

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREEKLAMPTİK VE NORMOTANSİF MATERNAL
TROMBOSİTLERİN ULTRASTRUKTÜREL DÜZEYDE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Elif ERDEM

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Murat AKKUŞ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR
2011**

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREEKLAMPTİK VE NORMOTANSİF MATERNAL
TROMBOSİTLERİN ULTRASTRUKTURAL DÜZEYDE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Elif ERDEM

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Murat AKKUŞ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2011

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (DÜBAP Proje No:11-TF-15).

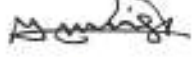
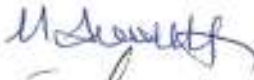
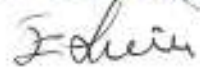
T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRLÜĞÜ

Preeklampitik ve normotansif maternal trombositlerin ultrastruktürel düzeyde karşılaştırılması isimli Yüksek Lisans Tezi 19.01.2012 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Murat AKKUŞ
Tezi Teslim Eden : Araş.Gör. Elif ERDEM

Jüri Üyeleri

Ünvanı/Adı Soyadı

Başkan	: Prof.Dr.Yusuf NERGİZ	
Üye	: Prof.Dr.Murat AKKUŞ	
Üye	: Doç.Dr. Engin DEVECİ	
Üye	: Yrd.Doç.Dr. Ayfer AKTAŞ	
Üye	: Yrd.Doç.Dr. Sevda SÖKER	

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

19/01/2012


Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yusuf NERGİZ ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat AKKUŞ başta olmak üzere,

Doç. Dr. Engin DEVECİ ve Dr. Selçuk TUNİK ile tezimin deneysel çalışmalarında her zaman desteğini yanımda hissettiğim laboratuvar teknisyenlerine,

Tezim için yeterli bütçeyi ayırıp, destekleyen DÜBAP'a,

Her an yanımda olan kâdim dostlarıma ve arkadaşlarıma,

Ve her zaman sonsuz sabır örneği gösterip beni destekleyen annem, babam ve kardeşlerime ayrı ayrı teşekkürlerimi borç bilirim.

Elif ERDEM

Diyarbakır, 2011

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
TEZ ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Gebelikte Rastlanan Hipertansif Hastalıklar	3
2.1.1.Gestasyonel Hipertansiyon	3
2.1.2.Kronik Hipertansiyon	3
2.1.3.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	4
2.1.4.Eklampsi	4
2.1.5.Preeklampsi	4
2.1.5.1.Epidemiyoloji	5
2.1.5.2.Preeklampsinin sınıflandırılması	5
2.1.5.3.Preeklampsinin fizyopatolojisi	6
2.2.Preeklampsi ve Platelet	12
2.3.Preeklampside Fibrinolizasyon ve Koagülasyon	13
2.4.Preeklampsinin Komplikasyonları	14
2.5.Trombositler	16
2.5.1.Trombosit Morfolojisi	16
2.5.2.Trombosit Fonksiyonları	23
3.GEREÇ ve YÖNTEM	27
4.BULGULAR	28

4.1.Normotansif grubu	28
4.1.1.Normotansif grubu yarı-ince kesit bulguları	28
4.1.2.Normotansif grubu ince kesit bulguları	29
4.2.Preeklampsi grubu	32
4.2.1.Preeklampsi grubu yarı-ince kesit bulguları	32
4.2.2.Preeklampsi grubu ince kesit bulguları	33
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ	40
7.KAYNAKLAR	41
8.ÖZGEÇMİŞ	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.	
a. Sağ taraftaki endotel hücresiyle sol taraftaki eritrosit hücresi arasında bulunan plataletin yüksek büyütme elektron mikroskobu. Görünürde organel yapısı olarak, mitokondrion, mikrotübüller, yüzeyle bağlantılı açık kanaliküler sistem, yoğun tübüler sistem profilleri, birkaç yoğun alfa granül, çok yoğun bir dense(δ) granül ve glikojen partiküllerini içerir. Platelet matriksinde yer alan mikrofilamanlar belirgin değildir. b. platelet diagramında dört yapısal zonun görünümü	18
Şekil 2.	
Normotansif grubu, trombositlerin panoramik görünümü. Trombosit stoplazmasında granül yapılarının dağılımı izlenmektedir (Yarı ince kesit, toluidin mavisi, orijinal büyütme, X40)	28
Şekil 3.	
Normotansif grubu, farklı uzantılara sahip granüler görünümdeki trombositlerin görünümü (Yarı ince kesit, toluidin mavisi, orijinal büyütme, X40)	29
Şekil 4.	
Normotansif grubu, trombositlerin elektron yoğun ve daha az yoğun granüllerinin sitoplazma içinde düzenli yapılandığı, bu alan içinde serbest halde glikojen (g) granüllerinin dağıldığı, mitokondri (m) yapılarının düzgün olduğu görüldü. Periferde yer alan mikrotubullerin (mt) belirgin olduğu, kanaliküler tubuler sistemin granüller arasında düzenli olarak izlenmektedir (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3700).	30
Şekil 5.	
Normotansif grubu, trombosit içerisinde yer alan granüllü endoplazmik retikulumlarda tubuler yapının normal olduğu, mitokondrionların yapısında herhangi bir yapısal değişikliğin olmadığı, granüler yapıların diffuz bir şekilde yayıldığı gözlemlendi. Kanaliküler yapılar (kt) tubuler ve düzenli yapıdaydı (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X1750).	30
Şekil 6.	
Normotansif grubu, plazma membranının stoplazma içine yapmış olduğu parmak şeklindeki kanaliküler sistem normal görünümdeydi. Periferik kısımda yer alan mikrotubul demetlerinin (mt) düzenli dairesel dizilimine bağlı olarak diskoidal yapının korunduğu görüldü. Stoplazma içinde glikojen granülleri (g) serbest halde ve periferik bölgede yoğunlaşma (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3600).	31
Şekil 7.	
Normotansif grubu, trombosit sitoplazmasında mitokondrionlarda herhangi bir değişiklik görülmezken granürlü endoplazmik retikulumların tubuler yapılarını (ok) koruduğu, mikrotubul (mt) yapılarının düzenli bir şekilde dizildiği gözlenmektedir (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3600).	31
Şekil 8.	
Preeklampsia grubu, stoplazmik ayakçıklarda artış ve granüler yapılarda yer yer azalma (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi, Orijinal	32

büyütme,X40).

- Şekil 9.** Preeklampsi grubu,bazı trombositlerde membran ile birlikte stoplazmik kayıp, kanal yapısında dilatasyon izlenmektedir (Yarı ince kesit, toluidin mavisi, orijinal büyütme,X40). **33**
- Şekil 10.** Preeklampsi grubu, trombosit plazma zarının sitoplazma içine doğru parmak şeklinde girmesi ile oluşan ve yüzeye açılan kanaliküler (kt) sistemde yer yer genişleme ve düzensiz lümen yapısı izlendi. Periferik kısmına yakın olarak yerleşen ve dairesel şekilli mikrotubul (mt) demetinin yapısında bozulması ile birlikte trombositin diskoidal yapısında bozulma (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3650). **34**
- Şekil 11.** Preeklampsi grubu; trombositlerin çoğunda plazma membranında yalancı ayaklar (ok) uzamış uzantılarda belirgin bir artış görülmekle birlikte stoplazmadaki tubuler yapıların bu uzantılara doğru genişleyerek devam ettiği görüldü. Bazı trombositlerin sitoplazmalarında dağılmış olan granüler yapıdaki yoğun izlenen lizozomlarda belirgin bir artış izlendi (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X1050). **34**
- Şekil 12.** Preeklampsi grubu, trombosit kesitinde kanaliküler tubuler sistem yapısında düzensizlik ve aşırı genişleme ayrıca kanalların içinde inklüzyon cisimciklerine (ok) benzer figürlerin olduğu görüldü. Yoğun granüllerin daha periferde yer aldığı, α granüllerinin (ok başı) bazı trombositlerde azaldığı gözlenmektedir (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3700). **35**
- Şekil 13.** Preeklampsi grubu, trombosit sitoplazmasında yer mitokondrionların kristalarında (m) bozulma, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon (ok), ve kanaliküler sistemde tubuler yapının değiştiği görüldü. Plazma membranında düzensiz ayakçıkların(ok başı) uzaması ve membranda yer yer kopmaların olduğu gözlemlendi (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3680). **35**
- Şekil 14.** Preeklampsi grubu, Trombosit sitoplazmasının bir kısmı ile plazma membranında dejenerasyon (d) ve kayıp. Lizozomal yapılarda belirgin bir hipertrofi (ok başı),endoplazmik retikulumlarda dilatasyon belirgindi. Bazı trombositlerde tubuler kanallar konik ve genişlemiş (ok) şekilde görüldü. Periferik mikrotubul yapısında düzensizlik ve kayıp görüldü (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3750). **36**
- Şekil 15.** Preeklampsi grubu, bazı trombositlerin kanaliküler yapıları stoplazmanın büyük bölümünü kaplayarak aşırı bir genişleme göstermiş ve tubuler yapılarını kaybetmişlerdir. Trombositlerde granüllerin azaldığı,trombosit sitoplazması içerisinde dağınık halde her tarafa yayılmış olan glikojen taneciklerinde bir azalma izlenmektedir (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X1720). **36**

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo.1 Preeklampsî risk faktörleri	5
Tablo.2 Ağır preeklampsî tanı kriterleri	6

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	: The Comitte on Terminology of the American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ADP	: Adenozin difosfat
Anjiyotensin-II:	AII
ATP	: Adenozin trifosfat
COX	: Siklooksijenaz
CSF	: Koloni stimüle edici faktör
DIC	: Dissemine intravasküler koagülopati
DTS	: Yoğun tübüler sistem
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
FV	: Faktor V
GER	: Granüler endoplazmik retikulum
GSH-Px	: Glutatiyon peroksidaz
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük platalet sayısı
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HLA-E	: İnsan lökosit antijeni-E
HLA-G	: İnsan lökosit antijeni-G
IUGR	: Intrauterine growth restriction
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-4	: İnterlökin- 4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin -10
IFN-g	: İnterferon g
LAMP-2	: Lysosomal -associated membrane protein 2
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
NOS	: Nitrik oksit sentaz
OCS	: Açık kanaliküler sistem

PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PAI	: Plazminojen aktivator inhibitor
PE	: Preeklampsi
PGF	: Plasental growth faktör
PG	: Prostoglandin
PGH	: Prostoglandin H
PGI2	: Prostrasiklin
PRP	: Trombositten zengin plazma
PSGL1	: P-Selectin glycoprotein ligand1
SOD	: Süperoksid dismutaz
Th-1	: T helper 1
Th- 2	: T helper 2
TNF- α	: Tümör nekrosis faktör $-\alpha$
TPa	: Doku plazminojen aktivatör
TSP	: Trombospondin
TxA2	: Tromboksan-2
VE-cadherin	: Vascular endothelial cadherin
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule-1
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
VEGFR-1	: Vasküler endotelyal growth faktör-1 reseptörü
vWF	: Von Willebrand factor

ÖZET

Preeklampitik ve normotansif maternal trombositlerin ultrastruktürel düzeyde karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan bir multisistem hastalıktır. Plasentadaki anormal vaskularizasyon eşliğinde, sistemik vasküler dirençte artış, platelet agregasyonunda yükselme, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu görülür. Trombositopeni, preeklampside görülen en önemli klinik bulgulardan biridir. Bu çalışmanın amacı, preeklampitik ve normotansif gebe kadınların trombositlerinde meydana gelen ultrastruktürel değişiklikleri karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: 20 adet preeklampitik ve 20 adet normotansif gebe anne adayından alınan venöz kan örnekleri, trombosit eldesi için, öncelikle santrifüj edildi. Elde edilen trombositlerle aynı oranda %1.25'lik fosfat tamponlu gluteraldehid içinde prefiksasyon sağlandı. Postfiksasyon için %1 lik osmium tetroksit içine alındı. Ardından tampon solüsyonu içinde yıkandıktan sonra artan alkol derecelerinde dehidrate edilip infiltrasyona bırakılıp, bloklandı. Daha sonra ultramikrotom ile yarı ince kesitler alınarak toluidin mavisi ile boyandı. Işık mikroskopunda bakılarak değerlendirme yapıldı. İnce kesitler alınıp, kontrast boyama yapılarak trombositler ultrastruktürel olarak incelenip, elektron mikrografları çekildi.

Bulgular: Hem yarı ince hemde ince kesitlerde, preeklampsi ve normotansif grup kesitleri histopatolojik olarak incelendiğinde, normotansif grupta diskoidal yapının korunduğu, özellikle granüller ile kanal yapılarının bağlantısının devam ettiği izlendi. Preeklampsi grubunda ise daha çok α ve yoğun granüllerinin sayısının azaldığı, tubuler yapıdaki kanal sistemlerinin yapılarının düzensiz olarak izlendiği gözlemlendi.

Sonuç: Stoplazmik organellerde görülen hasarları değerlendirdiğimizde, preeklampsinin trombositlerde hücresel hasarı tetiklediği, preeklampsinin şiddetlenmesi durumunda trombosit hücre membranında ve sitoplazmadaki organellerde önemli değişikliklere ve kayba neden olabileceği açıkça izlendi.

Anahtar Kelimeler; Preeklampsi, trombosit, ultrastruktürel yapı

ABSTRACT

Comparison of ultrastructural level in preeclampsia and normotensive maternal platelet

Introduction and Aim: Preeclampsia is a multisystem disease, which is characterized by hypertension and proteinuria occurring after the 20th week of gestation. Accompanied by an abnormal vascularization in placenta, increased systemic vascular resistance, increased platelet aggregation, coagulation system activation and endothelial cell dysfunction occurs. Thrombocytopenia, is one of the most important clinical findings in preeclampsia. The purpose of this study is to compare the ultrastructural changes occurring in thrombocyte of preeclamptic and normotensive pregnant women.

Materials and Methods: Venous blood samples obtained from pregnant mothers, 20 of whom with preeclampsia and 20 of whom with normotensive, for thrombocyte extraction were firstly centrifuged. Prefixation was provided in phosphate-buffered glutaraldehyde at the same rate of 1.25% by thrombocyte obtained. For postfixation, 1% osmium tetroxide was included. Then, after being washed in buffer solution, it was dehydrated at the increased alcohol degrees, left in infiltration and blocked. Then, semi-thin sections taken with ultramicrotome were stained with toluidine blue. The assessment was made through light microscope following thin sections being taken and stained with contrast, thrombocytes were examined ultrastructurally and their electron micrographs were taken

Results: when pre-eclampsia and the normotensive group cross sections were examined, histologically, in both semi-thin and thin sections, it was observed that the discoidal structure was preserved in normotensive group and especially the connection between granules and channel structures maintained. In the preeclampsia group the number of α and dense granules decreased, to a great extent, and the structures of channel systems in tubular structure, were observed to be irregular.

Conclusion: When the damage observed in cytoplasmic organelles is assessed, it is clearly seen that preeclampsia induces cellular damage in thrombocyte and in case of aggravation in preeclampsia, it may cause significant changes in cell membranes of thrombocyte and cytoplasmic organelles.

Key words; Preeclampsia, thrombocyte, ultrastructural structure

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Preeklamps, nedeni tam olarak bilinmeyen, sadece insan gebeliklerinde ortaya çıkan multisistem bir hastalıktır (1). Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterizedir (2). Plasentadaki anormal vaskularizasyon eşliğinde, platelet agregasyonunda yükselme, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve endotel hücre disfonksiyonu görülür (1). Preeklampsinin temel patolojisi, maternal spiral arterlerde trofoblastik invazyonun yetersiz veya hiç olmaması sonucu uteroplental ve sistemik dolaşımda endotel hasarın oluşması ve bunun sonucunda anormal plasantasyonun oluşmasıdır (3). Ayrıca preeklamps patogenezinde, endotelial disfonksiyon, inflamatuvar olaylar, oksidatif stres, renin-anjiotensin sistemindeki dengesizlikler gibi faktörler de rol oynamaktadır (4).

Preeklamps gelişiminin önlenmesi için, etiyoloji ve patofizyolojisinin iyi anlaşılması gerekir. Günümüzde bu doğrultuda önemli çalışmalar yapılmasına rağmen, preeklampsinin etiyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir (5). Plakental lipid peroksit üretimi, Tromboksan-2 (TxA₂)'nin plakental üretiminin artmasıyla ilişkilidir (6). Nötrofillerin, dolaşımda villuslar arası boşluk boyunca trofoblast hücrelerinden üretilen lipid peroksitler tarafından aktive edilebileceği bildirilmiştir (6). Artan lipid peroksitler plateletlerde ve kırmızı kan hücrelerinde de gösterilmiştir (7). Lipid peroksitler prostaglandin H₂'ı stimüle ederler fakat prostasiklin sentazı inhibe ederler. Böylece artan lipid peroksit düzeyi plateletten elde edilen TxA₂ üretimini destekler (8). Serbest radikaller, endotel hücre nitrik oksit üretimini ve makrofaj indüklü nitrik oksit sentetaz inhibisyonunu bozar (9-10). Lipid peroksitler proteinlere karşı kapiller permeabilityi değiştirir (11) ve böylece ödem ve proteinüriye neden olabilir (6). Lipid peroksitler, trombositi, trombin üretiminin artması ve endotelial plazminojen aktivatör inhibitör-1'in salınması yolu ile başlatırlar. Aynı zamanda antitrombin üretiminin azalması ve endotelial doku plazminojen aktivatörün salınımı ile de başlatırlar (12). Lipid peroksitler hücre membran akışkanlığını, artan kolesterol, oksidize yağ asidi ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'ler yolu ile değiştirirler. Preeklampside bu olay plateletler, eritrositler ve trofoblast hücreler için tanımlanır (7). Spiral arterlerde, daralan endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotel hücre disfonksiyonu preeklamps patogenezindeki iki önemli anahtar olarak bilinmektedir. Endotel hücre disfonksiyonu preeklamps patogenezinde son aşamada ortaya çıkar ve vazospazm, artan kapiller permeabilite, platelet agregasyonu gibi hastalığın diğer karakterleriyle ilişkilidir (8). Endotel hücre hasarı vazodilatör prostaglandinlerin (PG) üretiminin azalmasına neden olur. Prostasiklin (PGI₂) endotel hücrelerinin vasküler tonus ve platelet işlevinde zıt etkiye sahiptir.

TXA2'nin PGI2'ye olan oranının artması platelet yıkımının nedeni olabilmekte ve preeklampside meydana gelen spiral arter trombozis ve plasental enfarktüs ile birlikte azalan uteroplazental kan akımını açıklayıcı öneme sahip olabilmektedir. Vasküler hasar ve platelet aktivasyonu trombin ve fibrin formasyonu artışlarından önce olaylanır (13). Anormal endotel hücrelerine plateletler yapışır, daha sonra aktivasyonları gerçekleşir. Plateletlerin yoğun granül içeriğinde bulunan vazoaktif madde serotonin, vazokonstriktör TXA2 ile birlikte salınır. Birisi veya ikisi birlikte hipertansiyonun başlamasından sorumlu olabilirler. Platelet proteinlerinden salınan β -tromboglobulin ve platelet faktör 4'ün plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiş, bu olayın platelet aktivasyonunu ve α granül içeriklerinin salınmış olduğunun göstergesi olduğu bildirilmiştir (13).

Koagülasyon aktivitesinin artması, fibrinolizin azalması normal gebelikte görülen fizyolojik değişikliklerdir. Preeklampside ise bu olaylar daha çok artar (14).

Bu çalışmada, preeklampitik ve normotansif gebe kadınların trombositlerinde meydana gelen ultrastruktural değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Gebelikte rastlanan hipertansif hastalıklar

Gebelikte rastlanan maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenleri arasında yer alan hipertansif hastalıklar, tüm gebelik hastalıkları içerisinde %12-22 arasında değişen bir paya sahiptir (15-17). Gebelikte hipertansiyona ilişkin terminolojik farklılıklar ve karışıklıkların ortaya çıkması nedeniyle, bunları ortadan kaldırmak amacıyla “National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000”, gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (1).

- a) Gestasyonel hipertansiyon
- b) Kronik hipertansiyon
- c) Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
- d) Eklampsi
- e) Preeklampsi olarak sıralanır.

