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

"SOLUBLE ENDOTELİAL C RESEPTÖR SEVİYESİNİN PREEKLAMPSİ GELİŞEN GEBELERDEKİ SEVİYESİ"

Dr. İbrahim KARACA

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. R.Atakan AL

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER I

KISALTMALAR III

TEŞEKKÜR VI

ÖZET VII

SUMMARY VIII

GİRİŞ VE AMAÇ VIII1

GENEL BİLGİLER 2

1.1. GEBELİK VE HİPERTANSİYON 3

1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon 3

1.1.2. Kronik Hipertansiyon 3

1.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi 4

1.1.4. Preeklampsi 4

1.1.4.1. Preeklampsi tanı kriterleri 4

1.1.4.2. Preeklempsi risk faktörleri 5

1.1.4.3. Preeklempsinin sınıflandırılması 6

1.1.5. Eklampsi 7

1.1.6. Preeklampsinin Patofizyolojisi 7

1.1.6.1.Endotel Hücre Aktivasyonu 9

1.1.7. Preeklempsi Öngörüsü 9

1.1.8. Preeklampsinin Komplikasyonları....13

1.1.9. Preeklampsinin Yönetimi....13

1.2.GEBELİKTE KOAGULASYON SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER....15

1.2.1. Hemostaz Mekanizması....15

1.2.1.1 Protrombin aktivatörünün oluşması....16

1.2.1.2. Ekstrensek yol....16

1.2.1.3. İntrensek yol....17

1.2.1.4. Protrombinin trombine çevrilmesi....18

1.2.1.5. Fibrinojenin fibrine dönüşümü....19

1.2.2. Antikoagülan proteinler....20

1.2.2.1. Endotelyal protein c reseptörü (EPCR)....22

MATERYAL METOD....25

2.1. sEPCR Ölçümü....26

2.2. İstatistiksel Analiz....277

BULGULAR....28

TARTIŞMA....33

SONUÇ....37

KAYNAKLAR....38

KISALTMALAR

ADP : Adenozin difosfat

ALT: Alanine aminotransferaz

APC: Aktive Protein C

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

AST: Aspartat aminotransferaz

CRP: C Reaktif Protein

DIC:Dissemine Intravascular Coagulation

EPCR: Endothelial Protein C Receptor

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbant Assay

HELLP: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets

HMWK: High Molecular Weight-Kininogen

LDH: Laktat Dehidrogenaz

m RNA: Mesenger Ribonükleik Asit

PA: Protrombin Aktivatörü

PAR: Proteaz Aktivasyon Reseptörü

PC: Protein C

PMA: Pherbol Miristate Asetate

s EPCR: Soluble Endothelial Protein C Receptor

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

TNF: Tümör Nekroz Factor

t PA : Tisue Plazminojen Aktivator

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın 10.03.2011 tarih ve 100 no'lu kürsü kararı ile "Soluble Endotelial C Reseptör Seviyesinin Preeklampsi Gelişen Gebelerdeki Seviyesi" adlı tez konusunun Araştırma Görevlisi Dr. İbrahim KARACA tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'nun 18.03.2011 tarih ve 3 no'lu toplantısında 3 karar no'su ile ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 10.11.2010 tarih ve 1642 no'lu oturumunda 5 karar no'su ile tez onaylanmış ve karar Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalısmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Ragıp Atakan AL'a,

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Yakup KUMTEPE'ye, değerli hocam Prof. Dr. Metin İNGEÇ'e ve değerli hocam Doç. Dr.Bünyamin BÖREKÇİ'ye

Tezimin laboratuar aşamasındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr.Ahmet KIZILTUNÇ 'a

5 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaslarıma, hemşirelerimize, personelimize ve eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan sevgili eşime ve aileme

TESEKKÜRÜ BİR BORÇ BİLİRİM…

ÖZET

Soluble Endotelial Protein C Reseptör'ün (s EPCR) normotansif, hafif preeklemptik ve şiddetli preeklemptik gebelerdeki seviyesini karşılaştırdık.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Şubat 2011 ile Eylül 2011 tarihleri arasında başvuran 18-40 yaş arası, gestasyonel haftası 30 ile 36 arasında olan 30'ar şiddetli preeklampsi ve hafif preeklampsili gebe ile 30 normotansif gebe ardışık olarak seçildi. Alınan serumdaki s EPCR seviyesi ELISA ile ölçüldü.

Çalışma sonucunda s EPCR seviyesi normotansif gebelerde 72±72 ng/ml, hafif preeklemptik gebelerde 134±85 ng/ml, şiddetli preeklemptik gebelerde ise 238±107 ng/ml olarak bulundu ($p< 0,001$) .Şiddetli preeklemptik gebelerdeki s EPCR seviyesi hafif preeklemptik gebelerden ve normotansif gebelerden, hafif preeklemptik gebelerdeki s EPCR seviyeside normotansif gebelerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). s EPCR seviyesi ile diastolik ve sistolik kan basıncı ile pozitif korelasyon saptandı ($r=0,263$ ve $r=0,252$;sırasıyla).

s EPCR seviyesi preeklemptik gebelerde yüksektir ve hastalığın şiddetine bağlı olarak artmaktadır.

SUMMARY

The aim of the study was to compare soluble endothelial receptor (sEPCR) among women who has severe preeclampsia, mild preeclampsia and normal pregnancy.

The study was proceeded out at Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between February 2011 and September 2011. Pregnant women who aged between 18-40 and has severe preeclampsia or mild preeclampsia were recruited consecutively study. Each group consisted of 30 patients. A total of 30 patients who have normal pregnancy were included study as control group. A blood sample was taken from all patients and sEPCR test were performed.

sEPCR was found different between groups. It was highest at severe preeclampsia (238±107) and lowest at normal pregnant patients (72±72) ($p<0.01$). sEPCR level was higher at mild preeclampsia (134±85) than normal pregnant women and lower than severe preeclampsia ($p<0.01$ for each comparision). There was a positive correlation between sEPCR with diastolic and systolic hypertension.

sEPCR is higher in preeclampsia and the level of it increases with the severity of disease.

GİRİŞ VE AMAÇ

Obstetrik tanı ve tedavi hizmetlerindeki büyük gelişmelere rağmen, preeklampsi; gelişmekte olan ülkelerde maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (1).

Preeklampsi obstetrinin çözüme kavuşmamış önemli bir problemidir. Preeklampsi özellikle doğum öncesi bakım hizmetlerinden yeterince faydalanamayan bölgelerde sık görülmektedir ve maternal ölüm nedenleri arasında önemli yer almaktadır (1).

Tüm gebeliklerin %5-10'u hipertansiyon ile komplike olur (2). Preeklampsi için yüksek risk grubunu primigravida, çok genç veya ileri yaş, diabet veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olma ve önceki gebelikte preeklampsi öyküsü oluşturmaktadır (2). Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için günümüzde etkili primer korunma mümkün görünmemektedir. Son on yıldaki araştırmalar, preeklampsi için bazı major risk faktorlerini belirlemiştir. Bu risk faktorlerinin manipulasyonu, preeklampsi sıklığını azaltabilir (3). Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi arttıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirecektir. Ancak hastalığın henüz bir tedavisi yoktur. Preeklampsinin erken saptanması gebeliğin anne ve bebek çıkarlarına uygun şekilde sonlandırımasına yardımcı olabilir (4). Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metodları bulunması gerekmektedir (5). Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarı ve trombüs oluşumu nedeniyle, son zamanlarda serbest radikalleri ve pıhtılaşmayı arttıran faktörler ile preeklampsi ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Protein C (PC) antikoagülan sistemi, koagülasyonun düzenlenmesi için önemlidir. PC, plazmada bir zimojen olarak dolaşır ve trombinin kendi endotel reseptörü trombomoduline bağlanmasıyla aktive edilir. Aktive protein C (APC) pıhtılaşma faktörleri olan faktör 5 ve 8 i inhibe eden doğal bir antikoagülandır (6).

PC'nin aktivasyonu için önemli diğer bir protein de Endotelyal Protein C reseptörü'dür (EPCR). EPCR, PC'yi bağlar ve trombin-trombomodulin kompleksiyle PC'nin aktivasyonunu

daha da arttırır (7). EPCR, 46 kilodalton (kDa), tip I transmembran proteinidir. Çoğunlukla geniş kan damarlarının endotel yüzeyinde sentezlenir (7). Major Histocompatibility Class I / CD1 ailesi proteinleriyle homoloji gösterir. Koagülasyonun düzenlenmesinde ve inflamasyonda rol alır. Transmembran EPCR'ye ek olarak, plazmada EPCR'nin bir soluble formu da tanımlanmıştır. Solubl EPCR (sEPCR), membrandaki EPCR'ye benzer sekilde PC / APC'yi aynı afinite ile bağlar. APC'nin sEPCR'ye bağlanması, FVa'nın inaktivasyonuna ve APC'nin fosfolipidlere bağlanmasına müdahale eder. Ayrıca, PC'nin sEPCR'ye bağlanması APC üretimini arttırmaz (8). sEPCR, APC'nin antiinflamatuar, profibrinolitik ve antikoagulan etkilerini inhibe eder. sEPCR'nin yüksek seviyeleri tromboz için bir risk faktörüdür (9).

Ayrıca, EPCR geninde 4 farklı haplotip tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan A3 Haplotipi ile sEPCR seviyeleri arasında güçlü bir bağlantı vardır ve A3 Haplotipi artan plazma EPCR seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (10). Bu artan plazma seviyeleri, kısmen bu formun artan salınımıyla açıklanmıştır (11). Bu form membranda muhafaza edilmez, fakat sekrete edilir. A3 Haplotipi taşıyan populasyonlardaki sEPCR'nin plazmadaki yüksek seviyeleri yalnızca membran bağlı EPCR'nin artan ektodomain salınımından değil, ayrıca alternatif mRNA işlenmesinden de meydana gelebilir. Artan sEPCR'nin biyolojik sonuçları artan prokoagülan aktiviteyle ilişkilendirilmektedir (12).

Preeklampsi olgularında s EPCR düzeyini inceleyen yeterli araştırma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı hafif ve şiddetli preeklemptik gebeler ile normotansif gebeler arasında s EPCR düzeylerini mukayese etmektir.

GENEL BİLGİLER

1.1. GEBELİK VE HİPERTANSİYON

WHO tarafından 7 ülkede gerçekleştirilmiş bir çalışmada gebelerde diastolik hipertansiyona %5-33, proteinüriye %0.9-21, ödeme %1-38 gibi çok farklı oranlarda rastlanılmıştır (13). Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (1):

1.Gestasyonel hipertansiyon

2.Kronik hipertansiyon

3.Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

4.Preeklampsi

5.Eklampsi

1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir.

1.1.2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için;

1- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması,

2- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)

3- İlk defa 20. gebelik haftasından sonra tanı alan hipertansiyonda, postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (14).

Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölüm görülme oranı oldukça yüksektir (15).

Hipertansiyonda güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon ventrikuler hipertrofi ve buna bağlı kardiovaskuler yetersizlik, serebrovaskuler olay ve böbrek hasarına neden olur ve önemli bir morbidite nedenidir (16).

