyum atılımı
Üriner kallikrein
N-asetil-glikozaminidaz
4. Endotel ve oksidan stres testleri
Fibronektin
Endotelin
Homosistein
Sitokinler
Serum lipidler
İsoprostanlar
PLGF
AT III
Endotel hücre adezyon ve trombosit aktivasyon molekülleri
Leptin
Plasminojen aktivatör inhibitör
Beta 2 mikroglobulin
Genetik belirteçler

İleri anne yaşı, nulliparite, çoğul gebelik, ırk, kilo, preeklampsia öyküsü, ailede preeklampsia öyküsü, kronik hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid antikor sendromu preeklampsia riskini arttıran faktörlerdir (104).

Ancak, maternal faktörler ve öykünün preeklampsisi öngörüsündeki etkinliği oldukça sınırlıdır. Yapılan bir meta-analizde, maternal faktörlerin preeklampsisi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite ve pozitif belirleyici değerleri sırasıyla %77, %54 ve %7 olarak belirtilmiştir (105). Maternal risk faktörleri ve öykü özellikleri kendi başlarına preeklampsisi öngörüsünde yeterince etkili değildir. Preeklampsisi riski belirlenirken diğer belirteçler ile birlikte kombine olarak değerlendirilmelidir (106).

1.5.1. Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)

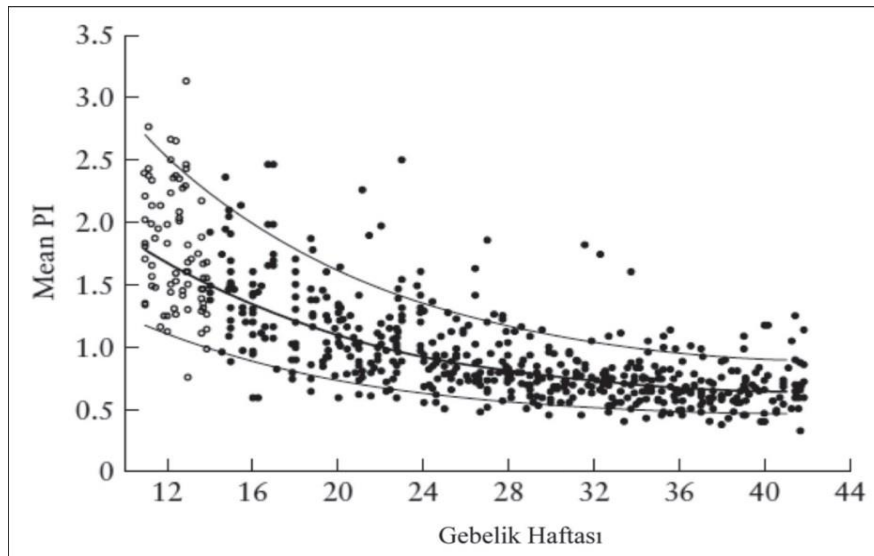
Ortalama Arteriyal Basınç (OAB) sistolik ve 2 kere diyastolik kan basıncı toplamının 3'e bölünmesi ile hesaplanır ($OAB = (SKB + 2DKB) / 3$). Düşük riskli gebe popülasyonunda preeklampsisi öngörüsünde, 1. ve 2. trimester OAB, diyastolik ve sistolik kan basıncı ölçümlerine kıyasla daha etkilidir ancak preeklampsisi öngörüsünde zayıf-orta derecede etkili bir biyofiziksel belirteçtir (107). OAB değeri, gebenin kilosu, paritesi, ırkı, diyabet ve kronik hipertansiyon varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Preeklampsisi öngörüsünde de, bu parametreler dikkate alınarak belirlenen multiple of median (MoM) değerlerinin kullanılması önerilmektedir (108).

1.5.2. Uterin Arter Doppler

Uterin arterin (UtA) kendine özgü dalga formu vardır. Gebe olmayanlarda, damar direncinin yüksek olduğunu ifade eden, sistolde hızla yükselen, erken diyastolik çentiklenme gösteren ve diyastolik akımın düşük olduğu dalga formları elde edilir. Gebelikte spiral arterlerde gerçekleşen fizyolojik değişiklikler, damar direncinde düşüşe neden olarak, diyastolik akımda artışa ve çentiklenmenin kaybolmasına neden olur. Uterin arter doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır. UtA doppler incelemesi ile uteroplazental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir (109). Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyiş ile plasantasyon sorunu olan olgularda, UtA doppler incelemesinde direnç artışı bulguları gözlenir (109). Uterin arter doppler değerlendirmesi uterusun iki yanındaki UtA'lar renkli akım ile belirlenerek yapılır. Örneklem odacığı (sample gate) en az 2 mm genişliğinde olacak şekilde, damarın bütününe kapsamlı ve açısı $<30^\circ$ olmalıdır. Damarın pik sistolik velositesi (PSV) $> 50-60$ cm/s olmalıdır (110).

Plasentanın yerleşim bölgesine bağlı olarak sağ ve sol UtA PI değerleri farklılık gösterir, plasenta tarafındaki UtA direnci düşüktür (111). Bu nedenle UtA doppler öngörüsünde, sağ ve sol UtA PI değerlerinin ortalaması veya düşük olan PI değeri kullanılmaktadır. Ortalama UtA PI ($\text{UtA sağ PI} + \text{UtA sol PI} / 2$) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir (112). Yapılan bir çalışmada 11-14 gebelik haftaları arasında ortalama UtA PI değeri 1,65 (SD 0,41; range 0,73-2,74), düşük PI değeri ise 1,44 (SD 0,38; range 0,62-2,60) olarak bildirilmiştir (113). İkinci trimester doppler tetkikinde direnç artışının saptanması preeklampsi gelişme riskini yaklaşık 6-7 kat artırırken, normal doppler sonuçları ise riski yarı-yarıya azaltmaktadır. Bir meta-analizde, UtA doppler'in preeklampsi öngörüsünde sensitivite ve spesifisitesinin sırasıyla %34-76 ve %83-93 arasında değiştiği belirlenmiştir (114).

Uterin arter doppler taraması özellikle erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde orta-iyi derecede etkili bir tarama testidir. 11.-14. ve 22.-24. gebelik haftalarında rutin ultrasonografi taramaları sırasında kolaylıkla ilave maliyet gerektirmeden uygulanabilir. İkinci trimester tarama, birinci trimestere kıyasla daha etkilidir. Ancak, profilaktik uygulamaların etkili olabilmesi için 16. gebelik haftasından önce başlanması gerekmektedir (115). Bu nedenle de, erken UtA doppler taraması daha çok anlam kazanmaktadır.



Şekil 4. Ortalama UtA PI ($(\text{UtA sağ PI} + \text{UtA sol PI}) / 2$) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı (113,114).

1.5.3. Biyokimyasal Belirteçler

Çok fazla sayıda biyokimyasal belirteç preeklampsi öngörüsünde kullanılmaktadır. Tek başına hiçbir biyokimyasal belirteç yeterli etkinliğe sahip değildir ve diğer parametreler ile birlikte kullanıldıklarında etkinlikleri artmaktadır (116). Preeklampsi gelişen gebelerde anjiogenik proteinler olan plasental growth faktör (PlGF) ile antianjiogenik etki gösteren fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) ve soluble endoglin (sEng) arasındaki denge, antianjiogenik faktörler lehine bozulur (72). Preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce maternal PlGF seviyeleri azalır, buna karşılık maternal sFlt-1 ve sEng düzeyleri artar (117).

Human koryonik gonadotropin (B-hCG), pregnancy associated plasma protein – A (PAPP-A), alfa fetoprotein (AFP) ve inhibin-A, 1. ve 2. trimester aneuploidi taramasında kullanılan plasenta kaynaklı proteinlerdir. Bir meta-analizde, 2,0–2,5 MoM üzerindeki hCG değerinin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratiolarını sırasıyla %21, %91, 2,4 ve 0,9 olarak belirlenmiştir. Alfa-feto protein için, 2,0 MoM üzerindeki değerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %13, %96, 3,3 ve 0,9 olarak bildirilmiştir (114). PAPP-A için, 0,4 MoM altındaki değerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %10, %95, 2,0 ve 0,9 olarak belirlenmiştir (118). Plasental protein 13 (PP-13) ve A disintegrin metalloprotease 12 (ADAM-12) preeklampsi öngörüsünde etkinliği araştırılan diğer iki plasenta proteindir. Birinci trimester PP-13 düzeylerindeki anlamlı azalışın preeklampsi öngörüsündeki etkinliği değerlendirildiğinde sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %60, %80, 4,0 ve 0,4 olarak bildirilmiş ve PP-13'ün zayıf-orta derecede etkili bir test olduğu sonucuna varılmıştır. ADAM-12'nin ise preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili bir plasenta proteini olmadığı sonucuna varılmıştır (118).

Endotel hasar belirteci olarak kullanılan fibronektinin artışının, preeklampsi öngörüsündeki etkinlikleri bir meta analizde; %50 sensitivite için spesifitelerin %43-96, pozitif likelihood ratioların ise 1,2- 11,5 arasında değiştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, fibronektin ölçümünün preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili olmadığı sonucuna varmışlardır (119).

