



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

**PREEKLAMPTİK GEBELERDE PREPARTUM DÖNEMDE
MATERNAL SERUM VASKÜLER HÜCRE ADEZYON
MOLEKÜLÜ 1 VE FİBRONEKTİN DÜZEYLERİ**

Dr. Eren DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cansun DEMİR**

ADANA-2009



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

**PREEKLAMPTİK GEBELERDE PREPARTUM DÖNEMDE
MATERNAL SERUM VASKÜLER HÜCRE ADEZYON
MOLEKÜLÜ 1 VE FİBRONEKTİN DÜZEYLERİ**

Dr. Eren DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cansun DEMİR**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
TF2008LTP9 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2009

TEŞEKKÜR

Tez Çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, babacan tavırları ile hoşgörü ve disiplin öğreten, asistanlık süresince desteğini asla unutmayacağım değerli hocam Sayın Prof. Dr.Süleyman Cansun DEMİR'e,

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Oktay KADAYIFÇI'ya, Sn. Prof. Dr. İsmetKÖKER'e, Sn. Prof. Dr. Turan ÇETİN'e, Sn. Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e, Sn. Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ'a, Sn. Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, Sn. Prof. Dr.Mehmet Ali VARDAR'a, Sn. Prof. Dr. Cüneyt EVRÜKE'ye, Sn Yrd. Doç Dr. Levent TOKSÖZ'e, Sn Yrd. Doç Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a,

Eğitimime katkılarından dolayı; Sn.Yrd. Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, Uzm. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a ve Uzm. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ'e

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizde çalışan tüm hemşire ve diğer sağlık personeline,

Beni sevgiyle büyütüp, her türlü maddi ve manevi desteği esirgemeyen kıymetli aileme teşekkür ederim.

Dr. Eren DOĞAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER.....	VI
ABSTRACT and KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Giriş.....	3
2.2. Adezyon Molekülleri Sınıflandırması	3
2.3. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	8
2.3.1. İnsidans	8
2.3.2. Hipertansiyon Sınıflaması	8
2.3.3. Risk Faktörleri	10
2.4. Preeklampsi Oluşumundaki Patofizyolojik Mekanizmalar.....	11
2.4.1. İmmünolojik Faktörler.....	11
2.4.2. Plasental Döküntü Hipotezi – Sinsityotrofoblast Dökülmesi.....	14
2.4.3. Endotel Aktivasyonu ve İnflamasyon	15
2.4.4. Genetik Predispozisyon	16
2.5. Komplikasyonlar	17
2.5.1. Maternal Komplikasyonlar.....	17
2.5.2. Fetal Komplikasyonlar	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Önemli Endotel Yüzey Molekülleri ve Bağlandıkları Lökosit Reseptörü ve Türleri.....	6
Tablo 2. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Demografik Verileri, Ki Kare Testi.....	25
Tablo 3. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Sistolik ve Diastolik Tansiyon Verileri, Ki Kare Testi.....	26
Tablo 4. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Biyokimyasal Verileri, Mann Whitney U Testi	27
Tablo 5. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Doğum Şekli Açısından Karşılaştırılması, Ki Kare Testi.....	28
Tablo 6. Preeklampitik ve Normotansif Gebe Gruplarında Neonatal Morbidite Kıyaslaması, Pearson Ki Kare Testi ($p < 0,002$)	28
Tablo 7. Doğumda Gebelik Haftası ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki Korelasyon, Sperman Korelasyon Testi.....	28
Tablo 8. Preeklampitik Gebelerde Plazma Fibronektin Değeri ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki Korelasyon, Sperman Korelasyon Testi	28

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Gebelik hipertansiyonunda fizyopatoloji	16
Şekil 2. Preeklampitik ve normotansif gebelerin plazma VCAM 1 düzeyi dağılımı	26
Şekil 3. Preeklampitik ve normotansif gebelerin plazma fibronektin dağılımı	27
Şekil 4. Preeklampitik gebelerde proteinuri dağılımı	29
Şekil 5. Anchoring villusların desiduaya migrasyonu	29

KISALTMA LİSTESİ

ALT/ SGPT	: Alanin Aminotransferaz
AST/SGOT	: Aspartat Aminotransferaz
CLP	: Kemotripsin benzeri proteaz
CRH	: Kortiko Releasing Hormon
CRL	: Baş popo mesafesi
DIC/DIK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
GBH	: Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon
HELLP	: Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı
HLA A-E	: İnsan lökosit antijeni A-E
HLA C	: İnsan lökosit antijeni C
H₂O₂	: Hidrojenperoksit
HOCL	: Hipoklorik asit
ICAM	: İntraselüler Adezyon Molekülü
IL	: İnterlökin
INFγ	: İnterferon gama
IUGR	: İntrauterin büyüme geriliği
IV	: İntravenöz
Kd	: Kilodalton
KIR	: Killer cell immunglobulin benzeri reseptörler
LDH	: Laktik dehidrogenaz
LFA 1	: Leucoyte function –associated antigen 1
NK	: Natural Killer
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PECAM	: Plasental endotelyal hücre adezyon molekülü
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
SGA	: Gebelik haftasına göre küçük
SPSS	: Statistical Package for Social Scienses
TGFβ1	: Transforming büyüme Faktörü Beta1
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TxA₂	: Tromboksan A ₂
VCAM	: Vasküler Sitoplazmik Adezyon Molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLA-4	: Very late antijen 4

ÖZET

Preeklampitik Gebelerde Prepartum Dönemde Maternal Serum Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 ve Fibronektin Düzeyleri

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preeklampsisi patogenezinde Vasküler Hücre Adezyon Molekülü ve Fibronektin'in rollerini ortaya koymak olup bu sebeple prepartum dönemde plazma seviyeleri ölçülmüştür.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Kliniğine 01.03.2008 – 01.03.2009 tarihleri arasında başvuran 80 preeklampitik gebe çalışmaya alındı. Tüm preeklampitik hastalar perinatoloji servisine yatırılıp izlendi. Aynı gebelik haftasındaki 80 normotansif gebe de kontrol grubu olarak alındı. Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 ve Fibronektin düzeyleri Enzyme Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Preeklampitik gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 ve fibronektin değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla P:0,043 ve 0,0001). Preeklampitik gebelerde, plazma fibronektin ve Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 konsantrasyonları ve sistolik- diastolik kan basıncı değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ve ayrıca doğumda gebelik haftası ve bebek ağırlığı değerleri ile sistolik –diastolik kan basıncı değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Biz çalışmamızda Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 ve Fibronektin değerleri ile preeklampsisi patofizyolojisi arasında ilişki olduğunu saptadık. Yükselmiş Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 ve fibronektin değerlerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu saptamamıza rağmen her iki molekülün preeklampsisi patogenezindeki spesifik rollerinin ortaya konabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü, Fibronektin, Preeklampsisi, Gebelik.

ABSTRACT

Maternal Serum Vascular Cytoplasmic Adhesion Molecules And Fibronectin Levels At Prepartum Period In Preeclamptic Pregnancies

Objective: The aim of this study was to evaluate the role of vascular cytoplasmic adhesion molecules 1 and fibronectin in the pathogenesis of preeclampsia, so that we measured the plasma concentrations of Vascular cytoplasmic adhesion molecules 1 and fibronectin in prepartum period.

Materials And Methods: 80 pregnant woman preeclampsia, attending to the perinatology clinics of the gynecology and obstetrics department of the medicine faculty of Çukurova University between March 1st 2008 and March 1st 2009, were taken into the study. All preeclamptic woman were hospitalized in our perinatology service. These preeclamptic patients were matched for gestational age with 80 normotensive pregnant woman. Vascular cytoplasmic adhesion molecules 1 and Fibronectin concentrations were measured with enzyme linked immunosorbent assay.

Results: Preeclamptic patients demonstrated higher plasma concentrations of Vascular cytoplasmic adhesion molecules 1 and Fibronectin when compared to the normotensive pregnant woman (one by one $p:0,0431$ and $0,0001$). There was a positive correlation between plasma concentration of plasma fibronectin and vcam 1 levels with systolic -diastolic blood pressure and also there was a negative correlation between the birth weight and gestational age at delivery with systolic and diastolic blood pressure in preeclamptic pregnancies.

Conclusion: We found Vascular cytoplasmic adhesion molecules 1 and fibronectin were related to the pathogenesis of preeclampsia in our study. Increased concentrations of Vascular cytoplasmic adhesion molecules 1 and fibronectin is associated with the endothelial dysfunction but further studies are required to clarify their specific roles in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: Vascular cytoplasmic adhesion molecules 1, Fibronectin, preeclampsia, pregnancy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsia; tüm gebeliklerin % 2-7'sini etkileyen beraberinde ciddi komplikasyonların görülebildiği multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın en belirgin özelliği hipertansiyondur. Maternal kardiyak, renal, hematolojik, serebrovasküler komplikasyonlara neden olabildiği gibi, uteroplakental yetmezliğe bağılı; fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı gibi ciddi fetal komplikasyonlara da neden olabilir. Tüm bu olayların sonucunda, maternal-fetal mortalite ve morbidite artışı kaçınılmaz olmaktadır^{1,2}.

Preeklampsia, multisistemik bir hastalık olup sadece insan gebeliğine spesifiktir. Patofizyolojisi çok yönlü olup son dönemlerde endotel hücre hasarı üzerinde durulmaktadır. Maternal spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu lokal plakental hipoksi ile sonuçlanır, hipoksik plakentadan salgılanan faktörler endotelial aktivasyona ve multisistemik bozukluğa neden olmaktadır. Endotelial hücre disfonksiyonu; koagülasyon kaskadının aktivasyonu, vazokonstriksiyon ve azalmış organ perfüzyonununla sonuçlanır. Uyumsuz plakental gelişim maternal endotelial harabiyete yol açan faktörlerin salınımının yanı sıra, fetal büyüme geriliğine de sebep olur³⁻⁴.

Endotel disfonksiyonu sonucu, arteriollerin vazokonstriksiyonuna yol açan, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan endotelin 1 konsantrasyonu preeklampside artmış olup, TxA₂ inhibitörü ve vazodilatör prostasiklinin preeklampside yapımı azalmıştır⁵. TxA₂ konsantrasyonundaki artış trombosit aktivasyonuna neden olurken, trombosit aktivasyonu sonucu oluşan trombozis vazokonstriksiyonla sonuçlanmaktadır. Bu da fetusta azalmış kan akımına, fetal büyüme geriliğine ve fetal ölüme neden olabilmektedir⁶.

Azalmış trofoblastik perfüzyon sonucunda oluşan hipoksi, endotel hücrelerine karşı oluşan otoantikörler, trombosit kökenli büyüme faktörü, artmış lipid peroksitler, serbest oksijen radikalleri ve plakental yatakta nötrofil aktivasyonu, endotel hücre hasarına neden olan etkenler arasında yer almaktadır⁷.

Maternal endotel harabiyetiyle karakterize preeklampside kanda; faktör 8, selüler fibronektin, trombomodulin, endotelin, growth faktör TxA₂, hücre adezyon moleküllerinde artış söz konusudur⁸.

Adezyon molekülleri; hücre- hücre ve hücre -matriks ilişkisinde anahtar rol oynar. Aktive olmuş endotelyumda immunglobulin gen süperfamilyası adezyon moleküllerinden; ICAM 1, ICAM 2, VCAM 1 ve ayrıca selektinler salınır⁹. Adezyon moleküllerinden VCAM 1, ICAM 1 ve P selektinin preeklampitik hasta serumlarında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁰.

Preeklampsiyi tanımada endotel hücre hasarının belirteci olan plazma fibronektin düzeyinin ölçümü farklı çalışmalarda gösterilmiş, preeklampitik olgularda fibronektin düzeyinde artma olduğu tespit edilmiştir^{11,12,13,14}. Yapılan çalışmalarda; trofoblast ve endometrial hücreler arası ilişkinin adezyon moleküllerinin kontrollü salınımına bağlı olduğu gösterilmiştir¹⁵⁻¹⁶. Adezyon molekülleri, desidual hücreler arasından yüksek oranda salgılanmaktadır¹⁷.

Preeklampsia etyolojisinde; invazif trofoblastlar tarafından salgılanan adezyon moleküllerinin anormal salınımının sorumlu olduğu ve adezyon moleküllerinin hastalığın progresyonunda da temel olduğu gösterilmiştir¹⁸. Endotel disfonksiyonu; artmış sitokin düzeyleri, lökosit aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin salınımından kaynaklanan hastalık kaskatının sonucu oluşur¹⁹.

Tüm bu bilgilerin ışığında; biz de kendi preeklampitik hasta grubumuzda ve sağlıklı gebelerde, endotel hasarının oluşumunda önemli rol oynayan adezyon moleküllerinden; VCAM 1 ve fibronektin düzeylerini ayrıca bunların birbirleri ile olan ilişkilerini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş

Hücre adezyon molekülleri; hücreler arası adezyonu sağlayan, hücre yüzey proteinleri ve reseptörlerdir. Adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar²⁰⁻²¹.

Doku hasarı veya enfeksiyona yanıt olarak salgılanan özgün sinyaller, adezyon moleküllerinin yapımını ve hücre yüzeyindeki ekspresyonunu kontrol etmektedirler. Adezyon molekülleri lökositlerin birbirlerine, damar endoteline veya lökositlerin hücreler arası bağ dokusuna yapışmasını sağlarlar.

Adezyon molekülleri, lökositlerin damar endoteline bağlanmasını ve endotel hücreleri arasındaki bölmelerden geçerek damar dışına göç etmesini sağlarlar. Spesifik reseptörleri ile adezyon moleküllerine tutunarak endotele bağlanan ve damar dışına çıkan lökositler aktif hale gelip fagositoz yapar ve birtakım maddeler salgılar. Salgılanan maddeler: nötrofil granüllerindeki lizozomal enzimler, oksijenli aktif metabolitler (süperoksit anyonları, H_2O_2 , HOCL) ve araşidonik asit metabolizması ürünleri (prostaglandinler, lökotrienler)'dir. Bu maddeler zararlı etkileri yok ederken sağlam dokulara ve endotele zarar vermektedirler.

2.2. Adezyon Molekülleri Sınıflandırması

- a) İntegrinler
- b) Selektinler
- c) İmmünglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri
- d) Kaderinler

Bir de fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri vardır²⁰⁻²¹.

a) İntegrinler

İntegrinler, heterodimer transmembran proteinlerdir. Alfa ve beta alt üniteleri ve farklı beta zincirlerine göre pek çok tipi vardır²². İntegrinler, insan vücudunda bulunan hemen hemen tüm hücrelerde eksprese olurlar²³. Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç

etmelerinde rol alırlar²⁴. Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar. İntegrin adı, bu moleküllerin hücre dışı matriks ve hücre iskeleti ile ilgili aktivitelere aracılık etmesinden kaynaklanır. Embriyolojik gelişim, homeostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün olmayan olay savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre -hücre ve hücre- matriks adezyonuna katılırlar²⁵.

b) İmmünglobulin Süper Ailesi

ICAM-1;

Endotel, epitel hücreleri, makrofajlar, insan timusu, lenf nodları, barsak, deri, böbrek ve karaciğerdeki dentritik hücrelerde eksprese olur. Kemik iliğinin kök hücreleri, lenfoid, myeloid ve monositik serinin hücreleri gibi hemopoetik hücrelerde de bulunur. Ligandı integrin ailesinden LFA-1 (leucocyte function -associated antigen -1 veya CD2A CD18) ve MAC-1'dir. Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 beta ve lipopolisakkarid uyarısını takiben 24 saat içerisinde ekspresyonları artar ve 72 saat yüksek seviyede eksprese olurlar. ICAM 2; endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM 1'e göre daha fazladır ancak inflamasyondaki fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. ICAM 3, ICAM 1 ile % 48 homoloji gösterir, endotel hücreleri üzerinde bulunmaz. Lökosit infiltrasyonunda görev almaz, aktif olmayan lökositler üzerinde bulunur²⁴. ICAM 4 eritrositlere, ICAM 5 ise beyne özgüdür²⁶.