Eğer hasta 20. gebelik haftasına kadar görülmemişse kronik hipertansiyon tanısı koymak zorlaşır. Kan basıncı gebelikte özellikle 2.trimester ve 3.trimester başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayırıcı tanısı yapılamaz. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırım yapılabilir.

1.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin %25' den fazlasında süperempoze preeklampsi görülür . Genellikle gebeliğin 24. gebelik haftasından sonra süperempoze preeklampsi kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyreder. Kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen hastalarda fetal gelişme geriliği insidansı daha fazladır. Ayrıca bu hastalarda plasenta dekolmanı riski de belirgin olarak artmıştır (17).

1.1.4. Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma bağlı olarak azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Oldukça farklı rakamlar tespit edilen çalışmalar olsada preeklampsi insidansı genellikle %5-10 civarında bildirilmistir (18).

1.1.4.1. Preeklampsi tanı kriterleri

Daha önce hipertansif olmadığı bilinen 20. gebelik haftasından sonra arteryel kan basıncı değerinin 140/90 mmHg üzerinde ölçülen ve spot idrarda 30mg/dl (+1 dipstick)veya 24 saatlik idrarda 300 mg üzeri proteinürisi olan gebelere preeklampsi tanısı konur.

Ödem preeklampsinin erken ancak non-spesifik bulgusudur, normotansif gebeliklerde de %35 oranında izlenebilir. Preeklampsinin kesin tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Bir haftada 2.25 kg üzeinde kilo alımı preeklampsi açısından uyarıcı bir belirtidir (21).

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Group'a göre diastolik kan basıncı, sesin kaybolduğu değerdir (Korotkoff faz V). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1,5 katı). Kan basıncı, hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (1).

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Proteinüri, dipstik veya sulfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde +1'den fazla proteinüri olması, patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (19). Dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ile 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bu nedenle 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır (1). Preeklampsi, zaman zaman renal damarlarda spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vajinal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonuyla değişebilir. Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üzerinde olması, pH'nın 8 üzerinde olması, egzersiz ve postür, proteinüri miktarını değiştirebilir (21).

Preeklampsinin geniş bir spektrumu vardır ve yönetimi kolaylaştırmak için hafif ve ağır olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ancak tedavi için eşik noktayı göstermez (22).

1.1.4.2. Preeklempsi risk faktörleri

1- Daha önceki gebeliginde preeklampsi veya eklampsi olması

2- Ailesinde preeklampsi veya eklampsi olması (anne ve kız kardeşte)

3- Nullipar olması

4- Genç olması

5- İleri anne yası (40 yaş üstü)

6- Çoğul gebelik

7- Diabetes mellitus

8- Gestasyonel trofoblastik hastalık

9- Kronik Hipertansiyon

10- Kronik Renal Hastalık

11- Antifosfolipid sendromu

12- Non immun hidrops fetalis

13- Obezite

14- Siyah ırk

1.1.4.3. Preeklempsinin sınıflandırılması

Preeklampsi, hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır**.** American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) Ocak 2002 de yayınladığı bülteninde, ağır preeklampsi tanısı için aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığını kabul etmektedir (19).

2002 ACOG Ağır Preeklampsi Kriterleri

1) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması

2) 24 saatlik idrarda 2 g veya daha fazla proteinürinin olması ya da dipstik ile 3-4 pozitif proteinürinin olması

3) Oligüri (≤ 400 ml/24 saat)

4) Serebral veya vizüel bozukluklar

5) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma

6) Pulmoner ödem veya siyanoz

7) Trombositopeni

8) Fetal büyüme geriliği

9) Serum kreatinin seviyesinde yükselme

10) Mikroanjiopatik hemolitik anemi

1.1.5. Eklampsi

Preeklamptik kadında yeni başlamış grand mal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır (19). Serebral korteks kökenlidir. Eklampsi insidansı yaklasık 1600 gebelikte birdir (23). 399 eklamptik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada major komplikasyonlar ; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defisit ve aspirasyon pnömonisi, %6 dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit edilmiştir (24).

1.1.6. Preeklampsinin Patofizyolojisi

Preeklampsinin nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte oluşmasına sebep olan bir çok teori ortaya atılmıştır (25).Bunlar:

1-Endotelyal hücre hasarı

2-Rejeksiyon fenomeni (bloke eden antikorların yetersiz üretimi)

3-Plasental perfüzyonun azalması

4-Vasküler reaktivitenin değişmesi

5-Prostasiklin/Tromboksan oranının bozulması

6-GFR azalması ile birlikte su ve tuz retansiyonu

7-İntravasküler hacim azalması

8-Santral Sinir Sistemi irritabilitesinin artması

9-DIC

10-Uterin kas gerilmesi sonucu iskemi

11-Diyetle ilgili faktörler

12-Genetik faktörler

Preeklampsinin patofizyolojisine yönelik güncel hipotez immünolojik bozuklukların plasentanın anormal implantasyonuna neden olduğu ve bunun sonucu olarak plasental perfüzyonun azaldığı yönündedir. Anormal perfüzyon, endotel hücrelerin aktive olmasına veya hasarlanmasına neden olacak bazı maddelerin kanda üretilmesini stimüle eder. Bu maddelerin tek hedefi vasküler endotel olması nedeniyle preeklampside çoklu organ tutulumu olmaktadır.

Endotel hücreleri alt tabakalarındaki düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu düzenler, intravasküler koagülasyonu önler, intravasküler kompartmanın bütünlüğünü sürdürmesini sağlar. Preeklampside endotel hasarı olduğunu düşündüren çeşitli bulgular vardır. Preeklamptik böbrekteki karakteristik bulgu olan glomeruloendotelyozis başlıca glomerüllerdeki kapiller endotellerin şişmesi ile oluşur (26). Preeklampsideki hematolojik değişikliklerden olan trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi, endotel disfonksiyonunun önemli faktör olduğu düşünülen trombotik trombositopenik purpura veya hemolitik üremik sendrom gibi hastalıklardakine benzerdir. Pıhtılaşma kaskadının aktive olması ve presörlere artmış hassasiyetin olması endotel hücre disfonksiyonu ile uyumludur.

Trombofilik faktörlerle preeklampsi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. İlk kez Dekker ve ark. tarafından incelenmiştir. Dekker ve ark. erken başlangıçlı ağır preeklamptik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikorları varlığı ile ilişkisini bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmiştir (27). Yapılan bir çalışmada, faktor V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonunun fetal gelişme geriliğine yol açtığı gösterilmiş, muhtemel nedenin de plasental iskemi olduğu varsayılmıştır (28). Preeklampsi patogenezinde, hiperhomosisteinemi de yer almaktadır. Tek başına hiperhomosisteinemi, preeklampsi patofizyolojisindeki olaylara yol açabilir.

Sonuç olarak bugünkü bilgiler ışığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu preeklampsi klinik bulgularının ortaya çıktığını gösterilmiştir (29).

1.1.6.1.Endotel Hücre Aktivasyonu

Kanıtlar ışığında, preeklampsi patogenezini derinlemesine anlayabilmek için, endotel hücre aktivasyonu temel nokta olarak gözükmektedir. Preeklampsi, fetoplasental hipoperfüzyonla sonuçlanan spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun, immunolojik olarak yönlendirilen bir yetersizliğidir. Endotel hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler sonucu, preeklampsi klinik sendromu ortaya çıkar. İntakt endotelin, antikoagulan özellikleri vardır ve vasküler düz kasların agonistlere yanıtını yumuşatır. Diğer yandan hasarlı bir endotel, koagulasyonu destekleyici yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artırır. Preeklampside, endotelyal aktivasyonun sonraki kanıtları arasında, glomerüler kapiller endotel morfolojisindeki karekteristik değişiklikler, artmış kapiller permeabilite ve böylesi bir aktivite ile ilişkili maddelerin artmış kan düzeyleri sayılabilir (29). Preeklampsi, uteroplasental iskemi, endotelyal disfonksiyon ve aktive olmuş koagulasyon ile karakterize multifaktöryel bir patolojidir. Preeklampside temel problem, patofizyolojinin tam olarak anlaşılamamasıdır. Üzerinde durulan nokta, plasentada tamamlanmamış trofoblastik invazyondur. Normal gebeliklerde plasental yataktaki spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakaları, trofoblastlar tarafından doldurulur. Bu değişim 20.gebelik haftasına kadar tamamlanır. Böylece uterin spiral arter çapları artar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır (30).

Preeklamptik gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının patolojik incelemelerinde, bu fizyolojik değişimlerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arter trombozlarına bağlı plasental enfarktların oluştuğunu bildiren çalışmalar vardır (31).

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluğu olanların bazılarında hematolojik bozukluklar olur. Bunlar arasında trombositopeni, bazı plazma pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve eritrositin travmaya bağlı şekil bozukluğu ve hemolizi sayılabilir.

1.1.7. Preeklempsi Öngörüsü

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır.

1- Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9-20'inci gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif

prediktivite %39 olarak bulunmuştur (32). Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

2- Anjiotensin infüzyon testi: Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mm hg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infuzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infuzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Zaman alıcı ve zor olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur (33).

3- Roll-over testi: Sol yan olarak yatırılan 28-32 haftalık gebeler sırt üstü yatırılıp diastolik kan basınçlarını ölçmüş, bu manevra ile 20 mm hg ve daha fazla yükselme pozitif kabul edilmiştir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0-90,spesifite %24-91,negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33' dür . Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir (33).

4- Serum ürik asit tayini: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark. ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir (34). Williams serum ürik asit düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir (35). Yapılan bir çalışmada preeklampsi taramasında 24 saatlik idrarda protein miktarının 375mg /dl ve üstünde olması ile sensitivite %73 ve spesifite %67 bulunmuştur. Özellikle 375 mg/dl üstündeki değerlerin tarama testi olarak kullanılabileceği gözlenmiştir (36).

5- Fibronektin düzeyi: Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogenezinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Bir çalışmada 347 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçülmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulunmuştur (33). Diğer bir çalışmada plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir (37). Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (38).

6- Plasma antitrombin III düzeyi: Antitrombin 3 serin proteaz inhibitor ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktor 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklamptik gebelerde antitrombin 3 düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (33).

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogenezinde suçlanmıştır (39). Preeklamptik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (33).

9- Atrial Natriüretik Peptid (ANP) düzeyi: Atrial natriuretik peptid atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstruksiyonu inhibe eder. Preeklamptik gebelerde atrial natriuretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklamptik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artığı düşünülmektedir (40).

10- Oksidatif stress markerlarının aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitokondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur (41). Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır (33).

11- İmmünolojik faktörler: İmmun hücrelerden çeşitli mediatorler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye calışılır. Preeklamptik kadınlarda bu mediatorlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlokinler, TNF). Preeklamptik hastalarda TNF, İnterlokin 1 ve İnterlokin 10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür (42) . Yine interlokin 4

düzeyinin ilk trimesterde normotensif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43).

12- Plasental peptidler: Plasenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. PAP A, HPL, Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein (SP1) düzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur (44). İnhibin A ve Aktivin A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (45). Bir çalışmada da serum İnhibin A düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (46).

Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklamptik gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklamptik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (47). Ancak başka bir çalışmada leptin düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (48).

13- Homosistein: Yapılan birçok çalışmada plasma homosistein düzeyinin preeklamptik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (49). Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve noral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.

14- Doppler Ultrasonografi Kullanımı: Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında uteroplasental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Doppler kullanma sebebi ise preeklamptik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplasental kan akımda azalma olduğunun düşünülmesidir (50). Doppler Ultrasonografi preeklamptik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır (50).

Schwarze ve ark. 23-26'ıncı haftalar arası uterin arter doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını öngörebileceğini göstermiştir (51).

Ancak 2. trimester doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir (51).

1.1.8. Preeklampsinin Komplikasyonları

1-Fetal Komplikasyonlar: Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm (plasenta dekolmanına bağlı), prematüre doğum, oligohidroamnios, fetal asfiksi.

2-Maternal Komplikasyonlar: Konvulsiyon, akut renal kortikal nekroz, akut renal tübüler nekroz, kalp yetmezliği, laringeal ödem, pulmoner ödem, adult respiratuar distress sendromu, intrakranyal kanama, kortikal körlük, karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü, trombositopeni, DİC, HELLP sendromu.

1.1.9. Preeklampsinin Yönetimi

Temel Prensipler:

Preeklampsinin gelişmesini engelleyecek kesin bir yol olmamakla birlikte iyi bir prenatal bakım ve düzenli takip preeklampsinin erken tanınmasına yardımcı olacaktır. Gebelikten önce bilinen hipertansiyonu olanlar ya da önceki gebeliklerinde özellikle 34.haftadan önce hipertansiyonu olanlar, eşlik eden diyabet, kollajen doku hastalıkları ve renal hastalıkları olanlar ve çoğul gebeliği olanlar preeklampsi açısından yüksek riskli olarak kabul edilirler.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.

Bu olayda biri anne diğeri fetüs olmak üzere iki hasta vardır. Doğum; tek ve kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak fetüs açısından değerlendirildiğinde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetüsün yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetüsün

çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Annenin tehlikede olduğu ağır preeklamptik gebelerde, fetüsü düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. Hafif preeklamptik gebelerde ise, fetüsü düşünerek, hastalığın şiddetlenebileceğini unutmadan yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler; yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Hastanın klinik ve laboratuvar durumunun bütün detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir (52).

Hafif Preeklampside Yönetim:

Bu grupta altta yatan patoloji hafiftir. Annenin hayatı ciddi tehlikede değildir. Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır.

- 38 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir.

- Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir.

- Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin yararı gösterilememiştir.

- Antihipertansif tedaviye gerek yoktur.

-Antenatal takipte:

- Evde (ya da hastanede) her gün kan basıncı ölçümü

- Haftada 2 kez dipstik ile idrarda proteinüri takibi

- Haftada bir kere, kanda ürik asit, AST, ALT, bilirubin ve tam kan sayımı

- Fetüsün gelişimi, amnion sıvı miktarı ve fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir. Fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir.

- Doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa, hipertansiyon etyolojisi açısından araştırılmalıdır.

1.2.GEBELİKTE KOAGÜLASYON SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Venöz staz artışı, damar duvarı hasarı ve koagulasyon kaskadındaki değişiklikler, hiperkoagulatif durum oluşturarak gebelikte tromboembolik hastalıkların riski artmaktadır.

Gebelikte birçok prokoagülan koagülasyon faktörleri artarken, koagülasyon doğal inhibitörlerinde değişiklik olmaktadır. Ayrıca gebelikte dolaşımdaki plazminojen aktivatörlerinin seviyesi azalarak, fibrinolitik sistemde azalma meydana gelmektedir (53)**.** Bu fizyolojik değişiklikler, peripartum kanamalara karşı savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

Prokoagulan faktörlerden Faktör I, VII, VIII, IX ve X artmaktadır. Faktör II, V ve XII değişmez veya hafif artar. Faktör XI ve XIII seviyeleri azalır (54). Plazma fibrinojen (faktör I) seviyesi ilk trimesterde artmaya başlar ve üçüncü trimesterde tepe noktaya ulaşır ve bu değer gebelik öncesi değerin % 50 fazlasıdır. Fibrinojendeki bu artış, eritrosit sedimentasyon hızında artışa neden olur (55).

1.2.1. Hemostaz Mekanizması

Organlar arasında gaz, besin, mineral, metabolik ürünler ve hormonların ulaştırılabilmesi için kardiyovasküler sistem içerisinde kan dolaşımının sağlıklı olması gereklidir. Hemostaz kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında birbirini izleyen bir seri mekanizma ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır (56).

Hemostaz, kan damarları, trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemin etkin ve koordine bir şekilde çalışmasını gerektirir. Küçük kan damarlarının arteriolar vazokontraksiyonu, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkendir. Kan akışındaki azalma kan kaybını azaltır ve fibrin tıkaç oluşumunu uyarır. Trombositlerin gerek plazma membranlarından, gerekse granüllerinden salgılanan çeşitli platelet faktörleri, tromboksan A2 ve ADP (adenozin difosfat), daha fazla trombositin hasarlı bölgeye

çekilmesini sağlayarak trombosit aktivasyonunu takiben trombositler zedelenen bölgedeki damar cidarına yapışır, agregasyonuna yol açar.

Trombosit tıkacı gevşektir ve hemen fibrin ile stabilize edilmediği sürece lokal kan basıncı ile yerinden sökülebilir. Trombin oluşumuna neden olan vasküler bir zedelenme, ayrıca birbiri ile etkileşen koagulasyon faktörlerini de aktive eder. Trombin de çözülen bir plazma proteini olan fibrinojeni çözülmeyen fibrine dönüştürür. Böylece kan akışına ve fibrinolize nispeten dirençli olan sekonder hemostatik tıkaç oluşur (56).

Trombosit tıkacı oluşumunu takiben, koagulasyon yolu 3 basamakta meydana gelmektedir:

1. Kandaki bir seri pıhtılaşma faktörünün rol aldığı kimyasal reaksiyonlar sonucu "protrombin aktivatörü" nün (PA) oluşması

2. PA'nın protrombini trombine çevirmesi

3. Trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi

1.2.1.1 Protrombin aktivatörünün oluşması

Kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kan damarı endoteli dışındaki kollajenle teması sonucunda, pıhtılaşma faktörleri seri bir şekilde aktive olurlar ve PA oluşumuna yol açarlar. PA, birbirleriyle sürekli etkileşim içinde olan iki yolla oluşturulur.

a) Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan "ekstrensek yol"

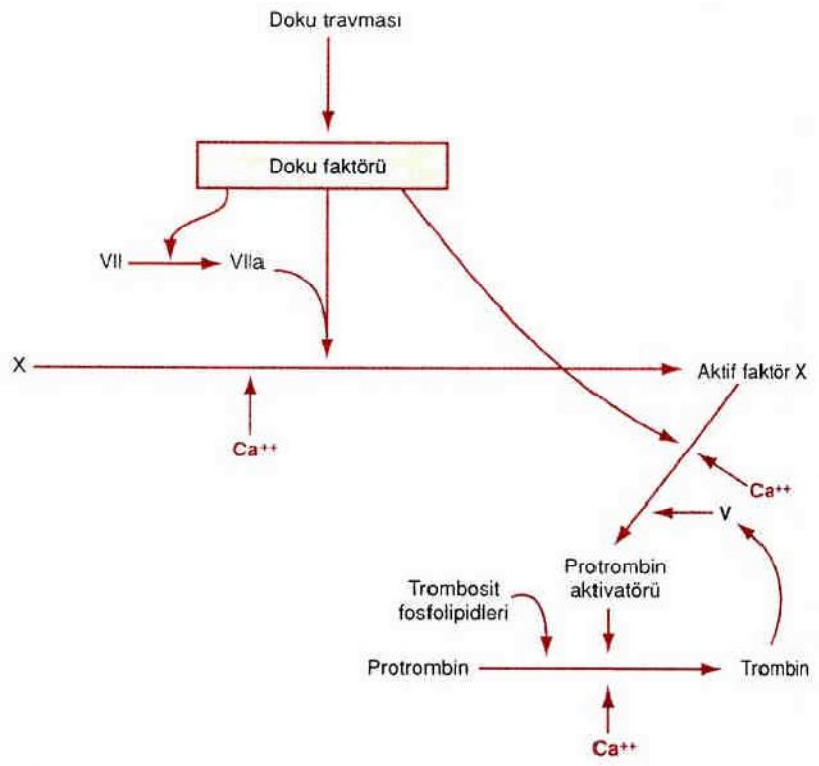
b) Kanın kendi içinde başlayan "intrensek yol"

Hem ekstrensek hem de intrensek yolda, bir seri plazma proteini ve özellikle betaglobulinler önemli rol oynar. Pıhtılaşmada görevli bu faktörler, çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde, enzimatik etkileriyle pıhtılaşma kaskadının oluşumunu sağlarlar (56).

1.2.1.2. Ekstrensek yol

Önce travmatize olmuş dokudan "doku faktörü" (doku tromboplastini) kompleksi salınır. Bu kompleks başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile önemli bir

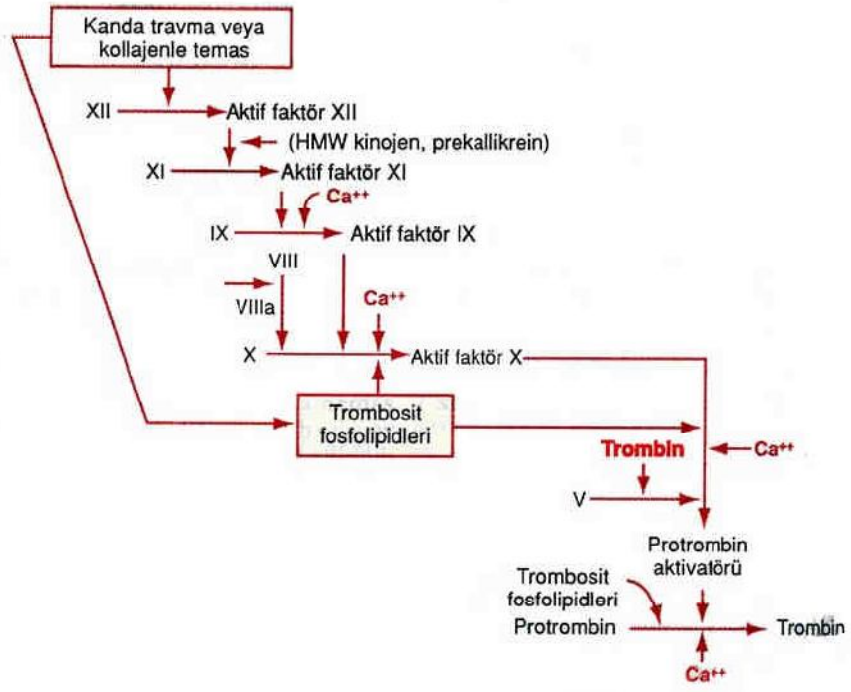
proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur. Daha sonra plazmada bulunan F VIIa ile "doku faktörü" kompleks yaparak F X'u aktif formu olan F Xa'ya çevirir. Pıhtılaşma süreci olmayan kanda az miktarda da olsa (0.5-8.4 ng/ml) F VII'a bulunmaktadır ve bunun mekanizması bilinmemektedir. F Xa, daha fazla F VII'nin F VIIa'ya dönüşümünü sağlayarak ekstrensek yolun aktivasyonunu hızlandırır. F Xa, gerek doku faktörünün parçası olan gerekse trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte, Ca varlığında F V'e bağlanarak "protrombin aktivitörü" özelliğini kazanır. Başlangıçta bu kompleks içindeki F V inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluştuktan sonra trombinin proteolitik etkisiyle F V aktive olur. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombin, F V üzerinden devamlı pozitif feedback ile tüm olayı hızlandırır (57).