2.1.1.Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, gebelikte ilk kez, kan basıncının sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg ve üzerinde olan, ve proteinüri saptanmayan hastaları kapsar (18).The Comitte on Terminology of the American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)’e göre ise gebelikte hipertansiyon tanısı için, 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik 15mm Hg veya daha fazla yükselme tespiti gereklidir (19,20). Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlar, postpartum 12 hafta içerisinde normale döner. Bu nedenle gestasyonel hipertansiyon tanısı ancak doğumdan sonra mümkün olur. Eğer 12 hafta sonra kan basıncı normale dönmemiş ise bu takdirde kronik hipertansiyondan söz edilebilir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı konan kadınlarda gebelik ilerledikçe preeklampsi (PE) gelişme riski de artış göstermektedir (21).

2.1.2.Kronik hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısının konulabilmesi için;

- a) gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması,
- b)gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda),

c) postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (18).

Kronik hipertansiyon her durumda, ventriküler hipertrofi, buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olur. Kronik hipertansiyon önemli bir morbidite nedenidir. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan hastalarda süperimpoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riskinin arttığı tespit edilmiştir (18).

2.1.3.Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı konulmuş bir anne adayında, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve proteinüri saptanması olarak tanımlanmaktadır. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsinin gelişmesi, gebe açısından ciddi bir tehlike oluşturur. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve üzerinde süperimpoze preeklampsi görülür (22).

2.1.4.Eklampsi

Preeklampsi kriterlerini taşıyan bir gebede nörolojik ve metabolik hastalıkların yokluğunda meydana gelen grand mal (büyük nöbet) konvülziyonlardır (17). Eklampsinin major komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defekt, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit edildiği bildirilmektedir (23).

2.1.5.Preeklampsi

Preeklampsi, nedeni tam olarak bilinmeyen, sadece insan gebeliklerinde ortaya çıkan bir multisistem hastalıktır (1). Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize edilir (2). Plasentadaki anormal vaskularizasyon eşliğinde, sistemik vasküler dirençte artış, platelet agregasyonunda yükselme, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu görülür (1). Hipertansiyon, daha önce kan basıncı değerinin normal olduğu bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi olarak; proteinüri ise, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein atılımı gözlenmesi olarak tanımlanmaktadır (24).

Preeklampsi, obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen halen maternal mortalite ve morbidite, perinatal ölüm, preterm doğum ve intrauterin gelişim geriliğinin en büyük sebebidir (25).

2.1.5.1. Epidemiyoloji

Preeklampsi, tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %3-7 sinde görülür (2). Bu oran multiple hamileliklerde %14-20, kronik hipertansiyon ve kronik renal hastalıklı gebeliklerde ise %25'e kadar çıkabilir (26). Preeklampsi öyküsü olanlarda insidans %18'dir (27). Hastalığın insidansını etkileyen pek çok risk faktörü vardır (Tablo-1).

1. Nulliparite.
2. Anne yaşının 18'in altı ve 35'in üstü olması.
3. Önceki gebeliğinde gebeliğe bağlı hipertansif hastalık veya preeklampsi geçirmiş olmak.
4. Anne veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü olması.
5. Çoğul gebelik, polihidroamniyoz, mol gebeliği, hidrops fetalis varlığı.
6. Annede sistemik hastalık varlığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus
7. Obezite.
8. Siyah ırk.
9. Düşük sosyo-ekonomik düzey.
10. Vasküler ve konnektif doku hastalıkları, nefropati.

Tablo-1: Preeklampsi Risk Faktörleri (28)

2.1.5.2. Preeklampsinin sınıflandırması

Preeklampsi, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi olarak iki gruba ayrılır.

a) Hafif preeklampsi kriterleri

Hafif preeklampsi tansiyonunun 140/90 mm Hg üzerinde olması, proteinüri eklenmesi ve 5 gramın altında olması ile karakterizedir.

b) Ağır preeklampsi kriterleri

Ağır preeklampsi tablo.2'de yer alan bulgulardan en az bir tanesinin bulunması ile karakterizedir (24).

1- En az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 160 mmHg, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi,
2- 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması veya en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3 pozitif ya da daha fazla proteinüri saptanması,
3- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması),
4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji saptanması,
5- Pulmoner ödem veya siyanoz,
6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı,
7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması,
8- Trombositopeni,
9- Fetal büyüme geriliği.

Tablo-2: Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri (24)

2.1.5.3. Preeklampsinin fizyopatolojisi

Preeklampsinin temelinde, maternal spiral arterlerde trofoblastik invazyonun yetersiz veya hiç olmaması sonucu uteroplental ve sistemik dolaşımda endotel hasarın oluşması ve bunun sonucunda anormal plasantasyonun oluşmasıdır (3). Placenta, anne ve fetus arasındaki bağlantıda merkezi rol oynar. Bu bağlantı ayrılan sitotrofoblast hücrelerinin uterus stromasını istila etmeleri aracılığıyla sağlanır. Sitotrofoblastların maternal uterin arterlerde farklılaşarak eksprese olmasına pseudoendotelial fenotip denir. Sitotrofoblastların bu ektodermden vasküler mezoderme olan dönüşümüne moleküler mekanizmalar olarak sağlar (29). Başlangıçta uterin arterleri istila eden sitotrofoblastlardan $\alpha 6 \beta 4$ integrin ve E-cadherin gibi epitel hücreleri eksprese olur (30). Eğer sitotrofoblastlar maternal spiral arterlerin iç yüzünü kaplayacak şekilde yapı oluşturmuşsa, sitotrofoblastlar vasküler hücre adhezyon molekülü-1, platelet hücre adhezyon molekülü-1, vasküler endotelial kadherin (VE-cadherin) ve $\alpha v \beta 3$ integrin gibi adhezyon moleküllerin endotelial tipine dönüşürler (29). Bu vasküler sitotrofoblastlar, vaskulogenez ve anjiyogenezi regüle eden reseptör ve faktörler gibi vasküler hücre özelliği gösteren hücreleri eksprese eder (31). Bunlar vasküler endotelial growth faktör

(VEGF), plasental growth faktör (PGF)ve kendi reseptörleridir (32). VEGF anjiogenezi artırır (33), endotel hücrelerinden vazodilatör görevi gören nitrik oksit (NO) ve prostasiklinin (PGI2) üretilmesini indükler (34), vasküler tonusun düzenlenmesini sağlar (35). VEGF'nin proinflamatuvar etkisi gibi preeklampside endotel disfonksiyonun patogenezinde rol oynayabilir (2). Ayrıca preeklampsi patogenezinde, endotelial disfonksiyon, inflamatuvar olaylar, oksidatif stres, renin-anjiotensin sistemindeki dengesizlikler gibi faktörler de rol oynamaktadır (4).

Preeklampsi gelişiminin önlenmesi için, etiyoloji ve patofizyolojisinin iyi anlaşılması gerekir. Günümüzde bu doğrultuda önemli çalışmalar yapılmasına rağmen, preeklampsinin etiyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Bunun birkaç temel nedeni vardır. Bunlardan en önemlisi, preeklampsinin insana özgü patolojik bir durum olmasıdır. Diğer nedenler ise yetersiz trofoblast invazyonuna kanıt olarak kullanılabilecek ilk trimester doku materyalinin elde edilememesi, altta yatan temel patolojiye annenin vermiş olduğu reaksiyonun her vakada farklı ortaya çıkması ve bu hastalığın hangi gebede ve ne zaman ortaya çıkacağının bilinmemesidir. Klasik olarak etiyolojide öne sürülen başlıca nedenler (5):

1-Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi

2-Oksidatif stres

3-Sitokinler

4-İmmünolojik faktörler

5-Genetik anormallikler

6-Sistemik endotel disfonksiyonu

a) Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi

Birçok çalışmada, preeklampitik gebelerde plasantasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir (36,37). Plasantasyon, spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Buna bağlı olarak spiral arterler uteroplantal arterlere dönüşür. Bu durum vasküler basıncın düşmesine ve yüksek kan akımına yol açar. Spiral arterlerin trofoblastlarca invazyonu neticesinde uteroplantal arterial yatak, düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek miktartlı akım içeren bir modele dönüşmektedir (38). Preeklampitik gebelerde, sekonder trofoblastik invazyon yetersiz olmakta ve spiral arterlerin adrenerjik innervasyonu devam etmektedir (39). Trofoblastların bu yetersizliği preeklampsinin başlangıcında kritik bir faktör oluşturur. Preeklampside, trofoblast invazyonu için hayati öneme sahip olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunda ve anjiogenezis için anahtar rol oynayan VEGFR-1 ekspresyonunda azalma söz konusudur (40). Trofoblastların

invazif ve migratuar davranışlarının temelinde integrinlerin durumundaki değişiklik etkin bir rol oynar. Preeklampitik hastaların plasental yataklarındaki trofoblastlar, $\beta 4$ 'leri baskılayıp $\alpha 6$ alt biriminden $\alpha 5$ ve $\alpha 1$ alt biriminin yerine geçmede başarısız kalırlar. Pijnenborg ve arkadaşları 37 preeklampitik hastada trofoblastların, fibronektin ve vitronektine bağlanmalarında azalma gözlemişlerdir (41). Bu durum trofoblastların integrinlerle olan ilişkilerindeki farklılığı yansıtır. Tam tersine, Divers ve arkadaşları 38 normal ve preeklampitik gebede herhangi bir fark görmemişlerdir (42).

b) Oksidatif stres:

Oksidatif stres, preeklampside endotel disfonksiyonun patogenezinde rol oynayan önemli faktörler arasındadır (43). Oksidatif stresin bir göstergesi olarak, preeklampitik gebelerde, plazma vitamin C düzeylerinin azaldığı, serumdaki vasküler cell adhesion molekül-1 (VCAM-1) ve lipid peroksit düzeylerinin ise önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular endotelial disfonksiyonun varlığını düşündürür (44). Öte yandan, oksidatif stres, endotel hücre fonksiyonunu değiştiren LDL, NO ve anjiyotensin-II (AII) gibi inflamatuvar mediatörleri içeren faktörleri etkileyebilir (2). Preeklampitik gebelerde yapılan bir çalışmada plazma anjiyotensin reseptör stimülatör antikor düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (45). Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki problemlere bağlı olarak ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, lipid peroksidasyonuna ve ayrıca protein ve DNA'da hasara neden olur. Serbest radikaller ayrıca, trofoblastlarda apoptosiste artışa yol açar. Buna paralel olarak, yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerin plasentalarında da apoptosiste artış olduğu gösterilmiştir (46). Oksidatif stres preeklampside rol almasına rağmen spesifik antioksidanların dizayn ve test edilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ki bu toksik faktörlerin plasentadaki sekresyonunun iyileştirebilmesi için gereklidir (47). Preeklampside serbest radikallerin başka kaynağı plasentadır. Plasental lipid peroksit üretimi, TxA_2 'nin plasental üretiminin artmasıyla ilişkilidir (6). Walsh'un hipotezine göre nötrofiller, dolaşımda villuslar arası boşluk boyunca trofoblast hücrelerinden üretilen lipid peroksitler tarafından aktive edilebilirler (6). Artan lipid peroksitler plateletlerde ve kırmızı kan hücrelerinde de gösterilmiştir (7). Lipit peroksitler prostoglandin H (PGH) 'ı sitümüle ederler fakat prostasiklin sentazı inhibe ederler. Böylece artan lipid peroksit düzeyi plateletten elde edilen TxA_2 üretimini destekler (8). Serbest radikaller, endotel hücre nitrik oksit üretimini ve makrofaj indüklü nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonunu bozar (9,10). Lipid peroksitler proteinlere karşı kapiller permeabilityi değiştirir (11) ve böylece ödem ve

proteinüriye neden olabilir (6). Lipid peroksitler, trombosizi, trombin üretiminin artması ve endotelial plazminojen aktivatör inhibitör-1'in salınması yolu ile başlatırlar. Aynı zamanda antitrombin üretiminin azalması ve endotelial doku plazminojen aktivatörün salınımı ile de başlatırlar (12). Lipid peroksitler hücre membran akışkanlığını, artan kolesterol, oksidize yağ asidi ve LDL'ler yolu ile değiştirirler. Preeklampside bu olay plateletler, eritrositler ve trofoblast hücreler için tanımlanır (7). Preeklampitik kadınların endotel hücre içeriklerindeki trigliseritlerin artması endotel hücrelerin karakteristiklerinin bozulmasıyla sonuçlanır (48,49). Lipid peroksitler TXA2 gibi birçok prostanoit üretiminin artması için siklooksijenaz (COX)'ın stimülasyonunu sağlar (50,51). Lipid peroksitler PGI2 sentaz üretimini inhibe ederek PGI2 üretimini azaltırlar (52,53). Bu olay TXA2/PGI2 oranının yükselmesine yol açar. Bu dengesizlik maternal hipertansiyona, platelet agregasyonun artmasına, uteroplazental kan akımının azalmasına yol açar. Kullanılan plasental perfüzyon modelde, insan plasentasında oksidanların TXA2 üretimini stimüle edip, vazokonstriksiyonu artırırıldığı gösterilmiştir (51). Preeklampside artan vazokonstriksiyon ile yükselen oksidatif stres ilişkilidir. Artan vazokonstriksiyon yükselen oksidatif stresin sonucudur (54). Normal plasentada katalaz ve süperoksit dismutazın (SOD) antioksidan aktivitesi giderek artarken, lipid peroksit üretimi azalmıştır (55). Antioksidan aktivitesinin artması, plasentadaki oksijen cinslerinin üretimin dengelemek için önemli olabilir (56). Tam tersine preeklampitik hamilelerin plasentalarında sağlıklı annelerin plasentalarına göre çok daha fazla lipid peroksit üretimi olur (57). Vitamin E, SOD ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidanların ise dokudaki düzeyi preeklampitik hastalarda azalır. Preeklampik hastaların plasentalarından izole edilen trofoblastlarda normal plasentadan elde edilen trofoblastlara göre daha fazla süperoksit üretildiği görülmüştür. Antioksidanlar dokuyu reaktif oksijen türlerinin zararına karşı koruduğu için, preeklampside antioksidan sayısında azalma olması süperoksit ve diğer reaktif oksijen çeşitlerinin üretiminin artmasına yol açar (58).

c) Sitokinler:

Sitokinler, hücre fonksiyonları üzerine etkileri olan düzenleyici moleküllerdir. Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin ekspresyonu plasentanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir (59). Sitokinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını düzenleyen moleküllerdir (59). Preeklampsi etiyolojisinde rol alan iki temel olay, plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı, sitokinlerin etkisi altındadır. Dolayısıyla sitokin salınımı ve fonksiyonlarındaki dengesizlikleri ile preeklampsi oluşumu arasında ilişki kurulabilir.

Class 1 T-helper (Th1) hücrelerin ürünleri olan, interlökin-2 (IL-2) ve interferon g (IFN-g) gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan tümör nekrozis faktör α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri vardır (60). Buna karşılık class 2 T-helper (Th 2) hücrelerin ürünleri olan interlökin -10 (IL-10), interlökin 4 (IL-4) ve koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkileri vardır (60).

Sitokinler, özellikle TNF- α , preeklampside oksidatif strese katkıda bulunur (61). TNF- α 'nın ilk etkisi mitokondrial zarardır (62). Antioksidanlar etkili bir şekilde TNF- α salınımını inhibe ederler. TNF- α mitokondrideki elektron akışını bozarak, lipid peroksit üretimi ile birlikte serbest oksijen radikallerinin serbest kalmasına yol açar (8). Sitokinler birçok vasküler mediatörleri etkileyebilir. TNF- α endotel hücrelerinin yapısal ve işlevsel değişimini başlatır. Preeklampside hamilelik boyunca uteroplental reperfüzyonun azalması ve bunu takiben oluşan plasental iskeminin, maternal dolaşımdaki TNF- α ve IL-6 salınımını arttırdığı ve bunun sonucunda ise endotel hücre disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir (63).

d) İmmünolojik faktörler:

Normal plasentasyonda anne ve fetus arasında immün toleransın gelişimi gereklidir (47). Trofoblast hücrelerinin desiduaaya doğru invazyonu ile birlikte, lökosit infiltrasyonu ve onu takiben arterial transformasyonu gerçekleşir. Bu olay yakın dokular ile allojenik hücreler arasındaki kontak ile sonuçlanır. İmmün mekanizmanın trofoblast invazyonuna nasıl izin verdiği şu şekilde açıklanmaktadır; Sinsisyotrofoblastlar klasik HLA (insan lökosit antijen) mRNA düzeyi ya da HLA proteinlerini kendi membranlarında üretemezler. Class-I HLA antijenlerinin bulunmamasına rağmen (HLA-C dışında) istilacı sitotrofoblastlar non-Class HLA-G ve HLA-E antijenlerini eksprese ederler. Nonpolimorfik HLA-G önemli görevi trofoblastları naturel killer hücre aracılı sitotoksik etkiden korumaktır (25). Preeklampsili hastalarda ise maternal HLA-G düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir (64). Preeklampsili hamilelerdeki lenfositler, normal hamileliklerde görülen fetal hücrelere karşı olan tipik düşük hücresel yanıtı göstermezler (65). Muhtemelen yabancı paternal/ fetal antijen ile ilk karşılaşma immün reaksiyonu başlatmaktadır. İlk gebeliklerde daha sık preeklampsii görülmesi, partner değiştirildiğinde ya da bariyer kontraseptif kullanımı takip eden gebeliklerde insidansın artması da olayın bu yönüne dikkati çekmektedir (66). Blokan antikorların bulunmaması veya yetersiz üretimi preeklampsii gelişmesinden sorumlu tutulabilir (67). Anne ile fetus arasındaki histokompatibilitenin artmış olması da gerçekten önemli

görülmektedir. Sitotrofoblastlarca ortaya konulan histokompatibilite antijeni (HLA-G) muhtemelen plasentayı rejeksiyondan korumaktadır (68).

e) Genetik faktörler:

Preeklampsi ile genetik faktörler arasındaki bağlantı preeklampsi olan olguların, annesi, kızı, kız kardeşi ve torunlarında preeklampsi riskinin arttığı gözlemine dayanır. Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmekle birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Preeklampsi ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasantasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen aynı zamanda preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak da yorumlanabilir. Yapılan araştırmalarda; birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişkinin preeklampsiye eğilimin ortaya çıkmasında etki gösterebileceği belirtilmiştir (69).

Annenin genlerine ilaveten preeklampsinin genetik kalıtımında paternal komponentler olduğunu gösteren kanıtlar vardır (70). Preeklampsinin yaygın görüldüğü mol hidatiformlu gebeliklerde bütün fetal kromozomların orijini babadan gelir (71). Ayrıca preeklampsili anneden doğan babaların preeklampsili çocukları olma olasılığının yüksek olduğu bildirilmektedir (72). Monozigotik dişi ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı dizigotiklere kıyasla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (73).

f) Sistemik endotel disfonksiyonu:

Maternal vasküler endotel, preeklampsideki plasental hipoksi/iskemi tarafından başlatılan olayların en önemli hedefidir. Endotel, kan damarlarının lümenini örten tek sıralı epitel hücrelerinden meydana gelmiştir. Bu stratejik lokasyon endotelden vazoaaktif maddelerin sentezini ve salınımını gerçekleştirip, endotelin humoral ve hemodinamik sinyalleri değiştirmesine izin verir. Böylece vasküler hemotazın sürdürülmesini sağlayan endotelden salınan relaxin ve kontraksiyon faktörleri arasındaki denge oluşur. Bu denge bozulduğu zaman damarlaşma (damar ağı-damar düzeni) vazokonstriksiyona, lökosit adherenzine, mitogeneze, preoksidasyona ve vasküler inflamasyona uygun hale getirilmiş olur (74). Buna ilaveten endotel disfonksiyon markırlarının klinik belirtiler oluşmadan önce yükselmesi, preeklampsi gelişen kadınlardaki sendromun tahmin edilmesine olanak sağlar (75).

Preeklampsia patogeneziyle ilgili birçok hipotez vardır. En çok üzerinde durulan hipotezlerden biri plasental anjiyogenezis ve gelişimin yetersiz oluşuna bağlı uteroplasental gerilik olarak tanımlanmaktadır (76). Yeterli plasantasyon için çeşitli anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinlerin hassas dengesiyle sürdürülen vaskülogenezise ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda preeklampsideki anjiyojenik ve antianjiyojenik proteinlerin dolaşımdaki seviyelerinin değişmesinin endotel disfonksiyonuna sebep olduğu bildirilmiştir (77).