ICAM 1 damar endotel yüzeyindeki ekspresyonu büyük ölçüde inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmakta, spesifik olarak lenfosit yüzeyindeki LFA-1 ile bağlanmaktadır.

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 :

İlk kez Osborn ve arkadaşları tarafından 1989'da tanımlanmış ve endotel hasarının meydana gelmesinde etkin rol oynadığı gösterilmiştir¹⁹.

VCAM 1 damar endotelinin lümene bakan yüzeyinde bulunur. Olumsuz bir etki varlığında, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sitokinler sentez edilmekte bu sitokinler adezyon moleküllerinin yapımını uyarmaktadırlar. Başlıca IL1 β , IL4, TNF α INF γ , tarafından uyarılmasından sonra VCAM 1 endotel hücreleri tarafından yapılır ve endotel hücrelerinin lümene bakan yüzeyine taşınırlar²⁷⁻²⁸. VCAM 1, lökositlerin dış yüzeyindeki VLA-4 reseptörü ile birleşerek lökositlerin damar endoteline bağlanmasını

ve damar dışına çıkmasını sağlamaktadır. VLA -4 reseptörü 90 -11 kD ağırlığında olup integrin yapısında bir reseptördür. Lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil hücrelerin yüzeyinde bulunmaktadır²⁸.

VCAM 1; 90 -95 Kd ağırlığında olup sadece endotel hücrelerinde değil, antijen sunan hücreler, kemik iliği stromal hücreleri, embryonik doku ve sinoviyal dokuda eksprese olurlar. İnflamasyon alanına lenfosit ve lökosit göçü ile lenfosit aktivasyonu ve kostimulasyonuna katılırlar. VCAM 1'in belli anatomik bölgelerde antijene özgü T hücrelerin uyarılmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

6 hücre dışı domaini vardır. VLA-4 ile birleşerek lenfositlerin endotele bağlanmasını ve inflamasyon bölgesine doğru göçlerini sağlar.

VCAM 1, endotel hücrelerinde IL-1 ve TNF α ile uyarılır. VCAM 1 molekülünün hücre dışı domaini 582 aminoasit, hücre içindeki kısmı 22 aminoasit ve sitoplazmadaki kuyruk kısmı 19 aminoasit içerir.

3- Selektinler: (P, E ve L selektin)

Lökositler ve endotel hücrelerinde eksprese edilir. Lökosit ve endotel hücreleri arasında gevşek bir ilişki sağlayıp lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanmasına yardımcı olurlar. E Selektin, selektif olarak polimorfonükleer lökositler ve monositleri bağlayabilir.

4- Kaderinler:

Molekül ağırlıkları 120.000-140.000 kDa arasında değişen transmembran proteinleridir²⁹. Tekrarlayan ilmiklerden oluşan hücre dışı N -ucu ile sitoplazmik bölümle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşur. Üzerinde bulundukları dokulara göre isimlendirilirler, beş kaderin grubu vardır³⁰.

1- E-kaderinler: Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

2- P-kaderinler: Plasentada eksprese olurlar.

3- V-kaderinler: Endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar.

4- N-kaderinler: Nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar.

5- H-kaderinler: Kalp kasında eksprese olurlar.

Kaderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak hücre adezyonunu

sağlarlar. Kaderinler embryoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embryoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve doku differansiasyonu için gereklidir³⁰.

Tablo 1. Önemli Endotel Yüzey Molekülleri ve Bağlandıkları Lökosit Reseptörü ve Türleri

Endotelyal Adhezyon Molekülü	Ailesi	Lökosit Reseptörü (İntegrin yapısında)	Lökosit türü
VCAM	Immunoglobulin	VLA-4	Lenfosit, monosit
ICAM-1	Immunoglobulin	LFA-1, MAC-1	Bazofil, Eozinofil
E-Selectin (ELAM-1)	Immunoglobulin	Sialyl-Le glikoprotein	Nötrofil, T-lenfosit
P-Selectin (GMP-140)	Selectin	Sialyl-Le glikoprotein	Nötrofil, Monosit

Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri:

1- Fibronektin:

Vasküler endotel hücrelerinde, trombosit, hepatosit ve renal glomerül hücrelerinde üretilen opsonik ve adeziv özellikte molekül ağırlığı 440.000 dalton olan dimerik bir glikoproteindir. Hücre-hücre, hücre-substrat adezyonunda, fibrinojen veya kollajenin makrofajlara tutunmasında, fibroblastların fibrin pıhtı retraksiyonunda görev alır, hücre hareketlerini regüle eder. Mikrovasküler bütünlüğün devamı, vasküler permeabilitenin kontrolü, hemostaz ve yara iyileşmesinde rol oynar³¹⁻³².

Organizmada çözünebilir ya da bağlı formlarda bulunur. Çözünebilir fibronektin plazmada, beyin omurilik sıvısında, eklem sıvısında, tükürükte, servikal mukusta, amniyotik sıvıda, inflamatuvar eksudada bulunur. Bağlı fibronektin ise örtücü dokuların, bazal membranın, hücre yüzeyinin ve ara konnektif dokunun bir komponentidir.

İnvivo koşullarda plazma fibronektinin hepatosit ve endotelyal kaynaklı olduğu kabul edilmektedir. Herbiri farklı aminoasit zincirinden oluşan tekrarlayan üçer alt birim içeren iki zinciri vardır. Domain adı verilen bu alt birimler fibrin, heparin, kollagen, DNA bağlamaktadırlar. Karaciğer kaynaklı fibronektinde 90 aminoasitlik bir domain bulunmamaktadır, dolayısıyla bu domaini içeren fibronektin (ekstra domain fibronektin 1, ED 1) hepatosit kaynaklı değildir. ED 1 fibronektin, erken trofoblastik bazal membran yapısında yer alır ve koryonik villus maturasyonunda önemli rol alır.

Gebelikte plazma fibronektin düzeyi 3. trimestirde %20 oranında artmakta ve postpartum 6 hafta boyunca bu seviyede kalmaktadır. Renal ve hipertansif hastalıklar, diabetes mellitus, gebelikte cerrahi operasyon ve kan transfüzyonu, koagülasyon bozuklukları, erken membran rüptürü ve koryoamniyonit plazma fibronektin düzeyinde değişmeye neden olabilmektedir^{12,33}.

2- Hermes (CD44):

Membran glikoproteinidir. Hücre-hücre ve hücre –matriks adezyonundan sorumludur. Endotel hücresi üzerinde lenfositlerin yuvarlanmasına, hücre göçüne ve hemopoetik hücrelerin diferansiasyonunun uyarılmasına aracılık eder³⁴.

3- Laminin:

Bazal membran mimarisi için önemlidir. Embryogenez, gelişim ve dokuların yeniden şekillenmesi için gereklidir³⁴.

Sonuç olarak; adezyon molekülleri lökositler üzerindeki reseptörleri ile etkileşerek, lökositlerin endotel üzerine yapışmasına, endotel arasındaki boşluklardan damar duvarına ve çevre dokulara migrasyonuna olanak sağlamaktadır. Damar dışına çıkan lökositler aktif hale gelerek, ürettiği maddelerle ve fagositoz yoluyla inflamasyonda önemli rol oynarlar.

Adezyon moleküllerinin, lökositleri dokulara yönlendirmesindeki önemi insanlarda rastlanan ve adezyon moleküllerinin fonksiyonel bozuklukları sonucu ortaya çıkan hastalıklarla daha iyi anlaşılmıştır. Lökosit adezyon eksikliği sendromunda, beta 2 integrin eksikliği veya mutasyonu sonucunda polimorfonükleer hücrelerin ve monositlerin damar dışına çıkışı azalmıştır. Bu sendrom sıklıkla hayatı tehdit eden, tekrarlayan enfeksiyonlarla karşımıza çıkar³⁵. Bir başka integrinle ilgili hastalık epidermolizis büllosa'dır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Alfa 6 veya beta 4 integrin alt ünitelerinin ekspresyonundaki hata, bazal membran ile bazal keratinosit katmanı arasındaki mekanik bağlantının bozulmasına ve hastalığın ortaya çıkmasına neden olur³⁶. Multiple myeloma hastalarında gösterilen hücre adezyon aracılı ilaç direnci integrinlerin beta 1 alt ünitesinin fibronektine bağlanmasıyla ortaya çıktığının gösterilmesi adezyon moleküllerine yeni bir boyut kazandırmıştır³⁷.

Dolaşımda ve vasküler endotelde lökositlerin tutunması ve damar dışına çıkması yüzeylerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile sağlanır. ELISA teknikleri ile dolaşımda çözünür halde olan bu adezyon molekülleri gösterilebilir.

T. Chawior ve arkadaşları 2002 yılında yapmış oldukları bir çalışmada preeklampitik gebelerde P selektin, E selektin ve VCAM 1 düzeylerinin arttığını saptamışlardır³⁸.

2.3. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

2.3.1. İnsidans

Hipertansiyona tüm gebeliklerin % 7-10'unda rastlanıp, gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonudur. Preeklampsi insidansı ise tüm gebelikler içerisinde % 2-7 arasında değişmektedir^{1,2}. Maternal ve perinatal mortalitenin akut ve uzun dönemde en önemli nedenleri arasındadır. Perinatal ölümlere, preterm doğumlara, intra uterin gelişme geriliğine neden olabilmektedir³⁹.

2.3.2. Hipertansiyon Sınıflaması

1- Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon (GBH)

A- Preeklampsi

a- Hafif

b- Ağır

B- Eklampsi

2- Kronik hipertansiyon

3- Gebelikte akut hipertansiyon ile superempoze olmuş kronik hipertansiyon

4- Gebelik hipertansiyonu (Geçici Hipertansiyon)

Working group on High Blood Pressure in Pregnancy.

National Institutes of Health Wasington, DC 2000.

1- Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon

A- Preeklampsi: Gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri ile beraber hipertansiyonun görülmesi durumudur.

Hipertansiyon; 20. gebelik haftasından sonra, öncesinde normotansif olduğunu bildiğimiz bir hastanın, en az altı saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan

basıncının en az 140 mm Hg veya üzerinde, diastolik kan basıncının en az 90 mm Hg veya üzerinde olması durumudur^{1,40,41}. Proteinüri; 24 saatlik idrar örneğinde 300mg ya da üzerinde protein bulunması ya da en az 6 saat ara ile alınan spot idrar örneğinde en az 300 mg ya da üzerinde protein kaybı (nitel olarak dipstik ile 1 pozitif ya da üzerinde protein olması) olarak tariflenir¹⁻².

Şiddetli Preeklampsi: Preeklampsik bir hastada aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması durumunda şiddetli preeklampsi tanısı konulur.

1- En az altı saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncı 160 mm Hg veya üzerinde, diastolik kan basıncının ise 110 mm Hg ya da üzerinde olması durumunda^{1,2,40}.

2- 24 saatlik idrarda 5 gram ya da daha fazla protein kaybı olması^{1,42}.

3- Multiorgan tutulumunun olduğunu gösteren bulgulardan herhangi birinin olması durumunda^{1,41}

a- Oligüri: 24 saatlik idrar çıkışının 500 ml altında olması durumunda

b- Pulmoner ödem veya siyanoz

c- Trombositopeni (milimetreküpteki trombosit sayısının 100.000'in altında olması)

d- Anormal karaciğer enzim yüksekliği ile beraber epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısının olması

e- Serebral veya vizüel bozuklukların olması (bozulmuş bilinç, baş ağrısı, bulanık görme, görme kaybı vb)

4- Fetal büyüme geriliği

B- Eklampsi: Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesidir.

2- Kronik Hipertansiyon: Gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mm Hg ya da üzerinde, diastolik kan basıncının 90 mm Hg ya da üzerinde olması durumudur. Hipertansiyonun ilk kez gebeliğin 20. haftasından önce saptanması ve postpartum 12. haftadan sonra devam etmesi şeklinde de görülebilir.

3- Gebelikte Akut Hipertansiyon ile Süperempoze Olmuş Kronik Hipertansiyon:

Hipertansif gebede yeni başlayan proteinüri tablosunun gelişmesi, 24 saatlik idrarda 300 mg ya da üzerinde protein kaybı olması durumudur.

Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş gözlenmesi durumudur. (milimetre küpte 1000 000'in altında trombosit bulunması)

4-Gebelik hipertansiyonu (Geçici hipertansiyon):

Daha önce normal kan basıncı değerleri olan kadında, 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140mm Hg üzerinde ya da daha fazla olması, diastolik kan basıncının 90 mm Hg ya da daha üzerinde seyretmesidir. Proteinüri eşlik etmez. Postpartum 12. haftadan sonra kan basıncı normal değerlerine döner. Postpartum 12. haftadan sonra kan basıncı normal değerlerine dönmez ise kronik hipertansiyon olarak adlandırılır.

2.3.3. Risk Faktörleri

1- Obstetrik problemler; multifetal gebelikler, plasentanın hidropik dejenerasyonu, hidrops fetalis ve mol hidatiform gibi trofoblastik dokunun artması nedeni ile^{42,43,44}.

2- Medikal problemler; Diabetes mellitus, obezite ve insülin direnci kronik hipertansiyon, renal hastalıklar, bağ doku ve vasküler doku hastalıkları, maternal enfeksiyonlar^{43,44,45}.

Sağlıklı bir gebelikte kendi içerisinde maternal inflamatuvar cevaba neden olur, ancak preeklampside maternal inflamatuvar yanıtın aşırılığı söz konusudur. Gebede maternal inflamatuvar aşırılığa neden olan olaylar mevcutsa (maternal enfeksiyon, bağ dokusu hastalıkları vb.), preeklampsisi gelişme riski artar.

3-Primiparite⁴⁶.

4- Konsepsiyon öncesinde, aynı partnerin sınırlı sürede ve sayıda spermine maruz kalan hastalarda risk artmaktadır⁴⁶⁻⁴⁷. Sperm maruziyeti sonucu immunizasyon gerçekleşip preeklampsisi sıklığı azalmaktadır. Farklı partnerden gebe kalan multiparlarda preeklampsisi sıklığının artışı bu teoriyle açıklanabilmektedir. Aynı

partnerden daha önce sağlıklı bir gebeliği ya da abort öyküsü olan hastalarda preeklampsi riski azalmakta, ancak partner değişikliğinde risk tekrar artmaktadır. Bu konuya patofizyoloji bölümünde daha ayrıntılı değinilmiştir.

5- Lie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bir önceki partnerinde preeklampsi öyküsü olan baba adayından gebe kalan bayanlarda preeklampsi insidansının artmış olduğu gösterilmiştir⁴⁸.

6- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi, eklampsi hikayesi⁴³.

7- Ekstrem yaşlar (Çok genç yaş gurubunda paritenin düşük olması, yaşlı grupta ise medikal problemlerin daha fazla görülmesinden dolayı risk artışı söz konusudur)⁴⁶.

8- Ailesinde preeklampsi öyküsü⁴⁶.

9- İnfertilite; özellikle de polikistik over kaynaklı ise preeklampsi riskini arttırmaktadır. Yardımla üreme teknikleri maternal immün sistemde birtakım uyarılar yapmakta bu da olasılıkla preeklampsi insidansını arttırmaktadır. Donor inseminasyonu ile oosit donasyonu ile ya da embryo donasyonu sonucu gerçekleşen gebeliklerde preeklampsi insidansı artmaktadır. Gamet donasyonu maternal-fetal immün reaksiyona neden olmakta ayrıca bu yöntemler sonucu çoğunlukla multifetal gebelikler oluşmakta, dolaylı yollarla da preeklampsi insidansı artmaktadır^{46,49}.

