

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE ENDOTEL
FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ece KARACA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Beyhan ÖMER

İSTANBUL

2020

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE ENDOTEL
FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ece KARACA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Beyhan ÖMER

İSTANBUL

2020



Bu tez 17/04/2016 tarihinde İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TTU-2019-33603

TEŞEKKÜR

Bilgisi, tecrübesi, cana yakınlığı ile bana destek olan hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Beyhan ÖMER**'e,

Edebiyat bilgisi ve bilimsel terübesi ile tezimin yazımında büyük yardımları olan değerli hocam **Prof. Dr. Figen GÜRDÖL**'e,

İ.Ü. Radyoloji Anabilim Dalı'ndan **Dr. Celal Caner ERCAN**'a, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden **Dr. Celal AKDEMİR**'e

Asistanlık eğitimimde tanışma fırsatı bulduğum, birlikte güzel günler geçirdiğim tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım annem ve babama,

Tezimin konu bulma evresinden deneylerine kadar tüm süreçte desteğini esirgemeyen, yeri geldiğinde kahrımı çeken, hakkını ne yapsam ödeyemeyeceğim biricik hocam, her şeyim sevgili **Yücel KAAAN**'a

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.Preeklampsi.....	6
2.1.1. Tanım ve Etiyoloji.....	6
2.1.2.Risk Faktörleri.....	9
2.1.3. Komplikasyonlar	10
2.1.3.1. Eklampsi.....	13
2.1.3.2. HELLP Sendromu	13
2.1.4. Preeklampsi Patofizyolojisi.....	14
2.1.4.1. Plasental İskemi.....	14
2.1.4.2. Spiral Arterlerde Değişim	14
2.1.4.3. Hipoksi ve Trofoblast İnvazyonu	16
2.1.4.4. Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi.....	17
2.1.4.5. Oksidatif Stres	18
2.1.4.7. İntravasküler Enflamasyon.....	20
2.1.4.8. Trombosit ve Trombin Aktivasyonu	20
2.1.4.9. Endotel Hücre Aktivasyonu ve/veya Disfonksiyonu	21
2.1.5. Preeklampside Anjiyogenez	22
2.1.5.1. Anjiyogenik Dengenin Özgüllüğü	23
2.2. Endotel Fonksiyonu ve Disfonksiyonu.....	23
2.2.1. Endotel Fonksiyonunun Gebelikteki Klinik Önemi.....	24
2.2.2. Preeklampside Endotel Disfonksiyonu	25
2.3. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi.....	27

2.3.1. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Dilation; FMD)	27
2.3.2. Biyokimyasal Parametreler	29
2.3.2.1. Adropin.....	29
2.3.2.2. Preptin	30
2.3.2.3. Ototaksin (ATX) ve Lizofosfatidik asit (LPA)	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Gereçler	34
3.2. Yöntemler	34
3.2.1. Olguların Seçimi ve Örneklerin Toplanması	34
3.2.2. Rutin Biyokimyasal Analizler	35
3.2.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametreler	36
3.2.3.1. Adropin Düzeyinin Ölçümü	36
3.2.3.2. Preptin Düzeyinin Ölçümü.....	38
3.2.3.3. Ototaksin Düzeyinin Ölçümü.....	39
3.2.3.4. Lizofosfatidik asit Düzeyinin Ölçümü	40
3.2.4. FMD Ölçümü	42
3.3. İstatistiksel Analizler.....	43
4. BULGULAR	44
4.1. Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular	44
4.2. Rutin Biyokimya Testleri	45
4.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Testler	48
4.3.1. Kontrol ve Preeklampsi Grubunda Adropin , Preptin, Ototaksin ve Lizofosfatidik asit Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
4.3.2. Kontrol ve Preeklampsi Grubunda Akım Aracılı Dilatasyon Değerlerinin Karşılaştırılması	50

4.4. Preeklampsinin Alt Gruplarına Göre Parametrelerin Değerlendirilmesi	50
4.4.1. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Gruplarının Değerlendirilmesi.....	50
4.4.2. Orta ve Ağır Preeklampsi Gruplarının Değerlendirilmesi	53
4.4.3. Akım Aracılı Dilatasyon Değerlerine Göre Grupların Karşılaştırılması	58
4.5. Korelasyon Analizleri.....	60
5. TARTIŞMA	64
6.KAYNAKLAR.....	69
7. ÖZGEÇMİŞ.....	88

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (American College of Obstetricians and Gynecologists)
ADMA	Asimetrik Dimetil Arginin
ATX	Ototaksin (Autotaxin)
AT1-AA	Anjiyotensin-1 Otoantikor
CRP	C-Reaktif Protein
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülopati
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
ED	Endotel Disfonksiyonu
ENHO	Enerji Homeostazıyla İlişkili Gen
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ET-1	Endotelin-1
ER	Endoplazmik Retikulum
FMD	Akım Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Dilation)
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HELLP	Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri, Düşük Trombosit (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet)

HIF-1 α	Hipoksiyle İndüklenen Faktör 1 alfa
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HO	Hem Oksijenaz
HRP	Bayır Turpu (Horseradish) Peroksidazı
HT	Hipertansiyon
IUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KIRs	Öldürücü Hücre İmmünglobülin Reseptörleri
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPA	Lizofosfatidik asit
NICE	Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (The National Institute for Health and Care Excellence)
NK	Natural Killer (Doğal Öldürücü)
NO	Nitrik Oksit
NTproCNP	Amino Terminal C Tipi Natriüretik Peptid
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör - 1
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PE	Preeklampsi
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
sFlt-1	Çözünür fms Benzeri Tirozin Kinaz-1
SKB	Sistolik Kan Basıncı

TX A2	Tromboksan A2
UPR	Katlanmamış Protein Yanıtı (Unfolded protein response)
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
BMI	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi

Şekil 2. A,B sağlıklı gebelerde normal trofoblast invazyonu

Şekil 3. Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu

Şekil 4. Preeklampsi patofizyolojisi

Şekil 5. Normal gebelikteki fizyolojik değişiklikler

Şekil 6. Preeklampsideki patolojik değişiklikler

Şekil 7. FMD uygulama protokolü ve olgu resmi

Şekil 8. Adropin amino asit dizisi

Şekil 9. Preptin amino asit dizisi

Şekil 10. Ototaksin molekül yapısı

Şekil 11. ATX ile LPA'nın enzimatik reaksiyonu

Şekil 12. LPA molekül yapısı

Şekil 13. Kontrol ve preeklampsi grubunda adropin, preptin, ototaksin ve lizofosfatidik asit düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 14. Kontrol ve preeklampside FMD düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 15. Kontrol, erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi grubunun ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 16. Erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubunun adropin, preptin düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 17. Erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubunun FMD düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 18. Orta preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 19. Adropin düzeylerinin kontrol, orta preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarıyla karşılaştırılması

Şekil 20. Orta preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun FMD düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 21. Endotel fonksiyonuna göre adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 22. Korelasyon grafikleri

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri

Tablo 2. Preeklampsi risk faktörleri

Tablo 3. Preeklampsinin komplikasyonları

Tablo 4. Kontrol ve preeklampsi grubunun demografik özellikleri

Tablo 5a. Kontrol ve preeklampsi grubunun biyokimya testleri

Tablo 5b. Kontrol ve preeklampsi gruplarının rutin biyokimya analizleri

Tablo 6. Kontrol ve preeklampsi grubunun hemogram parametreleri

Tablo 7. Kontrol ve preeklampsi grubunda adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi ile kontrol grubunun biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Erken başlangıçlı preeklampsi ile geç başlangıçlı preeklampsi grubunun adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Orta preeklampsi, ağır preeklampsi grubunun biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Kontrol, orta ve ağır preeklampsi gruplarının biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Orta ve ağır preeklampsi gruplarının adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Endotel fonksiyonuna göre ayrılan kontrol ve preeklampsi gruplarında adropin, preptin, ototaksin, LPA ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 14. Endotel fonksiyonuna göre adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Endotel fonksiyonuna göre biyokimya testleri

Tablo 16. Ölçümü yapılan parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

ÖZET

Amaç: Preeklampsi, gebelerde çok ciddi maternal ve fetal sorunlara yol açabilen bir hastalıktır. Preeklampside fetal gelişme geriliği, erken plasental ayrışma gibi birçok komplikasyon görülebilmektedir. Hastalığı, erken bugular ortaya çıkmadan tespit edebilecek bir tarama testine ihtiyaç duyulmaktadır. Endotel disfonksiyonu, patogeneizde anahtar rolü oynamaktadır. Literatürde adropin, preptin, ATX ve LPA moleküllerinin endotel disfonksiyonunun eşlik ettiği patolojilerle ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda preeklampside endotel fonksiyonun değerlendirilmesi ile birlikte bu moleküllerin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: ACOG 2013 kriterlerine göre tanı konan 42 preeklampsi hasta ile 42 sağlıklı gebe çalışmaya alındı. Tüm bireylerde kan basıncı, boy, kilo ölçümleri yapıldı. Rutin biyokimyasal parametreler için alınan örnekler aynı gün içinde çalışıldı. Diğer analizler için alınan venöz kanlar ise santrifüj edildikten sonra -80 °C’de tayin zamanına kadar saklandı. Endotel disfonksiyonu ile ilgili olan moleküller adropin, preptin, ATX ve LPA “ELISA” yöntemiyle çalışıldı. Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için brakial arterin akım aracılı dilatasyonu (FMD) ölçümü yapıldı.

Bulgular: Preeklampsi (PE) grubundaki olguların BUN, kreatinin, ürik asit, trigliserid, AST, ALT, ALP, WBC, SKB ve DKB değerleri kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; total protein, albümin, Na⁺ ve trombosit değerleri anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0.005$). Endotel fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla çalışılan adropin değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.031$). Kontrol grubu ile preeklampsi grubu karşılaştırıldığında FMD (%) değeri preeklampside anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Erken başlangıçlı PE’de (<34 hafta), geç başlangıçlı PE’ye göre ATX ve LPA değerleri anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Orta şiddetli PE’de ise ağır şiddetli PE’ye göre adropin düzeyleri anlamlı düşük bulunurken; kontrol adropin değerleri iki gruba göre de anlamlı yüksek bulundu ($p=0.03$). Endotel disfonksiyonu olan gebelerde adropin değerleri endotel disfonksiyonu olmayan gebelere göre anlamlı düzeyde düşük; ATX ve LPA düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Serum adropin düzeylerinin PE’de sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı olarak düşük bulunması, adropin ölçümlerinin PE tanısında önemli bir laboratuvar yöntemi olabileceğini

düşündürmektedir. Serum adropin düzeyleri, endotel disfonksiyonu varlığını radyolojik olarak gösteren FMD yöntemini doğrulamakta ve onunla pozitif bağlantılı olarak serum düzeyleri azalmaktadır. Bu bulgumuz, adropinin klinikte ED ile seyreden hastalıkların takibinde de yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Keza ATX düzeyleri, erken başlangıçlı PE’de kontrole ve geç başlangıçlı PE’ye göre anlamlı olarak düşük saptandı. Erken başlangıçlı PE’de plasenta kaynaklı patoloji ve trofoblast oluşumundaki yetersizlik düşünülünce, ATX sentezindeki azalmanın plasental fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olasıdır.

SUMMARY

Objective: Preeclampsia is a disease that can cause serious maternal and fetal problems in pregnant women. Many complications such as fetal growth retardation and early placental dissociation may be relevant in preeclampsia. A screening test is needed to detect the disease before early symptoms appear. Endothelial dysfunction plays a key role in the pathogenesis of the disease. Previous studies have indicated that bioactive molecules such as adropine, preptin, autotaxin and lysophosphatidic acid might take a part in the mechanisms of pathologies accompanied by endothelial dysfunction. In this study, we aimed to evaluate the possible role of these molecules in preeclampsia and their relation with endothelial dysfunction.

Materials and Methods: 42 preeclampsia patients and 42 healthy pregnant women diagnosed according to the ACOG 2013 criteria were included in the study. Blood pressure, height and weight were measured in all individuals. Sera were collected from each patient. Routine biochemical parameters were studied on the same day, and aliquotes of samples were stored at -80°C for further analyses. Adropine, preptin, ATX and LPA measurements were carried on by the “ELISA” method. Flow-mediated dilation of the brachial artery (FMD) was measured by ultrasonography to evaluate the endothelial function.

Results: While the BUN, creatinine, uric acid, triglyceride, AST, ALT, ALP, WBC, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) values of the preeclampsia (PE) group were significantly higher than the control; total protein, albumin, Na⁺ and platelet values were significantly low (p <0.005). The mean adropin values were significantly lower in the patient group compared to the control group (p= 0.031). When the control group and the preeclampsia group were compared with regard to their FMD %, it was found to be

significantly lower in preeclampsia patients ($p < 0.001$). In the early-onset PE (< 34 weeks), ATX and LPA values were significantly lower than late-onset PE ($p < 0.001$). Adropin levels were found to be significantly lower in moderate PE than that in severe PE. while in control patients, they were significantly higher than the patients in both PE groups ($p = 0.03$). Circulating adropin levels were closely related to the FMD %; and women with endothelial dysfunction had significantly lower adropin levels than their counterparts free of ED. ATX and LPA levels were significantly high in patients with ED.

Conclusion: Significantly lower serum adropin levels in PE and in the group with endothelial dysfunction compared to the corresponding controls suggests that adropine may be helpful for an early detection of PE in the future. The close association between adropin levels and FMD test implies that adropin measurements might be a tool for diagnosing and follow-up of the disorders related to ED. Also, ATX levels were found to be significantly lower in the early-onset PE compared to control and late-onset PE. Considering the placental pathology and inadequate formation of trophoblasts in early-onset PE, the decrease in ATX synthesis is likely to be related to placental dysfunction.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsia, gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon ve proteinüri ile ortaya çıkan bir gebelik komplikasyonudur (1,2,3). Gebeliklerin % 5-8'ini etkileyerek yılda 50.000'den fazla ölüme yol açmaktadır (4). Çoğunlukla erken doğum ve fetal ölümlerle sonuçlanan preeklampsia, gebelikte klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit edilememektedir (5,6,7,8).

Preeklampside klinik bulgular, başlangıç evresindeki karaciğer yetersizliği, nörolojik bozukluklar, azalmış glomerül filtrasyon hızı ve proteinüridir (9,10). Başlıca komplikasyonların ise akciğer ödemi, eklampsia, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve HELLP Sendromu (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombositler) olduğu bildirilmiştir (11). Preeklampsia öyküsü olan kadınlarda sonraki yıllarda görülen komplikasyonlar araştırılmış; kalıcı hipertansiyon, inme ve iskemik kalp hastalığı riskinin arttığı bildirilmiştir (7,12). Preeklampsinin klinik bulgularından endotel disfonksiyonunun sorumlu olduğu ve pro-anjiyogenik faktörler ile anti-anjiyogenik faktörler arasındaki oranın bozulmasının endotel disfonksiyonuna yol açtığı bildirilmiştir (13,14).

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde brakiyal arterin akım aracılı vazodilatasyonu (FMD) yaygın olarak kullanılmaktadır. Vasküler endotel, kan akımı ve kayma gerilmesi (shear stres) artışı ile dilate olur. FMD'nin temelini oluşturan bu olay, endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla oluşan nitrik oksit (NO) tarafından gerçekleştirilir (15). FMD yöntemi ile eNOS aktivitesi dolaylı yoldan gözlemlenmiş olur.

Radyolojik bir yöntem olan FMD'nin yanı sıra serumda bulunan bazı biyokimyasal parametrelerin de endotel fonksiyonu göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda adropin, preptin ve ototaksin (ATX) adıyla bilinen peptidlerin hipertansiyon ile bağlantılarının saptanması bu görüşe kaynak oluşturmıştır (16,17,18). Ancak endotel disfonksiyonunun belirteci olarak değerlendirilmeleri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Adropin, 76 amino asit içeren, lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerinden enerji homeostazında rol oynayan bir peptid olarak tanımlanmıştır. Karaciğer, beyin, pankreas, kalp, kas ve böbrek dokularında sentezlendiği gösterilmiştir (19). Adropin, *enerji homeostazıyla ilişkili gen* (ENHO) tarafından kodlanır. İlk defa 2008 yılında fare beyni ve karaciğerinde tanımlanmıştır. İlk insan çalışmalarında kan adropin düzeyinin kalp yetersizliği

şiddetiyle orantılı olarak arttığını bildirmiş, daha sonraki çalışmalarda, aynı farelerdeki gibi, düşük adropin düzeyi ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (17). Gestasyonel diyabet (GDM), esansiyel hipertansiyon hastaları ve obez çocuklarda kandaki düşük adropin düzeyleri adropinin insülin direnci ve hipertansiyon ile bağıntılı olabileceğini düşündürmektedir (20).

Enerji homeostazından sorumlu diğer bir peptid olan **preptin**, pankreas beta hücrelerinden glikoza cevap olarak insülin ile birlikte salgılanır. Önceki çalışmalarda preptinin obezite, polikistik over sendromu (PCOS), gestasyonel diyabet (GDM) gibi patolojilerle ilişkili olduğu, bunların yanı sıra diyastolik kan basıncı ile arasında pozitif bağıntı bulunduğu bildirilmiştir (21,22,23,24).

Ototaksin (ATX), lizofosfolipaz D aktivitesine sahip bir peptiddir, lizofosfatidik asit (LPA) oluşumuna katılır (25). LPA nöronal gelişim, anjiyogenez, immün regülasyon ve tümör gelişimi gibi çeşitli biyolojik fonksiyonları bulunan bir medyatördür. ATX ve ürünü LPA, vasküler gelişimde önemli bir role sahiptir. ATX, başlıca trofoblastlardan salındığı için düşük düzeylerinin gebelikte görülen hipertansiyon ve preeklampsia ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca ATX düzeylerinin gebelik haftasıyla arttığı bildirilmiştir (26). Yapılan araştırmalar, preeklampsia nedenleri arasında birçok faktörün bulunduğunu göstermektedir (1,5,11). Ancak hastalığın öngörülmesi ve klinik seyrinin kontrolü henüz başarılı değildir. Kadınlarda gerek gebelik dönemini gerekse sonraki yaşam kalitesini etkileyen bu hastalığın tanı ve tedavisinde güçlü araçlara ihtiyaç vardır (9).

Çalışmamızın amacı, hipertansiyonla ilişkili bazı biyokimyasal parametrelerin (adropin, preptin, ATX ve LPA) preeklampsia olgularındaki değişimini incelemek, endotel disfonksiyonunun erken tanısındaki önemini ve endotel fonksiyonunun radyolojik ölçümü olan FMD testi ile bağıntısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Preeklampsi

2.1.1. Tanım ve Etiyoloji

Preeklampsi gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile belirlenen, etiyolojisi bilinmeyen ve insan türüne özgü olan bir hastalıktır (27). 24 saatte üriner protein atılımı >300 mg, idrarda protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 , rastgele alınan bir idrar örneğinde en az 1 + (dipstik) protein bulunması proteinüri olarak tanımlanır (11,28). Hipertansiyon, dinlenme durumunda ve 4 saat ara ile ölçülen sistolik kan basıncının ≥ 140 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mm Hg olmasıdır.

Gelişmiş ülkelerde gebelikte hipertansiyon görülme sıklığı % 8-15'tir. Gebelik Ulusal Hipertansiyon Eğitim Programı ve Gebelerde Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubunun önerilerine göre gebelik hipertansiyonu 4 sınıfa ayrılır (29).

- 1- Preeklampsi ve eklampsi sendromu
- 2- Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi sendromu
- 3- Kronik hipertansiyon
- 4- Gestasyonel hipertansiyon

Endotel disfonksiyonu, klinik bulgu olarak görülen hipertansiyon ve proteinüri başta olmak üzere, tüm sistemleri ilgilendiren kompleks bir sendromdur (30). Etiyolojisi henüz açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, preeklampside rol oynayan mekanizmaları plasentanın başlattığı bilinmektedir (31). Birinci trimesterde, hatalı maternal arter biçimlenmesi plasental iskemiye yol açmak suretiyle preeklampsinin patofizyolojisinde ilk basamağı oluşturur (2). Plasentadan salınan faktörler maternal dolaşıma geçerek endotel disfonksiyonuna ve bundan kaynaklanan karakteristik klinik bulgulara yol açar (5).

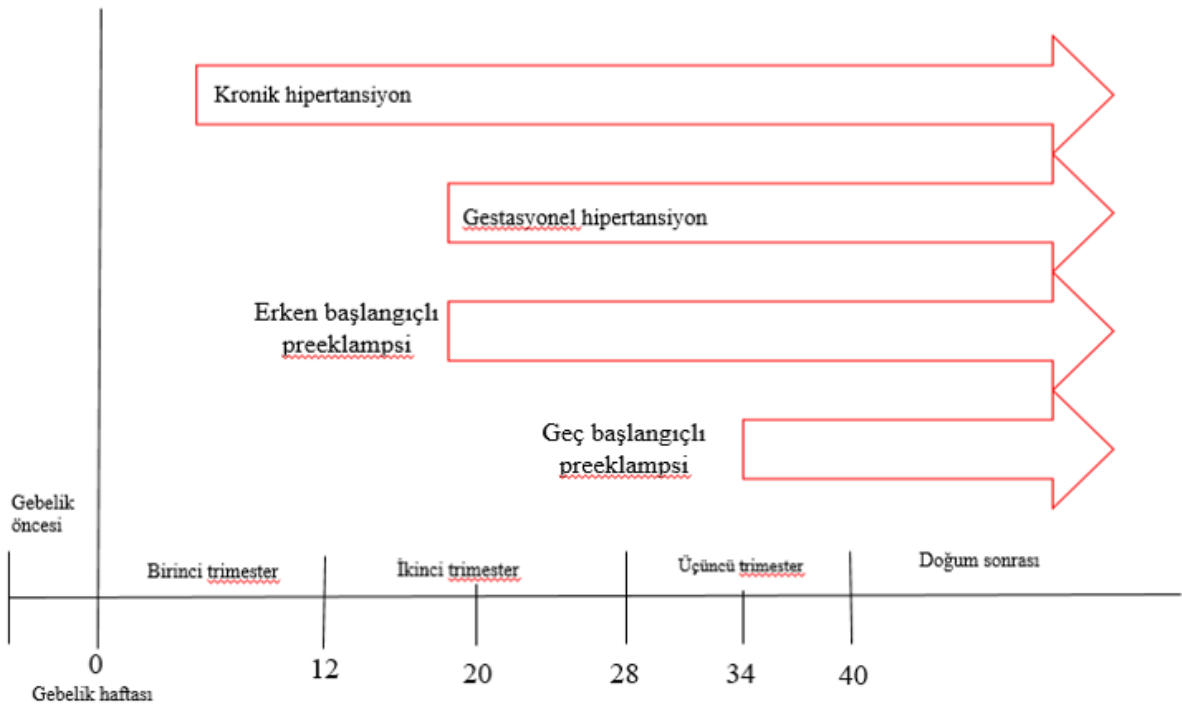
Preeklampsi tanısı “ American College of Obstetricians and Gynecologist ”(ACOG) tarafından 2013 yılında yeniden düzenlenmiş ve zorunlu kriterler arasından proteinüri kaldırılmıştır. Yine aynı yıl, ağır preeklampsi kriterlerinden masif proteinüri (5 gr/ 24 saat) ve fetal büyüme kısıtlılığı kaldırılmış, Tablo 1’ deki bulgulardan herhangi biri ağır preeklampsi tanısı için yeterli görülmüştür.