Apoptotik trofoblastlardan köken alan cffDNA miktarının preeklampitik gebelerde anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (120). 13 çalışmayı içeren sistematik derlemede, 13 çalışmanın 11'inde takiplerinde preeklampsi gelişen olgularda cffDNA düzeylerinin, preeklampsi gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu ve bu artışın da özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında belirginleştiğini göstermişlerdir (121). Dolayısıyla maternal kanda cffDNA preeklampsi öngörüsünde etkili olabilecek potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

1.6. Angiopoietin Benzeri Proteinler

Angiopoietin benzeri proteinler angiopoietin ailesindeki proteinlerle yapısal olarak benzerlik taşıyan sekiz adet glikoproteindir. Angiopoietin ve angiopoietin benzeri protein ailesindeki proteinler iki bölgeden oluşurlar: N-terminal coiled-coil bölgesi ve C-terminal fibrinojen benzeri bölgesi. N-terminal bölgesi oligomerizasyona eşlik eder. C-terminal bölgesi ise Tie2 reseptörüne bağlanır. İstisna olarak ANGPTL- 8'in C-terminal bölgesinin olmadığı gösterilmiştir (122). Angiopoietinler endotel ve erken dönem hematopoietik hücrelerde eksprese edilen tirozin kinaz yapısında Tie1 ve Tie2 reseptörlerine bağlanırlar. Bu reseptörler angiogeneze ve vasküler bütünlüğün ve permeabilitenin korunmasında önemli rol oynar (123). Angiopoietinler ve angiopoietin benzeri proteinler yapısal olarak benzerlik taşımalarına rağmen angiopoietin benzeri proteinler Tie1 ve Tie2 reseptörlerine bağlanmazlar. Angiopoietinlerden önceden orfan ligand olarak bahsedilmekle birlikte yapılan çalışmalarda bazılarının reseptörleri gösterilmiştir (122, 124-127). Lökosit immunoglobulin benzeri reseptörlerin (LILR) -diğer isimleri ile CD85 veya immunoglobulin benzeri transkriptler- ANGPTL-2, 5 ve 7'nin reseptörleri olduğu gösterilmiştir (126). Angiopoietin benzeri proteinler karaciğer, adipöz doku, iskelet kası, kalp, bağırsaklar, böbrek, plasenta gibi birçok dokudan eksprese edilmektedir. Angiogeneze, inflamasyon, lipid ve glukoz metabolizması ve yara iyileşmesinde önemli görevleri vardır.

1.6.1. Angiopoietin Benzeri Protein- 4 (ANGPTL-4)

ANGPTL-4 2000 yılında 3 farklı araştırma grubu tarafından keşfedilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda ANGPTL-4 fasting-induced adipose factor (FIAF), hepatic

fibrinogen/angiopoietin-related protein (HFARP), peroxisome proliferator-activated receptor- γ angiopoietin-related protein (PGAR) olarak isimlendirilmiştir (128-130). ANGPTL-4 başlıca karaciğerde olmak üzere adipöz doku, plasenta ve ince bağırsaklarda üretilip dolaşıma sekrete edilir. Moleküler kütlesi yaklaşık 50 kilodaltondur (131-133). ANGPTL-4 sekrete edildikten sonra proteolize uğrar ve N-terminal formu ile C-terminal formu oluşur. Dolaşıma tam uzunluktaki ANGPTL-4 formu, N-terminal formu ve C-terminal formu sekrete edilir. Tam uzunluktaki formu adipöz dokudan, N-terminal formu ise başlıca karaciğerden sekrete edilir (134, 135). C-terminal formunun anjiogenez üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır.

Endotel hücreler üzerinde etki göstererek hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, tübül oluşumunu ve neovaskülarizasyonu inhibe etmektedir. Bu etkisini endotel hücrelerinde Raf/MEK/ERK 1/2 MAP kinaz yolağını inhibe ederek göstermektedir. C-terminal formunun glikozilasyonu anti-anjiogenik aktivitesi için kritik önem taşımaktadır. Tam uzunluktaki formda ise N-terminal formunda bulunan E40K (rs116843064) varyantı C-terminal bölgesinin anjiogenik özelliklerini etkilemektedir.

E40K varyantındaki fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyonun Raf/MEK/ERK1/2 MAP kinaz yolağının supresyonunu azaltarak anjiogenez indüklediği gösterilmiştir (136).

1.6.2. ANGPTL-4 ve İnflamasyon ile İlişkisi

ANGPTL-4 ve retinal inflamasyon ilişkisini araştıran bir çalışmada ANGPTL-4 düzeyleri diyabetik farelerde ve yüksek glukoza maruz bırakılmış insan retinal mikrovasküler endotel hücrelerinde inflamasyon ile ilişkili olarak yüksek bulunmuştur. ANGPTL-4 profilin-1 sinyal yolağının aktivasyonu ile artmış inflamasyon, permeabilite ve anjiogenezin potent bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar ANGPTL4 upregülasyonunun HIF1 (Hypoxia inducible factor-1) alfa aktivasyonundan bağımsız olduğunu göstermiştir. (137).Yapılan bir çalışmada ANGPTL-4 düzeyleri Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yüksek bulunmuştur. ANGPTL-4 düzeylerindeki artışa Tip 2 diyabette görülen düşük derecedeki inflamasyonun neden olabileceği düşünülebilir. ANGPTL-4 ve CRP düzeyleri arasında gösterilen pozitif ilişki inflamasyonun katkısını

desteklemektedir (138-140). Sadece aşikar diyabet değil, bozulmuş glukoz toleransı olan obez hastalarda da yüksek ANGPTL-4 düzeylerinin varlığı gösterilmiştir (141).

1.6.3. ANGPTL-4 ve Nefropatik Proteinüri ile İlişkisi

Bazı çalışmalarda ANGPTL-4 düzeyleri ile nefropati ve albuminüri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ve bu lineer regresyon analizinde doğrulanmıştır. Mikroalbuminürisi, makroalbuminürisi olan ve albuminürisi olmayan diyabetik hastaların ANGPTL-4 ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Diyabetik nefropati gelişiminde podosit hasarı önemli bir rol oynamaktadır (142, 143). ANGPTL-4 böbrekte düşük düzeyde eksprese edilmektedir. ANGPTL-4 podositlerden sekrete edilmekte ve idrarda tespit edilmektedir. Podosit hasarı ile ilişkili minimal değişiklik hastalığı ve membranöz nefropati hastalığında podositlerden sekrete edilen ANGPTL-4'ün upregüle olduğu gösterilmiştir. ANGPTL-4 geninin değiştirildiği farelerde podosit hasarı ve proteinüri seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır. Albuminürisi olan diyabetik hastalarda normoalbuminürik olan hastalara göre üriner ANGPTL-4 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (144). Xue ve arkadaşlarının yaptığı nefropatili fare modeli çalışmasında benazepril hidrokloridin ANGPTL-4 ekspresyonunu azaltarak nefropatide düzelme sağladığı ve proteinüriyi azalttığı bulunmuştur (145). Clement ve arkadaşlarının yaptığı bir fare modeli çalışmasında ise ANGPTL-4 ekspresyon artışının nefrotik düzeyde proteinüriyi indüklediği ve artırdığı, ANGPTL-4 knock-in farelerde ise proteinürinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (146). Bu çalışmalar sonucunda glomerüler patolojilerde ANGPTL-4'ün proteinüride artışa neden olabileceği düşünülmektedir.

1.6.4. ANGPTL-4 ve Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar ile Olası İlişkisi

Diyabetik olan ve gebe olmayan bir populasyon içerisinde yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda ANGPTL-4 düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Abu-Farha ve arkadaşlarının Kuveyt popülasyonunda yaptığı gebe olmayan hastalar arasındaki bir çalışmada ANGPTL-4 serum düzeyleri hipertansiyon tanısı olanlarda daha yüksek bulunmuştur (147). Hipertansiyon ve ANGPTL-4 düzeyleri arasında ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bir başka çalışmada ANGPTL-4 düzeyleri, gebeliği ve ek inflamatuvar hastalığı olmayan

hipertansif hastalarda çalışılmış ve bu hipertansif hastalarda hipertansif olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya gebe olmayan 69 hipertansif ve 50 hipertansif olmayan birey dahil edilmiştir. Aynı zamanda hipertansiyonu olan Tip 2 DM hastalarında hipertansiyonu olmayan Tip 2 DM hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (147). Literatürde ANGPTL-4 ve hipertansiyon ilişkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcut olduğu görüldü halde gebe olan hipertansif hastalar ile ilgili çalışmaya henüz rastlanılmamıştır. ANGPTL-4 seviyelerinin ve rs4076317, rs2278236, rs1044250 varyantlarının diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olayları öngördüğü gösterilmiştir. ANGPTL-4 rs1044250 polimorfizmi TT genotipinin koroner arter hastalığı olanlarda koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (148). Mevcut çalışmalardaki sonuçlara bakıldığında ANGPTL-4'ün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisinin olduğu öngörülebilir.

1.6.5. ANGPTL-4 Tek Nükleotid Polimorfizm Çalışmaları

ANGPTL-4'ün en bilinen tek nükleotid polimorfizmleri rs1044250 (T266M) ve rs116843064 (E40K)'tür. E40K varyantı lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinde artışa yol açmaktadır. E40K varyantında bulunan lizin alleli ANGPTL-4'ün hücreden sekrete edildikten sonra destabilizasyonuna neden olmakta ve oligomer formuna girmesini önlemektedir. Bu durum lipoprotein lipaz enzim aktivitesinde artışa ve trigliserid seviyelerinde azalışa neden olmaktadır. Bu varyant Avrupa kökenli Amerikalıların %1.3'ünde bulunmaktadır (149-151). T266M varyantı ANGPTL-4'ün C-terminal bölgesinde bulunmaktadır. Endotel hücrelerinde anjiogenezi ve vasküler permeabiliteyi artırmakta ve ANGPTL-4 aktivitesini azaltmaktadır. Anjiogenezi ile ilişkili olduğu için kardiyovasküler riski etkileyebileceği düşünülmektedir. Trigliserid seviyesine etkisinin ise E40K varyantına göre daha az olduğu gösterilmiştir (152). Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rs2967605 CC/TT genotipinin azalmış koroner arter hastalığı ve iskemik inme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada rs4076317 tek nükleotid polimorfizmi CG/CC genotipi olanlarda GG genotipi olanlara göre daha yüksek total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri saptanmıştır. CG/GG genotipi olanlarda CC genotipi olanlara göre atorvastatin tedavisinden sonra daha düşük total ve LDL-kolesterol seviyeleri

olduğu gösterilmiştir (153). ANGPTL4'nin en sık görülen E40K ve T266M varyantları dışındaki çeşitli tek nükleotid polimorfizmlerinin serum lipid profili, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar üzerine etkileri olduğunu göstermektedir (149-153).