2.2.Preeklampsia ve platelet

Preeklampsinin patolojisi üç düzeyde ortaya çıkar (78). Birincisi, henüz tam olarak aydınlatılamayan, ancak trofoblastların varlığı ile ilişkilidir. İkincisi ise bozulan endovasküler trofoblast invazyonu ve akut atherosize karşı maternal adaptasyonu içerir. İkinci olarak gözlenen patolojik tablo, hipertansiyon ve proteinüridir. Bazı durumlarda preeklampsideki periferel bozukluklar agresif bir hale gelip, yeni patolojilerin meydana gelmesine yol açar. Bu durumda eklampsia, serebral hemoraji, renal bozukluk ve hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük platelet sayısı (HELLP) sendromudur (14). Spiral arterlerde, daralan endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotel hücre disfonksiyonu preeklampsia patogenezindeki iki önemli anahtar olarak bilinmektedir. Endotel hücre disfonksiyonu preeklampsia patogenezinde son aşamada ortaya çıkar ve vazospazm, artan kapiller permeabilite, platelet agregasyonu gibi hastalığın diğer karakterleriyle ilişkilidir (8).

Preeklampside hipertansiyona, endotele bağlı vasküler tonus kontrolünün kaybının neden olduğu glomerüler vasküler permeabilitenin artması ile de proteinüri tablosunun şekillendiği bilinmektedir. Preeklampsik olguların böbrek biyopsilerinde glomerüler endotelde yaygın ödem ve şişme ile karakterize olan glomerüler endoteliozis'in görülmesi dikkat çekmektedir. Endotel hücre hasarı vazodilatör prostoglandinlerin üretiminin azalmasına neden olur. TXA2 plateletlerdeki arakidonik asitin temel bir ürünüdür. TXA2 vazokonstriktör olup, platelet agregasyonunu stimüle eder. PGI2 endotel hücrelerinin vasküler tonus ve platelet işlevinde zıt etkiye sahiptir. TXA2'nin PGI2'ye olan oranının artması platelet yıkımının nedeni olabilmekte ve preeklampside meydana gelen spiral arter trombozis ve plasental enfarktüs ile birlikte azalan uteroplasental kan akımını açıklayıcı öneme sahip olabilmektedir. Ciddi preeklampsia durumunda bu platelet yıkımı bazen mikroanjiopatik hemoliz ile birlikte görülür (79). Antijen bağımlı FaktörVIII, total ve hücresel fibronektin, endotelin, trombomodulin aktivitelerinin artması ve doku plazminojen aktivatörü/plazminojen aktivatör inhibitör (tPa/PAI) dengesiyle PGI2/TXA2 dengesinin bozulması (80-83) endotel hücre

disfonksiyonun bir sonucudur. Plateletler, preeklampsia hastalığında merkezi rol oynar. Platelet aktivasyonu normal gebeliğin fizyolojik bir özelliğidir ve preeklampsideki aktivasyonu daha da artar (84). Uteroplasental vasküler yatakta, karaciğer ve böbrek gibi bazı organlarda trombin formasyonu ve fibrin birikiminde lokal olarak artış gözlenmiştir. Vasküler hasar ve platelet aktivasyonu trombin ve fibrin formasyonu artışlarından önce olaylanır (13). Anormal endotel hücrelerine plateletler yapışır, daha sonra aktivasyonları gerçekleşir. Plateletlerin yoğun granül içeriğinde bulunan vazoaaktif madde serotonin, vazokonstriktör TXA2 ile birlikte salınır. Birisi veya ikisi birlikte hipertansiyonun başlamasından sorumlu olabilirler. Platelet proteinlerinden salınan β -tromboglobulin ve platelet faktör 4'ün plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiş, bu olayın platelet aktivasyonunu ve α granül içeriklerinin salınmış olduğunun göstergesi olduğu bildirilmiştir (13). α ve yoğun granüllerinin içeriklerinin salınması TXA2 gibi dolaşımdaki plateletlerin stoğa katılımını ve pıhtılaşmanın aktive edilmesini indükler. Lipid peroksitlerin bazı etkileri TXA2 ve PGI2 gibi prostanooidlerin üretimlerinin artmasının sağlaması için COX'in stümulasyonunu indükler (B50,51). Bununla birlikte lipid peroksitler PGI2 sentazı inhibe eder ve böylece PGI2 üretiminin azalmasına yol açarlar (52,53). Bu olay TXA2/PGI2 oranının artmasına yol açar. Bu dengesizlik preeklampsideki maternal hipertansiyona, platelet agregasyonunun artmasına, uteroplasental kan akımının azalmasına neden olur. Plasental perfuzyon modeli kullanılarak oksidanların plasentadan üretilen TXA2'nin uyarılmasıyla vazokonstriktörleri teşvik ettiği gösterilmiştir (51).

2.3.Preeklampside fibrinolizasyon ve koagülasyon

Koagülasyon aktivitesinin artması, fibrinolizin azalması normal gebelikte görülen fizyolojik değişikliklerdir. Preeklampside ise bu olaylar daha çok artar (14). Genellikle fibrinoliz, artan fibrin birikiminin hızına yetişir ve böylece koagülasyon sisteminin aktivitesininin telafisi sağlanmış olur (78). Bununla birlikte, ciddi preeklampsia görülen kadınların yaklaşık %10'ununda açıkça görülen yayılmış intravasküler koagülasyon gelişimi görülür. Bu ciddi komplikasyonun oluşumu genellikle karaciğer tutulumu ya da plasentanin erken ayrılması ile ilişkilidir (78). Preeklampsili birçok hastada koagülasyon sistemindeki değişiklikler ancak sensitiv testlerin kullanımıyla belirlenir. Azalan antitrombin III aktivitesi ve trombin-antitrombin III kompleksinin yüksek konsantrasyonu koagülasyon kaskadının aktivasyonunu gösterir (13,85-87). Normal hamilelikte antitrombin III aktivite düzeyleri değişmez ya da artar, preeklampsili ve hipertansiyonlu gebe hastalarda ise aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Azalan antitrombin III aktivitesi, yükselen tpa ve fibronektin düzeyleri

preeklampsiyi kronik hipertansiyondan farklı kılar (88). Endotel hücre markerları tpa ve PAI-1 düzeylerinin artması ile PAI-1/PAI-2 oranının artması preeklampside fibrinolitik aktivitenin değiştiğinin göstergesidir (89). PAI-1'in çoğu endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve endotel hücre aktivasyonunun markerıdır. PAI-1 konsantrasyonu normal gebelikte maternal plazmada gittikçe artar ve preeklampside daha da artar (87).PAI-2 plasentadan sentezlenir ve plazma konsantrasyonu normal gebelikte gittikçe artar fakat plasental fonksiyonun azalmasıyla birlikte plazma düzeyi de azalır (90).PAI-1/PAI-2 oranı normal hamilelikte azalırken, preeklampside endotel hücre aktivasyonu ve plasental yetersizlik nedeniyle artar (89).

2.4.Preeklampsinin komplikasyonları

Trombositopeni, preeklampside yaygın görülen en önemli semptomlardan biridir. Ancak, platelet miktarları vakadan vakaya farklılık gösterebilmektedir (91,92). Gebelikte indüklenen hipertansif hastalığa yakalanan hastaların yaklaşık %20'sinde hafif trombositopeni (platelet sayısı $<150 \times 10^9/l$) tablosunun izlendiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Trombosit miktarındaki bu düşüş, gebeliğin indüklediği hafif hipertansiyonlu hastalarda %7'den ciddi preeklampsi ve eklampsi vakalarında %30-50'ye çıkabilmektedir (91,93). Trombositopeni HELLP sendromunda tanımlayıcı işaretlerden biri olup, preeklampsinin ciddi bir komplikasyonudur (94). HELLP sendromundaki karaciğer tutulumunun nedeni hepatik arteriyal dolaşımda artan vazokonstriktörler değildir (95). Hepatik sinüzoidlerde biriken aşırı fibrin-fibrinojenin bu olaydan sorumlu olması mümkündür. Ciddi preeklampside fibrin benzeri materyallerin geniş depositleri sinüzoidlerdeki kan akımını engeller ve hepatik kapsüller distansiyona (genişlemeye-gerilmeye) neden olur (94). Preeklampside, vazospazma bağlı olarak birçok organ ve sistemde fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Uteroplasental yatak dahil olmak üzere, birçok doku ve organda patolojik vasküler lezyonlar, trombosit tüketimi ile beraber artmış trombosit agregasyonu ve küçük damarlarda koagülasyon sisteminin aktivasyonu birlikte görülmektedir. Kan akımının direkt ölçülmesi ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı görülmüştür (96). Her ne kadar preeklampside hematolojik parametrelerde değişiklikler olsada, bütün preeklampitik gebelerde hematolojik bozukluğu görmek şart değildir. Bununla birlikte, trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma ve hemoliz preeklampside sık görülmektedir. Trombositopeninin derecesi her hastada farklıdır. Bazı vakalarda ise trombositopeni şekillenmemektedir. Trombositopeninin etiyolojisinde en çok trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmaktadır (97). Eklampsi ve ağır preeklampsi vakalarının % 7'sinde dissemine

intravasküler koagülopati (DIC) gelişmektedir. DIC'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı organ hasarı vardır (98). DIC'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı suçlanmaktadır. Vasküler fibronektinin, preeklampside yüksek bulunması da bu görüşü desteklemektedir (99). Preeklampside gelişen hemolizin nedeni, vazospazma bağlı olarak endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi ile açıklanır (100). Preeklampitik hastalarda yapılan flow sitometrik çalışmalarda trombositlerin aşırı aktive olduğu gösterilmiştir. Birinci ve ikinci trimesterde artan trombosit aktivasyonu, preeklampsisi riskinin artmış olduğunu göstermektedir (101). Hipertansiyon ve glomerüler endotelial hasar proteinüriye neden olur. Azalmış intravasküler ozmotik kolloid basınç intravasküler sıvı kaybını artırır. Tüm bunların sonucunda hematokrit yükselmesiyle kendini gösteren hemokonsantrasyon, endotelial bölgelerde aşırı trombosit kaybı ile trombositopeni ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile dissemine intravasküler koagülopati (DIC), mikrovasküler sahalar da koagülasyon kaskadının presipitasyonu, soluble fibrin monomerlerinin üretimi ile mikroanjiopatik hemoliz ve serum laktat dehidrojenaz enzim düzeylerinde artış görülebilir. Serebral ödem, vazokonstriksiyon ve kapiller endotelial hasar, hiperrefleksi, klonus, konvülsiyon veya hemorajiye sebep olabilir. Hepatik ödem ve/veya iskemi serum transaminazlarının yükselmesine, glisson kapsülünün gerilmesine ve buna bağlı sağ üst kadranda ağrıya neden olabilir (102). Trombosit sayısı ve ortalama trombosit volümü gebelik sırasında anlamlı olarak değişmez (103). Ancak 3. trimesterde uteroplental ünitenin trombositleri kullanması nedeniyle trombosit sayısı azalmaktadır. Gebelikte trombosit aktivasyonu ve vazoaktif maddelerin salınımı ile ilgili çelişkili yayınlar vardır (103-105). Preeklampsisi, Intrauterine growth restriction (IUGR) gibi gebelik komplikasyonlarında artmış trombosit aktivasyonu söz konusudur. Trombositler preeklampsisi riski bulunan gebelerde erken dönemde aktive olmaktadır. Preeklampsisi riski yüksek gebelerde 25. hafta civarında yapılan çalışmada, preeklampsisi gelişenlerde trombosit agregasyonu yüksek bulunmuştur (106). Flow sitometri ile yapılan çalışmalarda sadece preeklampitiklerde trombosit aktivasyonu olduğu, diğer gestasyonel ve esansiyel hipertansiyonda trombosit aktivasyonu olmadığı gösterilmiştir (106). Preeklampside trombosit aktivasyonu I. ve II. trimesterlerde flow sitometrik çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, trombosit aktivasyonunun preeklampsisi için %47 sensitivite ve %76 spesifitesi olduğu bulunmuştur (107). Sistemik veya plasental dolaşımdaki plateletler endotel hasarına bağlı olarak aktive olabilirler. Bazı araştırmacılar normal hamilelikteki artan platelet tüketiminin kompanse edildiğini fakat preeklampsisiyle birlikte HELLP sendromlarında aşırı

artan platelet tüketimlerinin kompanse edilmediğini düşünmüşlerdir (108). Aktif plateletler yüzeylerinde inaktif plateletlerle karşılaştırıldıklarında farklı glikoprotein ve glikoprotein komplekleri açığa çıkarılır. Bu glikoproteinlere özgü monoklonal antikorların sayısı artırılıp flow sitometriyle platelet aktivasyonun farkı evreleri belirlenir. Tam kandaki plateletlerin flow sitometrik analizi dolaşımdaki aktive plateletlerin en az % 0.8'ini belirleyebilir (109,110). Janes ve Goodall preeklampsideki platelet aktivasyonunu flow sitometriyle belirlemişlerdir ve platelet yüzeyindeki CD63'ün ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir (111). CD63 platelet lizozomal granüllerinin sekresyonu için bir markerdir. Yükselen CD63 ekspresyonu, daha önce preeklampsisi hastası olan 28. haftalık gebe kadınlarda gözlemişlerdir (112).

2.5.Trombositler

Trombositler, ilk kez 1860'da Zimmerman, daha sonrasında 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmıştır. Kanın pıhtılaşmasındaki rolleri ise Zimmerman ve Haryan tarafından ilk olarak 1878 yılında ortaya konmuştur. Önceleri hücre parçaları olarak tanınmalarına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından öne sürülmüştür (113).

Kemik iliğindeki megakaryositler tarafından üretilen çekirdeksiz hücrelerdir. Bu hücreler protein ve yağ asitleri sentezleme yeteneğine sahiptirler. Ortalama yaşam süreleri insanda 8-10 gün kadardır (114). Önceleri trombositlerin, temelde trombus oluşumuyla ilgili oldukları düşünülmesine rağmen giderek hemostazın hemen hemen tüm aşamalarında kritik rol oynadıkları güçlü bir şekilde kanıtlanmıştır (115). Trombosit üretimi insan yaşamının devamı için büyük öneme sahiptir (116).

2.5.1.Trombosit morfolojisi

Trombositler , küçük, çekirdeği olmayan, ovoid şekilli hücrelerdir. Soluk gri-mavi bir sitoplazmaya sahip olan, homojen olarak dağılmış mor-kırmızı granüller barındırır. Trombosit agregasyonundan sonra söz konusu bu granüller hücrenin ortasında toplanıp, kümelenirler. Hücre zarının hemen altında, trombositlere şekil veren mikrotübül bantları yer alır. Dolaşımdaki trombositlerin hacimleri heterojendir (117). Bu trombositlerin hacmi $7.06 \pm 4.85 \mu m^3$, çapı $3.6 \pm 0.7 \mu m$ ve kalınlığı $0.9 \pm 0.3 \mu m$ dir (118). Anormal derecede küçük ve büyük trombositler sadece bazı hastalık durumlarında izlenir. Aynı zamanda, trombosit hacmi kişiden kişiye değişebilmektedir. Kandaki normal konsantrasyonları 150.000–450.000'dir (119). Elektron mikroskobu ile incelendiğinde dolaşımdaki trombositler düzgün sınırlara

sahip yassı diskler şeklinde izlenir. Ayrıca, ultrastruktürel incelemelerde sitoplazma içinde normal hemostazı sürdürmede önemli görevleri olduğu bilinen organelleri seçmek mümkündür (120). Trombositlerin ultrastruktürel olarak incelenmesinde 4 bölgeden oluştukları izlenir (124) . Bunlar;

1. Periferik zon

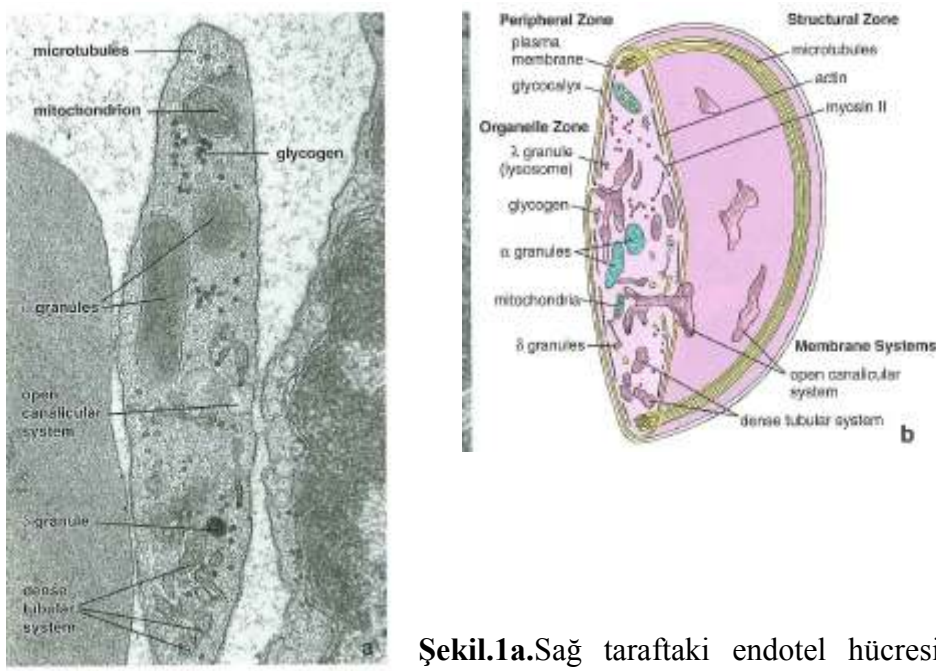
2. Yapısal zon

3. Organel zon

4. Membran zon

1) Periferik zon

Trombosit plazma membranı lökositlere göre daha düzdür, ama düşük voltaj, yüksek rezolüsyonlu elektron mikroskopisinde kıvrımlı görünümde olduğu saptanmıştır (121). Trombosit membranı yaklaşık 7.5 nm kalınlığında ve 3 katlı bir yapıya sahiptir. Membranın dış yüzü kabarık ve düzensiz bir yüzey örtüsü olan glikokaliks ile kuşatılmıştır. Bu katman farklı protein, glikoprotein, glikolipit ve mukopolisakkaritten meydana gelmiştir. Glikokaliks tabakası siyalik asitten zengin olduğundan dolayı negatif yüklü yüzey elektriğine sahiptir. Negatif elektrik yükü sayesinde dolaşımdaki trombositlerin birbirine bağlanması azalır (122). İnce kesitlerde, trombosit plazma membranı dış tabakasının diğer kan hücrelerine göre daha kalın olduğu saptanmıştır. Periferik bölgenin çift katmanlı lipit yapısı tipik bir “unit membran”dır ve diğer hücrelerin membran örtülerinden farklı değildir. Membran altında yer alan periferik bölgenin yaşamsal bileşenidir. Membran altı filamanlar, hücrelerin dış yüzeyindeki reseptörlerin ve partüküllerin translokasyonunda ve şekil değişikliğinde önemli role sahiptir . Yayılmış trombositlerde yüzey alanındaki artış, ince kanalların açılması ve açık kanaliküler sistem kanalları (OCS) ile sağlanır. Bazı kesitlerde aktin filamanlarından oluşan ve oldukça düzenli olan ince filamanları izlemek mümkündür (123).



Şekil.1a.Sağ taraftaki endotel hücresiyle sol taraftaki

eritrosit hücresi arasında bulunan plateletin yüksek büyütmeli elektron mikrografı. Görünürde organel yapısı olarak, mitokondrion, mikrotübüller, yüzeyle bağlantılı açık kanaliküler sistem,yoğun tübüler sistem profilleri,birkaç yoğun alfa granül,çok yoğun bir δ granül ve glikojen partikülleri.Platelet matriksinde yer alan mikrofilamanlar belirgin değildir.**b.** platelet diagramında, dört yapısal zonunun görünümü (124).