10- Trombofili mevcudiyetinde⁵⁰⁻⁵¹

2.4. Preeklampsi Oluşumundaki Patofizyolojik Mekanizmalar

2.4.1. İmmünolojik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar preeklampsinin temelinde, maternopaternal immün uyumsuzluğun yer aldığını göstermişlerdir^{45,46}. Genital kanalda depolanan sperm, özellikle de seminal kaynaklı transforming growth faktör beta1 (TGFβ1) inflamatuvar bir yanıt başlatır, TGFβ1 paternal antijenlerin güçlü bir tip2 inflamatuvar yanıt oluşturmaya neden olur. Seminal TGFβ1'e oluşan tip 2 inflamatuvar yanıt, yetersiz plasental gelişim ve fetal büyümeyle ilişkili olduğunu düşündüğümüz semiallojenik gebelik ürününe karşı oluşan tip 1 inflamatuvar yanıtı engeller⁵².

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar açısından risk, plasentadaki antijenik bölgeleri bloke eden antikörlerin oluşumunda bir bozukluk söz konusu olursa, fark edilecek düzeyde artış gösterir, bu durum ilk gebelikte olduğu gibi bir önceki gebeliğin efektif bir immünizasyon gerçekleştirilmede yetersiz kaldığı koşullarda ortaya çıkabilir

veya çoğul gebeliklerde olduğu gibi plasenta tarafından sunulan antijenik alanların antikör miktarı ile karşılaştırıldığında bazen oldukça fazla olabildiği koşullarda kendini gösterir.

Peters ve arkadaşları yakın tarihte yapmış oldukları bir çalışmada, sperm maruziyetinin mukozal alloimmünizasyona neden olduğunu kanıtladılar, gerçekleşen bu spesifik mukozal toleransın sperm hücrelerindeki antijenler nedeni (TGF β 1) ile olduğu düşünülmektedir, bu da sınırlı sperme maruz kalan genç hasta popülasyonundaki preeklampsisi insidansı artışını doğrular niteliktedir⁵³.

Immünizasyon konusu yeni bir eş tarafından gebe bırakılan multipar kadınlarda preeklampsinin daha sık geliştiği gözlemiyle desteklenmiştir.

Azoşpermik eşlerinden, cerrahi yoldan elde edilen spermin intrastoplazmik enjeksiyonu ile gebe kalan hastalarda preeklampsisi insidansı, diğer standart in vitro fertilizasyon metodları ile gebe kalan hasta gruplarına oranla üç kat daha yüksektir⁴⁹.

İlk trimestirde plasentasyonla beraber anne ve embryo arasında karşılıklı immünolojik tolerans gelişmesi sonucu, sistemik ve lokal olarak uteroplazental yatakta yapısal değişiklikler oluşur. Bu yapısal değişiklikler, spiral arteriollerde trofoblastların endovasküler invazyonu ile gerçekleşir ve uteroplazental yatağı düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale getirir. Normal gebelikteki bu trofoblastların indüklediği vasküler değişiklikler myometrial tabakanın iç 1/3'ünde yer alan spiral arteriollerde de meydana gelir. Spiral arteriollerin endotelyal trofoblast migrasyonu iki evrede oluşur. İlk trimestirde yalnızca desidua segmentteki endovasküler invazyon, ikinci trimestirde ise myometrial tabakaya endovasküler invazyon gerçekleşir. Spiral arteriollerin trofoblastlarca invazyonu sonucu damar duvarındaki müsküler, elastik ve nöral doku harabiyeti olur ve bu da yukarıda bahsedilen düşük direnç, düşük basınç ve yüksek akıma neden olur⁵⁴.

Gerçek bir desidua sadece özel ve invazif bir plasentasyon sonucu meydana gelir. İnsan gebeliği zengin bir plasentasyon ağına sahiptir, bunun nedeni de uzun bir gebelik periyoduna sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Gebelikte, uterus mukozası desidua adı verilen özel mukoza tabakasına dönüşür. Lökosit infiltrasyonu bu dönüşümün en karakteristik bulgusudur. Bu dönüşüm implantasyon öncesi luteal fazda gerçekleşir. Erken gebelik oluşumundan itibaren, natural killer hücreleri sitotrofoblastlar etrafındaki yerlerini alırlar. NK hücreleri,

trofoblast invazyonunda ve de plasental yatakta ki vasküler değişikliklerin oluşumunda önemli rol üstlenir.

NK hücrelerinin görevi, hücre ölümü ya da sitokin yapımıdır (interferon gama, interferon beta, IL2, IL12, ve IL15 gibi). NK hücrelerinin en önemli ürünü interferon gamadır. NK hücreleri tarafından üretilen interferon gama, spiral arter invazyonunu başlatmada önemlidir. INF gama yapımı, alfa 2 makroglobulin yapımını uyarır. Alfa 2 makroglobulin, vasküler dilatasyonda görev alan proteazların, sitokinlerin ve de diğer sinyal moleküllerinin yapımını uyarır. NK hücreleri vasküler stabiliteyi ve de anjiogenezin oluşumunu uyarır, VEGF (Vasküler endotelial growth faktör), PlGF(Plasental growth faktör) ve anjiopoetin 2, yapımını uyarırlar.

NK hücreleri, HLA CLAS 1 molekülleri tarafından tanınan aktivatör ve inhibitör reseptörler eksprese ederler (Killer cell immunglobulin benzeri reseptörler: KIR). HLA G antijenleri, NK hücrelerinin aktivasyonu için oldukça önemlidir.

Trofoblast hücreleri klasik HLA proteinlerini taşımamaktadırlar. HLA C proteini taşımayan trofoblastlar klasik olmayan HLA G ve HLA E antijenlerini taşırlar. HLA G proteinleri trofoblast hücrelerini, NK hücrelerinin sitotoksik etkisinden korur, ancak HLAG antijenleri tarafından NK hücrelerinin uyarılması major vasküler değişikliklerin oluşumu açısından oldukça önemlidir. HLA G antijenleri monomorfik özelliktedirler ancak HLA C antijenleri polimorfizm gösterir. İnsanlarda killer cell immunglobulin benzeri reseptörler arasında büyük oranda çeşitlilik vardır çünkü HLA C antijenleri polimorfizm gösterir. Her gebelik kendi içerisinde paternal kaynaklı ayrı HLAC molekül kombinasyonları ve maternal kiler cell immünglobulin reseptörleri (KIR) barındırır bu da NK hücrelerinin polimorfizm gösteren HLAC molekülleri ile etkileşimini sağlar.

Hiby ve arkadaşları maternal desidual NK hücreleri tarafından HLAC antijenlerinin tanınmasının preeklampsi gelişiminde önemli olduğunu vurgulamışlardır⁵⁵.

Killer cell reseptör aktivitesinden yoksun ya da sahip olmayan anne, HLA C antijenleri taşıyan fetusa gebe kalırsa preeklampsi gelişme riski büyük ölçüde artacaktır, bu olay da bize plasental gelişimde vücudun kendi doğal immun mekanizmaların önemini bir kez daha vurgulamaktadır⁵⁶.

2.4.2. Plasental Döküntü Hipotezi – Sinsityotrofoblast Dökülmesi

Sinsityotrofoblastların dökülmesi normal sağlıklı gebeliklerde de görülebilmektedir ancak preeklampitik gebelerde miktarı artmaktadır. Bu sinsityal dökülme, sinsityotrofoblastların kendilerini yenilemesi için gerekmektedir. Preeklampitik gebelerde sinsityotrofoblastların mikrovillus membran partikülleri, serbest fetal DNA ve sitokeratin miktarı maternal dolaşımda artmış olarak izlenir. Preeklampitik gebelerin 16-18. gebelik haftalarında kanda serbest fetal DNA miktarı artmıştır⁵⁷.

Kontrollü hücre apoptozisi, sinsityal yüzeylerin kendisini yenilemesine olanak sağlar, ancak apoptozis preeklampsida artmıştır. Apoptoziste artışa neden olan temel patolojik olay, plasental iskemi ve reperfüzyon sonucu artan oksidatif stresten kaynaklanabilmektedir, beraberinde fetal gelişme geriliğinin olması da bu hadiseyi destekler niteliktedir. Akut ateroskleroz ve spiral arter trombozu plasental iskemi ve enfarkta neden olur, ancak maternal, plasental ve fetal olayların ortaya çıkışındaki uyumsuzluk plasental iskeminin olayın gelişimindeki major olay oluşunu yalanlamaktadır. Plasental iskemi, birçok preeklampsi sendromunu açıklayan predispozan faktörler içerisinde sadece bir tanesidir⁵⁸.

Apoptozis fetal ve maternal uyumsuzluğun bir sonucu olarak oluşabilmektedir; birçok sitokin özellikle IL12, IFN γ ve TNF en önemli apoptozis mediyatörleridir.

Plasental apoptotik döküntülerin kanda artması inflamatuvar süreci başlatabilir, monosit ve nötrofil aktivasyonu sinsityotrofoblast mikropartiküllerini bağlayarak TNF α , IL12 ve süperoksit radikallerinin artışını sağlar.

Preeklampitik gebelerde kanda artan diğer plasental faktörler; inflamatuvar sitokinler, CRH, aktivin A, serbest radikaller maternal inflamatuvar yanıtı neden olur.

Preeklampitik plasenta varlığında miktarı artan villöz stromal hücreler ve makrofajlar tarafından üretilen TNF α , endotelial aktivasyona neden olarak, mikrovasküler protein kaybına ve vazodilatör asetilkolin sentezinin azalmasına neden olur.

Makrofajlar tarafından üretilen IL12'nin preeklampside T helper 1 reaksiyonunu başlatmada önemi büyüktür. IL12, NK hücreleri tarafından üretilen interferon γ ve T hücrelerinin potent bir uyarıcısıdır.

Özetle şunu söylemek gerekir ki, maternal – fetal immün uyumsuzluk yüzeyel plasantasyonun en önemli nedenidir. Sinsityotrofoblastların dökülmesi antijenik

stimulasyonla annede sistemik inflamatuvar yanıtı, T helper 1 aktivasyonuna neden olmaktadır⁵⁹.

2.4.3. Endotel Aktivasyonu ve İnflamasyon

Trofoblastik hipoperfüzyon ve endotelyal hücre harabiyeti, preeklampsi patogenezini açıklamada önem kazanmıştır. Preeklampsinin gelişmesinde erken patofizyolojik olayın plasental hipoperfüzyon ve bunun sonucu ortaya çıkan faktörlerle endotel hasarını tetiklemesidir. Preeklampitik hastalarda; vazodilatör prostoglandinlerin mutlak yetmezliği söz konusudur, plasental damarlar tarafından vazodilatör prostasiklin yapımı düşük, vazokonstriktör TxA₂ yapımı yüksektir. TxA₂ oranının prostosikline göre artması, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olarak, uteroplazental kan akımında azalmaya neden olur.

Preeklampitik gebelerde, uteroplazental yatak ve fetal umblikal arter endotelinde belirgin hücre harabiyeti, artmış hücre içi inklüzyon cisimcikleri, hücre içi vakuolizasyon, mitokondrilerde belirgin şişme saptanmıştır. Uteroplazental damar yatağında perfüzyon yetersizliği oluşmakta, plasental iskemi ve endotel hücre harabiyeti oluşmaktadır. Endotel aktivasyonunu başlatan faktörler endotelyal sitokinlerin (IL1, TNF α , INF γ) ve serbest oksijen radikallerinin yapımını arttırmaktadır. Sitokinler endotelde adezyon molekülü adı verilen ve dolaşımdaki lökositler için bağlayıcı reseptör görevi gören spesifik proteinlerin endotel yüzeyindeki ekspresyonu arttırırlar^{28,60}.

Adezyon molekülleri spesifik olarak lökositlerin endotele bağlanmasını, diapedez ile damar dışına çıkmasını sağlamaktadır. Lökositlerin temel görevleri zararlı etkileri fagosite etmek, ve bazı toksik maddeler salgılamaktır (elastaz, myeloperoksidaz vb.). Asıl görevleri damar endotelini ve dokuları zararlı etkilerden korumak olan lökositler salgıladıkları toksik maddelerle damar harabiyetini daha da arttırmaktadır^{28,60}.

Hasar görmüş epitelden potent vazodilatörler olan prostasiklin ve NO yapımı azalır bunun sonucunda vazopressör maddelere (adrenalin, angiotensin TxA₂,) karşı duyarlılığı artar, bunun sonucu olarak vazokonstriksiyon ve hipertansiyon; damar permeabilitesinde artış meydana gelir. Endotelde potent bir vazokonstriktör olan, peptid

yapılı endotelin yapımı gerçekleşir. Endotel hasarı sonucu kana yüksek oranda geçen bu madde sistemik vazospazma neden olabilmektedir.

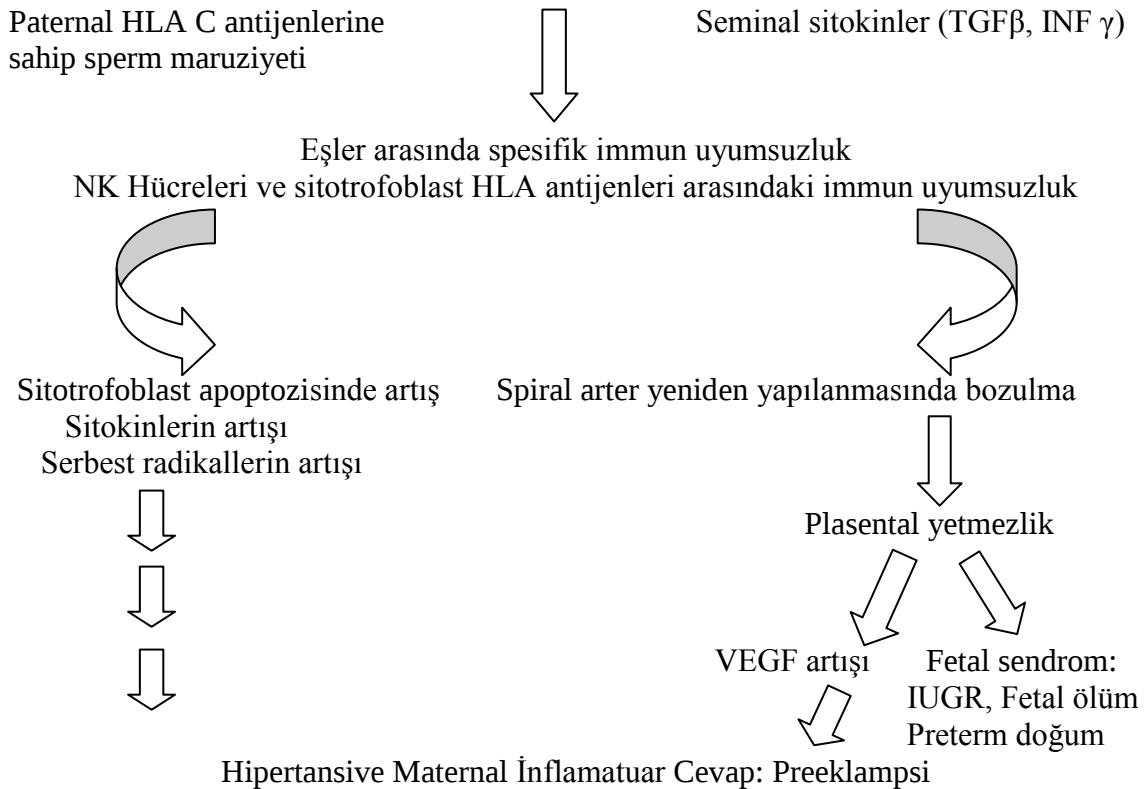
Preeklampside endotel hasarı sonucu kana geçen fibronektin artmış olarak bulunmakta, preeklampsinin önceden belirlenebilmesi için kan düzeyine bakılması önerilmektedir⁶¹.