1.2.1.3. İntrensek yol

Kanın, damar duvarındaki kollajen veya cam gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile teması, iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine yol açar: F XII ve trombositler. Trombositlerden, daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında rol oynayacak "trombosit faktör 3" (PF3) salınır. F XII ise aktif formu olan F XIIa'ya dönüşür. HMWK

(high-molecularweight-kininogen) bu aktivasyonu kolaylaştıran bir faktördür. F XIIa, F XI'in F XIa'ya dönüşümünü katalizler. F XIa, F IX'un F IXa'ya dönüşümünü sağlar. F IXa ise, F VIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte Ca varlığında F X'u F Xa'ya dönüştürür. F Xa da, aynen ekstrensek yolun son aşamasındaki gibi, trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek F V'e Ca varlığında bağlanır ve "protrombin aktivatörü" nü oluşturur. Yukarıda da anlatıldığı gibi, damar hasarından sonra pıhtılaşma ekstrensek ve intrensek yolların aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstrensek yolu başlatırken, F XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrensek yolu aktive eder (57).



1.2.1.4. Protrombinin trombine çevrilmesi

Damar hasarı sonucunda ekstrensek veya intrensek yolla oluşan "protrombin aktivatörü" ortamda yeterli Ca varlığında, protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Bunu takiben trombin, 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Buna göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör, genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bu noktadan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (57).

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki

protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombinin oluşumunu hızlandırır (57).

1.2.1.5. Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Trombin proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkiyle, her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan "fibrin monomeri" ni oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde uzun "fibrin iplikçikleri" ne polimerize olurlar (57). Bu polimerizasyonun ilk aşamasında, fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin ağını oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. "Fibrin stabilize edici faktör" (F XIII) adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden salgılanan bir madde bu işlemi sağlar. Bu faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki etmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin, aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (57).

Fibrinin yıkımı da fibrinin oluşumu kadar hemostaz için önemlidir. Hemostaz sağlandıktan sonra "fibrinoliz" yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Böylece aşırı fibrin oluşumu önlenir. Plazmin, "plazminojen aktivatörleri" tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur, fakat aktive olana kadar plazmine dönüşmez. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak tPA (doku plazminojen aktivatörü) adı verilen güçlü bir aktivatör salgılarlar ve bu madde pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır (57).

Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, F XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğer bir faktör "alfa 2 antiplazmin" plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir

(57). Aynı zamanda koagulasyon inhibitörleri de aşırı trombin oluşumunun ve trombozun (damariçi pıhtılaşma) önlenmesinde önemli role sahiptirler.

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

1. Endotelin düzgünlüğü (intrensek yol aktivasyonunu engeller)

2. Glikokaliks tabakası (pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller)

3. Trombomodulin (hem trombini bağlayarak onu ortamdan uzaklaştırır hem de protein C yolunu aktivasyonunu sağlar)

4. Fibrin iplikçikleri (trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdan uzaklaştırır)

5. Antitrombin III (trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller)

6. Heparin (Antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat arttırır. Ayrıca heparin-antitrombin III kompleksi F XIIa, XIa ve Xa'yı da ortamdan uzaklaştırır)

7. Alfa 2 makroglobulin (pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler) (57).

1.2.2. Antikoagülan proteinler

Organizmada fibrin oluşumunu sınırlayan veya oluşan fibrini imha eden mekanizmalar da mevcuttur. Plazmada bulunan antikaogülan proteinler; PC yolunda bulunanlar, TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) ve proteinaz inhibitorleridir.

Doğal antikoagulant mekanizmalar (örneğin, PC antikoagülant yolağı) aşırı trombin üretimini önlemek için amplifiye edilirler. Trombin trombomoduline bağlanır ve bu kompleks daha sonra serbest trombinden yaklasık 1000 kat daha hızlı bir şekilde PC'yi aktive eder. APC proteolitik olarak FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder, böylece koagülasyon sisteminin amplifikasyonunu bloke eder, bu süreç Protein S tarafından hızlandırılır (58) . PC antikoagülan yolağı, trombüs formasyonunun kontrolü ve düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Vitamin K bağımlı PC, doğal antikoagülant yolağın anahtar komponentidir ve kanda bir

antikoagülan serin proteaza zimojen olarak bulunur; trombin - trombomodulin kompleksi ile endotel hücrelerin yüzeyinde aktif enzime dönüştürülür. PC, trombin, endotel hücre reseptörü trombomoduline bağlandığında endotel hücrelerinin yüzeyinde verimli bir sekilde aktive edilir ve bu yolak harekete geçirilir. PC sistemi, antikoagülant etkisini FVIIIa ve FVa'nın aktivitesini düzenleyerek göstermektedir. Böylece kan koagülasyonunun kontrolünü sağlar. FVIIIa ve FVa sırayla tenaz ve prothrombinaz komplekslerindeki kofaktörlerdir. Bu iki faktor trombin formasyonunun amplifikasyonu için gereklidir ve böylece fibrin oluşumunu regüle ederler. APC, FVa ve FVIIIa'nın proteolitik degredasyonu ile koagülasyon basamaklarının sıralı aktivasyon ve amplifikasyonlarını sınırlandırır (59).

PC yolağının anahtar özelliği, trombin varlığına tepki göstermesinde yatar. Trombin konsantrasyonu arttığında trombinin çoğu ilk olarak endotel hücre yüzeyindeki olmak üzere trombomoduline bağlanır. Bu da PC'nin aktivasyonuna öncülük eder (60,61,62).

Bir diğer reseptör olan EPCR endotel hücre yüzeyinde protein C'yi bağlar, in vivo ortamda protein C aktivasyonunu yaklasık 20 kat artırır ve onu trombin - trombomodulin aktivasyon kompleksine sunar. APC, yeteneğini EPCR'ye bağlanarak muhafaza eder. Önce APC, EPCR'den bağlarını koparır, FVa ve FVIIIa'yı inaktive ettiği uygun hücre yüzeyinde protein S'yi bağlar. Böylece daha fazla trombin üretimini inhibe eder (60). Trombin üretimi sonlandığında PC inaktivasyon kompleksi hızlı bir şekilde APC üretimini sonlandırır. PC ve APC, EPCR'ye eşit afinite ile bağlanır. PC aktivasyonuna EPCR'nin katılmasıyla EPCR, APC ile yüklenecektir. EPCR'ye bağlanan APC serbest APC ile yaklaşık aynı oranda plazma proteaz inhibitorleri tarafından (alfa-1 antitripsin ve protein C inhibitor) inaktive edilebilir (61). Bu yavas aktivasyon, EPCR'ye bağlanan APC'ye hücrelere uyarı göndermesi için izin verir. APC - EPCR kompleksi vasıtasıyla proteaz aktivasyon reseptörün (PAR-1) kesimi bu şekilde bir hücre sinyal mekanizmasına dahil edilir, bu mekanizmalardan en önemlisi antiapoptotik aktivitelerle ilişkili gibi görünür (63).

Antikoagülant özelliğine ilave olarak, APC, antiinflamatuar ve antiapoptotik fonksiyonlara da sahiptir. Bu fonksiyonlar, APC, EPCR'ye ve PAR1'e bağlandığında gösterilir (64). APC nöratransmitterlerin ekspresyonunu sınırlayarak ve dokulardaki lökositlerin damar dışına sızısını baskılayarak inflamatuar cevabı azaltabilir (65). PC antikoagulant yolağı, trombozu kontrol etmede, inflamatuar cevabı sınırlandırmada, iskemi ve inflamatuar sitokinlere cevaptaki endotel hücre apoptozisini potansiyel olarak azaltmada büyük rol oynayan bir sistemdir. APC'nin antiapoptotik, antiinflamatuar ve antikoagulant

ozelliklerinin kombinasyonu, terapotik bir ajan olarak APC'yi cazip bir aday yapar (61). Şiddetli sepsis hayvan modellerinde inflamatuar sitokin yükselmesini bastırır, lökosit adezyonunu inhibe eder, lökosit kemotaksisini azaltır, endotel hücre apoptozisini azaltır, sfingozin-1-fosfat reseptörünün aktivasyonu boyunca olan ana endotel hücre bariyer fonksiyonuna yardım eder, şiddetli sepsisle bağdaştırılan kan basıncındaki azalmayı minimize eder. Bu fonksiyonların çoğu EPCR'ye bağlanmasına bağlıdır. Tüm bu yolak, kan koagulasyon prosesinin düzenlenmesi ve doğustan inflamatuar cevabın kontrolunde kritiktir (63).

s EPCR bir metalloproteazın hareketi boyunca endotelden salınır. Bu enzim, endotelin pherbol miristate asetate (PMA) stimulasyonu ya da trombin interlokin-1β'ya (IL-1β) cevapta aktive edilir (66). Klinik olarak, solubl reseptörün seviyeleri sepsisli ya da lupus erythematosuslu hastalarda artar. sEPCR Wegener granulomatosis'de otoantijen olan lökosit kaynaklı proteinaz III'e direkt olarak bağlanmayı kapsayan bir prosesdeki aktive olmuş notrofillere bağlanır (64). Proteinaz III, aktive olmuş endotele sıkı lökosit bağlantısını içeren bir lökosit integrini olan Mac-1'e (CD11b / CD18) bağlanır. EPCR, bu integrin etkileşimlerini bloke ederek, lökositlerin sıkı bağlantısını bloklayabilir (67).

PC yolağı, inflamatuar cevaplar tarafından yapılan down regülasyona çok duyarlıdır (65). EPCR ve trombomodulinin transkripsiyonu, tümör nekrozis faktor α (TNFα) ve diğer inflamatuar aracılar tarafından inhibe edilir (68).