2) Yapısal zon

Işık ve faz kontrast mikroskobu ile yapılan çalışmalarda trombosit içinde organellerin varlığı gösterilmiş ise de, matriksin saydam olması diğer yapısal komponentlerin tanımlanmasını engellemektedir. Trombositler ince kesitler halinde transmisyon elektron mikroskobu ile incelendiğinde, internal matriksin fibröz materyalden oluşan ağlardan ibaret olduğu, organellerin içine gömülü olduğu saptanmıştır (123). Submembranöz alanda kontraktıl filaman sistemine ek olarak trombosit içinde iki filaman sistemi daha bulunmaktadır. Biri, hücre iskeletlerini destekleyen mikrotübüller, diğeri ise şekil değişiminde, internal transformasyonda, hemostatik plağın kontraksiyonu ve pıhtının retraksiyonunda rol alan aktomiyozin mikrofilaman sistemidir (123).

Mikrotübüller

Trombositlerin çapraz kesiti incelendiğinde mikrotübüllerin hücrenin kutuplarında 3-24'lü sirküler gruplar oluşturduğu görülür, hepsi yaklaşık 25 nm çapındadır. Trombositlerin enine kesitleri incelendiğinde tübül demetlerinin hücre duvarı altında dağıldığı görülür. Çevresel tübüller birbirlerinden ayrı olarak dağılmışlardır. Tübül demeti hücre duvarına yakın olmakla beraber temas etmez. Tübül ve yüzey arasındaki bu boşluk submembranöz filamanlarla doludur. Diskoid trombositlerde mikrotübüllerin, hücre duvarı altında ekvatorial düzlemde çevresel bant şeklindeki yerleşimi iskelet sistemine destek olduğunu düşündürür.

Trombositlere EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) eklenir ise diskoid şekillerini kaybederek dikenimsi şekil alır. Bu eklenme ile oluşan şekil değişikliği mikrotübüllerle ilgili değildir. Membran yüzeyi ve OCS arasındaki etkileşimden kaynaklanır (123).

Mikroflamanlar

Trombositler aslında kas hücresi gibidir. Kontraktil mikrofilaman sistemi trombosit fizyolojisinde önemli rol oynar. Dinlenimdeki hücrelerde aktin moleküllerinin sadece yarısı polimerize durumdadır. Aktin filamanlarının bir kısmı trombosit yüzey membranının iç yüzü ile ilişkilidir ve submembranöz kontraktil iskeleti oluşturur. Daha büyük kısım ise sitoplazmik aktin filaman sistemini oluşturur. Dinlenimdeki hücrede tüm organellerin ve diğer yapısal komponentlerin asılı kalmasını sağlayan matriks olarak görev yapar, onları birbirlerinden ve hücre duvarından ayırarak korur (125). Diğer bazı moleküler yapılar da buna yardım eder ama majör rol aktin filamanlarıdır. Trombosit aktivasyonunu takiben sitoplazmik aktomyozin çevredeki mikrotübül demetini kontrakte eder, böylece α granülleri ve yoğun cisimcikleri trombosit merkezine doğru hareket ettirir. Eğer stimülasyon yeterince kuvvetli ise α granüller ve yoğun cisimcikler OCS yolu ile dış ortama sekrete olurlar (123,125).

Trombosit sitoplazması glikojenden zengindir. Bağımsız partüküller sitoplazmada rastgele dağılmış olarak bulunurlar. Ancak membran segmentlerinin sık sık glikojen partükülleri ile birleştiği gösterilmiştir. Zaman zaman partüküllerde dairesel membran glikojeni izole ettiği gözlenmiştir. Kanıtların sınırlı olmasına rağmen bu trombosit glikozomlarının varlığını desteklemektedir (126). Diğer destekleyici bulgu, Medich Giant Platelet hastalığında, tübüler membran ile glikojen partüküllerinin kuvvetli birlikteliğidir (127). Membran-glikojen oluşumlarının, düz endoplazmik retikulumdan türediği düşünülmektedir. Düz ve kaplanmış veziküller megakaryositlerde golgi bölgesinin trans-Golgi kısmından tomurcuklanarak oluşurlar, dolaşımdaki trombositlerde bunları tanımlamak oldukça zordur. Kaplı veziküller klattrin yumruları ile kaplıdır ve düz veziküllere göre daha kolay tanınırlar. Ancak sayıları oldukça azdır. Trombositlerin düz kesitlerinde ortalama 4 tane bulunurlar (123).

3) Organel zon

Trombositler 3 önemli sekretuar organel içerir; α granüller, yoğun cisimcikler (δ granüller), ve lizozomlar. Az sayıda, multiveziküler cisimcikler de bulunur. Multiveziküler cisimcikler megakaryositte, golgi bölgesinin trans-Golgi kısmından tomurcuklanan küçük veziküllerin birleşmesi ile oluşurlar. Araştırmalarda bu cisimciklerin diğer granüllerin

sınıflandırılma istasyonu olarak çalışıyor olabileceği belirtilmektedir. (128). Sitoplazmada az sayıda ve nispeten basit yapıda mitokondriler bulunur. Bunlar, enerji metabolizmasında önemli rol oynarlar. Sitoplazmada glikozom, elektron yoğun zincirler ve demetler, tübüler inklüzyonlar gibi diğer membranlı organeller de yer almaktadır (126,127).

α Granüller

α granüller trombositlerde en çok bulunan organellerdir (129). Miktarı, trombosit boyutuna ve glikojen kütleleri gibi boşluğu dolduran diğer yapıların varlığına göre değişmektedir. Genel olarak her bir trombositte 40 ila 80 arasında α granülleri bulunur, ancak daha büyük trombositlerde bu sayı 100'ün üzerine kadar çıkabilmektedir. Bu granüller, oval şekilli olup, 200-500 nm çapındadırlar. İç yapısı bölgelere ayrılmıştır. Submembran bölgesi von Willebrand factor (vWF) içerir, tüp benzeri yapıdadır. Periferik bölge santral bölgeye göre daha az bir şekilde elektron yoğundur. α granüller insan trombositlerinde megakaryosit tarafından sentezlenmiş olan birçok protein içerirler. Faktor V (FV) içeren trombosit selektif proteinler, trombospondin (TSP), P-selektin, vWF ve diğer hücreler tarafından sentezlenip trombositlerin aldığı fibrinojen gibi proteinleri içerir (123).

Yoğun Cisimcikler

Yoğun cisimcikler α granüllerden daha küçüktürler ve sayıları da daha azdır. Yüksek morfolojik çeşitliliğe sahiptir (130). Yaklaşık olarak her bir trombositte 1-2 yoğun cisimcik bulunur. En ayırt edici özelliği, organelin yoğun elektron-opak küresel cisimcikler içermesidir. Bu cisimcikler kendisini çevreleyen membrandan bir boşlukla ayrılır. Yoğun cisimcikler ATP (adenozin trifosfat) ve ADP (adenozin difosfat) içeren adenin nükleotidlerden, serotonin, pirofosfat, kalsiyum ve magnezyumdan zengindir. Analitik elektron mikroskopide trombosit yoğun cisimciklerin özellikle kalsiyumdan zengin olduğunu göstermektedir. Yoğun cisimciklerdeki kalsiyumun pirofosfatın ve serotonin ile oluşturduğu komplekslerin elektron opasitesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (123).

Elektron Yoğun Zincirler ve Kümeler

Yoğun cisimcikler trombosit sitoplazmasındaki tek opak yapı değildir. Bununla birlikte, küçük, elektron yoğun hekzagonal tanecikler yoğun cisimciklere benzer şekilde zincir veya küme halinde toplanmışlardır. Tanecik zincirleri unit membranlarla çevrilidir. Küme ve zincirlerin kaynağı ise bilinmemektedir. Muhtemelen α granüller, yoğun cisimcikler ve lizozomlara prekürsör olan veziküller gibi golgi cisimciğinin trans- Golgi yüzeyinden

ayrılmışlardır. Diğer muhtemel mekanizma, trombosit aktivasyonuna katılan kalsiyumun rezervuarı olan ve dolaşımdaki trombositlerin yoğun tübüler sistem membranıdır (123).

Lizozomlar

İnsan trombositinde az sayıda lizozom bulunur. Katepsin D ve E, Lysosomal-associated membrane protein 2 (LAMP-2) ve CD63 ile birlikte en az 13 asit hidrolaz içerirler. Lizozomların hemostaz fizyolojisindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir (123).

Glikozomlar

Trombositlerdeki zincir ve küme halinde olan diğer bir organel glikozomlardır (126). Glikozom oval şekillidir ve boyut olarak α granüllere ve diğer organellere benzerdir. Glikozomlar tipik unit membran ile çevrilidir ve içerdiği glikojen partükülleri sitoplazmada serbest olarak bulunan veya yoğunlaşmış glikojen partükülleri ile özdeşir.

Tübüler İnküzyonlar

Bunlar, insan trombositinde görülen glikozomlara benzeyen yapılardır. Trombosit uzun kesitlerinde çok katlı membranlı tüpleri ve çıkıntılar şeklinde glikojen partüküllerinin olduğu görülür. Çapraz kesitlerde tübüler inküzyonların sıklıkla glikojen ile dolu olduğu görülür. Multilameller membran bu yapıyı glikozomlardan ayırır (123).

Mitokondrion

Trombositte az sayıda ve basit yapıda olan mitokondrionlar bulunur. Hücrenin enerji metabolizmasına çok önemli katkıları vardır. Anaerobik glikolizin durdurulması, ATP seviyesinin azalması veya trombosit fonksiyonunun azalmasına neden olmaz. Mitokondri tek başına enerji ihtiyacını sağlayabilir. Trombositin hemostatik reaksiyonları sırasında mitokondri elektron yoğun hale gelir. Kalsiyum içerir ve trombosit aktivasyonunda kalsiyum kaynağı olarak da görev yapar. Birçok bulgu, kalsiyum akışının ana kaynağının yoğun tübüler sistem olduğunu göstermektedir. Hücre dışı kalsiyum ve mitokondri kaynaklı kalsiyum, ikinci planda kalmaktadır (123).

4) Membran zon

Açık kanaliküler sistem (OCS) trombosit yüzey membranının yapısal bir komponentidir. Bazı araştırmacılar OCS'nin yüzey membran aktivitelerine katılmayan tek membran sistemi oluşuna inanmaktadırlar. Yoğun tübüler sistem (DTS) granüllü ve granülsüz

endoplazmik retikulumun artık kanallarından meydana gelmiştir. OCS kanalları ile birlikte DTS elementleri membran komplekslerini oluşturur (131). Embriyonik kas hücrelerinin endoplazmik retikulumuna benzerler ama membran kompleksinin tam görevi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Golgi zonu genellikle megakaryositte bulunan membran sistemidir. Ancak golgi cisimciğinin kalıntısının, her 100 ila 500 trombositte bir bulunduğu gösterilmiştir (123,124).

Golgi kompleksi

Düz, birbirine paralel birleşmiş keselerden oluşan golgi kompleksleri granülopoez esnasında megakaryositin perinükleer sitoplazmasında çıkıntılar halinde yer alır. Megakaryosit, organel formasyonu tamamlandığında golgi kompleksleri, sitoplazmanın periferine doğru hareket eder ve proplateletler oluştuğunda kaybolurlar. Dolaşımdaki trombositlerin %1'den azında, az sayıda, paralel birleşmiş, tomurcuklanan, vezikül içermeyen, düz keselerden oluşan rezidü elementler bulunur. Trombositler dolaşıma katılmadan önce görevlerini tamamlarlar (123).

Yüzey bağlantılı açık kanaliküler sistem (OCS)

OCS sadece trombosit yüzey membranı ile temas etmeyen membran sistemidir (123). OCS kanalları yüzey membrandan sitoplazmaya doğru tünel oluşturan, yılankavi girintilerdir. OCS kanalları, plazma ile temas eden trombositin toplam yüzey alanını büyük ölçüde genişletir, hücrenin her yerine önemli kimyasal maddelerin ulaşmasını sağlar (132). OCS, fibrinojen gibi ürünlerin plazmadan α granüllere alınması ve transferinde önemli rol oynar (133). Ek olarak, OCS kanalları, sekretuar organellerde depolanmış olan ürünlerin trombosit salınım reaksiyonu sırasında boşaltılması için aracılık yapar (123). OCS kanalları aynı zamanda trombosit hemostatik reaksiyonunda önemli rol oynar. Trombosit hasarlı damar yüzeyine adezyondan sonra, hasarlı alana daha sağlam tutunmak için filopodalarını uzatır. Bunu, mümkün olan en fazla alanı kaplamak için sitoplazmik aktinin toplanması ve trombositin yayılması takip eder. Sonuçta diskoid trombositin yayılmış trombosit dönüşümü sırasında temas alanı %420 oranında artar. OCS'nin tersyüz olmuş kanalları, yayılan trombositin genişlemiş yüzey alanı için membran kaynağı oluşturur (134).

Yoğun tübüler sistem.

Yoğun tübüler sistem (DTS) kanalları, çevresindeki opaklığı sitoplazmaya benzer amorf madde ile OCS'den farklıdır. Peroksidazla boyanması ve kurşun bağlaması özellikleri,

DTS'nin kalsiyum bağlanma bölgeleri olduklarını ve prostoglandin sentezinde yer alan enzimleri içerdiklerini gösterir (123). OCS kanalları gibi DTS kanalları trombosit sitoplazması içinde rastgele dağılmış olarak bulunurlar. Trombosit ince kesitlerinde DTS'nin bir veya iki kanalının mikrotübüllerin çevresel demeti ile yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. DTS megakaryositin granüllü endoplazmik retikulumundan (GER) oluşur. OCS ve DTS kanalları arasında fiziksel bir ilişki yoktur. Bu yüzden trombositler diğer kan hücrelerinde bulunmayan iki ayrı membran sistemine sahiptir. OCS plazma membranından ve megakaryositin demarkasyon membran sisteminden oluşurken, DTS ana hücrenin düz ER'dan oluşur (123).

2.5.2.Trombosit fonksiyonları

Trombositler, hemostaz ve tromboz sürecinde önemli rollere sahiptirler. Kanın normal sirkülasyonunun devam etmesinde, bütünlüğünü sağlayarak ve olası bir hasar durumunda kanamayı önleyerek katkıda bulunurlar. Ek olarak, trombositler doğal immün savunma ve inflamatuvar cevapların düzenlenmesi için de özelleşmiş hücreler olarak kabul edilmektedir. Trombositlerin trombus formasyonundaki işlevlerinin gerekliliğine karşın aterosklerotik plak üzerinde geniş trombus oluşumu kan akımını tıkeyip, akut miyokard enfarktüsüne ve inmeye neden olabilir (135).

Trombosit fonksiyonları başlıca iki grupta incelenmektedir. Birinci olarak reverzibl trombosit fonksiyonları (adezyon, şekil değişikliği ve primer yani reverzibl agregasyon), ikincisi ise irreverzibl trombosit yanıtları (sekresyon ve sekonder yani irreverzibl agregasyon) idir (136). Reverzibl trombosit yanıtlarının trombositlerin endotel hücre tabakasında hücreler arasında oluşabilecek aralıkları kapatması, alfa-granüllerden büyüme faktörlerinin salınması ve subendotelial dokudaki küçük defektlerin tamir edilmesi gibi fonksiyonlarla ilgili olabileceği, irreverzibl yanıtların ise trombositlerin hemostatik fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (137,138). Dinlenim halindeki trombositler diskoid yapıdadır ve düzgün bir yüzeye sahiptirler. Stimulasyona ilk fizyolojik yanıt trombosit adezyonu ve şekil değişikliğidir (115). Damar endotel tabakalarında aralıkların oluşumuna neden olan fizyolojik vazodilatasyon veya patofizyolojik damar hasarı, subendotelial dokunun açığa çıkmasına neden olur (138). Trombositler iki spesifik makromoleküler protein kompleksi (GPIIb-IX-V glikoprotein kompleksi) ile; kollajen ve vonWillebrand faktörle (vWF) etkileşerek subendotelial materyale tutunurlar (139,140).

Trombosit adezyonu iki fazda gerçekleşir: Başlangıçtaki kontakt fazda bir trombosit damar duvarına küçük bir membran parçası veya psödotopodlar yoluyla bağlanır. Bunu takip

eden yayılma fazında ise trombosit subendotelyal dokuya geniş bir membran alanıyla daha sıkı bir şekilde bağlanır. İn vitro koşullarda trombositler kollajen liflere veya cam gibi yabancı yüzeylere de yapışabilirler (141). Süspansiyon halindeki trombositler stimule edildiğinde ilk yanıtlardan biri şekil değişiklidir. Bu, iki farklı morfolojik olayla gerçekleşir: Önce trombosit gövdesi sertleşir ve psödopodlar oluşur (136). İlaveten membran yüzeyleri düzensiz ve katlantılı bir görünüm alır. Adrenalin ve forbolester dışındaki tüm trombosit stimulanları tam bir trombosit şekil değişikliğine neden olurlar (138). Adrenalin ve forbolester ise trombosit küreselleşmesine yol açmadan birkaç psödopod oluşumuna neden olabilir. Bu durum, trombosit küreselleşmesi ve psödopod oluşumunun birbirinden bağımsız olaylar olduğunu göstermektedir. Psödopod formasyonu olmadan trombosit küreselleşmesi granüllerin merkezde toplanması ile sonuçlanır (115,142). Fizyolojik koşullarda şekil değişikliği; agregasyon ve sekresyondan önce oluşur. Trombosit agregasyonunun oluşumu için psödopod formasyonunun gerekli olduğu ileri sürülmüştür (142). Trombosit küreselleşmesi sırasında granüllerin merkezde toplanması ise sekresyon yanıtının gerçekleşebilmesi için gereklidir. Diğer taraftan prokoagulan aktivite trombositlerin şekil değişikliği sırasında artmaktadır. Örneğin; aktive olan trombositlerin yüzeyinde trombin oluşumunun kolaylaştığı gösterilmiştir (141). Dolaşan trombositler, hasarlı damar bölgesine spesifik adezyon reseptörleri ile adhere olurlar. Yüksek makaslama altında süreç, trombosit membran glikoproteini olan GP Ib-IX-V kompleksi ve subendotelyal komponentlere bağlanmış olan vWF arasındaki etkileşim ile başlar. GPIb-IX-V/vWF etkileşiminin biyomekanik özellikleri, trombositlerin yüksek makaslama hızı altında yakalanmasına izin verir (143). Damar duvarına tutunan trombositler, hasarlı bölgede immobilize olan plazma proteinleri, spesifik subendotelyal matriks proteinleri ve trombosit reseptörlerinin etkileşimi sonucu irreversible adezyon bağlarını oluştururlar. Trombosit reseptörleri, trombosit adezyonuna aracılık eder. Trombosit reseptörleri, trombosit aktivasyonuna ve integrin α IIb β 3'de form değişikliğine yol açan hücre içi sinyalizasyonu da tetikler. Bu form değişikliği ile integrin α IIb β 3 plazma vWF, fibrinojen gibi adeziv ligandlara bağlanabilir, ayrıca ligandlara çapraz bağlanmayı, trombosit aktivasyonunu ve trombüs stabilitesini de arttıran bir formdur (144).