2.4.4. Genetik Predispozisyon

Chesley ve Cooper (1986) 1935-1984 arasında Margeret Hague Maternity hastanesinde doğum yapan eklamptik kadınların kız kardeşleri, kızları, torunları ve gelinleri üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olduğu kararına varmışlardır. Tek gen modeli bu çalışmadaki gözlemleri en iyi açıklayan modeldir. Multifaktöryel kalıtımın da mümkün olduğu değerlendirilmiştir⁶².

Ward ve arkadaşları (1993), anjiotensinojen geni T235 varyantını taşıyan kadınlarda gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların insidansını daha yüksek bulmuşlardır⁶³.

Kalıtsal trombofili, bazı kadınları bu sendroma predispoze eder.



Şekil 1. Gebelik hipertansiyonunda fizyopatoloji

2.5. Komplikasyonlar

2.5.1. Maternal Komplikasyonlar

1- Eklampitik Konvülsiyonlar:

Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesi olup, preeklampitik hastalarda % 1 oranında gelişebilir. Konvülsiyonlar serebral korteks kökenli olup santripedaldır. Çizgili kasların istemsiz kasılmalarına solunum ve diafragma katılınca solunum durur, anoksi gelişir. Kas hareketleri o denli güçlüdür ki, çenenin kontrolsüz hareketiyle dil ısırılabilir, hatta kopabilir.

Konvülsiyonlar antepartum, intrapartum veya postpartum gözlenir. En sık 3. trimesterde görülür. Doğum sonrası görülen eklampsiler çoğunlukla doğumdan sonraki 48 saati kapsar, çok nadiren 6 haftaya kadar görülebilir. Miles ve arkadaşlar tarafından 1990 yılında Missisipi Tıp Merkezi Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, 254 kadından % 3'ünde postpartum 48 saatten sonra ilk kez konvülsiyon geliştiğini gözlemlediler.

Eklampitik hastaların postmortem incelemelerde peteşiyal hemoraji, ödem ve infarktüsle olan intrakraniyal vazospazm bulguları gözlenmiştir.

Eklampsinin diğer komplikasyonları arasında; pulmoner ödem, retina dekolmanı, gastrik muhtevanın aspirasyonu, hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği, malign ventriküler aritmiler ve DIC yer alır.

2- İntraserebral Hemoraji:

Preeklampsinin nadir komplikasyonlarındanıdır. Bazı eklampitik kadınlarda ani ölüm bir konvülsiyon ile senkronize olarak veya konvülsiyonu takiben masif serebral hemorajinin bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Serebral hemorajiler daha çok altta yatan kronik hipertansiyonu olan yaşlı kadınlarda görülür.

3- Körlük:

Kadınların yaklaşık % 10'unda konvülsiyonu takiben veya preeklampsi ile birlikte spontan körlük gelişebilir. Değişik derecelerde retinal ayrılma, oksipital lobun iskemi, infarkt veya ödemi sonucu meydana gelir.

4- Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem:

Şiddetli preeklampside sol ventrikül yetmezliği olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20-25 mmHg olduğuunda saf kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir.

Bazı normal gebelik değışiklikleri, preeklampsi- eklampsi nedeniyle şiddetlenerek pulmoner ödemi predispoze eder. Plazma onkotik basıncı, serum albumininde düşüş nedeniyle normal term bir gebelikte düşüş gösterir, bu düşüş preeklampside daha belirgindir. Qian ve arkadaşları (1986), preeklampitik kadınlarda ekstraselüler sıvı onkotik basıncında artış tarif etmişlerdir ve bu durum kapiller sıvının damar dışına çıkışını destekler niteliktedir⁶⁴. Brown ve arkadaşları (1989) artmış kapiller geçirgenliği teyid etmişlerdir⁶⁵. Bhatia ve arkadaşları (1987), plazma kolloid osmotik ve fibronektin konsantrasyonu arasında bir korelasyon bulmuştur; bu durum araştırmacıların, vasküler protein kaybının damar yaralanmasına bağlı artmış vasküler geçirgenliğin sonucu olduğunu düşünmelerine sebep olmuştur⁶⁶. Preeklampitik hastalarda gözlenen düşük onkotik basınç veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur.

Uzamış oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır.

5- Akut Böbrek Hasarı:

Normal gebelikte renal kan akımı ve glomerular filtrasyon belirgin olarak artar. Preeklampsi gelişmesi ile birlikte, azalmış plazma hacmine bağlı olarak renal perfüzyon ve glomerular filtrasyon azalır. Böbreklerde ışık ve elektron mikroskobisi ile tanınabilen değışiklikler yaygın olarak bulunur. Renal biyopsiler üzerinde yapılan elektron mikroskobisi çalışmasındaki bulgular glomerular kapiller endotelial şişme ile uyumludur. Bu değışiklikler, Spargo ve arkadaşları tarafından (1959), protein materyalinin subendotelial birikimi ile birlikte glomerüler kapiller endoteliozis olarak adlandırılmıştır⁶⁷. Endotelial hücreler çoğu zaman o denli şişmiştir ki, sıklıkla kısmen veya tamamen kapiller lümeni bloke eder. Kincaid-Smith (1991) bu birikimlerin postpartum ilk haftada giderek kaybolduklarını görmüşlerdir⁶⁸.

Renal tubuler lezyonlar eklampitik kadınlarda yaygındır, tubuler nekroz nedeniyle akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Oliguri veya anuri, hızla gelişen azotemi

ile kendini gösterir, bu tablo hipovolemik şok tarafından indüklenir. Hipovolemik şok genellikle doğumda uygun kan replasmanı yapılmayan hemoraji ile ilişkilidir.

Nadiren her iki böbreğin korteksinin ana kısımları nekroze olduğunda, renal kortikal nekroz gelişir. Renal kortikal nekroz geri dönüşümsüzdür.

6- Hematolojik Komplikasyonlar:

Normal gebelikte 2. trimestir sonunda kan hacmi % 50 artar. Bu artışın büyük bir bölümü plazma hacmindeki artış sonucu gerçekleşir, bu da gebeliğin fizyolojik anemisine yol açar. Preeklampsi tablosunda plazma volümündeki artış azalmıştır, bunun nedeni vasküler permeabilite artışı ve generalize vazokonstriksiyondur. Hemoraji olmadığı durumlarda intravasküler kompartman genellikle yeterli doluluktadır. Vazospazm, kontraksiyon ile alanın dolmasına neden olur.

Hematolojik anormallikler gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişen kadınların tümünde değil ama bazılarında ortaya çıkabilir. Bunlar arasında; trombositopeni, plazma pıhtılaşma faktörlerinin bazılarında seviye düşüklüğü, aşırı travmatize olabilen ve bu nedenle garip şekilli olup hızlı hemolize giden eritrositler sayılabilir.

Trombositopeni: Maternal trombositopeni, preeklampsi ve eklampsi durumunda aniden gelişebilir. Aşırı trombositopeni, trombosit sayısının 100 000'den az olması ile karakterizedir. Trombosit tüketiminin mekanizmasının; endotel harabiyetinde oluşan aşırı trombin aktivitesine sekonder olarak intravasküler tüketim olduğu düşünülmektedir.

Fragmantasyon Hemoliz: Ağır preeklampsi ve eklampsiye eşlik eden trombositopeninin beraberinde mikroanjiyopatik hemoliz sonucu, şizositoz, retikülositoz, hemoglobinuri ve bazen hemoglobinemi ile karakterize eritrosit yıkımı kanıtları görülebilir.

Koagülasyon: Tüketim koagülopatisini predispoze eden bir olay yoksa, ağır preeklampsi ve eklampside çözünebilen koagülasyon faktörlerinin ağır yetersizliği oldukça nadirdir. Beraberinde plasental ayrılma veya karaciğer infarktına bağlı derin hemorajiler sonrasında tüketim koagülopatisi gelişir.

Antitrombin 3 normal gebeler ve kronik hipertansiyonu olanlara göre preeklampitik gebelerde daha düşük düzeydedir.

Hiperkoagülopatiye neden olan bir dizi pıhtılaşma faktör eksiklikleri ve mutasyonları preeklampsinin erken ortaya çıkması ile ilişkili olabilir.

7- Subkapsüler Karaciğer Hematomu:

Ağır preeklampsi vakalarında zaman zaman karaciğer bütünlük ve fonksiyon testlerinde değişiklikler görülür. Artmış karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle, karaciğer lobunun periferinde periportal hemorajik nekroz oluşabilir. Bu nekrozlardan kaynaklanabilecek kanama, hepatik kapsülün altına yayılarak subkapsüler hematoma neden olabilir. Hepatik kapsül altına kanama, yaşamı tehdit edecek intraperitoneal kanamaya yol açabilen hepatik rüptüre neden olabilir. Nadir olarak görülen bu durumda laparotomi yaşam kurtarıcı olabilir.

8- HELLP Sendromu:

Preeklampsi – eklampside karaciğer tutulumu ciddi bir durumdur. 1982’de Weinstein tarafından yayınlanan şiddetli preeklampsi olgularının % 4-12’sinde hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma tespit edilmiştir(69). Hastalığın karakteristiği; mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve lokal trombosit agregasyonudur. Hemoliz; plazma laktik dehidrogenaz seviyesinde artma (600 U/I üzer), bilirubin seviyesinde artma, periferik yaymada şistosit varlığı ile karakterizedir. Trombosit sayısı 100 000’in altındadır. Hepatik hasar hipoperfüzyon ve hepatik hipoksi ile ilgili olup serum aminotransferaz seviyesinde artış (70 U/I üzeri) ve laktik dehidrogeaz konsantrasyonunda yükselme ile (600 U/I üzeri) belirlenebilir. En yaygın klinik bulguları epigastrik ağrı ve sağ üst kadranda hassasiyettir.

Plasental ayrılma, subkapsüler hematoma, akut renal yetersizlik, pulmoner ödem DIC gibi komplikasyonlar gözlenebilir. İsler ve arkadaşları (1999) HELLP sendromu olan 54 kadının ölümüne katkıda bulunan faktörleri tanımlamışlardır. Bu faktörler; akut respiratuar distress, dissemine intravasküler koagülopati, ensefalopatidir⁶⁹.

Perinatal mortalite oranı yüksek olup, bu durumun; fetal gelişme geriliği, prematürite, ablasyo plasenta ve asfiksi gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.5.2. Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsi varlığında perinatal mortalite artmaktadır. Şiddetli preeklamptiklerde doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu prematurite insidansını arttırmaktadır. Preeklamptik kadınlarda vazospazmdan dolayı plasental perfüzyon tehlikeye girmiştir, azalmış plasental perfüzyon preeklampsi ile ilişkili artmış perinatal mortalite ve morbiditenin temel sorumlusudur. Normal bir gebelikte, spiral arterler endovasküler trofoblastlarca istila edilmektedir. Preeklampside myometrial damarlar değil, desidual damarlar endovasküler trofoblastlarca istila edilmektedir dolayısıyla uteroplazental yatakta endotel ve düz kas hücre kaybı gibi fizyolojik değişiklikler meydana gelmediği için, uteroplazental yatakta düşük direnç, düşük basınç ve yüksek akıma sahip damar ağı oluşamaz, uteroplazental perfüzyon yetmezliği gelişir. Azalmış uteroplazental perfüzyon sonucu intrauterin gelişme geriliği oluşur. Gelişme geriliği preeklampside sık rastlanan bir komplikasyondur.

Ablasyo plasenta perinatal mortalite oranını arttıran nedenler arasındadır. Şiddetli preeklamptik, HELLP sendromlu, kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklamptik hastalarda ablasyo plasenta daha sık gelişmektedir⁷⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif kesitsel kohort tipi vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi. Çalışmadaki hasta ve kontrol grubu Mart 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında oluşturuldu.

Çukorova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine preeklampsi tanısı ile yatırılıp doğum yapan 80 hasta grubu ile muayene ve incelemeler sonucu sağlıklı gebelik saptanıp, doğum yapan 80 normotansif hasta grubu çalışmaya alındı. Preeklampitik olan gebeler çalışma grubu, sağlıklı gebelerde kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubu olguları 20 ile 41. gebelik haftası arasındaki hastalardan seçildi. Gebelik yaşı tespit edilirken; son adet tarihi ve yapılan obstetrik ultrasonografik muayene temel alındı. Tüm olguların, ilk trimestere ait ultrasonografi bulguları ve son adet tarihi karşılaştırılarak fetal biyometrinin doğruluğu teyid edildi, böylelikle hatalı intra uterin gelişme geriliği tanısı konulmasının önüne geçildi.

Çalışma grubu olguları perinatoloji servisine yatırılıp laboratuvar incelemeleri sonucunda preeklampsi tanısı almış gebelerden oluşturuldu. Olguların tümü önceden hipertansiyon veya enerji metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü olmayan, sigara kullanmayan gebelerden seçildi. Tansiyon arteriyel değeri 6 saat ara ile iki saat ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olan, 24 saatlik idrarda 300 mg/L veya üzerinde protein kaybı ya da spot idrarda 1 pozitif proteinürisi olan hastalar preeklampitik olarak kabul edildi.

Kontrol grubu, medikal sorunu ve ilaç kullanımı olmayan, sigara içmeyen normotansif ve proteinüri saptanmayan gebelerden oluşturuldu.

Kan analizleri için örnek alınması aşmasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak, çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan tıbbi onam alındı. Çalışmaya katılan gebelerin tümünün; demografik bilgileri ve öyküsü alınarak, tam kan sayımı, tam idrar tetkik analizleri yapıldı. Kanda üre, kreatinin, AST, ALT, LDH değerlerine bakılabilmesi için örnek alındı. Ek olarak; preeklampitik gruptan 24 saatlik idrar örneği alınarak protein (Esbach) bakıldı. Tüm gebelerin venöz kan örnekleri antekubital bölgeden alınarak analiz edildi.

Fibronectin ve VCAM 1 antekubital venden steril şartlarda alınan kan örnekleri 3500 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra plazmaları alındı ve laboratuvarında çalışılncaya kadar (-) 70 °C 'de saklandı. Serum VCAM 1 düzeyi Bender Medsystem firması tarafından üretilen Human s VCAM 1 ELISA ticari kiti kullanılarak, Fibronectin düzeyi Bender Medsystem firması tarafından üretilen Human Fibronectin ELISA ticari kiti kullanılarak saptandı. Saptanabilir minimum fibronectin ve VCAM 1 konsantrasyonları, sırasıyla 3.1 mg/ml-0.35 ng/ml idi.

İstatistikler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 programı kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ve gruplar arası oranlardaki değişiklikler Mann Whitney U, kıkare, Sperman korelasyon testleri kullanılarak belirlendi. Olasılık seviyesi $p<0.05$ olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Preeklampitik gebelerle kontrol grubundaki gebeler arasında yaş ve doğum sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değeri: 0,150 ve 0,160).

Her iki grubun doğumda gebelik haftaları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla doğum sırasında ulaşılan gebelik haftası daha ileri olarak tespit edildi, istatistiksel açıdan bu fark anlamlı bulundu (p : 0.0001) (Tablo 1). İki grup arasında gebelik haftası eşleştirildikten sonra yapılan, doğumda gebelik ağırlığı karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu (p :0.0001). Kontrol grubunda ulaşılan doğum ağırlığının daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 2).

İki grup arasında sistolik ve diastolik tansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0.0001) (Tablo 3).

Preeklampitik gebelerle kontrol grubu, VCAM 1 ve Fibronektin düzeyleri açısından kıyaslandığında preeklampitik gebelerde VCAM 1 ve Fibronektin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı (Şekil 2,3). Fibronektin ve VCAM 1 düzeyleri kategorik hale getirildi, ilk beş gruba denek sayısı, her grup için on kişi (n=10), altıncı gruba 30 kişi (n=30) dahil edildi. Her grubun kendi içerisindeki fibronektin ve VCAM 1 dağılımlarını görmekteyiz.