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri (6)

Daha önce normotansif olan hastada 20. gebelik haftasından sonra arteriyel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 140/90 mm Hg ve üzerinde ölçülmesi
Sistolik kan basıncı ≥ 160 mm Hg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg ise birkaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yeterlidir.
Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg veya protein (mg/dL)/ kreatinin (mg/dL) oranı ≥ 0.3 veya dipstick 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 olması veya iki kat yükselmesi
Trombositopeni ($< 100.000\text{mm}^3$)
Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi
Pulmoner ödem
Serebral veya görsel bozukluklar

Son yayınlarda preeklampsi, klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 1). Preeklampside asıl olan patolojik bozukluk gebeliğin başlangıcından beri mevcuttur. Bulgular ise gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Klinik bulgular ne kadar erken ortaya çıkarsa klinik tablo o kadar ağırlaşır. Sonuç olarak da maternal ve fetal stres ortaya çıkar; buna bağlı olarak gerek anne gerekse fetus için mortalite riski artar (2,7).

Literatürdeki veriler ve patofizyolojileri dikkate alındığında erken ve geç preeklampsinin etiolojisinde farklılık olduğu görülmektedir. Erken gebelik haftalarında klinik bulgu veren preeklampsi, plasental oluşum aşamasındaki bozukluk sonucunda ortaya çıkar. Gebeliğin ileri haftalarında klinik bulgu veren preeklampsi ise plasental vasküler yapı sağlıklı olduğu halde daha çok maternal sağlık sorunları nedeniyle ortaya çıkmaktadır (32,33,34).



Şekil 1. Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi (2)

2.1.2.Risk Faktörleri

Preeklampsinin erken tanısı ve mümkünse önlenmesi en etkin yönetim şeklidir. Bu nedenle risk faktörlerin belirlenmesi ve vakaların bu yönden değerlendirilmesi önemlidir. Preeklampsiye yol açabilecek birçok durum ve risk faktörü Tablo 2’de görülmektedir. Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı (KBH) veya insülin-bağımlı diyabet hastalığı olan ya da önceki gebeliklerinde erken başlangıçlı (early-onset) preeklampsi geçirmiş kadınlar yüksek riskli gruptadır (35,36). “The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)” adlı kuruluş, yüksek riskli kadınlar için gebeliğin 13. haftasından 36. haftasına kadar düşük doz aspirin kullanımını önermektedir. Orta ve yüksek riskli kadınlarda düşük doz aspirin tedavisinin yararlı olduğu ve preeklampsi insidansını yaklaşık %15 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (37). Preeklampsi, ilk gebeliklerde daha yaygın görülür. Takip eden gebelikler arasındaki süre arttıkça preeklampsi görülme riski de artar. 40 yaş üstü olmak, preeklampsi öyküsü, gebelik öncesi obezite varlığı, yumurta ve embriyo bağışi ve inseminasyonla gebe kalmak risk faktörleri arasındadır (38).n Preeklampsinin kendisi, ileride meydana gelebilecek erken ve geç komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. Preeklampsi Sendromu’na nöbet (eklampsi), akciğer ödemi, oligohidroamnios, fetal büyüme geriliği eşlik edebilir (36). Preeklampsi geçirmiş olan kadınlarda sonraki yıllarda hipertansiyon riskinin 3.7, koroner kalp hastalığı riskinin 2.2 ve inme riskinin 1.8 kat artmış olduğu bildirilmiştir (12).

Tablo 2. Preeklampsi risk faktörleri (35)

Risk faktörü	RR (95% CI)
Antifosfolipit sendrom	9.72 (4.34–21.75)
Görece PE riski	7.19 (5.85–8.83)
Önceki gebelikte PE öyküsü	7.19 (5.85–8.83)
İnsülin bağımlı DM	3.56 (2.54–4.99)
Çoklu gebelik	2.93 (2.04–4.21)
Nuliparite	2.91 (1.28–6.61)
Ailede PE öyküsü	2.90 (1.70–4.93)
Obezite	2.47 (1.66–3.67)
40 >	1.96 (1.34–2.87)
Önceden olan hipertansiyon	1.38 (1.01–1.87)

Kısaltmalar: CI, güven aralığı; RR, rölatif risk (28)

2.1.3. Komplikasyonlar

Preeklampsi, vakaların çoğunda hafif seyirlidir (39). Fakat çok hızlı bir şekilde, birkaç gün içinde hafiften ağıra, hatta eklampsiye kadar ilerlediği olgular vardır. Fetus için de preeklampsi ve eklampsi ciddi problemlere yol açabilir. Preeklampsi vakalarında böbrek, karaciğer, beyin gibi organların zarar görme riski yüksektir. Ayrıca plasenta da etkilenebilir. Erken doğum, plasenta dekolmanı, fetal ölüm plasentanın en ağır komplikasyonlarıdır. Bazı vakalarda felç ve organ yetersizlikleri görülebilir. Ciddi vakalarda eklampsiyle birlikte bilinç kaybı, görme ve konuşma bozuklukları ile nöbetler gelişir (40). Böyle durumlarda zorunlu olarak doğuma gidilmelidir. Aksi halde bebek ve anne ölümüyle sonuçlanır. Gelişmiş ülkelerin çoğunda preeklampsi tedavi edilmekle birlikte halen dünya genelinde obstetrik olarak başlıca ölüm nedenleri arasındadır (Tablo 3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışmasına göre, preeklampsi ve eklampsi, anne ölümlerinin %14'ünden (yılda yaklaşık 50.000-75.000 kadın) sorumludur (29).

Komplike olmayan preeklampside, doğumdan itibaren 6 hafta içinde annenin tansiyonunun normal değerlere dönmesi beklenir. Preeklampsi sonrasında böbrek ve karaciğer gibi organlarda kalıcı hasar olabilir, akciğerde ödem gözlenebilir. Doğumu takip eden günlerde de eklampsi ve nöbet geçirme riski yüksektir. Preeklampsi doğumdan sonra 48 saat - 6 hafta arasında gelişirse postpartum preeklampsi denir (6). Postpartum preeklampsi, gebeliği süresince preeklampsi gelişmeyen kadınlarda da ortaya çıkabilir (41). Doğumdan sonra 72 saat içinde nöbet geçiren bir kadında postpartum eklampsi olasılığı düşünülmelidir.

Postpartum preeklampsi ve eklampsinin tanı ve tedavisi önemlidir. Çünkü komplikasyonları gebelikte gelişenden daha ağırdır. Tedavi edilmediği takdirde hızla ilerleyerek annede felç ve ölüme yol açabilir (42).

Tablo 3. Preeklampsinin komplikasyonları (37)

Fetal Komplikasyonlar
Fetal gelişme geriliği
Perinatal ölüm (plasenta dekolmanına bağlı)
Prematüre doğum
Oligohidroamnios
Fetal asfiksi
Maternal Komplikasyonlar
Akut böbrek yetersizliği
Akut karaciğer yetersizliği
Karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü
Konvülsiyonlar
Kalp yetersizliği
Pulmoner ödem
Serebral ödem
İntrakraniyel kanama
Körlük
Plasenta dekolmanı (ayrışması)
DİK (Dissemine İntravasküler Koagülopati)
HELLP Sendromu

2.1.3.1. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsiye tonik-klonik tipte nöbetlerin eklenmesiyle ortaya çıkan ağır bir tablodur. Bazen eklampsi vakası, öncesinde preeklampsi yokken gelişebilir. Bazı vakalarda da postpartum dönemde ortaya çıkabilir (27).

Konvülsiyonlar grand mal tarzında ve doğum öncesi, doğumda veya doğum sonrası olabilir. Doğumdan 48 saat sonra ve nulliplarlarda daha sık görülürken, postpartum 10. güne kadar da bulgu verebilir (43).

Eklampsi görülme sıklığının %1.12 olduğu bir merkezde, vakaların %71.8'i primigravida olduğu, %21.8'inde de antenatal komplikasyonların meydana geldiği tespit edilmiştir. Eklampsi olgularının %23.6'sında intrauterin fetal ölüm (IUMF), %11.8'inde intrauterin gelişme geriliği (IUGR) tespit edilmiştir. Vakaların %44.9'u acil sezaryene alınmış, %3.8'inde postpartum kanama gelişmiştir (44).

2.1.3.2. HELLP Sendromu

Preeklampsinin bir formu olan HELLP, hemoliz, karaciğer enzim düzeylerinde artış ve trombositopeni ile seyreden, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir sendromdur (34,45). Mikroanjiopatik hemolitik anemi ile seyreden hemoliz, eritrositlerin küçük damarlardan geçerken uğradığı hasarın göstergesidir. Karaciğerde fibrin birikimiyle perfüzyon bozukluğu sonucu görülen fokal ve periportal sinüzoidal hücre nekrozu enzim düzeylerinin yükselmesine yol açar. Trombositopeni, intravasküler trombosit yıkımı ve trombosit aktivasyonundan ileri gelmektedir. HELLP vakalarının %30'unda klinik tablo, doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde ortaya çıkar (10). Trombositopeni, en sık rastlanan bulgudur. Olguların %20-25'i normotansif gebelerden oluştuğu için erken tanıda trombositopeni uyarıcıdır. HELLP komplikasyonları arasında akut renal yetersizlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematoma ve rüptürü, plasenta dekolmanı yer almaktadır (46).

HELLP Sendromu kriterleri Tennessee Sınıflaması'na göre dört parametre içermektedir (10):

- 1- Düşük trombosit ($< 100.000 \text{ mm}^3$)
- 2- Hemoliz, anormal periferik yayma LDH $>600 \text{ IU/L}$
- 3- AST ve / veya ALT $>70 \text{ IU/L}$
- 4- Bilirubin $>1.2 \text{ mg/ dL}$

2.1.4. Preeklampsia Patofizyolojisi

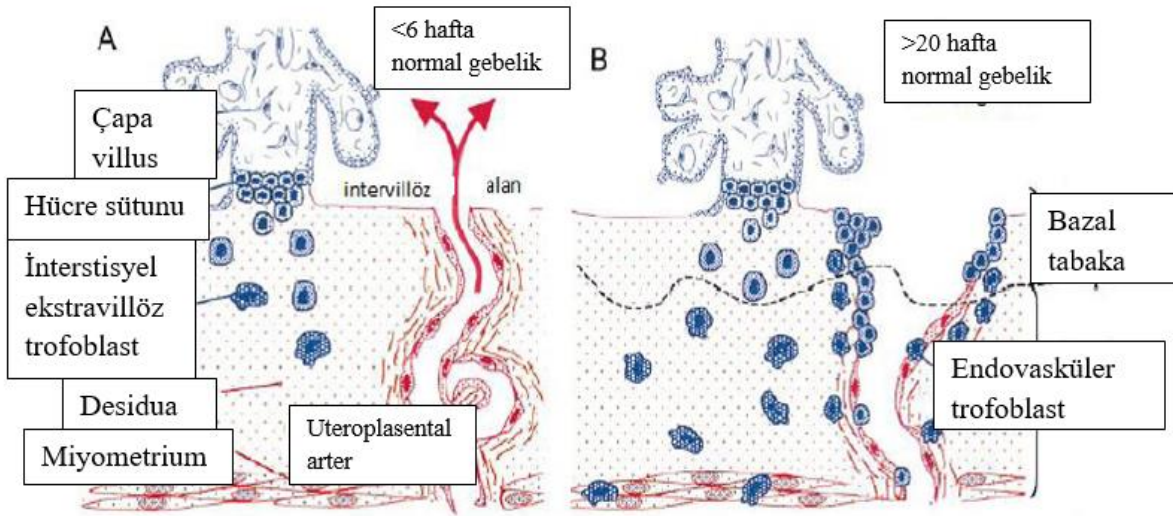
2.1.4.1. Plasental İskemi

Preeklampside temel hipotez, plasental iskemiden kaynaklanan çeşitli faktörlerin maternal dolaşıma geçerek klinik bulguları ortaya çıkarmasıdır. Eklampsia hastalarında plasental enfarktüslerin yaygın olması bu kavramı desteklemektedir. 1914'te araştırmacılar, plasental enfarktüslerin plasentaya geçen maternal kan ile etkileşiminde olduğunu ve nekrotik plasenta ürünlerinin direkt olarak intervillöz boşluğa, oradan da maternal dolaşıma geçtiğini öne sürdüler. Placenta ekstraktları kobaylara verildiğinde hepatik ve renal lezyonlarla eklampsili gebelerde görülen konvülsiyonlara benzer nöbetler gözlemlendi (47). 1940 yılında gebe köpeklerde yapılan bir çalışmada, abdominal aorta kelepçelenerek uteroplazental perfüzyon %50 azaltılmış, maternal tansiyonun yükseldiği ve kelepçe açıldığında eski haline döndüğü görülmüştür. Gebe olmayan köpeklerde ise bir değişiklik gözlenmemiştir. Gebe uterusun çıkarılmasından sonra abdominal aort kelepçelenmesiyle hipertansiyon gözlenmemesi, bu hipertansif yanıtın uteroplazental dolaşımdan kaynaklandığını desteklemektedir (48). Daha sonraki çalışmalarda da preeklampsili gebelerde uteroplazental kan akımının azaldığı gösterilmiştir (49).

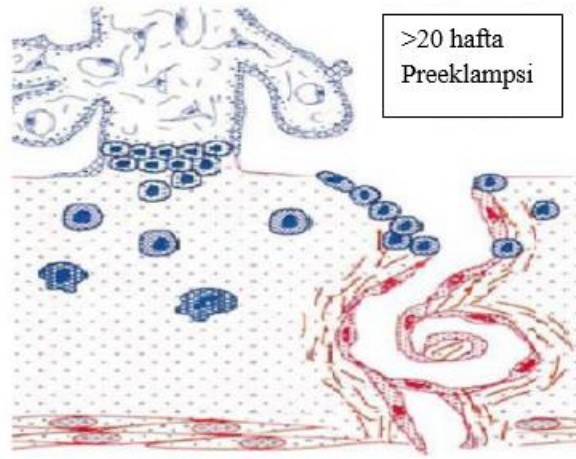
2.1.4.2. Spiral Arterlerde Değişim

Normal gebelik sırasında, plasental intervillöz alanının perfüzyonunu sağlamak ve fetal büyümeyi desteklemek için uterusun kan akımı artar. Kan akımı artışı, uterusun spiral arterlerinin fizyolojik transformasyonu ile sağlanır. Bu işlemle trofoblastlar arter duvarını geçip mediyayı tahrip ederek spiral arterlerin çapını genişletir ve plasentanın perfüzyonunu artırır (Şekil 2)(50). Preeklampside ise spiral arterin miyometriyal segmenti ikinci trimesterde fizyolojik transformasyona uğramaz. Ayrıca arter lümenindeki lipid yüklü makrofajların varlığı, fibrinoid nekroz ve mononükleer perivasküler infiltrat ile karakterize aterosklerotik lezyonlar çeşitli mekanizmalarla oluşur. Fetal dokunun yol açtığı immünolojik reaksiyon, hatalı transforme olmuş spiral arterlerdeki 'kayma akışı stresi' (shear stress) ve maternal nedenlere bağlı sistemik enflamatuar yanıt başlıca patofizyolojik mekanizmaları oluşturur (52). Ateroskleroz, üçüncü trimesterde plasentaya kan akışını daha da engelleyebilir. Bununla birlikte, spiral arterlerin fizyolojik transformasyonunun yokluğu, sadece preeklampsie özgü olmayıp spontan abortus, intrauterin gelişme geriliği, fetal ölüm de dâhil olmak üzere diğer obstetrik sendromlarda da gözlemlenmektedir (7). Normal gebelikte, trofoblast hücreleri sadece desiduaaya değil,

miyometriyumun üçte birine de yayılır. Trofoblastların işgali spiral arterlerin transformasyonundan da sorumludur. Yüzeysel yayılma eksik transformasyona, o da preeklampsiye yol açabilir (Şekil 3)(53). Trofoblast anormallikleri dışında, kayma gerilimi stresinin endotel üzerine etkisi, spiral arterlerin yeniden şekillenmesini (remodelling) bozar. Uterus arterinin çapı (özellikle spiral arterlere doğru ilerleyen dallarının proksimal kısmı), muhtemelen yüksek östrojen düzeyinin vazodilatatör etkisiyle, plasantasyonun başlamasından önce artar (54). Uterus arterlerindeki kan akışı, hamileliğin ilk birkaç haftasında da değişir ve hemokoryonik plasantasyon, spiral arterleri düşük hızlı, yüksek akışlı bir odaya dönüştürür (50). Azalan aşağı akış direnci, afferentte kan akış hızını hızlandırır ve arter duvarındaki kayma gerilimini artırır. Kayma gerilmesindeki artış sonucu, endotelde nitrik oksit üretimi artar, bu da uterus damarında direnci azaltan vazodilatasyona neden olur ve ardından arter duvarındaki kayma gerilimini normalleştirir (55).



Şekil 2. A,B sağlıklı gebelerde normal trofoblast invazyonu (56)



Şekil 3. Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu (56)

2.1.4.3. Hipoksi ve Trofoblast İnvazyonu

İmplantasyonla birlikte endometriyal bezlerin salgısı başlar ve bununla histiotrofik beslenme gerçekleşir (57). İmplantasyonun erken safhasında gestasyonel kese düşük oksijenli ortamdadır. Bu durum trofoblastların proliferasyonu için gereklidir. Trofoblastlar, desidua içindeki spiral arterlerin uçlarını tıkar ve blastosisti maternal dokulara tutturur. Trofoblastlar bir araya gelerek boşluklu lakünaları oluşturur. Spiral arterlerin intervillöz boşluğa açılmasıyla histiyotrofik beslenme hematotrofik tipe döner. Kanın intervillöz boşluğa geçmesiyle ortamda artan oksijen, oksidatif stres yaratarak trofoblastların proliferatif fenotipten invazif fenotipe farklılaşmasını sağlar. Farklılaşmış trofoblastlar desiduada ilerleyerek yüzeyel miyometriyuma ulaşır. Böylelikle spiral arterlerin fizyolojik dönüşümü kolaylaşır (58). Bu nedenle ilk plasantasyon aşaması görece olarak hipoksik koşullarda gerçekleşir (59). Gerçekten de, hücresel oksijen eksikliğinin bir belirtici olan *hipoksi ile indüklenebilir faktör* (HIF-1 α), trofoblastlarda yüksek seviyelerdedir. Fakat hipoksi sürekli olursa trofoblastların farklılaşması gerçekleşemez (60). Hipoksi, implantasyon bozukluklarına yatkın bir ortam sağlamaktadır. HIF-1 α ve HIF-2 α ekspresyonunun preeklampsili kadınların plasentalarında arttığı gösterilmiştir (61). Farelerde HIF-1 α 'nın aşırı ekspresyonu hipertansiyon, proteinüri ve fetal büyüme geriliğine yol açar (62). HIF-1 α 'nın inhibitörü olan 2-metoksiöstradiol, katekol-o-metil transferaz (COMT) aktivitesi ile östradiolden oluşur. Aynı zamanda 2-metoksiöstradiol *çözünür vasküler endotelial büyüme faktör reseptör 1*(sVEGFR-1) sentezini baskılamak suretiyle güçlü bir antianjiogenik faktör olarak davranır. Preeklampsili kadınlarda plasental COMT ekspresyonunun ve 2-metoksiöstradiol

düzeylerinin düşük olduğu yayınlanmıştır (63). Fakat bu bulgular sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir (34,64). Ancak HIF-1 α ekspresyonunun sadece hipoksi ile değil başka faktörlerle de artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çeşitli sitokinler, vazoaaktif peptitler, serbest oksijen radikalleri de HIF-1 α ekspresyonunu indükler (65).

Düzenli menstrüasyon, desiduanın plasenta oluşmadan önceki yapısının vaskülarizasyona elverişli olmasını sağlar. 20 yaşından önce preeklampsi görülme sıklığının artması desidual dokunun olgunlaşmamasıyla açıklanabilir. Hatalı plasentasyonda desidua ve trofoblastlar ortaklaşa rol oynamaktadır (66).

İmplantasyonun yarattığı koşullarda fetal (paternal antijen taşıyan) ve maternal hücreler desiduada bir araya gelir. İmmün sistemin normal plasentasyondaki rolü bu yüzden çok önemlidir. Sağlıklı bir gebelik, maternal immün sistemin trofoblastı reddetmemesini gerektirir. Desiduada *doğal katil (NK) hücreler*, fetal trofoblasttaki *insan lökosit antijenleri (HLA-C)* ve *düzenleyici T hücreler* üzerindeki moleküller, maternal-fetal uyumun sağlanmasıyla ilişkilendirilmiştir (65,67).

Plasentasyonda, maternal-fetal immün tanıma, iki polimorfik gen sistemi tarafından belirlenir: HLA-C trofoblast molekülleri ve bunların konjuge reseptörleri, NK hücrelerin öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptörleri (KIRs). En az iki haplotip grup KIR (A ve B) ve iki HLA-C tipi (C1 ve C2) bilinmektedir. HLA-C2, KIR'lerle, HLA-C1'den daha güçlü etkileşime girer (65). Uterusun NK hücreleri, trofoblast işgalini indüklemek için kemokinler, anjiogenik faktörler ve sitokinler salgılar. Bu faktörler, HLA-C antijenlerinin stimulan KIR'lere (haplotip B) bağlanmasıyla artarken, haplotip A taşıyan KIR'lere bağlanmasıyla azalır. Bu nedenle HLA-C1 fetüslerini taşıyan KIR BB gebelerin, sağlıklı plasenta oluşturma şansı daha yüksektir. Bununla birlikte HLA-C2 fetüslerini taşıyan KIR AA gebelerde ise preeklampsi gelişme riski daha yüksek olabilir (68).

2.1.4.4. Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi

Dar spiral arterler, intervillöz alanda iskemi-reperfüzyon hasarı için zemin oluşturur. Bu hasar, post-translasyonel modifikasyonlardan sorumlu endoplazmik retikulumda stres oluşturur (41). Hipoksik koşullarda ER, protein katlama işlemini erteler. Buna katlanmamış protein yanıtı (unfolded protein response; UPR) denir (69). UPR, hücre proliferasyonunu engelleyip apoptoza neden olabilir (70). Ayrıca UPR aktivasyonu ile çeşitli sinyal yolları etkilenir (71). Trofoblast apoptozisi sonucunda maternal dolaşıma mikro- ve nano-partiküller

geçer. ER stresiyle birlikte gelişen bu olaylar, preeklamps ve intrauterin gelişme geriliğinde (IUGR) rol oynamaktadır (65).

2.1.4.5. Oksidatif Stres

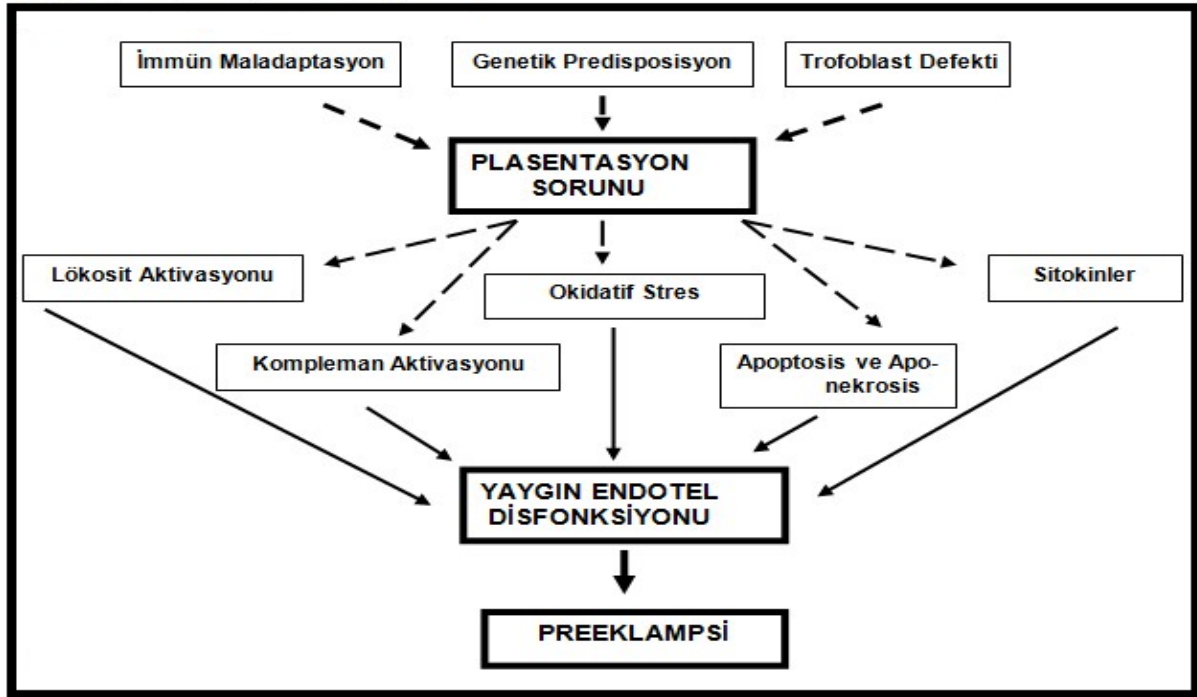
Yapılan birçok çalışma, preeklampside plasenta ve maternal kanda oksidatif stres ürünlerinde artma ve antioksidan aktivitede azalma olduğunu göstermektedir (72,73,74,75). Serbest radikaller sistemik dolaşıma geçerek yaygın endotel lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına yol açar (76). Yaygın endotel hasarı preeklampsinin klinik bulgularının sebebidir. Hasarlı endotel tabakası anjiotensin II, tromboksan A2 (TXA2), endotelinler gibi vazokonstriktör maddelere duyarlı, buna karşılık prostasiklin, nitrik oksit (NO) gibi vazodilatatörlere duyarsız hale gelir (77,78).