1.2.2.1. Endotelyal Protein C Reseptörü (EPCR)

PC antikoagülant yolağı, koagülasyon ve inflamasyon arasındaki ara yüzey noktasında durur. Yolağın en son tanımlanan üyesi EPCR'dir. EPCR, koagülasyonun düzenlenmesinde, antiinflamatuar ve antiapoptotik proseslere aracılık eden PC'yi aktive etmede önemli bir rol oynar (69). EPCR, endotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunmuştur, bir tip I transmembran proteinidir. APC'nin oluşumunu hızlandıran ve inflamatuar cevabın düzenlenmesinde rol aldığı düsünülen bu reseptör, çoğunlukla büyük damar endotelinde sentezlenir (70). Trombin-trombomodulin kompleksi vasıtasıyla PC'nin aktivasyonu, PC EPCR'ye bağlandığında artar (65). PC'nin EPCR ile interaksiyonu, trombin-trombomodulin kompleksinin ilgisini arttırarak PC aktivasyonunu uyarır. Bir endotel hücre spesifik PC reseptörü olan EPCR, PC ve APC'ye benzer afinite ile bağlanabilir (71). İlk olarak geniş kan damarlarının endotelinde bulunmustur. Fakat dendritik hücreler ve lökositlerde de ifade edilir. Bu dendritik hücre ekspresyonu

doğuştan gelen bağısıklıkta önemli çıkarımlara sahip olabilir (65). EPCR üstelik doğuştan bağışıklıkta rol oynayan dendritik hücrelerde de bulunur (62). Bu dendritik hücre ekspresyonu, vasküler endotelde trombomodulin ve EPCR seviyeleri azaltıldığında inflamatuar bağırsak hastalıklarında önemli olası etkilere sahip olabilir. APC-EPCR-PAR-1 sinyali, yara iyileşmesinde kuvvetli bir rolü olan insan keratinosit proliferasyonunu arttırır. PAR-1'in APC aktivasyonu sepsis gibi inflamatuar hastalıklarda önemlidir (63).

EPCR, APC inflamatuar aktivitesine aracılık eden akciğer pnömositlerinde de gözlenmistir (64). Böylece, şiddetli inflamatuar akciğer hastalıklarında koruyucu etkilere sahip olabilir.

EPCR'nin düşük ekspresyon seviyeleri nötrofillerde de saptanmıştır. Bu reseptöre bağlanan APC ya da potansiyel olarak PC'nin nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği öne sürülür. (62). PC'nin bu inhibitor fonksiyonunu, APC ile paylaşıyor gibi görünmesi ilginçtir. Fakat, bunun nasıl gösterildiği net değildir. Çünkü EPCR'nin sitoplazmik kuyruğu son derece kısadır ve bundan dolayı, bilinen sinyal motiflerinden yoksundur.

EPCR, kalp ve akciğerdeki venler ve arterlerin endotel hücrelerinde güçlü bir şekilde, akciğer ve derideki kapillerde son derece az eksprese edilir, karaciğer ve böbreklerin küçük damar endotelindeyse hiç eksprese edilmez (72). PC antikoagülan yolağı, kan pıhtılaşma kaskadının negatif regülasyonunda kritiktir (62). EPCR de bu yolda önemli rol oynar (62). EPCR, immun cevaba katılan Major histocompatibility class 1 / CD1 protein ailesiyle homoloji gosterir (68). CD1 ailesinin varlığında, bu moleküllerin glikolipidlere bağlandığı gösterilir ve mevcut antijenler tüberkulozdaki gibi bakteriyel invazyondan vücudu korumayı kapsayan immun reaksiyonları T hücrelerine sağlar. CD1 ailesi üyeleri gibi EPCR de bir lipide sahiptir. Bu fosfolipid varlığında, EPCR, antijen sunuş oluğuna bağlanır. Bu lipid sıkı protein bağlanması için gereklidir, fakat bakteriyel mücadeleyle ilişkili immun reaksiyonlardaki rolü bilinmemektedir. Oysaki EPCR'ye bağlanan bloklanmış PC/APC, düşük dozda E.coli infuzyonuna Habes maymununun koagülan (fibrinojendeki büyük azalış ve d-dimerdeki artış) ve inflamatuar (IL-6 artışı) cevabını şiddetlendirir (62).

Bir transmembran proteini olmasına rağmen EPCR'nin solubl formu da plazmada saptanmıştır (73). sEPCR, bir metalloproteazın aracılık ettiği endotelden ektodomain salınımı ile üretilir (66). sEPCR, PC ve APC'ye yüksek afiniteyle bağlanır. Fakat, APC'ye bağlanışı APC'nin antikoagülant aktivitesine engel olmaktadır (74). sEPCR seviyesinin yükselmesi

muhtemel hastalık süreçlerinin çeşitli temellerini oluşturan geniş damarlardaki endotelin trombin aktivasyonunu yansıtır. Ama sEPCR'nin fizyolojik önemi invivo olarak çok iyi bilinmemektedir. sEPCR seviyelerinin sistemik inflamatuar bozukluklarda ve sepsisli hastalarda arttığı bulunmuştur (75). Koagülasyona aracılık eden EPCR'nin fonksiyon kaybına yol açan mekanizmalardan biri de plazmadaki sEPCR'nin artan seviyeleridir. sEPCR seviyeleri sağlıklı denekler arasında çesitlilik ve bimodal dağılım gösterir. EPCR haplotipleri sEPCR'nin artan plazma seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (75,76). sEPCR'nin azalan seviyeleri antikoagülant tedavi boyunca gözlenmiştir (77) ve ana retinal ven tıkanmasına sahip hastalarda sEPCR seviyeleri önemli bir şekilde yan retinal ven tıkanmasına sahip olanlardan ve kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (65).

sEPCR hem PC aktivasyonunu hem de APC antikoagüan aktivitesini inhibe eder. Ayrıca, yüksek sEPCR, membran üzerinde düşük EPCR seviyesine yol açabilir ve azalan PC aktivasyonuna işaret edebilir. (78). Uteroplasental iskemi, endotelyal disfonksiyon ve aktive olmuş koagülasyon ile karakterize olan şiddetli formlarında trombositopeni, görme bozuklukları ve eklampsi ile görülen preeklampside sEPCR seviyesine literatürde rastlanılmamıştır.

MATERYAL METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Şubat 2011 ile Eylül 2011 tarihleri arasında bir vaka-kontrol çalışması yürütüldü. Çalışma için üniversitenin etik kurulundan izin alındı.

Çalışmaya, çalışma tarihleri içeriside kliniğimize başvuran 18-40 yaş arası gestasyonel haftası 30 ile 36 hafta arası olan 30 'ar şiddetli ve hafif preeklampsili gebe ile kontrol grubu olarak 30 normotansif gebe alındı.

Preeklampsi tanısı konulması için kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda proteinin 300 mg/dl üzerinde saptanması esas alındı. Kan basıncı 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçülmüş, sistolik basınç Korotkof 1.oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkof 5.oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirilmiştir. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçülmüş ve kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak değerlendirilmiş, yapılan 24 saatlik idrarda 300 mg/dl üzerinde protein saptanan gebeler preeklampsi tanısı konularak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hafif ve ağır preeklampsi olgularının belirlenebilmesi için ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanılmıştır (19). Bu kriterler:

1) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması

2) 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması

3) Oligüri (≤ 400 ml/24 saat)

4) Serebral veya vizüel bozukluklar

5) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma

6) Pulmoner ödem veya siyanoz

7) Trombositopeni

8) Fetal büyüme geriliği

9) Serum kreatinin seviyesinde yükselme

10) Mikroanjiopatik hemolitik anemi

Kontrol grubu hastanede çalışma süresi içerisinde doğum yapan ve çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip normotansif gebelerden seçildi.

Kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, bağ doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı, 40 yaş üstünde olanlar ve çoğul gebelikler ve antikoagülan tedavi alan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm gebelerden spot idrar tahlili istenerek enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerden açlık venöz kan alınarak maternal sEPCR düzeyine bakılmıştır. Ayrıca hastaneye yatışta rutin olarak istenen tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tahliline ek olarak CRP, sedim, D-dimer, fibrinojen düzeyleride kaydedildi.

Hafif ve ağır preeklamptik gebeler çalışma grubu, sağlıklı gebeler de kontrol grubu olarak sınıflandırılmıştır. Hastalardan venöz kan orneği sabah saat 8-10 arasında tüm gece açlığı takiben antekübital venden alınmıştır. Kan örnekleri standart EDTA'lı tüplere 2cc alınmıştır.

Örnekler 2500 RPM'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Plazma ayrılarak -80 derecede analiz edilene kadar saklanmıştır. ELISA yöntemiyle plazmada s EPCR seviyesine bakılmıştır.

2.1. sEPCR Ölçümü

Gebelerden alınan ve -60 ^{O}C soğutucuda muhafaza edilen serum örnekleri örnek alımları tamamlandıktan sonra çıkartılarak oda ısısına getirildi. Human s EPCR ELISA Kit Catalog No: E0990 1h 96 Tests/Uscnlife isim ve katalog numaralı kit kullanılarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuarında serum örnekleri test prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Referans aralığı 7,8 ng/ml-500 ng/ml kitlerin sensitivite çalışmalarında ölçebileceği en düşük düzeyin 2.0 ng/ml olduğu saptanmışken, spesifite çalışmalarında başka olası bir madde ile herhangi bir çapraz reaksiyon göstermiyordu.

2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda verilerinin analizi, bilgisayarda Statistical Package for Social Science (SPSS, Chigago, IL) 11.5 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı.Normal dağılımı test etmek için kolmogorov-Smirnov testi, normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Soluble EPCR seviyesinin diğer parametrelerle korelasyonunu saptamak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gebelerin gruplara göre demografik özellikleri klinik parametreleri aşağıdaki tabloda görülmektedir. CRP ,ALT, Ürik asit , 24 saatlik idrarda protein düzeyi sonuçlarıyla, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri gruplar arasında farklı bulundu.

Tablo 1. Üç grubun demografik özellikleri ve klinik sonuçları

	Kontrol (n=30)	**Preeklampsi**		***P***
		Hafif (n=30)	**Şiddetli (n=30)**	
Yaş	26,1±5,4	29,5±5,2	28,9±2,2	0,5
Gravida	2	3	3	0,8
Parite	1	1	2	0,7
Aborus	0	0	1	0,3
G.hafta	34±2	33±2	33±2	0,5
Hemoglobin	12±2	12±2	13±2	0,2
WBC	10300±3100	11500±400	12300±3600	0,09
Sedim	8,5±7	14±13	16±21	0,3
CRP	9±8	16±15	21±20	0,02
Fibrinojen	500±174	456±127	406±184	0,09
AST	22±7	29±16	185±100	0,06
ALT	16±7	26±21	80±32	**0,01**
LDH	270±82	320±107	357±89	0,06
Ü.asit	4,6±1	5,8±1	7,1±1	**0,005**
T.protein	6±0,9	6±0,6	6±0,7	0,7
Albumin	4±0,5	3±0,5	3 ±0,4	0,2
BUN	9±4	8±4	11±5	0,1
Kreatin	0,9±0,5	0,8±0,6	0,9±0,7	0,1
24-h idrarda protein	151±93	676±411	2379±1030	**0,001**
Sistolik arter basıncı	110±11	142±6	168±20	**0,001**
Diastolik arter basıncı	65±11	91±5	104±11	**0,001**

CRP, kontrol grubunda şiddetli preeklempsi (p<0,008) ve hafif preeklempsi (p<0,005) grubundan daha düşük bulundu. Şiddetli preeklempsi grubu ile hafif preeklempsi grubu arasında ise CRP değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,2).