İki grubun VCAM 1 ve fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p =0.0001, p=0.043). İki grup AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, preeklampitik gebelerde AST, ALT, LDH değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. İki grubun kreatinin, htc, üre değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Preeklampitik grupla kontrol grubu arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.110) (Tablo 5). Preeklampitik ve normotansif gebelerin neonatal morbidite açısından kıyaslamaları sonucu, morbidite oranının preeklampitik grupta fazla ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu fark edildi (p=0,01) (Tablo 6).

Preeklampitik grupta, doğumda gebelik haftası ve kan basıncı değerleri arasında yapılan korelasyon testinde; kan basıncı arttıkça gebeliğin sonlandırıldığı haftanın daha erken olduğu tespit edildi. Her iki değer arasında negatif korelasyon saptandı.

Korelasyon katsayısı % 39 ve p değeri 0,0001 olup test istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yine aynı şekilde doğumda bebek ağırlığı ve de kan basıncı değerleri arasında yapılan korelasyon testinde, kan basıncı artışıyla doğumda ulaşılan bebek ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı. Kan basıncı arttıkça doğumda sonlandırılan bebek ağırlığı değerinin düşmekte olduğu tespit edildi. Korelasyon katsayısı; sistolik kan basıncı için % 49, diastolik kan basıncı için % 94, p değeri 0,0001 olup test istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (Tablo 7).

Tablo 8’de görüldüğü gibi preeklampitik hastalarımızın plazma fibronektin değerleri ve kan basıncı değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Korelasyon katsayısı sistolik kan basıncı için % 43, diastolik kan basıncı için % 44 olarak tespit edildi. Her iki parametre için p değeri 0,0001 olarak değerlendirildi ve test istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

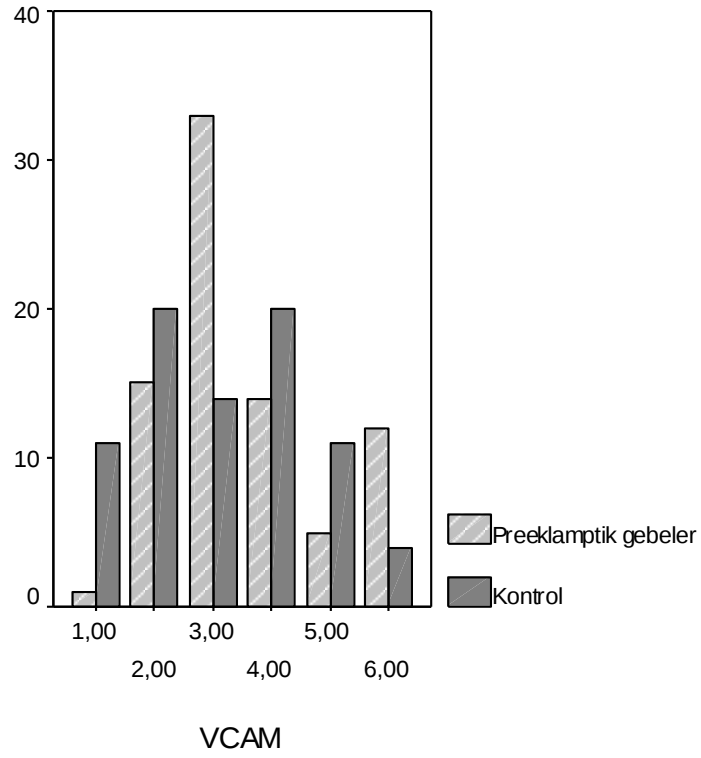
Şekil 4’de preeklampitik gebelerde proteinüri dağılımını görmekteyiz.

Tablo 2. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Demografik Verileri, Ki Kare Testi

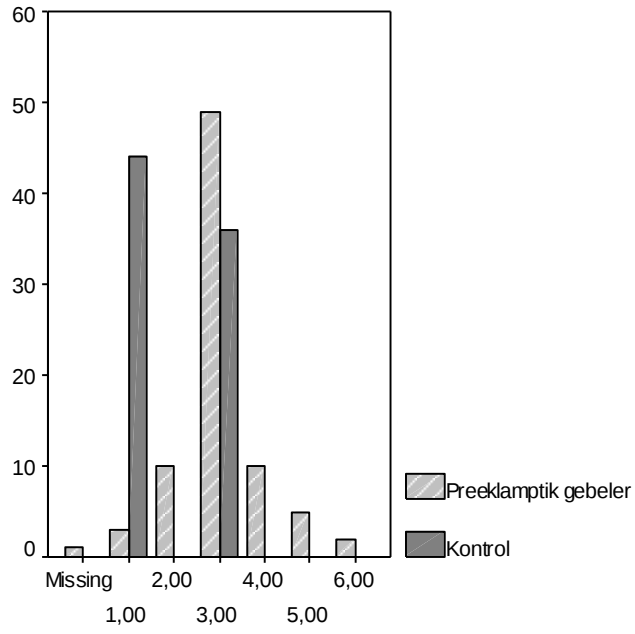
	Preeklampitik Gebeler (n=80) Ortalama±sd Medyan(Min-Maks)	Normotansif Gebeler (n=80) Ortalama±sd Medyan(Min-Maks)	P
Yaş (yıl)	29,39±5,91 30 (19-43)	28,00±5,84 27,5 (21-43)	0,150
Doğum sayısı	1,42±1.38 1,00 (0-5)	0.93±1.18 1 (0-6)	0,160
Doğumda gebelik haftası	35.49±3,72 36,00 (24-41)	37,65±2,50 38 (30-41)	0,0001
Doğumdabebek ağırlığı(gr)	2467,44±996,09 2700 (570-4870)	3209,38±648,47 3350(1200-4100)	0,0001

Tablo 3. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Sistolik ve Diastolik Tansiyon Verileri, Ki Kare Testi

	Preeklampitik gebeler (n=80) Ortalama±sd Medyan(Min- Maks)	Normotansif gebeler (n=80) Ortalama±sd Medyan(Min-Maks)	P
Sistolik kan basıncı (mmHg)	150,90±13,01 150 (140-80)	110,87±10,34 110 (100-140)	0,0001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	102,60±10,81 100 (90-140)	67,87±8,22 70 (60-90)	0,0001



Şekil 2. Preeklampitik ve normotansif gebelerin plazma VCAM 1 düzeyi dağılımı



FİBRONEKTİN

Şekil 3. Preeklampitik ve normotansif gebelerin plazma fibronektin dağılımı

Tablo 4. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Biyokimyasal Verileri, Mann Whitney U Testi

	Preeklampitik gebeler(n=80) Ortalama±sd Medyan(Min-Maks)	Normotansif gebeler (n=80) Ortalama±sd Medyan(Min-Maks)	P
VCAM 1(ng/ml)	67,83±39,66 59 (11-220)	55,03±33,91 55,5 (9-162)	0,043
Fibronektin (ng/ml)	26,48±8,75 25 (8-61)	12,97±10,83 8,5 (0-30)	0,0001
AST (U/L)	34,59±38,72 24,5 (11-250)	18,32±5,37 19 (11-32)	0,0001
ALT(U/L)	33,71±31,75 23 (11-200)	18,16±5,05 19 (11-32)	0,0001
BUN (mg/dl)	10,81± 3,21 11 (4-21)	10,63±3,21 11(6-25)	0,230
Kreatinin(mg/dl)	0,86±0,40 0,90 (0,1-2)	0,77±0,39 0,7 (0,20-2,2)	0,117
HTC	32,45±4,67 33 (19-44)	32,94±4,25 33 (21-42)	0,617

Tablo 5. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerin Doğum Şekli Açısından Karşılaştırılması, Ki Kare Testi
NVD= Normal Vaginal Doğum
ASS=Alt Segment Sezaryen

	Preeklampitik gebeler (n=80)	Normotansif gebeler (n=80)	p
NVD/ASS	37/43	49/31	0,110

Tablo 6. Preeklampitik ve Normotansif Gebe Gruplarında Neonatal Morbidite Kıyaslaması, Pearson Ki Kare Testi ($p < 0,002$)

	Preeklampitik gebeler (n=80)	Normotansif gebeler (n=80)	Toplam
Ölü doğum	5	0	5
Morbiditesi olan neonatal sayısı	27	10	37
Sağlıklı neonatal sayısı	58	70	128
Toplam	80	80	160

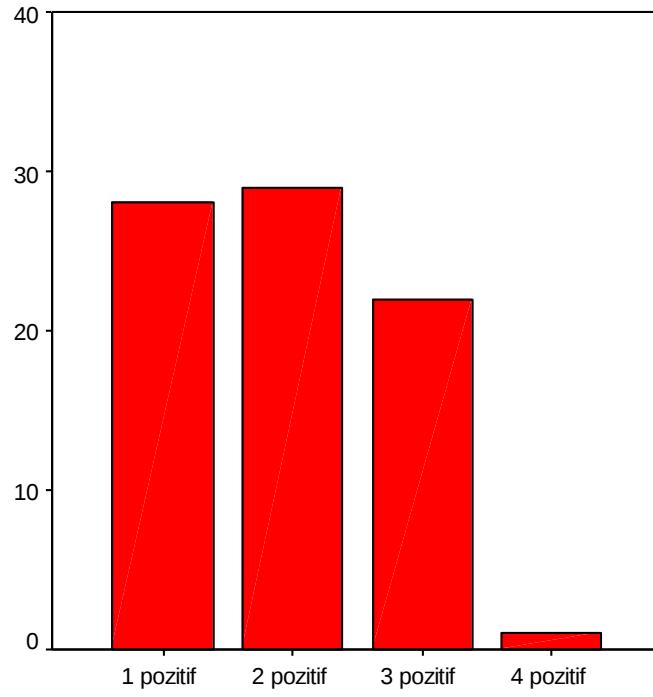
Tablo 7. Doğumda Gebelik Haftası ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki Korelasyon, Sperman Korelasyon Testi

	SPERMAN'S RHO	Doğumda gebelik haftası	Doğumda bebek ağırlığı
Sistolik kan basıncı	r p	-0,39 0,0001	-0,49 0,0001
Diastolik kan basıncı	r p	-0,39 0,0001	-0,94 0,0001

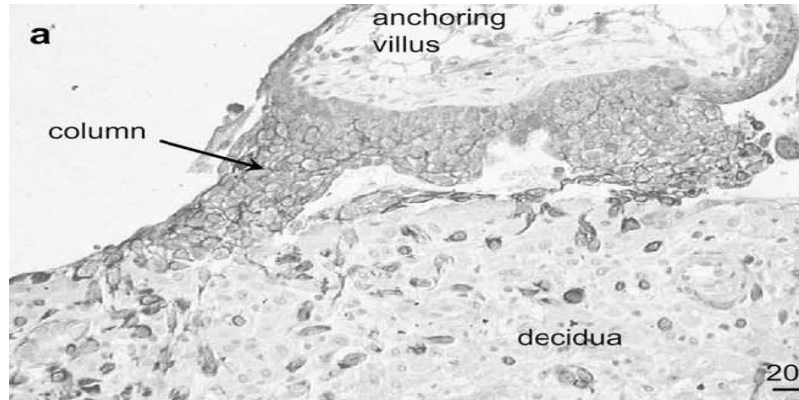
Tablo 8. Preeklampitik Gebelerde Plazma Fibronektin Değeri ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki Korelasyon, Sperman Korelasyon Testi

	Sperman's rho	Fibronektin düzeyi	VCAM düzeyi
Sistolik kan basıncı	r p	0,43 0,0001	0,54 0,0002
Diastolik kan basıncı	r p	0,44 0,0001	0,64 0,0001

Preeklampitik gebeler



Şekil 4. Preeklampitik gebelerde proteinuri dağılımı



Şekil 5. Anchoring villusların desiduaya migrasyonu

5. TARTIŞMA

Preeklampsia; 20.gebelik haftasından sonra başlayıp, doğumdan sonra kaybolan, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Fetomaternal komplikasyonlarla seyredip, mortalite ve morbidite artışına neden olur¹.

Preeklampsia patofizyolojisi çok yönlü olup, son dönemlerde endotel hücre harabiyeti üzerinde durulmaktadır. Preeklampsia iki evreli bir hastalıktır, ilk evre plasental yetmezliğe yol açacak şekilde maternal spiral arteriollerin sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu ile karakterizedir. Bu evrede maternal semptom ve bulgu yoktur. Hipoksik plasentadan salgılanan faktörler endotelial aktivasyona ve multisistemik bozukluğa neden olmaktadır. Bu da maternal sendrom olarak adlandırılan hastalığın ikinci evresini oluşturur. Bu evrede preeklampsinin klinik bulguları olan hipertansiyon ve proteinüri ortaya çıkar³.

Normal gebelikte semiallogenik gebelik ürününün önlenmesi için anne immun sisteminde bazı fizyolojik değişiklikler gerçekleşmektedir, immun yanıtındaki herhangi bir bozukluk preeklampsia gelişimine zemin hazırlayabilir. Tüm bu bilgiler preeklampsia etiyolojisinde immun mekanizmaların önemini vurgulamaktadır. Son çalışmalar preeklampsinin otoimmun hastalıklar grubuna dahil edilip edilmeyeceğini araştırmaktadır, özellikle adezyon moleküllerinin de diğer otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde yer aldığı düşünülürse, bu teori üzerinde düşünmek yanlış olmayacaktır. Anjiotensinojen1 (AT1) reseptörlerine karşı agonist otoantikorların hastalığı tetiklediği ve bu reseptörler üzerinden hastalığın klinik bulgularını başlattığı düşünülmektedir. Gebelik de bu otoimmun olayları tetiklemektedir⁴⁷. Preeklampside koagülasyon kaskadı aktive olur, vazopressör ajanlara yanıt artar ve aktive endotel hücrelerinden salınan Von willebrand faktör, endotelin, fibronektin gibi ajanlar ve doku plazminojen aktivatörü seviyeleri artar. Endotel hasarının morfolojik kanıtı da patognomik renal lezyonu olan glomeruloendoteliozistir⁸.

Sonuç olarak; preeklampsia patogenezinde immun mekanizmalarda bozukluk ve yaygın endotel hasarından bahsedebiliriz. Hastalığın pek çok klinik ve biyokimyasal bulgusu bunu desteklemektedir.

Endotel hücrelerinin, immun ve inflamatuvar olayları düzenleyen birçok işlevi vardır. Bu hücrelerin işlevlerinin bozulduğu hallerde, preeklampsia patogenezinde

önemli yeri olan damar içi pıhtılaşma artışı ve damar kas hücrelerinin kasılması sonucu bazı klinik antiteler ortaya çıkar.

Dolaşımdaki sitokinlerle uyarılan adezyon molekülleri, inflamasyonu tetikler, inflamatuvar hücrelerin olay yerine göçünü sağlar. Bu bağlamda; son dönemlerde adezyon molekülleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Çalışma sonuçları; artmış hücre adezyon moleküllerinin endotel disfonksiyonunun neticesinde oluştuğunu doğrular niteliktedir⁷¹.

Preeklampsiyi tanımada endotel hücre hasarının belirteci olan plazma fibronektin düzeyinin ölçümü farklı çalışmalarda gösterilmiş, preeklampitik olgularda fibronektin düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir^{11,12,13,14}.

ICAM 1 ve VCAM 1, Immünglobulin gen superfamilyası adezyon moleküllerindendir. VCAM 1, monosit, lenfosit, ve nötrofillerin aktive endotel yuma adezyonunda rol oynar. Dolaşımdaki VCAM 1'in koryoallantoik füzyonda ve allantoik mezodermin tüm plasental yüzey dağılımında önemli rolünün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu moleküllerin, endotel hücrelerin aktivasyonunu gösteren çözünür şekilleri ELISA yöntemi ile serumda veya plazmada saptanabilir, böylece bu moleküllerin endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olduğu ispatlanabilir⁷².