İn vitro koşullarda 2 tip agregasyon yanıtı ayırt edilebilmektedir: Reverzibl olan ve sekresyon reaksiyonu oluşmadan gerçekleşen primer agregasyon ile irreverzibl olan ve sekresyon yanıtıyla birlikte oluşan sekonder agregasyondur (137). Primer agregasyon, trombosit süspansiyonunda Ca^{+2} iyonunun ve düşük konsantrasyonlarda trombosit stimulanlarının varlığında indüklenir (141). Trombosit agregasyonuna yol açan olaylardan biri fibrinojenin ana trombosit reseptörü olan GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3) reseptörüne bağlanması

ile gerçekleşir. Yüksek konsantrasyonlarda agonist varlığında gözlemlenen irreverzibl agregasyon ise sekresyon yanıtı ile birlikte gerçekleşir (138). Araşidonik asitten sentezlenen TxA₂, dens granüllerden sekrete edilen ADP ve Ca²⁺ ile alfa granüllerden sekrete edilen adeziv proteinler, büyük irreverzibl trombosit agregatlarının oluşumuna neden olabilir. Fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve vWF'nin trombosit yüzeyinde yüksek konsantrasyonlarda varlığı alfa granüllerin sekresyonunu uyarır (115,141). Trombositlerin sekresyon fonksiyonu aktive olduğu zaman araşidonik asit metabolitlerinin, özellikle TxA₂'nin oluşumu uyarılır. Dens granüllerden ADP, ATP, Ca²⁺ serotonin, alfa granüllerden adeziv proteinler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü, trombosit faktör 4 ve lizozomal içerikler salınır (138,141). Alfa ve dens granüllerin sekresyonu yüksek dozda hemen hemen tüm trombosit agonistleriyle olan stimülasyon sonucu gözlenir. Lizozomal sekresyon yalnızca trombin veya kollajenin yüksek konsantrasyonlarıyla gözlenebilir (145). Bunlar pozitif feed-back mekanizmaların ve agonistlerin birlikte etkileşimi sonucu gerçekleşir (146). Ekstrasellüler ortama salınan TxA₂ ve ADP, trombosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, fosfoinozidit hidrolizini, Ca²⁺ mobilizasyonunu ve protein fosforilasyonunu stimüle ederler ve fibrinojen reseptörlerini açığa çıkararak trombosit yanıtlarının büyümesine neden olurlar (138,141,142,146.). İkinci ve çok etkin bir amplifikasyon mekanizması trombosit agonistlerinin sinerjistik etkileşimleridir. Trombosit agonistlerinin tek başlarına eklendiklerinde etkin olmayan eşik altı konsantrasyonları trombosit süspansiyonlarına birlikte ilave edildiklerinde güçlü bir şekilde trombosit yanıtına sebep olurlar. Trombosit agonistlerinin etkinlikleri sırasında açığa çıkan ADP ve TxA₂ de birbirleriyle sinerjistik etkileşim gösterirler (141). Koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan trombin, aktive olmuş trombositlerden açığa çıkan TxA₂ ve ADP, dolaşımdaki miktarı artan adrenalin ve vazopressin, aktive olmuş nötrofil ve makrofajlardan açığa çıkan trombosit aktive edici faktör (PAF) birer trombosit aktivatörüdürler (147). Bu trombosit stimulanları irreverzibl trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu indükleyebilmek için ekstrasellüler Ca²⁺ ve trombosit siklooksijenazına gereksinim duyarlar. Zayıf stimulanların (ADP, adrenalin) sekresyon ve irreverzibl agregasyonu güçlü şekilde indükleyebilmesi için siklooksijenaz aktivitesine gereksinim vardır (138). Orta derecede güçlü stimulanlar (PAF, vazopressin) TxA₂ oluşumu ve agregasyon gerçekleşmeden sekresyonu indükleyebilirler. Buna karşın, siklooksijenazın inhibisyonu ve ADP'nin ortamdan uzaklaştırılması büyük ölçüde sekresyonu azaltır, PAF ve vazopressin ile indüklenen irreverzibl agregasyonu engeller. Güçlü stimulanlar (trombin, kollajen) yüksek konsantrasyonlarda, siklooksijenaz bloke ediciler veya ekstrasellüler Ca²⁺ selatörleri ile azaltılamayacak şekilde trombosit

agregasyon ve sekresyonunu indüklerler (138). Buna karşın, trombin ve kollajen düşük konsantrasyonlarda, tamamıyla siklooksijenaz aktivitesi ve açığa çıkan ADP'ye bağımlı mekanizmalarla trombosit agregasyon ve sekresyonunu uyarırlar (147). Trombositten zengin plazma veya yıkanmış trombosit süspansiyonlarına eklenen düşük konsantrasyonlarda kollajen bir gecikme dönemini takiben şekil değişikliği ve agregasyonu indükler. Bu yanıtlar kollajen liflere yapışan trombositlerden açığa çıkan TxA2 tarafından oluşturulur.

Trombosit agregasyonu trombositlerin hemostatik plak içinde birikmesiyle karakterizedir. Bu süreçteki ana trombosit reseptörü, GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3), fibrinojen köprüleri sayesinde aktif trombositlere bağlanır. İnaktif durumda integrin, plazma fibrinojeni, vWF, TSP, fibronektin veya vitronektin gibi ligandlara bağlanamaz. Trombositin uyarılması, granül egzozitozu yolu ile GPIIb/IIIa moleküllerinin yüzeye ekspozisyonunda artışa ve GPIIb/IIIa aktivasyonuna yol açar, ligandlara bağlanmasını kolaylaştırır. Diğer yandan uyarılmış trombositler üzerindeki immobil fibrinojen, GPIIb/IIIa'nın adeziv substratı olarak çalışır, primer agregasyonun artışına yol açar (148). GPIIb/IIIa ve ligandının etkileşimi sıkı bağlanma ile sonuçlanan yapısal değişiklikler ile birliktedir. GPIIb/IIIa'ya bağlanan ligand, sitoplazmik GPIIIa zincirinin tirozinlerinin fosforilasyonuna yol açarak konformasyonel değişiklikleri indükler (B149,150). Fibrinojen, başlangıç trombosit-trombosit teması sırasında diskoid trombosite bağlanır (151). Yüksek makaslama durumunda, trombosit aktivasyon/agregasyonu makaslamanın kendisi ile de indüklenebilir. Burada, trombositler ilk olarak GPIb/V/IX kompleksi yoluyla vWF'e bağlanır (151). Bu etkileşim GPIIb/IIIa'nın (iç-dış sinyalizasyon) aktivasyonuna yol açar ve stabil vWF-aracılı trombosit agregatlarına dönüşümüne yol açar (152). Ek olarak trombositler büyüyen plağa, lökositleri ve T hücrelerini toplar. P-Selektin'in P-Selectin Glycoprotein Ligand1 (PSGL1) veya CD40L/CD40 yolu ile etkileşimi lökosit aktivasyonuna aracılık eder (153). Dolaşan trombosit-monosit agregatlarının aterosklerotik plak oluşumunun artmasında rol oynadığı düşünülmektedir (154).

Trombositler önemli sekretuar fonksiyonlara sahiptirler. Trombosit aktivasyonu sırasında, adeziv proteinler, koagülasyon ve büyüme faktörleri yüzeyde açığa çıkar ya da salgılanırlar. Bu proteinlerin bir kısmı, lökositler ve endotel hücreleri ile trombosit arası çapraz etkileşimlerini kolaylaştırır. Böylece trombositler, inflamatuvar, proliferatif olaylarda, doku "remodelingi" ve yara iyileşmesinde de kritik rol oynarlar (156).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

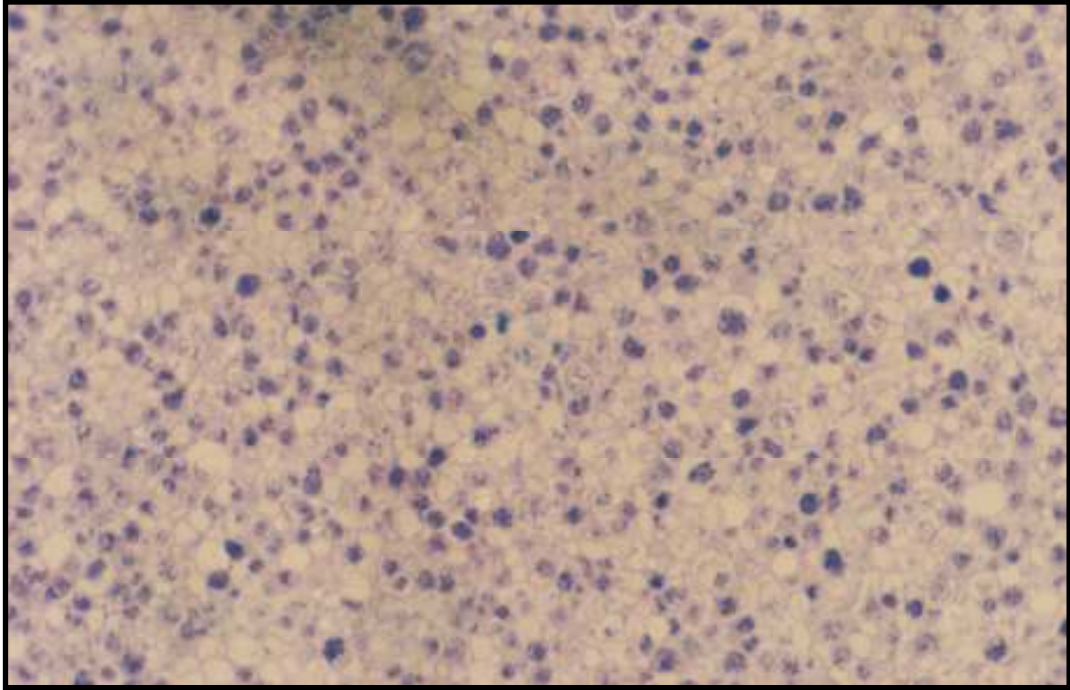
Çalışmamıza, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden onay alındıktan hemen sonra başlandı. Hem preeklampsi grubuna, hemde kontrol grubuna ait kan örnekleri Dicle Üniversitesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim dalında 10.03.2011-10.10.2011 tarihleri arasında yatmakta olan gebe kadınlardan elde edildi. Her anne adayının çalışma hakkında bilgi sahibi olması sağlanıp, onayı alındı. Preeklampitik gebeler seçilirken daha önceden hipertansiyon veya renal hastalık öyküsü olmayan, mevcut gebeliğinde 24 saatlik idrarda 300 mg'ın üzerinde proteinüri ile birlikte persiste tansiyon yüksekliği ($>140/90$ mm Hg) olan gebeler çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak seçilen gebelerde hipertansiyon, proteinüri veya ödem bulunmamasına dikkat edildi. Kan örnekleri, 20 adet preeklampsiye ait klinik tablo yerleştikten sonra ve tedaviye başlanmadan hemen önce alındı. Gebe kadınların kollarından alınan venöz kan, EDTA'lı tüplere alındıktan sonra trombosit zengin plazma (PRP) eldesi için öncelikle 250g'de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra plazma kısmı alınıp, 4000 rpm'de iki dakika santrifüj edildi. Elde edilen trombosit ile aynı oranda %1.25'lik fosfat tamponlu gluteraldehid içinde 45 dakika boyunca fikse edildi. Buffer solüsyonunda (fosfat tamponlu solüsyon) 10 dakika yıkandıktan sonra tekrar buffer solüsyonuna alınıp, bir gece $+4^{\circ}\text{C}$ buzdolabında bekletildi. 24 saat sonra fosfat tamponlu solüsyonda yıkandıktan sonra 1.5 saat %1 lik osmium tetroksit içine alındı. Ardından tampon solüsyonu içinde yıkandıktan sonra osmiumu uzaklaştırmak için %50, %70,%86,%96,%100 dereceli alkollerden 15 er dakikalık süreyle geçirildi. Bu aşamaya dek yapılan işlemlerde örnekler $+4^{\circ}\text{C}$ buzdolabında bekletildi. Daha sonrasında örnekler oda ısısında propilen oksitte 15 dakika bekletildi. Bu işlem iki kere gerçekleştirildi. Dokular rezin ve propilen oksitle muamele edilip, (1/1) 30 dakika oda ısısında bırakıldı. Bu işlem, iki kere tekrarlandı. Dokular saf rezinde bir gece döndürüldü. Dokular etüvde 60°C taze rezinde iki gün bekletilip, bloklandı. Daha sonra ultramikrotom (Ultracut R, Leica,Germany) ile yarı ince kesitler alınarak toluidin mavisi ile boyandı. Işık mikroskopunda bakılarak değerlendirme yapıldı (156). İnce kesitler bakır gridlere alındı.Kurşun sitrat- uranil asetat ile kontrast boyanıp kesitler G.Ü Tıp Fakültesi Histoloji Bölümündeki transmission elektron mikroskopunda (ZEİSS, EM 900,Germany) bakılarak trombositlerin ultrastruktural olarak incelenmesi yapıldı.

4.BULGULAR

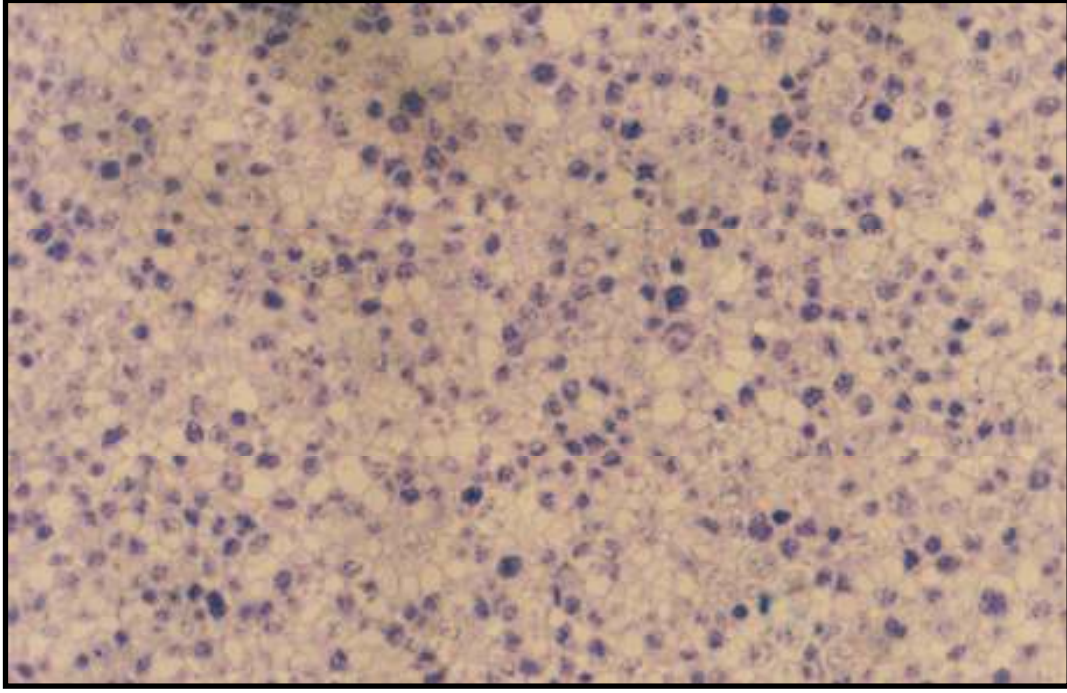
4.1.Normotansif grubu

4.1.1.Normotansif grubu yarı-ince kesit bulguları

Normotansif grubuna ait trombositlerin toluidin mavisi yarı ince kesitlerinin ışık mikroskobu incelemelerinde, trombosit sitoplazması içerisinde granüllerin düzenli bir şekilde dağıldığı, farklı boyutta uzantılara (ayakçıklara) sahip olan trombositlerin olduğu dikkat çekiciydi (Şekil.2-3)



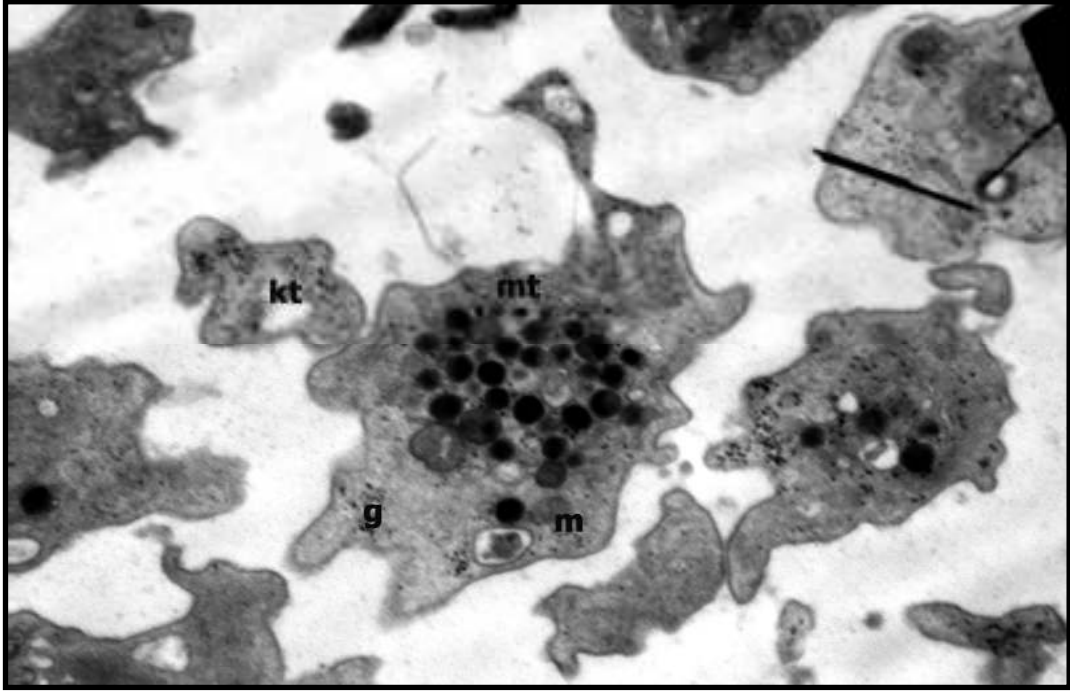
Şekil.2: Normotansif grubu, trombositlerin panoromik görünümü. Trombosit sitoplazmasında granül yapılarının dağılımı izlenmektedir (Yarı ince kesit, toluidin mavisi, orijinal büyütme,X40).



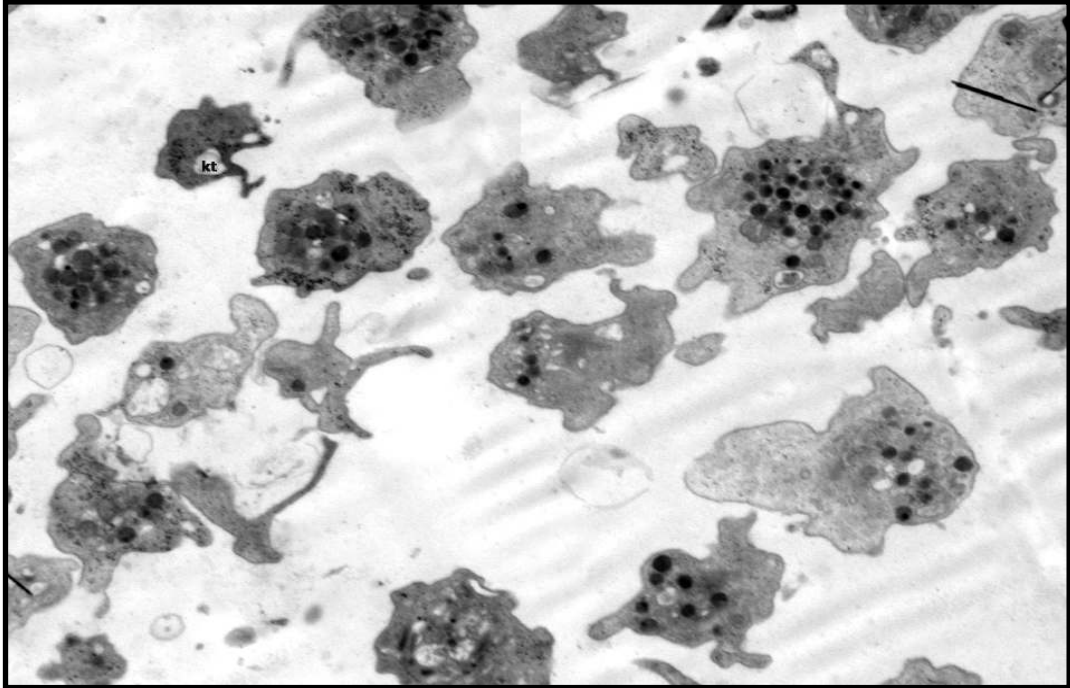
Şekil.3:Normotansif grubu, farklı uzantılara sahip granüler görünümdeki trombositlerin görünümü (Yarı ince kesit, toluidin mavisi, orijinal büyütme,X40).

