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

PREEKLAMPTİK GEBELERDE ISI ŞOK PROTEİN 70 (HEAT SHOCK PROTEIN 70) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Alparslan PULUR

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **III**
TEŞEKKÜR ..... **IV**
KISALTMALAR ..... **V**
TABLOLAR ..... **VII**
ŞEKİLLER ..... **VIII**
ÖZET ..... **IX**
SUMMARY ..... **X**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Gebelik ve Hipertansiyon 3
2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon 3
2.1.2. Kronik hipertansiyon 4
2.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi 4
2.1.4. Preeklampsi 4
2.1.4.1. Preeklampsinin patofizyolojisi 6
2.1.4.1.1. Artmış vazopressör yanıt 7
2.1.4.1.2. Prostoglandinler 7
2.1.4.1.3. Nitrik oksit 7
2.1.4.1.4. Endotelin 8
2.1.4.1.5. Vasküler endotelyal büyüme faktörü 8
2.1.4.1.6. Genetik faktörler 8
2.1.4.1.7. İmmünolojik faktörler 9
2.1.4.1.8. Endotelyal hücre aktivasyonu 10
2.1.4.1.9. İnflamatuar faktörler 11
2.1.4.1.10. Oksidatif stres 11
2.1.4.2. Preeklampsi sınıflaması 14
2.1.4.3. Preeklampsinin Komplikasyonları 17
2.1.4.4. Preeklampsinin yönetimi 19
2.1.4.4.1. Temel prensipler 19
2.1.4.4.2. Hafif preeklampside yönetim 20

2.1.4.4.3. Şiddetli preeklampside yönetim 21
2.1.4.4.4. Preeklampsiyi önceden tahmin etme 22
2.1.4.4.5. Preeklampsiyi önleme 24
2.1.5. Eklampsi 25
2.2. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Proteın) 26
2.2.1. Isı şok proteinlerinin tanımı 26
2.2.2. Isı Şok protein ailesi ve fonksiyonları 26
2.2.2.1. Şaperon fonksiyonu 28
2.2.2.2. Termotolerans 28
2.2.2.3. Protein indirgenmesi 29
2.2.2.4. Anti-apopitotik etki 29
2.2.2.5. Isı şok proteinleri ve immünite 29
2.2.2.6. Hücresel stres cevabı 30
2.2.3. Gebelik ve HSP70 31
3. MATERYAL VE METOD 33
3.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri 33
3.2. Ağır Preeklampsi Kriterleri (25) 33
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 34
3.4. Serum HSP70 Ölçümü 35
3.5. İstatistiksel Analiz 35
4. BULGULAR 36
4.1. Hastaların Özellikleri 36
4.2. Rutin laboratuar tetkik sonuçları 38
4.3. HSP70 Konsantrasyonları 39
4.4. Korelasyon Analizi Sonuçları 41
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 49
7. KAYNAKLAR 50

ONAY

"**Preeklamptik Gebelerde Isı Şok Protein 70 (Heat Shock Protein 70) Düzeylerinin İncelenmesi** " isimli çalışmamız Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu'nun 06.10.2010 tarih ve 266 sayılı kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 11.11.2010 tarih ve 1642 sayılı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na 25.11.2010 tarih ve 355 sayılı başvurumuz ve Etik Kurulun 14.01.2011 tarih ve 1 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görülmüştür ve tarafımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle büyük yardımını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ'ye,

Mesleki bilgi ve becerilerimi kazanmamda büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Yakup KUMTEPE'ye, Prof. Dr. Metin İNGEÇ'e, Doç. Dr. Ragıp ATAKANAL'a,

Tezin laboratuar bölümündeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a,

Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, personel ve hemşirelere,

Eşime ve aileme teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Alparslan PULUR

KISALTMALAR

HSP : Isı şok proteini

HSP70 : 70kDa molekül ağırlığındaki ısı şok proteini

HSF : Isı şok faktör

HSE : Isı şok elementi

NO : Nitrik Oksit

VEGF : Vasküler endotelyal growth faktör

TXA2 : Tromboksan A_2

PGI2 : Prostasiklin (prostaglandin I_2)

NK : Natural Killer hücre

TNF : Tümör nekroz faktör

IL : İnterlökin

IFN : İnterferon

ICAM : İnterselüler adezyon molekülü

Th : T-helper lenfosit

NADPH : Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

ATP : Adenozin trifosfat

ADP : Adenozin difosfat

DNA : Deoksiribonükleik asit

RNA : Ribonükleik asit

mRNA : Messenger RNA

SOD : Süperoksit dismutaz

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanine aminotransferaz

LDH : Laktat dehidrogenaz

DİK : Dissemine intravasküler koagülasyon

HELLP : Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets

ARDS : Adult respiratuar distress sendromu

TTP : Trombotik trombositopenik purpura

İUGR : İntrauterin gelişme geriliği

İUEF : İntrauterin ex fetüs

GFR **:** Glomerüler filtrasyon oranı

DTR **:** Derin tendon refleksi

TLR **:** Tool like reseptör

ELISA **:** Enzyme linked immunosorbant assay

CI **:** Confidence interval

GA **:** güven aralığı

sd **:** standart sapma

TABLOLAR

Tablo 1. Preeklampsi risk faktörleri 6
Tablo 2. Preeklampsinin fetal komplikasyonları 17
Tablo 3. Preeklampsinin maternal komplikasyonları..... 18
Tablo 4. Çalışma gruplarındaki klinik karakteristikler 37
Tablo 5. Çalışma gruplarındaki kan basıncı ve idrar protein değerleri..... 38
Tablo 6. Çalışma gruplarındaki rutin laboratuar tetkik sonuçları ve karşılaştırmaları .. 39
Tablo 7. Çalışma gruplarında HSP70 konsantrasyonları ve karşılaştırmaları 40
Tablo 8. Şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 değerlerinin hafif preeklamptik hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırılması 41
Tablo 9. Serum HSP70 konsantrasyonlarının kan basıncı değerleri ve 24 saatlik idrarda protein değerleri ile korelasyon analizleri sonuçları 41

ŞEKİLLER

Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisi 10
Şekil 2. Çalışma gruplarındaki serum HSP70 konsantrasyonları, median ve %25-75 persantil değerlerine ait saplı kutu grafikleri 40
Şekil 3. HSP70 konsantrasyonları ve sistolik kan basıncı değerleri saçılma grafiği..... 42
Şekil 4. HSP70 konsantrasyonları ve diastolik kan basıncı değerleri saçılma grafiği ... 42
Şekil 5. HSP70 konsantrasyonları ve 24 saatlik idrarda protein değerleri saçılma grafiği 43

ÖZET

AMAÇ: Preeklampsi patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup kısmen endotel hücre aktivasyonu ve hasarının sebep olduğu endotelial fonksiyonlardaki değişiklikler; buna bağlı inflamatuar olaylar ve oksidatif stres ile açıklanabilir. Isı şok protein 70 (HSP70) vücutta inflamatuar olaylarda ve hücrelerin strese karşı korunmasında etkili bir moleküldür. Bu çalışmada hafif preeklamptik hastalar, şiddetli preeklamptik hastalar ve normotansif gebelerden seçilmiş kontrol grubunda, serum HSP70 konsantrasyonlarının farklı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-45 yaş arası, 20. gestasyonel haftanın üzerindeki monofetüs gebeliğe sahip 30 hafif preeklamptik, 30 şiddetli preeklamptik hasta ile kontrol amaçlı seçilen poliklinikte takip edilmekte olan 30 normotansif sağlıklı gebe, randomize prospektif olarak incelendi. Serum HSP70 konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçüldü.

BULGULAR: Çalışma sonuçları incelendiğinde; hafif preeklamptik hastaların HSP70 değerleri: 0,634ng/ml ± 0,30; şiddetli preeklamptik hastalarda 0,881ng/ml ± 0,37; kontrol grubunda ise 0,619ng/ml ± 0,27 olarak saptandı. Şiddetli preeklamptik grubun değerlerinde hafif preeklamptik gruba göre anlamlı yükseklik mevcuttu *(p=0.01; GA:0,0467–0,4483),* şiddetli preeklamptiklerin kontrol grubu ile kıyaslanmasında da yine yüksek değerler tesbit edildi *(p=0.006; GA:0,0612–0,4628).* Korelasyon analizlerinde ise HSP70 düzeyleri ile sistolik kan basıncı *(r= 0,325; p=0.002)*; diastolik kan basıncı *(r= 0,273; p=0.009)* ve 24 saatlik idrarda protein *(r= 0,291; p=0.005)* düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyonlar tesbit edildi.

SONUÇ: Çalışmamız sonucunda şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 düzeylerinin hafif preeklamptik hastalara göre ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Preeklampsi ve komplikasyonlarını öngörme konusunda HSP70 önemli bir gösterge olabilir, ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: gebelik, preeklampsi, ısı şok protein70, HSP 70

SUMMARY

OBJECTIVE: Pathophysiology of preeclampsia is still unclear, but part of it may be explained by the endothelial changes associated with inflammatory process and oxidative stress caused by endothelial activation and damage. Heat shock protein 70 (HSP70) is an effective molecule in inflamatory events and the protection of human cell against stress. The aim of this study was to evaluate the serum levels of heat shock protein 70 (HSP70) in the patients with mild preeclampsia, severe preeclampsia in comparison to normotensive pregnant controls.

STUDY DESIGN: In this randomize prospective study, we enrolled 30 mild preeclamptic patients, 30 severe preeclamptic patients in comparison to 30 normotensive healty pregnant controls, all with monofetus, over 20th week of the gestation and between the ages of 18-45 years, in Obstetry and Gynecology Clinic, Atatürk University Hospital. Serum HSP70 concentrations were measured by standard ELISA techniques.

RESULTS: The mean ± sd values of serum HSP70 with mild preeclamptic patients were 0,634ng/ml ± 0,30; with severe preeclamptic patients were 0,881ng/ml ± 0,37 and with normotensive controls were 0,619ng/ml ± 0,27. Severe preeclamptic patients had statistically signifficant higher concentrations of serum HSP70 when compared with mild preeclamptic patients *(p=0.01; CI:0,0467–0,4483),* and also had higher concentrations compared with the controls *(p=0.006; CI:0,0612–0,4628).* We found HSP70 concentrations positively correlated with systolic blood pressure *(r= 0,325; p=0.002)*; diastolic blood pressure *(r= 0,273; p=0.009)* and daily urinary protein *(r= 0,291; p=0.005)* levels.

CONCLUSION: Our study revealed higher serum concentrations of HSP70 in patients with severe preeclampsia when compared those with mild preeclamptics and those with controls. To predict preeclampsia and its complications HSP70 may be an important marker but more comprehensive further studies are needed.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, heat shock protein 70.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi yalnız insanlarda görülen, fetüs ve gebeler üzerinde olumsuz sonuçlar doğuran gebeliğin ciddi bir hipertansif bozukluğudur. Tüm gebeliklerin %7-10 unda görülür (1). Halen, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde maternal ve fetal mortalite ve morbitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır.

Etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamakla beraber çeşitli teoriler oluşturulmuştur. Endotelyal disfonksiyon, trofoblastik invazyon, inflamatuar olaylar, oksidatif stres, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi bozuklukları bunlar arasında yer almaktadır. Multisistemik bir bozukluk olup artmış vasküler drenç, koaglüsyon sistemi aktivitesinde artış, artmış platelet agregasyonu, endotelyal disfonksiyon ile plasentaya karşı anormal vasküler cevap oluşur (2). Yaygın vazospasm, plasental hipoperfüzyon bunlara sekonder uteroplasental yetmezlik ve sonuç olarak intrauterin büyüme geriliği, fetal hipoksi, plasenta dekolmanı gibi ciddi fetal komplikasyonlar gelişebilir. Hipertansiyon, protein kaybı, artmış vasküler drenç ve koagülasyon sistem dengesizliğine bağlı intrakranial kanama, renal yetmezlik, karaciğer hasarı, ölüm gibi ağır maternal komplikasyonlar gelişebilir. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamadığından henüz etkili bir primer korunma yolu mümkün görülmemektedir. Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi arttıran preeklampsinin öngörülebilmesi ve önlenebilmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir.

Isı Şok Proteini 70 (HSP70) organizmada stres durumunda ekspresyonu artan, aslen hücre içi protein olmalarına rağmen hücre dışına da ekspresse edilebilen moleküllerdir (3). Hücre koruyucu fonksiyonları olduğu bilinmektedir ve gebe olmayan, sağlıklı bireylerde de periferal olaşımda HSP70 saptanmıştır (4). Periferal ve renal vasküler hastalıkta (5), egzersiz ile (6), akut enfeksiyonda (7), konjestif kalp yetmezliğinde (8), septik şokta (9), cerrahi sonrası (10) ve myokard enfaktüsünde (11) periferal dolaşımdaki HSP70 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Bununla beraber periferal dolaşımdaki HSP70 ‘in sağlıklı gebelerde, gebe olmayan sağlıklı kişilere göre, anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (12).

Preeklampsinin patogenezinde plasental iskemi, oksidatif stres, maternal sistemik inflamatuar yanıt ve hemodinamik stresin yer aldığı düşünülmektedir. Bu

çalışmada normal sağlıklı gebeler ile hafif ve şiddetli preeklamptik hastalar arasındaki HSP70 düzeyleri karşılaştırılıp, hastalığı öngörme ve preeklampsinin şiddeti ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelik ve Hipertansiyon

Gebeliklerin yaklaşık %12-22'sinde hipertansif hastalık görülmektedir (13). Gebelikte hipertansiyon, en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olmasıdır(nedim çiçeğe bak) (14). Gebelikte hipertansiyon saptanması durumunda bunun gebelikten önce de mevcut olan bir durum veya gebeliğin indüklediği bir hipertansiyon oluşu şeklinde ayrımı önemlidir. Bu iki durumun maternal ve fetal prognozları, yönetim ve tedavileri farklıdır. Her ikisini birbirinden ayırmak kolay değildir ve gebelikte hipertansiyonu sınıflandırma konusunda karışıklıklar yaşanmaktadır. Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 gebelerde görülen hipertansiyonu 5 grup şeklinde sınıflandırmıştır (26):

1) Gestasyonel Hipertansiyon
2) Kronik Hipertansiyon
3) Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
4) Preeklampsi
5) Eklampsi

2.1.1. 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. Yani bu tanı ancak postpartum dönemde kesinleşir (16). Görülme sıklığı nuliparlarda %6-17, multiparlarda %2-4 tür. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsiye dönüşebilir. 30. gebelik haftası öncesinde gestasyonel hipertansiyon gelişen gebeler takip edildiklerinde %50 sinde preeklampsi geliştiği görülmüştür (17). Epigastrik hassasiyet, başağrısı, trombositopeni gibi bulgular prreklampsi gelişme riskine işaret eder (18). Eklamptik nöbetlerin %10 kadarının henüz belirgin proteinüri görülmeden olduğu gösterilmiştir (19). Bu nedenle epigastrik hassasiyet, başağrısı, trombositopeni bulguları ve kan basıncındaki yükselişler dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

2.1.2. Kronik hipertansiyon

Etyolojisi multifaktöriyeldir. Aile hikayesi kronik hipertansiyon için belirgin risk faktörüdür. Büyük bir kısmı esansiyel hipertansiyondur. 30 yaş üstü, multigravid, obez ve ek sorunları olanlarda (diyabet, böbrek hastalığı gibi) sık görülür (16).

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

3- Postpartum 6. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (18).

Gebelikte kronik hipertansiyonu olan hastalarda süperempoze preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal gelişme geriliği ve prematurite riski artmıştır (21). Kronik hipertansiyona bağlı kardiyak disfonksiyon, hipertansif ensefalopati, renal parankimal hastalık ve hipertansif retinopati gelişebilir.

2.1.3. 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 ciddi bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin %25' den fazlasında süperempoze preeklampsi görülür (23). Saf preeklampsiye göre daha erken dönemde ortaya çıkar. Ayrıca bu hastalarda plasenta dekolmanı ve intrauterin gelişme geriliği riski de belirgin olarak artmıştır (23). Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi daha ağır seyreder (18).

2.1.4. Preeklampsi

Preeklampsi yalnızca insanlarda görülen, gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma bağlı olarak azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir hastalıktır. Genel popülasyonda insidansı %6-7, primigravidlerede %10-14, multiparlarda %5,7-7,3 oranında görülür. Daha önce preeklampsi geçirenlerde insidansı %18 dir (24). Nulliparite, 35 yaşından büyük olmak, obezite, çoğul gebelik, gebelik öncesi diyabet öyküsü, kronik hipertansiyon, renal hastalık, antifosfolipid antikor sendromu, vasküler

ve konnektif doku hastalığı, daha önceki gebelikte preeklampsi geçirmek, Afrika-Amerika ırkından olmak preeklampsi için risk faktörüdür (16).

Preeklampsi tanı kriterleri

- 20. gebelik haftasından sonra, daha önceki kan basıncı ölçümleri normal olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi

- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı (25).

Gestasyonel trofoblastik hastalık, çoğul gebelik, hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir.

Kan basıncındaki günlük değişimler, ikinci ve erken üçüncü trimesterde kan basıncının düşmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlışlıkla preeklamptik olarak değerlendirilmesine yol açabilir (16). Kan basıncıyla ilgili sistolik kan basıncında 30 mmHg, Diastolik kan basıncında 15 mmHg artış hipertansiyon kriteri olmaktan çıkmıştır. Ancak yine de bu hastalıklara tansiyon takibi yapılmalıdır (26).