VCAM 1, ilk kez inflamatuvar sitokinler (IL-1,2,6, TNF gibi) tarafından uyarılan endotel hücrelerin yüzeyinde tanımlandı. Tümör hücreleri ve lökositlerde (T ve B lenfosit, monosit, nötrofiller) tanımlanan VLA-4 integrini ile bir reseptör sistemi oluşturarak (VLA-4/VCAM 1) immun reaksiyonlarda ve tümör hücre metastazında önemli rol üstlenirler⁷³.

Lökositler tutunma göstermeyen hücreler halinde kanda bulunurlar. Konak etkili immun yanıt için enfeksiyon veya inflamasyon bölgesine lökositlerini toplayabilme yeteneğine sahip olmalıdır. Hücre adezyon moleküllerinin aktivasyonu ile lökositler endotel hücreye tutunarak hedef dokuya göç ederler. Sitokinler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenlerler. Bir adezyon molekülünün aktivasyonu diğerinin ekspresyonunda da değişikliğe yol açar⁷⁴.

Erken dönemde stimüle edilen endotel hücrelerinden IL1, IL6 ve IL8 gibi sitokinler, koloni stimüle edici faktörler salınır. Bu inflamatuvar mediyatörler vasküler tonusu, lökositleri ve endotel hücrenin kendisini etkilerler. Aktive olan endotel hücresinden E-Selektin, P-Selektin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) ekspresyonu

artar. Nötrofil yüzeyinde yer alan L Selektin endotel yüzeyindeki E Selektin ve müsin benzeri glikoproteinlerden olan CD34 ile bağlanır. Bu bağlantı sonucu kan akımının da etkisi ile lökosit dönerek endotel üzerinde yuvarlanır (Rolling). Sadece selektinlerin bağlanmasıyla lökositler aktive olmazlar. Trombosit aktive edici faktör (PAF) ile olan artan etkileşim nötrofilin özgül reseptörlerini aktive eder. Nötrofil içindeki artan kalsiyum iyon miktarı ile integrinlerin ekspresyonu ve bağlanma afiniteleri artar. E ve L selektin bağlanması endotelde kalsiyum iyon konsantrasyonu, ICAM 1 ve VCAM 1 ekspresyonunun artışına neden olur. $\beta 2$ integrinlerle endotel yüzeyindeki ICAM 1 arasında sıkı bağlanma gerçekleşir. Sitokinlerin etkisiyle oluşan endotel hücre retraksiyonu sonucu hücreler arasında boşluk meydana gelir ve permeabilite artar. Buradan lökosit ve endotel yüzeyinde bulunan PECAM 1 moleküllerinin hemotipik adezyonu ile endotel hücreleri arasından löksit ekstravazasyonu gerçekleşir. PECAM 1, $\beta 1$ ve $\beta 2$ integrinlerin düzenlenmesini stimüle eder ve bazal membranı eritip, nötrofillerin ekstraselüler matriks içine göçünde yardımcı olurlar. Bunu; integrinleri ICAM veya VCAM ile birleştirerek sağlar⁷⁴.

Doku içinde lökositlerin ilerlemesi integrinlerin ekstraselüler ligandlarına bağlanması ile gerçekleşir. Lökositlerin doku içindeki yönleri damar dışından gelen kematraktan maddelerle belirlenir. Integrinler aracılığı ile dışarıdan aldıkları sinyallere göre lökositler proliferer olurlar, inflamatuvar gen ekspresyonu gösterirler ya da apoptozise uğrarlar⁷⁵.

Sonuç olarak, endotele lökosit adezyonu konak savunmasında ve doku hasarının giderilmesinde en önemli aşamadır. Ancak bazı şartlar altında bu adezyon, preeklampsî fizyopatolojisinde olduğu gibi doku hasarına ve organ fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Preeklampsî gibi endotel hücrelerinin aktive olduğu bazı hastalık gruplarında da (neoplastik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, diyabet vb..) adezyon molekülleri dolaşımında artmaktadır. Lökositlerin vücut savunmasında koruyucu ve zararlı etkileri ortadan kaldırıcı etkileri mevcuttur. Lökositler özellikle nötrofiller, makrofajlar, natural killer hücreleri fagositoz yoluyla veya salgıladıkları maddeler ve immunglobulinlerle zararlı etkileri, mikroorganizmaları, hasarlı dokuları ve tümör hücrelerini ortadan kaldırır. Bununla birlikte, özellikle zararlı etkilerin devam ettiği kronik hastalıklarda veya uzun süreyle maruz kalındığı durumlarda löksitler bu görevlerini yaparken, sağlam dokulara da zarar verir⁷⁵.

Adezyon moleküllerinin, endotel hücrelerin aktivasyonunu gösteren çözünür şekilleri ELISA yöntemi ile serumda veya plazmada saptanabilirliğinden daha önce bahsetmiştik. Preeklampitik gebe serumlarında adezyon moleküllerinin artmış olduğunu gösteren pekçok çalışma vardır. Greer ve arkadaşları 1994'te yaptıkları bir çalışmada birer sitokin olan IL6 ve IL β düzeylerinin arttığını ve aynı hastalardaki VCAM 1'in düzeylerinin de buna paralel arttığını göstermişlerdir⁷⁶.

Preeklampsisi açısından riskli gebeliklerin tanımlanabilmesi fetomaternal komplikasyonları azaltacaktır. Erken tanı ve bazı biyomarkırlarla prognozun belirlenebilmesi gebeliğin seyrini erken tahmin etmede önemli bir aşamadır. Bu biyomarkırlardan en önemli ve güvenilir olanın adezyon molekülleri olabileceği son çalışmalarla desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda da; maternal kan basıncı değerlerinin yükselişine paralel serum adezyon molekülü değerlerinde yükseliş, neonatal mortalite ve morbiditede artış saptandı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışma sonuçları, klinik ve biyokimyasal bulgular preeklampsisi patogenezinde adezyon moleküllerinin önemini vurgulamaktadır.

T. Chaiworapongsa ve arkadaşları preeklampsisi patofizyolojisinde endotel aktivasyonunun önemini vurgulamak amacıyla 2002 yılında bir çalışma yaptılar. Çalışmaya; medikal ve obstetrik problemi olmayan 20. gebelik haftasının üzerinde olan 100 hasta, kan basıncı altı saat ara ile ölçümde en az iki kere 140/90 mmHg veya üzerinde olan, 24 saatlik idrarda 300mg protein kaybı saptanan, 20. gebelik haftasının üzerinde 55 preeklampitik gebe dahil edilmiştir. ELISA yöntemi ile çözünebilir adezyon moleküllerinden E selektin, P selektin, L selektin, VCAM 1, ICAM 1 ve PECAM 1 konsantrasyonlarına bakılmış olup, preeklampitik grubun P selektin, E selektin ve VCAM 1 konsantrasyonlarında, normal olarak değerlendirilen gebe grubu ile kıyaslandığında ciddi artış, L selektin konsantrasyonunda azalma, ICAM 1 ve PECAM 1 konsantrasyonunda değişme saptanmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda normal gebelerde lökosit ve platelet aktivasyonunun olduğunu ancak endotel hücre aktivasyonunun olmadığı gösterilmiştir. Endotel hücre aktivasyonunun göstergesi olan P selektin, E selektin, VCAM 1 konsantrasyon artışı, preeklampsisi patofizyolojisinde endotel hücre aktivasyonunun önemini vurgulamaktadır. Bu çalışma ile preeklampsisi patofizyolojisinde lökosit, trombosit ve endotel hücre aktivasyonunun önemini bir kez daha vurgulamışlardır⁷⁷.

E Selektin spesifik olarak endotel hücresi üzerinde bulunur ve ekspresyonları IL1, TNF α gibi inflamatuvar uyaranlara cevaben artar. Preeklampitik grupta E selektin artışı endotel harabiyetinin bir kanıtıdır⁷⁸.

Shin-Young Kim ve arkadaşları; 2004'de yaptıkları çalışmalarında ICAM 1 VCAM 1 ve E-Selektin moleküllerinin hem normal hem de preeklampitik gebe serumlarında saptanabilirliğini gösterdiler, ancak tüm adezyon moleküllerinin serum düzeyleri preeklampitik gebelerde daha yüksek olarak saptandı. Çalışma sonucuna göre VCAM 1'in preeklampsinin ağırlığını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna vardılar⁷⁹.

Lyall ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada; preeklampitik gebelerde VCAM 1 plazma konsantrasyonunun normal gebelere kıyasla artmış olduğunu ancak E selektin ve ICAM 1 düzeylerinin farklılık göstermediğini saptamışlardır⁶⁰.

Krauss T ve arkadaşları 1997 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, sağlıklı gebelerde artmış plazma ICAM 1 ve VCAM 1 konsantrasyonlarının preeklampsi gelişme olasılığını saptamada prediktif değeri olabileceği kanısına varmışlardır⁸⁰.

1998 yılında Higgins ve arkadaşları VCAM 1'in normotansif ve preeklampitik gebelerde, periferik ve uteroplazental dolaşımdaki miktarını araştıran bir çalışma yapmışlardır. 1. grup 22 preeklampitik ve 30 normotansif, 2. grup 20 preeklampitik ve 19 normotansif gebeyi içermektedir. İlk grupta preeklampitik gebelerin antekubital venden alınan VCAM 1 konsantrasyonları normotansif gebelerle karşılaştırıldı. İlk gruptaki preeklampitik hastaların VCAM 1 düzeyi normotansif gruba göre yüksek olarak tespit edildi, karşılaştırma istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,01$).

İkinci gruptaki preeklampitik ve normotansif gebelerin antekubital ven ve uterin venden alınan VCAM 1 konsantrasyonları karşılaştırıldı. İkinci grubun periferik ve uteroplazental VCAM 1 konsantrasyonları preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre yüksek olup, istatistiksel olarak da anlamlı idi. Preeklampitik grubun periferik kandaki VCAM 1 düzeyi uteroplazental dolaşımdakine kıyasla daha yüksek bulundu ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,06$). Her iki grupta da normotansif ve preeklampitik grubun E selektin, ICAM 1 ve diğer adezyon moleküllerinin konsantrasyonunda anlamlı bir fark saptanmadı⁸¹.

Zeisler H ve arkadaşları 2001 yılında yapmış oldukları bir çalışmada; preeklampitik hastalarda VCAM 1 ve ICAM 1 düzeylerinin artmış olduğunu

saptamışlardır. Artmış PECAM düzeylerinin ciddi preeklamps tablosu oluşabileceğini saptamada etkili olabileceği kanısına varmışlardır⁸².

Rigmor Austgelen ve arkadaşlarının 1997 yılında yapmış oldukları çalışmada ICAM1, VCAM 1, E selektin düzeylerinin preeklampitik gebelerde normal gebeliklere göre daha yüksek saptamışlardır, ancak yaptıkları çalışmada ICAM 1, VCAM 1 ve E Selektin düzeyleri ile preeklamps hastalığının aktivitesi arasında korelasyon görememişlerdir⁸³.

Djorvic ve arkadaşlarının 1997 yılında yapmış oldukları bir çalışmada; preeklampitik gebelerde serum VCAM 1 düzeyi yüksek olarak bulunmuş, istatistiksel olarak da bu fark anlamlı saptanmıştır ($p=0,0001$). Aynı çalışmada serum VCAM 1 düzeyleri IUGR'li fetusa sahip preeklampitik gebelerde orta dereceli preeklampitik gebelere göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,03$)⁷².

Maria E Chavarra ve arkadaşları 2005'te yapmış oldukları bir çalışmada E selektin, P selektin, ICAM 1 ve VCAM 1'in normotansif ve preeklampitik gebe serumlarındaki düzeylerine bakmışlardır. Preeklampitik gebelerde L selektin ve VCAM 1 düzeylerini düşük, P selektin, E selektin ve ICAM 1 düzeylerini yüksek olarak saptamışlardır ($p < 0,05$)⁸⁴.

Zhang Y ve arkadaşları 2006 yılında, endotel hasarının spesifik belirteci olan VCAM 1 plazma konsantrasyonunun yükseldiğini ve antioksidatif moleküllerden glutatyon redüktaz aktivitesinin azaldığını gösteren bir çalışma yapmışlardır. Termde normal ve preeklampitik gebelerden plazma örneği alınmıştır. Normal ve preeklampitik gebeler ACOG kriterlerine uygun olarak seçilmiştir. Çalışma sonucunda preeklampitik gebelerde plazma VCAM 1 konsantrasyonunun normotansif gebelere kıyasla ileri derecede arttığını ($p<0.01$), oksidatif moleküllerden glutatyon redüktaz aktivitesinin azaldığını saptamışlardır ($p<0.05$). Antioksidatif mekanizmaların, gebelik boyunca dolaşımda bulunan komponentlerden etkilendiği, adezyon moleküllerindeki artışın inflamasyonu tetikleyip, antioksidatif molekülleri azaltıp endotel hasarını daha da artırdığı sonucuna ulaşılmıştır⁸⁵.

Heyl W ve arkadaşları 2005 yılında yapmış oldukları bir çalışmada preeklampitik gebelerin plazma VCAM 1 düzeylerini normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ($p<0.01$)⁸⁶.

Endotel hücre yüzeyinden VCAM 1 molekülü salınımının, proinflatuar sitokinler, bakteriyel endotoksinler, tarafından indüklendiği konusundan daha önce bahsetmiştik. Çözünür VCAM 1 şekli serumda bulunmaktadır, ligandı $\beta 1$ integrin ailesinden VLA4 reseptörü olup lökositlerin yüzeyinde bulunur. VLA4 konsantrasyonu tüm inflamatuvar süreç boyunca artmaktadır.

Wilcynsky ve arkadaşları 2003 yılında yapmış oldukları çalışmalarında normotansif ve preeklampitik gebelerin serum VCAM 1 ve VLA4 düzeylerini ve desidual lenfositlerden salınan VLA4 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 23 normotansif ve 33 preeklampitik gebe dahil edilmiştir. Desidual doku örneği elektif sezaryen sırasında alınmıştır. VCAM 1 konsantrasyonu ELISA tekniği ile desidual dokudaki ve kandaki VLA4 taşıyan lökositler flow sitometry yöntemiyle elde edilmiştir. Preeklampitik hastaların serumlarında VCAM 1 ve VLA4 konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (sırasıyla p değerleri $<0,0005$, $<0,0000001$). Desidual VLA4 konsantrasyonu preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Yapılan çalışmanın sonucunda, Wilcynsky ve arkadaşları periferik kanda ve fetomaternal yüzeyde gerçekleşen inflamatuvar olayların preeklampsi patogenezinde önemli olduğunu vurgulamışlardır⁸⁷.

Xiang W ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış oldukları bir çalışmada; normotansif ve preeklampitik gebe serumlarında plasental isoferritin ve VCAM 1 düzeylerini ve bunların birbirleri ile olan ilişkisini değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Plasental isoferritin miktarını tespit etmek için immunohistokimyasal teknikler kullanmışlardır. VCAM 1 düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre plasental isoferritin düzeyi preeklampitik gebelerde düşük, plazma VCAM 1 düzeyi preeklampitik gebelerde yüksek olarak tespit edilmiştir (sırasıyla p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$). Plasental dokudan salgılanan plasental isoferritin ve VCAM 1 değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Plasental isoferritin düzeyinin düşük, VCAM 1 düzeyinin yüksek saptanmasının preeklampsi gelişiminde erken bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır⁸⁸.

Preeklampsi gelişiminde endotel hücre hasarının önemini daha önce vurgulamıştık. Preeklampitik gebelerde maternal damar duvarından salgılanan kemotripsin benzeri proteaz miktarı (CLP) artmaktadır. CLP inflamatuvar bir proteazdır.