4.1.2.Normotansif grubu ince kesit bulguları

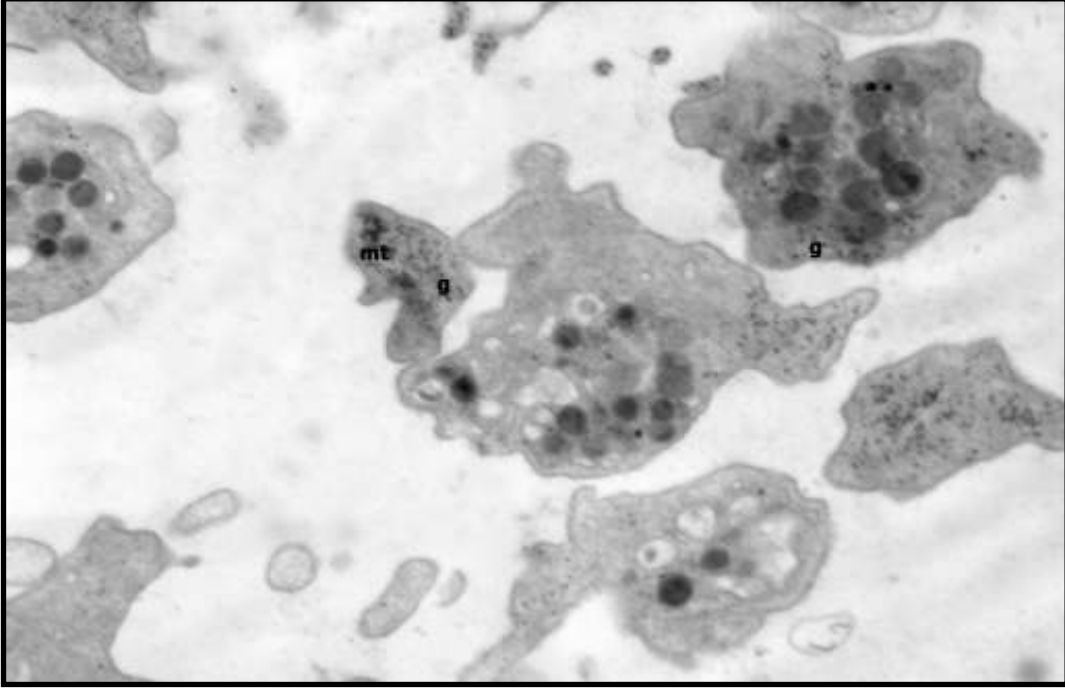
Normotansif maternal grubuna ait trombosit kesitlerinin ultrastruktürel incelenmesinde, trombositlerden bir kısmının diskoidal şeklini koruduğunu, bir kısmında aktivasyona bağlı olarak şekilsel değişikliğin ve kollarda uzamanın olduğunu, bununla birlikte, daha fazla şekil değiştirerek kollarda belirgin bir uzama ve sivrileşmenin olduğu gözlenmiştir. Trombosit sitoplazması içinde farklı yoğunluktaki granüllerin, perifere doğru tübüler kanaliküler sistemle bağlantısını koruduğunu, organellerin özellikle granüllerin arasında dağınık bir dizilim gösterdiği dikkatlerden kaçmamıştır. Aktivasyona bağlı olan şekil değişikliklerinin, özellikle farklı trombosit kesitlerinde spiral şekilli mikrotübüler yapıların oluşmasına neden olduğu izlenmiştir. Diğer taraftan kontrol grubuna ait bazı trombosit kesitlerinde endoplazmik retikulumun tübüler yapısının düzenli olduğu, mitokondrilerin granüller arasında yer aldığı ve glikojen partiküllerinin soliter olarak dağıldığı gözlenmiştir (Şekil.4-7).



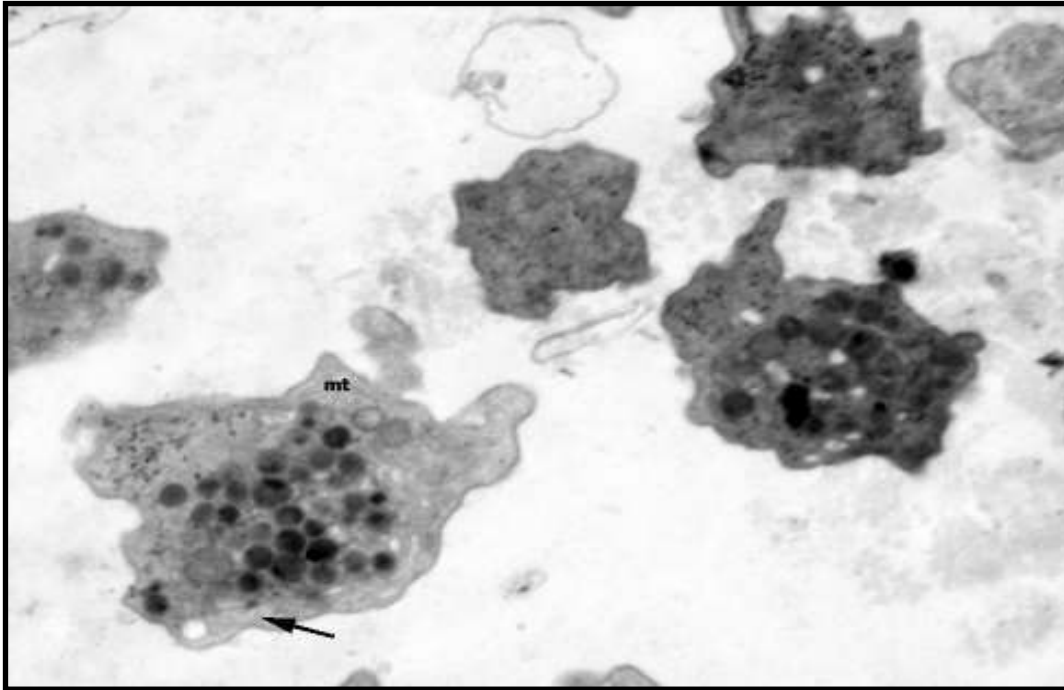
Şekil.4: Normotansif grubu, trombositlerin elektron yoğun ve daha az yoğun granüllerinin sitoplazma içinde düzenli yapılandığı, bu alan içinde serbest halde glikojen (g) granüllerinin dağıldığı, mitokondri (m) yapılarının düzgün olduğu görüldü. Periferde yer alan mikrotubullerin (mt) belirgin olduğu, kanaliküler tubuler sistemin granüller arasında düzenli olarak izlenmektedir (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3700).



Şekil.5: Normotansif grubu, trombosit içerisinde yer alan granüllü endoplazmik retikulumlarda tubuler yapının normal olduğu, mitokondrionların yapısında herhangi bir yapısal değişikliğin olmadığı, granüler yapıların diffuz bir şekilde yayıldığı gözlemlendi. Kanaliküler yapılar (kt) tubuler ve düzenli yapıdaydı (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X1750).



Şekil.6: Normotansif grubu, plazma membranının stoplazma içine yapmış olduğu parmak şeklindeki kanaliküler sistem normal görünümdeydi. Periferik kısımda yer alan mikrotubul demetlerinin (mt) düzenli dairesel dizilimine bağlı olarak diskoidal yapının korunduğu görüldü. Stoplazma içinde glikojen granülleri (g) serbest halde ve periferik bölgede yoğunlaşma (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3600).

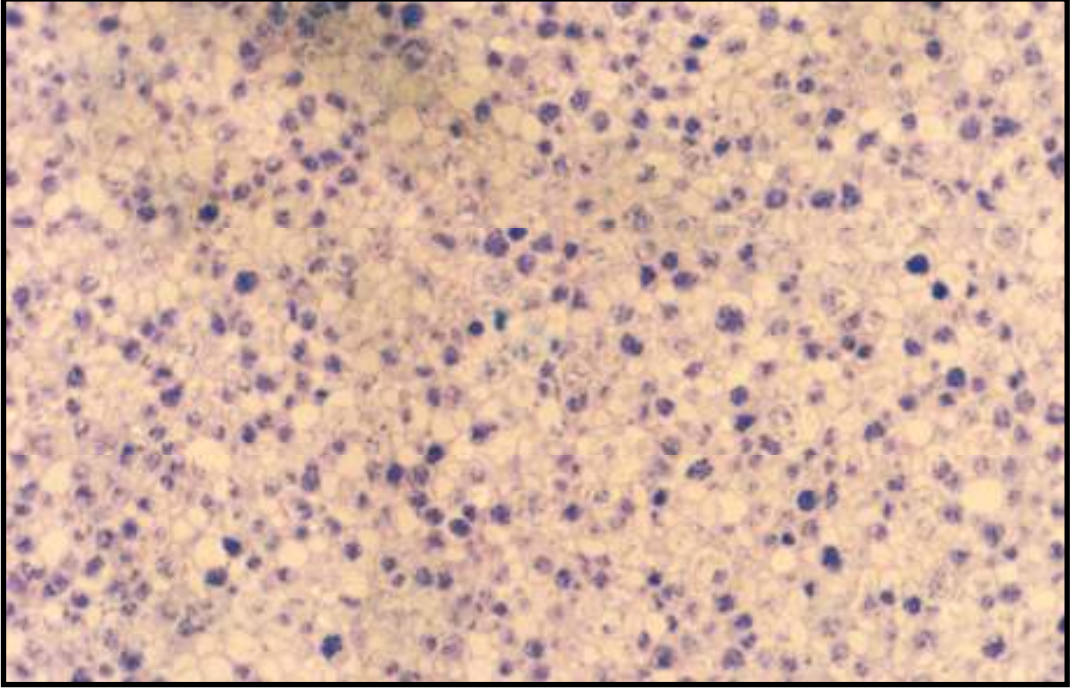


Şekil.7: Normotansif grubu; trombosit sitoplazmasında mitokondrionlarda herhangi bir değişiklik görülmezken granüllü endoplazmik retikulumların tubuler yapılarını (ok) koruduğu, mikrotubul (mt) yapılarının düzenli bir şekilde dizildiği gözlenmektedir. (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3600).

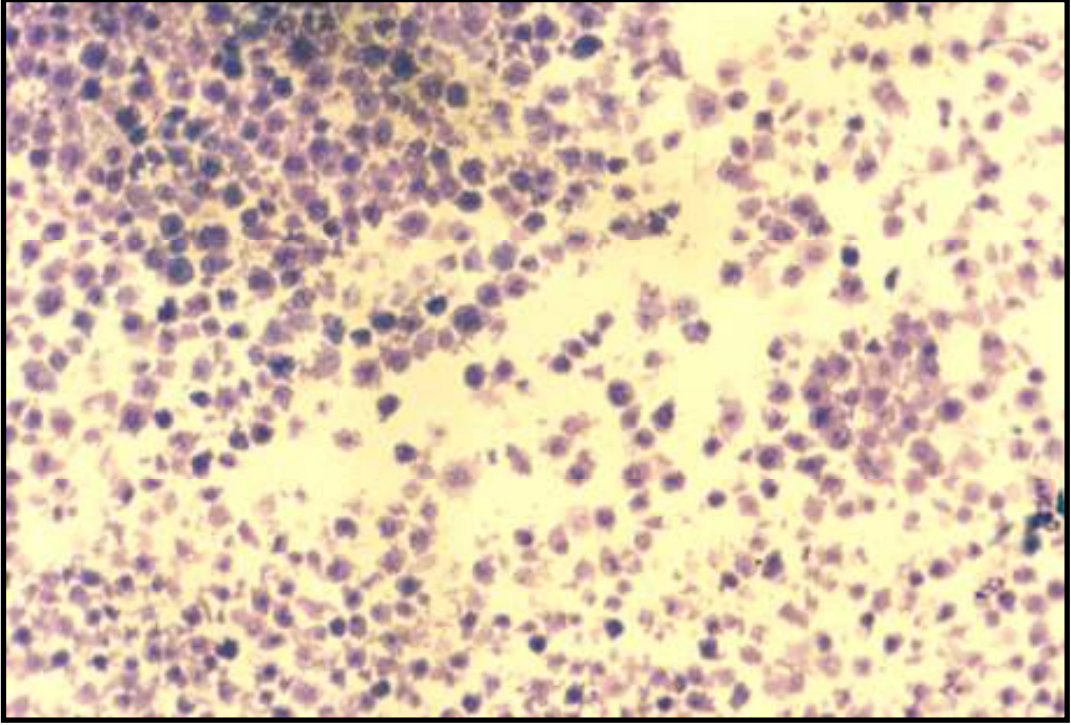
4.2.Preeklampsi grubu

4.2.1.Preeklampsi grubu yarı-ince kesit bulguları

Preeklampsi grubuna ait trombositlerin yarı ince kesitlerinde, stoplazmik ayakçıklarında artış, granüler yapılarında yer yer azalma ile birlikte bazı trombosit kanal yapısında dilatasyon ve stoplazmik kayıp ilginçti (Şekil.8-9)



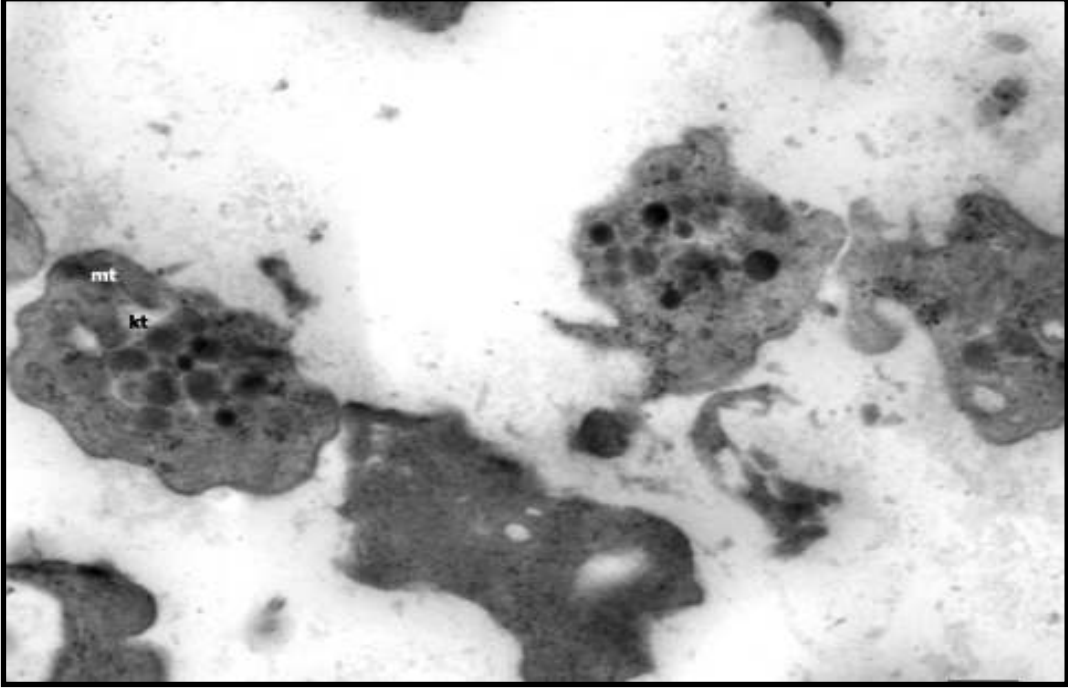
Şekil.8: Preeklampsi grubu,stoplazmik ayakçıklarda artış ve granüler yapılarda yer yer azalma (Yarı ince kesit, toluidin mavisi, orijinal büyütme,X40).



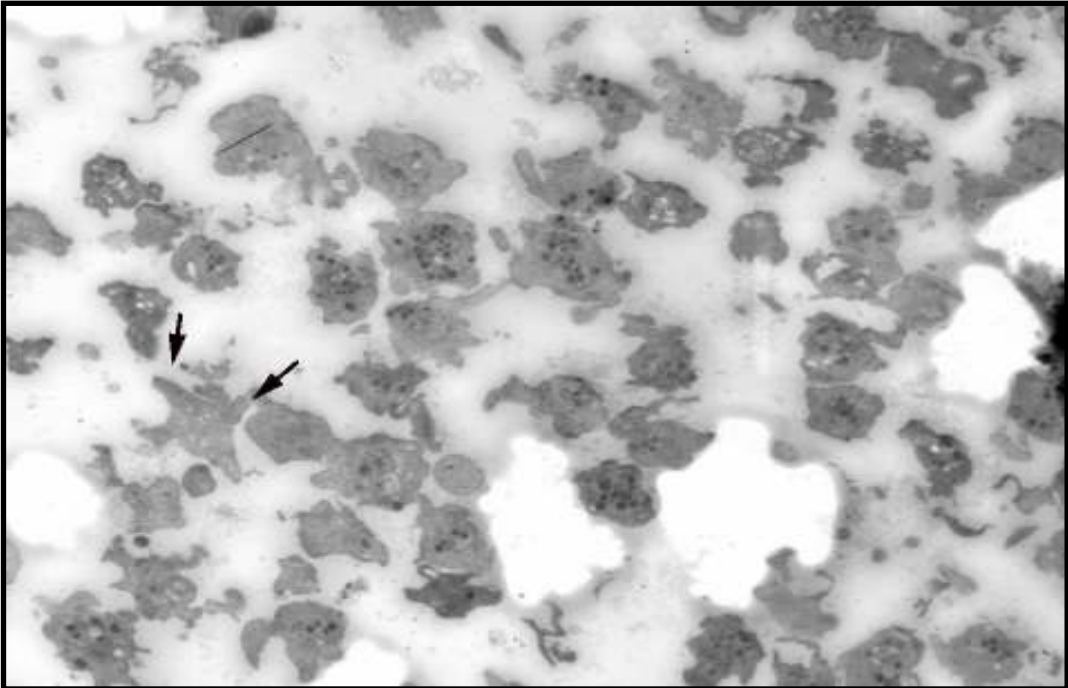
Şekil.9: Preeklampsia grubu, bazı trombositlerde membran ile birlikte stoplazmik kayıp, kanal yapısında dilatasyon izlenmektedir (Yarı ince kesit, toluidin mavisi, orijinal büyütme,X40).

4.2.2.Preeklampsia grubu ince kesit bulguları

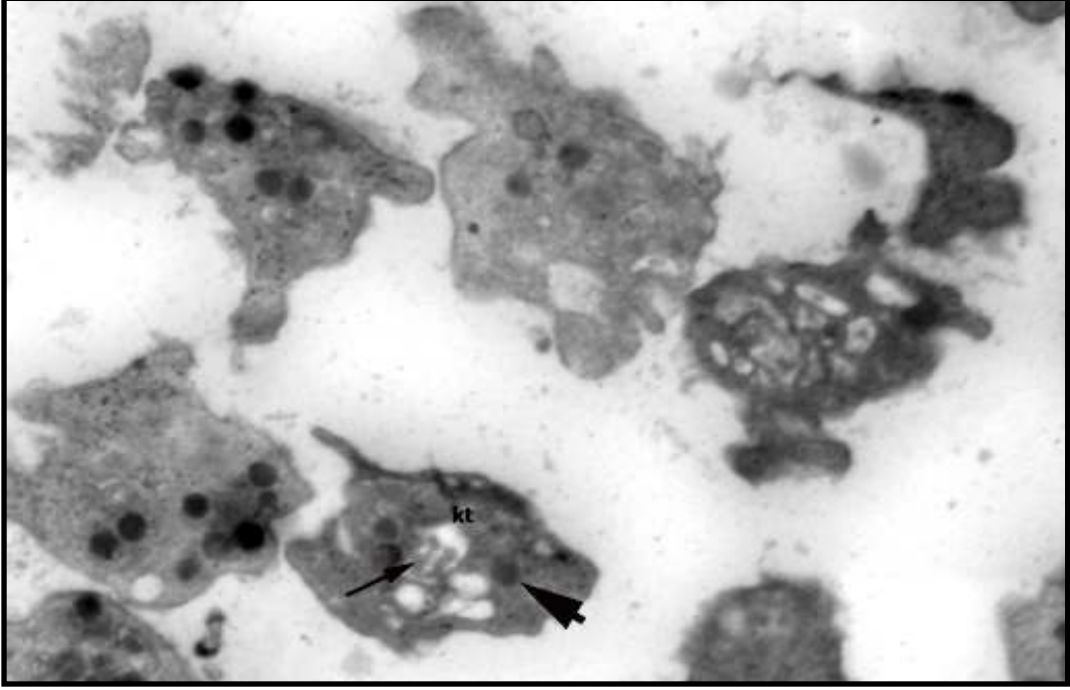
Preeklampsia grubuna ait trombosit kesitlerinin ultrastrüktürel incelenmesinde sitoplazma içerisinde yer alan granüllerin bir kısmının daha yoğun olduğu bir kısmının ise daha açık olduğu görüldü. Bu granül yapılarının arasında ince partiküller şeklinde başka granüler yapının olduğu belirlendi. Sitoplazma içinde dağınık şekilde yayılmış lipid damlaları dikkati çekerken, tubuler yapıdaki kanal sisteminin düzensiz ve genişlemiş olduğu görüldü. Preeklampsia grubuna ait trombositlerin bazılarının alfa granüllerinde ve yoğun granüllerinde azalma ile birlikte granüllerin çapında değişiklikler gözlemlendi. Özellikle lizozomal enzimleri taşıyan yoğun granüllerin, bazı trombosit kesitlerinde periferde koyu olarak boyandığı görüldü (Şekil.10-15).