Bir çalışmada C ve E vitamini takviyesinin antioksidan etkiyle oksidatif stres ve preeklampsiyi azalttığı ileri sürülmüştür (79). Fakat başka bir çalışmada C ve E vitamininin bu etkisi desteklenmemiştir (80). Hatta bir çalışmada C ve E vitamini alınmasının fetal kayıp ve perinatal ölümden artışa yol açtığı gösterilmiştir (81).

Oksidatif stres, serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkar (82). Oksidatif stres sonucunda preeklamps patofizyolojisi ile direkt ilişkili olan proenflamatuar sitokinler, kemokinler ve trofoblast kalıntıları salınır (83). Preeklampsili gebelerdeki oksidatif stres, muhtemelen spiral arterin yetersiz transformasyonu sonucu aralıklı gelişen hipoksi ve reoksijenizasyona bağlı olmaktadır. Oluşan serbest radikal hasarının bulguları preeklampsili hastaların plazmalarında gözlenen protein karboksilasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA oksidasyonudur. Hipoksi veya iskemi-reperfüzyon hasarı gibi patolojik koşullar altında, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümünün artması, bozulan pürinlerden (ksantin ve hipoksantin gibi) ürik asit ve süperoksit üretimini artırır (65). Preeklampsili gebelerden elde edilen trofoblastlarda ksantin oksidaz ekspresyonu ve aktivitesi artmıştır (84). Ayrıca plasentanın antioksidan mekanizması, preeklampside süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz ekspresyonunun azalmasıyla bozulmaktadır (Şekil 4) (85).

İnsanlarda serbest radikallerin bir diğer önemli kaynağı da, eritrositlerin parçalanmasıyla günlük olarak üretilen bir oksidan molekül olan serbest hemdir. *Hem oksijenaz* (HO) aktivitesi ile yıkılan hem molekülünden sırasıyla biliverdin ve bilirubin oluşur. Biliverdin ve bilirubin güçlü antioksidan özelliklere sahiptir. Üç hem oksijenaz

izoformu tanımlanmıştır: HO-1 (indüklenebilir), HO-2 (konstrüktif) ve HO-3 (bilinmeyen fonksiyon) (86). Preeklampsili gebelerde, plasentanın peri-infarkt bölgelerinde HO-1 ve HO-2 mRNA ve protein ekspresyonu azalmıştır (87,88). 11 haftalık gebelerden elde edilen trofoblastların HO-1 ekspresyonu, preeklampsi gelişenlerde daha düşüktür (89). Süperoksit dismutaz ve katalazın mRNA ekspresyonu, preeklamptik gebelerin periferik kan örneklerinde sağlıklı gebe kadınlara göre daha düşüktür. Bu veriler preeklampsinin, plasentadaki ve muhtemelen periferik kandaki antioksidan enzimlerin eksikliği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (65). Yapılan prelinik çalışmalara göre HO-1 ekspresyonunun farmakolojik indüksiyonu (kobalt protoporfirin veya pravastatin ile) hipertansiyon, oksidatif stres gibi patolojileri ve hayvan deney modellerinde sVEGFR-1'in serum konsantrasyonlarını azaltabilir (90,91).



Şekil 4. Preeklampsii patofizyolojisi (92)

2.1.4.6. Anjiyotensin Tip-1 Reseptör Antikoru

Preeklampside anjiyotensin 1-otoantikor (AT1-AA) miktarları artmıştır. AT1-AA, AT1 reseptör uyarısı üzerinden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artışına yol açar. Artmış PAI-1, fibrinolitik sistemin aktivitesini baskılar. Böylelikle ateroskleroz,

tromboembolik hastalıklar ve inme riskini artırır. AT1-AA, NADPH-oksidazı uyarak vasküler düz kaslarda serbest radikallerin oluşmasına yol açar (93). AT1-AA'nın preeklampside vasküler düz kas hücrelerinden kalsiyum salınımına yol açtığı ve preeklampsideki vasküler değişikliklerin altında yatan potansiyel sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Son çalışmalarda AT1-AA'nın, serum çözülebilir fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1)'in seviyelerini artırarak endotelial migrasyonu yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre AT1-AA, preeklampside görülen vasküler disfonksiyonda önemli rol oynamaktadır (59,94). Hubel ve ark. (95) postpartum dönemde de AT1-AA düzeylerinin yüksek seyrettiğini, bunun da sFlt-1 yükselmesine ve VEGF azalmasına neden olarak uzun vadede kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığını göstermişlerdir.

Sigara kullanımının gebelerde fetal büyüme geriliği, erken plasental ayrılma ve preterm eyleme yol açtığı bilinmektedir. Ancak mekanizması bilinmemekle birlikte preeklampsisi riskini azalttığı ileri sürülmüştür (96).

2.1.4.7. İntravasküler Enflamasyon

Preeklampside granülosit ve makrofaj aktivasyonuna bağlı intravasküler enflamatuar yanıt oluşur. Maternal dolaşımda proenflamatuar sitokin düzeylerindeki artış bu olayı şiddetlendirir (97). Deneysel çalışmalar, hipertansiyon ve oksidatif stres gibi preeklampside görülen bazı durumların tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6), interlökin-17 (IL-17) uygulamasıyla ortaya çıkabileceğini göstermektedir (98,99). Her ne kadar preeklampside maternal bulgular, intravasküler enflamasyonla ilişkilendirilse de diğer obstetrik sendromlarda da (preterm eylem, IUGR, piyelonefrit vb.) hipertansiyon ve proteinüri olmadan intravasküler enflamasyon bulguları görülmektedir (100,101). Bu nedenle intravasküler enflamasyon preeklampsinin bir özelliği olmakla beraber, hastalık için yeterli sebep değildir. İntravasküler enflamasyondan, sinsityotrofoblastlardan salınan mikropartikül ve nanopartiküllerin yanı sıra endoplazmik retikulum (ER) ve oksidatif stresle, nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonu ile salınan proenflamatuar sitokin ve kemokinlerin etkisi sorumlu tutulmaktadır (65).

2.1.4.8. Trombosit ve Trombin Aktivasyonu

Preeklampsisi, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili trombositopeniye bağlı olabilir. Diğer taraftan, trombositopeni hipertansiyondan önce ortaya çıkabilir (102). Trombosit hacminin artışı ve ömrünün kısalması, maternal dolaşımda yüksek trombosit faktör 4 ve β -tromboglobülin düzeyleri, artmış tromboksan B2 üretimi preeklampsideki trombosit

aktivasyonunun göstergeleridir. Trombosit aktivasyonu ile oluşan trombin, mikrosirkülasyon yoluyla ulaştığı hedef organlarda pıhtı oluşturabilir (3).

Preeklampsinin tipik özelliği vazospazm ve trombosit tüketimi olduğundan, bu hastalığın prostasiklin eksikliğinden kaynaklanan bir endotel-trombosit anomalisi olduğu öne sürülmüştür. Prostatiklinin vazodilatör etkisi trombosit aktivasyonunu inhibe etmesinden kaynaklanır. Prostatiklin yıkım ürününün preeklampitik gebelerin serum ve idrarında azaldığı yayınlanmıştır (103). Preeklampside vazokonstriksiyonu ve trombosit agregasyonunu indükleyen tromboksan A2'nin prostasikline göre daha fazla sentezlendiği bildirilmiştir (104). Preeklampsideki vazokonstriksiyona ve artmış trombosit agregasyonuna NO eksikliği de katkıda bulunabilir (105). Deneysel olarak gebe sıçanlara uygulanan NO blokerlerinin (L-nitroarginin metil ester gibi NO sentaz inhibitörleri) sıçanlarda hipertansiyon, proteinüri, IUGR ve glomerüler hasara yol açtığı gözlenmiştir (106).

Preeklampsinin belirgin bir özelliği de koagülasyon kaskadının çözünür bileşenlerinin aktivasyonudur (107,108). Trombin oluşumunun artması, plasenta dekolmanı olan vakalarda dissemine intravasküler koagülopatiye (DİK) kadar ilerleyebilir. Aşırı trombin üretimi, endotel disfonksiyonu, trombosit ve nötrofil aktivasyonu, monosit kemotaksisi, lenfosit proliferasyonu, IL-1 β ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlere cevaben aşırı doku faktörü oluşumu ile ilişkili olabilir. Trombin aktivasyonu, preeklampsinin kliniğinde önemli yeri olan çoklu organ sistemlerinde fibrin birikmesine de yol açabilir. Trombin üretimindeki artış trombin-antitrombin kompleksi, antitrombin III aktivitesi ölçümü ve trombin oluşturma testi ile değerlendirilebilir (109,110). Preeklampsisi ve/veya HELLP bazı hastalarda, benzer klinik bulgulardan dolayı (trombositopeni, endotel hasarı, hemoliz, kompleman aktivasyonu, trombin ve fibrinin beyin, böbrek, karaciğer arteriol ve kapillerinde birikmesi) trombotik mikroanjiyopati benzeri bir sendrom olarak düşünülebilir (111).

2.1.4.9. Endotel Hücre Aktivasyonu ve/veya Disfonksiyonu

Endotel hücre aktivasyonu ve/veya disfonksiyonunun preeklampsisi patogenezinin merkezinde rol aldığı öne sürülmüştür (112). Çalışmalarda E-selektin ve vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) protein düzeylerinin preeklampsili hastalarda sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (67). Fakat E-selektin düzeyleri sadece preeklampside değil, IUGR olan gebelerde de yüksek seviyelerde gözlenmektedir (113). Endotel hücre aktivasyonu ve/veya disfonksiyonunun intravasküler enflamasyondan sonra

gelişeceği varsayılmaktadır. Preeklampside görülen endotel disfonksiyonunun şiddeti hastaya göre değişmektedir. Bu durum enflamasyon derecesine ve maternal immün sistemin işleyiş şekline bağlı olarak farklılık gösterebilir (67).

2.1.5. Preeklampside Anjiyogenez

Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişimi olan anjiyogenez, sağlıklı bir gebelik için çok önemlidir (114). Hatalı anjiyogenez, eklampsiye giden bir yol olarak kabul edilir (115). Vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF)-A inhibitörü bevacizumab gibi antianjiyogenik ajanlarla tedavi edilen kanser hastalarında proteinüri ve hipertansiyon gelişmiştir (116). Gen ekspresyon patern çalışmalarında, sVEGF reseptör ve sVEGFR-1 mRNA seviyelerinin preeklampsili gebe kadınların plasentalarında sağlıklı gebelerinkinden yüksektir (117). Sonraki çalışmalarda, sVEGFR-1'in preeklampsi patogeneğinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Preeklampside serum ve plazma sVEGFR-1 değerleri normal gebelere göre yüksek, serbest VEGF ve plasental büyüme faktörü (PIGF) ise düşük bulunmuştur (118,119). Gebe hayvanlarda yapılan deneylerde yüksek sVEGFR-1 düzeylerinin tansiyonda artışa ve proteinüri ile birlikte glomerüler kapiller endoteliozise neden olduğu gösterildi (115). Maternal sVEGFR-1 düzeyinin preeklampsili gebelerde arttığı ve doğumla birlikte normale döndüğü bildirildi (115,117). Bu artış, erken başlangıçlı ve ağır preeklampside daha belirgindi (118). Preeklampsili gebelerin uterus veninden alınan örneklerde, antekübital vene göre daha yüksek sVEGFR-1 değerleri elde edildi (119). Preeklampsi için kabul edilen bazı risk faktörlerinde de (preeklampsi öyküsü, nuliparite, çoğul gebelik, DM, kronik hipertansiyon (HT), gestasyonel HT) daha yüksek düzeyde sVEGFR-1 konsantrasyonları elde edildi (120,121,122,123). Preeklampsideki sVEGFR-1'in yüksek plazma değerlerinin esas kaynağı plasenta olmasına rağmen, sVEGFR-1 ayrıca periferik kan mononükleer hücreler, makrofajlar, endotel ve damar düz kas hücreleri tarafından da üretilir (119,124). Başlangıçta sVEGFR-1'in, molekül ağırlığı 100-120 kDa arasında değişen, glikozillenmiş bir protein olduğu bildirildi. Daha sonraki çalışmalarda 60, 100, 145 ve 185 kDa izoformları bulundu. Uterusun mikrovasküler hücrelerinde 100 kDa ve daha az olarak 145 kDa izoformunun bulunduğu ancak preeklampsili gebelerin çoğunda 145 kDa izoformu olduğu görüldü (125). Başka bir çalışmada ise özellikle vasküler düz kas hücrelerinde bulunan 130 kDa sVEGFR1-14 varyantının preeklampsili gebelerde baskın izoform olduğu tespit edildi (126). Azalmış uteroplental kan akımı, villüs dallarında hasara yol açarak antianjiyogenik faktörlerin dolaşıma geçmesine neden olmaktadır (127,128). Ayrıca oksidatif stres, anti-AT1

otoantikörleri, proenflamatuar sitokinler, trombin fazlalığı ve hipoksi, anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin dengesini antianjiyogenikler lehine çevirir (129,130).

2.1.5.1. Anjiyogenik Dengenin Özgüllüğü

Anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin anormallikleri preeklampsii için patognomonik değildir. İntrauterin büyüme geriliğı, preterm doğum, fetal ölüm, spontan abortus, plasental ayrılma gibi patolojilerde de bu dengede bozulma görülür (13,131,132).

Antianjiyogenik durumun ciddiyeti ve özgüllüğü muhtemelen maternal immün sistem duyarlılığı ile ilişkilidir. Ciddi bir antianjiyogenetik durumda fetus ölümü, daha düşük şiddette ise intrauterin gelişme geriliğı, preeklampsii, erken membran rüptürü görülebilir. Ayrıca preeklampsii için risk faktörü kabul edilen birçok obstetrik durumda (molar gebelik, trizomi 13 vb) bu dengede bozulma söz konusudur (133,134). Normotansif gebe kadınlarda *Amino terminal C tipi natriüretik peptid* (NTproCNP) seviyeleri, 16-36 haftalar arasında azalır; gebeliğın 28 haftasından sonra keskin bir şekilde yükselir (135,136). Sağlıklı gebelikte, gebe olmayan kadınlara kıyasla endotelin-1'in plazma düzeylerinde herhangi bir önemli değişim saptanmamıştır (137). Gebelik boyunca devam eden fizyolojik değişikliklerle endotel fonksiyonu ve fetusa oksijen, besin, hormon iletimi için gerekli olan plasental kan akışı sıkı bir şekilde düzenlenir.

2.2. Endotel Fonksiyonu ve Disfonksiyonu

Endotel hücreleri, vazoaaktif molekülleri üretmek suretiyle damar yarıçapı ve yapısının düzenlenmesinde aktif görev alır. Vasküler tonusun dengesi, koşullara göre endotel tarafından üretilen vazodilatatör ve vazokonstriktör moleküllerle sağlanır. L-arginin amino asidinden endotelyal NO sentaz (eNOS) kataliziyle oluşan nitrik oksit, endotel tarafından üretilen güçlü bir vazodilatatördür. Damar düz kaslarının gevşemesini sağlar (138,139). NO ayrıca endotelde enflamasyon, proliferasyon, trombosit agregasyonu ve intima kalınlaşmasını önler (140). Endotelde üretilen endotelin ise vazokonstriksiyondan sorumludur (141). Kardiyovasküler sistemde en belirgin izoformu olan endotelin-1 güçlü vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca endotel hücrelerinden salınan C tipi natriüretik peptid (CNP) endotel fonksiyonunda etkili bir moleküldür. CNP kaybının fare model deneylerinde hipertansiyon, düz kas proliferasyonu, aterogenez ve anevrizmaya yol açtığı gösterilmiştir (142,143). Subklinik veya klinik olarak vasküler tonus ve fonksiyon dengesinin bozulması *endotel disfonksiyonu* olarak karşımıza

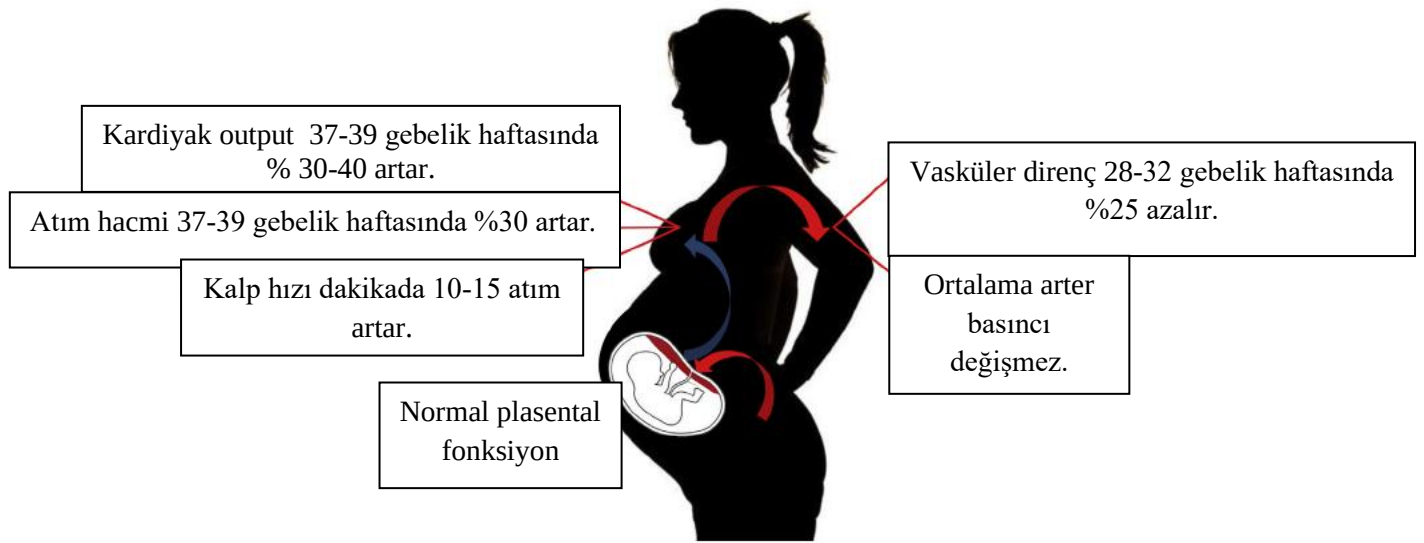
çıkar. Bu terim, azalmış ya da bozulmuş NO biyoyararlanımı ile özdeşleştirilir (144). Endotel disfonksiyonunda, eNOS'un dimer yapısında ayrılma oluşur, bu da enzimin aktivitesini azaltır. Böylelikle NO üretim kapasitesi düşer. Bu ayrışmanın nedenleri çok faktörlü gibi görünse de temelde reaktif oksijen türleri (ROS) artışının bulunduğu düşünülmektedir. ROS artışı ile NO biyoyararlanımı arasında negatif bağıntı olduğu diyabet hastalığında gösterilmiştir (75).

2.2.1. Endotel Fonksiyonunun Gebelikteki Klinik Önemi

Kardiyovasküler sistemin gebelik koşullarına yapısal ve fonksiyonel olarak adaptasyonu sağlıklı ve normotansif bir gebelik için esastır. Yüksek riskli gebeliklere sıklıkla kardiyovasküler bozukluklar eşlik eder (145). Kardiyovasküler bozukluklar endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Endotel disfonksiyonunu düzeltmek, fetal ve maternal morbidite ve mortaliteyi iyileştirerek potansiyel tedavi olabilir. Gebe olmayan kişilerde antioksidan takviye, heparin kullanımı, düzenli egzersiz gibi çeşitli tedavilerle endotel fonksiyonunun iyileştiği gösterilmiştir (79,146). Gebelerde endotel fonksiyonunu değerlendirmede ideal yöntemler, noninvaziv, güvenli ve tekrarlanabilir olmalıdır. Yaygın kullanılan tekniklerde reaktif hiperemi ve asetilkolin gibi uyaranlarla endotelde NO bağımlı bir vazodilatasyon oluşması hedeflenir (147,148). Güvenlik kaygıları ve belirsiz fetal etkileri, nitrogliserin kullanarak endotel bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesini sınırlamaktadır (14). Endotel disfonksiyonu ya da hasarı ile ilişkili proteinlerin dolaşımdaki ölçümü de dolaylı olarak değerlendiren bir yöntemdir (149). Yüksek riskli gebeliklerde, plasental anjiyogenik proteinlerin maternal dolaşımda ölçümü endotel fonksiyonu hakkında bilgi sağlar (150,151). Benzer şekilde, noninvaziv kardiyak output izleme sistemleri maternal periferik direnci tahmin etmek için, vasküler tonusun ve endotel fonksiyonunun dolaylı bir ölçütü olarak kullanılmıştır (152). Bununla birlikte bu yeni cihazlar altın standart ekokardiyografiye karşı klinik validasyon gerektirir. Bazı tekniklerde, sistematik hata, gebelerde kardiyak output ve atım hacminin fazla tahmin edilmesine neden olur (153).

Sağlıklı gebelik, plasantanın maternal kardiyovasküler sistemle doğru etkileşiminin yanı sıra plasantanın da uygun şekilde gelişmesine ve işlevine bağlıdır. Maternal kardiyovasküler sistemin aşırı hacim yüküne adaptasyonu gebeliğin erken döneminde görülür ve plasental gelişime karşılık gelir. İlk trimesterde sistolik ve diyastolik kan basıncında, yaklaşık % 10 azalma vardır. Daha sonra, sistolik ve diyastolik kan basıncı, gebeliğin ikinci yarısında sırasıyla % 10 ve % 8 oranında hafifçe artmaktadır (9). Üçüncü trimesterde, atım

hacmi ve kalp atım hızında belirgin artışlar, kardiyak outputta, gebelik dışı seviyelerden yaklaşık % 30 kadar artışa neden olur. Fakat terme doğru hafif bir azalma gözlenir (154). Normal gebelikte endotel türevi nitrik oksit sentezi artarak maternal sistemik vazodilatasyona aracılık eder. Üçüncü trimesterde, gebelik öncesi seviyelere kıyasla toplam periferik direnç yaklaşık % 25 azalır (154,155). Toplam periferik dirençteki bu azalmanın, gebe kadınlarda endotele bağlı vazodilatasyonda önemli bir artış ile ilişkili olduğu, sağlıklı gebelerin epinefrin gibi vazokonstriktörlere daha az yanıt verdiği gösterilmiştir (156). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde endotel bağımlı vazodilatasyonun ikinci ve üçüncü trimesterde gebe olmayan kadınlara kıyasla % 22,5 oranında arttığı tespit edilmiştir (Şekil 5) (9).