1.6.6. ANGPTL-4 ve Endotel Hasarı,Hücre Migrasyonu ve Anjiyogenez İlişkisi

ANGPTL-4'ün C-terminal formunun hücre migrasyonu ve angiogeneizde görevleri vardır. ANGPTL-4 ekspresyonu doku hasarında hasarlı bölgede artmaktadır (134). ANGPTL-4'ün integrin- β 1 ile bağlanması focal adhesion kinase (FAK)/Steroid receptor coactivator (Src)- p21 activated kinase 1 (PAK1) sinyal yolağını aktive eder. Bu yolağın hücre migrasyonunda önemli rolü olduğu bilinmektedir (154). ANGPTL-4 ve endotel hasarı ile ilgili gebe olmayan diyabetik bir popülasyonda daha önce yapılan bir çalışmada periferik arter hastalığı olan hastalarda ANGPTL-4 düzeylerinin olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Periferik arter hastalığı dokularda yetersiz kan akımına ve hipoksiye yol açan vasküler bir hastalıktır. Endotel hücreleri hipoksiye maruz kalır ve buna yanıt olarak anjiyogenez artar. Le Jan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferik arter hastalığı olan hastaların iskemik doku örneklerinde sağlıklı dokulara göre ANGPTL-4'ün daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (155). Hipoksiye yanıt olarak ANGPTL-4 subendotelyal ekstraselüler matrikste toplanmaktadır. Ekstraselüler matriks ile sadece tam uzunluktaki ANGPTL-4'ün etkileştiği ve bu etkileşim için ANGPTL-4'nin glikozilasyonunun önem taşıdığı bilinmektedir (156, 157). ANGPTL-4 genindeki polimorfizmlerin angiogenez üzerindeki etkiyi değiştirdiği bilinmektedir (158).

1.7 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur. Ayrıca, birçok antiapoptotik proteinin ekspresyonunu düzenler ve vasküler geçirgenliği artırır.(159) VEGF ailesinin her üyesi spesifik bir işleve sahip gibi görünmektedir. Altı üyesi vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü.

VEGF Human-VEGF olarak da isimlendirilir. VEGF-A'nın geni kromozom 6p21.3'teki lokalizasyonda kodlanmıştır. VEGF-A, anjiyogenezi indükler. Plasental büyüme faktörü hem anjiyogenez hem de arteryogeneze aracılık eder. VEGF-B, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü-1'e bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında rol alır. VEGF-C ve VEGF-D esasen lenfanjiyogenik faktörler olarak etki etmektedir. VEGF-E, güçlü bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür. VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, CO tarafından da inhibe edilmektedir. Hipoksinin yanında pH ve sitokinlerin azalmasıyla da VEGF ekspresyonu artmaktadır (160).

1.7.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A (VEGF-A)

VEGF-A (genellikle VEGF olarak adlandırılır) ilk kez Dvorak ve arkadaşları tarafından tümör hücrelerinden salgılanan vasküler geçirgenliği artırıcı faktör olarak tanımlanmıştır (161). Daha sonra Ferrara ve arkadaşları VEGF-A'yı endotelial hücrelere spesifik bir mitojen olarak izole etmişlerdir (162). VEGF-A; 45-kDa molekül ağırlığında, birden fazla anjiogenezi uyarıcı etkisi olan homodimerik bir glikoproteindir. VEGF-A mRNA'sının farklı kodlanması ile aminoasit içerik ve sayıları farklı olan 5 izoform sentezlenir: VEGF-121,145, 165, 189 ve 206 (163). Kısa amino asit zinciri içeren izoformlar (VEGF-121 ve -145) hücre dışına salgılanıp serumda serbest formda bulunurken, daha uzun amino asit zinciri içeren izoformlar (VEGF-189 ve VEGF-206) hücre dışı matriks içerisinde yer alırlar. Proteolitik enzim reaksiyonları sonrasında aktif hale gelirler (164). Baskın form olan ve pek çok solid tümörde artışı saptanan VEGF-165 ise hem serumda serbest formda hem de hücre dışı matriks proteinlerine bağlı olarak bulunur. Yapılan araştırmalar belirli VEGF izoformlarının doku spesifik olduğunu, vaskülogenezde ve tümör anjiogenezinde etkin rol oynadıklarını göstermiştir (165, 166). VEGF-A embriyonal gelişim süresince aktif olan fizyolojik vaskülogenez yanında, postnatal dönemde yara iyileşmesi, ovülasyon, menstruasyon, kan basıncının regülasyonu ve gebelik gibi pek çok olayda da anjiogenezin kontrolünde etkin rol oynamaktadır (167, 168). Ayrıca artirit, psöriazis, maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati ve tümör gibi patolojik anjiogenezin görüldüğü durumlarda da VEGF-A ekspresyonunda artış olduğu tespit edilmiştir (169). VEGF-A endotelial hücreleri ve monositleri uyarak doku faktörü

(TF) yapımını arttırır, böylece koagulasyon zincirini aktifler. VEGFR-1'lere karşı geliştirilen antikorlar retinal ve tümöral anjiyogenezisi inhibe eder. VEGF vasküler gelişim, ovulasyon ve tümör anjiyogenezisinde rol alır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş olan 30 preeklampsisi, 30 gestasyonel hipertansiyon ve 30 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 90 gebe ile yapıldı. Çalışma prospektif kesitsel (cross-sectional) kohort tipi vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalar kota örnekleme yöntemiyle seçildi. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışma grubundaki gebelerden tıbbi onam alındı, çalışmaya alınan gebeler 3 gruba ayrılarak incelendi: Preeklampsisi olan gebeler Grup I, preeklampsisi harici gestasyonel hipertansiyon tanısı olan gebeler Grup II, sağlıklı gebelerde Grup III olarak değerlendirildi. 20-41. gebelik haftalarında olan 30 preeklampitik gebe, 30 gestasyonel hipertansiyon tanılı gebe ve 30 sağlıklı gebe çalışmaya alındı. Gebelik izlemlerinde normotansif oldukları ve tanı konmuş herhangi bir kronik, sistemik hastalığı olmayan ve gebelik süresince herhangi bir komplikasyon izlenmeyen 30 gebe, normal sağlıklı kontrol gebe grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. (Etik kurul karar no: 2021/02-10 Oturum tarihi: 04.02.2020).

Preeklampsisi tanılı hastalar genel bilgiler bölümünde belirtilen kriterlere sadık kalınarak Grup I olarak ayrıldı. Preeklampsisi harici Gestasyonel Hipertansiyon tanılı hastalar genel bilgiler bölümünde belirtilen kriterlere sadık kalınarak Grup II olarak ayrıldı. Diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, tromboemboli, trombofili, karaciğer veya renal hastalık gibi kronik hastalık tanısı olan, fetal anomalisi olan veya çoğul gebeliği olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Grup III olarak ayrılan Kontrol grubuna mevcut ve daha önceki gebeliğinde Hipertansiyon tanısı almamış olan ve obstetrik anamnezinde mevcut ve daha önceki gebeliğinde önemli bir obstetrik patolojisi (plasenta previa, inrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı vb.) olmayan gebeler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı. Gebelerin yaş, gebelik haftası, kan basıncı ölçümleri, varsa önceki gebelik öyküleri kaydedildi.

Preeklampsisi ve Gestasyonel Hipertansiyon grubundaki gebelerin tanıları konulduktan sonra gebelerin, angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) ve vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) serum seviyeleri tayini için, düz biyokimya

tüpüne 10 cc venöz kan alındı, 5000 rpm de 10 dakika süre ile santrifüj edilerek tüm örnekler çalışılana kadar -86°C derecede saklandı. Sağlıklı gebelerde rutin muayene kartları incelendiğinde herhangi bir tansiyon yüksekliği tespit edilmediği görülüp ve tekrar kan basıncı ölçümleri yapıldıktan sonra genel bilgiler bölümünde belirtilen kriterlere sadık kalınarak aynı şekilde gerekli kan örnekleri alındı ve uygun şekilde hazırlanıp saklandı.

Serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyi Human Angiopoietin-Like Protein 4 (ANGPTL4) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Shanghai Sunredbio Technology Co. Ltd. Katalog no: 201-12-3155, China) kullanılarak kit kullanım kılavuzuna uygun şekilde çalışıldı. Absorbanslar Multiskan FC Microplate Photometer (Thermo Scientific, USA) cihazında spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Test sonuçları ng/ml olarak verildi. Kit sensitivitesi: 2.178 ng/ml, ölçüm aralığı: 2.5-700 ng/ml idi.

Serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyi, Human Vascular Endothelial cell Growth Factor A(VEGF-A) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Shanghai Sunredbio Technology Co. Ltd. Katalog no: 201-12-0051, China) kullanılarak, kit kullanım kılavuzuna uygun şekilde çalışıldı. Absorbanslar Multiskan FC Microplate Photometer (Thermo Scientific, USA) cihazında spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Test sonuçları pg/ml olarak verildi. Kit sensitivitesi: 2.677 pg/ml, ölçüm aralığı: 3-90 pg/ml idi.

2.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. İki gruptan fazla grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,03 olarak alındı.