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. 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 (26).

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 (28). Dipstik ile ölçülen 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 (28). Chesley (1985), proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu ve yokluğunda preeklampsi tanısının sorgulanması gerektiğini vurgulamıştır (16). Bununla beraber eklamptik nöbetlerin %10 kadarının henüz belirgin proteinüri görülmeden olduğu da gösterilmiştir (19). Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısı; hipertansiyona

başağrısı, görme bulanıklığı, bulantı-kusmayla beraber sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede ağrı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesiyle konulabilir. Preeklampside, zaman zaman renal damarlarda spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişken miktarlarda protein bulunabilir. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vajinal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonundan etkilenebilir. Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üzerinde olması, pH'nın 8 üzerinde olması, egzersiz ve postür, proteinüri miktarını değiştirebilir (31).

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller damar geçirgenliğinin artmasıyla oluşur. Preeklamptik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem gelişir. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin gebelerde %80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur (33). Ödem, birçok normal gebe kadında da görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır (16).

Tablo 1. Preeklampsi risk faktörleri (25).

1- Önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
2- Nulliparite
3- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
4- Çoğul gebelik
5- Kronik hipertansiyon
6- Kronik renal hastalık
7- Genetik (anne ve/veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü varsa risk artar.)
8- Diabetes mellitus
9- Antifosfolipid sendromu
10- Non-immün hidrops fetalis
11- Gestasyonel trofoblastik hastalık

2.1.4.1. Preeklampsinin patofizyolojisi

Preeklampsinin etyolojisi bilinmemektedir. Preeklampside trofoblast invazyonunun tam olmadığı görülmektedir (88). Bunun ötesinde hipertansiyonun

şiddetinin trofoblast invazyonunun derecesiyle korele olduğu düşünülmektedir (29). Bu nedenle araştırmalar plasenta üzerine yoğunlaşmıştır.

Patofizyolojisinin temeli vasospasma dayanır (36). Artmış vasopressör yanıt, prostoglandinler, nitrik oksit(NO), endotelin, vasküler endotelyal growth faktör(VEGF), genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuar faktörler ve endotel hücre aktivasyonuyla endotel hasarı ve vazospasm arasında yakın ilişki saptanmıştır.

2.1.4.1.1. Artmış vazopressör yanıt

Normal gebelerde vasopressörlere yanıtta duyarsızlaşma vardır (37). Erken preeklampsili gebelerde ise vasopressörlere karşı artmış vasküler reaktivite saptanmıştır(38, 39). Gebeliğin indüklediği hipertansiyon başlamadan önce anjiotensin II ye karşı artmış vasküler duyarlılık olduğu gösterilmiştir (40). Preeklamptik gebelerde anjiotensin II düzeyi, normal gebelerdekinden düşüktür fakat anjiotensin II, renin ve aldosterona artmış yanıt görülür (41).

2.1.4.1.2. Prostoglandinler

Gebelikte vasopressör ajanlara azalan yanıtın, prostoglandin ve benzeri maddeler aracılığıyla sağlandığı düşünülmektedir (42). Fakat bunu tam olarak nasıl sağladıkları bilinmemektedir. Preeklampside prostasiklin ve prostoglandin E2 düzeylerinin normal gebelere göre daha düşük olduğu, trombaksan A2 düzeyinin ise anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (16). Normal gebeliklerde var olan tromboksan A2(TXA2) / prostosiklin(PGI2) dengesi bozulmuştur. PGI2 güçlü bir vasodilatör ve platelet agregasyon inhibitörüdür. TXA2 ise güçlü bir vasopressör ve trombosit aktivatörüdür. Endotel hasarı sonucu TXA2 artar, PGI2 azalır (44). Bu durumda TXA2/PGI2 dengesi bozulur. Buna bağlı uteroplasental kan akımının azalabileceği, spiral arterlerde tromboz oluşumuna ve plasental infaktlara neden olabileceği düşünülmektedir (45).

2.1.4.1.3. Nitrik oksit

Güçlü bir vasodilatördür. Endotel hücrelerince sentezlenir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etyolojisinde endotel kaynaklı nitrik oksit yokluğu veya azlığının rol aldığı düşünülmüştür (46). Gestasyonel hipertansiyon gelişen gebelerden

elde edilen umblikal kan örneklerinde nitrik oksit düzeylerinin belirgin düşük olduğu gösterilmiştir (47). Düşük nitrik oksit konsantrasyonlarının bazı gebe hayvanlarda preeklampsi benzeri tabloya neden olduğu belirtilmiştir (48).

2.1.4.1.4. Endotelin

Damar düz kaslarındaki endotelden sentezlenen, polipeptit yapıda, parakrin ve otokrin etkili, bilinen en potent vasokonstriktör maddedir. Preeklamptik ve eklamptik hastalarda, normal gebelerden daha yüksek düzeyde olduğunu gösteren çalışmalar vardır (50). Preeklamptik hastaların idrarında endotelin 1 seviyelerinde artış saptanmıştır (51).

2.1.4.1.5. Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Glikoprotein yapıdadır. Endotel hücrelerini ve anjiogenezi uyarır. Uteroplasental vasküler drencin arttığı saptanmış ve plasental hipoperfüzyon söz konusu olan preeklampside VEGF düzeyinin arttığı izlenmiştir. Bunun uteroplasental kan akımını artırıcı kompansatuar yanıt olduğu düşünülmüştür (52).

2.1.4.1.6. Genetik faktörler

Genetik predispoziyon preeklampsi patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin genetik yatkınlığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Preeklampsili hastaların annesi, kız kardeşi, kızı ve torunlarında preeklampsinin arttığı tespit edilmiştir (53,54,55). İkizler incelendiğinde; monozigot ikizlerin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı, dizigotik ikizlerden daha yüksek olarak saptanmıştır (56). Anjiotensin geni T235 varyantını taşıyan kadınlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişiminin daha sık olduğu görülmüştür (30). Bu gen için homozigot varyant olan gebelerin plasentasında, spiral arterlerin yeniden yapılanma sürecini, normal gebelerdeki gibi başarılı gerçekleştiremedikleri gösterilmiş ve bunun preeklampsi gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür (57). Fetal genotipin, annedeki preeklampsiyle ilişkisini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Kromozomal anomalili bebek taşıyan annelerde preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir (59). Preeklamptik anneden doğmuş erkeklerin, kız çocuklarında preeklampsi sıklığı yüksek bulunmuştur (58). Eski eşinde preeklampsi olan erkeklerin yeni eşinde de preeklampsi olma riskinin,

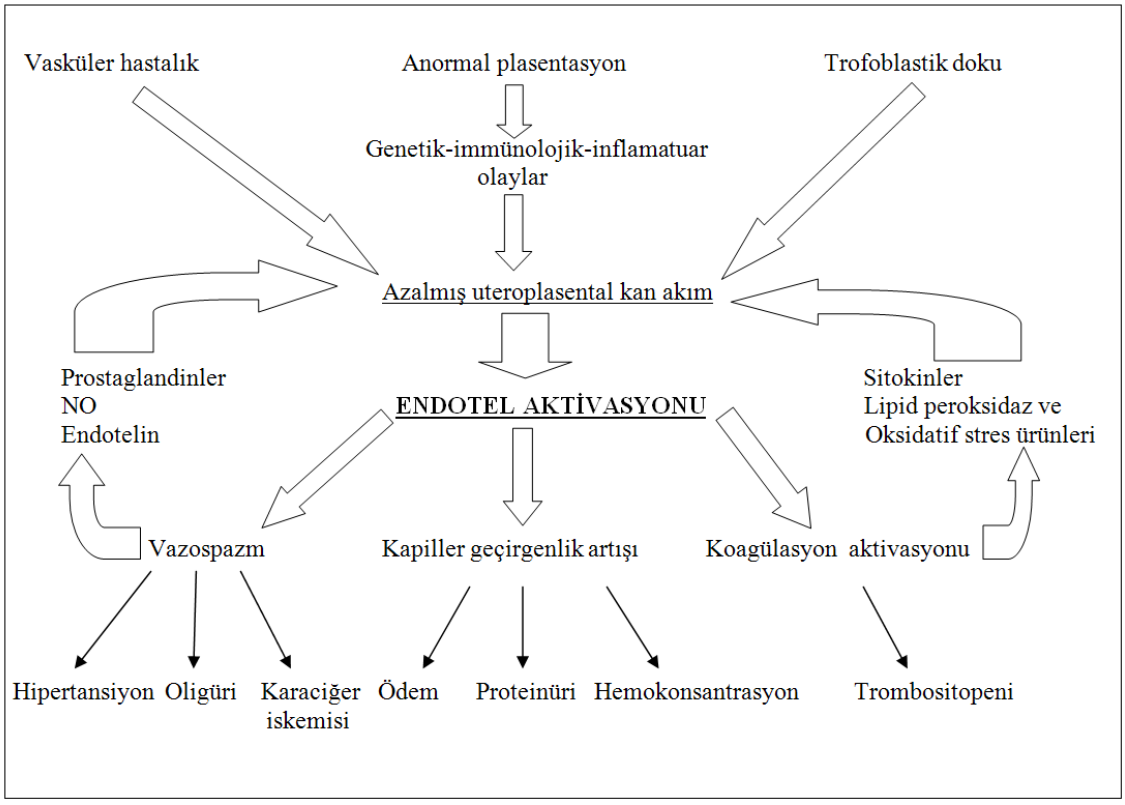
eski eşinde preeklampsi olmayanların yeni eşlerine oranla yüksek olduğu bulunmuştur (81). Preeklampsi patogenezinde genetik faktörlerin etkili olduğu genel olarak kabul görmekle beraber, genetik geçiş paterni tam olarak gösterilememiştir. Kan basıncı regülasyonu, plasentasyon, spiral damarlarda yeniden yapılanma, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonuyla ilgili birçok genin birlikte preeklampsi oluşmasına katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

2.1.4.1.7. İmmünolojik faktörler

Preeklampsi ile immün sistem arasındaki ilşkiyi gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Preeklampsi ilk gebelikte ve gebelik öncesi seksüel ilişki dönemi kısaldıkça artar (60). Yani gebelik öncesi spermle kısa süreli temas preeklampsi ihtimalini artırır. Preeklampsi insidansı bariyer yöntemi kullananlarda daha sıktır ve donör spermi ile inseminasyon yapılanlarda, eşinin spermi kullanılanlara göre daha sık bulunmuştur (70). Eş değiştirildiğinde de risk ilk gebelikteki kadar artış gösterir (60). Preeklampside nötrofil, monosit, makrofaj, NK, CD4, CD8 T hücreler aktive olur (61). Normal gebelerde plasental dokuda apopitoz sonucu günde birkaç gram trofoblastik doku maternal dolaşıma katılır (62). Preeklampside ise apoptoz yerine nekroz olur (63). Nekroza uğrayan trofoblastlar maternal dolaşımdaki makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücreler TNF-α, IL-2, IFN-c gibi tip 1 sitokinler salgılar (64). Preeklamptik kadınlardan alınan plasenta örnekleri incelendiğinde desiduada artmış dentririk hücre infiltrasyonu izlenmiştir (71). Nekrotik trofoblastik dokulara karşı endotel hücreleri aktive olur, ICAM-1 üretimi ve monositlerin endotel yüzeyine adezyonu artar (65). Nötrofil, monosit ve lenfositler uyarılarak endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak da preeklampsi gelişimine neden olabilirler (61). Normal gebeliklerde T-helper1 / T-helper2 oranı Th2 yönündedir (67). Bu sayede Th1 hücrelerin fetal ve plasental dokulara sitotoksik etkisi baskılanarak immün tolerans sağlanmış olur. Preeklampside Th1 hücrelerin aktivasyonu daha fazla olur ve denge Th1 yönüne kayar (61). Preeklampside Th1 lenfositlerin salgıladığı sitokinlerin serumdaki miktarı artar (68). Bu sitokinler plasental gelişim ve endotel üzerine olumsuz etkiler yaparak preeklampsiye neden olabilir. Endotel hücrelerine karşı oluşan antikorlara bakıldığında normal gebelerin %15 inde görülürken preeklampsi gelişen hastaların %50 sinde bu antikorlara rastlanmıştır (69).

2.1.4.1.8. Endotelyal hücre aktivasyonu

Preeklampsi patogenezinde aşırı trofoblastik doku, maternal vasküler hastalık, genetik, immünolojik, inflamatuar faktörlerin katılımıyla gelişen yetersiz trofoblastik invazyon ve anormal plasentasyonun sonucu ortaya çıkan uteroplasental hipoperfüzyon, endotelyal hücre aktivitesini tetikler (16). Endotel hücre fonksiyonunda değişilik sonucu peeklampsi tablosu ortaya çıkar. İntakt endotelin antigoagülan etkileri vardır, vazodilatör maddeler salgılar, vasküler düz kasların vasopressörlere cevabını yumuşatırlar. Endotelyal hücreler prostasiklinin, trombositler ise tromboksanın primer kaynağıdır. Endotel hasarında vasodilatör madde olan prostasiklin ve NO azalır, trombosit agregasyonuyla vasokonstriktör madde olan tromboksan artar. Sonuçta hasarlı endotel koagülasyonu uyarıcı yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vasopressörlere duyarlılığı artırır (16) (Şekil 1). Glomerüler kapiller endotel disfonksiyonuyla vasküler geçirgenlik artar ve proteinüriye neden olur. Endotel hasarı ve tetiklediği vasokonstrüksiyonla karaciğer disfonksiyonu gelişir.



Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisi

Preeklampside, endotel hasarının morfolojik göstergesi glomerüler kapiller endotelyozis, plasental yataktaki ultrasitrüktürel değişiklikler ve uterin arterdeki değişiklikler preeklampsinin karekteristik lezyonlarıdır (71).

2.1.4.1.9. İnflamatuar faktörler

Preeklampsi ile ilişkili endotelyal hücre disfonksiyonunun, gebeliğin generalize maternal intravasküler inflamatuar adaptasyonu sonucu gelişen bir durum olduğu öne sürülmüştür (72). Bu hipoteze göre preeklampsi maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin ekstrem durumuna bağlı bir patoloji olarak değerlendirilmektedir (73).

Desiduada aktive olduğunda zararlı maddeler salabilecek bol miktarda hücre bulunmaktadır (75). Salgılanan maddeler endotelyal hücre hasarını artıran medyatörler olarak işlev görür. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interlökinlerin içinde bulunduğu sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler.

2.1.4.1.10. Oksidatif stres

Serbest oksijen radikalleri, kendiliğinden çoğalan lipid peroksitlerin oluşumuna yol açarlar ki bu durum, sırasıyla endotel hasarına sebep olan oldukça toksik radikallerin üretimine zemin hazırlar. Bu tip bir hasar nitrik oksitin endotel hücrelerince üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar. Oksidatif stresin preeklampsi üzerindeki etkisini gösteren bu tip gözlemler, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların önlenmesinde, antioksidan tedavinin potansiyel yararlarına ilişkin ilgiliyi artırmıştır. Antioksidan örnekleri arasında E vitamini (α-tokoferol), C vitamini (askorbik asit) ve ß -karoten sayılabilir.

Preeklamptik gebelerde, hastalığın şiddetine bağlı olarak maternal serumda interlökin-6 (hücresel immün cevap), CRP (inflamatuar cevap) ve nötrofil (inflamatuar hücresel cevap) değerleri artmakta, platelet degerleri azalmaktadır (77). İnflamatuar mediatörler (CRP) ve ürünleri; sellüler proliferasyon, lipid birikimi ve trombozise neden olur. CRP düzeyleri artınca, kompleman sisteminin aktivasyonu ve doku faktörlerinin üretimi artar. IL-6 ve CRP düzeylerindeki artış tromboembolik hadiseleri de artırır (78).

Preeklampside birçok organ disfonksiyonu ortaya çıkar. Bunun nedeni artmış inflamasyon cevabı, IL-6 ve CRP düzeyleri olabilir.

Endotel hücre hasarına neden olan faktörler arasında oksidatif stres de suçlanmaktadır.

İnvitro yapılan çalışmalarda, normal plasental dokuda hipoksiyi takiben reperfüzyon olması durumunda sinsityotrofoblastlarda oksidatif strese bağlı hasar oluştuğu gösterilmiştir. Plasental hipoksi ve reoksijenizasyon nedeniyle oluşan oksidatif stres, plasental sitokin sentezini, nötrofil aktivasyonunu ve lipid peroksidasyonunu indüklemektedir (79). Bunların sonucunda ise endotel hücre aktivasyonu olmaktadır. İnvitro yapılan çalışmalarda preeklamptik gebelerde plasma endotelin 1 düzeyinin artmış olduğu belirlenmiştir. Endotelin 1 in normal plasental dokuyla muamelesi sonucu lipid peroksidasyonunun arttığı, NADPH oksidaz enzim aktivitesinin arttığı ve antioksidan moleküllerin azaldığı gözlenmiştir. Anjiotensin NADPH oksidazın güçlü bir agonistidir. NADPH oksidaz aktivasyonu sonucu anjiotensin reseptör stimülatör antikor sentezi artmaktadır. Preeklamptik gebelerde plazma anjiotensin reseptör stimülatör antikor düzeylerinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (80).