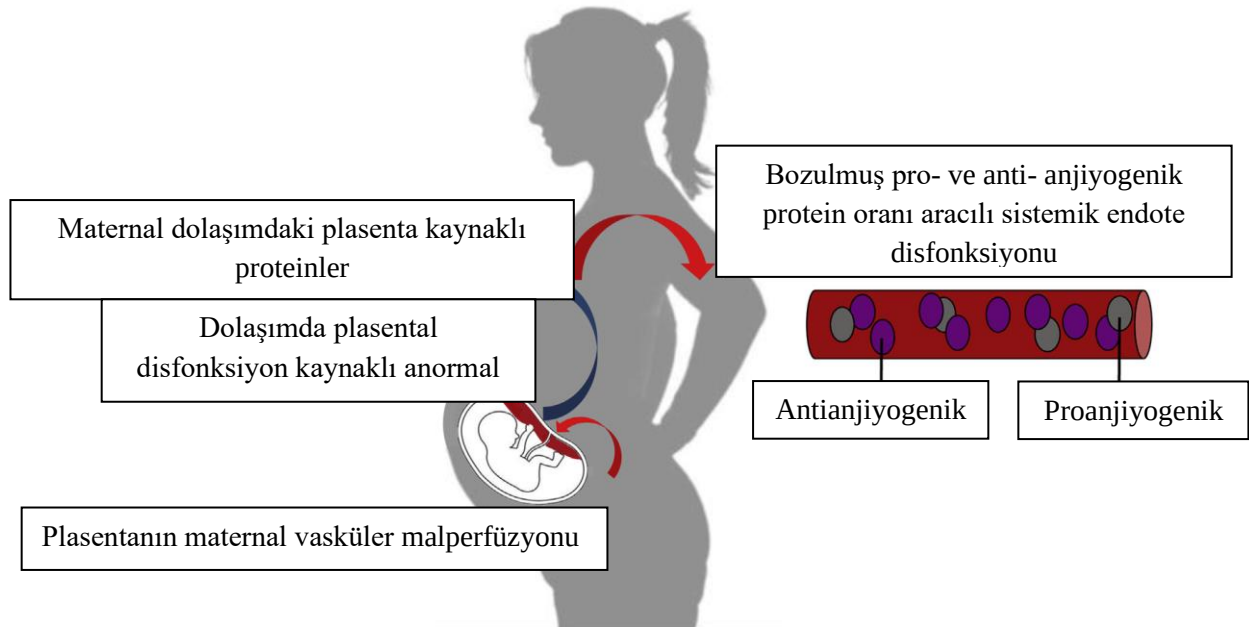


Şekil 5. Normal gebelikteki fizyolojik değişiklikler (9)

2.2.2. Preeklampside Endotel Disfonksiyonu

Preeklampsinin klinik tanı öncesinde ve seyri sırasında endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, bu durumun klinik tablosuna endotel disfonksiyonunun neden olduğunu desteklemektedir (9). Önemli olarak, yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, preeklampside, endotel bağımlı vazodilatasyonun gebeliğin erken döneminde, tanı konduğu anda ve doğum sonrası dönemde önemli ölçüde bozulmakta olduğu belirlenmiştir (157,158). Daha sonra preeklampsi gelişen gebe kadınlarda, ikinci trimesterde, bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon, endojen NO sentaz inhibitörü diğer adıyla asimetric dimetilarginin (ADMA) dolaşım seviyeleri artmıştır (159). Preeklampside, NO ve stabil NO metabolitleri nitrit ve nitratın serum ve idrar seviyeleri normotansif gebe kadınlarla karşılaştırıldığında, önemli ölçüde azalmıştır (160,161) Endotelin-1'in plazma seviyeleri preeklampsili kadınlarda

normotansif gebe kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (162). Preeklampsia gelişen kadınlarda, normotansif gebe kadınlara göre (24 haftalık gebelikten doğuma kadar) dolaşımda artmış N terminal pro C tipi natriüretik peptid (NTproCNP) seviyeleri tespit edilmiştir. Bu da artmış vazokonstriktif duruma ve azalmış klerense bağlı bir tepkidir. Erken preeklampsia gelişen (34. gebelik haftasından önce) kadınlarda, 34. haftadan sonra preeklampsia gelişen gebelere göre bu düzey daha yüksektir (136). 37. gebelik haftasından önce doğum yapan kadınlar, termde doğum yapanlara kıyasla artmış endotel disfonksiyonu ile ilişkili adezyon molekülleri düzeylerine sahiptir (45). Erken preeklampsia gelişen kadınlarda normotansif gebe kadınlara göre yüksek ortalama arteriyel basınç ve serum antianjiyogenik protein düzeyleri, daha düşük serum proanjiyogenik protein düzeyleri bildirilmiştir (163). Ex vivo vasküler çalışmalar preeklampsinin klinik prezentasyonundan önceki endotelial disfonksiyon varlığını desteklemektedir. Normotansif gebe kadınlardan alınan arteriyel verilerle karşılaştırıldığında, preeklampitik kadınlardan elde edilen veriler, endotele bağlı vazodilatör yanıtların bozulmuş olduğunu gösterir (164). Ayrıca, preeklampsili kadınlardan alınan serum, normotansif hamile kadınlardan alınan serum ile karşılaştırıldığında in vitro endotel hücre dallanmasını inhibe ettiği gözlenmiştir (Şekil 6) (165). Bu bulgular, beraberce düşünüldüğünde, preeklampitik kadınlarda maternal endotelial hücre fonksiyonunun dolaşımdaki plasental kaynaklı anjiyogenik proteinlerden doğrudan etkilendiği hipotezini desteklemektedir.



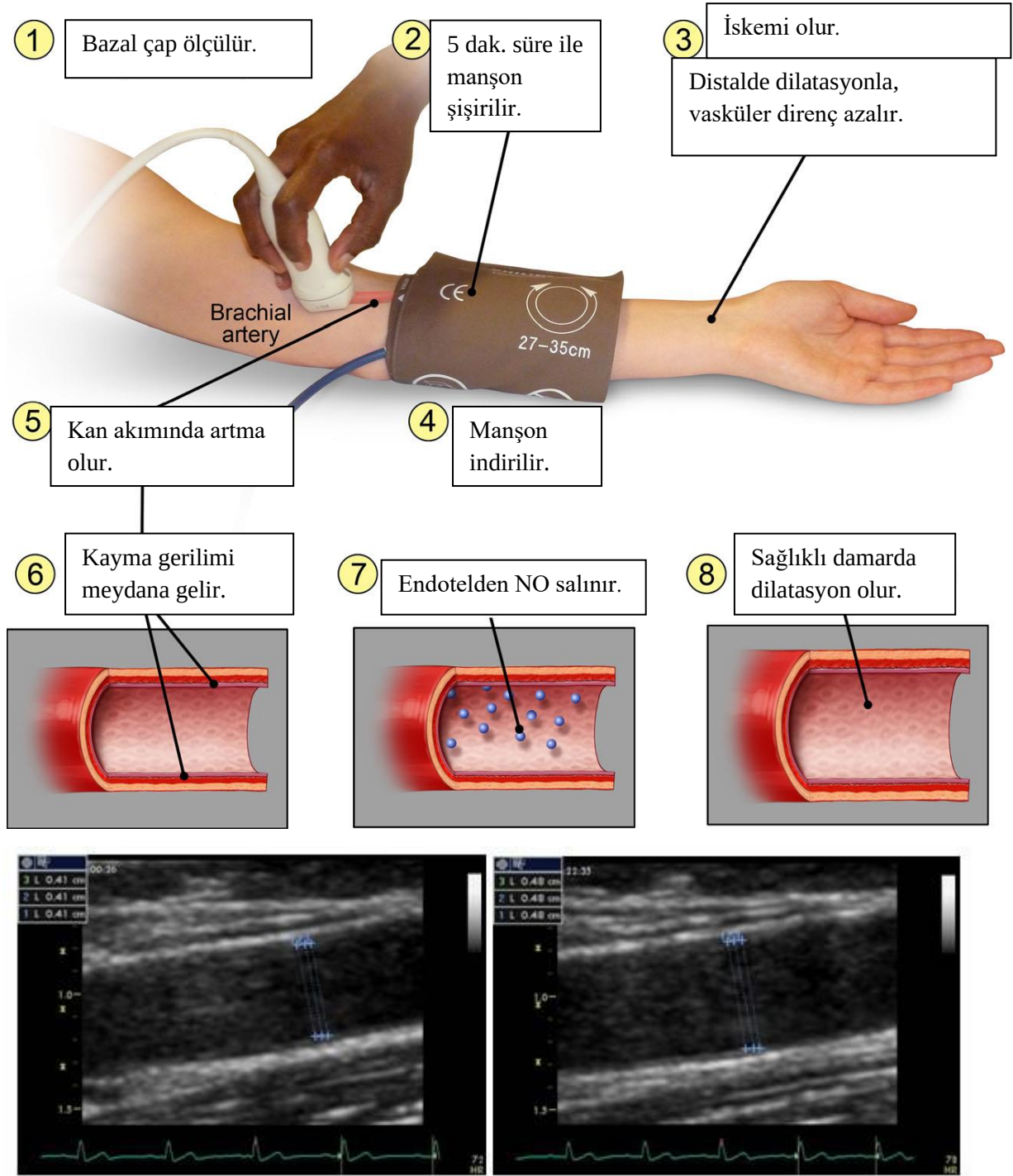
Şekil 6. Preeklampsideki patolojik değişiklikler (9)

2.3. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

2.3.1. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Dilation; FMD)

Akım aracılı dilatasyon (FMD), reaktif hiperemiye yanıt olarak arter çapındaki değişikliği ölçen, invaziv olmayan bir vasküler fonksiyon testidir. FMD geleneksel olarak brakiyal arterde yapılırken, bazı çalışmalar radyal ve femoral arterleri de kullanmıştır (166).

FMD testi sırasında, kan akımında akut bir artışın akabinde vazodilatasyon oluşur. Manşon basıncı sistolik değerlerin üzerine çıkacak şekilde şişirilip 5 dakika beklenir. Manşonun gevşetilmesinden sonraki hiperemik dönemde brakiyal arter çapı ölçülür (Şekil 7). (45 ile 60 saniye arasında pik yanıt) FMD'nin ana düzenleyicisi NO'dur. Arteriyel kan akımındaki değişiklikler endotelde kayma gerilimine (shear stres) duyarlı iyon kanallarını açar ve kayma gerilimindeki hızlı değişim NO aracılı vazodilatasyon için uyarıcıdır (167). Vasküler disfonksiyonu olan bir hastada dilatasyon azalır veya yoktur. FMD, bazal çap ile manşon serbest bırakıldıktan sonra ulaşılan maksimum çap arasındaki farktır. Vasküler sağlık durumuna ek olarak FMD, incelenen artere, ölçümün oklüzyon manşonunun üstünden mi altından mı yapıldığına ve arter duvarlarının nasıl tanımlandığına da bağlıdır (168). FMD, genellikle arter çapındaki yüzde değişim olarak hesaplanır; ancak bu yaklaşım son zamanlarda sorgulanmıştır (169). Vasküler fonksiyon testi olmanın yanı sıra, FMD araştırmalarda gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için de yaygınlaşan bir yöntemdir. Brakiyal arter düşük FMD değeri, sağlıklı kişilerde ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda kardiyovasküler olay riskini tahmin etmede yardımcıdır (170). Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz, brakiyal arter FMD'sindeki her %1 artış için göreceli kardiyovasküler olay riskinin 0.87 (%95 güven aralığının 0,83'den 0,91'e) olduğu sonucuna vardı (171). Brakiyal arter FMD için sağlıklı bireylerde ortalama değerler % 8 ile 15 arasında olduğu yaygın olarak bildirilmektedir. Bazı çalışmalar FMD'nin kardiyovasküler olayları bağımsız tahmin edebildiğini öne sürerken, diğer çalışmalar geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri katıldıktan sonra, ilişkinin gücünün azaldığını göstermiştir (172). FMD, preeklampsideki vasküler disfonksiyon mekanizmalarını ve bununla ilintili olarak gelecekteki kardiyovasküler riski tahmin etmek için kullanılmaktadır. Preeklampsi ve kardiyovasküler hastalık, endotel disfonksiyonu, düşük FMD, obezite gibi ortak risk faktörlerini paylaşır. Endotel disfonksiyonu, preeklampsi patofizyolojisinin önemli bir bileşenidir ve preeklampsinin gelecekteki komplikasyonu olabilen kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiştir (173).



Şekil 7. FMD uygulama protokolü ve olgu resmi (174)

2.3.2. Biyokimyasal Parametreler

2.3.2.1. Adropin

Adropin, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan peptid yapılı bir hormondur. İlk defa 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından karaciğer ve beyin dokularından saflaştırılmıştır (19). Enerji homeostazını koruyan hormon, enerji dengesi ile ilişkili gen [Enerji Homeostazı Associated Gene; (Enho)] tarafından kodlanır ve besin miktarları ile düzenlenir. Dolaşımdaki yüksek miktarlardaki adropin, metabolik strese yanıt olarak insülin direncini ve glikoz intoleransını düşürür (175,176).

Adropin, 76 amino asitten oluşan ve molekül ağırlığı 4499.9 Da (dalton) olan bir peptiddir (Şekil 8). İnsan, fare ve sıçan adropinlerinin amino asit dizileri aynıdır. Adropinin yarılanma ömrü henüz tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, yarı ömrünün birkaç dakika kadar olduğu varsayılmaktadır, çünkü peptid hormonlarının yarı ömürleri 3 ila 30 dakika arasındadır.



Şekil 8. Adropin amino asit dizisi (19)

alınan kanda adropin düzeyinin şiddetli preeklampside anlamlı düşük olduğu ve adropin düzeylerinin kan basıncıyla negatif bağıntı gösterdiği bildirilmiştir (180).

2.3.2.2. Preptin

Preptin, karbonhidrat mekanizmasının düzenlenmesinde görev alan, yeni keşfedilen bir hormondur. Preptin ilk olarak 2001 yılında Buchamand ve arkadaşları tarafından sıçanların pankreatik beta-TC6-F7 hücre dizilerinden izole edilmiştir (17,181). Bazı peptid hormonlar yüksek derecede benzerlik gösterir. Araştırmacılar, hormon ailelerinde benzer yapı ve özelliklere sahip bazı hormonları sınıflandırmışlardır (182). İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (somatomedin olarak da adlandırılan IGF-1), proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) ve gevşetici hormonlar yapısal benzerlikleri dolayısıyla aynı aileden sayılmaktadır (183). Proinsülin benzeri büyüme faktörü II'nin (pro IGF II) bir türevi olan preptin de, insülin ailesinin en son üyesi olarak kabul edilir (184).

Buchanan ve arkadaşları proinsülin benzeri büyüme faktörü IIE peptidinin (pro-IGF-II) Asp (69) -Leu (102)'sine karşılık gelen 34 amino asitlik peptidi (3948 Da) preptin olarak adlandırdılar (Şekil 9) (22). Preptinin amino asit dizisi, hem farelerde hem de insanlarda evrimsel süreçte büyük ölçüde korunmuştur. İnsan preptini fare preptini ile % 79, sıçan preptini ile % 75 oranında benzerdir.



Şekil 9. Preptin amino asit dizisi (17)

Preptin 21. fenilalanin amino asidinden proteazlarla ayrışır. Bu ayrışmadan kaynaklanan preptin peptidi (preptin 1-16) insülin sekresyonunu etkilemez. Bununla birlikte, tam uzunluktaki (34-amino asit) preptin fizyolojik olarak glikoz aracılı insülin sekresyonunu artırır (181). Preptinin dolaşımda yarılanma ömrü 5 dakikadan kısadır. Dolaşımda preptin miktarındaki değişimler, insülin düzeyleri ile bağıntılıdır (185).

İnsülin ailesi üyesi olması nedeniyle, bozulmuş glikoz toleransı ve tip II DM hastalarında preptin düzeyleri çalışılmıştır (17). İnsülin direncinin sık görüldüğü PCOS'lu

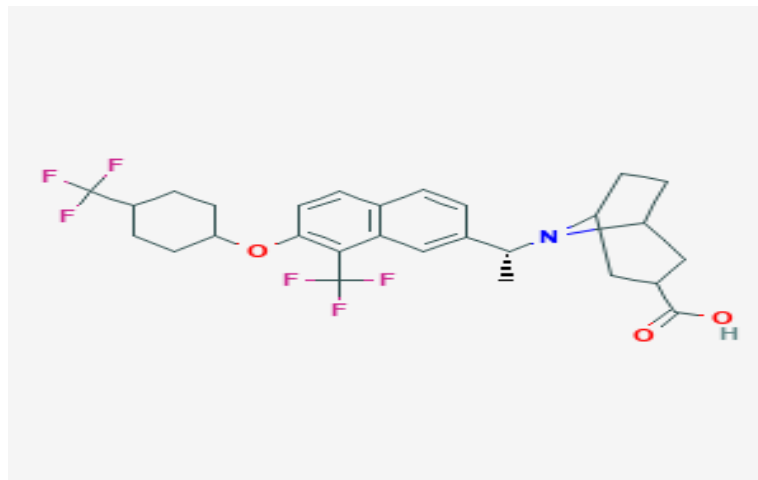
kadınlarda preptin düzeyleriyle ilgili çalışmalar mevcuttur (21,23). Preeklampside yapılmış tek bir çalışma mevcuttur(179). Serum preptin düzeyinin esansiyel hipertansiyonda düşük olduğu bildirilmiştir.

2.3.2.3. Ototaksin (ATX) ve Lizofosfatidik asit (LPA)

Lizofosfolipaz D aktivitesine sahip bir enzim olan ATX'in kanser, üreme ve vasküler gelişimde rolü olduğu bilinmektedir. ATX başlangıçta tümör hücresi motilitesini uyarıcı bir faktör olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra, hücre çoğalması üzerindeki etkilerin ATX reaksiyonunun lipid ürünü olan LPA aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir(25,186).

ATX, nükleotidlerin α ve β pozisyonları arasındaki fosfodiester bağına hidroliz eder. ATX ayrıca fosfolipaz görevi görerek çeşitli lizofosfolipidlerin baş grubunu ayrıştırır. ATX, ekto-nükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz (E-NPP) ailesinin bir üyesidir (Şekil 10). E-NPP2 olarak da bilinir. Plazmadaki lizofosfatidik asit (LPA), ATX'in lizofosfolipaz D aktivitesi ile oluşur ve nöronal gelişim, anjiyogenez, immün regülasyon ve tümör büyümesi gibi olaylarda çeşitli fonksiyonlara sahip bir moleküldür (187). ATX trofoblastlarda eksprese edildiği için ATX'deki azalmanın plasenta kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (26,188).

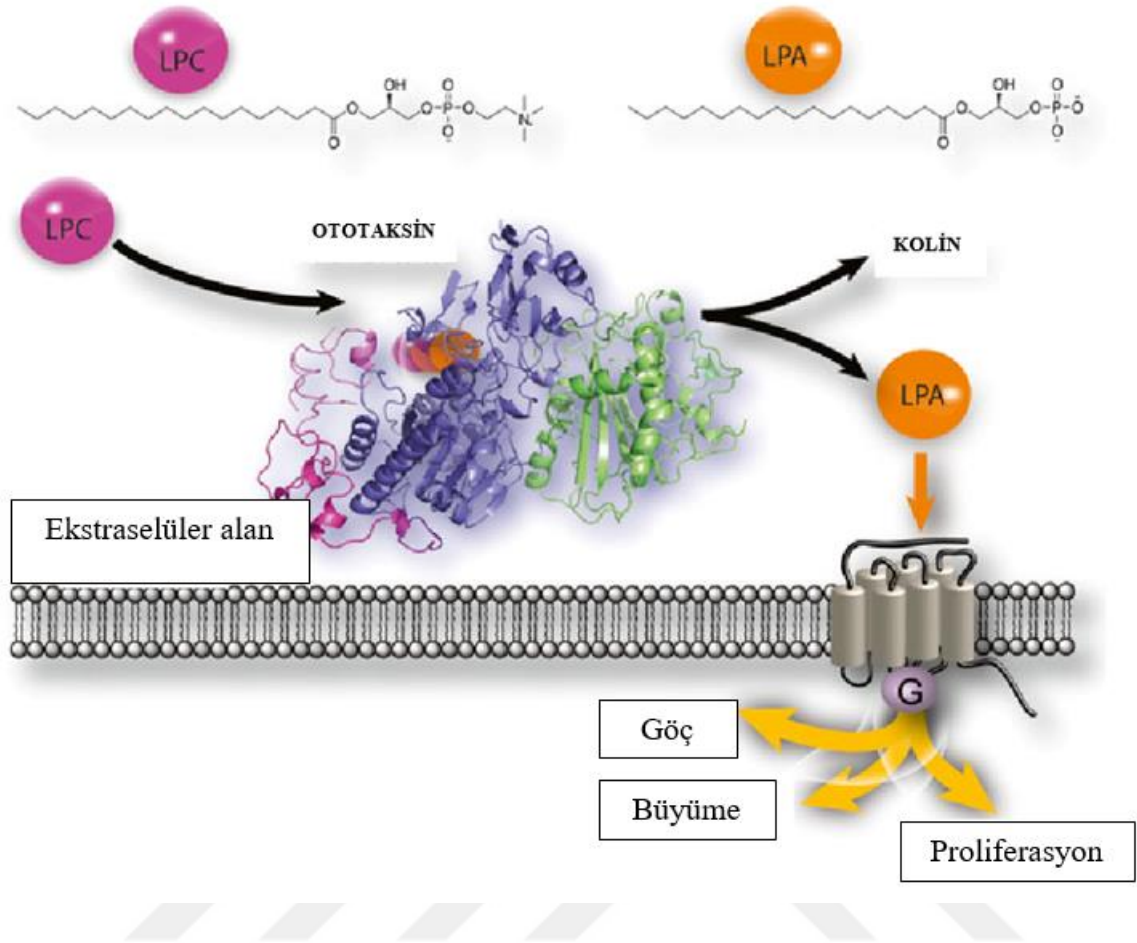
Gebelikle uyarılan hipertansiyon hastalarının serum ototaksin düzeylerinde özellikle 3. trimesterde sağlıklı gebelere göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Aynı çalışmada gebelik haftası ile ATX seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulunmuştur (26). ATX / LPA sisteminin kan damarlarının stabilizasyonu ve embriyonik anjiyogenez için gerekli olduğu gösterilmiştir (189).



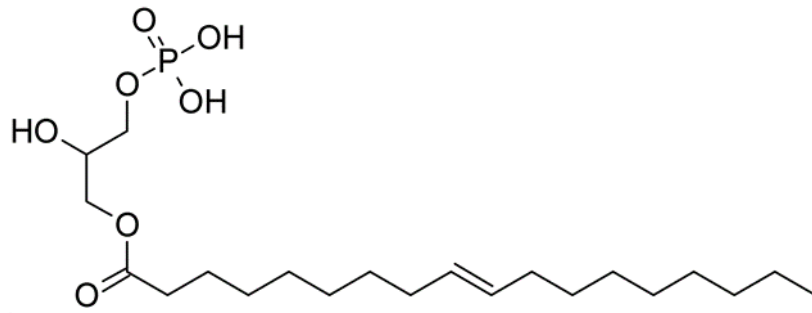
Şekil 10. Ototaksin molekül yapısı (190)

ATX kataliziyle oluşan LPA, bir fosfat grubu, bir gliserol ve uzunluğu değişen tek bir ačil zincirinden oluşan biyoaktif bir fosfolipiddir. Önceleri trombositlerin kan veya serum LPA kaynağı olarak bilinmesine rağmen, katkılarının artık nispeten az olduğu düşünölmektedir (191) (şekil 11,12).