Şiddetli preeklampsi grubunda ALT düzeyi hafif preeklampsili gruptan ve kontrol grubundan yüksek saptandı (şiddetli vs h.preeklampsi p=0,018, şiddetli vs kontrol p=0,011) . Hafif preeklampsi grubu ile kontrol grubu ALT düzeyi karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p=0,8) .

Ürik asit seviyesi beklenildiği üzere gruplar arasında farklı bulundu (p=0,005). Kontrol grubunda ürik asit düzeyi hafif preeklempsi grubundan (p<0,005) ve şiddetli preeklempsi grubundan (p<0,003) düşüktü. Şiddetli preeklampsi grubunda ise ürik asit düzeyi hafif preeklamptik gruptan yüksek saptandı (p< 0,005).

Sistolik (p=0,001) ve diastolik arter kan basıncı (p=0,001) ve 24 saatlik idrarda protein seviyesi (p=0,001) gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Şiddetli preeklampsili gebelerde sistolik ve diastolik arter basıncı ve 24 saatlik idrarda protein seviyesi yüksek bulunmuştur.

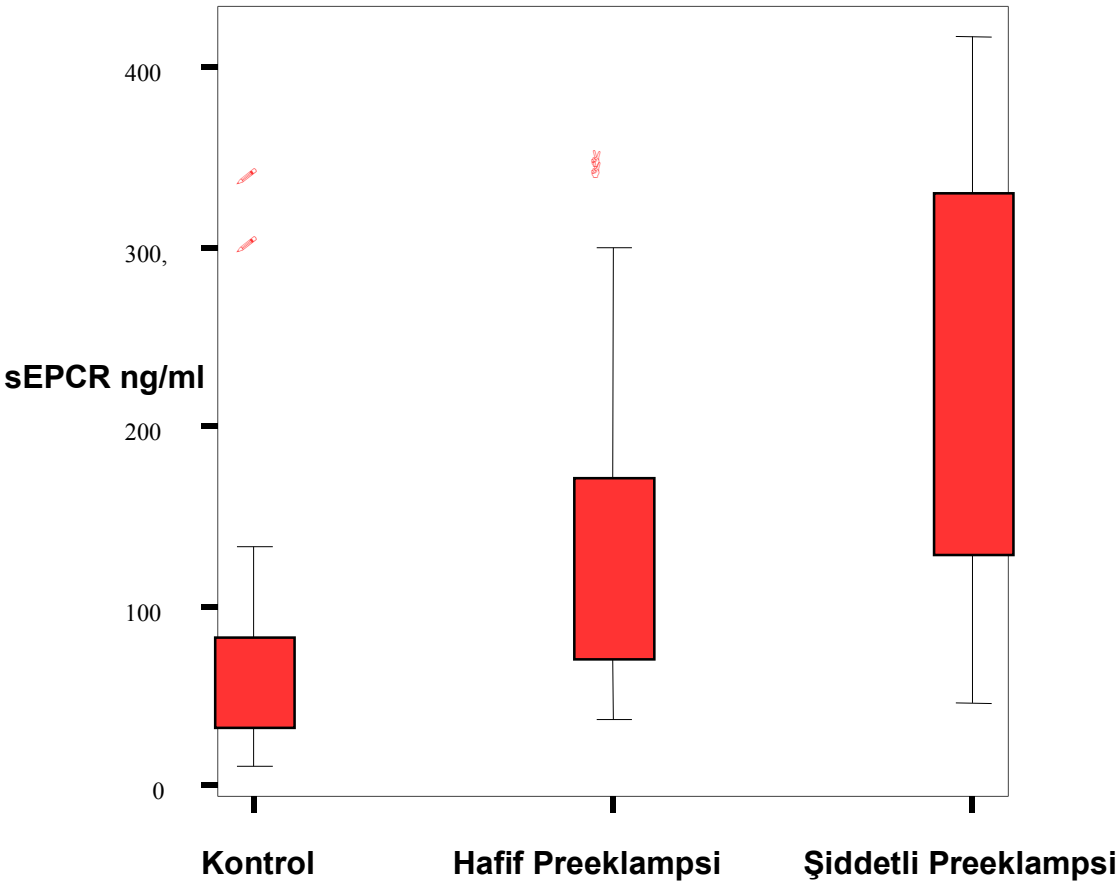
s EPCR düzeyi gruplar arasında farklı bulundu (p<0,001). (Tablo 2)

Tablo 2. Üç grubun s EPCR düzeyi

	Kontrol (n=30)	**Preeklampsi**		**P**
		Hafif (n=30)	**Şiddetli** (n=30)	
s EPCR (ng/ml)	72±72	134±85	238±107	0,001

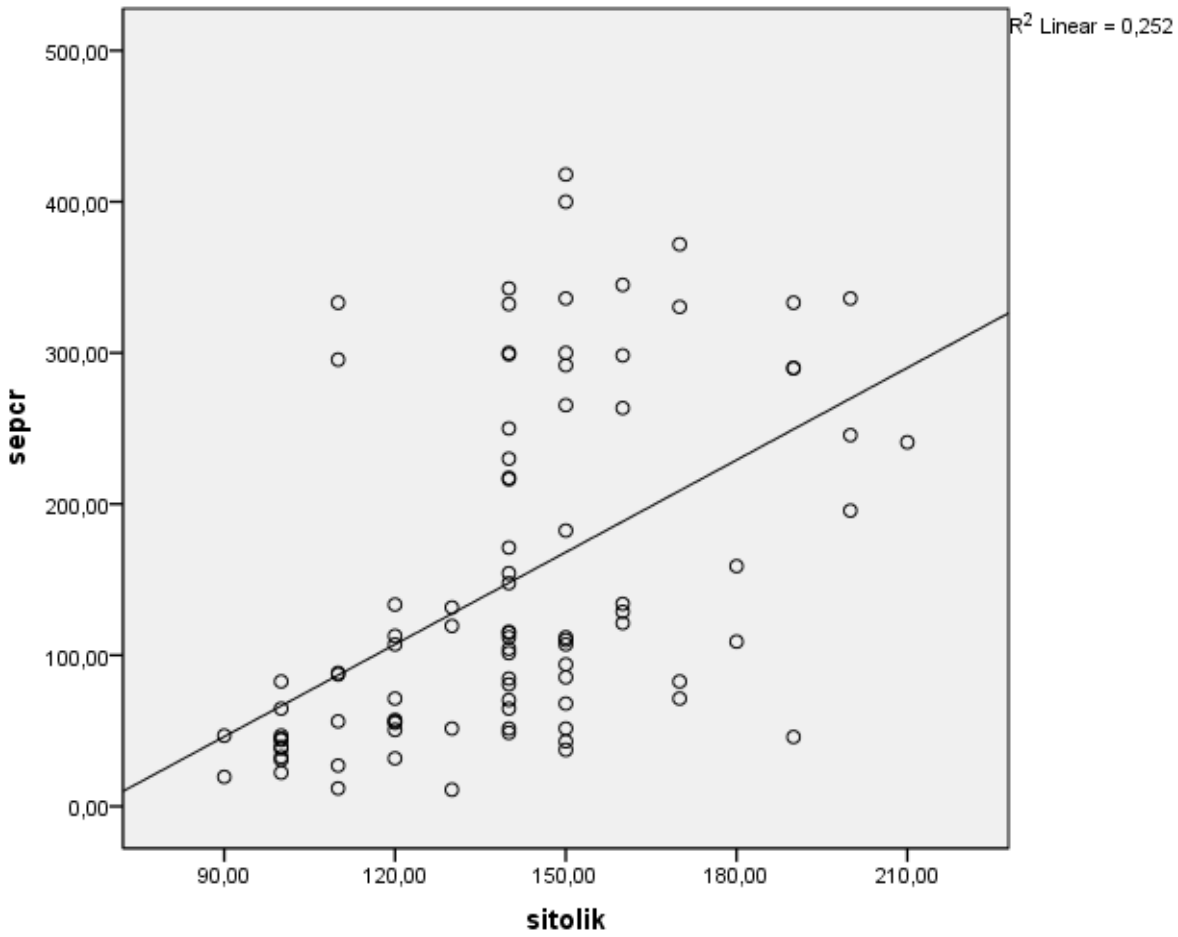
Her üç grupta da sEPCR düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p=0,001) (kontrol vs hafif preeklampsi p=0,008, kontrol vs şiddetli preeklampsi p<0,001,

şiddetli vs hafif preeklampsi p< 0,001). sEPCR düzeyi preeklampsili hastalarda kontrol grubundan yüksektir ve düzeyi hastalığın şiddeti ile artmaktadır.(Grafik 1)

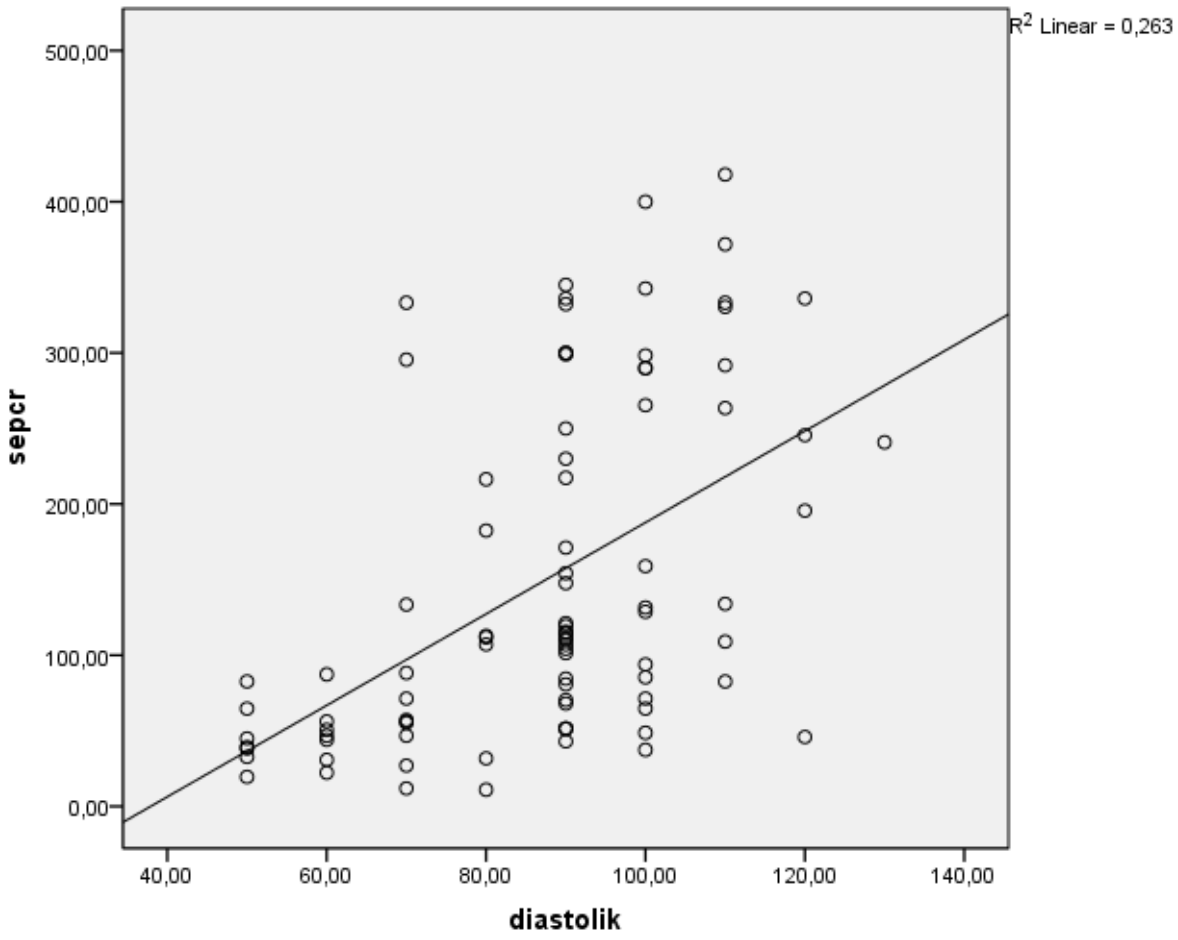


Grafik 1. Çalışma gruplarındaki sEPCR konsantrasyonları, median ve %25-75 persantil değerlerine ait saplı kutu grafikleri gösterilmiştir (p< 0,001).