Pek çok çalışma preeklampside, plasenta kaynaklı oksidatif streste artış olduğunu ve maternal dolaşımda oksidatif stres ürünlerinin yükseldiğini, buna karşılık antioksidan aktivitenin ise azaldığını ortaya koymaktadır (56). Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA'da hasara neden olur. Serbest radikaller trofoblastlarda apoptosisde artışa yol açar. Preeklamptik gebelerin plasentalarında da apoptosisde artış olduğu görülmüştür (56). Serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açar (56).

Preeklamptik hastalarda plasentada ve maternal lipid peroksidasyonunda oksidan ve antioksidan aktivite arasındaki dengesizlik sonucu multiorgan endotelyal disfonksiyon gözlenmektedir. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan serbest radikaller preeklampsi patogenezinde rol oynamaktadırlar. Serbest radikaller bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron ve oksijen içeren hidroksi radikali (HO), süperoksit anyon radikali

(O_2) ve nitrik oksit (NO) radikalleridir. Reaktif oksijen molekülleri (ROS) serbest radikallerle birlikte eşleşmemiş elektron içermeyen hidrojen peroksit (H2O2), hipoklorik asit (HOCL) ve peroksinitrit anyon (ONOO) moleküllerini içerir. Serbest radikaller endotel hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerine etki ederek lipid peroksidasyonunu arttırırlar. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan radikaller endotel hücre hasarına neden olurlar. İntrauterin dokular gebelik ve lohusalıkta lipooksijenaz ürünlerinin ana kaynağıdırlar. Preeklampside lipooksijenaz aktivitesinde dengesizlikler vardır (82). Normal gebelikte plasental dokular lipoperoksit oluşumunu süprese eder. Böylece anne ve fetüs oksijen toksisitesinden korunmuş olur. İkinci trimester başında amniyotik sıvıda antioksidan moleküllerin olduğu ve gebelik yaşı arttıkça bunların da arttığı belirlenmiştir (83). Preeklamptik desiduada fosfolipidlerin, total kolesterol ve lipid peroksidasyonunun yükseldiği görülür. Bu durum endotelial disfonksiyonun bir sebebi olabilir (84). Süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazın azalması preeklampsi patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Plasenta ve pek çok maternal dokudaki süperoksit dismutaz (SOD) eksikliği nedeniyle süperoksit radikallerinin inaktivasyonundaki azalma lipid peroksidasyonuna ve oksidatif strese neden olmaktadır. Ayrıca SOD eksikliği nedeniyle NO, süperokside olarak peroksinitrite dönüşür ve NO'in kan basıncı üzerine olan olumlu etkileri azalır. Serum, plasenta ve desidua bazalisteki lipid peroksidaz, ağır preeklamptik gebelerde ve normotansif gebelerde anlamlı olarak yüksektir. Vitamin E ve total karoten konsantrasyonu ise anlamlı olarak düşüktür (83). Serum ve lökosit çinko konsantrasyonu, preeklamptik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı olarak düşüktür (86). Çinko eksikliği süperoksit dismutaz aktivitesini azaltarak antioksidan aktiviteyi azaltmaktadır. Hiperlipidemi ve artmış demir düzeyinin lipid peroksidasyonu ve tromboksan A2 sentezini artırdığı gösterilmiştir (87).

2.1.4.2. Preeklampsi sınıflaması

Preeklampsi, hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır.

Ağır Preeklampsi Kriterleri (25)

1) En az 6 saat arayla ölçülen kan basıncında, sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi

2) 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması ve en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle +3 ya da daha fazla proteinüri saptanması

3) Oliguri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)

4) Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksuda ya da hemoraji saptanması)

5) Pulmoner ödem veya siyanoz

6) Epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısı

7) Karaciğer fonksiyonlarının bozulması

8) Trombositopeni

9) Fetal büyüme geriliği

Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklamptik olarak değerlendirilir (16). Ağır ve hafif preeklampsi tanısı her zaman kesin ve doğru olarak birbirinden ayrılamayabilir. Hafif seyreden hastalık hızlı bir şekilde ağır preeklampsiye dönüşebilir.

Kardiyovasküler ve hemodinamik değişiklikler: Kan basıncı kardiak output ve total periferal rezistans tarafından belirlenir. Normal gebelikte kardiak output %50 artmakta, total periferal rezistans azalmaktadır. Preeklampsi gelişecek hastalarda genelde kardiak output artmıştır. Normotansif kadınlarla karşılaştırıldığında, preeklamptik kadınlarda klinik tanıdan önce kardiak output belirgin olarak daha fazla artmıştır ve bu dönemde periferik vasküler rezistans henüz normal gebelerde olduğu gibidir. Ancak klinik preeklampsi başlamasıyla periferik vaküler rezistans belirgin olarak artar ve kardiak output düşer. Preeklampside total periferik vasküler direnç artması nedeniyle kan basıncı yükselmiştir. Normal gebelikte hipervolemi olmakta ancak preeklampside vasküler değişiklikler nedeniyle kapiller düzeyde ekstravasküler alana sızma görülmektedir. Buna bağlı olarak da intravasküler onkotik basınç azalmaktadır. Bu hastalarda intravasküler volümü artırmak için etkin bir sıvı tedavisi

uygulanmalı ancak pulmoner ödemin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Agresif intravenöz sıvı tedavisinden önce yapılan invaziv hemodinamik monitörizasyonda düşük pulmoner kapiller wedge basınç ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon tesbit edilmiştir (89). Agresif sıvı tedavisi sonrası pulmoner kapiller wedge basınç anlamlı olarak yükselmiş ve normal değerlerine dönmüştür.

Preeklampsi öyküsü olan kadınlarda sonraki yaşamlarında kronik hipertansiyon

kardiovasküler sistem hastalığı riski artmıştır (90). Yapılan diğer bir prospektif randomize çalışmada preeklampsi ve preterm doğum öyküsü olan kadınlarda kardiovasküler hastalık nedeniyle ölüm, term gebeliği olan ve preeklampsi öyküsü olmayan kadınlara göre 8-12 kat fazla bulunmuştur (90). 15-25 yaşlarında ilk doğumlarını yapmış on normotansif ve on preeklampsi öyküsü olan kadında yapılan çalışmada, preeklampsi öyküsü olanlarda doppler ultrasonografi ile mikrovasküler dolaşım bozukluğu tesbit edilmiştir (91). Bütün bu sonuçlar preeklampsinin kardiovasküler hastalık riskini artırıyor olabileceğinin göstergesidir

Hematolojik değişiklikler: Normal gebelikte intravasküler volüm artışına bağlı olarak, total kan hacmi 2.trimester sonlarında yaklaşık %50 oranında artar. Preeklampside ise kan volümündeki artış normale göre daha azdır. Hematokrit düzeyleri hemolize bağlı çok düşük ya da hemokonsantrasyona bağlı çok yüksek düzeylerde tesbit edilebilir. Laktat dehidrogenaz eritrositlerde yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Bu nedenle artmış LDH düzeyi hemolizin işareti olabilir (92). Preeklampside hiperkoagulabilite olmaktadır. Protrombin zamanı, faktör II, V, X gibi pıhtılaşma faktörleri artmış ve fibrinojen azalmıştır (82). Preeklampside trombosit sayısından bağımsız olarak kanama zamanında uzama olduğu tesbit edilmiştir (94). Bu nedenle preeklampside hem trombosit sayısında azalma hem de trombosit fonksiyonunda bozulma vardır. Trombositlerden salınan beta-tromboglobülinlerde artma, trombosit yarılanma ömründe kısalma ve periferik kanda megatrombositlere preeklamptik gebelerde sık rastlanmaktadır (95). Preeklamptiklerde prostasiklin(PGI2) etkisinin azalması nedeniyle trombosit agregasyonu artmaktadır.

Hepatik Değişiklikler: Ağır preeklampside karaciğer fonksiyonu anlamlı olarak değişebilir. AST ve ALT yükselebilir. Hiperbilirübinemi özellikle hemoliz varlığında

olabilir. Özellikle üst batın ağrısı olan hastalarda hepatik hemorajiye bağlı subkapsüler hematom olabileceği düşünülmelidir (96). Preeklampisye bağlı hepatik rüptür ise %30 mortaliteye sahiptir (103).

Serebral ve Nörolojik Değişiklikler: Preeklampside ciddi başağrısı, görme bozuklukları, hipereksitabilite ve hiperrefleksiyi içeren nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Preeeklampsinin en ciddi komplikasyonlarından olan eklampsi, tonik klonik konvulsiyonlarla karakterize bir durumdur. Eklampsiye intrakranial hemoraji eşlik edebilir. Nörolojik bulgular dilatasyon ve vasospazm teorileriyle açıklanabilir. Dilatasyon teorisine göre; hipertansiyona bağlı olarak öncelikle serebral damarlarda vasokonstriksiyon olmaktadır. Daha sonra otoregülasyon üst sınıra ulaşınca serebral vasodilatasyon ve lokal hipoperfüzyona bağlı interstisyel ya da vazojenik ödem olmaktadır. Vasospasm teorisine göre ise ağır preeklampsinin neden olduğu iskemi nörolojik bulguların ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Renal Değişiklikler: Normal gebelikte glomerüler filtrasyon artmıştır. Preeklampside ise artmış vazospazm nedeniyle renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon azalmaktadır. Normalde serum kreatininin düşük olmasına rağmen bu düşüş peeklamptiklerde olmamaktadır. Hemokonsantrasyona ve renal kan akımının azalmasına bağlı oligüri gelişebilir. Nadiren persistan oligüriye bağlı akut tübüler nekroz gelişebilir (16). Oligürik preeklamptik hastalarda dopamin infüzyonu yapıldığında renal kan akımının arttığı, idrar çıkışının ve serbest su klirensinin arttığı gösterilmiştir (99). Preeklampside artmış tubuler reabsorbsiyon vardır. Preeklamptik gebelerde azalmış idrar kalsiyumu bununla ilişkilidir (100). Eğer altta yatan kronik renal patoloji yoksa sıklıkla renal değişiklikler geri dönüşümlüdür. Fakat renal kortikal nekroz gelişirse böbrek hasarı kalıcı olabilir ve bu durum oldukça nadirdir (101). Preeklampsi tanısı konulabilmesi için herhangibir derecede proteinürinin olması şarttır. Fakat bazı hastalarda proteinüri ortaya çıkmadan önce hastalar doğurabilir ve bu durumda proteinüri görülmeyebilir. Preeklampside renal biyopsilerde yapılan elektron mikroskobik incelemelerde bulgular glomerüler kapiller endotelyal şişme ile uyumludur. Protein materyalinin subendotelyal birikimiyle birlikte bu histopatolojik bulgu glomerüler kapiller endotelyozis olarak adlandırılmıştır (102).

2.1.4.3. 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 (ARDS), intrakranial kanama, kortikal körlük, karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü, trombositopeni, DİK, HELLP sendromu (103).

Tablo 2. Preeklampsinin fetal komplikasyonları

- IUGR
- Fetal asfiksi
- Oligohidroamnioz
- Perinatal ölüm
- Prematürite
  - Respiratuar distres sendromu
  - İntraventriküler hemoraji
  - Bronkopulmoner displazi
  - Nekrotizan enterokolit
  - Konvulsiyonlar

Tablo 3. Preeklampsinin maternal komplikasyonları

- Santral sinir sistemi
  - Başağrısı
  - Hiperrefleksi
  - Görme bozuklukları
  - Konvülsiyon
  - Serebral hemoraji
- Kardiyovasküler sistem
  - Vazokonstriksiyon
  - Periferik vasküler drenç artışı
  - Sol ventrikül yetmezliği
  - Kapiller geçirgenlik artışı
  - İntravasküler volümde azalma
- Üriner sistem
  - GFR de azalma
  - Üre klirensi azalır
  - Ürik asit miktarı artar
  - Proteinüri
  - Oligüri
  - Akut tubüler nekroz
- Solunum sistemi
  - Pulmoner ödem
  - Adult respiratuar distres
  - Larengeal ödem
- Karaciğer
  - Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
  - Subkapsüler kanama
  - Karaciğer rüptür
- Pıhtılaşma sistemi
  - Trombositopeni
  - Trombosit fonksiyon bozukluğu
  - DİK
  - HELLP sendromu

HELLP Sendromu: Karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni, hemoliz ile karakterize olan, preeklampsinin ağır formudur. İnsidansı %0,1 - %0,6 arasındadır. HELLP sendromunda genelde küçük terminal arteriyoller etkilenir. Karaciğerde periportal ya da fokal parankimal lezyon görülmektedir. Hepatik hücre hasarı sonrası trombosit aktivasyon ve agregasyonu gerçekleşir. HELLP sendromunda hemoliz, mikroanjiopatik hemolizdir. Eritrositler, fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar. Periferik yaymada sferositler, şistozitler ve burr hücreleri görülür. Hepatik sinüzoidlerde oluşan fibrin depozitlerine bağlı hepatik kan akımında yavaşlama ve buna bağlı obstrüksiyon ile periportal nekroza hatta intrahepatik hemoraji, subkapsüler hematom ve karaciğer rüptürüne kadar gidebilen karaciğer hasarı oluşabilir. Trombosit yıkım ve tüketimine bağlı trombositopeni görülür (104). Hastaların %90 ında sağ üst kadran ağrısı vardır. Hipertansiyon ve proteinüri hafif şiddette olabilir veya hiç olmayabilir(104).

Hemoliz tanısı kanda artmış indirek biluribin, periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz ve burr hücrelerinin görülmesi ve düşük haptoglobin düzeyleriyle konur(104). Karaciğer enzim yüksekliği için Sibai, AST için eşik değeri 70 U/l olarak belirlemiştir. Trombositopeni için 100 000/mm^3 altındaki değerler olarak belirlenmiştir.

HELLP tanısı için kriterler Sibai tarafından belirlenmiştir.

1) Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbiluribinemi
2) Yükselmiş AST($\geq$ 70U/I)
3) Trombositopeni($<$ 100 000/mm^3)

Bu kriterlerden 1 veya 2 sinin bulunduğu durumda Kısmi HELLP sendromu, her üç kriteri de bulunduran tabloya Tam HELLP sendromu denir.

2.1.4.4. Preeklampsinin yönetimi

2.1.4.4.1. Temel prensipler

Preeklampsi hem anneyi hem de bebeği etkiler. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki tüm tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.

Kesin tedavi olan doğum ise gestasyonal yaşa bağlı olarak fetal maturasyon tamamlanmamışsa büyük perinatal riskler taşır. Öte yandan fetal sonuçları iyileştirmeye yönelik doğumun geciktirilmesi ciddi maternal komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetüsün çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Doğumun geciktirilmesinin anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir.

Annenin tehlikede olduğu ağır preeklamptik gebelerde, fetüsü düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. Başağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı konvulsiyonların başlamasının yakın olduğunu gösterir. Tedavide ana hedefler, konvulsiyonların erken davranılarak önlenmesi, intrakranial hemorajiyi ve diğer hayati organlarda gelişebilecek ciddi hasarları önlemek ve mümkün olabildiğince sağlıklı bir bebek doğmasını sağlamaktır. Hafif preeklamptik gebelerde ise, fetüsü düşünerek, hastalığın şiddetlenebileceğini unutmadan, yakın takiple, gebeliğin mümkün olduğu 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 gerektirecek kadar ciddi hastalardır. Hastanın klinik ve laboratuvar durumunun bütün detayları ile ortaya konması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir (26). Orta ve ağır preeklampside, eğer hastanede yatış süresi boyunca iyileşme kaydedilemiyorsa, hem annenin hem de bebeğin sağlığı için genellikle doğum önerilir. Doğum eğer diğer şartlar uygunsa oksitosinle indüklenmelidir(16). Doğum indüksiyonu başarısız olursa sezeryan ile doğum gerçekleştirilir.

2.1.4.4.2. Hafif preeklampside yönetim

- Bu grupta altta yatan patoloji hafiftir.
- Annenin hayatı ciddi tehlikede değildir.
- Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır.
- 37 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir.
- Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir.

- Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin birbirine üstünlüğü 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.

2.1.4.4.3. Şiddetli preeklampside yönetim

- Diastolik kan basıncı 110 mmHg üzerinde ise antihipertansif tedavi başlanır. Diastolik kan basıncında hedef 100mmHg altında tutmaktır. 90 mmHg altına düşürülmemelidir.
- İntravenöz sıvı infüzyonu yapılır. Hastanın aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarı yakın olarak takip edilmelidir. Mesaneye sonda takılır.
- Hasta konvulsiyon ve aspirasyon riskine karşın kesinlikle yalnız bırakılmamalıdır.
- Vital bulgular saatlik takip edilmelidir.
- Antikonvulsiv tedavi başlanır. Öncelikli tercih $MgSO_4$ verilmesidir.$MgSO_4$ tedavisi:
- Öncelikle yükleme dozu yapılır. 100 ml içinde, 4-6 gram $MgSO_4$,5 dakikadan uzun sürede i.v. verilir.
- İdame dozu: Saatte 100 ml sıvı içinde 2 gram $MgSO_4$ i.v. verilir(2gr/100cc/saat).
- Takipte 4-6 saatte bir serum Mg düzeyi ölçülür. Terapötik serum düzeyi 4,8-8,4 mg/dl. 12mg/dl üzeri DTR kaybı, 18mg/dl üzeri solunum arresti, 36mg/dl üzeri kardiak arreste neden olur. Mg böbreklerle atıldığından idrar çıkışı takip edilmeli ve saatte 30 ml den az idrar çıkışı olması, patella refleksinin kaybolması veya solunum

sayısının 16/dk altına düşmesi durumunda infüzyon kesilir. Serum kreatinini 1.3mg/dl üzerinde fakat idrar çıkışı yeterli ise yarı doz $MgSO_4$ verilir.

- $MgSO_4$ tedavisi doğumdan 24 saat sonra veya son konvulsiyondan 24 saat sonra kesilir.
- Mg toksisitesi durumunda, $MgSO_4$ infüzyonu kesilir. i.v. mayi infüzyonu yapılır ve Ca glukonat(i.v.) verilir.
- Hastanın durumu stabil olur olmaz doğum gerçekleştirilmelidir**.** Öncelikli tercih vajinal doğumdan yanadır. Doğum kısa süre içerisinde gerçekleştirilmelidir. Obstetrik nedenler, serviksin yeterli olgunlukta olmaması veya başarısız indüksiyon gibi durumlarda sezeryan ile doğum gerçekleştirilir.

2.1.4.4.4. Preeklampsiyi önceden tahmin etme

Preeklampsi gibi ciddi bir hastalığı öngörebilmek için maalesef geçerli bir tarama testi henüz yoktur. Kullanılan bazı testler olmakla birlikte bunların sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

Anjiotensin II infüzyon testi: Diastolik kan basıncında 20 mmHg lık artış sağlanana kadar anjiotensin infüzyonu yapılır. 8ng/kg/dk den az anjiotensin II ye ihtiyaç duyan gebelerde preeklampsi gelişme riski yüksektir. %20-40 pozitif prediktif değere sahiptir.

Roll-over testi: 28-32. Gebelik haftaları arasındaki gebelerde uygulanır. Hasta sol yan yatırılır ve kan basıncı ölçülür, sonra supin pozisyona çevirilir ve kan basıncı tekrar ölçülür. Eğer diastolik kan basıncında 20mmHg veya daha fazla yükselme olursa bu ileride gebeliğe bağlı hipertansiyoın gelişebileceğini gösterir.%33 pozitif prediktif değere sahiptir.

Ürik asit: Renal klirenste azalmaya bağlı olarak kan ürik asit düzeyi artar. İleride preeklampsi gelişmesinin öngördüğü konusunda yapılan çalışmalar vardır. Fakat öngörücülüğü kısıtlıdır.%33 pozitif prediktif değere sahiptir.

Üriner kalsiyum: Preeklampsinin hipokalsiüriye eşlik ettiği gösterilmiştir(100). Sanchez-Ramos ve ark. 10-24 hafta arası gebelerde 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarını incelemiş ve bunun preeklampsiyi öngörmedeki duyarlılığı %80, pozitif prediktif değeri %32 bulunmuştur(106).

Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein kan basıncı regülasyonunda rol oynar. Üriner kallikrein atılımının preeklampsiyi öngörmedeki başarısıyla iligili çelişkili sonuçlar gösterilmiştir.

Fibronektin: Enotel hasarıyla ilişkilendirilmiş ve preeklampsiyi öngörmedeki yeri araştırılmıştır.%69 duyarlılık ve %12 pozitif prediktif değere sahiptir (107).

Oksidatif stres markerları: Oksidatif stres gebelikte spontan abortus, embriyopati, preeklampsi intrauterin gelişme geriliği gibi birçok durumla ilişkili bulunmuştur(108). Preeklampsi reaktif oksijen ürünlerinin aşırı arttığı bir patolojik durumdur. Normal koşullarda vücutta serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge vardır. Bu dengenin bozulup serbest oksijen radikalleri yönüne kayması sonucu; hücre içi yapılar ve membrandaki lipid ve protein yapısı bozulur, hücre içi enzimler aktive olur, DNA hasarı oluşur, mitokondrideki oksidatif fosforilasyon sistemi bozulur, litik enzimler aktive olur, damar geçirgenliği bozulur, ekstraselüler kollojen doku komponenti yıkılır, trombosit agregasyonu ve dokulara fagositlerin göçü artar. Organizmadaki tüm bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklere oksidatif stres denir. Oksidatif stresin pek çok hastalığa yol açmasının yanında, pek çok hastalık ve fizyolojik durum da oksidatif strese neden olabilir. Gebelikte de oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Fetal ve maternal fizyolojik fonksiyonların sürdürülebilmesi için organizmada antioksidan dengenin sağlanması gereklidir. Gebelikte oksidatif stresin artmasının nedenleri olarak, plasentadaki lipoperoksit aktivite, total serum lipid ve lipoprotein düzeyinde artış, uterus ve içeriğinin kütlesel artışı sonucu oksijen gereksinimindeki artış gösterilebilir. Gebelikte lipid peroksidasyonunun esas kaynağının plasenta olduğu düşünülmektedir. Gebelik boyunca artan plasental lipoperoksidatif aktivite hem plasenta hem de fetüse zararlı etkilerde bulunabilir. Preeklampside ise vaküler endotel disfonksiyonuna bağlı lipid peroksidasyonunda artış oksidatif stresi daha belirgin hale getirmektedir. Oksidatif stres markerı olarak malondialdehit, demir, homosistein, trigliseritler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler, askorbik asit ve E vitamini gibi antioksidanlar sayılabilir.

İnflamatuar faktörler: İnflamatuar hücreler tarafından salgılanan sitokinlerin başlıcaları olan interferonlar, interlökinler, büyüme faktörleri, tümör nekroz faktörleri

preeklampside artmaktadır. Bu markerlarla ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur (108,109,110,111)

Plasental peptitler: Preeklampsinin önceden tahmini için plasentada üretilen kortikotropin salgılatıcı hormon (112), koryonik gonadotropin (113), aktivin A ve inhibin A (114) gibi peptidler araştırılmıştır. Preeklampside İnhibin A nın serumda (114) ve amniotik sıvıda (116) arttığı saptanmıştır.

Uterin doppler: Preeklampsi patogenezinde, spiral arterlerin anormal trofoblastik invazyonu ve uteroplasental yetmezlik olduğu düşünüldüğünden, uterin kan akımının değerlendirilmesinin preeklampsi öngörüsünde değerli olabileceği düşünülmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda uterin arter direncinin preeklampsi öngörüsünde güvenilir bir test olmadığı ortaya konmuştur (117).

Preeklampsi için erken tanı ve öngörü amacıyla araştırılan bu testlerin maalesef hiçbiri, önceden öngörme açısından ideal değildir.

2.1.4.4.5. Preeklampsiyi önleme

Diyetin düzenlenmesi: Preeklampsiyi önlemeye yönelik tuz kısıtlamasının bir yararı olmadığı gösterilmiştir (118). Diyetle düşük kalsiyum alımının preeklampsi gelişimiyle ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmış ve bu çalışmaların metaanalizinde gebelik boyunca kalsiyum alımının, kan basıncında anlamlı düzeyde azalmayla birlikte preeklampsi gelişimini anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür (119). Fakat sonrasında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmayla kalsiyum verilmesinin preeklampsi riskini azaltıcı etkisi olmadığı gösterilmiştir (120). Balık yağının prostoglandin dengesideki bozukluğu gidereceği düşüncesiyle yapılan çalışmada, balık yağının preeklampsi gelişimi açısından olumlu etkisi gösterilememiştir (121).

Düşük doz aspirin: Aspirin üzerine tartışmalar devam etmektedir. Çok merkezli yapılan Collabarative Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) çalışması sonucunda aspirin proflaksisinin preeklampsi proflaksisinde etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak erken gebelik haftasında kullanılan düşük doz aspirinin preeklampsi insidansını azaltmada ve ağır preeklampsiyi önlemede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (122). Yapılan meta-analizde uterin arter dooplerinde anormallik bulunan ve on altıncı haftadan önce aspirin başlanan gebelerde ağır preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon

ve IUGR oranının anlamlı olarak düştüğü görülmüş ve sonuç olarak, preeklampsi gelişmesi açısından yüksek riskli olan gebelere 16. haftadan önce aspirin başlanmasının preeklampsi insidansını azaltacağı sonucuna varılmıştır (123).

Antioksidanlar: Vitamin C ve Vitamin E nin antioksidan etkilerle preeklampsi gelişmini önleyebileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda; preeklampsi riski taşıyan ve vitamin C ve E verilen hastalarda preeklampsi sıklığının azaldığı belirlenmiştir (124). Bir diğer antioksidan madde selenyum ile ilgili olarak, preeklampsi gelişim riski yüksek hastalara selenyum verilmesiyle preeklampsi gelişim riskinin azaldığı gösterilmiştir (125). Fakat antioksidan verilmesinin preeklampsi gelişmesini önlediğine karar verebilmek için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır

2.1.5. Eklampsi

Preeklamptik kadında yeni başlamış grand mal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır (36). Konvulsiyon preeklamptik hastada gebelikte veya postpatum dönemde görülebilir. %91 ‘i 28 hafta ve sonrasında, %7,5 ‘i 21-27 haftalarda, %1,5’i ise 20 hafta ve daha erken gebelik haftalarında görülür (98). Eklamptik hastaların %20-54 ünde ağır hipertansiyon, %30-60 ında hafif hipertansiyon vardır. %16 hasta ise normotansiftir. 32. Gebelik haftasından önce gelişen eklampsilerin %71 inde ağır hipertansiyon eşlik eder, öte yandan 32. gebelik haftasından sonra görülen eklampsilerin %10 normotansiftir (35). Eklampsiye genelde proteinüri eşlik eder. Fakat eklamptik nöbetlerin %10 kadarının henüz belirgin proteinüri görülmeden olduğu gösterilmiştir (19). 20. Gebelik haftasından önce görülen eklampsilerde genelde plasentada molar veya hidropik değişiklikler vardır.

Konvulsiyon sıklıkla ani olarak başlar. Öncelikle yüz kaslarında kasılma olur sonrasında 15-20 saniye kadar süren tonik faz ve takiben yaklaşık 1 dakika kadar süren apne ile kendini gösteren generalize klonik faz ile devam eder. Sonrasında derin inspiryum ile postiktal döneme geçilir.

Gebelikte konvulsiyon, aksi ispat edilinceye kadar eklampsi olarak değerlendirilmelidir. Menenjit, ensefalit, serebral hemoraji veya tromboz, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve metabolik bozukluklar ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Eklampsinin en önemli komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defisit ve aspirasyon pnömonisi, %6 dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak sıralanabilir (35).

2.2. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Proteın)

2.2.1. Isı şok proteinlerinin tanımı

İlk olarak 1962'de Ritossa tarafından keşfedilen Isı Şok Proteinleri (HSP), 30 dakika süreyle 37°C ısıya maruz bırakılıp; daha sonra 25°C ısıya düşürülen Drosophila Melanogaster (sirke sineği) tükrük bezi hücrelerindeki kromozomal kümelerde tariflenmiştir (128). Daha sonra birçok araştırmacı, HSP 'lerin prokaryotlar, mayalar ve bitkilerden ökaryotlara kadar bütün organizmalarda bulunan bir molekül ailesi olduğunu belirlemiştir(128). Rat embriyo hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, hücre içi moleküller olarak bulunan HSP 'lerin hücre dışı kompartmana da salındığı belirtilmiştir (129). HSP 'lerin keşfinden sonra; iskemi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, etanol, aminoasid ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir. HSP ekspresyonunun artışı, gelişim ve farklılaşma gibi normal fizyolojik durumlarda da uyarılabilir (130,131).

2.2.2. Isı Şok protein ailesi ve fonksiyonları

Isı şok proteinleri geleneksel olarak molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılmakla beraber, 2009 yılında HUGO Gen Terminolojisi Komitesi tarafından sistematik gen sembollerine dayanarak yeni bir sınıflama ortaya konmuştur. Bu yeni sınıflamada 70kDa molekül ağırlıklı ısı şok proteini olan HSP70, HSPA olarak adlandırılmıştır. Her bir HSP' nin birçok belgelenmiş fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunurlar (130). Tipik olarak HSP 78, 75, 60 ve 10 organellerde bulunur. HSP 110, 90, 73,72 ve 20, nükleus ve sitozolde mevcuttur. HSP70 ise sitoplazma, peroksizom ve nükleusta bulunur. Sellüler seviyede HSP' ler endoplasmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta günlük streslere cevap olarak düşük

seviyelerde bulunur (128,131). Isı şok proteinleri moleküler şaperonlardır ve proteinlerin katlanma, toplanma, zar translokasyonu ve yıkım aşamasında rol alırlar. HSP ler doğru katlanmanın metabolik yolunu kolaylaştırarak veya katlanmanın oluştuğu ortamı sağlayarak etki gösterir. Bu fonksiyonları hücrenin normal metabolizması, büyüme ve matürasyonu için gereklidir. İnsan hücreleri, ortak yapısal ve fonksiyonel özellikleri, farklı stres uyarılabilirlikleri olan çeşitli HSP70 ailesi üyelerini içerir. Moleküler şaperonlar, sitozoldeki ve organellerdeki yeni çevrilmiş polipeptidlerin katlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda agregasyonu engellemek için proteinleri stabilize eder. Proteinlerin doğru katlanması, stres tarafından meydana getirilen protein denatürasyonu ve agregasyonuna karşı bir savunma olarak görev alan, moleküler şaperonlardan oluşan ve daha önceden var olan bir protein mekanizmasına bağlıdır. Mitokondrideki ve ER deki HSP70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli görevleri vardır. Isı şok protein genlerinin düzenlenmesine Isı şok faktör (HSF) aracılık etmektedir. Omurgalılarda HSF1 ısı şok protein genlerinin düzenlenmesinde etkilidir. Isı şokunun HSF1' i nasıl aktive ettiği tam olarak tanımlanmamıştır. Protein hasarları ve anormalliklerinin bu aktivasyona neden olduğu düşünülmektedir. HSF, hem stres altında olan hem de olmayan hücrelerde bulunmaktadır ve stres altında olmayan hücrelerde inaktif formda olup, stres durumlarında HSF 'nin aktif forma dönüşmesi gerekmektedir (132). Aktif HSF'nin ısı şok genlerin önünde yer alan ısı şok elementleri (HSE) olarak adlandırılan üç veya beş baz çiftinden oluşan promotor bölgelere bağlanması sonucu ısı şok protein indüksiyonu meydana gelir. Major ısı şok protein genleri intronlar içermediğinden, strese maruz kaldığı dakikalar içinde mRNA hemen yeni proteine çevrilmektedir. Stres durumunda toplam HSF miktarı değişmez, fakat HSF'nin inaktif formundan aktif forma geçişi ve ısı şok protein ekspresyonu artar.

HSP70 yapısında 3 major fonksiyonel bölge vardır (133):

1) N-terminal ATPaz bölgesi: Yaklaşık 45 kDa ağırlığındadır. ATP 'yi bağlar ve ADP 'ye hidroliz olur. Bu hidroliz diğer iki bölgedeki konformasyonel değişikliklere neden olur.

2) Substrat bağlayan bölgesi: Nötral, hidrofilik aminoasit kalıntılarını içerir. 15 kDa ağırlığındadır. Yedi peptid kalıntısıyla etkileşime girebilecek uzunluktadır.

3) C-terminal bölgesi: Helikal yapıdan zengindir ve substrat bağlayan domain için kapak vazifesi görür. 10 kDa ağırlığındadır.

HSP70 ailesinin hücredeki görevleri; proteinlerin hücre içinde transportuna yardımcı olur, hücre içinde sentez edilen proteinlerin katlamasında görev alır, kararsız proteinlerin yıkımında rol oynar, protein komplekslerinin çözünmesine yardımcı olur, protein agregasyonunun engellenmesinde rol alır, bozuk katlı proteinlerin yeniden katlanmasına ve apoptozise yardımcı olur (134).

2.2.2.1. Şaperon fonksiyonu

HSP70 proteinleri, sentezlenen polipeptidlerin katlanmasına yardım ederek, organel membranları arasında protein translokasyonuna rehberlik ederek, unstabil veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesini kolaylaştırarak ve regülatuar proteinlerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünü sağlayarak, ATP bağımlı moleküler şaperonlar olarak görev yaparlar (135). HSP70'in protein katlanma süreci ATP ve ADP fazı olmak üzere iki fazda gerçekleşir. ATP fazında HSP70 proteinine bağlı olan ATP, ısı şok protein molekülündeki C terminal bölgesini etkileyerek substrat bağlayıcı bölgenin açık kalmasını sağlar. Ancak ATP bu bölgenin substrata karşı olan afinitesini azaltmaktadır (136). DNAJ proteinleri bu bölgeye substratların bağlanmasını sağlar. Aynı zamanda DNAJ proteinleri HSP70 de ATPaz 'ı aktivite eder, moleküle bağlı olan ATP 'nin ADP 'ye dönüşmesini sağlar, ADP molekülü de ısı şok protein molekülündeki C terminal bölgesini etkileyerek substrat bağlayıcı bölgenin kapalı kalmasını sağlar (137).

2.2.2.2. Termotolerans

Sıcaklığa maruziyet, hücreyi ardı sıra gelen daha yüksek ve diğer türlü ölümcül olabilecek sıcaklık veya stresten koruyarak termotoleransı artırır. HSP'lerin bu sürece dahil olmalarının ilk göstergesi, indüklenebilen sentezleri ve termotolerans gelişmesi arasındaki korelasyondur. HSP70, HSP27 ve HSP110'un, strese karşı hücresel rezistans gelişimine katıldığı gösterilmiştir. Termotolerans gelişimi, klinik öneme sahiptir (138). HSP70'in aşırı ekspresyonu iskemik stres altında, protein agregasyonunu engelleyerek miyokardı iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. Sıçanlarda serebral iskemide, geçici kısa iskemiye bağlı artmış HSP110 ve HSP70 seviyeleri gösteren hippokampal nöronlar, daha sonra gelen daha ciddi iskemiye karşı tolerans kazanırlar. Sodyum salisilat ve indometazin gibi antiinflamatuar ilaçlar, zaten febril aralıkta olan HSP70

ekspresyonunu potansiyelize ederek termotolerans gelişimini arttırır. İskemi esnasında, iyi huylu bir stres proteini olan ubiquitinin ekspresyonunda artış izlenmektedir ve ubiquitin sistemi üzerinden protein indirgenmesinin serebral iskemiyi takiben nöronal iyileşmenin bir parçası olduğu düşünülmektedir.

2.2.2.3. Protein indirgenmesi

Stres sırasında sentezlenen proteinlerin katlanması ile ilgili bozukluklar olması halinde katlanma problemi olan bu proteinlerin yıkılması gerekir. Bu yıkımda asıl görev ubiquitin-proteazom sistemine aittir. Ubiquitin-proteazom yolu, spesifik inhibitörler ile bloke edilebilir. Bu durumda anormal ve hasarlı proteinler birikir. HSP70 ve diğer moleküler şaperonlar ile ısı şok yanıtını aktive eder. Protein birikimi ve agregat formasyonu; kistik fibrozis, alzheimer ve parkinson hastalığı, prion bozuklukları ve poliglutamin hastalıkları gibi birikim ile seyreden nörodejeneratif bazı hastalıkların patogenezinde yer almaktadır. Poliglutamin hastalığının fare modelinde, yüksek HSP70 seviyeleri nörodejenerasyona karşı koruyuculuk sağlamıştır ki, protein katlama mekanizmasının nöronal protein agregasyonunun regülasyonunda ve kontrolünde anahtar rolü olduğunu göstermektedir.

2.2.2.4. Anti-apopitotik etki

Stres cevabını uyaran, stres sinyalinin süresi ve şiddetine bağlı olarak apoptozisi de başlatabilir. Apopitozis (programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için önemli bir hücresel aktif kendi kendini yok etme biçimidir. Apopitotik sinyalin merkezinde apopitotik effektör mekanizma bulunur. Bunların içinde kaspaz denilen proteazlardan oluşan bir kaskad vardır ve aktivasyonunda hücreyi parçalar. Küçük HSP ’ler, özelikle HSP 27, oksidatif stres altında sitokrom C salınımını inhibe ederek anti-apopitotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP70, apopitozu, sinyal kaskatına müdahale ederek ve efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak engeller (139).

2.2.2.5. Isı şok proteinleri ve immünite

Bakteriyel HSP’lerin sıçan ve insan immün yanıtlarının en potent aktivatörlerinden biri olduğu bilinmektedir ve çeşitli adjuvanların da temel

bileşenleridir. Son zamanlarda HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like-reseptörler (TLR) ve diğer reseptörlerle etkileşime girdiği anlaşılmıştır. Yakın zamanda HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğer reseptörler için ligand gibi görev yapabildiği keşfedilmiştir (140). HSP'nin temel görevi hücreyi korumaktır. Bu görevini hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirmektedir. Ancak bu görevleri sırasında bazen HSP hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immün yanıtın başlamasına neden olmaktadır. HSP'lerin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipidlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (131). HSP ekspresyonu özellikle kanser gibi birçok patolojik durumla da birliktedir. Son yıllarda HSP 'ler kanser tedavisi için bir araç olarak önerilmiştir. Eğer kesin tümör hücrelerinin yüzeyinde belirlenirse, tümörle ilgili aktivasyon yapısı (örneğin; HSP70) olarak fonksiyon görebilir; böylece Natural Killer hücrelerinin yanıtının aktivasyonunu yapar veya antijen sunan moleküller olarak HSP-peptid kompleksi (HSP-PC)'nde, ilgili peptidler yoluyla T hücrelerince spesifik bir immün yanıtı ortaya çıkarır. Çok yakın zamanda HSP'lerin; selektif kemokinler (CC ve CXC kemokinler) ve onların reseptörleri, sitokinler (IL 1, IL 8, İnterferon, TGF beta, TNF alfa), akut faz proteinleri, Natural Killer hücre reseptör ve molekülleri, Toll sinyal yollarının aşağı akışını ve yukarı akışını indükleyerek doğal immün sistemin ''tehlike sinyalleri '' olduğu keşfedildi (128).

2.2.2.6. Hücresel stres cevabı

Stresin indüklediği, HSP artışı ile ilişkili ilk fizyolojik fonksiyonlardan biri, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans, geçicidir ve başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotolerans ve süresi de o kadar fazladır. HSP seviyesinin artması ile selüler termotoleransın artması arasındaki kesin mekanizma belirlenememiştir (130). Hücrelerin 42ºC'lik fatal olmayan ilk ısıya maruz kaldıktan sonra, fatal ısı olan 46ºC'ye de kolay uyum sağladıkları gözlenmiştir. İlk şoka

maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin sentezine başladıkları saptanmıştır. Bu proteinlerin sadece ısı şokuna değil; hücreye yönelik stres yaratan farklı durumlara karşı da cevap olarak üretimlerinin artması ‘’stres proteinleri’’ olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (141).

İnvivo ve invitro çalışmalar ısı uygulamalarının HSP ekspresyonu için major stimulus olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben, HSP senteziyle apoptozis inhibe olur ve progresif hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım edebilir (142).

2.2.3. Gebelik ve HSP70

HSP70’in daha önce bahsedilen etki ve fonksiyonları dolayısıyla normal gebelerde ve gebeliğin çeşitli komplikasyonlarındaki düzeyleri pek çok çalışmaya konu olmuştur. Sağlıklı gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre anlamlı olarak düşük serum HSP70 düzeyleri saptanmıştır (12). Gebelik yaşıyla ilgili çalışmalar da yapılmıştır, gebelik yaşıyla HSP70 düzeylerinin arttığını (12) veya azaldığını (3) gösteren çalışmaların yanında, ilişki saptanmayan (143) çalışmalar da vardır. Gebelik yaşı ilerledikçe HSP70 düzeylerini daha yüksek bulan çalışmalarda bunun sebebinin ilerleyen gebelik yaşıyla artan trofoblastik doku ve buna bağlı artmış HSP70 ekspresyonu olduğu düşünülmüştür (144). Miad gebelikte intrasellüler ve ekstrasellüler artmış HSP70 düzeyinin doğum eyleminin başlamasında rol alabileceği ileri sürülmüş, bununla ilgili hayvan modelinde spontan doğum eylemi ve glikokortikoid ile indüklenmiş doğum eyleminde myometrium ve endometriumda HSP70 mRNA’sının belirgin bir şekilde arttığı belirtilmiştir (145). HSP70 in uterin progesteron reseptörlerini inhibe ederek, östrojen reseptör fonksiyonlarını stimüle etmek yoluyla doğumu başlatmada etkili olabileceği öne sürülmüştür. Ekstrasellüler HSP70’in Natural Killer hücreler, Dentritik hücreler ve T hücreler üzerinde stimüle edici etkisinin fetüsün immun rejeksiyonuna katkı sağladığı düşünülebilir (146). Bundan yola çıkarak ekstrasellüler HSP70 düzeylerinin normal sağlıklı gebelerde düşük saptanmasının gebelikteki immün toleransı sağladığı düşünülmüştür. Sağlıklı gebe kadınlarda yapılan çalışmalarda genel olarak anne yaşının artmasıyla HSP70 düzeylerinin düştüğü ifade edilmiştir (147).

Etyolojisinde plasental iskemi ve oksidatif stres, artmış maternal sistemik inflamatuar yanıt, sistemik oksidatif stres ve hemodinamik stresin bulunduğu preeklampside, bu durumların HSP70 düzeyleri için uyarıcı faktörler olduğu düşünülerek pek çok çalışma yapılmıştır. Serum HSP70 düzeyleri, plasental biyopsilerdeki HSP70 düzeyleri, HSP70 mRNA düzeyleri, anti-HSP70 antikor düzeyleri araştırılmış HSP70'in preeklampside bir gösterge olarak değeri ya da preeklampsi patogenezindeki olası etkisi anlaşılmaya çalışılmıştır. Preeklamptik gebelerde serum HSP70 düzeylerini artmış seviyelerde tespit eden çalışmalar bulunmasına karşın, arada anlamlı ilişkinin olmadığını öne süren çalışmalar da görülmektedir. Bununla beraber akut tansiyon yüksekliğinin yarattığı hemodinamik stres sonucunda hücre içi HSP70 ekspresyonun arttığı gösterilmiştir (148). İn vitro ortamda preeklampsideki oksidatif stresin modellendiği bir çalışmada plasental dokularda daha yüksek seviyelerde HSP70 düzeyleri saptanmıştır (149). Preeklampside nekrotik trofoblast hücrelerinin artması ve endotel hücre hasarının sonucu olarak anne serumuna daha fazla miktarlarda HSP70 salındığı ileri sürülmüştür (150). Extraselüler HSP70'in endotelial hücrelere bağlanabilmesi, plasental vasküler hastalıklarda endotel aktivasyonu ile ilişkili olması preeklampside de direkt olarak endotelial aktivasyon ve endotelial hasar yolu ile etkili olabileceği düşünülmüştür.

Yaşayan hücrelerin yanı sıra hasarlı ve nekrotik hücrelerden de pasif olarak HSP70 salınabiliyor olması nedeni ile doku hasarı oluşturan durumlar araştırılmış ve hepatoselüler hasar ile seyreden ağır preeklampsi olgularında da HSP70'in yüksek seviyelerde bulunduğu ortaya konmuştur. Hatta HELLP sendromu bulunan olgularda ağır preeklamptik olgulara göre belirgin olarak daha yüksek serum HSP70 seviyeleri saptanmıştır (151).

Yüksek HSP70 seviyelerinin aktif doğum eylemini başlatıcı etkisi bulunma olasılığına karşı preterm doğumlardaki serum düzeyleri araştırılmıştır. Preterm doğum riski bulunan gebelerde, komplikasyonsuz sağlıklı gebelere oranla daha yüksek seviyelerde serum HSP70 seviyeleri tesbit edilmiştir. Bu gebeler arasından gebeliği preterm doğum ile sonuçlananlarda fullterm doğum yapanlara oranla daha yüksek HSP70 seviyeleri tesbit edilerek, yüksek HSP70 serum düzeylerinin tedavi yanıtsızlığı ile ilişkili olma ihtimali öne sürülmüştür (143).

3. MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde takip edilen 18-45 yaş arası 30'u hafif preeklamptik, 30'u şiddetli preeklamptik hasta ve kontrol amaçlı seçilen 30 normotansif gebeden oluşan toplam 90 olgu çalışmaya dahil edildi. Preeklampsi tanısı ACOG kriterlerine göre kondu.

3.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri

1) 20. gebelik haftasından sonra, daha önceki kan basıncı ölçümleri normal olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi

2) 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı (25).

3.2. Ağır Preeklampsi Kriterleri (25)

3) En az 6 saat arayla ölçülen kan basıncında, sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi

4) 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması ve en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle +3 ya da daha fazla proteinüri saptanması

5) Oliguri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)

6) Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksuda ya da hemoraji saptanması)

7) Pulmoner ödem veya siyanoz

8) Epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısı

9) Karaciğer fonksiyonlarının bozulması

10) Trombositopeni

11) Fetal büyüme geriliği

Bu bulguların dışında kalan preeklamptik hastalar hafif preeklamptik olarak değerlendirildi (16).

Kontrol grubuna ise Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Obstetri Polikliniğinde takibi yapılan dışlanma kriterlerini taşımayan 18-45 yaş arası normotansif, monofetus gebeler dahil edildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1) 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük gebeler
2) 20 haftadan küçük gebelikler
3) Çoğul gebelik
4) Diyabetes mellitus
5) Otoimmun hastalıklar
6) Anjiopati
7) Renal hastalık
8) Maternal veya fetal enfeksiyon
9) Fetal konjenital anomali
10) Aktif doğum fazında başvuran veya erken membran ruptürü olan gebeler
11) Kronik hipertansiyon

Bu kriterlere göre olgular seçilerek öncelikle ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapılarak imzalı onayları karşılığında rutin kan tetkikleri için alınan kana ilave olarak HSP70 düzeyi ölçümleri için 2cc venöz kan alındı. Kan örnekleri 3000rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri HSP70 düzeyleri çalışılıncaya kadar -80 ^{O}C soğutucuda muhafaza edildi. İdrar tetkikleri için spot idrar ve 24 saatlik idrar örnekleri temin edildi.

Obstetrik ultrasonografi ile değerlendirilen tüm gebelerde IUGR, IUEF varlığı araştırıldı. Gebelik haftasına göre 10.persantilin altında ağırlığa sahip olduğu ölçülen fetüsler IUGR olarak kabul edildi.

Olguların takipleri yapılarak sezeryan doğum, indüklenmiş doğum, preterm doğum eylemi ve neonatal solunum güçlüğü gibi olası preeklampsi komplikasyonları kayıt edildi.

3.4. Serum HSP70 Ölçümü

Olgulardan alınan ve -80 ^{O}C soğutucuda muhafaza edilen serum örnekleri tüm örnek alımları tamamlandıktan sonra soğutucudan çıkartılarak oda ısısına getirildi. Human Heat Shock Protein 70, HSP-70 ELISA Kit Catalog No: E0873h 96 Tests/Uscnlife isim ve katalog numaralı kit kullanılarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuarında serum örnekleri test prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Referans aralığı 0,156-10 ng/ml olan kitlerin sensitivite çalışmalarında ölçebileceği en düşük düzeyin 0,039 olduğu saptanmışken, spesifite çalışmalarında başka olası bir madde ile herhangi bir çapraz reaksiyon göstermiyordu. Serum örneklerinden standart dilüsyonlarla hazırlanan yedi standartın (10 ng/mL, 5 ng/mL, 2.5 ng/mL, 1.25 ng/mL, 0.625 ng/mL, 0.312 ng/mL, 0.156 ng/mL) 450nm'de okunan optik dansitelerine karşılık gelen absorbans grafikleri elde edilerek serum HSP70 konsantrasyonları hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS 17.0 for Windows (SPSS inc.Chicago,IL,USA) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılım ölçütleri One Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normalite açısından test edildi. Sonuçların değerlendirmesinde niteliksel veriler için yüzde dağılımı, niceliksel veriler için ise ortalama ± sd veya median (25-75 persantil) değerleri kullanıldı. Veri analizinde Oneway ANOVA testi kullanıldı anlamlı farklılık saptanan sonuçlar için Post-Hoc Testlerine ilerletilerek Benforroni çoklu karşılaştırmaları yapılarak aralarında anlamlı fark olan gruplar tesbit edildi. Parametrik testler için test şartlarının karşılanamadığı durumlarda ve niteliksel değişkenlerin analiz edildiği durumlarda nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis Testi ve Mann-Whitney Testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyonlar için Pearson Korelasyon katsayıları hesaplandı. $P<0.05$ bulunan değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya 30'u hafif preeklamptik, 30'u şiddetli preeklamptik ve 30'u normotansif toplam 90 gebe olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada daha önceye ait hipertansiyon veya preeklampsi öyküsü ve antihipertansif ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Tüm olgular arasında 17 (%18) gebenin indüklenerek doğum yaptığı görüldü. Hafif preeklamptik olgularda indüklenmiş doğum sayısı 9 (%30), şiddetli preeklamptik olgularda 3 (%10), kontrol grubunda ise 5 (%16,6) idi.

Olguların 48 (%53,3) tanesine sezeryan ile doğum yaptırıldı. Hafif preeklamptik olgularda sezeryan sayısı 14 (%46,6), şiddetli preeklamptik olgularda 27 (%90) iken, kontrol grubunda 7 (%23,3) idi.

Preterm doğum sayısı tüm olgularda 24 (%26,6) olarak saptandı. Hafif preeklampsi grubunda preterm doğum sayısı 10 (%33,3), şiddetli preeklampsi grubunda 14 (%46,6) idi. Kontrol grubunda ise preterm doğumla gebeliği sonlanan olguya rastlanmadı.

IUGR sayısı tüm olgularda 7 (%7,8) olarak saptandı. Hafif preeklampsi grubunda 1 (%3,3), şiddetli preeklampsi grubunda 6 (%20) idi. Kontrol grubunda ise IUGR saptanmadı.

Tüm olguların yalnızca 1 (%3,3) tanesinde intrauterin ex fetüs mevcuttu ve bu olgu şiddetli preeklampsi grubundaydı. Ablasyo plesenta da yine tüm hastalar arasında 2 (%6,6) olguda saptanırken her iki olgu da şiddetli preeklampsi grubundaydı.

Olgular başağrısı, epigastrik ağrı, belirgin ödem, görme bozukluğu, bulantı, kusma, hematüri, nöbet geçirme gibi preeklampsi ile ilişkili olabilecek semptomlar açısından sorgulandı. Tüm olgular arasında başağrısı:29 (%34,4) olguda, epigastrik ağrı:29 (%34,4), belirgin ödem:9 (%10), görme bozukluğu:9 (%10), bulantı:3 (%3,3), kusma:3 (%3,3), hematuri:3 (%3,3) ve nöbet geçirme:4 (%4,4) olguda mevcuttu. Tüm bu semptomlara sahip olgular şiddetli preeklampsi grubundaydı.

Her üç grubun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesinde elde edilen demografik veriler Tablo-4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışma gruplarındaki klinik karakteristikler

	Hafif Preeklampsi	***Şidetli Preeklampsi***	***Kontrol Grubu***	***p***
Yaş	29,4 ± 6,2 (19-41)	28,1 ± 5,2 (18-39)	30 ± 6 (18-42)	0,355
Gebelik haftası	33,5 ± 3,2 (28-40)	32,5 ± 4,8 (25-40)	33,2 ± 2,1 (30-36)	0,538
Gravida	3 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-5)	**0,002**
Parite	1,5 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-3)	**0,001**
Abortus	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,565

Gebelik haftası ve yaş değişkenleri için Oneway ANOVA, gravida, parite ve abortus değişkenleri için Kruskal Wallis Testleri uygulanmıştır. Değerler mean ± sd olarak verilmiştir. Gravida, parite ve abortus değişkenlerinin median değerleri gösterilmiş, minimum ve maksimum değerler parantez içlerinde belirtilmiştir.

Yapılan analiz sonucunda her üç grubun gravida ve parite değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanarak ikişer gruplar halinde Mann-Whitney testi uygulandı. Hafif preeklamptik ve şiddetli preeklamptik hastaların kontrol grubu ile karşılaştırmasında gravida *(sırası ile p=0,029; p=0,001)* ve paritelerinde *(sırası ile p=0,048; p<0,0001)* anlamlı düşük değerler olduğu görüldü. Hafif ve şiddetli preeklamptik hastaların birbiri ile kıyaslanmasında ise gravida değerleri arasında fark saptanmazken *(p=0,11)*, parite değerleri şiddetli preeklamptik hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü *(p=0,046)*.

Olguların sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri, spot idrarda protein ve 24 saatlik idrarda protein değerleri Tablo-5'da belirtilmiştir. Beklenildiği gibi her üç grup arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı farklılık mevcuttu.

Tablo 5. Çalışma gruplarındaki kan basıncı ve idrar protein değerleri

	Hafif Preeklampsi	***Şiddetli Preeklampsi***	***Kontrol***	***p değeri***
TA sistolik *(mmHg)*	141,1 ± 2,8 (140 - 150)	166,6 ± 7,4 (160 - 180)	101,8 ± 5,3 (90 - 120)	**<0,0001**
TA diastolik *(mmHg)*	89,3 ± 4,8 (80 - 100)	100,8 ± 2,6 (100 - 110)	67,1 ± 4,8 (60 - 80)	**<0,0001**
Spot Protein	+1 (+1) – (+2)	+3 (+3) – (+4)	0 (0 - Eser)	**<0,0001**
24saatlik idrar proteini *(gr)*	1,29 ± 0,45 (0,7 - 2,3)	4,46 ± 1,03 (3 - 7,2)	0,141 ± 0,04 (0,1 - 0,2)	**<0,0001**

Oneway ANOVA ve Kruskal Wallis Testleri kullanılmıştır. Spot protein için değerler median değerler, diğer değişkenler için ise mean±sd olarak verilmiştir. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde gösterilmiştir.

4.2. Rutin Laboratuar Tetkik Sonuçları

Tablo-6'da görüldüğü gibi olguların rutin laboratuar değerleri karşılaştırmalarında ürik asit, lökosit, trombosit, AST, ALT ve LDH değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Analize Benforroni Testi ile devam edilerek tüm bu değerlerdeki farklılıkların şiddetli preeklamptik gruptaki değerlerin hem hafif preeklamptik olgulardan, hem de kontrol grubunda yer alan olgulardan daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür. Hafif preeklamptik gruptaki değerler ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir.

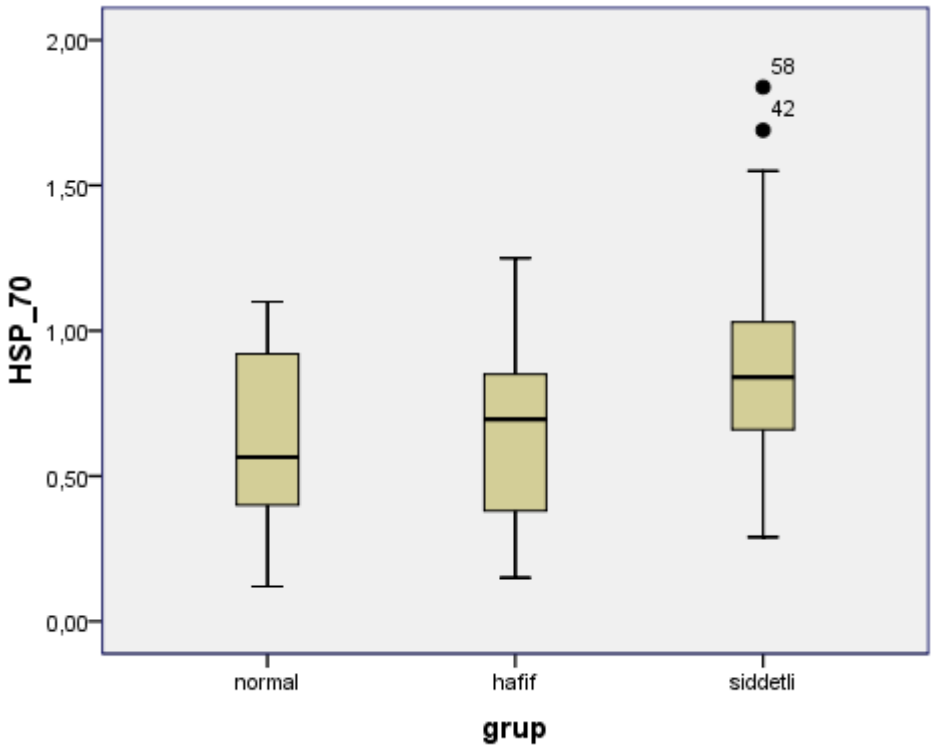
Tablo 6. Çalışma gruplarındaki rutin laboratuar tetkik sonuçları ve karşılaştırmaları

	Hafif Preeklampsi	***Şiddetli Preeklampsi***	***Kontrol Grubu***	***P değeri***
WBC	11 433 ± 3 251 (7 600 - 20 000)	13 380 ± 3 101 (8 300 - 20 300)	10 110 ± 2 329 (4 500 - 13 800)	**0,003**
Hb	13,0 ± 1,2 (10,2 - 16)	12,9 ± 1,5 (9,3 - 16,3)	12,9 ± 1,7 (8,4 - 17,4)	0,95
Htc	37,9 ± 3,6 (29,9 - 46)	38,1 ± 4,5 (28 - 48)	38,1 ± 4,4 (27,2 - 50)	0,97
Plt	251 666 ± 66 078 (152 000 - 396 000)	179 333 ± 72 526 (47 000 - 345 000)	258 100 ± 65 100 (156 000 - 401 000)	**<0,0001**
BUN	9,7 ± 2,3 (4 - 16)	12,9 ± 3,7 (8 - 28)	11,5 ± 3,6 (6 - 20)	0,13
Ürik asit	4,3 ± 1,15 (0,5 - 5,8)	6,1 ± 1,10 (4,1 - 8,6)	3,7 ± 1,10 (0,6 - 5,9)	**<0,0001**
Kreatinin	0,57 ± 0,1 (0,4 – 1,0)	0,51 ± 0,19 (0,4 - 1,1)	0,56 ± 0,17 (0,3 - 1,0)	0,83
AST	24,5 ± 12,7 (12 – 60)	65,5 ± 55 (11 – 184)	18,3 ± 5,1 (12 -36)	**<0,0001**
ALT	18,2 ± 11,7 (6 – 65)	68,6 ± 54,1 (9 – 198)	15,4 ± 6,6 (8 – 46)	**<0,0001**
LDH	275,9 ± 97,4 (156 - 525)	372,9 ± 159 (188 – 826)	237 ± 64 (139-426)	**<0,0001**
Glukoz	85,4 ± 13,6 (70 - 102)	86,7 ± 13,5 (68 - 109)	86 ± 12,4 (66 - 115)	0,35

Değerler mean ± sd olarak verilmiş, minimum ve maksimum değerler parantez içlerinde gösterilmiştir. Tabloda bulunan tüm analizler için Oneway ANOVA kullanılmıştır.

4.3. HSP70 Konsantrasyonları

Çalışma gruplarında ELISA ile elde edilen HSP70 konsantrasyon değerleri Şekil-2'de gösterilmiş ve ayrıntılı olarak Tablo-7'de sunulmuştur.



Şekil.2'de çalışma gruplarındaki serum HSP70 konsantrasyonları, median ve %25-75 persantil değerlerine ait saplı kutu grafikleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma gruplarında HSP70 konsantrasyonları ve karşılaştırmaları

	Hafif Preeklampsi	***Şiddetli Preeklampsi***	***Kontrol Grubu***	***P değeri***
HSP70 ng/ml	0,634 ± 0,30 (0,110 – 0,43)	0,881 ± 0,37 (0,359 – 2,10)	0,619 ± 0,27 (0,103 – 0,701)	**0,003**

Değerler mean ± sd olarak verilmiş, minimum ve maksimum değerler parantez içlerinde gösterilmiştir. Tabloda bulunan tüm analizler için Oneway ANOVA kullanılmıştır

Yapılan çoklu karşılaştırmada hafif preeklamptik grup ile kontrol grubu arasında HSP70 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, şiddetli preeklamptik gruptaki değerlerin hem hafif preeklamptik gruptan, hem de kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 8. Şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 değerlerinin hafif preeklamptik hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

HSP70 karşılaştırması	***P değeri***	***Güven Aralığı***
Şiddetli-Hafif	0,01	0,0467-0,4483
Şiddetli-Kontrol	0,006	0,0612-0,4628

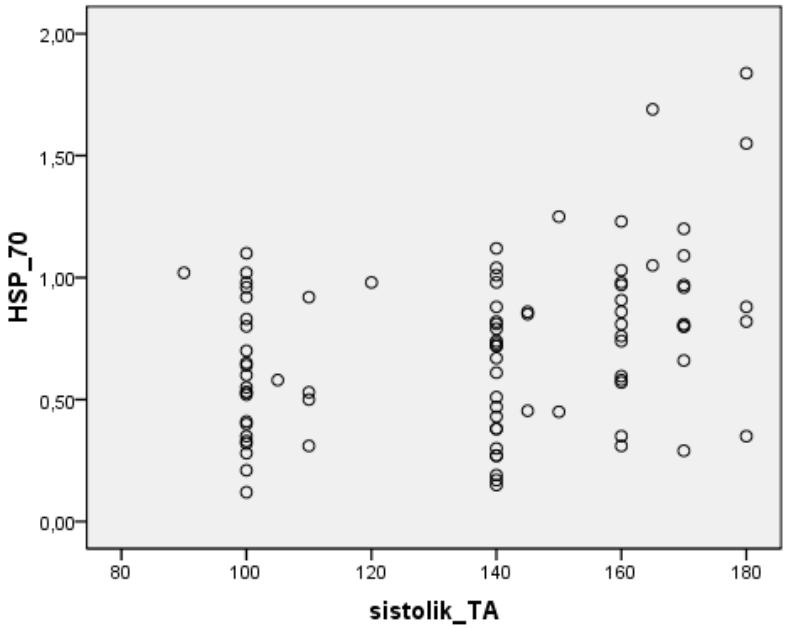
4.4. Korelasyon Analizi Sonuçları

HSP70 konsantrasyonları ile sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve 24 saatlik idrarda protein değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar tesbit edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo-9'da görülmektedir.

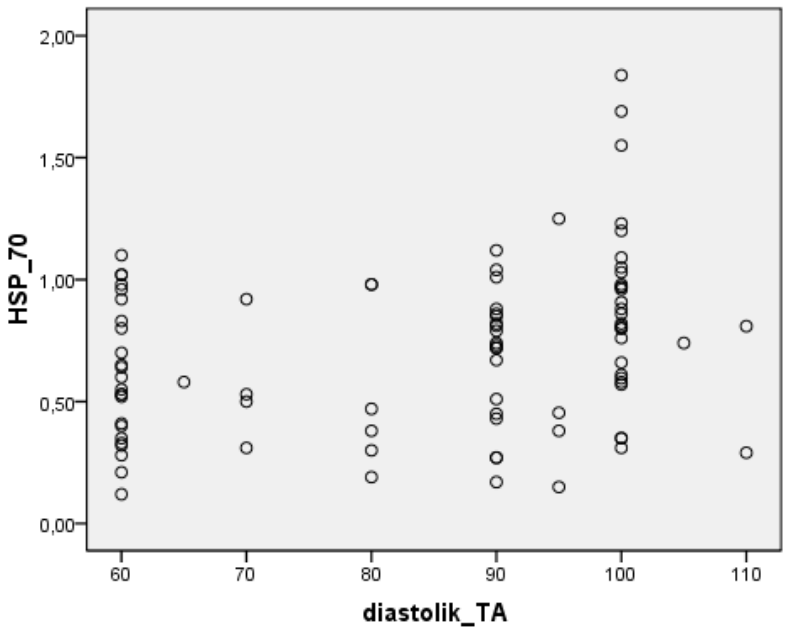
Tablo 9. Serum HSP70 konsantrasyonlarının kan basıncı değerleri ve 24 saatlik idrarda protein değerleri ile korelasyon analizleri sonuçları

	R	***P değeri***
Sistolik TA	0,325	0,002
Diastolik TA	0,273	0,009
24saatlik idrar proteini *(gr)*	0,291	0,005

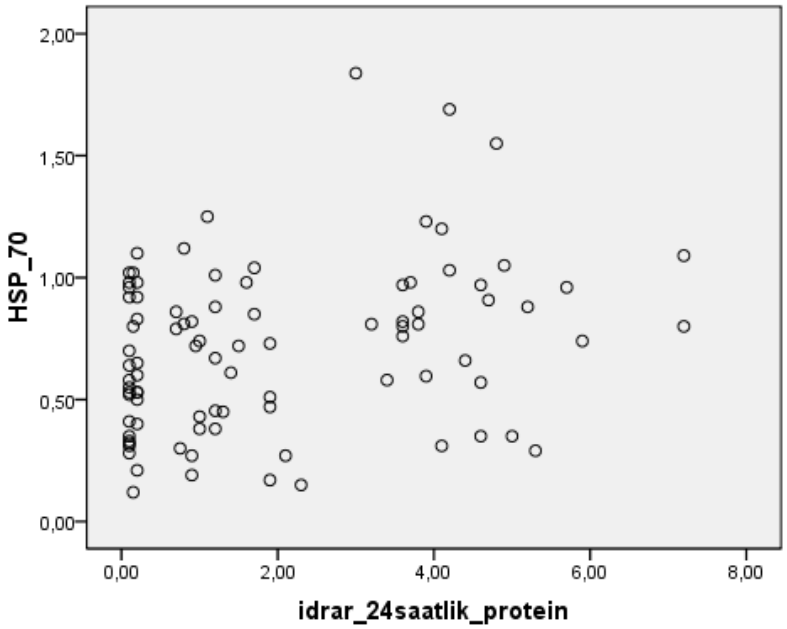
R=Pearson korelasyon katsayısıdır. R'nin aldığı 0,26-0,49 arasındaki değerler analiz edilen değerler arasındaki zayıf bir korelasyonun göstergesidir.



Şekil-3'de HSP70 konsantrasyonları ve sistolik kan basıncı değerleri saçılma grafiği gösterilmiştir.



Şekil-4'de HSP70 konsantrasyonları ve diastolik kan basıncı değerlerisaçılma grafiği gösterilmiştir.



Şekil-5'te HSP70 konsantrasyonları ve sistolik kan basıncı değerleri saçılma grafiği gösterilmiştir

5. TARTIŞMA

Preeklampsi gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalite ve morbitenin en sık nedenlerinden biridir. Etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Multisistemik bir problem olan preeklampsinin patofizyolojisi; çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebilen endotel hasarı, buna bağlı endotelyal hücre aktivasyonun ve sonrasında tetiklenen mekanizmalarla oluşan vazospazm, hipertansiyon ve proteinüriyle karakterize klinik olarak ortaya çıkar. Gebelik devam ettiği sürece kesin bir tedavisi yoktur ve ancak doğum sonrası dönemde kalıcı komplikasyonlar yaşanmadığı takdirde vücuttaki etkileri regresyon gösterir. Bir yandan maternal komplikasyonlar yaşanmadan hastalığın takibi ve gereğinde kesin tedavi olan doğumun gerçekleşmesi, diğer yandan gebelik haftası ve preeklampsinin fetal komplikasyonları olan IUGR, plasenta dekolmanı, prematürite, fetal hipoksi düşünülerek anne ve fetüs için mümkün olan en iyi yönetim gerçekleştirilmeye çalışılır. Preeklampsi, perinatologları bazen karar vermesi güç durumlarda bırakabilir. Preeklampsiyi ve komplikasyonlarını önleme ve öngörme konusu bu nedenle önem arz eder. Bu konuda bir çok çalışma yapılmış, preeklampsiyi ve komplikasyonlarını öngörme konusunda tarama yöntemi olarak kullanılabilecek markerlar aranmıştır. Preeklampsi patogenezinde plasental iskemi ve oksidatif stresin olması, artmış maternal sistemik inflamatuar yanıt, sistemik oksidatif stres ve hemodinamik stresin bulunması ve tüm bu durumların HSP70 düzeyleri için uyarıcı faktörler olmasından yola çıkarak, preeklampside HSP70 düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Isı şok proteinleri genel olarak intraselüler proteinler olarak düşünülmesine rağmen, sağlıklı normal bireylerde de serum ve plazmada bulunabildiği, ayrıca hücre yüzeyinde eksprese edilebildiği gösterilmiştir. İntraselüler HSP70'in antiinflamatuar etkileri olduğu halde, ekstraselüler HSP70 tabii ve adaptif proinflamatuar immun yanıt sağlamak için, selüler stres ya da hasar gibi fizyolojik olmayan bir koşulun tehlike sinyalini oluştrmak amacı ile intraselüler stres sinyal molekülü gibi davranabilir (146). HSP70 insan kompleman sisteminin klasik yolunun kuvvetli bir uyarıcısı olarak görev almaktadır (152). Hemodinamik stresin konu alındığı bir çalışmada ani yükselen tansiyon ile intraselüler HSP70 ekspresyonunda artış ortaya çıktığı gösterilmiştir (148). Preeklampside HSP70'in olası etkilerinin araştırıldığı bir laboratuar çalışmasında ise

oksidatif stres modellenmiş ve plasental dokulardaki HSP70 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (149). Ayrıca HSP70 plasental vasküler hastalıklarda endotelial aktivasyon ile ilişkili bulunmuş, preeklampside endotelial aktivasyona veya hasara direkt olarak katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (153).

Bu prospektif kontrollü çalışma ile kliniğimize başvuran normotansif sağlıklı gebeler ile hafif preeklamptik ve şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 konsantrasyonları karşılaştırılarak, literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda, serum HSP70 konsantrasyonlarının hafif preeklamptik hastalar ile kontrol grubunda bulunan gebeler arasında anlamlı farklılık göstermediğini; şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 konsantrasyonlarının ise hem hafif preeklamptik hastalardan, hem de kontrol grubundaki gebelerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Tüm hastalar analize dahil edildiğinde sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve 24 saatlik idrarda protein seviyeleri ile serum HSP70 konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı.

Bu sonuçlara paralel olarak, serum HSP70 düzeylerini araştıran Molvarec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, serum HSP70 değerlerinin şiddetli preeklamptik hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanarak, HSP70'in preeklampsi için sadece bir gösterge olmadığı, aynı zamanda immünolojik katkılarından dolayı kısmen de olsa preeklampsinin patogenezinde rol alabileceği öne sürülmüştür. HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like-reseptörler (TLR) ve diğer reseptörlerle etkileşime girdiği, antijen sunan hücrelerde TLR 'ler ve diğer reseptörler için ligand gibi görev yapabildiği bilinmektedir (140). Asıl görevi hücreyi korumak olan HSP'ler bu görevini hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirmektedir. Ancak bu görevleri sırasında bazen HSP hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immün yanıtın başlamasına neden olmaktadır. HSP'lerin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipidlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (131). Hasarlı ve nekrotik hücrelerden pasif olarak HSP70 salınabiliyor olması nedeni ile de doku hasarı oluşturan durumlar araştırılmış ve hepatoselüler hasar ile seyreden ağır preeklampsi olgularında da

HSP70'in yüksek seviyelerde bulunduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmalarında şiddetli preeklampsi ve HELLP Sendromlu hastaları karşılaştırmışlar ve HELLP Sendromu bulunan hastalarda şiddetli preeklampsiye göre daha yüksek düzeyde serum HSP70 konsantrasyonları saptamışlardır (151). Daha önce yaptıkları bir başka çalışmada ise HSP70 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla preeklampsinin yanısıra gebeliğin geçici hipertansiyonunda ve superimpose preeklampside de anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (154). Bir başka pilot çalışmada Jireck ve ark. şiddetli preeklampsinin başlangıç aşamasında anlamlı derecede yüksek serum HSP70 konsantrasyonları saptarken (3); Fukushima ve ark preeklamptik hastalarda daha yüksek serum HSP70 düzeylerinin saptandığı çalışmalar yayınlamışlardır (143). Şiddetli preeklampsi ile kontrol grubunu kıyaslayan bir başka çalışmada ise şiddetli preeklampsinin erken başlangıç evresi ile geç evresi, normotansif olgular ile karşılaştırılmış ve şiddetli preeklampsinin erken başlangıç evresinde diğer gruplara oranla anlamlı olarak daha yüksek serum HSP70 konsantrasyonları saptanmıştır (3). Preeklampside daha yüksek seviyelerde saptanan HSP70'in sebebi nekrotik trofoblast hücrelerinin artması ve endotel hücre hasarının sonucu olarak anne serumuna daha fazla miktarlarda salınıyor olmasına bağlanmıştır (150).

Literatürde preeklampsideki HSP70 düzeylerinin çalışıldığı fakat preeklamptik hastalarda anlamlı yükseklikelerin tesbit edilmediği çalışmalar da mevcuttur. Livingston ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 düzeyleri çalışılmış, istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler ortaya konamamıştır. Fakat çalışma sonuçları incelendiğinde preeklamptik hastaların serum HSP70 konsantrasyonlarının standart sapmalarının normotansif gebelere göre 10 kat daha yüksek olduğu görülmektedir. Kontrol grubunun HSP70 düzeylerini etkileyebileceği düşünülen erken membran rüptürü, prematüre doğum ve plasenta dekolmanı gibi patolojileri bulunan gebeleri de içeriyor olmasının da farklı sonuçlara yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar sonucunda elde edilen farklı sonuçlara, farklı etnik kökenlerin neden olabileceği de öne sürülen görüşler arasındadır.

Sağlıklı gebelerde, gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre daha düşük serum HSP70 düzeyleri bulunmaktadır (12). HSP70 serum düzeyleri gebelikle ilgili olarak yalnızca preeklamptik patolojilere konu olmamış, aynı zamanda gebelikte görülen başka birtakım patolojiler ile ilişkisi de pekçok çalışmada araştırılmıştır. Ayrıca serum HSP70

düzeyleri ilerleyen gebelik yaşı ile artarken, anne yaşının artması ile serum HSP70 seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalar da yayımlanmıştır (12).

İkinci trimesterde bulunan gebelerin vajinal örneklerinde HSP70 tesbit edilerek bakteriyal vajinozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). İntra-amniyotik enfeksiyon, koryoamniyonit ve term doğumun amniyotik sıvıdaki HSP70 konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu çalışma ile insanlardaki preterm ve term doğum mekanizmalarında ekstraselüler HSP70'in rol oynayabileceği düşünülmüştür (157). Preterm gebelik riski bulunan ve bunun için tedavi edilmekte olan gebelerde serum HSP70 düzeyleri çalışılmış komplikasyonsuz sağlıklı gebelere oranla daha yüksek seviyelerde olduğu saptanmış ve bu çalışmada tedavisi devam etmekte olan hastalardan preterm doğum ile sonuçlananların serum HSP70 düzeylerinin miad gebeliğe ulaşabilenlere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile yüksek HSP70 seviyelerinin preterm doğum ile ilgili olma ihtimalinin yanında tedavi yanıtsızlığı ile de ilişkili olabileceği ortaya atılmıştır (143).

Gebeliğin çok ciddi bir komplikasyonu olan preeklampsi ile ilgili elde edilen yüksek HSP70 sonuçları ışığında HSP70'in preeklampsi patogenezindeki rolünü aydınlatmaya yardım edebilecek daha fazla bilgi elde etmek için çalışmalar çeşitlendirilmiş gen düzeyinde çalışmalar, plasental villöz doku biyopsileri, endotelial hücre incelemeleri, anti-HSP70 antikor düzeyi, HSP70 mRNA düzeyi ölçümlerini içeren çalışmalar yapılmıştır. Preeklampsinin HSP70 gen polimorfizmi ile ilişkisini araştıran bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla preeklamptik hasta grubunda HSPA1B(1267)GG ve HSPA1L(2437)CC genotiplerinin daha sık olduğuna rastlanmış ve preeklampsiye yatkınlık konusunda rol oynayabileceklerine dair fikirler öne sürülmüştür (158). Zonguldak Karaelmas Üniversitesinde plasental villöz dokulardan elde edilen biyopsiler ile yapılan bir çalışmada preeklamptik gebelerde ve IUGR bulunan gebeliklerde normal plasental dokulara oranla daha yüksek seviyelerde HSP70 tesbit edilmiş, normal gebeliklere oranla preeklamptik hastalarda sitotrofoblastlar, sinsityotrofoblastlar ve ekstravillöz trofoblastlarda HSP70'in artmış şekilde eksprese edildiği ortaya konmuştur (159). Bu çalışmadan farklı olarak preeklamptik ve IUGR'li gebelikler ile normotansif gebeliklerin plasental villöz dokusundaki HSP70 ekspresyonunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise gruplar arasında total HSP70 ekspresyonunun anlamlı farklılık göstermediği ortaya konmuştur (160).

Preeklamptik ve normotansif term gebelerin plasentalarından elde edilen endotelial hücre incelemelerinde anlamlı derecede artmış HSP70 düzeyleri saptanmış, apopitozis ve hücre yaşamı ile ilişkili olabilecek fonksiyonlarına dikkat çekilmiştir (161). Malformasyonlarla HSP70 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, gebeliğin 16. haftasında serum anti-HSP70 antikor düzeyleri incelenmiş ve gebeliğin sonunda yarık damak-dudak veya nöral tüp defektli bebek doğuran gebelerde daha yüksek seviyelerde anti-HSP70 antikor düzeyleri saptanmıştır (162). Term gebelikte intrasellüler ve ekstrasellüler artmış HSP70 düzeyinin doğum eyleminin başlamasında rol alabileceği ileri sürülerek yapılan hayvan modeli çalışmasında spontan doğum eylemi ve glikokortikoid ile indüklenmiş doğum eyleminde myometrium ve endometriumda HSP70 mRNA'sının belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir(146).

Çalışmamız sonucunda şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 konsantrasyonlarının hafif preeklamptik hasta grubundan ve normotansif gebelerden anlamlı derecede yüksek saptanmasının yanı sıra sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve 24 saatlik idrarda protein düzeylerinin HSP70 ile pozitif korelasyon göstermesi, literatür bilgileri doğrultusunda HSP70'in preeklampsi için dikkate değer bir protein olduğunu, gerek patogenezde oynadığı rolün aydınlatılması, gerekse klinik pratiğe yansıtılabilecek bir marker olarak kullanıma sunulabilmesi açısından çok daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılması gereken çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Preeklampsi, patofizyolojisinde çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebilen endotel hasarı, buna bağlı endotelyal hücre aktivasyonu ve sonrasında tetiklenen mekanizmarla oluşan vazospazm, hipertansiyon ve proteinüriyle karakterize, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır. Preeklampsi patogenezinde rol sahibi olma ihtimali üzerinde çalışmalar yapılan HSP70'i konu alan prospektif kontrollü olarak planlanan bu çalışmada hafif preeklamptik, şiddetli preeklamptik hastalar ile normotansif gebelerin serum örneklerinden ELISA yöntemi kullanılarak serum HSP70 konsantrasyonları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 konsantrasyonlarının, hafif preeklamptik hastalardan ve normotansif gebelerden anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde olduğu tesbit edildi. Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve 24 saatlik idrarda protein seviyeleri ile serum HSP70 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı. Literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik gösteren çalışma sonucunda HSP70'in preeklampsi patofizyolojisindeki rolü ve bu hastalar için bir gösterge olarak klinik kullanıma girebilmesi için, çok daha fazla sayıda hasta içeren ve seri ölçümlerin de yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan bütün çalışmalara karşın hala dolaşımda tesbit edilen serum HSP70 konsantrasyonlarının intraselüler konsantrasyonları net bir şekilde yansıtıp yansıtmadığı bilinmemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hallak M.James DK, steer PJ, Weiner CP, Gonik B (ed): High Risk Pregnancy Menagement Options Hypertension in pregnancy.W.B.Saunders, second edition. Philadelphia 2006, 772-797.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005; 365: 785-99
3. Jirecek S, Hohlagschwandtner M, Tempfer C, Knöfler M, Husslein P, Zeisler H. Serum levels of heat shock protein 70 in patients with preeclampsia: a pilot-study. Wien Klin Wochenschr. 2002 Aug 30;114(15-16):730-2.
4. Hightower LE (1991) Heat shock, stress proteins, chaperones, and proteotoxicity. Cell 66:191–197 doi:10.1016/0092-8674(91) 90611-2
5. Wright BH, Corton JM, El-Nahas AM, Wood RF, Pockley AG (2000) Elevated levels of circulating heat shock protein 70 (Hsp70) in peripheral and renal vascular disease. Heart Vessels 15:18–22 doi:10.1007/s003800070043
6. Walsh RC, Koukoulas I, Garnham A, Moseley PL, Hargreaves M,Febbraio MA (2001) Exercise increases serum Hsp72 in humans.Cell Stress Chaperones 6:386–393 doi:10.1379/1466-1268(2001) 006<0386:EISHIH>2.0.CO;2
7. Njemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T (2003) Elevated serum heat-shock protein 70 levels in patients with acute infection: use of an optimized enzyme-linked immunosorbent assay. Scand J Immunol 58:664–669 doi:10.1111/j.1365-3083.2003.01341.x
8. Genth-Zotz S, Bolger AP, Kalra PR, von Haehling S, Doehner W,Coats AJ, Volk HD, Anker SD (2004) Heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure: relation to disease severity and survival. Int J Cardiol 96:397–401 doi:10.1016/j.ijcard.2003.08.008
9. Wheeler DS, Fisher LE Jr., Catravas JD, Jacobs BR, Carcillo JA,Wong HR (2005) Extracellular hsp70 levels in children with septic shock. Pediatr Crit Care Med 6:308–311 doi:10.1097/01. PCC.0000161075.97355.2E
10. Kimura F, Itoh H, Ambiru S et al (2004) Circulating heat-shock protein 70 is associated with postoperative infection and organ dysfunction after liver resection. Am J Surg 187:777–784 doi:10.1016/j.amjsurg.2003.08.029

11. Dybdahl B, Slordahl SA, Waage A, Kierulf P, Espevik T, Sundan A(2005) Myocardial ischaemia and the inflammatory response:release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. Heart 91:299–304 doi:10.1136/hrt.2003.028092
12. Molvarec A, Rigo J Jr., Nagy B, Walentin S, Szalay J, Fust G, Karadi I, Prohaszka Z (2007a) Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. J Reprod Immunol 74:163–169 doi:10.1016/j.jri.2006.12.002
13. Walker JJ. Pre-eclampsia. Lancet 2000;356:1260–1265
14. Çiçek M.N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Gebelikte Hipertansiyon, preeklampsi-eklampsi. Güneş Kitabevi, Ankara 2006, 451-65
15. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010 Jun;37(2):239-253.
16. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Lenovo KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL: Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001; p:567-609.
17. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jackues DL, Sibai BM. Miid gestational hypertansion remote from term: progression and outcome. Am ObsteGynecol.2001;184:979 983.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990 Nov; 163(5 Pt 1): 1691-712
19. Chesley LC. Diagnosis of Preeclampsia. Obstet Gynecol. 1985;65(3): 423-5
20. Hayman R, Waren A, Brockelby J, Johnson I, Baker P. Plasma from women with preeclampsia induced an in vitro alteration in the endothelium-dependent behaviors of myometrial resistant arteries. Brit J Obstet Gnaecol 107: 108,2000
21. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Ann Med 1999 Aug;31(4):246-52
22. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. Am J Obstet Gynecol 175:1365, 1996

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

24. Villar MA, Sibai BM. Clinical significance of eleveted mean arterial blood pressure in second trimester and treshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. Am J Obstet Gynecol. 1989; 160:419-423

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

26. Report of the National High Blood Pressure education program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:1-22

27. Roberts JM. Preeclampsia: What we know and what we do not know. Semin Perinatol 24:24.2000

28. ACOG Committe on Obstetric Practice. ACOG pactice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002 Apr;77(1):67-75.

29. Madazlı R, Kucur M, Gezer A, Isman FK, Bulut B. Chitotriosidase and YKL-40 normal and preeclamptic pregnancies. Int J Gynaecol Obstet.2008. 100: 239-243.

30. Ward K, Hata A, Jeunemaştre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington PF, Ogasawara M, Suzumori K, Tomoda S, Berrebi S, Sasaki M, Corvol P, Lifton RP, Lalouel JM: A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia (comment).Nat Genet 4:59, 1993

31. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. Nobel Kitabevi 2001;660-670

32. Madazlı R. Plasenta. Nobel Tıp Kitabevi2008; 227-255

33. WHO/MCH/MSM: Safe matherhood. Detecting preeclampsia: a practical guide, Geneva,1992 (3); p:33-35

34. Otani S, Usuki S, Saitoh T, Yanagisawa M, Iwasaki H, Tanaka J, Suzuki N, Fujino M, Goto K, Masaki T: Comparison of endothelin-1 concentrations in normal and complicated pregnancies. J Cardiovasc Pharmacol 17: s308,1991

35. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol. 2000 Feb;182(2):307-12.

36. Volhard F.Die doppelseitigen haematogenen Nierenerkrankungen. Berlin. Springer 1918

37. Abdul-Karim R,Assali NS: Pressor response to angiotonin in pregnant and non pregnant women. Am J Obstet Gynecol 82:246,1961

38. Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP: Renin –angiotensin system in normal and toxemic pregnancies, 3.Differential sensivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 100:218, 1968

39. Browne FJ: Sensitization of the vascular system in preeclamptic toxemia and eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 53:510, 1946

40. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. J Clin Invest 52:2682,1973

41. Hallak Mordechai. Hypertension in pregnancy. In: James DK, Steer PS, Weiner CP, Gonik B eds. High Risk Pregnancy Menagement Options. WB Saunders, 2nd ed, London, 1999; 639-60

42. Cunningham FG, Cox K, Gant NF: Further observations on the natüre of pressor responsivity to angiotensin II in human pregnancy. Obstet Gynecol 146: 581, 1975

43. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005 feb; 192(2): 572-9

44. Roberts JM, Taylor RN, Musci TS, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia. An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol. 1989: 161:1200.

45. Redman CW. Platelets and the beginning s of preeclampsia. N Engl J Med. 1990;323: 478-80

46. Matsubara K, Matsubara Y, Hyodo S, Katayama T, Ito M. Role of nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. J Obstet Gynaecol Res.2010 Apr; 36(2):239-47

47. Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Guerritore T, Miranda L, Biondi A et al. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol. 199 1;164:507-13

48. Conrad KP, Vernier KA. Plasma level, urinary excretion, and metabolic production of cGMP during gestation in rats. Am J Physiol. 1989; 257(4Pt2):R847-53

49. Walters WAW, MacGregor WG, Hills M 1966 Cardiac output at rest during pregnancy and puerperium. Clin Sci 30:1-11

50. Aban M, Yayla M,Kaya H, Erden AC. Preeklampsi ve Eklampside Plazma Endotelin-1 Düzeyleri. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 1996, 6:42-46

51. Barton JR, Sibai BM, Whybrew WD, Mercer BM: Urinary endotelin-1: Not a useful marker for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 168:599, 193

52. 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 May;107(5): 678-85

53. Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN. Genetics of preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 1993.12:1-23

54. Mogren I, Hogberg U, Winkvist A. Familial occurrence of preeclampsia. Epidemiol. 1999. 10: 518-522

55. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 2: Experimental and genetic considerations. Obstet Gynecol Surv. 2002. 57: 619-640

56. Ros HSS, Lichtenstein P, Lipworth L. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. Am J Med Genet, 91: 256-260

57. Morgan T, Craven C, Lalouel JM, Ward K: Angiotensinogen Thr^{235} variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first trimester decidua. Am J Obstet Gynecol 180:95,1999

58. Need JA.Preeclampsia in pregnancies by different fathers: Immunological studies. Br Med J, 1:548

59. Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C. Preeclampsia and trisomy 13: A possible association. Lancet, 2:425-427

60. Robillard PY, Dekker GA, Chaouat G, Hulsey TC. Etiology of preeclampsia:Maternal vascular predisposition and couple disease –mutual exclusion or complementarity? J Reprod Immunol 76:1-7 2007

61. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. Mol Aspec Med 28:192-209.2007

62. Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast intro the maternal circulation. Placenta.2003.24:181-190

63. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JCP. Apoptosis and its role in the trophoblast. Am J Obstet Gynecol. 2006.195:29-39.

64. Abraham VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearence during pregnancy. Am J Repod Immunol.2004.51:275-282

65. Chen Q, Stone PR, McCowan LM, Chamley LW. Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation. Hypertension.2005. 47:116-121

66. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface.J Reprod Immunol.2000. 47:87-103

67. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic Determinants of Preeclampsia and Related Pregnancy Disorders. Obstet Gynecol.2005.106:162-172

68. Azizies F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. AAm J Reprod Immunol.2005.54:30-37

69. Rappaport VJ, Hirata G, Kim Yap H, Jordan SC: Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 162:138,1990

70. Smith G,Walker M, Tessier J, Millar K. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by İntrauterin insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177:455-51

71. Meekins JW, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. N Engl J Med. 1 990;323:478-80

72. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J obstet Gynecol 180:499, 1999

73. Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, Sargent IL, Redman CWG. Activation of peripheral leukocytes in rate pregnancy and experimental preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 182:351, 2000

74. Chesley LC, Duffus GM: Preeclampsia posture and renal function. Obstet Gynecol 1971; 38:1-5

75. Staff AC, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 180:587, 1999

76. Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. Europ J Obstet Reprod Biol 2000;93:37-39.

77. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1146-50.

78. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C. Thrombophilia Is Significantly Associated With Severe Preeclampsia. Results of a Large- Scale, Case-Controlled Study. Hypertension. 2005 Oct 24

79. Hung TH, Charnock –Jones DS, Skepper JN, Burton GJ:Secretion of tumor necrosis factor –alpha from human placental tissues induced by hypoxia–reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the of the inflammatory response in preeclampsia.Am J Pathol 2004;164:1049-1061

80. Raijmakers MT, Peters WH, Steegers EA,Poston L.NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and preeclamtic women: Placenta 2004; 25:85-89

81. Lie RT, Rasmussen S,Brunborg H.Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. BMJ.1998; 316:1343-7

82. Thornton CA, Bonnar J. Factor VIII-related antigen and factor VIII coagulant activity in normal and preeclamptic pregnancy. Br J Obstet 1977;84:919-23.

83. Burlingame JM, Esfandiari N, Sharma RK.. Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid. Obstet Gynecol. 2003;101:756–761

84. Var A, Kuşcu NK, Koyuncu F, Uyanik BS, Onur E, Yildirim Y, Oruç S. Atherogenic profile in preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2003 Apr;268(1):45-7

85. Baha M. Sıbaı, MD. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia:evidence from randomized trials. Clınıcal Obstetrics and Gynecology 2005;48(2):478–488.

86. Ilhan N, Simsek M. The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancywith or without preeclampsia. Clin Biochem.2002;35:393–397.

87. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stres reproduces placental abnormalities of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2002;21:205-223

88. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? J Clin Invest 1997;99: 2139–2151

89. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 1984;148:951–963

90. Van Pampus MG, Aarnoudse JG. Long-Term outcomes after preeclampsia Clınıcal Obstetrıcs and Gynecology 2005; 48(2): 489-494

91. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. BJOG. 2003;110:1029–1031.

92. Rıchard J, Levine MD, MPH and Karumanchı SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. Clınıcal Obstetrics and Gynecology 2005;48(2):372–386

93-. Phelan JP, Yurth DA: Severe preeclampsia, 1. Peripartum hemodynamic observations. Am J Obstet Gynecol 144:17,182

94-Leduc L, Weeler JM, Kirshon B. Coagulation profile in severe preeclampsia Obstet Gynecol 1992;79:14-8

95. Inglis TC, Stuart J, George AJ, Davies AJ. Haemostatic and rhematological changes in normal pregnancy and preeclampsia. Br J Haematol 1982;50:461-5.

96- Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA, Miller DD. Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. N Engl JMed 1985;312:424–426

97. Kirshon B, Cotton DB: Invasive hemodynamic monitoring in the obstetric patient. Clin Obstet Gynecol 1987;30:579-590

98. Lopez-Llera M.Main Clinical types and subtypes of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1992;93:554-62

99. Kirshon B, Lee W, Mauer MB, Cotton DB. Effects of low-dose dopamine therapy in the oliguric patient with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 159: 604, 1988

100. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. N Engl;J Med 316:715, 1987

101. Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. Am J Obstet Gnecol 162:777, 1990

102. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. Arch Pathol 68:593, 1959

103. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN. Preeclampsia – associated hepatic homorrhage and rupture: Mode of managenment related to maternal and perinatal outcome. Obstet Gynecol Surv 54:3,1999

104. Padden MO, HELLP Syndrome: Recognition and perinatal management. Am Fam Physician 1999; 69:829-36

105. Qian P, Maltau JM, Noddleland H, Fadne HO: Transcapillary fluid balance in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 93:235

106. Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary Calcium as an early marker for preeclampsia. Obstet Gynecol 77:685, 1991

107. Paarlberg KM, DeJOng CLD, Van Geijn HP, Van Kamp GJ, Heinen AG, Dekker GA.;Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy –induced hypertensive disorders. A longitudinal study. Obstet Gynecol 91:383, 1998

108. Benyo DF, Adatisa P, Conrad KP. Levels of inflammatory cytokines in normal term and preeclamptic placentas and their regulation by oxygen. J Soc Gynecol Investing (Abstr 894), 7(1) (Suppl), 2000

109. Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW, Gately M. Elevations of serum interleukin-12 concentrations in women with severe preeclampsia and HELLP syndrome. J Reprod Immunol 31: 97, 1996

110. Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macaa LM. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: A mecanism for endothelial dysfunction? Obstet Gynecol 84:937, 1994

111. Kupferminc MJ, Peaceman AM, Wigton TR, Rehnberg KA, Socol ML. Tumor necrosis factor –α is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 170: 1752, 1994

112. Petraglia F, Florio P, Benedetto C, Gallo C, Woods RJ, Genazzani AR, Lowry PJ. High levels of corticotropin-releasing factor(CRF) are inversely correlated with low levels of maternal CRF-binding protein in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. J Clin Endocrinol Metab 81:852, 1996

113. Ashour AMN, Lieberman ES, Wilkins Haug LE, Repke JT. The value of elevated second trimester β-human chorionik gonadotropin in predicting development of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 176:438, 1997

114. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Second trimester maternal serum inhibin A concentrations as an early marker for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 181:131, 1999

115. Lindheimer MD, Woodruff TK. Activin A, inhibin A, and pre-eclampsia.Lancet. 1997 May 3;349(9061):1266-7.

116.Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Shin JS, Choi JS, Park SY, Kim JM, Lee BY, Kim DJ. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia. J Korean Med Sci. 2006 Jun;21(3):452-6

117. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of preeclampsia; low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveform analiysis in low risk nulliparous women. Br J Obstet Gnaecol 105.422, 1998

118. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension:A multicentre randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaeclo 105: 430, 1998

119. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. JAMA 275: 1113, 1996

120. Lewine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, Der Simonian R, Esterlitz JR, Raymound EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. N Engl J Med 337: 69, 1997

121. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregancies. Br J Obstet Gynaecol 107:382, 2000

122. Clasp. A randomised trial of low dose aspirin for the prevemtiom and tretment of preeclampsia among 9364 pregnancy(Collobarative Aspirin Study in Pregnancy) Collabarative Group. Lancet 1994;343:619-29.

123. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Sep;31(9):818-26

124. Chappel LC, Speed PT, Briley Al, Kelly FJ, Lee R, Hunt RJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurence of preeclampsia in women at increased risk. A randomized trial. Lancet 354: 810, 1999

125. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1343–1349.

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

127. Fink, AL. (1999), Chaperone-mediated protein folding. Physiol Rev. 79, 425-449.

128. Mılanı V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, Gastpar R: Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immüne stimülation. nt J Hyperthermia 2002;18(6);563-565

129. Hightower, LE., Guidon, PT. Selective release f rom cultured mammalian cells of heat-shock proteins that resemble gliaaxon transfer proteins. J Cell Physiol. 1989;138, 257-266

130. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR: Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. Ann N Y Acad Sci 2005;1066;222-242.

131. Terzioğlu E: Isı şoku proteinleri. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Ed.): Klinik Romatoloji.Deniz Matbaası,İstanbul,1999;51-53.

132. Feige, U., Morimoto, RI., Yahara, I., Polla, BS. (1996), St ressinducible cellular responses. Birkhäuser Verlag. 1-489.

133. Iwama, GK., Thomas, PT., Forsyth, RB., Vijayan, MM. (1998), Heat shock protein expression in fish. Reviews in Fish Biology and Fisheries. 8, 35-56.

134. Clark JI, Muchowski PJ. Small heat shock proteins and their potential role human disease. Curr Opin Biol 2000

135. Bukau B and Horwich AL. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. Cell, 1998;92: 351–366.

136. Liberek, K., Marszalek, J., Ang, D., Georgopoulos, C. (1991), Escherichia coli DnaJ and GrpE heat shock proteins jointly stimulate ATPase activi ty of DnaK. Proc. Natl. Acad. Sci. 88, 2874–2878.

137. Theyssen, H., Schuster, HP., Bukau, B., Reinstein, J. (1996), Thesecond step of ATP binding to DnaK induces pept ide release. J. Mol. Biol. 263, 657–670.

138. Morimoto RI and Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. Nature Biotechnology,1998;16: 833– 838.

139. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. Experimental Cell Research,1999;248: 30–43

140. Repasky E, Issels R: Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. İnt J Hyperthermia 2002;18(6);486-489.

141. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F: Isı sok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 2000;20(3);187-194.

142. Nıkfarjam M, Muralıdharan V, Su K: Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell aktivity foollowing thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. nt J Hyperthermia 2005;21(4);319-332

143. Fukushima A, Kawahara H, Isuguri C, Siyoji T, Oyama R, Siguyama T, Horiuchi S (2005) Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and preeclampsia. J Obstet Gyneacol Res 31:72-77

144. Redman CW, Sargent IL (2000) Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. Placenta 21:597-602

145. Wu WX, Derks JB, Zhang Q, Nathanielsz PW (1996) Changes in heat shock protein-90 and -70 messenger ribonucleic acid in uterine tissues of the ewe in relation to parturition and regulation by estradiol and progesterone. Endocrinology 137:5685-5693

146. Pockley,A.G.,2003.Heat shock proteins are regulators of the immune response.Lancet 362, 469-476.

147. Rao DV, Watson K, Jones GL (1999) Age related attenuation in the expression of the majör heat shock proteins in human peripheral lymphocytes. Mech Ageing Dev 107:105-118

148. Prohaszka Z, Fust G, (2004) Immunological aspects of heat shock proteins-the optimum stress of life. Mol Immunol 41:29-44

149. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ (2001) In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. Am J Pathol 159:1031-1043

150. Redman CW, Sargent IL (2001) The patogenesis of preeclampsia. Gynecol Obstet Fertil 29:518-522

151. Molvarec A, Tamasi L, Losonczy G, Madach K, Prohaszka Z, Rigo Jr J, Circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) in normal and pathological pregnancies. Cell Stress and Chaperones (2010) 15:237-247

152. Prohaszka Z, Singh M, Nagy K, Kiss E, Lakos G, Duba J, Fust G (2002) Heat shock protein 70 is a potent activator of the human complement system.Cell Stress Chaperones 7:17-22

153. Y.Liu,N.Li, L.You, X. Liu, H.Li, X. Wang, HSP70 is associated with endothelial activation in placental vascular diseases, Mol.Med.14 (2008) 561-566

154. Molvarec A, Prohaszka Z, Nagy B, Szalay J, Fust G, Karadi I, Rigo J Jr (2006), Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia and superimposed preeclampsia: a case control study. J Hum Hypertens 20:780-786

155. Molvarec A, Prohaszka Z, Nagy B, Kalabay L, Szalay J, Fust G, Karadi I, Rigo J Jr (2007b) Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. J Reprod Immunol 73:172-179

156. Genc MR, Karasahin E, Onderlonk AB, Bongiovanni AM, Delaney ML, Witkin SS (2005) Association between vaginal 70-kd heat shock protein, interleukin-1 eceptor antagonist, and microbial flora in mid trimester pregnant women. Am J Obstet Gynecol 192:916-921

157. Chaiworapongsa T, Erez O, Kusanovic JR ve ark (2008) Amniotic fluid heat shock protein 70 concentration in histologic chorioamnionitis, term and preterm parturition. J Matern Fetal Neonatal Med 21:449-461

158. Fekete A, Ver A, Bögi K, Treszl A, Rigo Jr J, Is preeklampsia associated with higher frequency of HSP70 gene polimorphisms? Eur J Obstet Gynecol and Reproductive Biology 126 (2006) 197-200

159. Barut F, Barut A, Gun D.B, Kandemir O.N, Aktunç E, Harma M, Harma I.M, Ozdamar O.S, Expression of Heat Shock Protein 70 and endothelial nitric oxide synthase in placental tissue of preeclamptic and intrauterine growth-restricted pregnancies, Pathology-Research and Practice206(2010) 651-656.

160. Hnat M.D, Meadows J.W, Brockman D.E, Pitzer B, Lyall F, Myatt, Heat shock protein-70 and 4-hydroxy-2-neonal adducts in human placental villous tissue of normotensive, preeclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies, A J Obstet Gynecol (2005) 193;836-840

161. Ekambaram P, Srinivasan L, HSP70 mediated control of endothelial cell apoptosis during pre-eclampsia, Eur J Obstet Gynecol and Reproductive Biology 2011

162. Child DF, Hudson PR, Hunter-Lavin C, Mukhergee S, China S, Williams CP, Williams JH (2006) Birth defects and anti-heat shock protein 70 antibodies in early pregnancy. Cell Stress Chaperones 11:101-105

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK GEBELERDE ISI ŞOK PROTEİN 70 (HEAT SHOCK PROTEİN 70) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Alparslan PULUR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 31.10.2006
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 14.11.2011
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 14.11.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

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

Kasım-2011
ERZURUM