LPA, G-proteine bağlı altı sınıf reseptörü aktive eder. Lizofosfatidik asit ayrıca fosfatidik asit sentezinde ara maddedir (192). LPA sinyali hücrede çeşitli yolaklarla bağlantılıdır ve anormal LPA sinyali proliferasyonu uyarabilir. ATX veya LPA reseptörlerinin düzensizleşmesi, anjiyogenez, onkogeneiz ve metastaza katkıda bulunabilecek hiperproliferasiyona yol aıabilir. Biyosentezinde görevli olduğu düşünölen bir dizi yoldan en iyi bilinen, kolin grubunu lizofosfatidilkolinden uzaklaştıran ototaksin adı verilen bir lizofosfolipaz D'nin etkisidir (193). Popölasyondaki normal LPA değerlerini belirlemek için yapılan 100 gönöllünün katıldığı bir ıalışmada 0.06-3.46 μmol aralığında değerler elde edilmiştir. Kadınlarda LPA düzeyleri erkeklerden daha yüksek bulunmuştur ($p=0.026$) (194). Meme kanserinde yapılan bir ıalışmada LPA'nın sentezinden sorumlu olan ATX düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur (195). LPA ile ATX değerlerinin akut koroner sendrom hastalarında bakıldığı bir ıalışmada ATX ve LPA'nın kontrole göre akut koroner sendrom hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir (196).



Şekil 11. ATX ile LPA'nın enzimatik reaksiyonu (LPA: lizofosfatidik asit LPC: lizofosfatidil kolin) (197)



Şekil 12. LPA molekül yapısı (192)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Gönüllü Bilgilendirme Formu'nu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul eden tüm olgulardan imzalı onam alınmıştır.

3.1. Gereçler

1. Mikrotüp (Eppendorf, USA)
2. Otomatik pipet (Eppendorf, USA)
3. Santrifüj cihazı (Heraeus, Germany)
4. Vorteks karıştırıcı (IKA Work Inc. Minishaker, USA)
5. Yatay karıştırıcı (IKA-Werke, USA)
6. ELISA plate okuyucu (Biotech, UK)
7. Etüv (Nüve FN400, TR)
8. Distile su cihazı (Millipore, USA)
9. ELISA yıkayıcı (Biotech, UK)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Olguların Seçimi ve Örneklerin Toplanması

Çalışmamıza yaşları 23-42 arasında değişen 42 sağlıklı gebe kontrol ile yaşları 20-40 arasında değişen 42 preeklampitik gebe birey katıldı. Hasta grubu, Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran preeklampsi tanılı gebelerden oluştu. Kontrol grubu ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'na rutin kontrollerini yaptırmaya gelen sağlıklı gebe bireylerden oluştu.

Kontrol grubunda, kronik hastalık nedeniyle düzenli ilaç kullanan, sigara ve alkol alan, obez ve gebeliğe bağlı herhangi bir rahatsızlığı olan kadınlar çalışmaya alınmadı.

Hasta grubu ise ACOG 2013 preeklampsia kriterlerine göre 20 hafta ve üstü gebelerde yeni başlangıçlı hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) ve /veya eşlik eden proteinüri (≥ 300 mg/24 sa ya da 1+ dipstick) gelişen gebelerden oluştu. Diabetes mellitus (tip 1 ve /veya 2), otoimmün hastalık, akut/kronik aktif infeksiyon, romatolojik, kardiyak ve hematolojik hastalık, plasenta previa, gebelik kolestazı, preterm doğum, HELLP sendromu veya çoklu gebelik öyküsü olan kadınlar çalışmaya alınmadı. Gebelik haftası, son âdet tarihine (SAT) göre hesaplandı. Fetal CRL (crown rump length) ile SAT arasında 1 haftadan fazla fark varsa fetal CRL haftası baz alındı. Olguların fizik muayeneleri öncesinde, oturur pozisyonda, en az 5 dakika dinlendikten sonra kol sfigmomanometresi kullanılarak kan basınçları ölçüldü. Çalışmaya katılan bireylerde açlık kan glikozu, BUN, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, ALP, total protein, albümin, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, CRP düzeyleri, hemogram ve TİT (tam idrar tahlili) çalışıldı. Boy ve ağırlık ölçümü standart tekniklere göre yapıldı ve BMI hesaplandı.

Tüm olgulardan, tıbbi özgeçmiş ve obstetrik öykü bilgileri alındı. Boy, kilo, gebelik haftası, tansiyon ölçüm değerlerini kapsayan takip formu dolduruldu. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü için 10-12 saatlik açlık sonrasında, sabah antekübit venden iki sarı kapaklı jelli vakumlu tüpe 5'er mL ve bir tane mor kapaklı EDTA'lı tüpe 2 mL kan alındı. TİT için plastik kapaklı 50 mL kaplara orta akım idrar örnekleri alındı. Biyokimyasal tetkikler için alınan kan örneği, serumu ayrıldıktan sonra aynı gün içinde çalışıldı. Adropin, preptin, ATX ve LPA düzeyleri için alınan kan örnekleri ise 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrılarak 1.5 mL'lik kapaklı Eppendorf tüplerine bölüştürüldü ve çalışma gününe kadar -80°C 'lik derin dondurucuda saklandı.

3.2.2. Rutin Biyokimyasal Analizler

Rutin biyokimyasal parametreler İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Açlık kan glikozu, BUN, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, ALP, total protein, albümin, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, CRP düzeyleri Roche/Cobas 8000 c702 (Hitachi, Tokyo, Japan) otoanalizöründe çalışıldı. EDTA'lı tüpe alınan örneklerden de Beckman-Coulter LH 780 (Beckman Coulter,

INC. Brea, CA, USA) kan sayım cihazında hemogram çalışıldı. TİT örnekleri Dirui H-800 Urine Analyzer (Dirui Industrial Co., LTD. Changchun, Jilin, China) idrar cihazında çalışıldı.

3.2.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametreler

3.2.3.1. Adropin Düzeyinin Ölçümü

Serum adropin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory, Cat. no: E3231Hu, China).

Yöntemin Prensibi: İnsan adropin ELISA kitinde, standartlar ve örnekler önceden adropine özgü bir antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir ve mevcut adropin immobilize antikorla bağlanır. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, HRP-konjugat insan adropin antikoruna kuyucuklara eklenir. Bağlanmamış HRP reaktifini uzaklaştırmak için yıkama yapıldıktan sonra, kromojen solüsyonu kuyucuklara eklenir ve oluşan renk, başlangıçtaki bağlı adropin miktarı ile orantılı olarak değişir. Her kuyucuğa durdurma solüsyonu eklenerek renk gelişimi durdurulur ve absorbanlar 450 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Gereçler:

1. İnsan adropin için spesifik antikor ile kaplı 96 kuyucuklu plate
2. İnsan adropin standardı
3. Standart dilüent
4. Biotin konjuge insan adropin antikoruna
5. Streptavidin-HRP
6. Substrat A solüsyonu
7. Substrat B solüsyonu
8. Durdurma (stop) solüsyonu
9. Yıkama tamponu
10. Plate kapatıcı

3.2.3.2. Preptin Düzeyinin Ölçümü

Serum preptin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory, Cat. no: E1448Hu, China).

Yöntemin Prensibi: İnsan preptin ELISA kitinde, standartlar ve örnekler önceden preptine özgü bir antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir ve mevcut olan preptin immobilize antikorla bağlanır. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, HRP-konjugat insan preptin antikoruna kuyucuklara eklenir. Bağlanmamış HRP reaktifini uzaklaştırmak için yıkama yapıldıktan sonra, kromojen solüsyonu kuyucuklara eklenir ve oluşan renk, başlangıçtaki bağlı preptin miktarı ile orantılı olarak değişir. Her kuyucuğa durdurma solüsyonu ilave edilerek renk gelişimi durdurulur ve absorbanslar 450 nm’de ölçülür.

Gereçler:

1. İnsan preptin için spesifik antikor ile kaplı 96 kuyucuklu plate
2. İnsan preptin standardı
3. Standart dilüent
4. Biotin konjuge preptin antikoruna
5. Streptavidin- HRP
6. Substrat A solüsyonu
7. Substrat B solüsyonu
8. Durdurma (stop) solüsyonu
9. Yıkama tamponu
10. Plate kapatıcı

Ayıracıların Hazırlanması:

1. Tüm ayıracılar oda sıcaklığına getirilir.
2. Yıkama tamponu distile su ile 1:30 oranında seyreltilir.
3. Standartların hazırlanması: 5 adet Eppendorf tüp sırayla 1 den 5’e kadar numaralandırılır. Her tüpe 120 µL standart dilüent koyulur. Stok standarttan 120 µL alınarak 5. tüpe eklenir. 5. tüp karıştırılarak içinden 150 µL alınır ve 4. tüpe eklenir. Bu işlem sırasıyla 1. tüpe kadar uygulanır.

İşlem:

1. Örnekler oda sıcaklığına getirilir.
2. Hazırlanan standartlardan 50 µL sırasıyla standart kuyucuklarına pipetlenir.

3. 40 μ L örnek, örnek kuyucuklarına pipetlenir. Daha sonra sırasıyla her örneğe 10 μ L biotinle konjuge insan preptin antikoru eklenir.
4. 50 μ L streptavidin-HRP standart ve örnek kuyucuklarına pipetlenir.
5. Plate üzeri kapatılarak 37 °C lik etüvde 60 dakika inkübe edilir.
6. Otomatik yıkayıcıyla her kuyucuk aspire edilir ve 350 μ L yıkama tamponuyla yıkanır. Aynı işlem 5 kere uygulanır.
7. Her kuyucuga 50'şer μ L substrat A solüsyonu ve 50'şer μ L substrat B solüsyonu eklenir. Yavaşça karıştırılır ve ışıktan korunarak 37 °C lik etüvde 10 dakika inkübe edilir.
8. Her kuyucuğa 50'şer μ L durdurma solüsyonu eklenir.
9. 10 dakika içinde absorbanslar 450 nm'de okunur.

Hesap: Dört parametre lojistik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (x), standart absorbansı (y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğin absorbansı değerlendirilerek preptin konsantrasyonları hesaplanır ve sonuçlar ng/L olarak ifade edilir.

3.2.3.3. Ototaksin Düzeyinin Ölçümü

Serum ATX düzeylerinin belirlenmesinde sandviç “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory Cat. no: E4178Hu, China).

Yöntemin Prensi: İnsan ATX ELISA kitinde, standartlar ve örnekler önceden ATX'e özgü bir antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir ve mevcut olan ATX immobilize antikorla bağlanır. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugat ATX antikoru kuyulara eklenir. Bağlanmamış HRP reaktifini uzaklaştırmak için yıkama yapıldıktan sonra kromojen solüsyonu eklenir ve renk, başlangıçtaki bağlı ATX miktarı ile orantılı olarak değişir. Her kuyucuğa durdurma solüsyonu ilave edilerek renk gelişimi durdurulur ve absorbanslar 450 nm'de ölçülür.

Gereçler:

1. İnsan ATX için spesifik antikor ile kaplı 96 kuyucuklu plate
2. İnsan ATX standardı
3. Standart dilüent
4. Biotin konjuge insan ATX antikoru
5. Streptavidin- HRP
6. Substrat A solüsyonu
7. Substrat B solüsyonu
8. Durdurma (stop) solüsyonu

9. Yıkama tamponu

10. Plate kapatıcı

Ayıracıların Hazırlanması:

1. Tüm ayıracılar oda sıcaklığına getirilir.
2. Yıkama tamponu distile su ile 1:30 oranında seyreltilir.
3. Standartların hazırlanması: 5 adet Eppendorf tüpü sırayla 1 den 5'e kadar numaralandırılır. Her tüpe 120 µL standart dilüent koyulur. Stok standarttan 120 µL alınarak 5. tüpe eklenir.
5. tüp karıştırılarak içinden 150 µL alınır ve 4. tüpe eklenir. Bu işlem sırasıyla 1. tüpe kadar uygulanır.

İşlem:

1. Örnekler oda sıcaklığına getirilir.
2. Hazırlanan standartlardan 50 µL sırasıyla standart kuyucuklarına pipetlenir.
3. 40 µL örnek, örnek kuyucuklarına pipetlenir. Daha sonra sırasıyla her örneğe 10 µL biotinle konjuge insan ATX antikoru eklenir.
4. 50 µL streptavidin-HRP standart ve örnek kuyucuklarına pipetlenir.
5. Plate üzeri kapatılarak 37 °C lik etüvde 60 dakika inkübe edilir.
6. Otomatik yıkayıcıyla her kuyucuk aspire edilir ve 350 µL yıkama tamponuyla yıkanır. Aynı işlem 5 kere uygulanır.
7. Her kuyucuğa 50'şer µL substrat A solüsyonu ve 50'şer µL substrat B solüsyonu eklenir. Yavaşça karıştırılır ve ışıktan korunarak 37 °C lik etüvde 10 dakika inkübe edilir.
8. Her kuyucuğa 50'şer µL durdurma solüsyonu eklenir.
9. 10 dakika içinde absorbanslar 450 nm'de okunur.

Hesap: Dört parametre lojistik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (x), standart absorbansı (y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğin absorbansı değerlendirilerek ATX konsantrasyonları hesaplanır ve sonuçlar ng/L olarak ifade edilir.

3.2.3.4. Lizofosfatidik asit Düzeyinin Ölçümü

Serum LPA düzeylerinin belirlenmesinde sandviç “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory, Cat. no: E2053Hu, China).

Yöntemin Prensipleri: İnsan LPA ELISA kitinde, standartlar ve örnekler önceden LPA'ya özgü bir antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir ve mevcut olan LPA immobilize antikorla bağlanır. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, Horseradish Peroksidaz

(HRP) konjugat LPA antikoru kuyulara eklenir. Bağlanmamış HRP reaktifini uzaklaştırmak için yıkama yapıldıktan sonra, kromojen solüsyonu eklenir ve renk, başlangıçtaki bağlı LPA miktarı ile orantılı olarak değişir. Her kuyucuğa durdurma solüsyonu ilave edilerek renk gelişimi durdurulur ve absorbanslar 450 nm’de ölçölür.

Gereçler:

1. İnsan LPA için spesifik antikor ile kaplı 96 kuyucuklu plate
2. İnsan LPA standardı
3. Standart dilüent
4. Biotin konjuge LPA antikoru
5. Streptavidin- HRP
6. Substrat A solüsyonu
7. Substrat B solüsyonu
8. Durdurma (stop) solüsyonu
9. Yıkama tamponu
10. Plate kapatıcı

Ayıraların Hazırlanması:

1. Tüm ayıraçlar oda sıcaklığına getirilir.
2. Yıkama tamponu distile su ile 1:30 oranında seyreltilir.
3. Standartların hazırlanması: 5 adet Eppendorf tüpü sırayla 1 den 5’e kadar numaralandırılır. Her tüpe 120 µL standart dilüent konur. Stok standarttan 120 µL alınarak 5. tüpe eklenir. 5. tüp karıştırılarak içinden 150 µL alınır ve 4. tüpe eklenir. Bu işlem sırasıyla 1. tüpe kadar uygulanır.

İşlem:

1. Örnekler oda sıcaklığına getirilir.
2. Hazırlanan standartlardan 50 µL sırasıyla standart kuyucuklarına pipetlenir.

3. 40 μ L örnek, örnek kuyucuklarına pipetlenir. Daha sonra sırasıyla her örneğe 10 μ L biotinle konjuge LPA antikoru eklenir.
4. 50 μ L streptavidin-HRP standart ve örnek kuyucuklarına pipetlenir.
5. Plate üzeri kapatılarak 37 °C lik etüvde 60 dakika inkübe edilir.
6. Otomatik yıkayıcıyla her kuyucuk aspire edilir ve 350 μ L yıkama tamponuyla yıkanır. Aynı işlem 5 kere uygulanır.
7. Her kuyucuğa 50'şer μ L substrat A solüsyonu ve 50'şer μ L substrat B solüsyonu eklenir. Yavaşça karıştırılır ve ışıktan korunarak 37 °C lik etüvde 10 dakika inkübe edilir.
8. Her kuyucuğa 50'şer μ L durdurma solüsyonu eklenir.
9. 10 dakika içinde absorbanslar 450 nm'de okunur.

Hesap: Dört parametre lojistik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (x), standart absorbansı (y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğin absorbansı değerlendirilerek LPA konsantrasyonları hesaplanır ve sonuçlar nmol/ mL olarak ifade edilir.

3.2.4. FMD Ölçümü

Brakial arterde FMD ölçümü Coretti ve arkadaşlarının hazırladığı kılavuz esas alınarak gerçekleştirildi (15). İşlem, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda GE Healthcare LOGIQ E9 USG cihazı ile oda sıcaklığında, sessiz ortamda 12 saatlik bir açlık süresini takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü ve kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. USG probu, longitudinal planda antekübital fossa üzerinde brakial arter trasesi üzerine konularak, en iyi görüntünün alındığı bölge belirlendi. Uygun görüntünün elde edildiği yerde brakial arter çapı (intimadan–intimaya) iki kez ölçüldü ve bu iki ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Bazal brakial arter çapı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı ve suprasistolik 50 mmHg basınca kadar şişirilerek 5 dakika boyunca tutuldu ve arteriyel akım engellendi. 5 dakika sürenin sonunda manşonun aniden indirilmesiyle damarda meydana gelen vazodilatasyonla uyumlu olarak kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) oluştu. Manşon indirildikten sonraki 60. saniyedeki arter çapının görüntüsü alındı ve kaydedildi. FMD bazal damar çapına göre yüzde artış olarak ifade edildi.

'% Dilatasyon (FMD) = 100 x [(Hiperemik ap – bazal çap) / bazal çap]' formülüyle hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değer olan değişkenler için dağılıma Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Gruplar arası anlamlılık normal dağılan parametrelerde Student-t testi, normal dağılmayan parametrelerde ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Üçlü grupların analizi normal dağılım gösteren verilerde ANOVA testi ile yapıldı. Korelasyon analizi için Pearson testi kullanıldı. Belirleyici faktörler lojistik regresyon analizi ile test edildi. İstatistiksel analiz sonucunda $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubundaki olgulardan elde edilen veriler demografik özelliklere ilişkin bulgular, rutin biyokimya testleri, endotel fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal parametreler ve FMD başlıkları altında sunulmuştur. Ayrıca bu parametrelerin endotel disfonksiyonundaki etkileri korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir.

4.1. Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Çalışma gruplarımız, gebelik süreleri (hafta+gün) (20+5) – (39+5) arasında değişen, yaşları 21-39 aralığında sağlıklı 42 gebe (kontrol) ile gebelik süreleri (hafta+gün) (24+0) – (39+6) arasında değişen, yaşları 18-40 aralığında preeklampsisi tanısı konulmuş gebeden oluşturuldu. Grupların demografik özellikleri Tablo 4’te görülmektedir.

İdrarda protein saptamaya yönelik yapılan *dip stick* testinde 39 (%92.8) preeklampsili gebede en az 1+ olmak üzere proteinüri saptandı. Ayrıca trombositopeni, 4 hastada (%9.52), karaciğer enzim yüksekliği ise 5 hastada (%11.9) tespit edildi.

Olguların anamnezinde katılımcıların tümü sigara ve alkol kullanmadıklarını beyan etti. Ek gıda takviyesi olarak 25 kişi (%29.7) balık yağı, 80 kişi (%95.2) ise demir preparatı kullandığını belirtti.

Tablo 4. Kontrol ve preeklampsi grubunun demografik özellikleri (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (n=42)	PE (n=42)	*p
Yaş (yıl)	32.8 $\pm$ 5.08	30.7 $\pm$ 5.85	>0.05
Kilo (kg)	74.3 $\pm$ 10.9	82.6 $\pm$ 17.8	0.012
Boy (m)	1.61 $\pm$ 0.05	1.63 $\pm$ 0.07	>0.05
BMI (kg/m²)	28.4 $\pm$ 4.34	30.9 $\pm$ 5.82	0.03
SKB (mmHg)	114 $\pm$ 13.5	160 $\pm$ 15.7	<0.001
DKB (mmHg)	74.9 $\pm$ 10.7	96.5 $\pm$ 13.5	<0.001

*Student t test

4.2. Rutin Biyokimya Testleri

Preeklampsi grubu ile kontrol grubunun rutin biyokimya testleri kıyaslandığında preeklampsi grubunda açlık kan glikozu, trigliserid, AST, ALP, CRP, BUN, kreatinin, ürik asit anlamlı olarak yüksek bulunurken; total protein, albümin ve Na⁺ düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (Tablo 5a, b).

Tablo 5a. Kontrol ve preeklampsi (PE) grubunun biyokimya testleri (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol ($n=42$)	PE ($n=42$)	*p
Açlık kan glikozu (mg/dL)	83.3 $\pm$ 12.6	100 $\pm$ 23.6	<0.001
BUN (mg/dL)	6.28 $\pm$ 1.85	19.2 $\pm$ 16.1	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.5 $\pm$ 0.08	0.68 $\pm$ 0.52	0.032
Ürik asit (mg/dL)	3.41 $\pm$ 0.86	5.86 $\pm$ 1.39	<0.001
Trigliserid (mg/dL)	214 $\pm$ 72.5	300 $\pm$ 93.6	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	241 $\pm$ 72.5	242 $\pm$ 57.7	>0.05
LDL (mg/dL)	140 $\pm$ 41.7	129 $\pm$ 45.5	>0.05
HDL (mg/dL)	63.2 $\pm$ 14	62.1 $\pm$ 21.3	>0.05

*Student t test

Tablo 5b. Kontrol ve preeklampsi (PE) gruplarının rutin biyokimya analizleri (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol ($n=42$)	PE ($n=42$)	*p
Total protein (g/dL)	6.3 $\pm$ 0.32	5.59 $\pm$ 0.62	<0.001
Albümin (g/dL)	3.72 $\pm$ 0.22	3.08 $\pm$ 0.41	<0.001
CRP (mg/L)	4.71 $\pm$ 2.75	17 $\pm$ 16.6	<0.001
AST (U/L)	18 $\pm$ 5.74	25.2 $\pm$ 15.6	0.007
ALT (U/L)	14.5 $\pm$ 9.54	17.8 $\pm$ 14.6	>0.05
ALP (U/L)	88.8 $\pm$ 45	123 $\pm$ 44.7	0.001
Na⁺ (mmol/L)	138 $\pm$ 1.86	135 $\pm$ 3.49	<0.001
K⁺ (mmol/L)	4.2 $\pm$ 0.33	4.27 $\pm$ 0.41	>0.05
Cl⁻ (mmol/L)	101 $\pm$ 2.4	102 $\pm$ 3.92	>0.05

*Student t test

Kontrol ve PE grubunun hemogram parametreleri kıyaslandığında WBC değeri PE grubunda anlamlı yüksek; RBC ve trombosit değerleri ise anlamlı düşük bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve preeklampsi grubunun hemogram parametreleri (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (n=42)	PE (n=42)	*p
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9.92 $\pm$ 2.89	12.1 $\pm$ 4.2	0.009
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	4.15 $\pm$ 0.53	3.92 $\pm$ 0.49	0.048
Hb (g/dL)	11.8 $\pm$ 1.53	11.5 $\pm$ 1.42	>0.05
Hct (%)	35 $\pm$ 4.39	34.1 $\pm$ 4.28	>0.05
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	230 $\pm$ 48	203 $\pm$ 67.1	0.037

*Student t test

4.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Testler

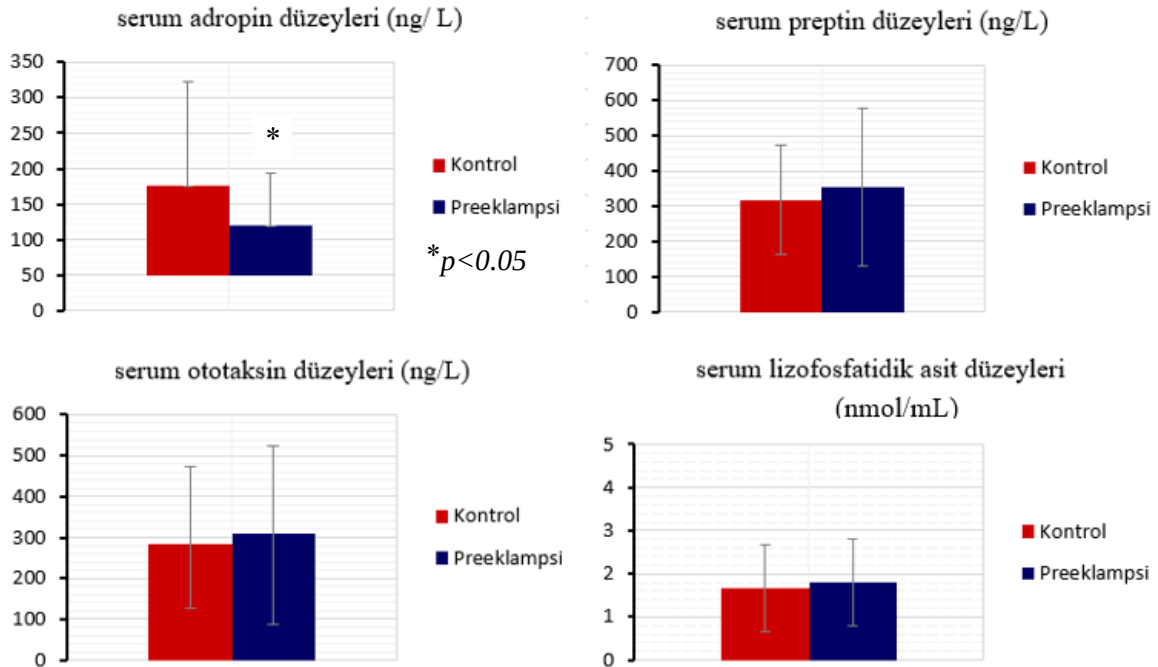
4.3.1. Kontrol ve Preeklampsi Grubunda Adropin , Preptin, Ototaksin ve lizofosfatidik asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

PE grubunda, kontrole göre adropin düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Buna karşılık preptin, ATX ve LPA değerleri PE olgularında daha yüksek olmakla birlikte sağlıklı gebelerle kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 7, Şekil 13).