3. BULGULAR

3.1. Maternal Yaş

Çalışma popülasyonunda bulunan 3 grubun her biri toplam 30 hastadan oluşmaktaydı. Preeklampsi grubunda (Grup I) çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 18-38 yıl aralığında olup, ortalama yaş $30,3 \pm 4,8$ yıl olarak bulundu. Gestasyonel Hipertansiyon grubunda (Grup II) çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 18-44 yıl aralığında olup, ortalama yaş $33,6 \pm 3,7$ yıl olarak bulundu. Kontrol grubunda (Grup III) çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 20-45 yıl aralığında olup, ortalama yaş $31,4 \pm 5,1$ yıl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bir fark izlenmemiştir ($p>0,03$) (Tablo 10).

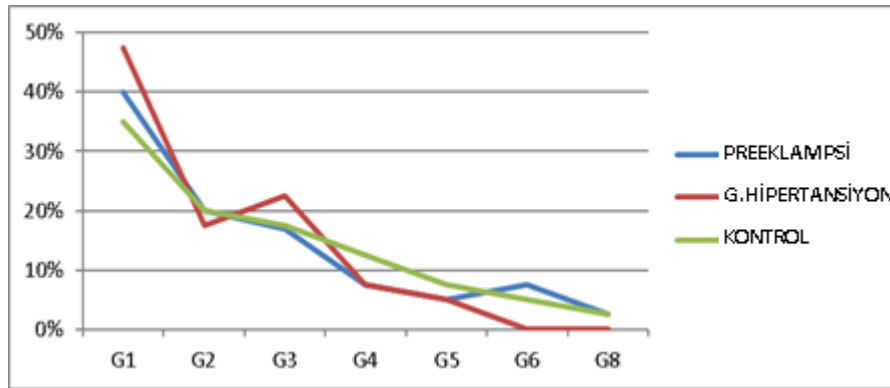
Tablo 10. Grupların yaş ortalaması

	Grup I (n*=30) Ort±SS**	Grup II (n=30) Ort±SS	Grup III (n=30) Ort±SS	p değeri
YAŞ	$30,3 \pm 4,8$	$33,6 \pm 3,7$	$31,4 \pm 5,1$	$>0,03$

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.2. Grupların Gebelik Sayıları

Gruplar karşılaştırıldığında gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, $p>0,03$. Ancak gruplar kendi içinde gebelik sayısı açısından incelendiğinde primigravid gebe sayısı Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların gebelik sayıları

3.3. Gebelik Haftası

Gebelik haftaları Preeklampsi (Grup I) ve Gestasyonel Hipertansiyon (Grup II) grupları arasında karşılaştırılmıştır. Grup I’de çalışmaya alınan hastaların gebelik haftası 20-37 haftalar arasında olup, ortalama gebelik haftası $30,7 \pm 4,21$ hafta olarak bulundu. Grup II’de çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları 20-39 haftalar arasında olup, ortalama gebelik haftası $32,7 \pm 3,74$ hafta olarak bulundu. Gruplar arasında gebelik haftaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiş olup, preeklampsinin daha erken haftalarda ortaya çıktığı görülmüştür, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların gebelik haftaları

	Grup I (n*=30) Ort±SS**	Grup II (n=30) Ort±SS	p değeri
Gebelik Yaşı (Haftası)	$30,70 \pm 4,21$	$32,7 \pm 3,74$	$<0,001$

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.4. Sistolik Kan Basıncı

Grup I’de çalışmaya alınan hastaların sistolik kan basıncı değerleri 145-200 mmHg arasında olup, ortalama sistolik kan basıncı $161,23 \pm 11,68$ mmHg olarak bulundu. Grup II’de çalışmaya alınan hastaların sistolik kan basıncı değerleri 135-175 mmHg arasında olup, sistolik kan basıncı değerleri $142,62 \pm 7,90$ mmHg olarak bulundu. Grup III’de çalışmaya alınan hastaların sistolik kan basıncı değerleri 85-125 mmHg arasında olup, ortalama sistolik kan basıncı $101,2 \pm 10,33$ mmHg olarak bulundu. Gruplar sistolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsi grubu değerleri, gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti, $p<0,001$ ($p<0,03$). Sistolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde Preeklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyon grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların sistolik kan basıncı

		Grup I (n*=30) Ort±SS**	Grup II (n=30) Ort±SS	Grup III (n=30) Ort±SS	p değeri
Sistolik kan basıncı (mmHg)		161,23 ± 11,68	142,62 ± 7,90	101,2± 10,33	<0,001

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.5. Diyastolik Kan Basıncı

Grup I’de çalışmaya alınan hastaların diyastolik kan basıncı değerleri 105-135 mmHg arasında olup, ortalama diyastolik kan basıncı 119,20 ± 3,26 mmHg olarak bulundu. Grup II’de çalışmaya alınan hastaların diyastolik kan basıncı değerleri 70-110 mmHg arasında olup, diyastolik kan basıncı değerleri 96,72 ± 4,77 mmHg olarak bulundu. Grup III’de çalışmaya alınan hastaların diyastolik kan basıncı değerleri 50-75 mmHg arasında olup, ortalama diyastolik kan basıncı 68,56 ± 6,32 mmHg olarak bulundu. Gruplar diyastolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsi grubu değerleri, gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti, $p<0,001$ ($p<0,03$). Diyastolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsi grubu ve gestasyonel hipertansiyon grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların diyastotik kan basıncı

		Grup I (n*=30) Ort±SS**	Grup II (n=30) Ort±SS	Grup III (n=30) Ort±SS	p değeri
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		119,20 ± 3,26	96,72 ± 4,77	68,56 ± 6,32	<0,001

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.6. Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)

Ortalama arteriyal basınç (Sistolik kan basıncı+ 2 Diyastolik kan basıncı)/3 formülüyle hesaplanır ve preeklampside yüksek seyreder. Grup I’de çalışmaya alınan hastaların OAB değerleri 118-157 mmHg arasında olup, ortalama OAB 133,21 ± 6,0 mmHg olarak bulundu. Grup II’de çalışmaya alınan hastaların OAB değerleri 92-132 mmHg arasında olup, OAB değerleri 112,02 ± 5,81 mmHg olarak bulundu. Grup

III'de çalışmaya alınan hastaların OAB değerleri 62-92 mmHg arasında olup, ortalama OAB $79,44 \pm 7,6$ mmHg olarak bulundu. Gruplar arasında OAB değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsi grubu; gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti, $p < 0,001$ ($p < 0,03$). OAB değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsi grubu ve gestasyonel hipertansiyon grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, $p < 0,001$ ($p < 0,03$) (Tablo 14).

Tablo 14. Ortalama Arteryal Basınç

	Grup I (n*=30) Ort±SS**	Grup II (n=30) Ort±SS	Grup III (n=30) Ort±SS	p değeri
OAB (mmHg)	133,21 ±6,0	112,02 ± 5.8	79,44 ± 7.6	<0,001

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.7. Serum Angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) ve Vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) Düzeyleri

Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız hastaların serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) ve vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri incelendiğinde preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarından kontrol grubuna doğru serum ANGPTL4 ve VEGF-A düzeylerinin azaldığı izlendi. Grup I'de çalışmaya alınan hastaların serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri 45,27-369,94 ng/ml arasında olup ortalama değeri $117,806 \pm 7,637$ ng/ml olarak bulundu. Grup II'de çalışmaya alınan hastaların serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri 32,09-329,67 ng/ml arasında olup ortalama değeri $94,909 \pm 7,567$ ng/ml olarak bulundu. Grup III'de çalışmaya alınan hastaların serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri 10,21-96,578 ng/ml arasında olup ortalama değeri $53,059 \pm 7,254$ ng/ml olarak bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri

	N	rt	ss	Min.	Max.	P value	
Grup I^a	30	117,8064	7,63780	45,27	369,94	<0,001*	a-b
Grup II^b	30	94,9091	7,56709	32,09	329,67		a-c
Grup III^c	30	53,0594	7,25448	10,21	96,57		
Total	90	88,5916	7,48645	10,21	369,94		

* Tek yönlü varyans analizi

Grup I'de çalışmaya alınan hastaların serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri 50,882-502,5 pg/ml arasında olup ortalama değeri $135,814 \pm 4,342$ pg/ml olarak bulundu. Grup II'de çalışmaya alınan hastaların serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri 35,138-502,5 pg/ml arasında olup ortalama değeri $117,220 \pm 4,167$ pg/ml olarak bulundu. Grup III'de çalışmaya alınan hastaların serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri 13,00-101,132 pg/ml arasında olup ortalama değeri $57,808 \pm 4,024$ pg/ml olarak bulundu (Tablo 16).

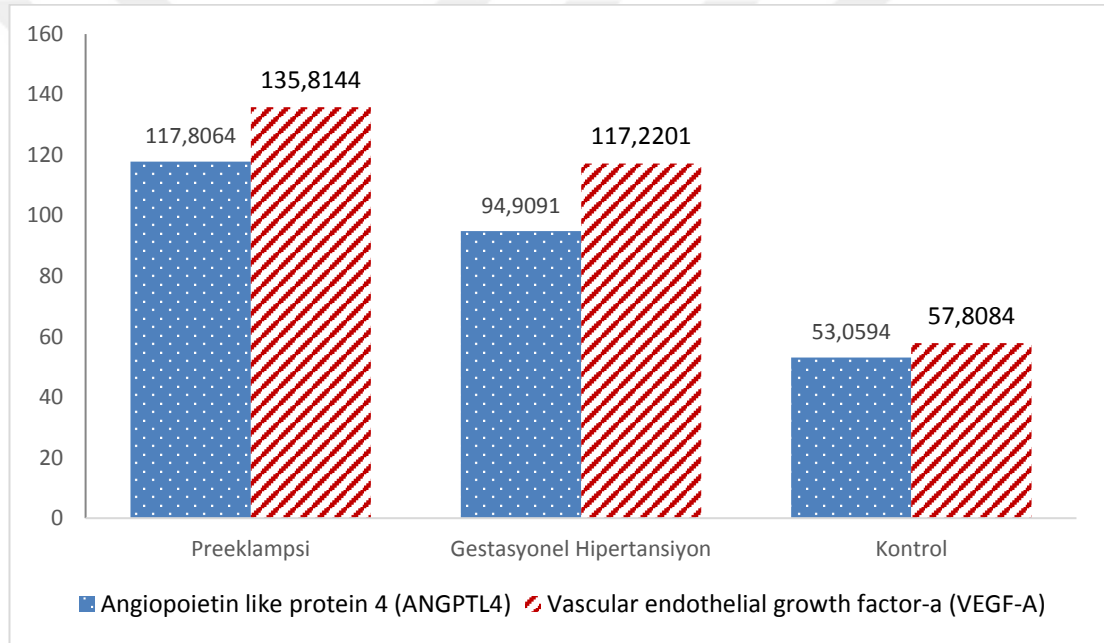
Tablo 16. Grupların serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri

	N	rt	ss	Min.	Max.	P value	
Grup I^a	30	135,8144	4,34208	50,882	502,540	<0,001*	a-b
Grup II^b	30	117,2201	4,16709	35,138	502,507		a-c
Grup III^c	30	57,8084	4,02448	13,001	101,132		
Total	90	103,6143	4,17788	13,001	502,540		

* Tek yönlü varyans analizi

Gruplar serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, Preeklampsi grubu değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0,001$). Gestasyonel Hipertansiyon grubunda da serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p < 0,001$). Bunun yanında Preeklampsi grubu değerlerinin, Gestasyonel Hipertansiyon grubuna göre yüksek olduğu izlenmişti, ancak Preeklampsi grubu ile Gestasyonel grubu arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0,03$) (Şekil 6).

Gruplar serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, Preeklampsi grubu değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir ($p<0,001$). Gestasyonel Hipertansiyon grubunda da serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p<0,001$). Bunun yanında Preeklampsi grubu vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) değerlerinin, Gestasyonel Hipertansiyon grubu vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) değerlerine göre yüksek olduğu izlenmişti, ancak Preeklampsi grubu ile Gestasyonel grubu arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,03$) (Şekil 6).



Şekil 6. Grupların serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri

4. TARTIŞMA

Preeklamps, gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona proteinüri ve bazen ödemin eşlik etmesi ile seyreden insan gebeliğine özgü bir hastalıktır. İnsidansı %7-10 arasında olup, perinatal mortalite ve morbiditenin ve aynı zamanda maternal mortalite ve morbitenin en önemli sebeplerinden birini oluşturur. Gebelikteki hipertansif hastalıkların %70'ini oluşturur. İnsidansı 1000 doğumda %23.6'dır (173). Preeklampsinin etyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır (171, 172).

Çalışmamızın amacı preeklampsinin halen tam aydınlatılamamış olan patofizyolojisine ışık tutmak ve preeklamps kliniğinin gebelik sayısı ve gebelik haftası ile olası ilişkisi ile birlikte vasküler geçirgenlik, anjiyogenez, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ile olası ilişkisine Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4) ve Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) üzerinden kanıtlar sunmaktır.

Çalışmamızda preeklamps, gestasyonel hipertansiyon ve sağlıklı gebe kontrol olarak ayırdığımız herbiri 30'ar hastadan oluşan 3 grupta, grupların yaşlarını, gebelik sayılarını, gebelik haftalarını ve grupların Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4) ve Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) serum değerlerini inceledik. Sibai B ve Dekker G. 'nin 2005 yılında preeklampsinin, primigravid gebelerde daha sık görüldüğünü ortaya koyduğu ve nullipar gebeliklerde preeklamps sıklığı %2-7 arasında olduğunu oranladığı gibi (44) bizde kendi çalışmamızda primigravid gebe sayısını Preeklamps ve gestasyonel hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulduk, Kendi çalışmamızda gebelik sayıları açısından grupları karşılaştırıldığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, $p>0,03$. Ancak grupları kendi içinde gebelik sayısı açısından incelediğimizde primigravid gebe sayısını Preeklamps ve gestasyonel hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulduk, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Şekil 5). Dildy GA, Belfort MA 'nın 2007 yılında (50) ortaya koyduğu ve tablolastırdığı gibi bizde çalışmamız sonucunda Primigravid gebeliğin prekelamps gelişmesi için risk faktörü olabileceğini düşünüyoruz.

Yine 2003 yılında von Dadelszen P ve Magee LA,'nın preeklampsinin subclasifikasyonu üzerindeki çalışmasında (46) preeklampsinin 20. Haftadan sonraki erken gebelik haftalarında ortaya çıkmasını öngördüğü gibi ve yine 2007 yılında Oudejans CB ve van Dijk M.'nin kendi çalışmasında (48) preeklampsiyi erken gebelik haftalarında öngördüğü gibi bizde kendi çalışmamızda gruplar arasında gebelik haftalarını karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlemiş olup, preeklampsinin daha erken gebelik haftalarında olan hastalarımızda ortaya çıktığını gördük, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Tablo 11).

Fakat 2012 yılında Verghese L ve Alam S.'nin yaptığı bir meta-analizde, maternal faktörlerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite ve pozitif belirleyici değerlerini sırasıyla %77, %54 ve %7 olarak (105) belirttiği ve yine 2014 yılında Kane SC, Da Siva Costa F ve Brennecke SP.'nin Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology de belirttiği gibi (106) bizde maternal risk faktörleri ve öykü özellikleri kendi başlarına preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili olamayacağını bu yüzden Preeklampsi riski belirlenirken diğer belirteçler ile birlikte kombine olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bu yüzden bizde kendi çalışmamızda gebelik haftası ve gebelik sayısı gibi maternal faktörler haricinde, grupların serum Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4) ve Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) düzeylerini de preeklampsi ve ght öngörüsünde olası belirleyiciliği için değerlendirmeyi düşündük. Angiopoietin benzeri proteinler, genel olarak angiopoietinler, yani immünoglobulin benzeri reseptör tirozin kinaz (TEK veya Tie2) ve EGF-benzeri alan 1 (Tie1) ve endotelial-spesifik olan tirozin kinazın hedeflediği reseptörlere bağlanmadıkları için orphan ligandlar olarak kabul edilir. Angiopoietinler ve ANGPTL'ler arasındaki ana farkı oluşturan bu yön, ANGPTL proteinlerinin fonksiyonel mekanizmasının angiopoietinlerden farklı olabileceğini göstermektedir. Ancak, çok sayıda çalışma, angiopoietinlere benzer ANGPTL proteinlerinin anjiyogenezi potansiyel olarak düzenleyebildiğini göstermektedir (203). ANGPTL proteinlerinin çeşitli fonksiyonları da gelişimsel, fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde tarif edilmiştir. Önemli bir şekilde, bazı ANGPTL proteinleri lipid metabolizmasında, inflamasyonda, hematopoietik kök hücre aktivitesinde ve kanser hücresi invazyonunda fonksiyonel rolleri içeren multibiyolojik özellikler sergilerler (204).

Çalışmamızda grupları serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeyleri açısından değerlendirildiğimizde, Preeklampsi grubu değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu izledik. ($p<0,001$). Gestasyonel Hipertansiyon grubunda da serum angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izledik ($p<0,001$). Bunun yanında Preeklampsi grubu değerlerinin, Gestasyonel Hipertansiyon grubuna göre yüksek olduğu izledik, ancak Preeklampsi grubu ile Gestasyonel grubu arasındaki bu fark anlamlı değildi ($p>0,03$) (Şekil 6). Literatürde bir çok çalışmanın ortak sonucu Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4)'ü hem vasküler geçirgenliğin hem de anjiyogenezin anahtar modülatörü olarak belirlemiştir. 2014 yılında Guo L ve Li SY nin kendi çalışmasında (206) Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4)'ün vasküler geçirgenlik, anjiyogenez, inflamatuvar sinyalleme ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik retinopati, böbrek hastalığı gibi birçok hastalık arasındaki bağlantıdaki rolüne ilişkin tespitleri gibi bizde kendi çalışmamızda Preeklampsi hasta grubunda ANGPTL-4 seviyesini anlamlı olarak yüksek tespit ettik, bunun Preeklampsinin patofizyolojisinde olduğunu bildiğimiz yetersiz trafoblastik invazyona sebebiyet verebilecek vasküler geçirgenlik, anjiyogenez, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ile ANGPTL-4 ün Guo L ve Li SY nin bahsettiği gibi olası ilişkisinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Yine 2014 yılında Guo L, Li SY ve Ji FY.'nin ANGPTL-4 ün vasküler permeabilite ve inflamasyondaki rolüne ilişkin yaptığı bir çalışmada (206) Serum ANGPTL4 seviyelerinin son dönem böbrek hastalığında önemli ölçüde arttığı ve kontrol deneklerinde böbrek fonksiyonunun belirteçlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. ANGPTL4 ekspresyonunun, nefritik sendrom ve insan MCD'nin deneysel kemirgen modellerinden alınan podositlerde arttığı ve bu nedenle, hiposialillenmiş ANGPTL4'ün glomerüler kılcal duvar hasarlanması ve proteinüri ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Kendi çalışmamız sonucunda da Preeklampsi grubunda artmış olarak bulduğumuz ANGPTL-4 ün podositlerin işlevinin bozulması ile sonuçlanan preeklampside proteinüri nin gelişme mekanizması ile ilişkili olabileceği çıkarımında bulunmak yanlış olmaz.

2007 yılında Roskoski R.'nin kendi çalışmasında (207) belirttiği gibi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ailesi, anjiyogenez, lenf anjiyogenez ve vaskülojenezin temel bir düzenleyicisidir. Bu ailenin üyeleri, doku büyümesinde, doku onarımında ve hamilelik sırasında anjiyogenez için çok önemlidir.