Çalışılan klinik parametreler ile sEPCR seviyesi arasındaki korelasyon dağılımında sEPCR seviyesi ile sistolik (r^2=0,252 p<0,0001) ve diastolik arter basınçları (r^2=0,263 p<0,0001) arasında pozitif korelasyon bulundu. Sistolik ve diastolik kan basıncı arttıkça sEPCR seviyesi yükselmektedir (Grafik 2 ve 3).



Şekil 2. Sistolik arter basıncı arttıkça s EPCR seviyesinin artmakta olduğu saçılma grafiğinde görülmektedir. (r^2=0,252 p<0,0001)



Şekil 3. Diastolik arter basıncı arttıkça s EPCR seviyesinin artmakta olduğu saçılma grafiğinde görülmektedir. (r^2=0,263 p<0,0001)

Olgular baş ağrısı, epigastrik ağrı, görme bozukluğu, nöbet geçirme gibi preeklampsi ile ilişkili olabilecek semptomlar açısından sorgulandı. Şiddetli preeklempsi grubundaki 30 gebeden 13'ünde görme semptomları bulunmaktaydı. Vizüel semptomları olan gebelerin olmayanlara göre sEPCR seviyeleri daha yüksek saptandı (307±63 ve 121±95 sırasıyla p<0,001) .

TARTIŞMA

Preeklampsi artmış sistemik vazküler rezistans, artmış trombosit agregasyonu ve koagülasyon sistemi aktivasyonunun eşlik ettiği plasentasyona anormal cevap ile karakterize etyolojisi bilinmeyen bir multisistem hastalığıdır. Maternal ve fetal klinik manifestasyonlara yol açan patolojik durum net olarak anlaşılamamıştır.

Preeklampsi etyolojisine ilişkin teoriler temelde iki görüşü yansıtır. Vaskülaristler plasental iskemi ve reperfüzyonun oksidatif strese ve vasküler hastalığa yol açtığını savunurlar. İmmunolojistler ise preeklampsinin maternal-paternal immun adaptasyondan (fetal allograft rejeksiyonu) kaynaklandığını düşünmektedirler. Ancak her iki mekanizmada birçok ortak yola sahiptir ve muhtemelen bu teorileri ayırmak mümkün değildir.

Preeklampsi plasentasyona anormal yanıt ile oluşmaktadır. Ancak plasentanın yetersiz oluşması preeklampsinin nedeni değil, preeklampsi için güçlü bir predispozan faktördür. Zira bozuk plasenta implantasyonu yarattığı inflamatuar sinyaller ile daha çok maternal belirtilere yol açmaktadır. Şayet bozuk implantasyondan kaynaklanan plasental iskemi hastalığın etyolojik nedeni olsaydı, her zaman maternal belirtilerin yanı sıra fetusta temelde gelişme geriliği ile giden bulguların oluşmasıda beklenirdi. Ancak pratikte ağır preeklampsi bulguları gösteren kadınların bir kısmında fetus son derece iyi koşullarda bulunmaktadır.

Redman ve ark. endotel disfonksiyonun intravasküler lökositler, pıhtılaşma faktörleri ve kompleman sisteminide içine alan yaygın inflamatuar reaksiyonun bir parçası olduğunu önesürmektedirler. Artmış inflamatuar yanıt üçüncü trimester gebelerininde bir özelliğidir. Bu grup preeklampsinin klinik bulgularının artmış plasental uyarıma bağlı artmış bir maternal yanıttan ya da normal plasentaya karşı artmış bir maternal yanıttan kaynaklandığını savunmaktadırlar (87).

Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metodları bulunması gerekmektedir (5). Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarı ve trombüs oluşumu nedeniyle, son zamanlarda serbest radikalleri ve pıhtılaşmayı arttıran faktörler ile preeklampsi ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Preeklampsinin etiyolojisine yönelik yapılan çalısmalarda endotel hücre aktivasyon ya da fonksiyon bozukluğu

oluşumunun preeklampsi patogenezinde önemli rolünün olduğu kabul edilmektedir. Fakat bu endotel değişikliğin sebeplerinin ne olduğu halen tartışılmakta olan bir konudur (79).

Çalışmamızda preeklempsi etyolojisinde önemli rol üstlenen inflamatuar, prokoagülan ve apoptozisi arttıran sEPCR seviyesini araştırdık.30'ar şiddetli ve hafif preeklampsi gebe ile 30 normotansif gebenin sEPCR seviyesine baktık. Preeklampsili gebelerde sEPCR seviyesini yüksek bulduk. Ayrıca preeklampsi şiddeti ile sEPCR düzeyi artmaktadır.

sEPCR'nin iki formu bulunmaktadır. Büyük damarların endoteline tutunan EPCR doğal antikoagülan olan protein C'nin aktivasyonunu yaklaşık 20 kat arttırır. Aktive olan protein C ise proteolitik olarak FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder (58). Plazmada ölçülebilen ve çalışmamızda seviyesini araştırdığımız diğer form olan sEPCR ise APC 'yi inaktive ederek prokoagülan etki gösterir.

Antikoagülan özelliğine ilave olarak, APC, antiinflamatuar ve antiapoptotik fonksiyonlara da sahiptir. Bu fonksiyonlar, APC, EPCR'ye ve PAR1'e bağlandığında gösterilir (64). APC nöratransmitterlerin ekspresyonunu sınırlayarak ve dokulardaki lökositlerin damar dışına sızmasını baskılayarak inflamatuar cevabı azaltabilir (65). PC antikoagülan yolağı, trombozu kontrol etmede, inflamatuar cevabı sınırlandırmada, iskemi ve inflamatuar sitokinlere cevaptaki endotel hücre apoptozisini potansiyel olarak azaltmada büyük rol oynayan bir sistemdir. APC'nin antiapoptotik, antiinflamatuar ve antikoagülan özelliklerinin kombinasyonu, terapotik bir ajan olarak APC'yi cazip bir aday yapar (61). Pnömoniye sekonder şiddetli sepsis gelişen ve antibiyoterapiye cevap vermeyen 26 haftalık bir gebeye rekombinant APC (drotrecogin alfa) verilerek başarılı bir tedavi uygulanmıştır (80). APC sepsiste sitokin salınımını azaltır, lökosit azadezyonunu azaltır ve arteriyal kan basıncındaki düşmeleri minimalize eder (8). Yapılan başka bir çalışmada 4911 sepsisli hastaya rekombinant APC uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda APACHE II skoru 25 veya daha fazla olan hastalarda dikkatle kullanımı önerilmiş, şiddetli sepsis ve ölüm riski yüksek olan hastalarda kullanımı önerilmemiştir (81).

Bugünkü bilgiler ışığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu preeklampsi klinik bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir (82). sEPCR, APC 'nin antikagülan, antiinflamatuar ve antiapoptotik etkilerini nötralize ader. Yüksek sEPCR düzeyleri preeklempsideki

etyolojiden sorumlu tutulan endotel hasarını artmış prokoagülan ve artmış proinflamatuar aktiviteyi gösteren önemli bir biyokimyasal marker olabilir.

Çalışmamızda sEPCR seviyeleri her üç grupta da anlamlı derecede farklı saptanmıştır. Şiddetli preeklampsi grubunda sEPCR seviyesi hafif preeklampi ve normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksek, hafif preeklampsi grubundaki s EPCR seviyesi de normotansif gebe grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) .

Literatürde sEPCR ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanılmıştır. 145 preeklamptik ve 145 normotansif gebeyi karşılaştıran çalışmada preeklampsi ile yüksek sEPCR seviyeleri gösterilmiştir (83). Yine aynı çalışmada endotel hasarını gösteren von Willebrand faktör ve soluble trombomodulin seviyeleri ile preeklampsi şiddeti ve sEPCR seviyesi arasında pozitif korelasyon çıkmıştır (83).

Preeklampsinin diğer önemli komponenti inflamasyondur. İnflamasyonun derecesini değerlendirmek için CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve gebelerin beyaz küre sayılarına baktık. Gruplar arasında beyaz küre hücre sayıları ve eritrosit sedimentasyon hızları arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,09$, $p=0,02$), CRP değerleri birbirinden farklı bulundu ($p=0,02$). Şiddetli preeklapsili gebelerde CRP değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken ($p=0,008$), şiddetli preeklampsi grubu ile hafif preeklampsi grubu arasında ise CRP değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,02$).Çalışmamızda sEPCR ile CRP arasında korelasyon saptanmadı. Saposnik'in yaptığı çalışmada da preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre artmış CRP mevcuttu, fakat bizim çalışmamızda olduğu gibi sEPCR ile korelasyon saptanmadı (83).

Wegener's Granulomatozis hastalarında yapılan çalışmada ölçülen sEPCR seviyesinin hastalığın şiddetiyle ve endotel hasarını gösteren soluble trombomodulin ve CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($r=0,3, p<0,001$). sEPCR aktive olmuş nötrofillere proteinaz 3 üzerinden bağlanır. Aktive olmuş nötrofilleri indirek olarak gösterir. Aktif Wegener's Granulomatozis hastalarda, şiddetli sepsiste (84), sistemik lupus eritematozusta (85), göz bulguları olan Behçet hastalarında (86) sEPCR düzeyi yüksek bulunmuştur.

Preeklampsinin bilinen etyolojik bulgularından olan sistolik / diastolik basıncın ve kan ürik asit düzeyinin yükselmesi ve protein üri çalışma gruplarımızda literatüre uygun olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sEPCR ile pozitif korelasyon sistolik ve diastolik basınç arasında

bulunurken diğer klinik parametreler arasında saptanmadı. Preeklamptik gebelerin karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT ve LDH aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu bulgularımız literatür bilgileri ile uyum içindeydi.

Preeklampsinin diğer bir komponentide artmış koagülasyondur. Preeklamptik gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının patolojik incelemelerinde, bu fizyolojik değişimlerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arter trombozlarına bağlı plasental enfarktların oluştuğunu bildiren çalışmalar vardır (31). Trombofilik faktörlerle preeklampsi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. İlk kez Dekker ve ark. tarafından incelenmiştir. Dekker ve ark. erken başlangıçlı ağır preeklamptik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, APC rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikorları varlığı ile ilişkisini bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmiştir (27). Saposnik ve ark.'nın yaptığı çalışmada derin venöz tromboz saptanan hastalarda yüksek sEPCR saptamıştır (9). APC'yi inaktive ederek prokoagülan etki gösteren sEPCR gelecekte preeklampsi gelişiminden sorumlu önemli bir marker olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

1- sEPCR preeklampsi hastalarında normal gebelerden yüksektir ve serum düzeyi hastalığın şiddetine bağlı olarak istatistiksel anlamlı derecede artmaktadır.

2- sEPCR düzeyi sistolik ve diastolik kan basıncıyla pozitif korelasyon gösterir.

KAYNAKLAR

1-Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1-2.

2- Hebisch G. Hypertension and pregnancy. Schweiz Rundsch Med Prax 2003; 92: 2137-43

3- Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet 2001; 357: 209-15.

4- Tjoa M, Oudejans C, Vugt J, Blankenstein M, Wijk J. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy 2004; 23: 171-89.

5- Dekker G. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study. Clinical obstetrics and gynecology 1999; 42: 422-23.

6- Esmon, C. The protein C anticoagulant pathway. Arterioscler Thromb 1992; 12: 135-45.

7- Medina P, Navarro S. Influence of the 4600A/G and 4678G/C polymorphisms in the endothelial protein C receptor (EPCR) gene on the risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden. Thromb Haemost 2005; 94: 389-94.

8- Esmon, C. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. Semin Thromb Hemost 2006; 32: 49-60.

9- Uitte de V, Van Marion D. Haplotypes of the EPCR gene, plasma sEPCR levels and the risk of deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2004; 2: 1305-10.

10- Saposnik B, Reny L. A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. Blood 2004; 103: 1311-8.

11- Qu, D. Y. Wang. The Ser219-->Gly dimorphism of the endothelial protein C receptor contributes to the higher soluble protein levels observed in individuals with the A3 haplotype. J Thromb Haemost 2006; 4: 229-35.

12- Margarethe G. Soluble protein C receptor. 2008; 111: 3301-3302

13- Robin E. Hypertansive disorders of pregnancy, Geneva 1991; 175: 12-62

14- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. High Risk Pregnancy Management. In Williams Obstetrics. 762-808. Connecticut; McGraw- Hill 2005.

15-Evelyne R, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1410-1416

16-Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. Risk factors for maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182: 307-12.

17- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S. Risk factors for preeclampsia, abrubtio placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. N Eng J Med 1998; 339: 667-68

18- Cunning FG, Mac Donald Pc, Gant Nf, Leveno KJ, Hankins GDV, Clark SL. Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy. In Williams obstetrics. 567-609. Connecticut; the Mc Graw-Hill 2001.

19- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecol. 2002; 99: 159.

20- Hankins G, Wendel D, Cunningham F, Leveno K. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1984; 150: 506–512.

21- Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclapsia before 34 week's gestation. Am J Obstet Gynecol.2011; 205: 191-8

22- James K. Hypertension in Pregnancy. In High Risk Pregnancy Management, edited by Steer P, Weiner C, Gonik B. 639-65.1999.

23- Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol Fertil 1990; 13: 1-45

24- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Hypertensive disorders in pregnancy. In Williams Obstetrics. 795-799. Connecticut, the McGraw- Hill 2001.

25- Courtney R, William C, Baha M. Hypertensive States of Pregnancy. In Current Obstetric and Gynecology Diagnosis and Treatment. 338-339.2003

26- Cunning FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Hankins GDV, Clark SL. Maternal adaptations to pregnancy. In Williams obstetrics.191-225. Connecticut, the McGraw- Hill 2001.

27- Dekker GA, Dozlitzsch PM. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:1042-8

28- Hayashi M. Aetiology of preeclampsia and thrombophilic genetic mutations. Clin Sci. 2003; 105: 269-71

29- Singh J, Ahmed A, Girardi G. Role of complement C1q in the onset of preeclampsia. Hypertension.2011; 58: 716-24

30- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. Diseases and abnormalities of the placenta. In Williams Obstetrics. 741-755. Connecticut, Appleton & Lange, 1997.

31- Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. Obstet Gynecol 2000; 96: 45-9

32- Moutquin JW, Rainville C. A prospektive study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 191

33- Simmons LA, Hennessy A, Gillin AG, Jeremy RW. Uteroplacental blood flow and plasental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. BJOG 2000; 107: 678-85

34- Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia. Clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol 1990; 59: 153

35- Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. J Obstet Gynaecol 2002; 24: 628-32

36- Çiçek M.N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Gebelikte Hipertansiyon, preeklampsi-eklampsi. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 451-65 2006.

37- Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2001; 36: 734-7

38- Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2001; 20: 79-87

39- Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1999; 66: 245-50

40- Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 27

41- Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. BJOG 2002; 109: 297-301

42- Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 915-20

43- Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 675-80

44- Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 37-45

45- Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. Gynecol Endocrinol 2002;16: 365-72.

46- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 80: 540-3.

47- Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S. Role of leptin in pregnancy—a review. Placenta 2002; 23: 80-6.

48- Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. Gynecol Endocrinol. 2004; 19: 160-5.

49- Raykovic A, Catalano PM, Makinov MR: Elevated homocysteine levels with preeklampsia. Obstet gynecol 1997; 90: 168-71.

50- Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt- Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. Arch Gynecol Obstet 2005; 271: 46-52.

51- Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31: 9-11.

52- Madazlı R, Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsi yönetimi. Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları. 73-79. 2005.

53- Lockit G. Clinical biochemistry of pregnancy. Crit Rev Clin Lab Sci 1997; 34: 67

54- Hytten F, Lind T. Volume and composition of the blood. In Diagnostic Indices in Pregnancy, edited by Hytten FE, Lind T.36-48 1973.

55- Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010; 37: 239-253.

56- Hallak DK, Weiner CP, Gonik B. Hypertension in pregnancy. In High Risk Pregnancy Menagement Options. 772-797. 2006.

57- Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Bibai BM: Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 137.

58- Balazs B, Attila J, Charles T, Richard C. Endothelial protein C receptor (CD201) explicitly identifies hematopoietic stem cells in murine bone marrow. Blood 2006: 107: 2317–2321.

59- Manel G, Maria Dolores L, Jorge E, Miguel M, Delia Z, Francesc A, Carlos D,Pilar N.Tissue plasminogen activator mediates amyloid-induced neurotoxicity via Erk1/2 activation EMBO J. 2005; 24: 1706–1716.

60- Esmon, C. T. The protein C pathway. Chest 2003;124: 26-32.

61- Esmon, C. T. Interactions between the innate immune and blood coagulationsystems. Trends Immunol 2004;25: 536-42.

62- Esmon, C. T. Structure and functions of the endothelial cell protein C receptor. Crit Care Med 2004;32: 298-301.

63- Riewald M, Petrovan R. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. Science 2002, 296: 1880-2.

64- Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med 2005;257: 209-23.

65- Yalcindag F. Soluble endothelial protein C receptor levelsin Behcet patients with and without ocular involvement. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246: 1603-1608

66- Xu, J, D. Qu. Metalloproteolytic release of endothelial cell protein Creceptor. J Biol Chem 2000;275: 6038-44.

67- Esmon C. Owen G. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. Proc Natl Acad Sci 1981; 78: 2249-52.

68- Fukudome K. Esmon C. Identification, cloning, and regulation of a novelendothelial cell protein C/activated protein C receptor. J Biol Chem 1994;269:486-91.

69- Qu, D, Y. Wang. The Ser219-->Gly dimorphism of the endothelial proteinC receptor contributes to the higher soluble protein levels observed in individuals with theA3 haplotype. J Thromb Haemost 2006; 4: 229-35.

70- Zecchina G. Epcr 23 bp insertion in a patient with severeprogressive arterial disease: a dominant loss of function mutant in conditions of increased APC request? Br J Haematol 2002; 119: 881-2.

71- Taylor F. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. Blood 2001;97: 1685-8.

72- Ye, X. K. Fukudome. The endothelial cell protein C receptor (EPCR) functions as a primary receptor for protein C activation on endothelial cells in arteries, veins, and capillaries. Biochem Biophys Res Commun 1999; 259: 671-7.

73- Kurosawa S. Identification of functional endothelial protein C receptor in human plasma. J Clin Invest 1997; 100: 411-8.

74- Liaw P. Neuenschwander F. Mechanisms by which soluble endothelial cell protein C receptor modulates protein C and activated protein C function. J Biol Chem 2000; 275: 5447-52.

75- Ulu A. Gunal D. EPCR gene A3 haplotype and elevated soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) levels in Turkish pediatric stroke patients. Thromb Res 2007; 120: 47-52.

76- Saposnik B. A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. Blood 2004; 103: 1311-8.

77- Stearns-Kurosawa, Swindle D. Plasma levels of endothelial protein Creceptor respond to anticoagulant treatment. Blood 2002; 99: 526-30.

78- Uitte de Willige S. Van Marion V. Haplotypes of the EPCR gene, plasma sEPCR levels and the risk of deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2004; 2: 1305-10.

79- Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin Repod Endocrinol 1998; 16: 5-8.

80- Gupta R, Strickland KM, Mertz HL. Successful treatment of severe sepsis with recombinant activated protein C during the third trimester of pregnancy .Obstet Gynecol. 2011; 118: 492-4.

81- Martí-Carvajal A, Salanti G. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18: 4388

82- Redman CW. Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29: 518-522.

83- Galligan L. Powell C. The G7763C endothelial protein C receptor (EPCR) gene mutation: prevalence and association with DVT in the Irish population. Thromb Haemost 2002;88: 163-5.

84- Guitton C, Gérard N, Sébille V, Bretonnière C, Zambon O, Villers D, Charreau B. Early rise in circulating endothelial protein C receptor correlates with poor outcome in severe sepsis. Intensive Care Med. 2011; 37: 950-6.

85- Sesin CA, Yin X, Esmon CT, Buyon JP, Clancy RM .Shedding of endothelial protein C receptor contributes to vasculopathy and renal injury in lupus: in vivo and in vitro evidence. Kidney Int. 2005; 68: 110-20.

86- Yalçindağ FN, Batioğlu F, Ozdemir O, Cansizoğlu E, Eğin Y, Akar N. Soluble endothelial protein C receptor levels in Behçet patients with and without ocular involvement Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008; 246: 1603-8.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SOLUBLE ENDOTELİAL C RESEPTÖR SEVİYESİNİN PREEKLAMPSİ GELİŞEN GEBELERDEKİ SEVİYESİ
Dr. İbrahim KARACA

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 08.01.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 09.02.2012
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 09.02.2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Jüri üyesi : Prof. Dr. Metin İNGEÇ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Jüri üyesi : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Prof. Dr. Yakup KUMTEPE
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

ŞUBAT 2012
ERZURUM