Tablo 7. Kontrol ve preeklampsi grubunda adropin, preptin , ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (n=42)	PE (n=42)	*p
Adropin (ng/L)	176 $\pm$ 146	120 $\pm$ 73.8	0.031
Preptin (ng/L)	318 $\pm$ 156	354 $\pm$ 221	>0.05
Ototaksin (ng/L)	284 $\pm$ 181	310 $\pm$ 212	>0.05
LPA (nmol/mL)	1.67 $\pm$ 0.57	1.85 $\pm$ 1.31	>0.05

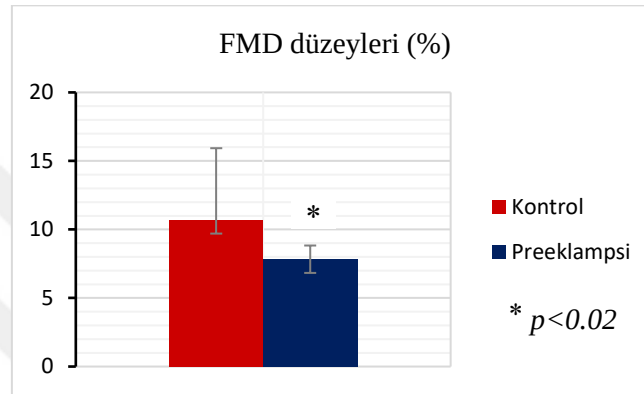
*Mann Whitney U Testi



Şekil 13. Kontrol ve preeklampsi grubunda adropin, preptin, ototaksin ve lizofosfatidik asit düzeylerinin karşılaştırılması

4.3.2. Kontrol ve Preeklampsi Grubunda Akım Aracılı Dilatasyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Endotel fonksiyonunun klinik açıdan değerlendirilmesi amacıyla kontrol gebe grubundaki 28 gebenin ve preeklampsi grubundaki 29 hastanın FMD ölçümleri yapıldı. Endotel disfonksiyon göstergesi olarak uygulanan FMD testinde *cut-off* değeri; %FMD<6.5 olarak alındı (174). PE grubundan elde edilen sonuçlar anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.02$, Şekil 14).



Şekil 14. Kontrol ve preeklampside FMD düzeylerinin karşılaştırılması

4.4. Preeklampsinin Alt Gruplarına Göre Parametrelerin Değerlendirilmesi

4.4.1. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Gruplarının Değerlendirilmesi

- Preeklampsi grubu, hastalığın başlangıcı 34 haftadan önce olanlar erken, 34 haftadan sonra olanlar ise geç PE olarak sınıflandırıldı. Her iki grubun gebelik haftaları (erken PE : 29.6 ± 2.7 ve geç PE : 36.3 ± 2) arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$).

- Erken ve geç PE gruplarının biyokimyasal testleri karşılaştırıldığında açlık kan glikozu, BUN, ürik asit, kreatinin, AST, ALT, ALP, albümin, CRP ve hemogram parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

- ANOVA testine göre erken ve geç PE grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi ile kontrol grubunun biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (n=42)	Erken PE (n=26)	Geç PE (n=16)
Açlık kan glikozu (mg/dL)	83.3 $\pm$ 12.5	99.6 $\pm$ 26*	100 $\pm$ 19.8 $\ddagger$
BUN (mg/dL)	6.28 $\pm$ 1.85	22.7 $\pm$ 18.3***	13.4 $\pm$ 8.63 $\ddagger$
Ürik asit (mg/dL)	3.41 $\pm$ 0.86	6.12 $\pm$ 1.51***	5.43 $\pm$ 1.04
Kreatinin(mg/dL)	0.5 $\pm$ 0.08	0.75 $\pm$ 0.62 **	0.58 $\pm$ 0.25
AST (U/L)	17.9 $\pm$ 5.74	26.5 $\pm$ 16.7*	23 $\pm$ 13.4
ALP (U/L)	88.8 $\pm$ 44.9	124 $\pm$ 46.6**	122 $\pm$ 41.3 $\ddagger$
Albümin(g/dL)	3.72 $\pm$ 0.22	3.03 $\pm$ 0.38***	3.16 $\pm$ 0.45 $\ddagger\ddagger$
CRP (mg/L)	4.71 $\pm$ 2.75	17.8 $\pm$ 17.6***	15.6 $\pm$ 14.7 $\ddagger\ddagger$
WBC (10³/μL)	9.94 $\pm$ 2.89 $\ddagger$ $\ddagger$	12.4 $\pm$ 4.51**	11.4 $\pm$ 3.55

ANOVA testi

Kontrol ile erken PE : * $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.001$

Kontrol ile geç PE : $\ddagger$ $p < 0.05$, $\ddagger\ddagger$ $p < 0.02$, $\ddagger\ddagger\ddagger$ $p < 0.001$

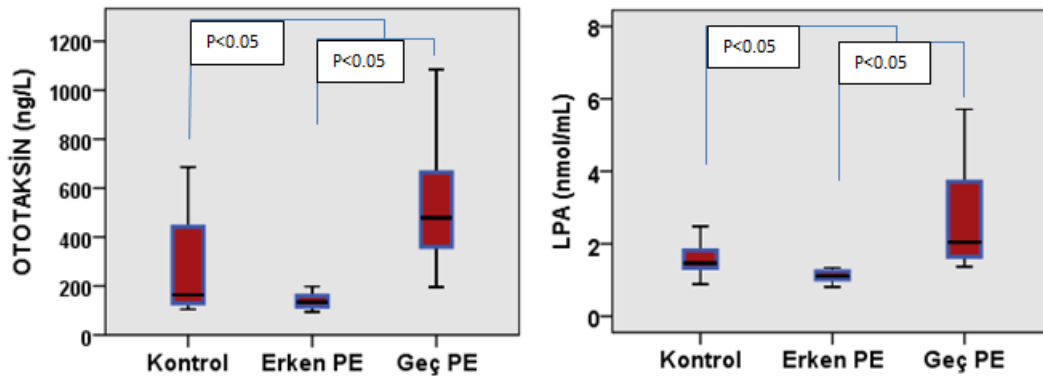
-Preeklampsinin başlangıç haftasına göre düzenlenmiş olan her iki grupta endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametreler kıyaslandığında erken PE grubunun ototaksin ve LPA düzeyleri, geç PE grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Adropin ve preptin düzeylerinde ise herhangi bir farklılık görülmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Erken başlangıçlı preeklampsisi ile geç başlangıçlı preeklampsisi grubunun adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

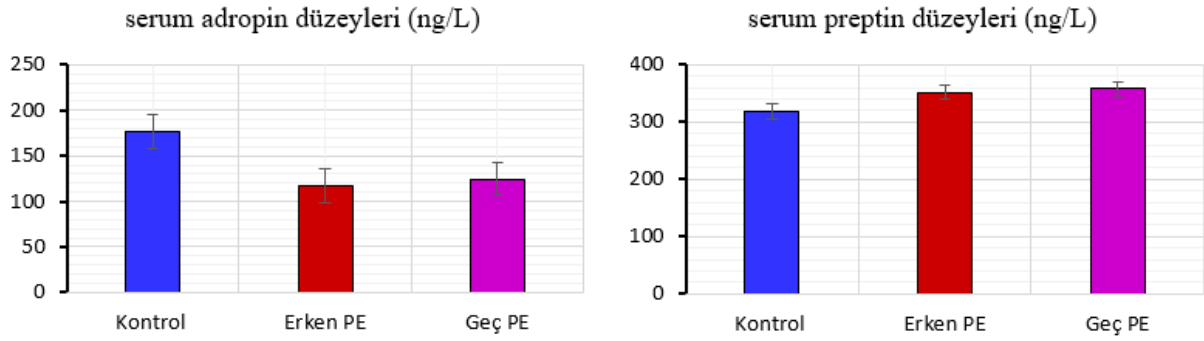
	Erken PE (n=26)	Geç PE (n=16)	*p
Adropin (ng/L)	117 $\pm$ 72.4	124 $\pm$ 73.4	>0.05
Preptin (ng/L)	352 $\pm$ 192	358 $\pm$ 256	>0.05
Ototaksin (ng/L)	153 $\pm$ 57.6	423 $\pm$ 131	<0.001
LPA (nmol/mL)	1.16 $\pm$ 0.27	2.84 $\pm$ 1.61	<0.001

*Mann Whitney U Testi

- Her iki preeklampsisi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulandı. ATX ve LPA, erken PE grubunda kontrole kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (LPA; $p=0.002$ ve ATX; $p=0.005$). Buna karşılık her iki parametre geç PE olgularında kontrol ve erken PE olgularından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$, Şekil 15) Adropin ve preptin değerleri ise üçlü karşılaştırmada istatistiksel bir anlamlılık göstermedi (Şekil 16).

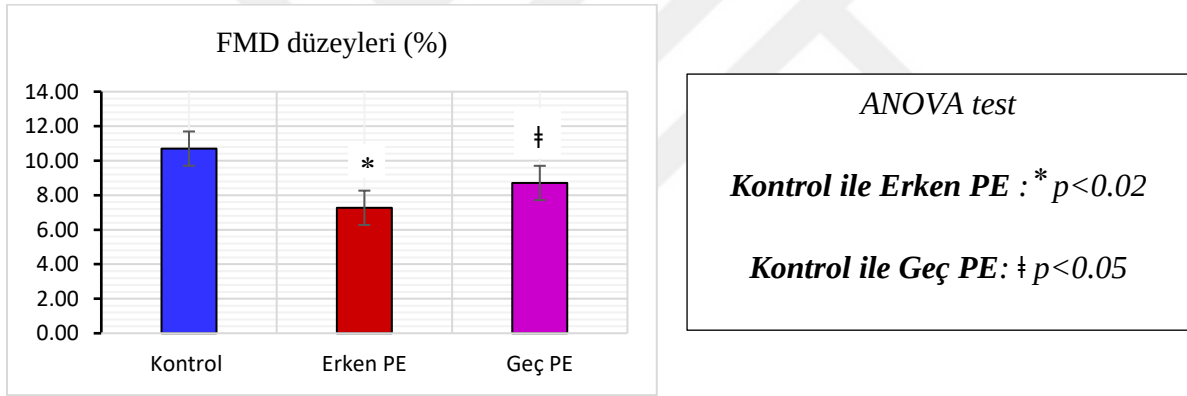


Şekil 15. Kontrol, erken başlangıçlı preeklampsisi ve geç başlangıçlı preeklampsisi grubunun ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 16. Erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubunun adropin, preptin düzeylerinin karşılaştırılması

Erken ve geç başlangıçlı PE arasında FMD düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık görülmedi; ancak kontrol ile her ikisinde anlamlı bir fark bulundu (Şekil 17).



Şekil 17. Erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubunun FMD düzeylerinin karşılaştırılması

4.4.2. Orta ve Ağır Preeklampsi Gruplarının Değerlendirilmesi

ACOG 2013 kriterlerine göre sistolik kan basıncı 160 mmHg ve üzeri ile diyastolik kan basıncı 110 mmHg ve üzeri olan gebeler ağır, altında olanlar orta PE olarak sınıflandırıldı.

Tablo 10. Orta preeklampsi, ağır preeklampsi grubunun biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

	Orta PE (n=24)	Ağır PE (n=18)	*p
Total protein (g/dL)	5.76 $\pm$ 0.61	5.36 $\pm$ 0.58	<0.001
Albümin (g/dL)	3.2 $\pm$ 0.41	2.89 $\pm$ 0.32	0.008
CRP (mg/L)	11 $\pm$ 10.8	29.5 $\pm$ 16.2	0.014
DKB (mmHg)	90.3 $\pm$ 9.59	103 $\pm$ 13.1	<0.001
SKB (mmHg)	150 $\pm$ 4.8	172 $\pm$ 16.5	<0.001

*Student t test

Orta ve ağır PE gruplarının total protein, albümin, CRP, FMD, DKB ve SKB düzeyleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$, Tablo 10).

Orta ve ağır PE gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulandı. Sonuçlar Tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11. Kontrol, orta ve ağır preeklampsi gruplarının biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (n=42)	Orta PE (n=24)	Ağır PE (n=18)
Açlık kan glikozu (mg/dL)	83.3 $\pm$ 12.5	100 $\pm$ 26.5***	99.4 $\pm$ 19.8 †
BUN (mg/dL)	6.28 $\pm$ 1.85	16.6 $\pm$ 8.7**	22.7 $\pm$ 21.8 †††
Ürik asit(mg/dL)	3.41 $\pm$ 0.86	5.6 $\pm$ 1.37***	6.16 $\pm$ 1.37 †††
Kreatinin (mg/dL)	0.5 $\pm$ 0.08	0.6 $\pm$ 0.13	0.81 $\pm$ 0.76 †
AST (U/L)	18 $\pm$ 5.74	20.8 $\pm$ 8.86	31.2 $\pm$ 20.1 †††
ALP (U/L)	88.8 $\pm$ 44.9	124 $\pm$ 44.4**	123 $\pm$ 45.1†
Albümin (g/dL)	3.72 $\pm$ 0.22	3.2 $\pm$ 0.41***	2.89 $\pm$ 0.32 †††
CRP (mg/L)	4.71 $\pm$ 2.75	11 $\pm$ 10.8***	29.5 $\pm$ 16.2 †††

ANOVA test

Kontrol ile orta PE : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

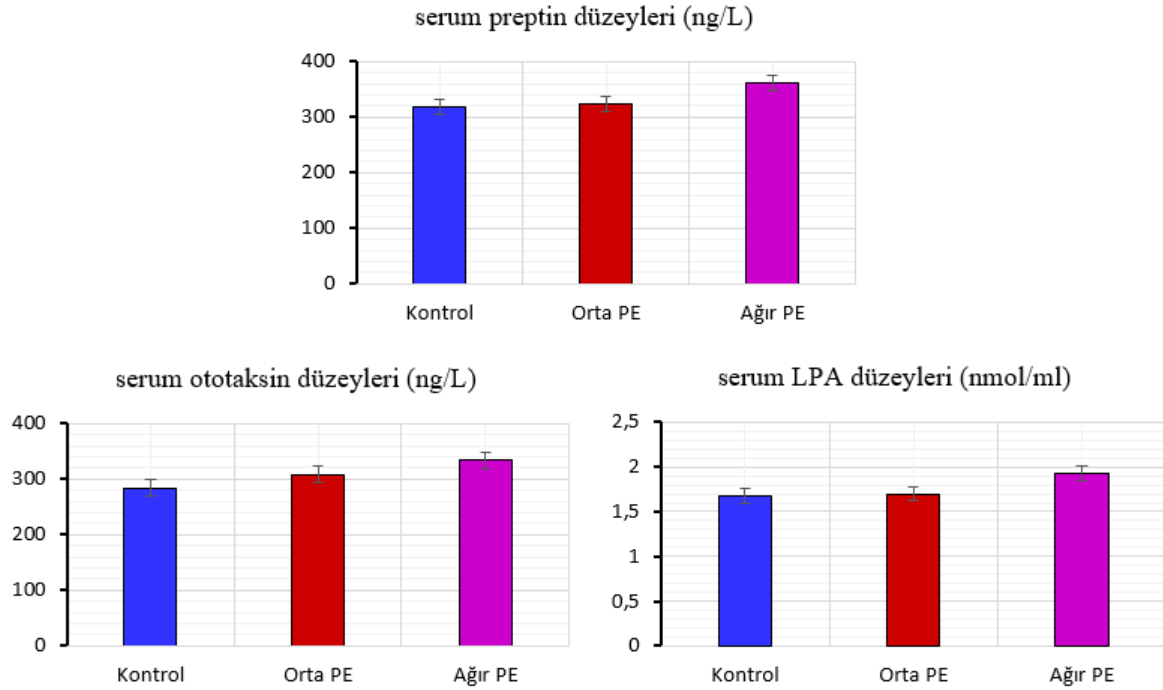
Kontrol ile ağır PE : † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, ††† $p < 0.001$

Orta ve ağır PE gruplarında endotel fonksiyonu ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması Tablo 12’de görülmektedir. Adropin ve FMD değerleri ağır PE’de anlamlı olarak düşük bulundu. Her iki grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması Şekil 18’de görülmektedir.

Tablo 12. Orta ve ağır preeklampsisi gruplarının adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

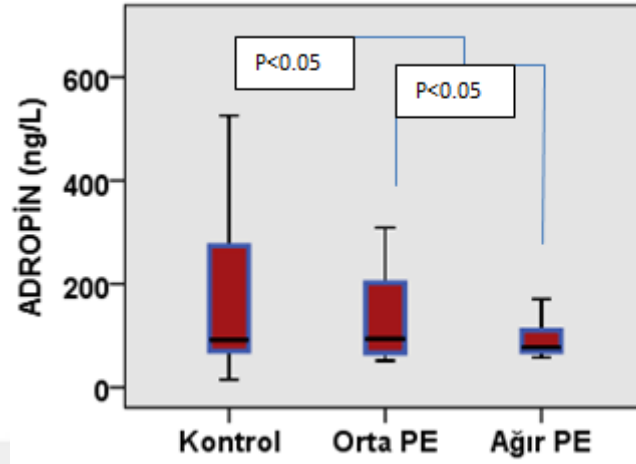
	Orta PE (n=24)	Ağır PE (n=18)	*p
Adropin (ng/L)	134 $\pm$ 83.9	90.52 $\pm$ 30	0.042
Preptin (ng/L)	324 $\pm$ 107	362 $\pm$ 130	>0.05
Ototaksin (ng/L)	308 $\pm$ 107	334 $\pm$ 182	>0.05
LPA (nmol/mL)	1.7 $\pm$ 0.67	1.93 $\pm$ 1.08	>0.05
FMD (%)	6.8 $\pm$ 2.4	3.13 $\pm$ 3.43	<0.001

*Mann Whitney U Testi



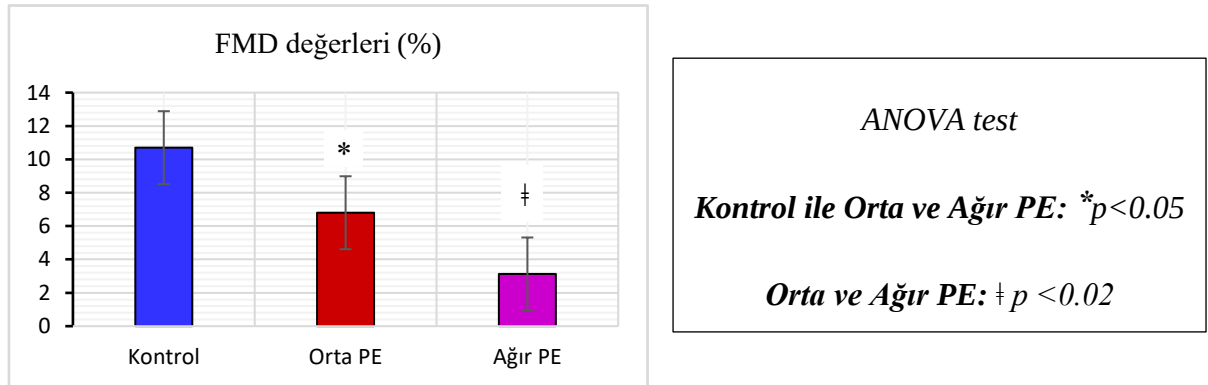
Şekil 18. Orta preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve kontrol grubunun preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

Ağır PE olgularında adropin düzeyleri, kontrol ve orta PE grubundaki ortalama değerlerden anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 19).



Şekil 19. Adropin düzeylerinin kontrol, orta preeklampsisi ve ağır preeklampsisi gruplarıyla karşılaştırılması (ANOVA test)

FMD düzeyleri orta, ağır PE grupları ile kontrol grubu ANOVA'ya göre kıyaslandığında; orta PE kontrolden ($p<0.05$) ağır PE kontrol grubundan ($p=0.03$) anlamlı olarak küçük bulundu. Ağır PE ise orta PE'den anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü ($p=0.015$, Şekil 20).



Şekil 20. Orta preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve kontrol grubunun FMD düzeylerinin karşılaştırılması

4.4.3. Akım Aracılı Dilatasyon Değerlerine Göre Grupların Karşılaştırılması

Endotel disfonksiyon göstergesi olarak uygulanan FMD testinde *cut-off* değeri; %FMD<6.5 olarak alındı (174). Preeklampsi ve kontrol gruplarında FMD %6.5'un altındaki olgular endotel disfonksiyonu olan (ED +), bu değerin üstündeki olgular endotel fonksiyonu normal (ED -) kabul edildi. Kontrol ve preeklampsi grupları kendi içlerinde ED (+) ve ED(-) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Tüm grupların ANOVA testine göre istatistiksel sonuçları Tablo 13'de gösterildi. Tüm parametreler bu gruplar arasında kıyaslandı.