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerine özel olan bir büyüme faktörüdür. Vaskülogenez ve anjiogenezi düzenlenmesinde rol alır. Damar geçirgenliğini de artırır. Ayrıca endotel hücrelerinde sitokin salınımı ve sentezinde, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında görev alır. Küçük kan damarlarında vasküler geçirgenliği artırıcı özelliği bulunmaktadır. Bu geçirgenliğin neticesinde plazma proteinleri damar dışına çıkar ve damar dışında fibrin jel oluşumu meydana gelir. Bu oluşum, endotel hücre büyümesine uygun zemin hazırlar. VEGF, iskemik damar hastalığında kollateral gelişimini arttırmakta ve hasarlı dokunun onarımını hızlandırmaktadır (208). VEGF ailesinden Vascular Endothelial Growth Factor –A (VEGF-A) preeklampsisi, tümör neovaskülarizasyonu ve diyabetik retinopati gibi hem sağlık hem de hastalık durumlarında kan damarı oluşumunun önemli düzenleyicileri olarak öne çıkmıştır. VEGF-A endotel hücrelerin proliferasyonu ve hayatta kalmasını teşvik eden ve vasküler geçirgenliği indükleyen bir mitojendir (210, 211). VEGF-A, reseptörü VEGFR-1 veya Flt-1 (fms benzeri tirozin kinaz reseptörü 1) ile birlikte, gebelik boyunca plasentada eksprese edilir ve plasental anjiyogenezin ve maternal spiral arter yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde rol oynar (212, 213). Preeklampsinin olası etyolojik teorilerinden birisi de anormal anjiogenezdır. Bizim çalışmamıza da konu olduğu üzere anormal birçok anjiogenik ve anti anjiogenik faktörlerin preeklampsisi etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Burdan yola çıkarak çalışmamızda ANGPTL-4 haricinde grupları serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeyleri açısından da değerlendirdik, Preeklampsisi grubu değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izledik ($p<0,001$). Gestasyonel Hipertansiyon grubunda da serum vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izledik ($p<0,001$). Bunun yanında Preeklampsisi grubu vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A) değerlerinin, Gestasyonel Hipertansiyon grubu vascular endothelial growth factor-a (VEGF-A)

değerlerine göre yüksek olduğu izledik, ancak Preeklampsia grubu ile Gestasyonel grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,03$).

2007 yılında Shah DM.'nin (216) ve 2008 yılında Woolcock J ve Hennessy A.'nın (217) kendi çalışmalarında belirttiği gibi biliyoruz ki VEGF ilk trimesterde plasantal villöz trofoblastlar, 3. trimesterde ekstrasillöz trofoblastlar ve travayda fetal-maternal makrofajlar tarafından üretilir. 2007 yılında Jeffrey S ve Gilbert JS yaptığı çalışmada (218) Preeklampside, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), plasantal growth faktör (PlGF) ve solübl fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) gibi proanjiogenik ve anti anjiogenik faktörler arasında bir dengesizliğin varlığı bildirmiş ve düzensizliğinin preeklampsinin patogeneğinde önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizde kendi çalışmamızda Preeklampsia grubu VEGF-A değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izledik ($p<0,001$). 2007 yılında Jeffrey S, Gilbert JS, Babcock SA. ve Granger JP. Kendi çalışmasında belirttiği gibi (218) anormal anjiyogeneze sorumlu tutulan duruma öncelikle anjiogenik maddelerin (VEGF, PlGF) azalması, anti anjiogenik maddelerin artışının sebep olabileceği (sFlt-1, sEng) ve Anormal anjiyogeneze sonucunda kompensatuar mekanizmaların devreye girmesi ile muhtemelen plasentanın bazı bölümlerinde anjiyogenezi arttırmak için VEGF ve reseptörleri (VEGFR-1) artışı hipoksiye bir yanıt olarak karşımıza çıkmasının olası olabileceğini düşünüyoruz ve Preeklampsia patogeneğinde anormal anjiyogenezin bir sonucu olarak VEGF-A düzeylerinin artmış olabileceğini düşünüyoruz.

VEGF'nin seviyeleri ile endotelial disfonksiyonun ilişkisini gösteren kanıtlar vardır. 2005 yılında Levine RJ ve Karumanchi SA. kendi çalışmalarında (220) genetik yapıları modifiye edilerek renal VEGF üretiminde %50'lik bir azalma yapılan farelerde glomerüler endoteliozis ve proteinüri meydana gelmiş olduğunu tespit etmişlerdir. Yine 2008 yılında Teixeira PG. Ve Cabral ACV'nin yaptıkları çalışmada (221) kanser tedavisi için anjiyogeneze ve vaskülogenezi kısıtlamak amacıyla VEGF blokajı yapılan hastalarda hipertansiyon ve proteinüri geliştiği gösterilmiştir. Yine 2004 yılında Levine RJ ve Maynard SE'nin yaptığı (222) ve 2007 yılında Widmer M. Ve Villar J nin yaptığı (224) çalışmalarda da sVEGFR-1 düzeylerinin gebeliğin ikinci yarısından itibaren yükselmeye başladığı gösterilmiştir. Bu sonuç

preeklampside kritik rol oynayan antianjiyogenik ortamın gebeliğin erken dönemlerinde gelişmeye başladığını ve bu durumun preeklampsisi gelişiminden çok önceki haftalarda saptanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız sonucunda, Preeklampsisi ve Gestasyonel Hipertansiyon grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında ANGPTL-4 ve VEGF-A düzeyinin anlamlı yüksek çıkması ANGPTL-4 ve VEGF-A'nın dikkate değer bir belirteç olduğunu göstermektedir. Preeklampsisi ile Gestasyonel Hipertansiyon grubu arasında ANGPTL-4 ve VEGF-A düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamasının, çalışmada küçük örneklem kullanılmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak, birçok çalışmada vurgulandığı ve çalışmamızda da ortaya konulduğu gibi preeklampitik gebelerde anjiyogenik faktörlerin maternal dolaşımdaki seviyeleri normotansif gebelere göre farklılık göstermektedir ve bu farklılığın preeklampsisi gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte anjiyogenik faktörlerin preeklampsisi etyopatogenezindeki spesifik rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Hassa O, Aştı RN. Embriyoloji. Ankara: Yorum Matbaacılık, 1997: 145.
2. Zık B. Ekstraembriyonal Keseler ve Plasenta. Özer, A. (Ed.), Veteriner Embriyoloji Ankara: Nobel Yayınevi, 2007: 266.
3. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara Güneş Kitabevi, 2004: 1244.
4. Moore K, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Çev. Dalçık, H. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2009: 524.
5. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016: 749.
6. Demir R. İnsan Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi. Ankara: Palme Yayıncılık, 1995: 179.
7. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of The Human Placenta. New York: Springer Verlag, 1995: 925.
8. Boyd JD, Hamilton WJ. Electron Microscopic Observation of the Cytotrophoblast Contribution to the Syncytium in the Human Placenta. J Anatomy 1966; 100: 535-548.
9. Fox H. Pathology of the Placenta. Philadelphia: W.B. Saunders, 1978: 340.
10. Vicovac L, Jones CJP, Aplin JD. Trophoblast Differentiation During Formation of Anchoring Villi in A Model of the Early Human Placenta in Vitro. Placenta 1995; 16(1): 41-56.
11. Nelson DM. Apoptotic Changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited in discontinuities in the villous trophoblast. Placenta 1996; 17(7): 387-391.
12. Ilgren EB. Control of Trophoblastic Growth. Placenta, 1983; 4: 307.
13. Kaufmann P, Luckhardt M, Schweikhardt G, Cantle SJ. Cross-Sectional Features and Three-Dimensional Structure of Human Placental Villi. Placenta 1987; 8(3): 235-247.

14. Tenney B, Parker F. The Placenta in Toxemia of Pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1960; 39(6): 1000-1005.
15. Goldstein J, Braverman M, Salafia C, Buckley P. The Phenotype of the Human Placental Macrophages and Its Variation with Gestational Age. *Am J Pathol* 1988; 133(3): 648-659.
16. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015: 423.
17. Dempsey EW, Wislocki GB. Observations on Some Histochemical Reactions in the Human Placenta, with Special Reference to the Significance of the Lipoids, Glycogen and Iron. *Endocrinology* 1944; 35(6): 409- 429.
18. Labbarrere C, Faulk WP. Anchoring Villi in Human Basal Plate: Lymphocytes, Macrophages and Coagulation. *Placenta* 1991; 12(2): 173-182.
19. Sherer DM, Salafia CM, Minior VK. Placental Basal Plate Myometrial Fibers: Clinical Correlations of Abnormally Deep Trophoblast Invasion. *Obst Gynecol* 1996; 87(3): 444-449.
20. Boyd JD, Hamilton WJ. *The Human Placenta*. Cambridge UK: W. Heffer & Sons, 1970: 380.
21. O'Rahilly R, Muller F. *Human Embryology and teratology*. New York: Wiley-Liss, 1996.
22. Frank HG, Malekzadeh F, Kertschanska S, Crescimanno C, Castellucci M, Lang I, et al. Immunohistochemistry of Two Different Types of Placental Fibrinoid. *Acta Anato* 1994; 150(1): 55–68.
23. Stark J, Kaufmann P. Die Basalplatte der reifen menschlichen Placenta. II. Gefrierschnitt-Histochemie. *Zeitschrift Fur Anatomie Und Entwicklungsgeschichte* 1971; 135: 185–201.
24. Kovats S, Main EK, Librach C. A Class I Antigen, HLA-G, Expressed in Human Cytotrophoblasts. *Science*, 1990; 248(4952): 220-223.

25. Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. *Placenta*, 1984; 5(4): 349–369.
26. Moser G, Orendi K, Gauster M, Siwetz M, Helige C, Huppertz B. The Art of Identification of Extravillous Trophoblast. *Placenta* 2011; 32: 197–199.
27. Khong TY, Stewart CJR, Mott C, Chambers HM, Staples AJ. The Usefulness of Human Placental Lactogen and Keratin Immunohistochemistry in the Assessment of Tissue from Purported Intrauterine Pregnancies. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(1): 72–75.
28. Pijnenborg R, Vercruysse L, Carter AM. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling in the placental bed of the chimpanzee. *Placenta* 2011; 32(5): 400–408.
29. Kaufmann P, Castellucci M. Extravillous Trophoblast in the Human Placenta. *Placenta*, 1997, 18(2): 21–65.
30. Farley AE, Graham CH, Smith GN. Contractile Properties of Human Placental Anchoring Villi. *Am J Phys* 2004; 287(3): 680–685.
31. Hemberger M, Udayashankar R, Tesar P, Moore H, Burton GJ. ELF5- Enforced Transcriptional Networks Define an Epigenetically Regulated Trophoblast Stem Cell Compartment in the Human Placenta. *Human Molecular Genetics* 2010; 19(12): 2456–2467.
32. Lang I, Hartmann M, Blaschitz A, Dohr G, Kaufmann P, Frank HG. Et al. differential lectin binding to the fibrinoid 76 of human full term placenta: correlation with a fibrin antibody and the paf-halmi method. *Acta Anat J* 1994; 150(3): 170–177.
33. Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG. The Fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. *Annals of Anatomy* 1996; 178(6): 485-501.
34. Frank HG, Malekzadeh F, Kertschanska S, Crescimanno C. Castellucci M, Lang I, et al. Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid. *Acta Anat* 1994; 150(1): 55–68.
35. Demirhan B. Plasentanın klinik ve histopatolojik incelenme yöntemleri ve önemi. *Perinatoloji Dergisi*, 1993; 1: 246-255.

36. Castellucci M, Kaufmann P. A Three-Dimensional Study of the Normal Human Placental Villous Core: II. Stromal Architecture. *Placenta*, 1982; 3(3): 269–286.
37. Kohnen G, Kertschanska S, Demir R, Kaufmann P. Placental villous stroma as a model system for myofibroblast differentiation. *Histochemistry and Cell Biology*, 1996; 105(6): 415–429.
38. Kaufmann P, Stark J, Stegner HE. The villous stroma of the human placenta. 1. The ultrastructure of fixed connective tissue cells. *Cell Tissue Res* 1977; 177(1): 105–121.
39. Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004; 25(2), 114–126.
40. Feneley MR, Burton GJ. Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques. *Placenta* 1991; 12(2): 131–142.
41. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): 1-22.
42. Higgins JR, Swiet M. Blood-pressure measurment and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357(9250): 131-135.
43. Cunningham FG GN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetric*. 23. (ed), McGraw’Hill; 2010: 708-712.
44. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-799.
45. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122-1131.
46. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia, *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 143-148.
47. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4): 533-538.

48. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007; 120(5): 607-612.
49. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 2006; 16: 315-320.
50. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol* 2007; 31(3): 135-141.
51. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspec Med* 2007; 28(2): 192-209.
52. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie FM, Laird SM, Li TC. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod* 2001; 16(1): 102-106.
53. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14(3): 368-374.
54. Duley L. The Global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33(3): 130-137.
55. Agatsuma PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(4): 1389–1393.
56. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156(5): 918–930.
57. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 708-712.
58. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and a review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24(4): 257-266.

59. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Wynn RM, (editor). *Obstetrics and gynecology annual*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1972: 177-191.
60. Starzky KA, Salafie CM, Pezzulo JC, Lage JM, Parkash V, Vercuryse L, et al. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Hum Pathol* 1997; 28(3): 353-358.
61. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69(1): 1-7.
62. Sanjay G, Girija W. Preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 64(1): 4-13.
63. Katabuchi H, Yih S, Ohba T, Matsui K, Takahashi K, Takeya M, et al. Characterization of macrophage in the decidual atherotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells. *Med Electron Microsc* 2003; 36(4): 253-262.
64. Domisse J, Tiltman AJ. Placental bed biopsies in placental abruption. *BJOG* 1992; 99(8): 651-654.
65. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001; 5(1): 72-73.
66. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 572-579.
67. Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Rev* 2003; 14: 297-317.
68. 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(5): 477-480.
69. Zusterzeel PL, Rutten H, Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta* 2001; 22(2-3): 213-219.

70. Uzun H, Benian A, Madazlı R, Topçuoğlu MA, Aydın S, Albayrak M. Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gyn Obstet Inves* 2005; 60(4): 195-200.
71. Vanderlie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placenta. *Placenta* 2005; 26(1): 53-58.
72. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome. A Review. *Placenta* 2004; 18: 72-78.
73. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American Collage of Obstetricians and Gynecologist. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77(1): 67-75.
74. Cunningham FG GN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 21 ed: McGraw'Hill, 2001: 45-49.
75. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1): 45-49.
76. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG* 2000; 107(4): 514-518.
77. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2001; 185: 792.
78. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers*. 2009; 26(3): 127-133.
79. Grager JP, Joey P, Alexander B. Pathophysiology of preeclampsia: Linking Placental Ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002; 9: 147.
80. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 2006; 70: 706-714.

81. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998; 339(10): 667-671.
82. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia Obstet Gynecol 2003; 102:181–92.
83. 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.
84. Chesley LC. Diagnosis of Preeclampsia. Obstet Gynecol. 1985; 65(3): 423-425.
85. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998; 339(10): 667-671.
86. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. N Engl Med 1996; 334: 494- 500.
87. Incecik F, Hergüner MO, Altunbasak S, Erbey F, Leblebisatan G. Evaluation of nine children with reversible posterior encephalopathy syndrome. Neurology India 2009; 57: 475-478.
88. Floeter AE, Patel A, Tran M, Chamberlain MC, Hendrie PC, Gopal AK, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with doseadjusted epoch (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) chemotherapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17: 225- 230.
89. Teksam M, Casey SO, Michel E, Truwit CL. Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu: Patofizyoloji ve İleri MRG teknikleri ile korelasyon. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7: 464-472.

90. Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011; 1: 631-653.
91. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(10): 2179-2190.
92. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(7): 1371-1379.
93. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 402-410.
94. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2007: 11.
95. Sibai BM. Magnesium Sulfate Prophylaxis in Preeclampsia: Evidence From Randomized Trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 478-488.
96. 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(2): 159-167.
97. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 181-192.
98. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981- 991.
99. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 1000-1006.
100. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Megann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver

enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(6): 1373-1384.

101. Madazlı R, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2010; 3(1): 45-52.
102. Madazlı R, Şen C, Ocak V. Eklampsi'de klinik yönetim. Perinatoloji Dergisi 1993; 1: 45-49.
103. Madazlı R. Preeklampsi Taraması Ve Öngörüsü. Gebelikte Tarama Ve Öngörü 2017; 195-209.
104. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for Preeclampsia. Prenatal Diagnosis 2014; 34: 618–627.
105. Verghese L, Alam S, Beski S. Antenatal screening for preeclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. J Obstet Gynaecol 2012; 32: 128–131.
106. Kane SC, Da Siva Costa F, Brennecke SP. New directions in the prediction of pre-eclampsia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2014; 54: 101–107.
107. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BWJ, Frankx A, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336: 1117–1120.
108. Wright A, Wright D, Ispas CA. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 698–706.
109. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. Placenta 2003; 24(5): 510-516.
110. ISUOG Practice Guidelines. Use of Doppler ultrasonography in obstetricsUltrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 233–239.
111. Kofinas AD, Penry M, Greiss FC. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 1504–1508.

112. Gomez O, Figueras F, Fernandez S. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128–132.
113. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA. Uterine Artery Pulsatility Index Assessment at 11–13 +6 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 299–304.
114. Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer M. Test to predict preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press/Elsevier 2009: 89–211.
115. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(5): 491–499.
116. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 260–266.
117. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62-66,
118. Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM. Test to predict preeclampsia. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press/Elsevier, 2015: 221-251.
119. Leeflang MM, Cnossen JS, van der Post JA, Mol BWJ, Frankx A, Khan SK, et al. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 12–19.
120. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 91: 1998; 669–672.
121. Martin A, Krishna I, Martina B. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34: 685–691.
122. Carbone C, Piro G, Merz V. Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis, Inflammation and Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2): 431-436.

123. Jones N, Iljin K, Dumont DJ. Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangiogenic responses. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(4): 257-267.
124. Oike Y, Yasunaga K, Ito Y. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodeling, and regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(16): 9494-9499.
125. Ito Y, Oike Y, Yasunaga K. Inhibition of angiogenesis and vascular leakiness by angiopoietin-related protein 4. *Cancer Res* 2003; 63(20): 6651-6657.
126. Deng M, Lu Z, Zheng J. A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. *Blood*. 2014; 124(6): 924-935.
127. Santulli G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:4-8.
128. Kersten S, Mandard S, Tan NS. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem*. 2000; 275(37): 28488-28493.
129. Kim I, Kim HG, Kim H. Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *Biochem J* 2000; 346: 603-610.
130. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. *Mol Cell Biol* 2000; 20(14): 5343-5349.
131. Robciuc MR, Skrobuk P, Anisimov A. Angiopoietin-like 4 mediates PPAR delta effect on lipoprotein lipase-dependent fatty acid uptake but not on beta-oxidation in myotubes. *PLoS One* 2012; 7(10): e46212.
132. Alex S, Lichtenstein L, Dijk W. ANGPTL4 is produced by enteroendocrine cells in the human intestinal tract. *Histochem Cell Biol* 2014; 141(4): 383-391.
133. Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(6): 969-974.

134. Chong HC, Chan JS, Goh CQ. Angiopoietin-like 4 stimulates STAT3-mediated iNOS expression and enhances angiogenesis to accelerate wound healing in diabetic mice. *Mol Ther* 2014; 22(9): 1593-1604.
135. Mandard S, Zandbergen F, Tan NS. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J Biol Chem* 2004; 279(33): 34411-34420.
136. Yang YH, Wang Y, Lam KS. Suppression of the Raf/MEK/ERK signaling cascade and inhibition of angiogenesis by the carboxyl terminus of angiopoietin-like protein 4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(5): 835-840.
137. Lu Q, Lu P, Chen W. ANGPTL-4 induces diabetic retinal inflammation by activating Profilin-1. *Exp Eye Res* 2018; 166: 140-150.
138. Cinkajzlová, A., Mráz, M., Lacinová, Z. ve ark., Angiopoietin-like protein 3 and 4 in obesity, type 2 diabetes mellitus, and malnutrition: the effect of weight reduction and realimentation. *Nutr Diabetes*. 2018 Apr 25; 8(1): 21.
139. Tjeerdema N, Georgiadi A, Jonker JT. Inflammation increases plasma angiopoietin-like protein 4 in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014; 2(1): e000034.
140. Gruppen EG, Kersten S, Dullaart RPF. Plasma angiopoietin-like 4 is related to phospholipid transfer protein activity in diabetic and non-diabetic subjects: role of enhanced low grade inflammation. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 144-148.
141. Barja-Fernandez S, Moreno-Navarrete JM, Folgueira C. Plasma ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Glucose Tolerance: Cross-Sectional and Longitudinal Findings. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62(10): e1800060.
142. Li, JJ, Kwak SJ, Jung DS. Podocyte biology in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2007; (106): 36-42.
143. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol* 2007; 106(2): 26-31.

144. Ma J, Chen X, Li JS. Upregulation of podocyte-secreted angiopoietin-like-4 in diabetic nephropathy. *Endocrine* 2015; 49(2): 373-384.
145. Xue L, Feng X, Wang C. Benazepril hydrochloride improves diabetic nephropathy and decreases proteinuria by decreasing ANGPTL-4 expression. *BMC Nephrol* 2017; 43: 176-161.
146. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17(1): 117-122.
147. Abu-Farha M, Cherian P, Qaddoumi MG. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 35-40
148. Muendlein A, Saely CH, Leihner A. Angiopoietin-like protein 4 significantly predicts future cardiovascular events in coronary patients. *Atherosclerosis*. 2014; 237(2): 632-638.
149. Romeo S, Pennacchio LA, Fu Y. Population-based resequencing of ANGPTL4 uncovers variations that reduce triglycerides and increase
150. Yin W, Romeo S, Chang S. Genetic variation in ANGPTL4 provides insights into protein processing and function. *J Biol Chem* 2009; 284(19): 13213-13222.
151. Talmud PJ, Smart M, Presswood E. ANGPTL4 E40K and T266M: effects on plasma triglyceride and HDL levels, postprandial responses, and CHD risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(12): 2319-2325.
152. Abid K, Trimeche T, Mili D. ANGPTL4 variants E40K and T266M are associated with lower fasting triglyceride levels and predicts cardiovascular disease risk in Type 2 diabetic Tunisian population. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 63-68.
153. Yang Q, Yin RX, Cao XL. ANGPTL4 variants and their haplotypes are associated with serum lipid levels, the risk of coronary artery disease and ischemic stroke and atorvastatin cholesterol-lowering responses. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15: 70-74.
154. Goh YY, Pal M, Chong HC. Angiopoietin-like 4 interacts with integrins beta1 and beta5 to modulate keratinocyte migration. *Am J Pathol* 2010; 177(6): 2791-2803.

155. Le Jan S, Amy C, Cazes A. Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2003; 162(5): 1521-1528.
156. Cazes A, Galaup A, Chomel C. Extracellular matrix-bound angiopoietin-like 4 inhibits endothelial cell adhesion, migration, and sprouting and alters actin cytoskeleton. *Circ Res* 2006; 99(11): 1207-1215.
157. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003 Jun; 9(6):653-60.
158. Yang YH, Wang Y, Lam KS. Suppression of the Raf/MEK/ERK signaling cascade and inhibition of angiogenesis by the carboxyl terminus of angiopoietin-like protein 4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(5): 835-840.
159. Testa U, Pannitteri G, Condorelli GL. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J Cardiovasc Med.* 2008; 9(12): 1190-1221.
160. Yazır Y, Gonca S, Filiz S DH. Endotel Hücreleri İçin Önemli Bir Protein Ailesi; Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf), Ailenin Üyeleri, Yapısı ve Sentezi. *C.Ü Tıp Fakültesi Derg* 2004; 26(4): 181-184.
161. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
162. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-1309.
163. K. The vascular endothelial growth factor family: Identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1806-1814.
164. Dvorak HF, Sioussat TM, Brown LF, Berse B, Nagy JA, Sotrel A, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: Concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med* 1991; 174: 1275-1280.
165. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77: 527-543.

166. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000; 55: 15-36.
167. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single allele. *Nature* 1996; 380: 435-439.
168. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Eur J Cancer* 1996; 32: 2413-2422.
169. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of vascular endothelial growth factor and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.
170. Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem Sci* 2011; 36: 30–38.
171. Lavery JP. *The Human Placenta Clinical Perspectives*. Maryland, Aspen Publication, 1987; 2: 25-28.
172. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115:134-138.
173. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2317-2324.
174. Postovit LM, Adams MA, Graham CH. Does nitric oxide play a role in the aetiology of preeclampsia? *Placenta* 2001; 22: 51-55.
175. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-1375.
176. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
177. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2006; 16: 315-320.
178. Stepan H, Faber R, Froster UG, Heinritz W, Wallaschofski H, Dechend R, et al. Preeclampsia as a three stage problem a work shop report. *Placenta* 2004; 25: 585-587.

179. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J ObstetGynaecol* 1986; 93: 1049-1059.
180. Brosens JJ, PijnenborgR, Brosens IA. The myometrialjunctionalzone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1416-1423.
181. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, BakerPN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003; 162: 637-643.
182. Brosens IA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *ClinObstetGynaecol* 1977; 4: 573- 593.
183. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblastic invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1- 7.
184. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Pathol* 1970; 101.
185. Starzyk KA, Salafia CM, Pezzullo JC, Lage JM, Parkash V, VercruysseL, et al. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Hum Pathol* 1997; 28: 353-358.
186. FleischerA, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *AmJ Obstet Gynecol* 1986; 154: 806- 813.
187. McCowan LM, Ritchie K, Mo LY, Bascom PA, Sherret H. Uterine artery flow velocity wave forms in normal and growth retarded pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 499-504.
188. El-Hamedi, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24(2): 137-145.

- 189.** Tancrede S, Bujold E, Giguère Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *JOGC* 2015; 37(2): 111-116.
- 190.** First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee Opinion No. 638. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 25–27.
- 191.** Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 1(8326): 675-677.
- 192.** Phupong V, Dejthavaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27(4): 387-395.
- 193.** Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760-765.
- 194.** North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83(3): 378-386.
- 195.** Campbell S, Pearce JM, Hackett G, CohenOverbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68(5): 649-653.
- 196.** Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(9): 871-879.
- 197.** Phupong V, Dejthavaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268(3): 158-161.
- 198.** Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Fetal medicine foundation second trimester screening group. Multicenter screening for pre-eclampsia

and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5): 441-449.

199. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(5): 490-494.
200. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Maenpaa J. Bilateral notching of uterine arteries at 12–14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(11): 1062-1067.
201. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13-22.
202. Adachi H, Fujiwara Y, Kondo T. Angptl 4 deficiency improves lipid metabolism, suppresses foam cell formation and protects against atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;20;379(4):806-11.
203. Le Jan S, Amy C, Cazes A, Monnot C, Lamandé N, Favier J, Germain, S. Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma. *The American Journal of Pathology* 2003; 162(5), 1521-1528.
204. Zheng J, Umikawa M, Cui C, Li J, Chen X, Zhang C, Ye J. Inhibitory receptors bind ANGPTLs and support blood stem cells and leukaemia development. *Nature*, 2012; 485(7400): 656.
205. Wiesner G, Morash BA, Ur E, Wilkinson M. Food restriction regulates adipose-specific cytokines in pituitary gland but not in hypothalamus. *J Endocrinol*. 2004: 942-947
206. Guo L, Li SY, Ji FY. Role of Angptl4 in vascular permeability and inflammation. *Inflamm. Res* 2014; 63: 13–22.
207. Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 179–213.

208. Banai S., Jaklitsch M. T., Shou M.. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994; 2183–2189
209. Othuyse, Moons L, Storkebaum E. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001; 28(2): 131-138.
210. Arcondéguy T, Lacazette E, Millevoi S. VEGF-A mRNA processing, stability and translation: a paradigm for intricate regulation of gene expression at the post-transcriptional level. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 7997–8010.
211. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029–1039.
212. Senger DR, Ledbetter SR, Claffey KP. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the $\alpha v \beta 3$ integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol* 1996; 149: 293–305.
213. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004;25:103–113.
214. Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 29: 128-136.
215. Maynard SE, Min JY, Merckan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1 (sflt-1) may contributeto endothelial dysfunction , hypertension, and proteinuria in preeclampsia . *J Clin Invest* 2003; 111:649-658.
216. Shah DM. Preeclampsia: new insights . *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 213-220.
217. Woolcock J, Hennessy A., Xu B, Tthornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 48: 64-70.
218. Jeffrey S, Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP. Hypertension produced by reduced

uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 2007; 50(6): 1142-1147.

219. Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* 2007; 106(2): 19-25.
220. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 48: 372-386.
221. Teixeara PG, Cabral ACV, Andrade SP, Reis ZSN, Cruz LPB, Pereira JB, et al. Placental growth factor(PlGF) is a surrogate marker in preeclamptic hypertension. *Hypertension in Pregnancy* 2008; 27: 65-73.
222. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-683.
223. Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Harger GF, et al. Maternal serum soluble fms like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 185-191.
224. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde- Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 168-180.