Öncelikle preeklampitik gebelerde plasental CLP miktarı artmakta bu artış maternal damar duvarındaki CLP artışını tetiklemektedir, endotel harabiyetiyle sonuçlanan CLP artışı endotel duvarından adezyon moleküllerinin salınımını arttırmakta bu da endotel hasarını kısır bir döngüye sokmaktadır. Bu konuyla ilişkili olarak Yang Gu ve arkadaşları 2009 yılında bir çalışma yapmışlardır. Doğum sonrası preeklampitik ve normotansif gebelerin plasentası toplanmış plasental dokular placentas için uygun medyumlara yerleştirilmiştir. Normotansif gebelerin plasentasından umbilical ven endotel hücreleri izole edilip, dikkatlice kültüre edilmişlerdir. Toplanan endotel hücreler plasental dokuların bulunduğu medyumlara ya da maternal serumlarla birleştirilmiştir. Birleştirilen materyalin bir kısmına CLP (kemotripsin benzeri proteaz) eklemiş, bir kısmına eklememişlerdir. Çalışmanın sonucunda, normotansif plasentaların bulunduğu medyumlara CLP eklensin ya da eklenmesin endotel hasarının belirteci olan adezyon moleküllerinde artış tespit edilmemiştir ancak preeklampitik gebelerin medyumlarına eklenen endotel hücrelerinde CLP eklensin ya da eklenmesin adezyon moleküllerinden VCAM 1, P ve E Selektin miktarında artış tespit edilmiştir. Preeklampitik plasentaların CLP eklenen medyumlarında adezyon moleküllerinin artışı ileri derecede fazla olmuştur. Sonuç olarak plasental kaynaklı CLP endotel hücrelerini aktive etmekte endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin salınımını arttırmaktadır. Bu çalışma preeklampsinin insan gebeliğine spesifik bir hastalık olduğunu ve adezyon moleküllerinin preeklampsi gelişimindeki rolünü bir kez daha vurgulamaktadır. CLP bu inflamatuvar yanıtın başlamasında ve adezyon moleküllerinin salınımını arttırmada tetiği çekmektedir. CLP inflamatuvar bir proteazdır. Bu çalışma preeklampsi gelişiminde inflamatuvar sürecin önemini vurgulamaktadır. Preeklampsinin erken fazında adezyon moleküllerinin hızlı salınımının rolünü çok iyi bilmekteyiz. Adezyon molekülleri sayesinde lökosit hücreleri damar duvarına yapışmakta, damar duvarında yuvarlanmaktadır lökositlerden salınan toksik maddeler endotele zarar vermektedir. Zarar gören endotelden adezyon molekülleri maternal dolaşıma salınmakta preeklampitik gebe serumlarında adezyon molekülü miktarı fazla tespit edilmektedir⁸⁹.

Vadackhorja ve arkadaşları 2004 yılında yapmış oldukları bir çalışmada serum VCAM 1 düzeylerinin preeklampitik gebelerde anlamlı olarak yükseldiğini tespit etmişlerdir. VCAM 1'in endotel hasarının en önemli prediktif markırı olduğunu belirtmişlerdir⁹⁰.

Surab B ve arkadaşları 2006 yılında yapmış oldukları bir çalışmada VCAM 1 değerlerinin preeklampitik gebe serumlarında anlamlı olarak yükseldiğini tespit etmişler ve VCAM 1'in endotel hasarının en önemli belirteçlerinden birisi olduğunu belirtmişlerdir⁹¹.

Migratuar trofoblast hücreleri adezyon molekülleri aracılığı ile maternal desiduaya, spiral arterlere ve myometriuma invaze olurlar (Şekil 5). Adezyon moleküllerinin uygunsuz salınımı sonucu patolojik gebelikler oluşmaktadır. Trofoblast hücrelerinden salınan integrin molekülleri trofoblastların diferansiasyonuna ve desidual dokuya invazyonuna aracılık eder. Hücre teması, gönderilen sinyallerdeki patolojiler proliferasyonda, migrasyonda, uterin alana invazyonda önemli rol oynamaktadır. Gönderilen sinyal moleküllerinde herhangi bir patoloji trofoblast migrasyonuna engel olmakta, maternal vasküler yeniden yapılanma oluşmamaktadır bunun sonucu olarak da, erken veya geç gebelik kayıpları, preeklampsi, IUGR meydana gelebilmektedir⁹².

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, preeklampsinin hemostatik değişikliklerinde vasküler endotelyal hasarın esas rol aldığını göstermiştir. Endotelyal hasarı gösteren belirteçler preeklampsi ile beraber yükselme göstermiştir. Plazma fibronektin seviyelerindeki artış, laminin ve prekollojen III gibi diğer membran proteinleriyle iyi bir pozitif korelasyon gösterir^{11,14}. Trombositlerden serotonin ve TxA₂ vazoaktif maddeleri salınır. Hem pıhtılaşma hem de fibrinolizis sistemi aktive olur. Hasara uğramış endotelyal dokudan sentezlenen prostasiklin sentezi düşer. Tüm bu olaylarla vazospazm artar. Artan vazospazm ve endotelyal hasar ile bu olaylar bir kısır döngüye girer¹⁴.

Preeklampside plazma fibronektin düzeyleri klinik semptomlar başlamadan önce anormal olarak yükselmeye başlar. Bu bulgu preeklampsi patogenezinde endotelyal vasküler hasarın primer faktör olduğu hipotezini destekler. Preeklampsiyi tanıma ve erken dönemde teşhis etme amacıyla belirtilen yüzlerce test ve yöntem arasında plazma fibronektin ölçümü oldukça pratik ve bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri % 100'e yakın düzeylerdeydir. Gebeliğin erken döneminde belirleyici olma özelliği vardır. Özellikle preeklampsinin klinik bulgularından dört hafta önce plazma fibronektin düzeyinin yükselmeye başlaması göz önüne alındığında ileride preeklampsi gelişebilecek gebelerde aralıklı olarak plazma fibronektin düzeyi ölçümü iyi bir tarama testi olarak kullanılabilir⁹³.

Bhatia ve arkadaşları 1989 da yaptıkları çalışmada DIC tablosu gelişen hastalarda, fibronektin seviyelerini düşük saptamışlardır, bunu da opsonizasyon sürecinde ve mikrovasküler bütünlüğün düzeltilmesi esnasında tüketilmesine bağlamışlardır. DIC gelişmeyen preeklampitik hastalarda fibronektin seviyesini yüksek bulmuşlardır, bunu da yaygın endotel hasarına bağlamışlardır⁹⁴.

Bir görüşe göre, plazma fibronektin seviyelerindeki yükseklik ya endotelyal hasara veya da endotelyal hücrelerin daha fazla fibronektin sentezlemesine bağlıdır. Ancak preeklampitik anne serumlarının kültüre edilmiş endotelyal hücrelere sitotoksik etkili olması, artmış fibronektin seviyelerinden hasara uğramış endotelyumun sorumlu olduğunu göstermiştir¹³.

Ballageer ve arkadaşları preeklampsinin öngörülmesinde yükselen plazma fibronektin değerinin kullanılabileceğini bildiren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada klinik bulgular gelişmeden önce plazma fibronektin değerlerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir⁹⁵.

Lazarhick ve arkadaşları fibronektin düzeylerinin preeklampsi klinik semptomları başlamadan önce belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir⁹⁶.

Chavaria ve arkadaşları 2002 yılında yapmış oldukları bir çalışmada preeklampsinin klinik bulguları oluşmadan önce 9. ve 10. gebelik haftası gibi erken dönemlerde bile endotel hasarının izlenebileceğini belirtmişlerdir. Bu bulguların gebeliğin 20.hafta öncesinde başlayan endotel hasarının bir göstergesi olabileceği üzerinde durmuşlardır⁹⁷.

Preeklampsi tüm maternal sistemleri etkileyerek vaskülo endotelyal harabiyet nedeniyle doku perfüzyonunu azaltır. Azalmış plasental perfüzyon fetal iyilik halini tehlikeye sokar. Bu nedenle preeklampsi; yüksek riskli gebelik kategorisinde değerlendirilir ve gebeliğin hipertansif hastalıklarının sınıflandırılmasına çok önem verilir. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon ile preeklampsinin ayırımında proteinuri çok önemlidir. Nonproteinürik gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin klinik gebelik sonucu, normotansif gebelerden farklı bulunmamıştır. Preeklampitik gebeler daha düşük doğum ağırlıklı bebekler doğurmuşlar ki bu durum prematürite ve SGA ile ilişkilendirilmiştir⁸.

Biz de yaptığımız çalışmada preeklampitik hastalarımızda serum VCAM 1 ve fibronektin düzeylerini normal gebelerdeki serum düzeylerine göre yüksek bulduk. Bu

yükseklik her iki adezyon molekülü için de istatistiksel açıdan anlamlı olarak tespit edildi. Çalışma sonuçlarımıza göre kan basıncı değerlerinde artışa ters korele olarak preeklampitik gebelerde ulaşılan doğumda gebelik haftası ve doğumda bebek ağırlığı değerleri azalmakta idi. Bu analizler; preeklampitik gebelerde gebeliğin erken sonlandırılma zorunluluğunu ve sonuç olarak; prematurite ve SGA'ya neden oluşunu destekler niteliktedir. Bunlara ek olarak yaptığımız çalışmada preeklampitik gebelerde kan basıncı değeri arttıkça plazma fibronektin ve de VCAM 1 değerlerinde artış saptadık. Kan basıncı arttıkça endotel harabiyeti artmakta ve buna paralel olarak da adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmaktadır.

Çalışma sonuçlarımız, preeklampsi patofizyolojisinde endotel hücre harabiyetini ve bu oluşumda adezyon moleküllerinin önemini birkez daha vurgulamaktadır.

Yüksek fetomaternal komplikasyonlarla seyretmesine rağmen preeklampsiyi önleyici bir tedavi mevcut değildir, ancak preeklampsiyi öngörecektir, erken tanıyacak basit belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu belirteçler yüksek riskli grubun erken tanınmasına olanak verebilecektir. Çalışma sonuçları göstermiştir ki adezyon molekülleri bu belirteçler arasında en önemli ve güvenilir olanlarındandır.

Son yıllarda adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimiz arttıysa da bu konuda halen aydınlatılmayı bekleyen birçok soru vardır. Araştırma sonuçları; ligandı olan hücrelerde, bu liganda bağlanarak hücrelere sinyal gönderme rolüne sahip olduklarını, çözünür formlarının sitokin benzeri rolleri olduğunu ispatlamıştır. Çözünür formdaki E Selektinin kemoatraktif olması, çözünür formların sitokin benzeri rollerinin olduğunu ispatlamıştır⁹⁸.

Adezyon molekülleri; hastalığın aktif olduğu bölgelerde endotelyal aktivasyonu ve de hasarı gösterir. Yaptığımız çalışmada hastalığın aktivitesi ile orantılı olarak serum fibronektin ve de VCAM 1 değerlerinde artış saptadık.

Adezyon moleküllerinin ekspresyonunun hastalıklarda ve özellikle preeklampsideki prognostik değeri klinik ve temel araştırmalarla saptanarak; bu moleküllerin diferansiasyon ve invazyonu engelleyici özelliklerini arttırıcı ilaçlarla tedavi yolları aranacaktır. Sonuç olarak patogeneizde primer rol oynayan lökosit endotel adezyonunu inhibe edecek tedavi stratejileri preeklampsi gibi artık immun hastalıklar kategorisinde yer alması muhtemel hastalıkların tedavisine farklı boyutlar kazandıracaktır.

Preeklampsinin feto maternal mortalite ve morbidite artışına sahip olduğundan bahsetmiştik; bizim çalışmamız da da preeklamptik ve normotansif gebelerin neonatal morbidite açısından kıyaslamaları sonucu, morbidite oranının preeklamptik grupta fazla ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Bu bağlamda ciddi bir halk sağlığı problemi olan preeklampsisi patofizyolojisinin detaylı anlaşılması, obstetrik ve perinatal bakımdaki gelişmeler; preeklampsie bağlı mortalite ve morbiditede dramatik azalmalar sağlayacaktır. Bütün bu sonuçlar; preeklampsiyi yüksek riskli gebelikler kategorisinde sınıflandırılmayı ve üzerinde daha yoğun çalışılmalar yapılması gerekliliğini zorunlu kılmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Preeklampsia; matenal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Preeklampsia patogeneğinde plazma VCAM 1 ve Fibronektin gibi adezyon moleküllerinin rollerini ortaya koymayı planladığımız çalışmamızın sonuçları:

1. Yaptığımız çalışmada; serum VCAM 1 ve Fibronektin değerleri ile preeklampsia patofizyolojisi arasında ilişki olduğunu saptadık. Preeklampşik gebelerle kontrol grubu, VCAM 1 ve Fibronektin düzeyleri açısından kıyaslandığında preeklampşik gebelerde VCAM 1 ve Fibronektin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı. İki grubun serum VCAM 1 ve Fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

2. Preeklampşik gebelerle normotansif gebeler arasında yaş ve doğum sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

3. Preeklampşik gebelerle normotansif gebelerin, doğumda gebelik haftaları karşılaştırıldığında; normotansif gebelerde preeklampşik gebelere kıyasla doğumda ulaşılan gebelik haftası daha ileri olarak tespit edildi, istatistiksel açıdan bu fark anlamlı bulundu. İki grup arasında gebelik haftası eşleştirildikten sonra yapılan, doğumda gebelik ağırlığı karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu. Kontrol grubunda ulaşılan doğum ağırlığının daha fazla olduğu tespit edildi.

4. Preeklampşik ve normotansif hastalar arasında sistolik ve diastolik tansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

5. İki grup AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, preeklampşik gebelerde AST, ALT, LDH değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. İki grubun kreatinin, htc, üre değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

6. Preeklampşik grupta kontrol grubu arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7. Preeklampşik ve normotansif gebelerin neonatal morbidite açısından kıyaslamaları sonucu, morbidite oranının preeklampşik grupta fazla ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu fark edildi.

8. Maternal kan basıncı değerlerinin yükselişine paralel serum adezyon molekülü değerlerinde yükseliş, neonatal mortalite ve morbidite de artış

saptandı.Yükselmiş serum VCAM 1 ve fibronektin değerleri ile endotel disfonksiyonu arasında pozitif korelasyon saptadık. Çalışma sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırdığımızda birçok çalışma sonucu ile uyumlu olduğunu tespit ettik.

Erken tanı ve bazı biyomarkırlarla prognozun belirlenebilmesi gebeliğin seyrini erken tahmin etmede önemli bir aşamadır. Bu biyomarkırlardan en önemli ve güvenilir olanın adezyon molekülleri olabileceği çalışmamızla da desteklenmiştir, bu bağlamda serum değerleri bakılan adezyon molekülleri daha fazla sayıda olmalıdır. Araştırmalar gebeliği kötü sonuçları ile etkileyen ciddi preeklampsinin prevalansını azaltacak erken bio markırlarını bulmayı hedeflemelidir bu nedenle bakılan adezyon molekülleri sayıca arttırılıp sensitivite ve spesitivite yönünden kıyaslanmalıdır. Preeklampsisi için tanı kriterleri farklı risk gruplarında kötü gebelik sonuçları açısından sensitif ve güvenilir olmalıdır. Preeklamptik gebelik, ölü doğum, tromboembolik olay, eklampsisi, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü gibi gebelik komplikasyonu gelişen hasta gruplarının belirlenmesi bu hasta gruplarında adezyon molekülü değerlerinin daha erken gebelik haftasında bakılması prognozun tespiti için daha anlamlı olabilir, bu nedenle çalışmaya dahil edilen hasta grubu daha geniş tutulmalıdır.

Preeklampsisi patofizyolojide de plasentanın önemini vurgulamıştık bu bağlamda bakılan adezyon molekülü değerleri serumla sınırlanmamalı plasental doku örneklerinde de çalışılmalıdır.