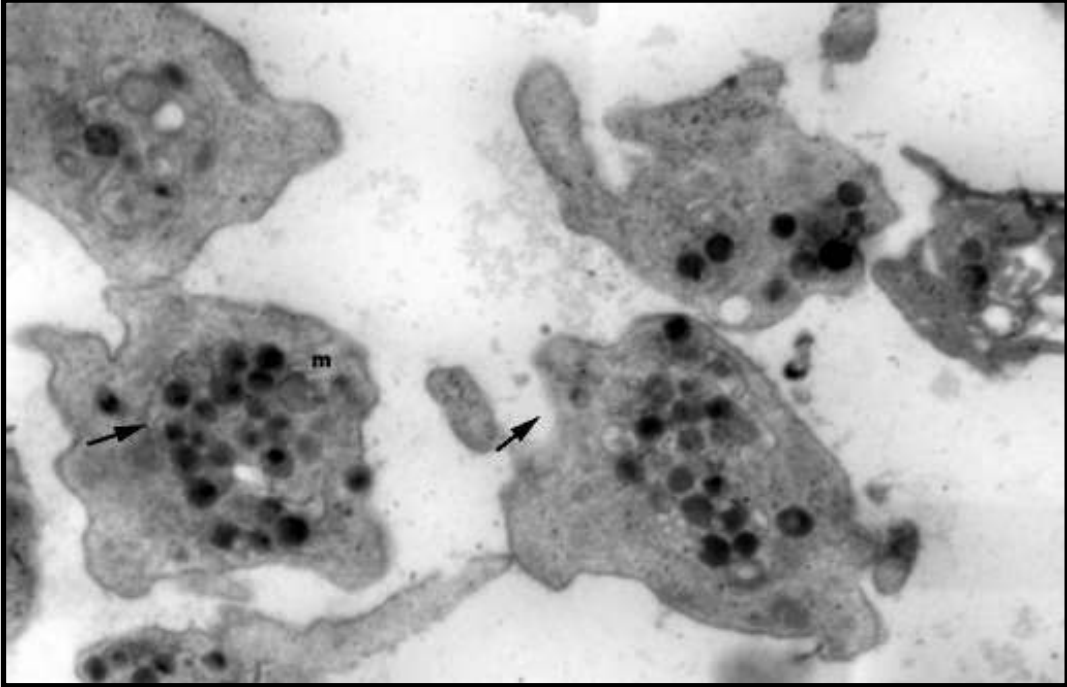
Şekil.10: Preeklampsia grubu, trombosit plazma zarının sitoplazma içine doğru parmak şeklinde girmesi ile oluşan ve yüzeye açılan kanaliküler (kt) sistemde yer yer genişleme ve düzensiz lümen yapısı izlendi. Periferik kısmına yakın olarak yerleşen ve dairesel şekilli mikrotubul (mt) demetinin yapısında bozulması ile birlikte trombositin diskoidal yapısında bozulma (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3650).



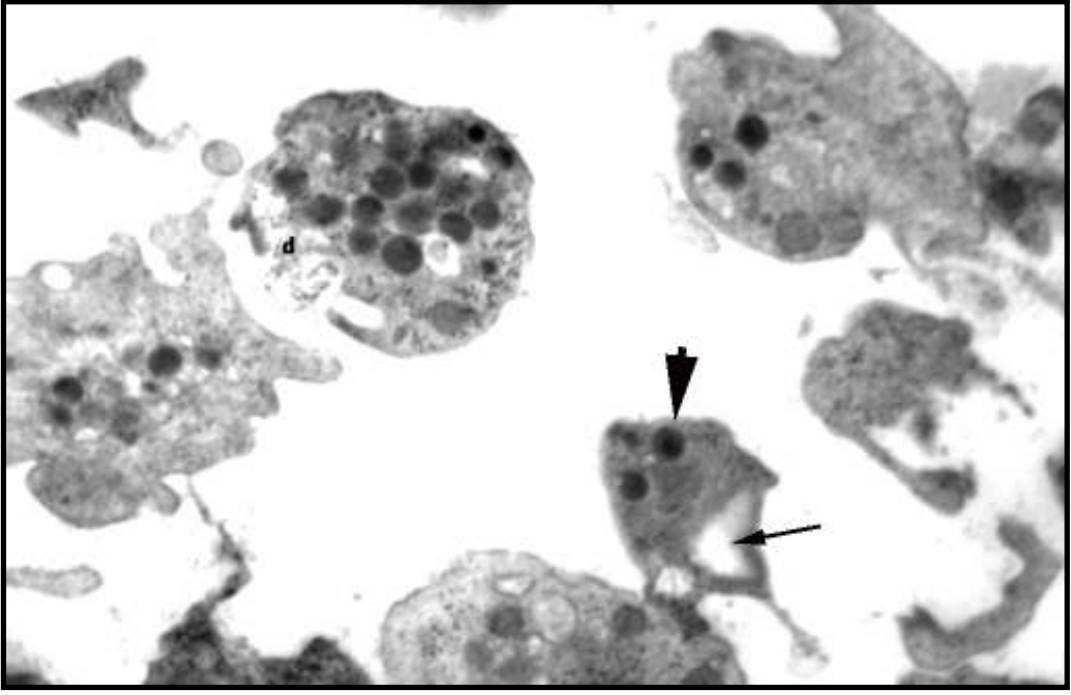
Şekil.11: Preeklampsia grubu, trombositlerin çoğunda plazma membranında yalancı ayaklar (ok) şeklinde uzamış uzantılarda belirgin bir artış görülmekle birlikte sitoplazmadaki tubuler yapıların bu uzantılara doğru genişleyerek devam ettiği görüldü. Bazı trombositlerin sitoplazmalarında dağılmış olan granüler yapıdaki yoğun izlenen lizozomlarda belirgin bir artış izlendi (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X1050).



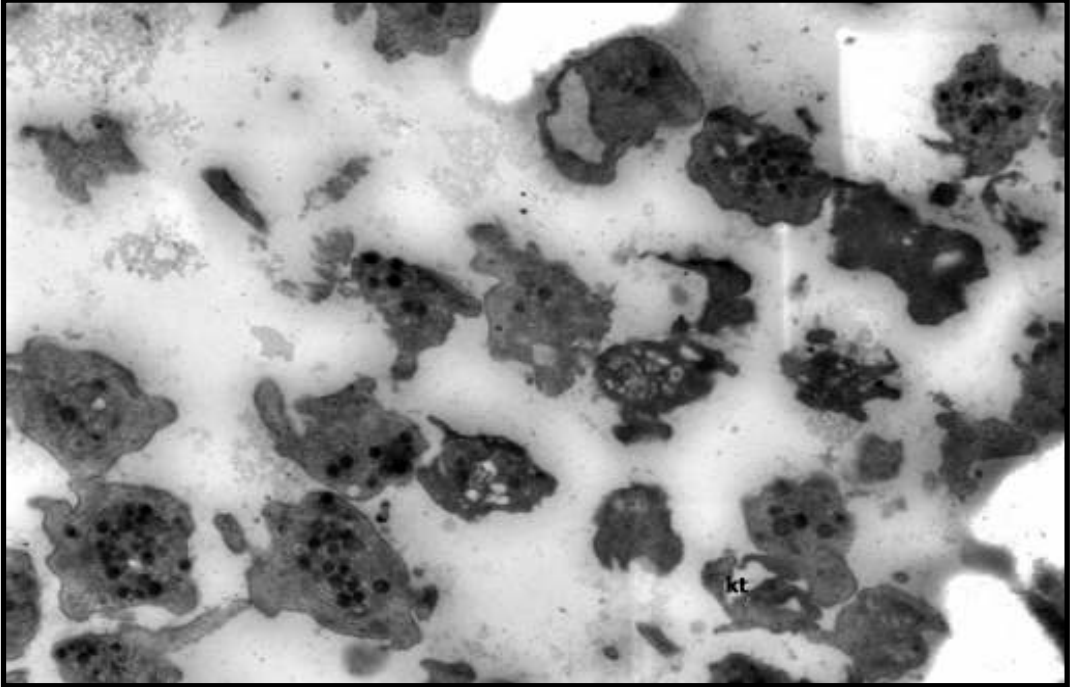
Şekil.12: Preeklampsi grubu, trombosit kesitinde kanaliküler tubuler sistem yapısında düzensizlik ve aşırı genişleme ayrıca kanalların içinde inklüzyon cisimciklerine (ok) benzer figürlerin olduğu görüldü. Yoğun granüllerin daha periferde yer aldığı, α granüllerinin (ok başı) bazı trombositlerde azaldığı gözlenmektedir (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3700).



Şekil.13:Preeklampsi grubu, trombosit sitoplazmasında yer mitokondrionların kristalarında (m) bozulma, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon (ok), ve kanaliküler sistemde tubuler yapının değiştiği görüldü. Plazma membranında düzensiz ayakcıkların (ok başı) uzaması ve membranda yer yer kopmaların olduğu gözlemlendi (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3680).



Şekil.14: Preeklampsi grubu; Trombosit sitoplazmasının bir kısmı ile plazma membranında dejenerasyon (d) ve kayıp gözlemlendi. Lizozomal yapılarda belirgin bir hipertrofi (ok başı), endoplazmik retikulumlarda dilatasyon belirgindi. Bazı trombositlerde tubuler kanallar konik ve genişlemiş (ok) şeklinde görüldü. Periferik mikrotubul yapısında düzensizlik ve kayıp görüldü (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X3750).



Şekil.15: Preeklampsi grubu; bazı trombositlerin kanaliküler yapıları sitoplazmanın büyük bölümünü kaplayarak aşırı bir genişleme göstermiş ve tubuler yapılarını kaybetmişlerdir. Trombositlerde granüllerin azaldığı, trombosit sitoplazması içerisinde dağınık halde her tarafa yayılmış olan glikojen taneciklerinde bir azalma izlenmektedir (Kurşun sitrat-Uranil asetat, X1720).

5.TARTIŞMA

Trombosit fonksiyon bozuklukları, adhezyon (yapışma), agregasyon (toplanma), sekresyon (salınma) ya da prokoagülan aktivitenin oluşum aşamaları gibi herhangi bir basamaktaki bozukluk ifade edilmektedir (157). Yoğun granül kaybının, agregasyonun meydana gelmesini engellediği bildirilmiştir (158).

Çalışmamızda lizozomla yakın ilişkili olan bu granüllerin varlığı preeklampsi grubundaki trombosit kesitlerinde yer yer eksilmeler göstermiştir. Trombositopeni ile seyreden gri platelet sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, ultrastruktural olarak incelenen trombosit kesitlerinde α granüllerinin sayıca azaldığı tespit edilmiştir (159).

Preeklampsi grubu maternal trombosit kesitlerimizde, trombosit sitoplazmalarında α granül sayıca azaldığı görülmüştür. Trombositopeni açısından değerlendirildiğinde, preeklampsi grubunda gözlenen α granüllerindeki bu sayısal azalmanın trombositopeni'yi destekler nitelikte olduğu anlaşılmaktadır. Kanaliküler sistemde görülen düzensizlik ve dilatasyon sitoplazmadaki aktif moleküllerin dış ortama atılmasında kolaylık sağladığı ve trombosit plazma zarında yapısal değişikliğe neden olduğunun bir belirtisidir. Preeklampsi grubuna ait kesitlerde, mikrotubul yapısının değişikliğe uğradığı ve trombositin diskoidal yapısının bozulmasına neden olduğu görülmüştür.

Trombosit glikoprotein reseptörlerini, dışarıdan gelen uyarıların hücre içine iletilmesine, granüllerin hücre merkezinde toplanmasına ve granül membranlarının açık kanallar sistemi ile birleşmesine neden olur. Granül içeriği bu yolla trombosit dışına taşınarak adhezyon ve agregasyonun oluşmasına katkı sağlar. Kontrol grubu trombosit kesitlerinde hücre merkezinde granül toplanması ve granüllerin kanal sistemi ile ilişkili olarak hücrenin periferine doğru taşındığı belirgin olarak gözlenmektedir. Preeklampsi grubuna ait kesitlerde birçok trombosit hücrelerinin sitoplazmasındaki granüllerin daha çok merkezi bölgeden genişlemiş kanal sistemi ile hücrenin periferine doğru yerleştiği ve bunun sonunda agregasyonun oluşmasını hızlandırdığı düşünülmüştür. Çalışmamızda preeklampsi grubunda görülen bu değişiklik preeklampsinin etiyolojisinde yer alan trombosit agregasyonunu destekleyici niteliktedir. Dolaşımdaki serotoninin ana kaynaklarından birisinin de trombositler olduğu bilinmektedir. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu sırasında giderek artan miktarda serotonin salgılanmaktadır. Preeklampsili gebe kadınlarda, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sitoplazma içinde yer alan serotonin salgılamaktan sorumlu olan yoğun granüllerin dağılımından anlaşılmaktadır. Çalışmamızda sitoplazmanın granül yapısının

ultrastrüktürel incelemesinde salgılananın tubüler kanallar ile taşındığı ve aktivasyonun belirgin olduğu görülmüştür.

Preeklampitik plasentalarda yapılan bir çalışmada, ışık ve elektron mikroskopik incelemeler ile, kapiller lümeninde izlenen trombositlerin mitokondrileri ve düz endoplazmik retikulumlarında dejenerasyonun olduğu tespit edilmiştir (160). Çalışmamızda preeklampsi grubuna ait trombosit kesitlerinin sitoplazmasında özellikle mitokondrilerde krista kaybına bağlı olarak mitokondrilerde dejenerasyon gözlenmiş ancak düz endoplazmik retikulumlarda dilatasyon görülmüştür. Trombositopenik hastalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, ultrastrüktürel olarak incelenen trombositlerin diskoidal ve elipsoid yapısının korunduğu, sitoplazma içerisinde α granüllerinin sayısının azaldığı ve yine sitoplazma içerisinde vakuoler yapılarının görüldüğü rapor edilmiştir (161). Preeklampsinin trombositler üzerinde meydana getirdiği değişikliklerin ultrastrüktürel olarak incelenmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak, preeklampsinin klinik bulgularından biri olan trombositopenin, trombosit yapısına verdiği hasar ultrastrüktürel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, yapılan bu son çalışmadan (161) farklı olarak, bazı trombosit plazma membranlarının değişikliğe uğrayarak diskoidal ve elipsoid yapısını kaybettiği, α granüllerin dağınık olarak yayıldığı, vakuoler yapıların ise çok seyrek olduğu gözlenmiştir. Trombositopeni ve trombosit agregasyonu preeklampsinin karakteristik özelliklerinden bir kaçıdır. Aşırı trombosit agregasyonu, maternal vazokonstriksiyon, endotel hücre hasarı plasental infarkt ile bağlantılı olabilir. Trombosit agregasyonu tromboksan (TXA₂) salınımına neden olur. Trombosit kaynaklı TXA₂, preeklampitik kadınlarda TXA₂/PGI₂ oranını artırır. Bir çalışmada büyük trombosit hacminin gelişmekte olan preeklampsinin habercisi olduğu ortaya konulmuştur (162). Çalışmamızın preeklampsi grubundaki trombosit kesitlerinin farklı boyutlarda olduğu, yapılan ultrastrüktürel incelemede dikkatlerimizi çekmiştir. Ancak aşırı bir hacim artışının olabileceği düşünülmemektedir.

Preeklampsili gebelerde lipid peroksidasyonunun arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Artan lipid peroksidasyonu sonucunda prostasiklin (PGI₂) sentezi azalır, endotel hücre harabiyeti ve trombosit membranında hasar meydana gelir. Endotel kaynaklı prostasiklin (PGI₂) ile trombosit kaynaklı tromboksan dengesi PGI₂ aleyhine bozulur (163,164). Özellikle çalışmamız açısından önemli bir histopatolojik bulgu olan trombosit plazma membranında yapmış olduğu tahribat ile ilgili olarak preeklampsi grubuna ait bazı trombosit kesitlerinde plazma membranında oluşan bu hasara bizde çalışmamızda rastladık.

Plazma membranındaki hasarın trombosit sitoplazmasında da belirgin bir kayba neden olduğu görülmüştür. Trombositlerin gerek plazma membranlarından, gerekse granüllerinden

salgılanan çeşitli platelet faktörleri, TXA2 ve ADP, daha fazla trombositin hasarlı bölgeye çekilmesini sağlayarak trombosit aktivasyonunu takiben trombositler zedelenen bölgedeki damar cidarına yapışır, agregasyonuna yol açar. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli görevler üslenmektedir. Çalışmamızda yüzey ile ilişkili kanaliküler sistemin özellikle preeklampsi grubundaki trombosit kesitlerinde hücre membranına doğru belirgin genişlemeler gösterdiği ve morfolojik yapılarının değiştiği görülmüştür. Mikrotubullerin sirkumferensiyal bandlar şeklindeki görüntüsü preeklampsi grubunda bozulduğu dolayısı ile kontraktıl yapının da değişikliğe uğradığı gözlenmiştir. Preeklampsi grubuna ait trombosit kesitlerinin bazılarında granül salınımının tubuler sistemle birlikte geliştiği ve tubuler sistemin yer yer düzensizlik gösterdiği tespit edilmiştir. Preeklampsi etiyolojisinde görülen sonuçlar içinde yer alan trombosit aktivasyonu, trombositopeni ve trombosit agregasyonu gibi etkilerin trombosit histopatolojisi üzerinde nasıl ve ne düzeyde etkiler oluşturduğunu anlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

6.SONUÇ

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, preeklampsili gebe kadınların trombosit kesitlerinin ultrastrüktürel olarak değerlendirilmesinde, trombosit sitoplazmasındaki granüler yapıdaki değişiklik ile birlikte kanaliküler yapılarda görülen düzensizlik trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu hücresel düzeyde açıklayıcı bulgulardandır. Preeklampsinin en önemli etkilerinden biri olan lipid peroksidasyonundaki artışın trombosit hücre membranındaki hasarı çalışmamızda sitoplazmik kayıpla birlikte değerlendirmemiz, oluşan hücre hasarını lipid peroksidasyonu açısından desteklediğimizin en önemli kanıtlarındandır.

Sitoplazmik organellerde görülen hasarları (mitokondrion kristasının bozulması, endoplazmik retikulumda dilatasyon) değerlendirdiğimizde, preeklampsinin trombositlerde hücresel hasarı tetiklediği, preeklampsinin şiddetlenmesi durumunda trombosit hücre membranında ve sitoplazmadaki organellerde önemli değişikliklere ve kayba neden olabileceği açıkça izlenmektedir. Bu çalışma preeklampsinin trombositlerde oluşturduğu metabolik ve fonksiyonel etkileri hücresel düzeyde ultrastrüktürel olarak ortaya koymaya ve metabolizmayı daha iyi açıklamaya yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1.Roccella E. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;183:1-22.
- 2.Sankaralingam S, Arenas I, Lalu M, Davidge S. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Molecular medicine*, 2006;3:1-20.
- 3.Sibai B.Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*, 2005;105:402–10.
- 4.Sibai B. Imitators of Severe Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2007;109:956–66.
- 5.Hatipoğlu F. 11-14. Hafta taramasında serum soluble CD40 ligand konsantrasyonu ölçülmesinin preeklampsi öngörüsündeki yeri, Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,2008.
- 6.Walsh S. Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens Pregn*, 1994;13:1-31.
7. Garzetti G, Tranquilli A, Cugini A, Mazzanti L, Cester N, Romanini C. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* ,1993;81:337-40.
8. Dekker G, Sibai B. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* ,1998;179:1359-75.
- 9.Katusic Z, Vanhoutte P. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Semin Perinatol* ,1991;15:30-3.
- 10.Yang X, Cai B, Sciacca R, Cannon P. İnhibition of inducible nitric oxide synthase in macrophages by oxidized low-density lipoproteins. *Circ Res* ,1994;74:318-28.
- 11.Varani J, Ginsburg I, Schuger L, Gibbs DF, Bromberg J, Johnson KJ, et al. Endothelial cell killing by neutrophils: synergistic interaction of oxygen products and proteases. *Am J Pathol*, 1989;135:435-8.
- 12.Kugiyama K, Sakamoto T, Misumi I, Sugiyama S, Ohgushi M, Ogawa H. Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. *Circ Res*, 1993;73:335-43.
- 13.Ballegeer V, Spitz B, de Baene L, van Assche A, Hidajat M, Criel A. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1992;166:629-33.
- 14.Boltea A, Geijna H,Dekkerb G. Pathophysiology of preeclampsia and the role of serotonin. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* ,2001;95:12-21.
- 15.Masuyama H ,Nakatsukasa H ,Takamoto N ,Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin ,vascular endothelial growth factor receptor-1,and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Methab*, 2007 ;92: 2672-2679.
- 16.Roberts M, Cooper W .Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.