Tablo 13. Endotel fonksiyonuna göre ayrılan kontrol ve preeklampsi gruplarında adropin, preptin, ototaksin, LPA ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

	ED (+) PE <i>n</i> =17	ED (-) PE <i>n</i> =12	ED (+) K <i>n</i> =8	ED (-) K <i>n</i> =20
Adropin (ng/l)	66.8 $\pm$ 13.1	185 $\pm$ 76.7*	68.1 $\pm$ 9.05	272 $\pm$ 153
Preptin (ng/l)	403 $\pm$ 142	351 $\pm$ 90	341 $\pm$ 261	256 $\pm$ 153
Ototaksin (ng/l)	448 $\pm$ 278	196 $\pm$ 39**	282 $\pm$ 267	164 $\pm$ 71.7
LPA (nmol/mL)	2.46 $\pm$ 1.7	1.61 $\pm$ 0.65	1.74 $\pm$ 1.04	1.5 $\pm$ 0.43
CRP (mg/L)	23.1 $\pm$ 15.7	5.03 $\pm$ 3.17***	7.12 $\pm$ 2.09	4.78 $\pm$ 3 ‡

ANOVA ve Bonferroni düzeltmesi

ED (+) PE ile ED (-) PE: * p <0.02

ED (+) PE ile ED (-) PE: ** p <0.01

ED (+) PE ile ED (-) PE: *** p <0.001; **ED (+) ile ED (-) Kontrol:** ‡ p <0.001

Tablo 14. Endotel fonksiyonuna göre adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD)

	ED (+) $n=25$	ED (-) $n=32$	*p
Adropin (ng/L)	67.2 $\pm$ 12.2	239 $\pm$ 138	<0.001
Preptin (ng/L)	384 $\pm$ 194	291 $\pm$ 143	0.139
Ototaksin (ng/L)	395 $\pm$ 291	176 $\pm$ 64.5	<0.001
LPA (nmol/mL)	2.23 $\pm$ 1.58	1.54 $\pm$ 0.53	<0.001

*Mann Whitney U Testi

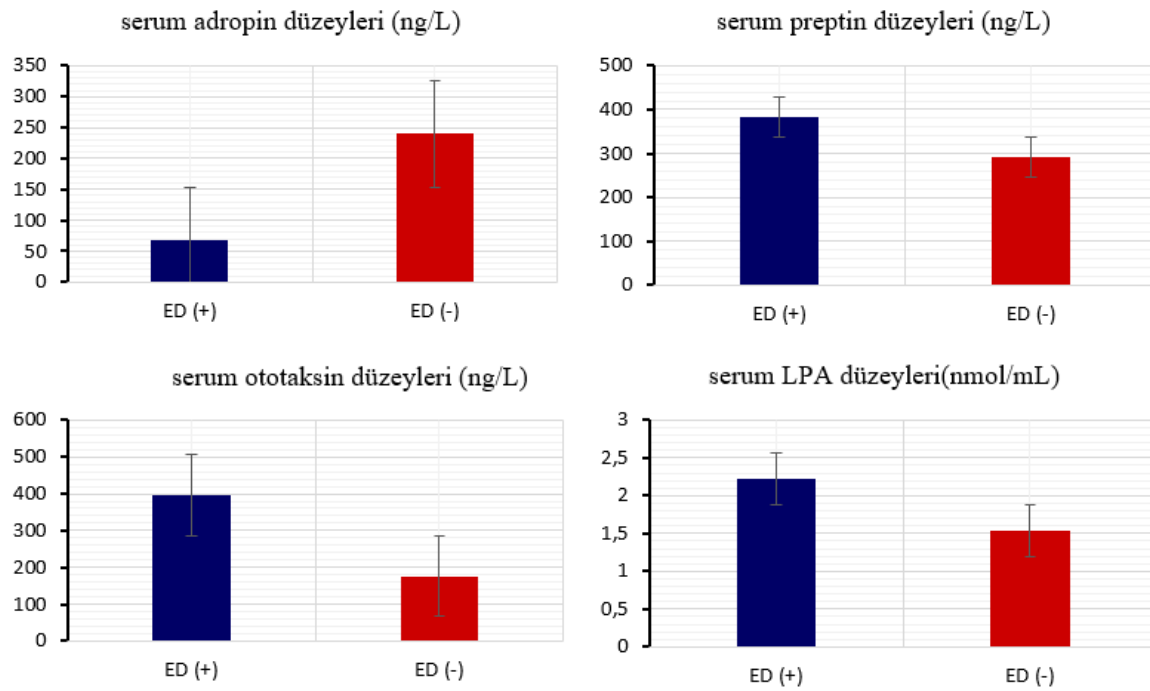
Tablo 15. Endotel fonksiyonuna göre biyokimya testleri (Ort. $\pm$ SD)

	ED (+) $n=25$	ED (-) $n=32$	*p
AST (U/L)	29 $\pm$ 18	19 $\pm$ 6.41	<0.001
ALT (U/L)	22.2 $\pm$ 17.6	14.6 $\pm$ 8.85	<0.001
ALP (U/L)	131 $\pm$ 61.3	90.8 $\pm$ 36	<0.001
CRP (mg/L)	20.7 $\pm$ 18.3	4.27 $\pm$ 2.98	<0.001
SKB (mmHg)	158 $\pm$ 23.1	120 $\pm$ 21.8	<0.001
DKB (mmHg)	96.4 $\pm$ 14.4	76.7 $\pm$ 13.8	<0.001

*Student t test

Tüm gebeler endotel disfonksiyonu pozitif (ED +) ve endotel disfonksiyonu negatif (ED -) olarak sınıflandırıldı. FMD değerleri ED + grupta 5.41 ± 0.97 ; ED - olan grupta ise 12.2 ± 3.96 bulundu ($p < 0.001$). Buna göre endotel disfonksiyonu olan grupta adropin düzeyleri anlamlı olarak düşük; buna karşılık ototaksin ve LPA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 14, Şekil 21).

AST, ALT, ALP, CRP, SKB, DKB düzeyleri ise ED - grupta ED + 'den anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 15).



Şekil 21. Endotel fonksiyonuna göre adropin, preptin, ototaksin ve LPA düzeylerinin karşılaştırılması

4.5. Korelasyon Analizleri

Ölçümü yapılan parametrelerin Pearson korelasyon analizi sonuçları Tablo 16 ve Şekil 22'de görülmektedir.

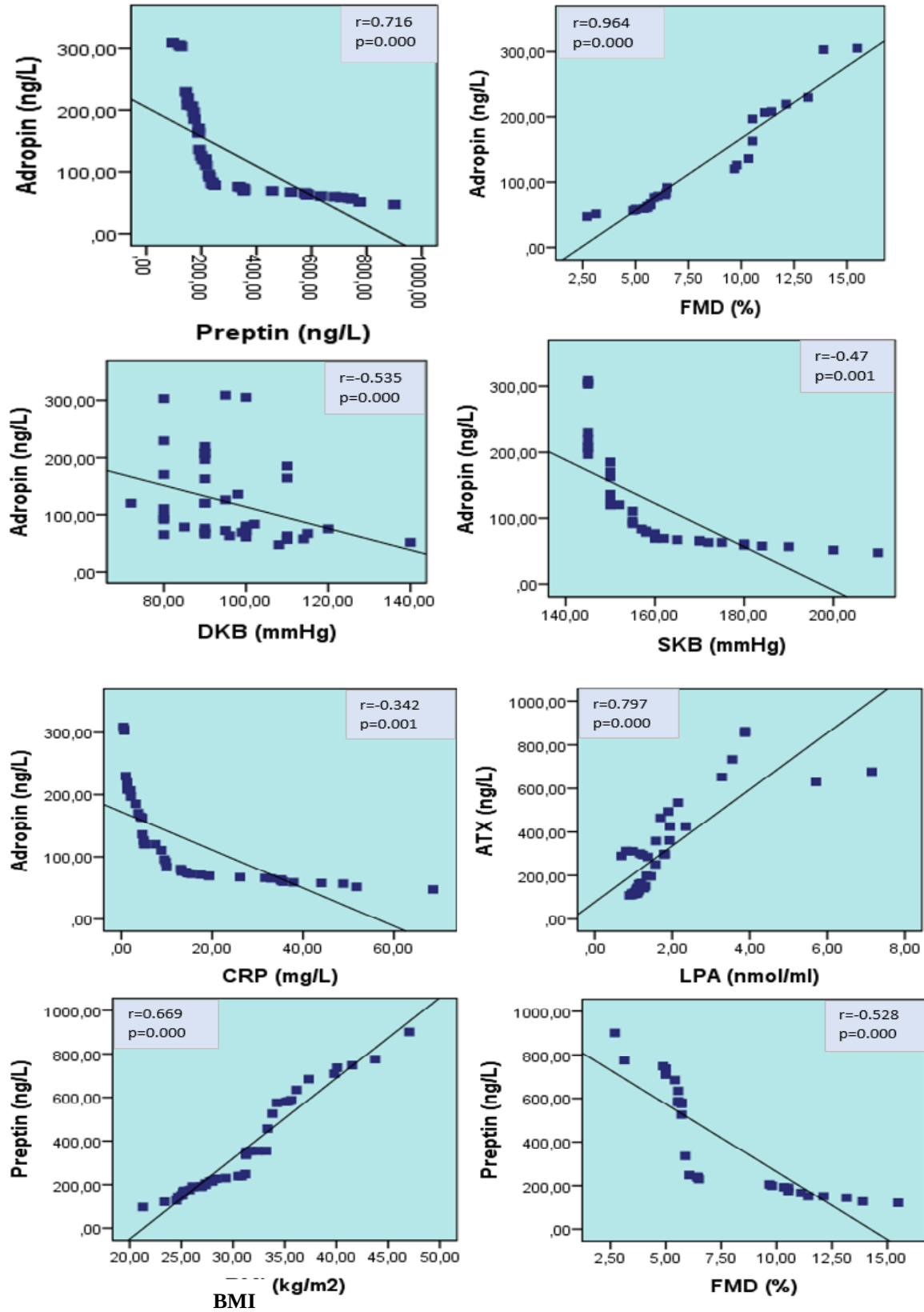
- Serum adropin düzeyleri FMD değerleri ile pozitif, buna karşılık preptin, ürik asit, DKB, SKB, BMI, CRP, ALP düzeyleri arasında negatif bağıntı gösterdi.

- Serum preptin düzeyleri ürik asit, CRP, BMI, AST, ALT, DKB, SKB ile pozitif bağıntılı bulundu. Buna karşılık preptin değerleri FMD ile negatif yönde bağıntı gösterdi.

- FMD değerleri ile BUN, AST, ALP düzeyleri arasında negatif bağıntı, ATX, LPA ve CRP düzeyi arasında pozitif bağıntı saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Korelasyon analizi sonuçları

İlişkili parametreler	r	p
Adropin - Preptin	-0.663	<0.001
Adropin - FMD	0.964	<0.001
Adropin - Ürik asit	-0.595	<0.001
Adropin - DKB	-0.535	<0.001
Adropin - SKB	-0.47	0.001
Adropin - BMI	-0.339	0.002
Adropin - CRP	-0.342	0.001
Adropin - ALP	-0.291	0.007
Preptin - AST	0.308	0.004
Preptin - ALT	0.227	0.038
Preptin - Ürik asit	0.297	0.006
Preptin - CRP	0.322	0.04
Preptin - BMI	0.669	<0.001
Preptin - DKB	0.236	0.031
Preptin - SKB	0.452	0.001
Preptin - FMD	-0.528	<0.001
ATX - LPA	0.797	<0.001
ATX - CRP	0.466	0.001
LPA - CRP	0.383	<0.001
FMD - BUN	-0.263	0.05
FMD - AST	-0.281	0.036
FMD - ALP	-0.36	0.006



Şekil 22. Korelasyon grafikleri

Regresyon Analizi Sonuçları

Endotel disfonksiyonunun sabit değişken olarak alındığı lojistik regresyon modelinde, adropin, SKB, DKB, BMI düzeylerinin birbirleriyle etkileşimi değerlendirildi. Oluşturulan regresyon modeli için $\chi^2 = 1.154$, $df=4$ ve $p=0.598$ olarak bulundu. Bu modelde endotel disfonksiyonu ile tek anlamlı bağlantı adropin düzeylerinde saptandı ($p<0.001$, OR= 1.069, %95 CI=1.021-1.119)



5. TARTIŞMA

Preeklampsia, hipertansiyon ile karakterize maternal ve fetal mortalite ile morbiditeye neden olabilen gebelikle ilişkili kompleks bir sendromdur (2,7,149). Hastalarda ortak klinik belirtiler maternal vasküler disfonksiyon, kronik immün sistem aktivasyonu, renal disfonksiyon, intrauterin büyüme geriliğini kapsar (1,139). Preeklampsili gebelerde sistemik vasküler disfonksiyonun mekanizması vasküler hücrelerde dilatatör ve konstriktörlerin oluşumundaki dengesizliktir. Endotel bağımlı dilatasyonun azalması ve oksidatif stres nedeniyle damarlar konstriktör uyarıya aşırı duyarlı hale geçer (144,149,151). Preeklampsie yol açan faktörler ve patofizyolojik mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Bununla beraber, endotel disfonksiyonunun preeklampside önemli rol oynadığı bilinmektedir (198). Klinik testler ve deneysel araştırmalar sistemik endotelyozis bulgularına işaret etmektedir. Sistemik endotelyozis ile renal, serebral ve hepatik dolaşımda endotel kaynaklı nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatatör medyatörler azalırken, endotelin 1 ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktör medyatörler artar. Preeklampsinin klinik tablosundan bu vasküler dengenin bozulması sorumlu tutulmuştur (199).

Endotel hücrelerin vasküler tonusun düzenlenmesindeki rolünü gösteren ilk çalışmalardan itibaren bu hücrelerdeki değişiklikler ve salgılanan faktörler birçok fizyolojik ve patolojik durumda incelenmiştir (123,151,163). Gebelikte endotel fonksiyonundaki artış, sağlıklı maternal ve fetal ortam sağlamak için önemlidir. Preeklampsideki klinik bulgular, onun endotel disfonksiyonu ile ilişkili bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir.

Klinikte endotel fonksiyonu, sıklıkla brakial arterin akım aracılı dilatasyonu (FMD) ile oluşan geçici iskemi ve reaktif hiperemiye endotel yanıtını ölçen ultrasonografik yöntemle değerlendirilir (200). Preeklampsili gebelerde gerçekleştirilen FMD çalışmalarında FMD değerlerinin sağlıklı gebelere kıyasla düşük olduğu bildirilmiştir (201). Aynı durum, PE ve GDM'li gebelerde de gözlenmiştir (202). Bizim çalışmamızda yapılan FMD ölçümlerinde preeklampsia tanısı konulmuş olan gebelerin %58.6'sında endotel disfonksiyonu saptandı. Olguların % 41.4'ünde ise FMD değerleri ED için belirlenen cut-off değerinin üstünde bulundu. Bu durum, preeklampsinin başlangıç evresine ve orta-ağır preeklampsia arasındaki farklılığa bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak daha fazla sayıda hastada FMD bakılması istatistiksel değerlendirmeler için daha uygun olacaktır.

Radyolojik bir yöntem olan FMD'nin yanı sıra serumda bulunan bazı biyokimyasal parametrelerin de endotel fonksiyonu göstergesi olabileceği düşünülmektedir (128,149,150).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adropin, preptin ve ototaksin adıyla bilinen peptidlerin hipertansiyon ile bağıntılarının saptanması bu görüşe kaynak oluşturmıştır (16,24). Ancak endotel disfonksiyonunun biyokimyasal belirteci olarak önemlerini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada adropin, preptin, ATX ve LPA'nın endotel disfonksiyonu ile ilişkili bir sendrom olan preeklampside kandaki değişimleri incelenmiş; ayrıca FMD ile bağıntıları, endotel disfonksiyonunun erken tanısındaki önemi açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda Brandao ve ark.'ının (200) kullandığı FMD < % 6.5 *cut-off*'u endotel disfonksiyon için sınır değer kabul edilmiştir. Çalışma gruplarında aynı ortamda ve aynı operatörle yapılan FMD ölçümlerinde, PE'li tüm gebelerden elde edilen ortalama FMD değeri, kontrole göre anlamlı düzeyde düşüktü. Ayrıca klinik verilere göre ağır PE olarak adlandırılan olguların FMD değerleri, orta PE grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Adropin, lipid ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir peptiddir (176). Kumar ve ark., (19) adropin defektli farelerde dislipidemi ve insülin direncinde % 50 artış gözlemlemişlerdir. Farelerde düşük kan adropin düzeyi obezite, yaşlanma ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Adropinin obez çocuklarda kontrole göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (20). Adropinin, hücreler arası ve hücre içi sinyal yollarında endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) aktifleyerek nitrik oksit (NO) sentezini arttırdığı ve böylece vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (176). Hem preeklampside hem de GDM'de insülin direnci görülmektedir (1). GDM'li gebelerde yapılan çalışmalarda kontrole kıyasla daha düşük adropin düzeyleri gözlenmiştir (175,203). Dolaşımdaki adropin düzeyinin hipertansiyon ile ilişkili olduğu ve endotel fonksiyonunu koruyarak kan basıncını düzenleyebileceği bildirilmiştir (204). Adropin düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında negatif bağıntı olduğunu gösteren Oruc ve ark., (205) adropinin endotel disfonksiyonu için bağımsız bir belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çakmak ve ark., (180) PE'li gebelerde adropin düzeylerinin ağır PE olgularında orta PE ve kontrole göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmiştir. PE'nin yanı sıra hipertansiyonlu tüm gebelerin alındığı bir çalışmada adropin düzeylerinin hasta olan grupta anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (16). Diğer taraftan, PE'li gebelerde adropin düzeyinin anlamlı olarak yükseldiğini ve bunun adropinin koruyucu etkisi nedeniyle olduğunu bildiren bir çalışma da mevcuttur (179). Çalışmamızda PE grubunda adropin düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu, ayrıca ağır ve orta PE gruplarına göre değerlendirme

yapıldığında ağır PE’de adropin düzeylerindeki azalmanın daha belirgin olduğu ve kan basıncı ile negatif bağıntı gösterdiği saptandı.

Tüm olgular FMD değerleri esas alınarak endotel disfonksiyonu (+) veya (–) olarak sınıflandırıldığında, endotel disfonksiyonu olan grupta adropin düzeyleri anlamlı olarak düşük, bunun yanında endotel hasarının bir göstergesi olduğu kabul edilen CRP düzeyleri ise anlamlı yüksek bulundu. Endotel disfonksiyonun sabit değişken olarak alındığı lojistik regresyon modelinde de, endotel disfonksiyonu belirleyici parametresinin adropin olduğu görülmüştür.

Son yayınlarda preeklampsi, klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır. (9,34). Preeklampsiye yol açan patolojik bozukluk aslında gebeliğin başlangıcından beri mevcuttur. Bulgular ise gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Klinik bulgular ne kadar erken ortaya çıkarsa klinik tablo o kadar ağırlaşır. Sonuç olarak, ortaya çıkan maternal ve fetal stres nedeniyle gerek anne gerekse fetus için mortalite riski artar (2). Olgularımız bu açıdan incelendiğinde adropindeki düşük değerlerin klinik bulguların görülme zamanıyla ilişkili olmadığı söylenebilir. Buna göre dolaşımdaki adropin düzeylerinin klinik bulgulara bir yanıt olarak değişmediği, klinik bulguların ortaya çıkmasında bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda incelenen bir diğer peptid, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan preptin adlı hormondur (17). İlk olarak 2001 yılında sıçanların pankreas β hücrelerinden izole edilmiş ve bazı peptid hormonlar ile yapıca büyük benzerlik gösterdiği anlaşılmıştır (182,184). İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) yapısal benzerlikleri dolayısıyla aynı aileden sayılmaktadır (183). Pro IGF II 'nin bir türevi olan preptin de, insülin ailesinin en son üyesi olarak kabul edilir (22,184). İnsülin ailesi üyesi olması nedeniyle, bozulmuş glikoz toleransı ve tip II DM hastalarında preptin düzeyleri çalışılmıştır. Tip 2 DM hastalarında yapılan çalışmada, serum preptin düzeyleri, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (185). Obezlerde yapılan bir çalışmada ise preptin düzeylerinin BMI değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (206). Gestasyonel diyabetli kadınlarda yapılan çalışmada, maternal serum ve fetal kordon kanında yüksek preptin seviyeleri gösterilmiştir (207). Mierzwicka ve ark. (21) polikistik over sendromlu kadınlarda preptin düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir.

Esansiyel hipertansiyonlu kişilerde preptin düzeyleri ile kan basıncı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (24). İnsülin direnci ve DM, PCOS gibi hastalıkların temelinde endotel disfonksiyonunun bulunduğu düşünülmektedir (21,203,208).

Daha önce PE'lerde preptin ile ilgili tek bir çalışma yapılmış ve bu çalışmada PE düzeylerinde herhangi bir farklılık görülmemiştir (179). Çalışmamızda preeklampsisi olguları ve endotel disfonksiyonu olan kişiler kendi kontrolleri ile kıyaslandığında serum preptin değerlerinde bir artış görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte preptin düzeylerinin BMI ile pozitif, FMD ve adropin ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca AST, ALT, ürik asit, CRP, DKB ve SKB ile preptin değerlerinin pozitif bağıntılı bulunmuş olması, daha geniş çalışma gruplarında bu peptidin preeklampsideki rolünün araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

ATX ilk olarak 1990'ların başında, melanom hücrelerinde tanımlanmıştır. Ekto-nükleotid pirofosfotazlar / fosfodiesteraz 2 (E-NPP2) olarak da bilinen ATX, lizofosfolipaz D aktivitesi gösterir ve başta lizofosfatidil kolin olmak üzere fosfolipidleri biyoaktif formu olan lizofosfatidik aside (LPA) dönüştürür. Bu nedenle ATX, hücre dışı LPA'nın üretimi ile bağlantılıdır (18). ATX ekspresyonu beyin, plasenta ve endotelial venüller gibi çeşitli dokularda gösterilmiştir. ATX'in rolü, kolestatik karaciğer hastalığında, tümör hücresi proliferasyonunda ve metastaz oluşumu gibi farklı patolojik mekanizmalarda tanımlanmıştır (209,210). ATX'in biyoaktivitesi temel olarak LPA üretimi ile açıklanabilir. Giderek artan çalışmalar, kanser progresyonunda LPA'nın rolüne işaret etmektedir (211).

ATX, ürünü LPA ile birlikte vasküler gelişimde önemli bir role sahiptir. ATX'in trofoblastlarda da eksprese edildiği gösterilmiştir (18). Bundan dolayı vasküler, plasental bir patoloji olduğu kabul edilen ve etiyolojisi henüz bilinmeyen preeklampsisi ve hipertansiyon konularında ATX ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (26,33,188). Az sayıdaki bu çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Masuda ve ark. (26) ATX düzeylerinin gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre daha yüksek düzeylerde, son trimesterde gebelikle indüklenen hipertansiyonu olan kadınlarda ise sağlıklı gebelere göre daha düşük ATX düzeyleri olduğunu bildirmiştir. Erenel ve ark. (33) PE hastalarında ATX düzeylerinin kontrole göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, bu farkın erken başlangıçlı PE'de daha da belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık plasental mRNA ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada, erken başlangıçlı PE'de ATX ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (188). Bizim çalışmamızda maternal dolaşımda ölçülen ATX düzeylerinin erken başlangıçlı PE'de geç

başlangıçlı PE ve kontrole göre anlamlı düşük bulunması, bu çalışma ile uyumludur. Erken başlangıçlı PE’de esas olan plasenta kaynaklı patoloji ve trofoblast oluşumundaki yetersizlik, ATX sentezinde azalmaya yol açmış olabilir. Geç başlangıçlı PE’de ise maternal kaynaklı patolojiler daha ön plândadır. ED (+) olan grupta, ED (-) olan gruba göre anlamlı olarak yüksek ATX değerlerinin görülmesi, bu enzimin endotel hasarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. FMD ölçümlerinin daha geniş hasta gruplarına uygulandığı çalışmalarla bu olasılık incelenmelidir.

Lizofosfatidik asit, hem hücre içinde hem de hücre dışında bulunan biyoaktif bir lizofosfolipiddir. Hücre içi LPA, diğer fosfolipidlerin sentezinde bir ara metabolittir. Hücre dışı LPA, çok sayıda hücre tipinin yüzeyinde bulunan endotelial farklılaşma genine (LPA1-3) veya purinerjik (LPA4-6) reseptör ailesine özgü G proteine bağlı reseptörler yoluyla etki eder (212). LPA reseptörlerinin aktivasyonu hücre çoğalmasında artış, göç, invazyon ve morfolojik değişiklikler, apoptozun ve farklılaşmanın inhibisyonu, kasılma, endotel geçirgenliği, trombosit kümeleşmesi ve sitokin sekresyonunda artışlarla sonuçlanır. Bu mekanizmalarla endotel disfonksiyonuna zemin hazırlamaktadır (211,213). LPA, sadece geçici bir ara metabolit olarak değil, nöronal gelişim, anjiyogenez, immün regülasyon, tümör progresyonu gibi birçok biyolojik süreçte hücreler arası sinyallerin merkezi bir bileşeni olarak davranmaktadır (25,197). ATX ile LPA düzeylerinin birlikte değerlendirildiği kronik hepatit C hastalarında yapılan bir çalışmada, ATX ve LPA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (214). Over kanserinde LPA düzeyleri yüksek bulunmuştur (215). İnsan koroner arterinde yapılan bir çalışmada LPA uygulamasının eNOS ekspresyonunu azalttığı görülmüştür (216). Ancak preeklampside LPA ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda LPA düzeylerinin ED (+) olan kişilerde yüksek olduğu saptandı. Bunun yanı sıra endotel disfonksiyonu ile ilişkili bir parametre olan CRP ile orta derecede pozitif bağıntılı bulundu. Bu bulgularımız endotel disfonksiyonunda LPA’nın rolü olduğunu bildiren çalışmaları destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları adropinin PE olgularında hastalığın takibi açısından önemli bir biyokimyasal parametre olabileceğine işaret etmektedir. Aynı zamanda serum adropin düzeyleri, endotel disfonksiyonu geliştiğini radyolojik olarak gösteren FMD yöntemini doğrulamakta ve onunla pozitif bağlantılı olarak serum düzeyleri azalmaktadır. Bu da FMD’ye kıyasla daha pratik bir yöntem niteliğini taşıdığından endotel disfonksiyonu gelişmesi muhtemel olan hastalıkların takibinde adropin ölçümlerinin önemli olabileceğini düşündürmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010;5:173-192.
2. Rosas-Peralta M, Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Ramírez-Arias E, Pérez-Rodríguez G. Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa [Hypertension during pregnancy: the challenge continues]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54 Suppl 1:s90-s111.
3. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (2009). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Elsevier Inc.
4. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):460-465.
5. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007;106(2):c72-c81.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. 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.
7. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):193-201.
8. Engelhard IM, van Rij M, Boullart I, et al. Posttraumatic stress disorder after pre-eclampsia: an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24(4):260-264.
9. McLaughlin K, Audette MC, Parker JD, Kingdom JC. Mechanisms and Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in High-Risk Pregnancies. *Can J Cardiol* 2018;34(4):371-380.
10. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):981-991.
11. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med* 2008;36(1):38-58.

12. Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
13. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(1):9-23.
14. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia: From Diagnosis to Therapy. *Hypertension* 2016;67(6):1072-1079.
15. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20;39(6):1082]. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-265.
16. Lin D, Yong J, Ni S, Ou W, Tan X. Negative association between serum adropin and hypertensive disorders complicating pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2019;38(4):237-244.
17. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014;56:94-110.
18. Nakanaga K, Hama K, Aoki J. Autotaxin--an LPA producing enzyme with diverse functions. *J Biochem* 2010;148(1):13-24.
19. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8(6):468-481.
20. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(9-10):1095-1100.
21. Mierzwicka A, Kuliczowska-Plaksej J, Kolačkov K, Bolanowski M. Preptin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2018;34(6):470-475.
22. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001;360(Pt 2):431-439.

23. Şentürk Ş, Hatirnaz S, Kanat-Pektaş M. Serum Preptin and Amylin Levels with Respect to Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Med Sci Monit* 2018;24:7517-7523.
24. Cai H, Liu Q, Dong X, Cai Y, Yao J, Liu Y. Plasma preptin levels are decreased in patients with essential hypertension. *Pharmazie* 2018;73(5):274-278.
25. Samadi N, Bekele R, Capatos D, Venkatraman G, Sariahmetoglu M, Brindley DN. Regulation of lysophosphatidate signaling by autotaxin and lipid phosphate phosphatases with respect to tumor progression, angiogenesis, metastasis and chemoresistance. *Biochimie* 2011;93(1):61-70.
26. Masuda A, Fujii T, Iwasawa Y, et al. Serum autotaxin measurements in pregnant women: application for the differentiation of normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Clin Chim Acta* 2011;412(21-22):1944-1950.
27. Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357(9250):131-135.
28. Fred A English, Louise C Kenny, Fergus P McCarthy. Risk factors and effective management of preeclampsia *Integrated Blood Pressure Control* 2015;8 7–12.
29. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
30. Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension* 2013;62(4):666-673.
31. 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(2):134-147.
32. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(8):497-506.
33. Erenel H, Yilmaz N, Cift T, et al. Maternal serum autotaxin levels in early- and late-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2017;36(4):310-314.
34. Palmer K, Saglam B, Whitehead C, Stock O, Lappas M, Tong S. Severe early-onset preeclampsia is not associated with a change in placental catechol O-methyltransferase (COMT) expression. *Am J Pathol* 2011;178(6):2484-2488.

35. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. 2010. London: RCOG Press.
36. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011;2011:214365.
37. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004659.
38. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330 (7491):565.
39. Sibai, B. M. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1520-1526.
40. Office of Communications and Public Liaison. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. The Epilepsies and Seizures: Hope Through Research. National Institutes of Health (2015). NIH Publication No. 15-156.
41. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med* 2011;40(4):380-384.
42. Andrus SS, Wolfson AB. Postpartum preeclampsia occurring after resolution of antepartum preeclampsia. *J Emerg Med* 2010;38(2):168-170.
43. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, 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.
44. Esike COU, Chukwuemeka UI, Anozie OB, Eze JN, Aluka OC, Twomey DE. Eclampsia in rural Nigeria: The unmitigating catastrophe. *Ann Afr Med* 2017;16(4):175-180.
45. Chen X, Scholl TO. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. *PLoS One* 2014;9(1):e85716.
46. Churchill D. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 2011. 4th edition. Wiley online library.
47. Young J. The Ætiology of Eclampsia and Albuminuria and their Relation to Accidental Hæmorrhage: (An Anatomical and Experimental Investigation.). *Proc R Soc Med* 1914;7(Obstet Gynaecol Sect):307-348.

48. Ogden E, Hildebrand GJ, Page EW. Rise of blood pressure during ischemia of gravid uterus. *Proc. Soc. Exp. Bio Med* 1940; 43:49–51
49. Lunell NO, Nylund LE, Lewander R, Sarby B. Uteroplacental blood flow in pre-eclampsia measurements with indium-113m and a computer-linked gamma camera. *Clin Exp Hypertens B* 1982;1(1):105-117.
50. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967;93(2):569-579.
51. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123(2):164-174.
52. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta* 2013;34 Suppl:S73-S78.
53. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?. *J Clin Invest* 1997;99(9):2152-2164.
54. Rosenfeld CR, Roy T, Cox BE. Mechanisms modulating estrogen-induced uterine vasodilation. *Vascul Pharmacol* 2002;38(2):115-125.
55. Osol G, Moore LG. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Microcirculation* 2014;21(1):38-47.
56. 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.
57. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, Skepper JN, Jauniaux E. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2954-2959.
58. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review. *Placenta* 2001;22 Suppl A:S70-S77.
59. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor- α , and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens* 2010;23(8):911-916.

60. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest* 2000;105(5):577-587.
61. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta* 2004;25(10):763-769.
62. Tal R, Shaish A, Barshack I, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2010;177(6):2950-2962.
63. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 2008;453(7198):1117-1121.
64. Seol HJ, Cho GJ, Oh MJ, Kim HJ. 2-methoxyoestradiol levels and placental catechol-O-methyltransferase expression in patients with late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(5):881-886.
65. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):534-543.
66. Brosens JJ, Parker MG, McIndoe A, Pijnenborg R, Brosens IA. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6):615.e1-615.e6156.
67. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Naccasha N, et al. Maternal intravascular inflammation in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(3):171-175.
68. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia?. *Placenta* 2007;28 Suppl A:S51-S56.
69. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009;30 Suppl A(Suppl):S43-S48.
70. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):29-39.

71. Lian IA, Løset M, Mundal SB, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *Placenta* 2011;32(11):823-829.
72. Madazli R, Benian A, Aydin S, Uzun H, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(5):477-480.
73. Zusterzeel PL, Rütten 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.
74. Uzun H, Benian A, Madazli R, Topçuoğlu MA, Aydin S, Albayrak M. Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60(4):195-200.
75. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2005;26(1):53-58.
76. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome--a review. *Placenta* 2004;25 Suppl A:S72-S78.
77. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):159-167.
78. 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):45-9.
79. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation* 2003;108(9):1059-1063.
80. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):503.e1-503.12.
81. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):239.e1-239.e10.

82. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(3):287-299.
83. Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Jauniaux E, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Nuclear factor-kappa B, p38, and stress-activated protein kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathways regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative stress: effects of antioxidant vitamins. *Am J Pathol* 2007;170(5):1511-1520.
84. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol* 2000;156(1):321-331.
85. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002;21(3):205-223.
86. George EM, Granger JP. Heme oxygenase in pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(2):156-162.
87. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. *Prenat Diagn* 2009;29(7):691-696.
88. Lash GE, McLaughlin BE, MacDonald-Goodfellow SK, et al. Relationship between tissue damage and heme oxygenase expression in chorionic villi of term human placenta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(1):H160-H167.
89. Farina A, Sekizawa A, De Sanctis P, et al. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28(10):956-961.
90. George EM, Cockrell K, Aranay M, Csongradi E, Stec DE, Granger JP. Induction of heme oxygenase 1 attenuates placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension* 2011;57(5):941-948.
91. Costantine MM, Tamayo E, Lu F, et al. Using pravastatin to improve the vascular reactivity in a mouse model of soluble fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):114-120.
92. <https://www.tjfodistanbul.org/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklampsi>
93. Dechend R, Viedt C, Müller DN, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation* 2003;107(12):1632-1639.

94. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension* 2008;51(4):1010-1019.
95. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, et al. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2007;49(3):612-617.
96. Wang K, Zhou Q, He Q, Tong G, Zhao Z, Duan T. The possible role of AhR in the protective effects of cigarette smoke on preeclampsia. *Med Hypotheses* 2011;77(5):872-874.
97. Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(5):412-427.
98. McCarthy FP, Kingdom JC, Kenny LC, Walsh SK. Animal models of preeclampsia; uses and limitations. *Placenta* 2011;32(6):413-419.
99. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Naccasha N, et al. Maternal intravascular inflammation in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(3):171-175.
100. Sabatier F, Bretelle F, D'ercole C, Boubli L, Sampol J, Dignat-George F. Neutrophil activation in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1558-1563.
101. Oggé G, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Leukocytes of pregnant women with small-for-gestational age neonates have a different phenotypic and metabolic activity from those of women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(6):476-487.
102. Romero R, Mazor M, Lockwood CJ, et al. Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatol* 1989;6(1):32-38.
103. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, Camussi G. Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet* 1980; 2:702.
104. Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane Production. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:335–340.

105. Freedman JE, Sauter R, Battinelli EM, et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. *Circ Res* 1999;84(12):1416-1421.
106. Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(5):1316-1320.
107. Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J, et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(5):416-420.
108. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(1):19-27.
109. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, Kanayama N, Terao T. Predictive values of coagulation/fibrinolysis parameters for the termination of pregnancy complicated by severe preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(2):137-141.
110. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999;90(2):385-390.
111. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(12):2100-2106.
112. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1200-1204.
113. Bretelle F, Sabatier F, Blann A, et al. Maternal endothelial soluble cell adhesion molecules with isolated small for gestational age fetuses: comparison with pre-eclampsia. *BJOG* 2001;108(12):1277-1282.
114. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996;380(6573):439-442.
115. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 1):1539-1544.

116. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427-434.
117. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649-658.
118. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-683.
119. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1541-1550.
120. Maynard SE, Crawford SL, Bathgate S, et al. Gestational angiogenic biomarker patterns in high risk preeclampsia groups. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):53.e1-53.e539.
121. Wolf M, Shah A, Lam C, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):16-22.
122. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia?. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):428.e1-428.e4286.
123. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1840]. *N Engl J Med* 2006;355(10):992-1005.
124. Rajakumar A, Michael HM, Rajakumar PA, et al. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. *Placenta* 2005;26(7):563-573.
125. Rajakumar A, Powers RW, Hubel CA, et al. Novel soluble Flt-1 isoforms in plasma and cultured placental explants from normotensive pregnant and preeclamptic women. *Placenta* 2009;30(1):25-34.
126. Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, et al. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to

- vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia *Circ Res*. 2008;102(12):1566-1574.
127. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007;71(10):977-984.
 128. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 2012;59(2):256-264.
 129. Zhao H, Wong RJ, Kalish FS, Nayak NR, Stevenson DK. Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta* 2009;30(10):861-868.
 130. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008;14(8):855-862.
 131. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, et al. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(12):1122-1139.
 132. Whitten AE, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Evidence of an imbalance of angiogenic/antiangiogenic factors in massive perivillous fibrin deposition (maternal floor infarction): a placental lesion associated with recurrent miscarriage and fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):310.e1-310.e11.
 133. Koga K, Osuga Y, Tajima T, et al. Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole. *Fertil Steril* 2010;94(1):305-308.
 134. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):239-245.
 135. Reid RA, Prickett TC, Pullar BE, Darlow BA, Gullam JE, Espiner EA. C-type natriuretic peptide in complicated pregnancy: increased secretion precedes adverse events. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1470-1478.
 136. Espiner EA, Prickett TC, Taylor RS, Reid RA, McCowan LM. Effects of pre-eclampsia and fetal growth restriction on C-type natriuretic peptide. *BJOG* 2015;122(9):1236-1243.
 137. Wolff K, Carlstrom K, Fyhrquist F, Hemsén A, Lunell NO, Nisell H. Plasma endothelin in normal and diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 1997;20(4):653-656.

138. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308(5728):1592-1594.
139. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005;46(6):1243-1249.
140. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-799.
141. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(4):391-403.
142. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(6):476.e1-476.e4765.
143. Adu-Bonsaffoh K, Oppong SA, Binlinla G, Obed SA. Maternal deaths attributable to hypertensive disorders in a tertiary hospital in Ghana [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet* 2014 Oct;127(1):117].
144. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):375-384.
145. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(6):383-389.
146. Baldus S, Rudolph V, Roiss M, et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation* 2006;113(15):1871-1878.
147. Davis KR, Ponnampalam J, Hayman R, Baker PN, Arulkumaran S, Donnelly R. Microvascular vasodilator response to acetylcholine is increased in women with pre-eclampsia. *BJOG* 2001;108(6):610-614.
148. McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, Hladunewich M, Parker JD, Kingdom JC. Low Molecular Weight Heparin Improves Endothelial Function in Pregnant Women at High Risk of Preeclampsia. *Hypertension* 2017;69(1):180-188.
149. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med* 2015;21(2):88-97.
150. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest* 2016;126(7):2561-2574.

151. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123(24):2856-2869.
152. McLaughlin K, Wright SP, Kingdom JCP, Parker JD. Clinical Validation of Non-Invasive Cardiac Output Monitoring in Healthy Pregnant Women. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(11):1008-1014.
153. Brandão AH, Cabral MA, Leite HV, Cabral AC. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by Preeclampsia. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(4):931-935.
154. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy: Evidence of Maladaptation to Chronic Volume Overload. *Hypertension* 2016;67(4):754-762.
155. Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, Greer IA, Caslake M, Ferrell WR. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):969-975.
156. Savvidou MD, Kametas NA, Donald AE, Nicolaides KH. Non-invasive assessment of endothelial function in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(6):502-507.
157. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired Flow-Mediated Dilation Before, During, and After Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2016;67(2):415-423.
158. Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation* 2010;122(18):1846-1853.
159. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361(9368):1511-1517.
160. Choi JW, Im MW, Pai SH. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32(3):257-263.

161. Schiessl B, Strasburger C, Bidlingmaier M, et al. Plasma- and urine concentrations of nitrite/nitrate and cyclic Guanosinemonophosphate in intrauterine growth restricted and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(3):150-154.
162. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, et al. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):624-628.
163. Noori, M., Donald, A. E., Angelakopoulou, A., Hingorani, A. D., & Williams, D. J. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010;122:478-87.
164. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1323-1330.
165. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27(9-10):939-958.
166. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300(1):H2-H12.
167. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, Jones H, Thijssen DH. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. *Hypertension* 2014;63(2):376-382.
168. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension* 2010;55(5):1075-1085.
169. Atkinson G, Batterham AM. Allometric scaling of diameter change in the original flow-mediated dilation protocol. *Atherosclerosis* 2013;226(2):425-427.
170. Shechter M, Issachar A, Marai I, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol* 2009;134(1):52-58.
171. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26(6):631-640.
172. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50-e103.

173. Suboc TM, Dharmashankar K, Wang J, et al. Moderate Obesity and Endothelial Dysfunction in Humans: Influence of Gender and Systemic Inflammation. *Physiol Rep* 2013;1(3):e00058.
174. Weissgerber TL. Flow-mediated dilation: can new approaches provide greater mechanistic insight into vascular dysfunction in preeclampsia and other diseases?. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(11):487.
175. Celik E, Yilmaz E, Celik O, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013;41(4):375-380.
176. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(7):1394-1402.
177. Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(5):751-758.
178. Gao F, Fang J, Chen F, et al. Enho Mutations Causing Low Adropin: A Possible Pathomechanism of MPO-ANCA Associated Lung Injury. *EBioMedicine* 2016;9:324-335.
179. Wang H, Gao B, Wu Z, Wang H, Dong M. Alteration of serum adropin level in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2017;8:6-8.
180. Cakmak BD, Dundar B, Acikgoz AS, et al. The relationship between maternal and umbilical cord adropin levels with the presence and severity of preeclampsia. *J Perinat Med* 2017;45(7):879-885.
181. Buchanan CM, Peng Z, Cefre A, Sarojini V. Preptin analogues: chemical synthesis, secondary structure and biological studies. *Chem Biol Drug Des* 2013;82(4):429-437.
182. Harris RM, Dijkstra PD, Hofmann HA. Complex structural and regulatory evolution of the pro-opiomelanocortin gene family. *Gen Comp Endocrinol* 2014;195:107-115.
183. Ellsworth DL, Hewett-Emmett D, Li WH. Evolution of base composition in the insulin and insulin-like growth factor genes. *Mol Biol Evol* 1994;11(6):875-885.
184. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, et al. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic β -cells. *J Endocrinol* 2012;215(1):43-49.
185. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med* 2009;41(1):52-56.

186. Seo H, Choi Y, Yu I, et al. Analysis of ENPP2 in the Uterine Endometrium of Pigs Carrying Somatic Cell Nuclear Transfer Cloned Embryos. *Asian-Australas J Anim Sci* 2013;26(9):1255-1261.
187. Noguchi K, Herr D, Mutoh T, Chun J. Lysophosphatidic acid (LPA) and its receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(1):15-23.
188. Ichikawa M, Nagamatsu T, Schust DJ, et al. Placental autotaxin expression is diminished in women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(9):1406-1411.
189. Tanaka M, Okudaira S, Kishi Y, et al. Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 2006;281(35):25822-25830.
190. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Autotaxin_modulator_1
191. Yatomi Y, Ohmori T, Rile G, et al. Sphingosine 1-phosphate as a major bioactive lysophospholipid that is released from platelets and interacts with endothelial cells. *Blood* 2000;96(10):3431-3438.
192. Kihara Y, Maceyka M, Spiegel S, Chun J. Lysophospholipid receptor nomenclature review: IUPHAR Review 8. *Br J Pharmacol* 2014;171(15):3575-3594.
193. Benesch MG, Ko YM, McMullen TP, Brindley DN. Autotaxin in the crosshairs: taking aim at cancer and other inflammatory conditions. *FEBS Lett* 2014;588(16):2712-2727.
194. Michalczyk A, Budkowska M, Dołęgowska B, Chlubek D, Safranow K. Lysophosphatidic acid plasma concentrations in healthy subjects: circadian rhythm and associations with demographic, anthropometric and biochemical parameters. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):140.
195. Shao Y, Yu Y, He Y, Chen Q, Liu H. Serum ATX as a novel biomarker for breast cancer. *Medicine* 2019;98(13):e14973.
196. Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, et al. Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2012;413(1-2):207-212.
197. Houben AJ, Moolenaar WH. Autotaxin and LPA receptor signaling in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30(3-4):557-565.

198. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2505-2512.
199. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016;77:361-431.
200. Brandão AH, Félix LR, Patrício Edo C, Leite HV, Cabral AC. Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(3):471-477.
201. Mannaerts D, Faes E, Goovaerts I, et al. Flow-mediated dilation and peripheral arterial tonometry are disturbed in preeclampsia and reflect different aspects of endothelial function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017;313(5):R518-R525.
202. Malhotra AS, Goel P, Chaudhary A, Kochhar S, Kaur G, Bhagat A. Serial profile of flow-mediated dilatation in primigravida for prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2018;37(4):212-219.
203. Beigi A, Shirzad N, Nikpour F, Nasli Esfahani E, Emamgholipour S, Bandarian F. Association between serum adropin levels and gestational diabetes mellitus; a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(12):939-941.
204. Gu X, Li H, Zhu X, et al. Inverse Correlation Between Plasma Adropin and ET-1 Levels in Essential Hypertension: A Cross-Sectional Study. *Medicine*. 2015;94(40):e1712.
205. Oruc CU, Akpınar YE, Dervisoglu E, et al. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(1):139-144.
206. Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *Int J Endocrinol* 2013;2013:236085.
207. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, et al. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinatol* 2011;31(5):350-355.
208. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):1983-1992.
209. Sun Y, Zhang W, Evans JF, et al. Autotaxin, Pruritus and Primary Biliary Cholangitis (PBC). *Autoimmun Rev* 2016;15(8):795-800.

210. Mills GB, Moolenaar WH. The emerging role of lysophosphatidic acid in cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(8):582-591.
211. Liu S, Murph M, Panupinthu N, Mills GB. ATX-LPA receptor axis in inflammation and cancer. *Cell Cycle* 2009;8(22):3695-3701.
212. Yung YC, Stoddard NC, Chun J. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology. *J Lipid Res* 2014;55(7):1192-1214.
213. Li YF, Li RS, Samuel SB, et al. Lysophospholipids and their G protein-coupled receptors in atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21:70-88.
214. Watanabe N, Ikeda H, Nakamura K, et al. Both plasma lysophosphatidic acid and serum autotaxin levels are increased in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(6):616-623.
215. Cao L, Zhang Y, Fu Z, et al. Diagnostic value of plasma lysophosphatidic acid levels in ovarian cancer patients: A case-control study and updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(12):1951-1958.
216. Chen C, Ochoa LN, Kagan A, et al. Lysophosphatidic acid causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries and human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012;222(1):74-83.

7. ÖZGEÇMİŞ

Ad,Soyad:Ece Karaca

Ünvan: Araştırma Görevlisi

Doğum Tarihi:15.04.1989

E-Mail:ecekaraca@hotmail.com

Eğitim:

İlk Öğrenim:Denizköşkler İlköğretim Okulu(Avcılar/ İstanbul)

Orta Öğrenim:Hakimiyet-i Milliye İlköğretim Okulu (Konak/İzmir)

Lise: Bornova Anadolu Lisesi (Bornova/İzmir)

Üniversite: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Tıpta Uzmanlık: İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2016-2020)