Preeklampsiyi önleyecek hedefe yönelik müdahaleler, yeni hipotezler üzerinden yeni hedef moleküller ve tanısal biyomarkırlar bulmak için yapılan geniş çaplı genetik ve biyokimyasal yaklaşımlar dizayn edilerek ve hemen yürütmeye konularak formüle edilebilir. Anormal fetal ve maternal immun etkileşimlerin anlaşılması, büyüme faktörleri ve reseptörleri hakkında daha çok bilgi ve hızla sayısı artan sorumlu genlerin tanımlanması ile mümkün olacaktır. Sonuç olarak; kötü gebelik sonuçlarını engellemek için yapılacak olan girişimsel randomize çalışmalara şiddetle ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Sibai BM.** Diagnosis and managment of gestasional hypertansion and preeklampsia. *Obstet Gynecol* **2003**;102 :181 -192.
2. **Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB.** Pregnancy outcomes in healhy nulliparaus women who subsequently developed hypertansion. *Obstet Gynecol* **2000**; 95:24-28.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **2000**;183: 21-22.
4. **Lyall F, Greer IA.** Preeklampsia: a multifaceted vasculer disorderof pregnancy. *J Hypertens* **1994**;12 :1339-1345.
5. **Dürig P, Scheneider H.** Patophysyologie und prevention der preeklampsia. *Arch Gynecol Obstet* **1991**;249 (soppl):148-155
6. **Redman CW.** Platelets and the beginings of preeklampsia. *N. Engl Med* **1990**; 323 :478-480.
7. **Dekker GA, Zeeman GG.** Pathogenesis of preeklampsia: A hyphotesis. *Clin Obstet Gynecol* **1992**;35:305-317.
8. **Roberts JM, Redman CWG.** Preeklampsia: more than pregnancy induced hypertansion. *LANCET* **1994**; 341:1447-1454.
9. **Bevilacque MP.** Endhotelial-leucocyt adezyon molecules. *Ann Rev Immunol* **1993**;11:767-804.
10. **Austgelen R, Lein-E, Vince G, Redman CW,** Increased maternal plazma levels of soluble adhesion molecules (ICAM 1, VCAM 1, E Selectin) in preeclampsia. *Eur J Obstet Reprod Biol* **1996**; 71 :53-58.
11. **Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A.** Mammen EF. Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecolog* **1988**;711:719.
12. **Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO.** Plazma fibronektin levels in preeklampsia: A possible biochemical marker for vasculer endhotelial damage. *Am J Obstet Gynecol* **1984**;150:885.
13. **Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D.** The fubatian of elevated plazma fibronektin in preeklampsia. *Am J Obstet Gynecol* **1992**; 166:526.
14. **Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali am, Mariona FG, Mammen EF.** Preeklampsia, delivery and the hemoststic system. *Am J Obstet Gynecol* **1987**;157:331.
15. **Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher S.** Distrubution patterns of ekstrasellüler matriks components and adhesion reseptors are intricately modulated during first trimester cytotrofoblast diferentiation along the invazive pathway in vivo. *J Clin invest* **1992**; 89 : 210-222.
16. **Lidenberg S.** Eksperimental studies on the initial trophoblast endometrial interaction. *Dan Med Bull* **1991**; 38:371-380.
17. **Tortasa CG, Vagas ML, Aleman P,** et al. Ekspression of adhezion molecules by endhotelial cells of early human decidua. *Virchows Arach A* **1993**;423:287-290.
18. **Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ.** Preeclampsia is associated with abnormal exspression of adhesion molecules by invasive cytotrofoblasta. *J Clin Invest* **1993**;91:950-960.
19. **Greer IA, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA.** Neutrofil activation in pregnancy induced hypertansion . *Br J Obstet Gynecol* **1989**;978-982.
20. **Frenette PS, Wagner DD.** Adhesion molekules–part I. *N Engl J Med* **1996**;334:1527-1529.
21. **Holtfreter J.** Significance of the cell membrane in embrionic processes. *Ann NY Acad Sci* **1948**;49 :709-760.

22. **Shimizu Y, Rose DM, Ginsber MH.** Integrins in the immune system. *Adv Immunol* **1999**;72:325 - 381.
23. **Luscinskas FW, Lawler J.** Integrins as dynamic regulators of vascular function. *FASEB J* **1994**;8 :929-938.
24. **Malik AB, Lo SK.** Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev* **1996**;48 :213- 229.
25. **Etzioni A.** Adhesion molecules their role in health and disease. *Ped Res* **1996**;39:191 -198.
26. **Kotovuori A, Pessa-Morikava T, Kotovuori P ve ark.** ICAM-2 and a peptide from its binding domain are efficient activators of leukocyte and integrin affinity. *J Immunol* **1999**;162 :6613-6620.
27. **Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Lühowskyj S, Chi Rosso G, Lobb R.** Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), a cytokine induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* **1989**;59:1203-1211.
28. **Thornhill MH, Haskard DO.** IL-4, regulates endothelial cell activation by IL-1 tumor necrosis factor or IFN- γ . *J Immunol* **1990**;145:865-872.
28. **Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Lühowskyj S, Chi Rosso G, Lobb RR.** VCAM-1 on activated endothelium interacts with leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from VLA-4 / fibronectin binding site. *Cell* **1990**;60: 577 -584.
29. **Behrens J.** Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)* **1994**;149:165-169.
30. **Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M.** Cadherins. *Methods Mol Biol* **2002**;172:199-210.
31. **Mosesson MW, Amrani DL.** The structure and biological activities of plasma fibronectin. *Blood* **1980**; 56:145.
32. **Mosher DF.** Physiology of fibronectin. *Ann Rev Med* **1984**; 35:561.
33. **O'Brien WF.** Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* **1990**;77:445.
34. **Galuzzo E, Albi N, Fiorucci S.** Involvement of CD44 variant isoform in hyaluronate adhesion by human activated T cells. *Eur J Immunol* **1995**;25:2932-2939.
35. **Werle Haller B, Imhof BA.** Integrin – dependent pathologies. *J Pathol* **2003**; 200:481-487.
36. **Pulkkinen L, Uitto J.** Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Matriks Biol* **1999**; 18:29-42.
37. **Landowski TS, Olashaw NE, Agrawal D, Dalton WS.** Cell adhesion – mediated drug resistance (CAM –DR) is associated with activation of NF – κ B in myeloma cells. *Oncogene* **2003**; 22:2417-2421.
38. **Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM , Kim GJ , Kim MR.** Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and preeclampsia. *The journal of maternal – fetal and neonatal medicine* **2002**;12 :19-27.
39. **Baba Sibai, Gus Dekker, Michael Kupferminc.** Preeclampsia. *LANCET* **2005**; 365:785-799.
40. Report of the national high blood pressure education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **2000**;183 :12.
41. **Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al.** The detection investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet gynaecol* **2000**;40: 133-138.
42. **Waugh jjs, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD.** Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* **2004**; 103:767-777.
43. **Cartis S, Sibai B, Hauth J, et al.** Low – dose aspirin to prevent preeclampsia in woman at high risk. *NEngl J. Med* **1998**;338:701-705.
44. **Sibai BM.** Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* **2002**;100:369-777.

45. **Wolfberg AJ, Lee Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES.** Association of rheumatic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* **2004**;103:1190-1193.
46. **Dekker G, Sibai B.** Primary secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* **2001**;357:209-215.
47. **Einarsson JI, Sangi Haghpeykar H, Gardner NO.** Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **2003**;188:1241-1243.
48. **Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie Nielsen E, Irgens LM.** Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study. *BMJ* **1998**;316:1343-1347.
49. **Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA.** Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* **2002**;359:673-677.
50. **Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V.** How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systemic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2002**;101:6-14.
51. **Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al.** High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **1999**;180:1146-1150.
52. **Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP.** Transforming growth factor beta – a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* **2002**;57:109-128.
53. **Peters B, Whittall T, Babaahmady K, Gray K, Vaughan R, Lehner T.** Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV -1 infection. *Lancet* **2004**;363:518-524.
54. **Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I.** Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* **1986**;93:1049-1059.
55. **Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, et al.** Combinations of maternal KIR and fetal HLA genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* **2004**; 200:957-965.
56. **Moffet-King A.** Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* **2002**;2:656-63.
57. **Hahn S, Holzgreve W.** Fetal cells and cell free fetal DNA maternal in maternal blood: new insights into preeclampsia. *Hum Reprod Update* **2002**;8:501 -908.
58. **Roberts JM, Lain KY.** Recent Insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Plasenta* **2002**;23 :359-372.
59. **Saito S, Sakai M.** Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* **2003**;59:161-173.
60. **Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom.** The cell molecule, VCAM 1 is selectively elevated in serum preeclampsia: does it indicate the mechanism of leucocyte activation? *Br J Obstet Gynaecol* **1994**;101:485-487.
61. **Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF.** Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **2004**;190:817-824.
62. **Chesly LC, Cooper DW.** Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic woman. *Br J Obstet Gynaecol* **1986**; 893:898.
63. **Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington PF, Ogasawara M, Sezumori K, Tomoda S, Berebby S, Sasaki M, Corvol P, Lifton RP, Lalouel JM.** A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia (comment). *Nat Genet* **1993**;4:59.
64. **Qian P, Maltau JM, Noddlelend H, Fadne HO.** Transcapillary fluid balance in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* **1986**;93:235.

65. **Brown MA, Zammit VC, Lowe SA.** Capillary permeability and extracellular fluid volumes in pregnancy induced hypertension. *Clin Sci* **1989**;77:599.
66. **Bhatia RK, Bottoms SF, Saleh AA, Norman GS, Mammen EF, Sokol RJ.** Mechanisms for reduced colloid osmotic pressure in preeclampsia. *AM J Obstet Gynecol* **1987**;157:106.
67. **Spargo B, McCartney CP, Winemiller R.** Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* **1959**;68:593.
68. **Kincaid – Smith P.** The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis* **1991**;17:144.
69. **Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Maggann EF, Martin JN.** Maternal mortality associated with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **1999**;181:924.
70. **Cunningham G, Gant N, Levano K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K.** Hypertensive diseases in pregnancy. *Williams Obstetrics* **2001**;573-605.
71. **Roberts JM.** Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* **2008**;8;16:661-682.
72. **Djurovick S, Scjhetlein R, Wisloff F, Haugen G, Berg K.** Increased levels of intercellular adhesion molecules in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* **1997**; 104:466-470.
73. **Spinger TA.** Adhesion receptors of the immune system nature. *The journal of maternal – fetal and neonatal medicine*. **1990**;346(2):452-534.
74. **Mc Gill NS, Ahmed AN, Christou VN.** Endothelial cells: Role in infection and inflammation. *World J Surg* **1998**; 22:17-18.
75. **Harlan MJ, Winn KR.** Leucocyte – endothelial interactions: Clinical trials of anti – adhesion therapy. *Crit Care Med* **2002**;30, NO.5 (suppl):S214-9.
76. **Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara LM.** Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: A mechanism for endothelial damage. *Obstet Gynecol* **1994**;84:937-940.
77. **T. Chaiworongsa , R. Romero, J. Yoshimatsu, J. Espinoza, Y.M. Kim, K. Kalache, S. Edwin, E Bujold and R Gomez.** Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and preeclampsia. *The Journal of maternal – fetal and Neonatal medicine* **2002**;12:19-27.
78. **Jung U, Ley K.** Mice Lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol* **1999**;162 :6755-6762.
79. **Shin-Young Kim, Hyun-Mee Ryu, Jae Hyug Yang, Moon –Young Kim, Hyun-Kyong Ahn, Ha-JUNG Lim, Joong- SILK Shin, Hyuk-Jun Woo.** Maternal serum levels of VCAM 1, ICAM 1 and E Selectin in preeclampsia. *J Korean Med Sci* **2004**;19:688-692.
80. **Krauss T, Kuhn W, Lakoma C et al.** Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant woman at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **1997**;177:443-449.
81. **Higgins, John R, MD; Papayianni, Aikaterinna MD; Brady, Hugh R, MD; Darling, Michael R.N MD, WALSHE Joseph JD MD.** Circulating vascular cell adhesion molecule 1, gestational hypertension and normal pregnancy: Evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule 1 homeostasis in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1998**;179(2):464-469.
82. **Zeisler H, Livingston JC, Schatten C, Tempfer C, Knofler M, Husslein P.** Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules in preeclampsia. *Wien Klin Wochenschr* **2001**;113(15-16):588-592.
83. **Rigmor Austgulen, E Agil Lien, Gill Vince, Chris W.G. Redman.** Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules(ICAM 1, VCAM 1, E Selectin) in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **1997**;71:53-58

84. **Maria E. Chavarria, Lina Lara – Gonzales, Yolanda Garcia- Paleta, Victor S.** Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and reproductive Biology* **2005**; 137: 157-164
85. **Zhang Y, Gu Y, Lewis DF, Wang Y J.** Reduced cellular glutathione reductase activity and increased adhesion molecules expression in endothelial cells cultured with maternal plasma from woman with preeclampsia. *Soc Gynecol Investig* **2006**;412-417.
86. **Heyl W, Heintz B, Reister F, Harwig S, Witte K, Lemmer B, Rath Wl.** Increased soluble VCAM 1serum levels in preeclampsia are not correleted to urinary excretion or circadian blood pressure rthym *J.Perinat.Med* **2005**;33(2):144-148.
87. **Wilczyński JR, Głowacka E, Nowak M, Szpakowski A.** Serum concentration of soluble vascular cellular adhesion molecele land expretion of its receptor VLA 4 on the surface of peripheral blood and decidual lymphocytes of preeclamptic woman. **2003** ;74(10) :1335-1342.
88. **Xu X, Xiang W, Chen H** .The expression of PLF in placenta in pregnancy induced hypertansion and relationship between the PLF and serum VCAM 1.*Huazhong Üniv. Sci. Technolog .Med. Sci.* **2003**;23(2):184-186.
89. **Gu Y, Liu C, Alexander JS, Groome LJ, Wang Y** . Chmotrypsin like proteaz mediates endothelial activation by factors derived preeclamptic plasenta.*Reprod Sci.* 2009;6:8-12.
90. **Vadachkoria S, Sanchez SE, Qiu C, Muy-Rivera M, Malinow MR, Williams MA.** Eleveted Soluble Vascüler cell Adhesion Molecule in preeclampsia. *American Journal of hypertension* **2004**;58(3):133-139.
91. **Surab B, Godfrey B. Woelk, Kassam Mahomed, Chunfang Qiu Martin Muy-Rivera, M. Rene Malinow, and Michelle A.** Eleveted Soluble Vascüler cell Adhesion Molecule and Homocysteinemia in relation to preeclampsia. *Amerikan journal of hypertension.* **2006**;155:235-242
92. **L.K.Harris, C.J.P. Jones, J.D.Aplin.** Adhesion Molecules in Human Trophoblast. A Review. II. Extravillous Trophoblast. *American Journal of Hypertension* **2009**; 30:299-304
93. **Djurovic S, Schjetlein R, Wisloff F, Haugen G, Berg K.** Increased levels of intercellularadhesion molecules and vascular adhesion molecules in pre-eclampsia .*Br ObstetGynecol* **1997** ; 104:466-470
94. **Bhatia R.K, Saleh AA, Bottoms SF, Mammen EF.** Elevated fibronectin levels and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **1989**;160:1023-1033.
95. **Ballgeer V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, Van Assche A, Collen D.**Predictive value of increased plasma levels of fibronectin ingestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* **1989**; 161:432436.
96. **Lazarchick J Stubbs TM. Van Dorsten JP, Loadholt CB.** Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptie. *Am J Obstet Gynecol* **1986**;154:1050-1052
97. **Chavarria ME, Lara-Gonzales L, Gonzales-Glesaon A, Sojo I, Reyes A:** Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* **2002**; 187:595-601.
98. **Lo SK,lee S, Ramos RA, et al.**Endothelial –leukocyte adhesion molecule 1 stimulates the adhesive of leukocyte integrin CR3 on human neutrophils.*J Exp Med* **1991** ;173:1493-1500

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Eren DOĞAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 14.05.1979
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Reşatbey Mah. Sokak No: 4 Özler Apt. Kat:2, No:6
SEYHAN/ADANA
Telefon : 0 505 617 73 26
E-Posta : doganeren@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dernek Üyelikleri : Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
Yabancı Dil : İngilizce