17. James D. Steer P, Weiner C, Gonik B. Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri, Ankara, 2008 Güneş Tıp Kitabevleri, 772-797.
18. Cunningham G, Mac Donald C, Gant F, Leveno J, Gilstrap J, Hankins V, Clark L. Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill, 2001; 567-609.
19. Sibai B. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. Am. J. Obstet Gynecol 1988;159:1-5.
20. Davey D, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol, 1998;158:892-98.
21. Barton J, O'Brien J, Bergauer N, Sibai B et al. Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. Am J Obstet Gynecol, 2001; 184:979.
22. Sibai B, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. N Engl J Med, 1998;339(10):667-71.
23. Simai B. Management of late preterm and early-term pregnancies complicated by mild gestational hypertension/pre-eclampsia. Semin Peritalol, 2011;35(5):292-6.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists ,Practice Bulletin no.33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol, 2002;99:159-167.
25. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M, Pre-eclampsia. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati College of Medicine, 2005;365:785-799.
26. Zuspan F. New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy, Clin. Perinatol 1991;18 653–659.
27. Villar M, Siba B. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. Am J Obstet Gynecol, 1989;160:419-423.
28. Cunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams obstetrics, 2001:567–618.
29. Zhou Y, Fisher S, Janatpour M. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? J. Clin. Invest., 1997;99: 2139–2151.
30. Damsky C, Fitzgerald M, Fisher S. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. J. Clin. Invest, 1992;89:210–222.
31. Zhou Y, McMaster M, Woo K. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Am. J. Pathol, 2002; 160:1405–1423.
32. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. Molecular aspect of medicine, 2007;28:169-191.
33. Morbidelli, L. Nitric oxide mediates mitogenic effect of VEGF on coronary venular endothelium. Am J Physiol, 1996;270:411-415.

34. Brockelsby J. VEGF via VEGF receptor-1 (Flt-1) mimics preeclamptic plasma in inhibiting uterine blood vessel relaxation in pregnancy: implications in the pathogenesis of preeclampsia. *Lab Invest*, 1999;79:1101-1111.
35. Ku D. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol*, 1993;265:586-592.
36. Inglis T, Stuart J, George A, Davies A. Haemostatic and rheumatological changes in normal pregnancy and preeclampsia. *Br J Haematol*, 1982;50:461-5.
37. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988;51:416-421.
38. Robertson W, Khong T. Pathology of the uteroplacental bed. *Perinatology Press*, 1987; 101.
39. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1992;79:14-8.
40. Sibai B. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2005 ;48(2):478-488.
41. Pijenborg R, Anthony J, Davey DA. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991;98:468.
42. Divers M, Bulmer J, Miller D, Lilford R. Beta 1 integrins in third trimester human placenta: No differential expressions in pathological pregnancies. *Placenta*, 1995;16:245.
43. Redman C, Sargent I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592-1594.
44. Llurba E. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med*, 2004;37:557-570.
45. Raijmakers M, Peters W, Steegers E, Poston L. NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and preeclamptic women. *Placenta*, 2004; 25:85-89.
46. Zusterzeel P, Rutten H, Roelofs H, Peters W, Steegers E. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta*, 2001;22:213-219.
47. Wang A, Rana S, Karumanchi S. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*, 2009;24:147-158.
48. Endresen M, Tosti E, Lorentzen B, Henriksen T. Sera of preeclamptic women are not cytotoxic to endothelial cells in culture. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;172:196-201.
49. Sattar N, Gaw A, Packard C, Greer I. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996;103:614-20.
50. Kulmacz R, Lands W. Requirements for hydroperoxide by the cyclooxygenase and peroxidase activities of prostaglandin H synthase. *Prostaglandins*, 1983;25: 531-540.
51. Walsh S, Wang Y, Jesse R. Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulating thromboxane. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1993;169: 1007-1012.

52. Warso M, Lands W. Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology and pathophysiology. *Br. Med. Bull*, 1983;39: 277–280.
53. Wang J, Zhen E, Guo Z, Lu Y. Effect of hyperlipidemic serum on lipid peroxidation, synthesis of prostacyclin and thromboxane by cultured endothelial cells: protective effect of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med*, 1989;7:243–249.
54. Hubel C, Roberts J, Taylor R, Musci T, Rodgers G, McLaughlin M. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1989;161: 1025–1034.
55. Sekiba K, Yoshioka T. Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1979;135:368–371.
56. Wang Y, Alexander J. Placental pathophysiology in preeclampsia. *Pathophysiology*, 2000;6: 261–270.
57. Walsh S, Wang Y, Jesse R. Placental production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*, 1996;15: 101–111.
58. Wang Y, Walsh S. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J. Soc. Gynecol. Invest*, 1996;3: 179–184.
59. Borzychowski A, Sargent I, Redman C. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11:309–316.
60. Granger J, Joey P, Alexander B. Resistance of malignant trophoblast cells to both the anti-proliferative and anti invasive effects of transforming growth factor beta. *Exp Cell Res*, 1999; 214:93–99.
61. Stark J. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993;100:105–9.
62. Barton J, Hiett A, O'Connor W, Nissen S, Greene J. Endomyocardial ultrastructural findings in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;165:389–91.
63. Conrad K, Miles T, Benyo D. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 1998;40:102–111.
64. Pettruchio O. aetiology of preeclampsia. *Progress in obstetrics and gynaecology*. Vol. 1. Edinburgh: Long man Group, 51, 1981.
65. Taufield P, Suthanthiran M, Ales K. Maternal-fetal immunity: presence of specific cellular hyporesponsiveness and humoral suppressor activity in normal pregnancy and their absence in preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*, 1983;2:123–131.
66. Cooper D. Immunological relationships between mother and conceptus in man. In: Heam JP. eds. *Immunological aspects of reproduction and fertility control*. Lancaster, UK: MTP Press, 33, 1980.
67. Radman C. The fetal allograft. *Fetal Medicine Review*, 1990;2:21.
68. Kovatz S, Main EK, Librach C. class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 248:220, 1990.
69. Cooper D, Brennecke S, Wilton A. Genetics of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 1999;12:1–23.

70. Sheppard S, Khalil R. Risk Factors and Mediators of the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2010;10(1): 33–52.
71. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia *J Med Genet*, 1997;34:525–526.
72. Nejatizadeh A, Stobdan T, Malhotra N, Qadar Pasha M. The genetic aspects of pre-eclampsia: Achievements and limitations *Biochem Genet* 2008;46:451–479.
73. Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension *Am J Med Genet*, 2000; 91:256-260.
74. Taylor R, Roberts J. Endothelial cell dysfunction. In: Chelsey's Hypertensive Disorder's of Pregnancy, edited by Lindheimer M, Roberts JM, and Cunningham FG. Stanford, CT: Appleton & Lange, 2007;395–429.
75. Gilbert J, Ryan M, LaMarca B, Sedeek M, Murphy S, Granger J. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:541-550.
76. Schmidt M, Dogan C, Birdir C, Callies R, Kuhn U, Gellhaus A. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor *Clin Chem Lab Med*, 2007;45:1504-1510.
77. Mutter W, Karumanchi S. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular Research*, 2008;75 :1-8.
78. Redman C. Hypertension in pregnancy. In: De Swiet M, editor. *Medical disorders in obstetric practice*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1995;182-225.
79. Zeeman G, Dekker G. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol*, 1992;35:317-37.
80. Lockwood C, Peters J. Increased plasma levels of ED1. cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:358-62.
81. Rodgers G, Taylor R, Roberts J. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*, 1988;159:908-14.
82. Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, van Assche A, Collen D. Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;161:432-6.
83. Paarlberg K, de Jong C, van Geijn H, van Kamp G, Heinen A, Dekker G. Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*, 1998;91:383-8.
84. Redman C. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med*, 1990;323:478-80.
85. Dekker G, Sibai B. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;165:160-72.
86. Lazarchick J, Stubbs T, Romein L. Factor VIII procoagulant antigen levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci*, 1986;169:395-8.

- 87.**Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, Darling M, Walshe J. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994;101:488-92.
- 88.**Magann E, Martin J. The laboratory evaluation of hypertensive gravidas. *Obstet Gynecol Surv*, 1995;50:138-45.
- 89.**Reith A, Booth N, Moore N, Cruickshank D, Bennett B. Plasminogen activator inhibitors (PAI-1 and PAI-2) in normal pregnancies, pre-eclampsia and hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993;100:370-4.
- 90.**De Boer K, Lecander I, ten Cate J, Borm J, Treffers P. Placental-type plasminogen activator inhibitor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1988;158:518-22.
- 91.**Chesley L. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978; 199-228.
- 92.**Gibson B, Hunter D, Neame P, Kelton J. Thrombocytopenia in preeclampsia and eclampsia. *Semin Thromb Hemost*, 1982;8:234-47.
- 93.**Pritchard J, Cunningham F, Mason R. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol*, 1976;124:855-64.
- 94.**Sibai B, Ramadan M, Usta I, Salama M, Mercer B, Friedman S. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*, 1993;169:1000-6.
- 95.**Oosterhof H, Voorhoeve P, Aarnoudse J. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:526-30.
- 96.**Cotton D, Lee W, Huhta J. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1988;158:23.
- 97.**Samuels P, Main A, Tomaski A, Mennuli M, Gabbe S, Cines D. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol*, 1987;157:69.
- 98.**Bell W. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J*, 1980;146:189.
- 99.**Salch A, Bottoms S, Welch R, Ali A, Mariona F, Mammom E. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol*, 1987;157:331.
- 100.**Nasır Y. Preeklampsili olguların term plasentalarındaki demir birikimlerinin histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmesi, Uzmanlık Tezi, Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2009.
- 101.**Konijnenberg A, Stokkers E, Van der Post JA M, Schaap M, Boer K, Bleker O, Sturk A.. Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: Enhanced expression of cell adhesion molecules. *American College of Obstetricians and Gynecologist*, 1997;176:461-469.
- 102.**Roberts J, Taylor R, Musci T. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;161:1200-1204.
- 103.**Hellgren M. Hemostasis during normal Pregnancy and Puerperium. *Semin Thromb Hemost*, 2003;29:125-30.

- 104.** Ayhan A, Akkok E, Urman B, Yaralı H, Dundar S, Kirazlı S. Bete-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 1990;30:12-4.
- 105.** Holthe M, Staff A, Berge L, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190:1128-34.
- 106.** Andre P, Prasad K, Denis C, He M, Papalia J, Hynes R. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta 3 integrin-dependent mechanism. *Nat med*, 2002;8:247-52.
- 107.** Oron G, Ben-Haroush A, Hod M, Orvieto R, Bar J. Serum-soluble CD40 ligand in normal pregnancy and in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2006;107:896-900.
- 108.** M'Crea K, Samuels P, Schreiber. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood*, 1992;80:2697-714.
- 109.** Shattil S, Cunningham M, Hoxie J. Detection of activated platelets in whole blood using activation-dependent mono-clonal antibodies and flow cytometry. *Blood*, 1987;70:307-15.
- 110.** Abrams C, Ellison N, Budzynski Z, Shattil S. Direct detection of circulating activated platelets and platelet derived microparticles in humans. *Blood*, 1990;75:128-38.
- 111.** Janes S, Goodall A. Flow cytometric detection of circulating activated platelets and platelet hyper-responsiveness in preeclampsia and pregnancy. *Clin Sci*, 1994;86:73-9.
- 112.** Janes S, Kyle P, Redman C, Goodall A. Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of preeclampsia. *Thromb Haemost*, 1995;74:1059-63.
- 113.** Lee G, Bithall T, Foerster J. *Wintrobe's Clinical Hematology*; 9. Baskin, Philadelphia-London, 1993.
- 114.** Mustard J, Packham M. Factors influencing platelet function: adhesion, release and aggregation. *Pharmacological Reviews*, 1970; 22(2): 97-187.
- 115.** Gerrard JM. Platelet aggregation: cellular regulation and physiologic role. *Hospital Practice*, 1988; 89-104.
- 116.** Bizzozero J. Ueber einen neuen formbestandtheil des blutes und dessen rolle bei der thrombose und der blutgerinnung. *Arch Pathol Anat Physiol*, 1882; 90, 261-332.
- 117.** Paulus J, Bury J, Grosdent J. Control of platelet territory development in megakaryocytes. *Blood Cells*, 1979;5:59-88
- 118.** Frojmovic M, Panjwani R. Geometry of normal mammalian platelets by quantitative microscopic studies. *Biophys J* 1976;16:1071-1089.
- 119.** Guyton & Hall. Hemostaz ve kan pıhtılaşması. *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, 463-473, 1996.
- 120.** White J, Gerrard J. Ultrastructural features of abnormal blood platelets. *Am J Pathol*, 1976;83:590-614.
- 121.** White J, Escolar G. Current concepts of platelet membrane response to surface activation. *Platelets*, 1993; 4:175-198.
- 122.** Collier B. Biochemical and electrostatic considerations in primary platelet aggregation. *Ann NY Acad Sci*, 1984;416:693-708.

123. White J. Platelets Structure. Platelets, Editor Alan D. Michelson, London, UK, Second Edition, 2007: 45-73
124. Michael H. Ross and Wojciech Pawlina, Histology, A Text and Atlas, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Sixth Edition, 2010.
125. Escolar G, Krumwiede M, White J. Organization of the actin cytoskeleton of resting and activated platelets in suspension. Am J Pathol, 1986; 123, 86-94.
126. White J. Platelet glycosomes. Platelets, 1999; 10, 242-246.
127. White J. Medich giant platelets disorder: A unique α granule deficiency. I. Structural abnormalities. Platelets, 2004; 15, 345-354.
128. Heijnen H, Debili N, Vainchenker W, Breton-Gorius J, Geuze H, Sixma J. Multivesicular bodies are an intermediate stage in the formation of platelet α granules. Blood, 1998; 91, 2313-2325.
129. Reed G. Platelet secretory mechanisms. Sem Thromb Hemost, 2004; 30, 441-450.
130. Berger G, Masse J, Cramer E. Alpha granule membrane mirrors the platelet plasma membrane and contains the glycoproteins Ib, IX and V. Blood, 1996; 87, 1385-1395.
131. White J. Platelet membrane interactions. Platelets, 1999; 10, 368-381.
132. Frojmovic M, Wong T, White J. Platelet plasma membrane is equally distributed between Surface and osmotically-evaginable surface-connecting membrane, independent of size, subpopulation or species. Nouv Rev Fr Hematol, 1992; 34, 99-110.
133. White J, Escolar G. The blood platelet open canalicular system: A two-way street. Euro J Cell Biol, 1991; 56, 233-242.
134. Escolar G, Leistikow E, White J. The fate of the open canalicular system in surface and suspension-activated platelets. Blood, 1989; 74, 1983-1988.
135. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation, 1995; 91, 2844-2850.
136. Bloom W, Fawcett D. Blood platelets. A Textbook of Histology, 1982: 139-144.
137. Rao G. Physiology of blood platelet activation. Indian J Physiol Pharmacol, 1993; 37(4): 263-275.
138. Siess W. Molecular mechanisms of platelet activation. Physiological Reviews, 1989; 69(1): 58-178.
139. Kakishita E, Higuchi M, Suehiro A, Nagai K. A new index for collagen induced platelet aggregation. Thrombosis Research, 1989; 56: 465-475.
140. Sixma J, de Groot P. Regulation of platelet adhesion to the vessel wall. Annals New York Academy of Sciences, 1994; 190-199.
141. Gachet C, Cazenave J. ADP induced blood platelet activation: a review. Nouv Rev Fr Hematol, 1991; 33: 347-358.
142. Zucker M, Nachmias V. Platelet activation. Atherosclerosis, 1985; 5: 2-18.

- 143.**Kroll M, Hellums J, McIntire L, Schafer A, Moake J. Platelets and shear stress. *Blood*, 1996;88:1525–1541.
- 144.**Quinn M. Platelet Function: Assessment, Diagnosis, and Treatment 2005;1:4-20.
- 145.**Magro A, Bizios R, Catalfamo J, Blumenstock F, Rudofsky V. Collagen induced rat platelet reactivity is enhanced in whole blood in both the presence and absence of dense granule secretion. *Platelet Reactivity*, 1992; 68: 345-356.
- 146.**Reininger A, Reininger C, Wurzing L. The influence of fluid dynamics upon adhesion of ADP-stimulated human platelets to endothelial cells. *Thrombosis Research*, 1993; 71: 245-249.
- 147.**Akbar H, Kundu N, Kornhauser R. Normal thrombin binding leads to greater fibrinogen binding and increased platelet aggregation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*, 1993; 53(26): 1967-1974.
- 148.**Lüscher E, Weber A. The formation of the haemostatic plug—a special case of platelet aggregation. An experiment and a survey of the literature. *Thromb Haemost*, 1993;70:234– 237.
- 149.**Phillips D, Law D, Scarborough R. Glycoprotein IIb-IIIa in platelet aggregation: an emerging target for the prevention of acute coronary thrombotic occlusions. *Arch Pathol Lab Med*,1998;122:811–812.
- 150.**Payraastre B, Missy K, Trumel C, Bodin S, Plantavid M, Chap H. The integrin alpha IIb/beta 3 in human platelet signal transduction. *Biochem Pharmacol*, 2000;60:1069–1074.
- 151.**Morgenstern E, Kehrel BE, Matzdorff A, et al. How do platelets aggregate? *Ann Hematol*,2001;80:48.
- 152.**Ruggeri Z. Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation. *Thromb Haemost*,1993;70:119–123.
- 153.**Falati S, Liu Q, Gross P. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med*, 2003;197:1585–1598.
- 154.**Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med*, 2003;9:61–67.
- 155.**Jurk K, Kehrel B. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*, 2005; 31:381-92.
- 156.**Olçay L, Erdemli E, Kesimer M, Büyükaşık Y, Okur H, Kalkanoğlu H, Coşkun T, Altay Ç. High cystine in platelets from patients with nephropathic cystinosis: a chemical, ultrastructural, and functional evaluation. *J Clin Pathol*, 2005;58:939–945.
- 157.**Celkan T. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları ve Vasküler Nedenli Kanamalar. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi 2003; 36: 37-60.
- 158.**Tunç Fışgın.Kalıtsal Trombosit Hastalıkları.Selim Hematoloji Güncelleme Toplantısı 2011,Antalya.

- 159.** Dolberg O, Ellis M, Successful Pregnancy and Delivery in a Woman with Gray Platelet Syndrome. Department of Medicine A, 2011; 13: 117–118.
- 160.** Bercowitz K, Monteagudo A, Marks F. Mitochondrial Myopathy and Preeclampsia Associated with Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1990, 162:146-147.
- 161.** Pujol-Moix N, Hernández A, Escolar G, Español I, Martínez-Brot[□]ns F, Mateo J. Platelet ultrastructural morphometry for diagnosis of partial δ -storage pool disease in patients with mild platelet dysfunction and/or thrombocytopenia of unknown origin. A Study of 24 cases. Haematologica, 2000; 85:619-626.
- 162.** Ahmed Y, Sullivan M, Elder M. Detection platelet desensitization in pregnancy induced hypertension is dependent on the agonist used. Thromb Haemost, 65: 474-7, 1991.
- 163.** Wang Y, Walsh S, Kay H. Placental tissue levels of nonesterified polyunsaturated fatty acids in normal and preeclamptic pregnancies. Hypertens Pregnancy, 2005;24:235-45.
- 164.** Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1982;142:159-67.

8. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve liseyi Diyarbakır'ın çeşitli okullarında tamamladım. 2005 Yılında Haliç Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümüne girip, 2009 yılında mezun oldum. 2009 yılında Dicle Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım.