

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HİPERTANSİF GEBELERDEKİ SERUM HDL VE
SPHİNGOSİNE-1-PHOSPHATE (S1P) DÜZEYLERİNİN
NORMOTANSİF GEBELERDEKİ DÜZEYLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erkan DİLMEN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Baha ORAL**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi
tarafından 1697-TU-08 proje no.su ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, bilgi ve deneyimlerinden geniş ölçüde yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. H. Baha Oral'a, eğitimimde katkıları bulunan sayın hocalarıma ve materyallerin Biyokimya bölümünde incelenmesinde titiz ve hoşgörülü yaklaşım göstererek desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Recep SÜTÇÜ ve Dr. Havva Koçak'a ve aynı çalışma ortamını paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm doktor arkadaşlarıma, İnt. Dr arkadaşlarıma, ebe ve hemşirelere teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi ve uzmanlığımı sevgili eşim Neslihan'a ve oğullarım Civan Ali ve Ayberk Ögeday'a ithaf ediyorum.

Dr. Erkan DİLMEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preeklampsi	5
2.1.1. Etyoloji ve Patogenez.....	5
2.1.2. Preeklampsi Oluşumundaki Patofizyolojik Mekanizmalar.....	7
2.1.2.1. Endotelyal Disfonksiyon.....	8
2.1.2.2. Endotel Hücre Aktivasyonu	13
2.1.2.3. İmmünolojik Faktörler	14
2.1.2.4. İnsülin Rezistansı - Glukoz İntoleransı	16
2.1.2.5. Genetik Faktörler	16
2.1.2.6. Plasental Peptid Hormonlar	17
2.1.3. Preeklampsi ve Lipid.....	18
2.2. HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)	19
2.3. Sfingolipidler.....	24
2.3.1. S1P'nin Fizyolojik Etkileri	26
2.3.2. S1P ve Vasküler Tonus	30
2.3.3. Endotelyal NO Sentezini Aktive Eden Endotelyal S1P Reseptörleri	30
2.3.4. VSMC'nin Konstrüktör Maddesi Olarak S1P.....	32
2.3.4.1. VSMC'de S1P Reseptörleri	32
2.3.4.2. VSMC'lerde S1P Kaynaklı Vazokonstrüksiyon Yolları.....	33
2.3.5. S1P Damar Tonus Reaksiyonu	34
2.3.5.1. S1P Kaynaklı Vasküler Tonüsün Patofizyolojik İçerikleri.....	36
2.4. HDL-S1P İlişkisi.....	40
3. MATERYAL ve METOD	43
3.1. Materyal	43
3.1.1. Çalışma Grubu Seçimi	43

3.1.2. Hastaların Dahil Olma Kriterleri.....	43
3.1.3. Hastaların Dahil Olmama Kriterleri.....	43
3.1.4. Sorgulama Kriterleri	43
3.1.5. Numunelerin Toplanması ve Saklanması.....	44
3.2. Metod	44
3.2.1. HDL Tayini	44
3.2.2. S1P Tayini.....	44
3.2.3. Hipertansiyon Tayini.....	44
3.2.4. Proteinüri Tayini	44
3.3. İstatistiksel Yöntemler	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ.....	57
ÖZET.....	58
SUMMARY	59
KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR

S1P	: Sfingozin-1- Fosfat
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
PIH	: Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon
NO	: Nitrik Oksit
EC	: Endotelyal Hücre
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteini
TG	: Trigliserid
ŞM	: Şilomikron
VSMC	: Vasküler Düz Kas Hücreleri
PCK	: Protein Kinaz C
ROK	: Rho-bağlantılı kinaz
GPCR	: G-Protein Bağımlı Reseptör
HTGL	: Hepatik Trigliserid Lipaz
KAH	: Koroner Arer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor
SPHK	: Sfingozin Kinaz

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. S1P'nin çeşitli deney hayvanları ve damar yataklarında vasküler tonus üzerine etkileri gösterilmektedir.	39
Tablo 2. Olguların demografik özelliklerine göre dağılımı	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HDL eNOS aktivasyonu ile NO üretimini artırır.....	23
Şekil 2. Seramid, sfingozinin amino azotuna bir yağ asidinin amid bağıyla bağlanması suretiyle oluşmuş en basit sfingolipiddir.	24
Şekil 3. Seramiddeki primer alkol grubundaki H yerine başka grupların gelmesiyle çeşitli sfingolipidler oluşur.....	25
Şekil 4. Seramiden S1P oluşumunun enzimatik yolu.	25
Şekil 5. S1P'nin enzimatik yıkımı.	26
Şekil 6. S1P vasküler tonus regülasyonu mediyatörü..	36
Şekil 7. Şekilde ortalama, ortanca ve 10'uncu, 25'inci, 75'inci ve 90' nıncı persentilde S1P'nin plazma lipoproteinleriyle ilişkisi gösterilmektedir.	41
Şekil 8. Arteryal kan basıncı düzeylerine göre grupların değerlendirilmesi.....	47
Şekil 9. S1P düzeylerine göre grupların değerlendirilmesi.....	48
Şekil 10. HDL düzeylerine göre grupların değerlendirilmesi.....	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Preeklampsi, yüksek kan basıncı, platelet aktivasyonu, generalize vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışı, plasma volümünde ve fetoplasental kan akımında azalma ile karakterize gebeliğin hipertansif bir hastalığı olup, maternal, fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır.

Preeklampsi, multisistemik bir hastalık olup, primer olarak plasentasyon ve maternal mikrodamar sistemini yakından etkileyen bir patofizyolojiye sahiptir. Hastanın klinik prezentasyonunu hangi sistemin ne derecede etkilendiği belirlemektedir.

Preeklampsi tedavisi, etyolojisinin bilinmemesinden dolayı zordur. Doğum sıklıkla fetal-maternal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gerekli olmaktadır.

Preeklampsinin plasental seviyede gebeliğin ilk haftalarında oluşmaya başladığını gösteren kanıtlar olmasına rağmen, klinik olarak görülmesi ikinci trimesterde olmaktadır. Risk altındaki kadınları önceden tespit etmek, hastalığın neden olacağı maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi azaltacak önleyici tedavilerin planlanmasını sağlayacaktır.

Hastalığın belirlenmesi ve önlenmesi yalnızca fizyopatolojisinin bilinmesine değil, erken tanı metodlarının bilinmesine de bağlıdır. Tanı amaçlı kullanılan ideal testin gebeliğin erken haftalarında kolay uygulanabilir yüksek sensitivite ve pozitif prediktif değerli ve aynı zamanda noninvazif olması gerekir. Şu an için bu kriterlere uyan bir test yoktur.

Sendrom X artmış kan basıncı, glukoz intoleransı ve lipid profilinde yükselmeyi içeren bir hastalıktır. Primer hipertansiyonla ilgili yapılan çalışmalarda sendrom X ile maternal doğum kilosu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek glukoz veya lipid düzeylerindeki anormalliklerin daha sonra esansiyel hipertansiyon oluşumunu göstermede birer belirteç olabilecekleri gösterilmiştir. Kısıtlı bilgiler gebelikte oluşan hipertansiyonda da benzer şekilde artmış kan basıncı, lipid ve glukoz düzeyleri arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın amacı gebelik yaşı 20 haftadan büyük olan hipertansif ve normotansif olgularda maternal serum HDL ve Sfingozin-1-fosfat (S1P) düzeylerini karşılaştırmak ve böylece gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında HDL ve S1P düzeylerindeki değişikliklerin hipertansiyon gelişimi ile olan ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğe bağlı hipertansiyonla ilgili olarak değişik terminoloji ve sınıflandırmalar kullanılmıştır. National High Blood Pressure Education Program Working Group tarafından 2000 yılında kabul edilen sınıflamaya göre gebelikteki hipertansif hastalıklar beş grupta toplanmaktadır. Bunlar,

1- Preeklampsi a)hafif; b)şiddetli

2- Eklampsi

3-Gestasyonel hipertansiyon (geçici hipertansiyon veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon)

4- Kronik hipertansiyon

5- Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

Hipertansiyon kriteri olarak kan basıncı 140/90 mm-Hg ve üzeri alınmaktadır. Daha önceleri, kan basıncı 140/90'nın altındayken sistolik kan basıncında 30 mm-Hg ve diastolik kan basıncında 15 mm-Hg'lık artış olması hipertansiyonun tanı kriteri olarak kabul edilmesine rağmen, bu grup hastalarda gebelik sonuçlarının etkilenmemesi nedeniyle günümüzde tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir (1,2). Buna rağmen bu hastaların yakın izlemde tutulması gerektiği vurgulanmıştır (3). El ve yüzde oluşan ödem önceleri tanı kriterleri arasında sayılmaktayken, normal gebelerin çoğunda görülmesi nedeniyle artık tanı kriteri olarak sayılmamaktadır (3-5).

Preeklampsi

Preeklampsi insidansı %2-10 arasında değişmektedir. Öncelikle genç primigravidlerin hastalığıdır. İnsana özgü bir hastalık olup, gebeliğin en yaygın medikal komplikasyonudur. Halen antenatal ve neonatal bakımdaki tüm gelişmelere rağmen maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir (6,7).

Hastalığın klinik semptom ve bulguları iyi bilinmesine rağmen, etyolojisi halen bilinmemektedir ve bu nedenle önlenememektedir. Preeklampsi genellikle

ikinci trimester sonları ile üçüncü trimesterde görülmektedir. Çalışmalar; hastalığın fizyopatolojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Preeklampsi, endotel aktivasyonu ve vazospazma sekonder olarak organ perfüzyonunda azalma ile seyreden gebeliğe spesifik bir sendromdur. Bu sendrom; kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve çeşitli semptomları içeren üçlü triaddan oluşur.

Hipertansiyon, en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mm-Hg ve üzerinde olması durumudur.

Proteinüri, idrar tahlilinde 24 saatte 300 mg veya daha fazla proteinin olması ya da spot idrarda 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunmasıdır. Yirmidört saatlik idrar ile spot idrar protein ölçümleri arasında farklılıklar olması nedeniyle tanıda 24 saatlik idrardaki protein ölçümünün ya da idrar protein/Cr oranının (>0,3 anlamlı) kullanılması önerilmektedir (3, 8-10).

Preeklampsi semptomları; vizuel değişiklikler, baş ağrısı, epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrıdır.

Eklampsi

Gebelerde preeklampsi bulgu ve semptomlarına tonik-klonik konvülziyonların eklenmesidir. Gebelikte oluşan ve nedeni ilk anda anlaşılabilen konvülziyon olgularının gebeliğe bağlı hipertansiyon nedeniyle oluştuğu varsayılmalı ve tedbirler buna göre alınmalıdır.

Eklempsi oluşumu antepartum, intrapartum veya postpartum olabilir.

Gestasyonel Hipertansiyon

20. gebelik haftasından sonra ya da postpartum ilk 24 saatte oluşan 140/90 mm-Hg ve üzerinde arteriyel kan basıncı yükselmesinin olduğu ve proteinürinin gözlenmediği durumdur (11-15).

Preeklampside görülebilen baş ağrısı, epigastrik ağrı ve trombositopeni gibi diğer bulgular gestasyonel hipertansiyonda da gözlenebilir. Gestasyonel hipertansiyon geçici olup postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı normal sınırlara çekilmektedir. Gestasyonel hipertansiyonun kesin tanısı sadece postpartum dönemde konulabilmektedir (3).

Kronik Hipertansiyon

Yirminci gebelik haftasından önce varolan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyon türüdür (11).

Kronik Hipertansiyon Zemininde Süperempoze Preeklampsi

Önceden kronik hipertansiyonu olduğu bilinen bir gebede tansiyon değerlerinde artışla beraber proteinürinin ortaya çıkmasıdır (11-15).

2.1. Preeklampsi

Preeklampsi insanlara özgü bir hastalık olup, genellikle primigravid kadınlarda ve yirminci haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Nulliparite, siyah ırk, yaş (<20 veya >35 yaş), önceki preeklampsi öyküsü, molar gebelik, çoğul gebelik, bazı fetal kromozomal değişiklikler, ailesel hipertansiyon öyküsü, pregestasyonel diyabet, trombofililer, yüksek oksidatif stres ve renal hastalık gibi farklı faktörler preeklampsi ile ilişki risk faktörleri arasındadırlar (16).

Preeklampsinin klinik semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etyolojisi hala aydınlatılamamıştır ve bununla ilişkili olarak preeklampsiyi önleyici tedaviler şu an için mümkün olmamaktadır.

Hastalığın patolojik ve patofizyolojik özelliklerinden yola çıkarak çeşitli biyokimyasal ve biyofizikal belirteçler üzerinde çalışılmıştır. Araştırmacılar hatalı endotelial fonksiyon bozukluğu, plasental implantasyon, azalmış plasental perfüzyon ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yönelik erken dönemde ortaya çıkabilen belirteçler üzerinde çalışmışlardır. Ancak bu girişimlerin hemen hepsi preeklampsiyi önceden belirleme konusunda düşük sensitiviteye sahiptir.

Yapılan yoğun çalışmalara rağmen preeklampsinin şu ana kadar kabul edilmiş profilaktik bir tedavisi ve preeklampsi riski olan hastaların belirlenmesi için efektif bir metod bulunamamıştır.

2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez

Günümüzde preeklampsinin etyolojisi hala kesin değildir. Etyopatogenezinin açığa çıkarılmasına yönelik yapılan çalışmalarda varılan nokta hipotezden ibarettir.

Bunun birkaç ana nedeni vardır. Bunlardan en önemlisi hastalığın insana özgü olmasıdır. Bu nedenle hiçbir hayvan modeli insandaki preeklampsiyi tam olarak karşılayamamaktadır.

Preeklampsi nedenleri üzerinde devam eden araştırma ve tartışmalar bu hastalığın, teoriler hastalığı olarak da tanımlanmasına neden olmuştur (17).

Etyolojisi hala tam olarak bilinmeyen preeklampsi, kardiyak outputun azalması ve periferik vasküler rezistansın artmasıyla karakterizedir (18,19).

Normal gelişen gebelikte kan hacmi ve kardiyak debi artmakta, periferik direnç ilk iki trimesterde azalmakta, arteryal kan basıncı ise değişmemektedir. Uteroplasental, serebral, hepatik ve renal kan akımlarında da artış olduğu bilinmektedir. Preeklampside ise kan hacminde azalma, kardiyak debide azalma veya artma, periferik dirençte ve arteryal kan basıncında artma görülürken, uteroplasental ve renal kan akımlarında azalma ile serebral ve hepatik kan akımlarında değişme olmamaktadır (20). Bu fizyolojik değişiklikler fetal/paternal allograft ile maternal doku ilişkisi sonucunda başlamaktadır. Birinci trimesterde karşılıklı gösterilen immünolojik tolerans annenin sistemik ve uteroplasental dolaşımında önemli morfolojik, fizyolojik ve biyoşimik değişikliklere neden olmaktadır (21).

Normal gebeliklerde spiral arterlerin çaplarında belirgin bir artma olmaktadır (22). Endotel morfolojik olarak trofoblastlarla, mediadaki düz kaslar ve internal elastik lamina trofoblast ve fibrin içerikli amorf madde ile yer değiştirir (23). Bu değişiklik ilk olarak spiral arterlerin decidual kısımda olmaktadır. Ancak ilerleyen gebelikte beraber spiral arterlerin myometrial kısmına yayılır. Bazal arterlerde etkilenme olmaz. Bu değişiklikler direkt etkiye ya da humoral trofoblastlara verilen bir vasküler reaksiyon olarak düşünülmektedir. Bu da plasental alanda perfüzyon artmasıyla sonuçlanmaktadır. Preeklampside plasental sahadaki damarlarda bu normal fizyolojik değişiklikler gerçekleşmez veya spiral arterlerin desidual kısımda sınırlı kalır (24).

Prekelampside desidua ve myometriumdaki spiral arterler ile bazal ve radial arterler akut atherosiden etkilenirler (25). Ateroskleroz, lipidler ile doldurulmuş orta ve büyük arterlerin içten-içe devam eden, multifokal, immuno-inflamatuvar hastalığıdır. Endotel hücreleri, lokositler ve intimal düz kas hücreleri bu hastalığın

gelişiminde major rol oynamaktadır. Aterosklerozun en zararlı sonuçları; myokard enfarktüsü ve stroke'dır (26). Ateroskleroz yıllarca süren yavaş ve sessiz gelişme sonrasında, aniden lümen içerisinde trombus gelişimi ile komplike olmaktadır. Ateroskleroz, koroner arter hastalığı, karotis arter hastalığı ve periferik arter hastalığının altındaki en sık sebeptir. Etki altında kalan damarlarda nekroz ve damar duvarı komponentlerinde köpük hücreleri ve amorf madde yer değiştirmeleri olur. Oluşan bu lezyon en belirgin olarak bazal arterlerde görülmekle birlikte, desidual ve myometrial spiral arterlerde de meydana gelir ve damar obliterasyonuna kadar gitmektedir. Sonuç olarak plasentada infarkt bölgeleri gelişmektedir.

Spiral arterlerin trofoblastlarca invazyonu neticesinde uteroplasental arteriyal yatak düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek miktartlı akım içeren bir modele dönüşmektedir. Endovasküler trofoblast spiral arterlerin müküler tabakası ve otonom sinir innervasyonunu tahrip etmektedir.

Birinci trimester abortus olgularının plasentaları üzerinde yapılan incelemelerde desidual damarlarda primiparlarda %14, multiparlarda ise daha düşük oranda preeklampsiye özgü değişiklikler gösterilmiştir (27,28). Bu sonuçlar preeklampside plasantasyon anomalisi olduğunu ve patolojik değişikliklerin klinik prezentasyonundan daha önce oluştuğunu göstermektedir.

Desidual vasküler yataktaki lezyonların nedeni bilinmemektedir. Bu damarlardaki görüntü transplante böbrek reddindeki böbreğin görüntüsüne benzer özellikler göstermektedir. Bir çok çalışma tarafından bu immünolojik etioloji desteklenmiştir (29).

Son çalışmalar bu implantasyon olayını daha iyi anlamamıza ışık tutmaktadır (30). Preeklampsi olgularında implantasyon için gerekli olan adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ve bunların reseptörlerinde anormallikler tesbit edilmiştir (31).

2.1.2. Preeklampsi Oluşumundaki Patofizyolojik Mekanizmalar

Hastalık yüz yıldan uzun bir süredir bilinmesine rağmen, patofizyolojisi ve etyolojisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Patofizyoloji alanında önceki çalışmalar hipertansiyon, kardiyovasküler hemodinami, böbrek fonksiyonları ve koagülasyon

mekanizmalarına yönelikken, son çalışmalar genetik, immünojenik ve hormonal temelde yoğunlaşmıştır.

Preeklampsi etyolojisi ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır. Preeklampsi patofizyolojisinde rol alan mekanizmalar şunlardır:

2.1.2.1. Endotelyal Disfonksiyon

Birçok çalışmadan elde edilen bilgiler endotelyal disfonksiyonun preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol aldığını göstermiştir (32-34). Hastalık, yaygın endotel disfonksiyonuyla karakterizedir (32). Özellikle uteroplasental perfüzyonda azalma ve buna bağlı birbiri ardına gelişen olaylar sonrasında ortaya çıkan faktörler endotelyal hasarın sorumluları olarak gösterilmektedir.

Plasental kökenli endotelyal fonksiyonları değiştiren faktörler:

A- Serbest radikaller (34)

B-Sitokinler (35)

C-Plasental fragmanlar (36)

D-Reaktif oksijen parçacıkları (37)

Son hipotezler oksidatif stres ve preeklampitik hastalardaki atherosclerose benzer lipid değişiklikleri üzerinde yoğunlaşmıştır (38). Endotelyal hasarda temel rolü oksidatif stresin üstlendiği düşünülmektedir (39).

Şu ana kadarki bilgiler endotel disfonksiyonun vasküler cevabı ve intravasküler koagülasyonu değiştirerek preeklampsinin patogenezinde merkezi rol oynadığını düşündürmektedir.

Endotelyal hücrelerin vazodilatatör madde salınımı, vasküler kompartmanın bütünlüğü ve intravasküler antikoagülasyon gibi birçok önemli fonksiyonları vardır (40).

Prostasiklinin ana kaynağı endotelyal hücrelerdir. Trombositler ise tromboksanın primer kaynağıdır. Normal gebelikte endotelyal prostasiklin 8-10 kat artarken, preeklampitik gebelerde bu oran 1-2 kattır. Tromboksan A2 sentezindeki artış preeklampitik gebelerde daha belirgindir (41). PGI2 potent bir vazodilatatör ve

platelet agregasyonunun güçlü bir inhibitörü iken, TXA2 platelet kaynaklı güçlü bir vazokonstrüktördür ve platelet agregasyonunu stimüle eder.

Uteroplental arterlerin iç tabakasında ve endotelde vazodilatatör etkili prostaglandinler üretilir (42). Prostacyclin'in (PGI2) trombosit agregasyon inhibisyon ve vazodilatasyon özelliklerinin, Thromboxane-A2'nin (TXA2) vazokonstriktör ve trombosit agregasyon uyarıcı etkilerine baskın hale geçişi de normal gebeliğin özelliklerindedir.

Etiyoloji bilinmiyor olsa da giderek ortaya koyulan bulgular preeklampside eicosanoid sistemin önemli katkısı olduğu hipotezini desteklemektedir (43). PGI2 ve TXA2 önde gelen eicosanoidlerdir. Normal gebelik fizyolojisine özgü vazoaaktif ajanlara duyarsızlık preeklampsi gelişmesiyle yok olurken vazokonstrüksiyon ortaya çıkar, angiotensin II'ye pressor yanıt başlar. Preeklampside bu vazodilatatör ve vazokonstrüktör eicosanoid ürünler arasındaki fonksiyonel dengesizlik fizyopatolojide önemli olabilir.

Preeklampside TXA2 biyosentezi artmış ve hastalığın şiddeti ile thromboxane-B2 metabolitlerinin atılımı arasında korelasyon gösterilmiştir (44). Endotelial disfonksiyon sonucu PGI2 salınımı azalır ve PGI2/TXA2 oranı TXA2 lehine bozulur. Bu denge bozukluğu preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstrüksiyon ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur.

Preeklampitik gebelerin damarları ve bebeklerinin umbilikal damarlarında prostasiklin üretiminin normal gebelere göre daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (45).

Intrarenal PGE2 ve PGI2 yapımında azalma ile efektif renal plazma akımında, glomerüler filtrasyon hızında, ürik asit klirensinde azalmalar sonucu proteinüri gelişmesi arasında ilişki kurulabilir (45). İntrarenal vazodilatatör prostaglandinlerdeki azalma, angiotensin II'nin vasküler etkisinin karşılanamaması ile sodyum atılımının bozulmasına sebep olabilir. Sodyum atılamayınca damar tonusu ve kan basıncı artışı görülür. PGI2/TXA2 dengesizliği preeklampsi kliniğinde bazı olayları açıklayabilmesine rağmen, bu dengesizliğin temel patojenik mekanizma olduğu ispatlanamamıştır (45). Ayrıca PGI2'nin normal gebelikteki tek fizyolojik

vazodilatatör olup olmadığı da bilinmemektedir. Yüksek doz prostaglandin sentetaz inhibitörü kullanan gebelerde preeklampsi insidansının arttığı gösterilememiştir.

PGI2 yerine EDRF'nin antihipertansif bir faktör olabileceği bazı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Hastalardan elde edilmiş umbilikal kordon damar endotelinden bradikinin ile başlatılabilen EDRF salınımında önemli azalmalar olduğu gösterilmiştir (46). Ancak EDRF'nin gebelikte fizyolojik vazodilatasyonu hangi aşamaya dek ulaştırılabildiği bugün için karanlıktır.

İki önemli vazodilatasyon mediyatörü PGI2 ve EDRF'dir (47,48). EDRF'nin L-Arginin ile beraber oluştuğu ve nitrik oksit (NO) olduğu saptanmıştır (49). NO endotel hücreleri tarafından sekrete edilen bir diğer biyoaktif ajandır. NO lokal vazodilatör olup antiagregasyon üzerinde prostasiklinle sinerjik etki göstermektedir. Vazokonstrüksiyonun başlamasında TXA2 ve prostaglandin H2 (PGH2) rol oynamaktadır. EDRF'yi inaktive edebilen endotelin ve süperoksid anyon salınımı da anoksi sonucu başlayan kontraksiyonların nedeni olarak yorumlanmaktadır (50,51).

Preeklampside NO üretimi ile ilgili zıt görüşler vardır. Curtis ve ark. ile Davidge ve ark. serum NO miktarında herhangi bir değişiklik saptamazken, Nobunage ve ark. NO düzeylerinde artış, Hata ve ark. ile Seligman ve ark. NO düzeylerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir (47).

Preeklampitik hastalar vazokonstrüktör ajanlara normal gebe kadınlardan daha hassasdırlar. Bu prostasiklin gibi endojen vazodilatatörlerin eksikliğine bağlanmaktadır. Yine bu hassasiyet artışı, arteryal ve venöz vazokonstrüksiyona neden olur. Artmış arteryal konstrüksiyon vasküler direnç artışına ve buna sekonder kan basıncında artmaya, ayrıca aşırı venöz konstrüksiyon da azalmış plazma volümü ve ödeme neden olur (37).

Endotel hücre hasarı sonucu hücre membran bütünlüğünde bozulma ve aşırı protein sızıntısı olur. Bu da kendisini preeklampitik kadınlarda proteinüri ile periferik ve pulmoner ödem olarak gösterir (40).

Bir çok doymamış bağ içeren bazı yağ asitleri oksijenize ortamda lipid peroksidasyonla parçalanmaktadır. Bunun sonucunda oldukça aktif ve doku hasarı yapabilen serbest radikaller oluşur.

Serbest radikaller oldukça reaktif olup, biyolojik ömürleri mikrosaniyelerle ölçülmektedir (53). Moleküler oksijen bir diradikal olup, oksidizasyon yeteneği kısıtlıdır. Normal fizyolojik olaylar sırasında da serbest radikaller ortaya çıkabilmekte, ancak iskemi, immun reaksiyon gibi durumlarda salınımları artmaktadır.

Serbest radikaller aşırı üretildiklerinde veya korunma mekanizmaları bozulduğunda toksisiteleri artar. Uzamış iskemi ve immun yanıt esnasında nötrofil aktivasyonu olur (54). Aktivasyon ile nötrofil oksijen tüketimi artmakta, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit salgılanmaktadır (54). Nötrofiller ayrıca araşidonik asiti çeşitli hidrosile eicosanoidlere metabolize edebilmektedirler. Oksijen serbest radikallerinin ortaya çıkışında önemli bir kaynak da araşidonik asit metabolizması sırasındaki siklooksigenaz yoludur (55). Oksijen tek elektrona indirgendiğinde oluşan süperoksit anyon, PGI₂/TXA₂ dengesini TXA₂ lehine değiştirerek trombotik etkileri artmakta ve peroksitler endotel hasarına yol açabilmektedir (53). Normal gebelik sırasında da serbest radikal aktivitesinde artış olur. Lipid peroksidasyon aktivitesi gebelik yaşına bağlı olup, doğum sonrası düşer (51).

Preeklampside nötrofil, makrofaj ve T-hücre aktivasyonu ile serbest oksijen radikal artışı beklenmelidir. İmmünolojik sorun ve vasküler yatakta oluşan iskemik ortam gerekli koşulları oluşturmaktadır. Şiddetli preeklampsisi kliniği henüz gelişmeden yüksek miktarda serbest oksijen radikallerinin oluştuğu ve bunun kan basıncı düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir.

Antioksidan maddeler bu serbest radikallerin oluşumunu azaltarak bu mekanizmayı kontrol eder. Preeklampside antioksidan sistemin önemli komponentlerinden olan askorbik asit ve vitamin E düzeyinde azalma olmaktadır (56).

Serbest radikaller, preklampsisi kliniği henüz başlamadan önce yükselmektedir. Bazı çalışmalarda, preeklampitik hastalarda perfüzyonda azalma sonucu intervillöz sahada oksijen radikallerinin oluştuğu gösterilmiştir (57). Böylece, azalan plasental perfüzyona bağlı oluşan bu radikallerin maternal sirkülasyona geçişi ile maternal sistemik hastalık oluşabilmektedir (58).

Preeklampside trigliserit ve serbest yağ asitleri normal gebeliklere oranla iki kat daha yüksektir (38). Preeklampitik hastalarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olarak LDL miktarı artarken, HDL miktarı azalmaktadır (59).

Kaaja ve ark. (60) hipertansif gebelerde serum HDL kolesterol düzeylerini kontrol grubuna göre %18 daha düşük, trigliserid düzeylerini ise %65 daha yüksek olarak bulmuşlardır.

Yapılan çalışmalarda preeklampside lökosit aktivasyonunun arttığı ve bu artmış lökosit aktivasyonu veya disfonksiyonuna bağlı olarak endotel hasarı olabileceği gösterilmiştir (61).

Endotelyum hücre disfonksiyonunun preeklampsi fizyopatolojisinde önemli bir yeri olduğunun bir başka kanıtı da preeklampside gözlenen morfolojik lezyonlardır. Bu lezyonlar içerisinde, arteria uterina, plasental yatak ultrastrüktürel değişiklikleri ve glomerüler endotheliosis en çok bilinenleridir. Glomerüler endotheliosis, preeklampsiye özgüdür ve başka hiçbir hipertansiyon tipinde görülmeyen bir renal lezyondur (62).

Preeklampsinin uterin damarlarda ve uterus dışındaki dokularda mitokondriyal hasar ile ilişkisi gösterilmiş ve endotelyum hücre sitoplazması ile mitekondrilerde belirgin şişme bildirilmiştir. Hasara uğrayan damar endotel hücrelerinden çıkan antijenler bu hücreleri, önemli immünolojik hedefler haline getirir. Olguların büyük bir kısmında endotel hücrelerine karşı antikorlar oluştuğu gösterilmiştir (62). İn vitro çalışmalarda preeklampitik serumda endotel hücresinde hasar oluştuğu ve bu hasarın bir sitotoksik madde ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (44).

Preeklampside kanama zamanı uzayabilir ancak bu trombositopeninin şiddeti ile korele değildir, artmış tüketimine bağlı antitrombin-III aktivitesi azalmıştır (63). Trombin-antitrombin- III komplekslerinin düzeyleri trombositopeni ve antitrombin-III aktivitesi ile korelasyon göstermektedir.

Protein C düzeylerindeki düşüklük de preeklampside bu bulgularla birlikte tromboembolizme olan yatkınlığın artmasına katkıda bulunmaktadır. Normotansif gebelikte fibrinolizin azaldığı ve doğumu takibeden ilk saatin sonunda tekrar normale döndüğü bilinmektedir. Preeklampitik gebelerde azalmış fibrinolitik aktivite

PAI-1 ve PAI-2'nin artmış düzeylerine bağlanmaktadır. Normalde PAI-1 düzeyi 20. haftadan itibaren artar. Bu artış preeklampside daha erken dönemde daha fazla olmaktadır (64).

2.1.2.2. Endotel Hücre Aktivasyonu

Endotelyumdan arteria ve vena uterinanın güçlü bir vazokonstrüktör maddesi olan endotelin salgılanmaktadır. Preeklampside maternal endotelinin plazma düzeylerinde artma olur. Hastalığın şiddeti ile plazma endotelin düzeyleri korele bulunmuştur (65), ancak hastalık gelişmeden önce bu olay tespit edilememektedir.

Endotelin vazokonstrüktör özelliğe sahiptir (66). Vazoaktif özellikleri ile hemodinaminin, kardiyovasküler, renal ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek endotelin düzeyleri, aşırı endotelial hasarın bir göstergesi olabilir. Endotelin temelde yalnızca lokal olarak bulunduğu yerdeki düz kas üzerine etki etmektedir. Preeklampitik olgularda endotelin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (67).

Endotelyumun ortadan kaldırılması vasküler düz kasın endotelinin vazokonstrüktör etkisine olan duyarlılığını da arttırmaktadır. Plazma endotelin düzeyi normal gebelikte değişmez iken, endotelin-1 düzeyinin preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromunda arttığı bulunmuştur. Venöz plazma ET-1 seviyesindeki yükseklik preeklampsi kliniğinin oluşumuna neden olmamakta, sadece endotelial hücre hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (68). ET-1'in preeklampsideki yüksek seviyelerine ulaşmak için yapılan eksojen ET-1 infüzyonu ortalama arteriyel basınçta sadece 5mm-Hg'lık bir artış sağlamıştır ki bu da preeklampsideki ortalama kan basıncındaki artıştan çok daha azdır. Hasarlı endotelial hücrelerden salınan selüler fibronektin, büyüme faktörleri, VCAM-1 (vasküler hücresel adezyon molekülleri), faktör VIII antijen ve birçok peptid, preeklampsinin klinik prezentasyonundan önce yüksek seviyelere ulaşmıştır (12).

Normotansif gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik vakaların umbilikal kord damarlarında endotelial EDRF salınımı azalmış olarak bulunmuştur (69). Eğer EDRF temel vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü ise uteroplental

dolaşımında prostasiklin sentezi uteroplasental perfüzyonun tehlikeye girdiği durumlarda bir kurtarıcı mekanizma olarak görülebilir.

Preeklampside plasental yatağa özgü nötrofil aktivasyonu dikkat çekmektedir (70). Aktive olan nötrofiller vasküler hasara sebep olabilecek bazı maddeleri salgılayabilirler. Nötrofil granülleri içeriğinde subendotelyal matriksi ve endotelyal hücre bütünlüğünü zedeleyebilecek elastaz ve proteazlar vardır. Ayrıca membran lipid peroksidasyonuna, endotelyal hücre lizisine ve vasküler permeabilite artışına sebep olan serbest oksijen radikalleri de salgılanır.

Endotelyal fizyopatolojinin preeklampsideki önemi endotelyal fizyolojinin bu aşamada gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Endotelyal hücreler vasküler duvara kollagenler ve fibronektinin de içinde bulunduğu çeşitli glikosaminoglikanlarca bağlanmaktadır. Bu endotelyal tabaka kapiller transportu düzenler, plazma lipid içeriğini kontrol eder, hemostazda görev alır ve vasküler düz kas reaktivitesini kontrol eder. Çeşitli otokoidler ile otoregülasyon sağlanabilmektedir (71).

Angiotensin II gebeliğin olmadığı dönemde vazopressör etkiliyken, normal bir gebede bu vazopressör etki ortadan kalkmaktadır. Preeklampitik hastalarda endotelyal hasar ve disfonksiyon sonucu artmış angiotensin II duyarlılığı vardır (72).

2.1.2.3. İmmünolojik Faktörler

Preeklampsi fizyopatolojisinde bloke edici antikorların yokluğu, hücrel yanıtın azalması, nötrofillerin aktivasyonu ve sitokinlerin katılımı gibi immünolojik faktörler de yer almaktadır. Muhtemelen yabancı paternal/ fetal antijen ile ilk karşılaşma immün reaksiyonu başlatmaktadır. İlk gebeliklerde daha sık olarak preeklampsi görülmesi, partner değiştirildiğinde ya da bariyer kontraseptif kullanımını takip eden gebeliklerde insidansın artması da olayın bu yönüne dikkati çekmektedir (21,73).

Preeklampitik gebelerde immünolojik fonksiyonlarda değişiklik olduğu gösterilmiştir (74). Çoğunlukla ilk gebeliklerde preeklampsinin görülmesi abortusla sonuçlansa bile, daha önceki gebeliklerin preeklampsiye karşı koruyucu olması, fetusa ait antijenlerle maternal karşılaşmanın faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Önceki gebeliklerde oluşan koruyucu etkinin farklı eşle oluşan gebeliklerde kaybolabileceği birkaç çalışmada gösterilmiştir (75).

Preeklampsinin etyolojisinde birkaç immünolojik mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir (76). İmmün kompleks bir hastalık olabileceği düşünülmektedir. Gebeliğin tüm safhalarında fetal antijenin maternal sirkülasyona geçişi vardır. Eğer maternal immün sistem yeterli antikor cevaba sahipse, bu immün kompleksler RES (retiküloendotelyal sistem) tarafından temizlenir ve hasar yaratmaz. Eğer antikor cevabı yetersiz ise, oluşan immün kompleksler, vaskülit, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve glomerüler hasara neden olabilir. İmmün kompleks depozisyonu ile bağlantılı değişiklikler uteroplasental yatak, böbrek ve karaciğerde gösterilmiştir (29).

Maternal immünglobulin G düzeyleri preeklampsi de azalmıştır (77). Kompleman faktörleri C3-C4 komponentlerinin de azalmış olarak bulunması kompleman kullanımının arttığına bir göstergesi olarak kabul edilebilir (77). Blokan antikorların bulunmayışı veya yetersiz üretimi preeklampsi gelişmesinden sorumlu tutulabilir (78). Anne ile fetus arasındaki histokompatibilitenin artmış olması da gerçekten önemli görülmektedir. Sitotrofoblastlarca ortaya koyulan histokompatibilite antijeni (HLA-G) muhtemelen plasentayı rejeksiyondan korumaktadır (79).

HLA-G sitotrofoblastlar üzerinde yer alan class-1 antijenidir. Klasik HLA antijenlerinin tersine HLA-G antijeni tüm fetuslarda benzerdir. Bununla ilişkili olarak anne ile fetus arasında normal koşullarda rejeksiyon beklenmez. Ancak HLA-G antijenin azaldığı durumlarda ya da değişik HLA-G epitopları ile maruziyet sonucu maternal immün cevap aktive olabilir. HLA-G'nin polimorfizminin preeklampitik gebelerde yaygın olduğu ile ilgili bilgiler sınırlıdır (80).

Bazı preeklampsi-eklampsi vakalarında otoimmün fenomen ilişkisi kurulabilmektedir (81). Otuzdördüncü gebelik haftasından önceki şiddetli preeklampsi vakalarının % 16'sında antifosfolipid antikorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak fetal gelişme geriliği ile komplike gebeliklerde antikardiyolipin antikorlara göre fosfatidilgliserol, fosfatidilinositol ve fosfatidik asite karşı oluşan otoantikorlarla daha sık karşılaşılabilir ve antifosfolipid antikorların yapımının

tek bir otoantikora bağımlı görülemeyeceği, fetal gelişme geriliği ile korelasyon gösterip preeklampsi ile birlikte bulunmasının şart olmadığı bildirilmiştir.

2.1.2.4. İnsülin Rezistansı - Glukoz İntoleransı

Hipertansif gebelerde insülin rezistansında artış vardır. Gebelikte obesite, insülin sensitivitesinin azalmasına neden olarak hipertansiyon için risk oluşturur (82). Gestasyonel diyabet de aynı şekilde hipertansiyon için artmış risk oluşturur (83). Bir çalışmada preeklampsili ve normotansif olgular arasında glukoz düzeylerinde fark bulunamamıştır. Bununla birlikte glukoz yükleme testi normotansif hastaların %9'unda bozukken, hipertansif hastalarda bu oran %27'dir. Yirminci gebelik haftasında açlık plazma insülin seviyesi preeklampitik hastalarda normotansif hastalardan daha yüksek saptanmıştır (84).

Esansiyel hipertansiyon; sendrom X adı verilen glukoz intoleransı ve dislipidemi de içeren metabolik anormalliklerle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda artmış glukoz düzeyleri veya lipid düzeylerindeki anormalliklerin daha sonra gelişebilecek esansiyel hipertansiyon riski için marker oluşturacağı gösterilmiştir (85). Sınırlı bilgiler gebelikte de glukoz, lipid düzeyleri ve hipertansiyon arasında ilişki olabileceğini bildirmektedir. Bazı çalışmalarda gestasyonel diyabet veya gestasyonel glukoz intoleransı bulunan gebelerde, gestasyonel diyabetli gebelerde daha belirgin olmak üzere hipertansiyon riskinde artış olduğu rapor edilmiştir (82).

2.1.2.5. Genetik Faktörler

Preeklampsi oluşumunda genetik predispozisyonun da önemli katılımı bulunmaktadır. Fetal genotip ve maternal immün yanıt arasındaki dengenin bozulması preeklampsiye yol açabilir. Çeşitli genetik çalışmalar resessif geçişli defektif gen olasılığını düşündürmektedir (86).

Şiddetli preeklampsi-eklampsi famiyal bir eğilim göstermektedir. Hastalık tek bir resessif gene ya da inkomplet penetransı olan dominant bir gene bağlanabilir, hatta penetrans fetal genotipe bağlı olabilir.

Chesley ve Cooper'ın preeklampitik ve normal gebeler ile onların kadın akrabalarında yaptığı araştırmada, preeklampsinin kalıtsal olduğu gösterilmiştir ve

resesif geçişli bir genden bahsedilmiştir. Bununla birlikte multifaktöriyel kalıtımın da gözardı edilmemesi gerektiği bildirilmektedir (87).

Hoff ve ark. nın çalışmasında fetal anti-HLA-DR4 antikorunu doğrudan etkileyen maternal humoral kaynaklı cevabın, gestasyonel hipertansiyon gelişimini etkileyebileceği gösterilmiştir (88).

Ward ve ark. nın çalışmasında ise angiotensin gen varyantı olan T235'i taşıyan kadınlarda gebeliğe bağlı hipertansiyonun daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (89).

2.1.2.6. Plasental Peptid Hormonlar

Plasentada trofoblastik invazyonun defektif olması, plasental iskemi ve hipoksiye neden olmaktadır. Plasental fonksiyonun göstergesi olarak plasental peptid ve steroid hormonların maternal plazmada ölçümü preeklampsi prediksyonu yönünden faydalı olabilir.

Gebelik süresince trofoblastik hücrelerce sentezlenen kortikotropin releasing hormon (CRH) düzeyi artmaktadır. CRH düzeyi gestasyonel yaşı aynı olan normal hastalara göre preeklampitik hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Buna neden olarak CRH bağlayan proteindeki düşme gösterilmiştir (90). Plasental CRH maternal CRH'nın aksine kortizol tarafından stimule edilebilir. Preeklampside CRH düzeyindeki artış fetal strese bağlı olarak fetal kortizol düzeyindeki artıştan kaynaklanır. Sonuç olarak CRH ve CRH bağlayan proteinin longitudinal olarak ölçülmesi ve preeklampsideki düzeyinin gösterilmesi gerekmektedir.

Aktivin-A plasental kaynaklı peptiddir ve preeklampitik hastalarda konsantrasyonu artmaktadır. Kronik hipertansif hastalarda ise düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir. Preeklampitik gebelerin serumlarında inhibin ve aktivin-A içeren inhibin A proalfa- C konsantrasyonunda belirgin artma saptanmıştır (91). Bunun bir marker olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmalara gerek vardır.

Normal bir gebelik seyrinde beta human koryonik gonadotropin (hCG) konsantrasyonu ilk trimesterde pik yapar, sonra düşer. Preeklampitik gebelerde ve düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeğe sahip gebelerde beta HCG konsantrasyonunun

17. haftada iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Şiddetli preeklampside beta hCG, alfa hCG ve total hCG düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (92).

Preeklampsinin belirlenmesi ve hastalığın şiddetini de yansıtması açısından plasental peptidlerin değerlendirilmesi önemlidir (92).

Lipid peroksitler ve süperoksit anyonlar doğrudan düz kas kontraksiyonu yaparak vazokonstrüksiyona sebep olabilirler (54).

Serbest oksijen radikalleri preeklampside plazma endotelin seviyelerinin artışı da sağlar. Lipid peroksitler siklooksijenaz aktivasyonu ile endotel PGI₂ sentetazı inhibe ederler (93). Böylece trombosit kaynaklı TXA₂ üretimi vasküler PGI₂ üretiminin önüne geçebilir. Bu otokoidler arası dengesizlik intervillöz boşlukta perfüzyon azalmasına yol açar.

sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinaz-1) PIGF (plasental growth factor)'nin inhibitörüdür. VEGF reseptör 1 üzerinden etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda preeklampside sFlt-1 düzeylerinin arttığı ve PIGF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Shokry ve ark. preeklamptik gebelerde serum sFlt-1 düzeylerinin yüksek olduğunu, PIGF düzeylerinin ise düşük olduğunu göstermişler ve sFlt-1 ve PIGF ölçümlerinin preeklampsisi tanısında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (94).

Böylesi bir mantık dizini kurulsa da preeklampsiyi bir multiorgan hastalığı olarak değerlendirip endotel disfonksiyonunun etyoloji ve patogenezi rolü olduğunu kabul etmek gerekir. Ayrıca daha uzun vadeli ve ileri araştırmalar yapılarak tüm anlatılanların ne kadarının gerçekten preeklampsisi etyolojisinde rol aldığını ortaya koymak gerekmektedir.

2.1.3. Preeklampsisi ve Lipid

Preeklampside lipid peroksidasyonunda artma ile birlikte antioksidan aktivitede azalma vardır (94). Lipid peroksidlerde belirgin artış saptanırken, E vitamininin düzeyi ve antioksidan aktivitede azalma saptanmıştır (94). Lipid peroksidlerinde hafif bir artış siklooksijenaz gibi enzimlerin inhibisyonuna neden olmakta ve sonuçta prostasiklin sentezinde azalma olmaktadır (94,95). Lipid peroksidleri ile antioksidanlar arasında dengenin bozulmasına bağlı olarak

prostasiklin sentezinde azalmaya karşın endotelial hücre hasarı, trombosit membran disfonksiyonu ve tromboksan üretiminde artma olacaktır.

Lipidler, preeklampsinin patolojisinde çok önemli bir rol oynar. Yapılan histolojik çalışmalarda preeklampside, plasental sahadaki küçük müküler arterlerin intima ve mediasında akut ateroskleroz olduğu gösterilmiştir. Arteriyel ve desidual hücrelerde köpük hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Arteriyel alandaki köpük hücreleri özellikle okside olmuş LDL ile birlikte lipid peroksidasyonunda artma olduğunu göstermektedir.

Preeklampitik hastalarda lipid profili üzerinde yapılan bir çok çalışmada hem ilk trimesterde hem de preeklampsinin ortaya çıktığı üçüncü trimester döneminde, preeklampitik hastalarda lipid profilinde normal gebelere göre belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistemle ilgili yapılan çalışmalarda, serumda bulunan lipidlerin endotelial fonksiyon üzerine direkt etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Serum lipid düzeylerindeki anormalliklerle endotelial disfonksiyon arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (96).

Endotelial hücre aktivasyonunun veya hasarının, direkt veya indirekt etkiyle lökositlerin ve trombositlerin aktivasyonuna ve köpük hücrelerinin oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (97). Endotelial disfonksiyon veya lipidlerin direkt etkisi ile artan trombosit aktivasyonu, tromboksan sentezinde artışa neden olmaktadır. Böylece tromboksan ile prostasiklin arasındaki dengenin bozulması vazokonstrüksiyonla sonuçlanmaktadır.

Bir çok çalışmada bozulmuş lipid profili ile endotelial hücreler ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin preeklampsi patofizyolojisinde major rol oynadığı ileri sürülmüştür (33,38,97).

2.2. HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)

HDL en düşük moleküllü (70-120 Å^o çapında) partiküller olup, en yüksek oranda protein içeren ve trigliserid içeriği ise en az olan lipoproteindir. %50 protein, %30 fosfolipid, %20 kolesterolden oluşur. Yoğunluğu 1.063-1.21 gr/ml, çapı ise 7.5-12 nm arasındadır. Apo A-I ve A-II HDL'nin temel apoproteinleridir. Ayrıca apo C ve özellikle apo E içermektedir (98).

HDL serumda protein elektroforezinde α - fraksiyonunda veya bazen pre-beta bandında göç eder. Partikül çaplarına göre farklı HDL alt grupları oluşur. Büyük olan HDL (HDL L) alt gruplarının partikül çapı 9.8-12.2 nm iken, küçük HDL (HDL S) alt gruplarının partikül çapı 7.2-8.2 nm'dir.

HDL 3 ana kaynaktan gelişir. Birincisi; karaciğer yeni "HDL" denen bir apoA-I fosfolipid salgılar, ikincisi; barsak direkt olarak küçük bir apoA-I içeren "HDL" partikülü sentez eder ve üçüncü olarak; lipoliz sırasında VLDL ve şilomikronlardan gelen yüzey materyalinden (başlıca apoAI ve fosfolipid) "HDL" sağlanır. HDL öncülleri (nascent HDL), karaciğer ve ince barsakta enterositler tarafından sentezlenip eksositozla dolaşıma verilir.

Diskoid yapıdaki HDL partikülü ekstrahepatik dokulardan ve damar endotelinden, LCAT aktivitesi aracılığıyla serbest kolesterolü alır ve diskoidal HDL, küresel HDL'ye dönüşür. HDL'de, esterleşmiş kolesterol oranı arttıkça, LCAT aktivitesinde inhibisyon olur. LCAT yetmezliği durumunda HDL konsantrasyonu azalır. HDL'nin bu özelliği dolayısıyla ateroskleroza karşı koruyucu olduğu sanılmaktadır.

HDL, kolesterolü esterleştiren veya transfer eden bazı enzimler içerir. Karaciğerde sentezlenen ve plazmada HDL partikülünde yer alan LCAT lesitinden bir yağ asidi transfer eder; bu yağ asidini serbest kolesterol ile esterleştirip kolesterol esteri haline dönüştürür. Apo A-1 karaciğerde sentezlenir ve LCAT'ın aktivatörüdür. Esterleşme işlemi sonrası, kolesterol esterleri HDL partikülünün hidrofobik yapıdaki çekirdek kısmına geçer ve hücre membranları ile HDL arasında serbest kolesterol için bir konsantrasyon gradiyentinin oluşmasını sağlar. Daha fazla kolesterol esterleştirildikçe, disk şeklindeki HDL, sferik yapıda küçük ve yoğun olan HDL3'e dönüşür. Yoğunluğu 1.125-1.210 gr/ml dir. HDL3 partikülleri hücre yüzeyindeki serbest kolesterolü alır; ayrıca ŞM'lar ile VLDL'nin hidrolizi sonucu açığa çıkan serbest kolesterol, fosfolipidler ve apolipoproteinler HDL'ye transfer edilir. Böylelikle kolesterol esterlerinden daha zengin hale geçen HDL partikülü daha büyük ve daha küresel yapıda olan HDL2'ye dönüşür.

HDL2 kolesterol esterlerini, kolesterol ester transfer proteini (CETP) aracılığıyla TG'lerden zengin lipoproteinlere transfer ederek karşılığında TG alır.

HDL2'nin aldığı TG'ler hepatik trigliserid lipaz (HTGL) tarafından hidrolize edilir ve HDL2, HDL3'e dönüşerek periferden kolesterol toplamaya hazır hale gelir.

HDL, kolesterol esterlerini karaciğere taşır ve TG'den zengin lipoproteinlere aktarır. HDL partikülleri reseptör aracılı endositoz ile hepatosit tarafından alınır. Kolesterol esterlerinin hidrolizi sonucu oluşan serbest kolesterol, lipoproteinlerin sentezinde kullanılır, safra asitlerinin yapısına katılır veya safraya sekrete edilerek vücuttan atılır (98).

İnsan deneylerinin sonucuna göre, HDL öncül moleküllerinin üretimi arttıkça, ters kolesterol taşınımı artar ve aterogenez oranı azalır.

Son zamanlarda anormal lipid metabolizmasının preeklampsinin oluşumu ve ortaya çıkmasındaki rolü konusuna büyük ilgi vardır.

Gebelik boyunca büyümekte olan fetusun beslenmesi için lipid ve lipoprotein düzeyinde dramatik değişiklikler görülür. Fakat bazı durumlarda bu fizyolojik mekanizmada fonksiyon bozuklukları olmaktadır.

Kardiyovasküler sistemle ilgili yapılan birçok çalışma serum lipidlerinin endotelial fonksiyon üzerine direk etkilerinin olduğunu ve anormal düzeydeki serum lipidlerinin endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir (99).

Yakın zamanlı çalışmalarda HDL'nin kolesterol metabolizmasından bağımsız olarak endotelial hücrelerde migrasyon, proliferasyon ve sitoprotektif etkileri uyardığı gösterilmiştir (100,101).

Yapılan çalışmalarda HDL'nin intravenöz tedavisiyle endotelial fonksiyon üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin hiperkolesterolemik hastalarda bozulmuş endotelial fonksiyon, intravenöz tedavi verilerek HDL'nin yeniden yapılandırılması sonucu normalleştirilebilir (102).

HDL NO üzerinde agonistik etkiye sahiptir. HDL'nin yüksek seviyelerinin vazodilatasyonda artışa ve vazokonstrüktör yanıtta azalışa neden olduğu rapor edilmiştir (103).

HDL kolesterol seviyeleri in vivo klinik hastalarda vazodilatasyonla direkt ilişkilidir ve birçok deneysel çalışmalarda ex vivo HDL'nin eNOS aktivasyonu ve NO üretimi nedeniyle direkt vazodilatasyonu uyardığı gösterilmiştir (104). Son

zamanlarda intravenöz HDL tedavisinin hiperkolesterolemik hastalarda brakiyal arterde anormal endotelial fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (105).

Ex vivo çalışmalarda (103) izole arterlerde HDL ile NO bağımlı vazodilatasyon Spieker ve Coworkers'ın (102) in vivo HDL seviyelerini yükselterek periferik arterlerde akım bağımlı asetilkolin ile yaptıkları dilatasyon kadar başarılı bulunmuştur.

Ratlarda endotelin uygulaması sonucu ortalama kan basıncı artırılıp; sonrasında HDL infüzyonu yapılmasıyla kan basıncının düştüğü gösterilmiştir (105). Ayrıca in vitro prekonstrükte rodent aortasında HDL ya da S1P uygulanması sonucunda relaksasyonda %50 artış tesbit edilmiştir (105).

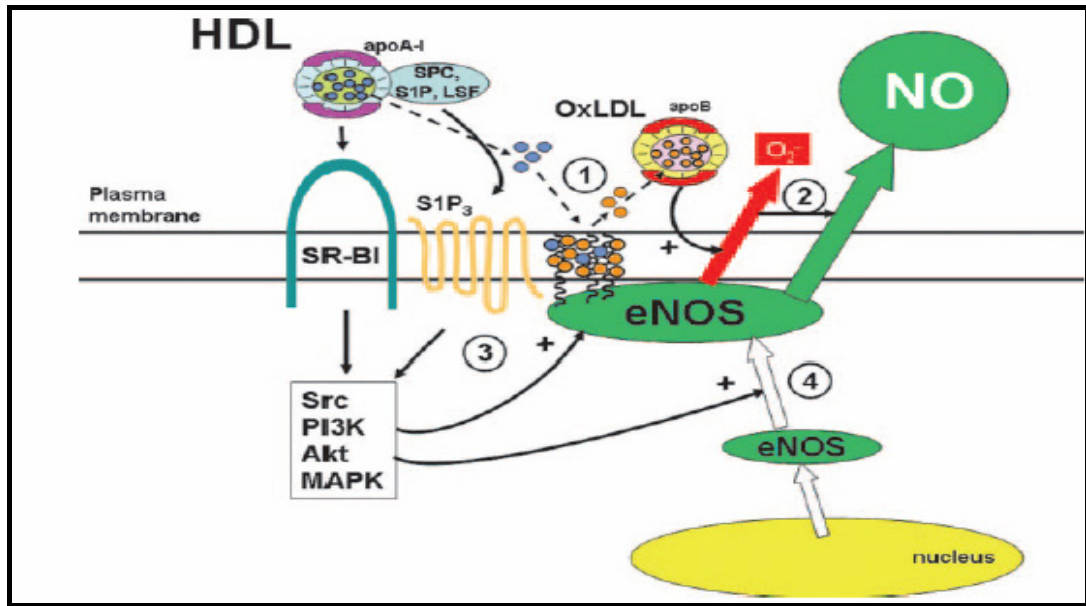
Nofer ve ark. nın çalışmasında HDL'nin vazodilatatör etkisinin olduğu, ancak HDL'nin bir komponenti olan S1P'nin direkt etkili olmadığı gösterilmiştir (105).

Birçok çalışmada HDL'nin endotelial hücrelerde büyüme üzerine etkisi gösterilmiştir. Bu etkide S1P potansiyel rol oynamaktadır. S1P düzeylerindeki düşüş ile HDL'nin endotelial proliferasyon etkisinde azalma olduğu gösterilmiştir (106).

Son yıllarda çeşitli sfingolipidler örneğin S1P'nin HDL'nin bir bileşeni olduğu tanımlanmıştır. HDL'nin NO aracılığıyla vazodilatatör etki gösterdiği bulunmuştur (106).

Kuvin ve ark. nın yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olan düşük seviyeli HDL'ye sahip hastalara 3 aylık niacin tedavisi sonrasında HDL seviyelerinde %25'lik bir artış olmuş ve vazodilatasyon mediyatörlerinde belirgin düzelme gösterilmiştir (107).

HDL potent bir eNOS agonistidir (şekil 1, mekanizma no 3). Şekil 1'de HDL'nin NOS salınım ve aktivitesi ve antiprotektif molekül olan NO üretimiyle ilgisi gösterilmektedir (108).



Şekil 1. HDL eNOS aktivasyonu ile NO üretimini artırır (1). HDL eNOS'un subselüler dağılımını düzenler. eNOS proteini kolesterolden zengin plasma membranı caveolada lokalizedir. OxLDL bir kolesterol alıcısı olarak hizmet görebilir, böylece caveola ve eNOS fonksiyonu zarar görmez. Ayrıca, OxLDL, HDL varlığında eNOS sinyal modülasyonunun korunmasıyla sonuçlanan caveolanın total kolesterol içeriği korunur (2). ApoA-I, HDL LDL tarafından eNOS uncouplingini önler (3). HDL eNOS aktivasyonu ile membran sinyal başlangıcına neden olur. Apo-A1 yoluyla SR-BI'ya bağlanan HDL eNOS aktivasyonu ile nonreseptör tirozin kinaz Src aktivasyonu, PI3-kinaz aktivasyonu ve downstream Akt kinaz ve MAP kinaz aktivasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili lizofosfolipidler S1P, SPC ve LSF lizofosfolipid reseptör S1P3 aktivasyonu ile sinyal iletiminde rol alırlar (4). HDL eNOS düzeyini düzenler. PI3-kinaz–Akt kinaz yolu ve MAP kinazın HDL tarafından aktivasyonu ile eNOS proteini artır.

HDL, TXA2 sentezini azaltır ve böylece prostasiklin üretimi artar (109). Prostatiklin NO ile sinerjistik etki gösterir. Vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon ve platelet aktivasyonu inhibisyonu yapar. Tavşan ve rat çalışmalarında HDL infüzyonu sonucu prostasiklin salınımında artış olduğu bildirilmiştir (110).

Endotelde multipl proaterojenik faktörler apoptozise katkıda bulunur. Bunlar okside LDL, homosistein ve Ang-2'yi içerir. TNF alfanın endotel hücrelerde indüklediği apoptozis, HDL tarafından inhibe edilir. Endotel hücre proliferasyon ve migrasyonu vasküler hasara başarılı yanıt ve neovaskülarizasyonda çok önemlidir. HDL'ye endotel hücrelerin proliferatif yanıtı kalsiyum bağımlıdır (111).

HDL eksikliğinin invitro olarak PGI2 sentezini azalttığı bulunduğundan, gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularındaki düşük HDL'nin PGI2 supresyonu yaptığı iddia edilmiştir (112).

HDL'nin scavenger reseptör-B1 (SRB1) etkisiyle endotelial NO üretimini aktive ettiği gösterilmiştir (113). Hiperkolesterolemi vasküler hastalıkları indükler ve endotelden NO salınımını dramatik olarak düşürür.

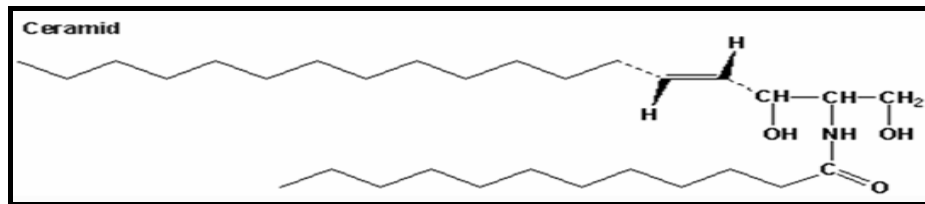
Çeşitli çalışmalarda preeklampside lipid seviyelerinde yükselme olduğu rapor edilmiştir (114). Rosing ve ark. 10' u ağır, 16'sı hafif olmak üzere 26 preeklampsi olgusunda total trigliseridin arttığını, HDL-C ve Apoprotein-A'nın azaldığını bulmuşlardır (115). Demsey ve ark. çalışmalarında maternal doğum ağırlığının erken gebelik dönemi yüksek serum trigliserid ve düşük serum HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermiş ve dolaylı yoldan lipid profilindeki değişikliklere dayanarak preeklampsi ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (116).

Bu tür çalışmaların desteklenmesi ile gelecekte gebeliğin erken döneminde kullanılabilen lipid düzenleyici ilaçlarla veya lipoprotein aferezi yöntemleri ile preeklampsi önlenebilir gibi görünmektedir.

2.3. Sfingolipidler

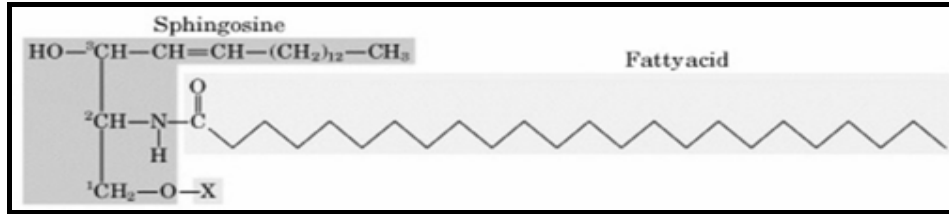
Sfingolipidler ökaryotik hücre membranının bir üyesidirler ve neredeyse bütün memeli hücre çeşitlerinde geniş bir dağılım göstermektedirler. Sfingozin doymamış hidrokarbon zinciri içeren bir amino alkoldür ve memeli hücrelerinde birçok metabolik transformasyon geçirmektedir. Sfingozinin lipid içeren ürünleri sfingolipidler olarak adlandırılır.

Sfingomyelinden sfingomyelinaz aracılığı ile veya seramid sentetaz enzimi ile de novo olarak seramid sentezlenir. Ayrıca seramid palmitoil co-A ve serinden seramid sentetaz enzimi ile de novo olarak da sentezlenir (Şekil 2).

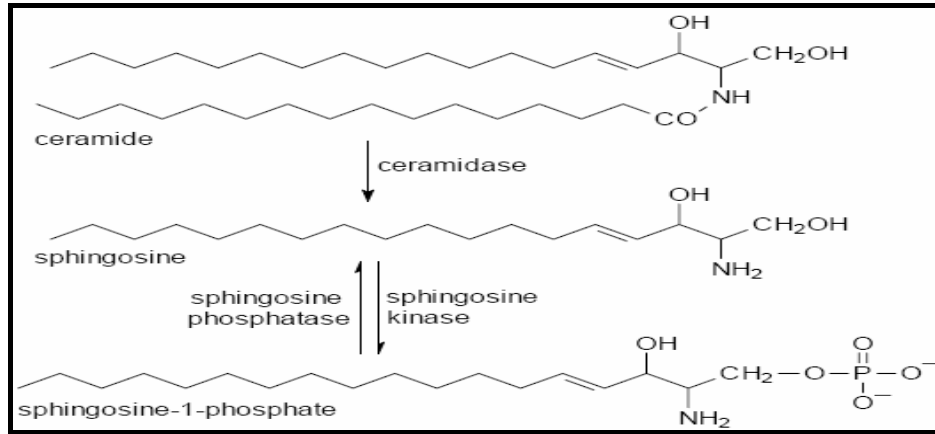


Şekil 2. Seramid, sfingozinin amino azotuna bir yağ asidinin amid bağıyla bağlanması suretiyle oluşmuş en basit sfingolipiddir.

Seramidden seramidaz enzimi ile sfingozin sentezlenir (Şekil 3). Sfingozin kinaz sfingozini fosforilleyerek sfingozin-1-fosfat oluşumunu sağlar. Sfingozin-1-fosfataz ile tekrar sfingozine dönüşümü sağlanır (Şekil 4).

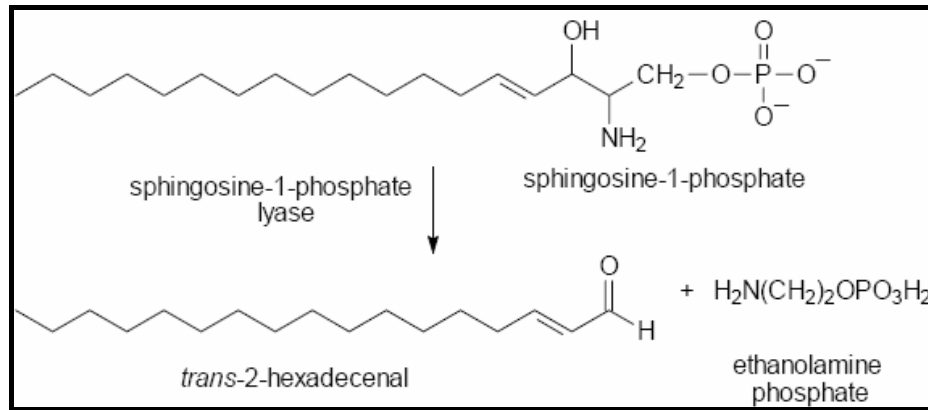


Şekil 3. Seramiddeki primer alkol grubundaki H yerine başka grupların gelmesiyle çeşitli sfingolipidler oluşur. Sfingolipiler, gliserol içermeyen, yağ asidi ve uzun zincirli bir amino alkol olan sfingozin içeren bileşik lipidlerdir.



Şekil 4. Seramidden S1P oluşumunun enzimatik yolu.

Sfingozin kinazlar (SPHK) S1P üretmek için sfingozinin ATP-bağımlı fosforilasyonunu katalize etmektedir. Sphk-1 ve sphk-2 olarak adlandırılan iki farklı izoformu tespit edilmiştir. S1P'nin degradesyonu hem S1P liyaz hem de S1P fosfataz tarafından katalize edilmektedir. Bunlardan S1P liyaz S1P'yi heksadecanal ve fosfo-etanolamine bağlayan bir enzim görevi görürken, S1P fosfataz ise S1P'yi sfingozine defosforilize etmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. S1P'nin enzimatik yıkımı.

2.3.1. S1P'nin Fizyolojik Etkileri

Sfingozin-1-fosfat (S1P) doğal olarak ortaya çıkan bir lipid metabolitidir. S1P'nin heterotrimerik G-proteinler yoluyla memeli dokularında farklı bir fizyolojik ve patofizyolojik tepkiler zincirine yol açtığı tespit edilmiştir. Kan damarlarındaki vasküler endotel hücreler ve düz kas hücreleri vasküler tonusu düzenleyen özel reseptörlerdir.

S1P'nin ölçülebilir serum konsantrasyonu yaklaşık olarak 400 nM'dır. ADP, trombin ya da kollajenin indüklediği trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu S1P ekstraselüler alanlarda da görülür. Serumda diğer hücrelerde mast hücreleri, monosit ve eritrositlerde de S1P sekresyonu yapılabilir. Serum ve plasmada proteine bağlı olarak taşınır (117). Serum S1P seviyesi genelde plasmadakinden yüksektir. Kandaki S1P'nin spesifik lipoprotein fraksiyonlarının özellikle yüksek dansiteli lipoprotein (HDLs) bakımından zengin olması şaşırtıcıdır. Ayrıca S1P dağıtım modelleri ve spesifik plazma lipoprotein fraksiyonlarındaki diğer ilgili lizofosfolipid mediyatörleri, kardiovasküler hücrelerin plazma lipoprotein fraksiyonlarına belirleyici cevaplarıyla ilişkilidir. Kandaki S1P'nin selüler kaynağı aktif bir araştırma konusu olup vasküler yatak lokal S1P konsantrasyonları önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Genellikle çoğu hücre ve organda (kan plateletleri hariç) S1P konsantrasyonu kandakinden düşüktür.

S1P sentez ve depolanması plateletlerde olur. Platelet aktivasyonu sonrası yüksek konsantrasyonlarda salınır (118). Yatomi ve ark. nın yaptığı çalışmada S1P'

nin kanda ana kaynağının plateletler olduğu gösterilmiştir (119). Plateletlerin trombin ile stimülasyonu sonucu yüksek miktarlarda S1P salınımı olur.

Vasküler hücrelerdeki spesifik S1P reseptörlerini bağlayan ve aktive eden plazma S1P kaynakları tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Yatomi ve ark. nin çalışmasına göre plateletlerin kandaki S1P için temel kaynak görevi gördüğü ortaya atılmıştır. Bu Sphk faaliyeti bakımından zengin ancak temelde S1P liyaz faaliyetlerinden yoksun plateletlerin spesifik enzimatik profil analizlerine dayandırılmıştır. Dahası plateletlerin trombin ile stimülasyonu bu hücrelerin yüksek miktarlarda S1P salgılamasına yol açmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar plateletlerde S1P üreten ve salgılayan yolları anlamamıza yardımcı olmuştur.

Kardiyovasküler hücreleri aktive eden kandaki S1P'nin bir diğer hücresel kaynağı ECs'nin (endotelial hücre) kendisidir. Vasküler ECs önemli seviyelerde Sphk faaliyeti göstermekte ve ölçülebilir derece S1P içermektedir.

Ven Katamaran ve ark. ECs'lerin plazma S1P için önemli kaynak olduğunu göstermişlerdir. Bu yüzden Sphk/S1P vasküler S1P reseptörlerini parakrin ya da otokrin yolla düzenleyebilir. VSMCs aynı zamanda vasküler tonusu etkileyen lokal S1P metabolizmasına katılabilmektedir.

Yakın zamanlarda Peter ve ark. (120) tarafından yapılan bir araştırmaya göre hamster gracilis kas dirençli arterlerindeki endojen olarak ifade edilen S1P fosfataz izoenzim SPP1, S1P üreten Sphk-1 enziminin prekonstriktif etkilerini antagonize etmektedir. Bu ve bunun gibi bulgular düz kas hücreleri tarafından düzenlenen lokal S1P metabolizmasının vasküler tonus regülasyonuna katıldığını işaret etmektedir.

S1P'nin hücresel ve moleküler düzeyde sekresyon ve/veya taşınma mekanizması tam anlaşılabilmiştir. S1P kan ve serumun yanında GİS, reproduktif sistem, endokrin organlar gibi bir çok organ sisteminde de sentezlenebilir.

S1P intraselüler ve ekstraselüler etkilere sahiptir. Kardiyovasküler sistemdeki etkilerini transmembran G protein bağlı reseptör (GPCR) ailesinden endotelial diferansiyasyon geninin (EDG) aktivasyonu ile gösterir. Memelilerde 5 tip S1P reseptörleri vardır. Bunlar G protein bağımlı reseptör üst familyasına aittir. G-protein bağımlı reseptör üzerinden etki eder. Bunlar endotelial diferansiyasyon gen (EDG)

reseptörü 1, 3, 5, 6 ve 8 dir. Ancak şu an S1P1-5 (S1P1/EDG1, S1P2/EDG5, S1P3/EDG3, S1P4/EDG6, S1P5/EDG8) olarak adlandırılmaktadır (121).

S1P1 ve S1P3'ün S1P tarafından uyarılmasıyla büyük damarlarda vazodilatasyon olurken, S1P2 ve S1P3'ün uyarılmasıyla vazokonstriksiyon oluşur (122). S1P uygulamasına vazokonstriktör yanıt Rho-associated kinaz (ROK) yolu gerektirir. S1P2'nin farelerde RhoA aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. S1P2 ve S1P3 birçok hayvan damarında ROK yolu ve kalsiyum sensitizasyonunun aktivasyonu ile konstrüksiyon için gereklidir (123).

S1P'nin hücre büyümesi, motilite, survi, diferansiyasyon, proliferasyon, hücresel iskelet organizasyonu ve kalsiyum etkileşiminin regülasyonunda rol aldığı gösterilmiştir (124). S1P in vitro endotelial hücrelerde kemotaksisin potent bir uyarıcısıdır (125). İmmün sistem hücrelerinde de S1P reseptörleri eksprese edilirler (125).

Son yıllarda S1P'nin angiogeneziste önemli bir mediyatör olduğu ortaya çıkmıştır. S1P angiogeneziste potent bir regülatör olarak görev alır (126). VEGF, PDGF ve FGF ile birlikte angiogeneziste önemli rol oynamakta olup, yeni damar oluşumunda VEGF ve FGF gibi angiogenezisin polipeptid indikatörleri ile birlikte etki etmektedir. Yakın zamanda S1P için yapılan çalışmalar in vivo vasküler permeabilitede S1P'nin negatif regülatuar etkisinin çok önemli olduğunu göstermiştir. Dolaşımdaki S1P vasküler sistemin normal fizyolojik regülasyonunda pleiotropik rol oynar.

S1P endotelial bariyerin aktivitesini artırır ve vasküler permeabiliteyi azaltır, hem t hücre proliferasyonu hem de migrasyonunda potent bir indikatördür (127). S1P endotelial kompartmanda vasküler maturasyonda kritik öneme sahiptir. Ancak moleküler mekanizması henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

S1P reseptörleri santral ve periferel sinir dokularında da bol miktarda bulunmaktadır. Örneğin beyinde hipokampus ve serebellumda gösterilmiştir (128). Bu reseptörler özellikle astrositlerde ve serebellumda purkinje hücrelerinde yüksek oranda bulunmaktadır.

İn vitro çalışmalarda S1P'nin sinir sisteminin regülatuar fonksiyonları üzerine potent ve multifaktöriyel etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar S1P'nin sinir sisteminde destekleyici rolü olabileceğini göstermektedir.

S1P'nin endotelial hücrelerde aterosklerozis, apoptozis, yara iyileşmesi ve angiogenezis ile ilişkili hücrel aktivitelere büyük rol aldığı gösterilmiştir (129,130). Hücre migrasyonunu (125), DNA sentezini, hücre surveyini, hücre bariyeri bağlantısını, NO üretimini (130) ve çeşitli adhezyon moleküllerinin salınımını (131) artırır.

S1P'nin birçok hayvan çalışmasında farklı damar tiplerinde vasküler tonus regülasyonunda rol aldığı gösterilmiştir (132). Vasküler tonus sempatik innervasyon, myojenik otoregülasyon, shear stres ve çeşitli dolaşımsal komponenti içeren, örneğin prostaglandinler ve NO, endotelial derived faktörler aracılığıyla regüle edilir. Bu regülasyondaki bir aksaklık hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonlarla sonuçlanır.

S1P ve reseptörleri kalpte olduğu gibi vasküler gelişimin embriyolojik ve morfogenetik yapısında kritik etkilere sahiptir (133). S1P vasküler modülatörler listesine eklenmiştir. Bu biyoaktif lipidin sinyal iletim yolundaki imbalansının nasıl hipertansiyona neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. S1P son zamanlarda vasküler tonusu düzenleyen vazoaktif maddeler listesine eklenen kilit maddelerden biridir. Vasküler tonusun S1P yoluyla düzenlenmesinin diğer vazoaktif bileşenlerle arasında hem ortak hem de ayırıcı özellikleri vardır. Bunun yanı sıra S1P tepkilerinin diferansiyel modülasyonunun bir çok kardiyovasküler hastalık için fizyolojik ve terapötik sonuçları vardır.

S1P endotelial hücrelerin hayatta kalmasında potent bir indikatördür. S1P ile endotelial hücre aktivasyonu sonucu oluşan NO önemli bir habercidir. S1P eNOS aktivasyonunda rol alır. NO vasküler tonusta ana belirleyicidir. NO guanilat siklazı aktive eder ve intraselüler cGMP'yi artırarak vasküler düz kasda relaksasyonu artırır. Vasküler NO pek çok vasküler fonksiyonun modülasyonunda rol alır. Bunlar; kan basıncı regülasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, lökosit adhezyon inhibisyonu şeklindedir. Rikitake ve ark. nın yaptığı çalışmada S1P'nin eNOS fosforilasyonunu uyarak NO üretimini artırdığı gösterilmiştir (134).

Çeşitli çalışmalarda S1P'nin endotel hücrelerde NO sentezini artırdığı ortaya konmuştur (130). S1P'nin sığır aortik endotelinde NO üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir. S1P 10 nM düzeylerinde doz bağımlı olarak NO üretimini artırır (131). S1P1 reseptörü S1P'nin eNOS aktivasyonunda major bir rol oynuyor gibi görünse de, diğer S1P reseptör subtipleri vasküler tonus regülasyonunda farklı roller alabilirler.

2.3.2. S1P ve Vasküler Tonus

NO üretiminin artması vasküler tonusu düzenleyen vasküler S1P sisteminin en önemli özelliğidir. NO en başta vasküler tonusun ana belirleyicisi olan doğal yolla ortaya çıkan bir sinyal mediyatörü endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak tanımlanmıştır.

Vasküler endotelde eNOS endotel izoformları tarafından üretilen NO VSMCs'ye yayılmaktadır. NO VSMC'de guanilat siklazın çözünebilir izoformunu aktive etmekte bu sayede siklik guanozin monofosfatı (cGMP) arttırmakta ve vasküler düz kas relaksasyonu arttırmaktadır.

NOS3 geni tarafından kodlanan eNOS, NO'nun kardiyovasküler hücrelerdeki ana kaynağıdır. eNOS kaynaklı vasküler NO; lökosit adezyonunun inhibisyonu, kan basıncının düzenlenmesi, platelet agregasyonunun inhibisyonu gibi çeşitli vasküler fonksiyonları düzenlemektedir.

2.3.3. Endotelial NO Sentezini Aktive Eden Endotelial S1P Reseptörleri

Vasküler ECs'de bir çok S1P reseptör aktivatörü, eNOS'u aktive etme ve NO üretimini artırma işlevi görmektedir. eNOS'un S1P regülasyonu ile ilgili ilk araştırmalarda heterolog bir ekspresyon sisteminden yararlanılmıştır. Bu sistemde COS-7 hücreleri geçici olarak eNOS ve S1P reseptörlerini kodlayan plazmidlerle transfekte olmaktadır. Bu ko-transfekte olmuş hücrelere S1P'nin eklenmesi güçlü bir NO üretimine yol açmaktadır. Ko-transfekte olmuş S1P reseptörlerinin yokluğunda S1P eNOS'u aktive edemez. Bu da bahsedilen S1P faaliyetinin, hücre içi faaliyetlerinden ziyade S1P, reseptörleri aracılığıyla olduğuna işaret etmektedir.

Kültüre edilmiş vasküler EC'lerde ana S1P reseptörü alt türü kantitatif blot assays de belirtildiği gibi S1P alt türü olarak tespit edilmiştir. Small interfering RNA (siRNA) nın geçici transfeksiyonu kültüre edilmiş EC'lerde S1P'ye verilen eNOS tepkileri bakımından S1P reseptör alt türünün vazgeçilmez olduğunu göstermektedir. Bu da S1P alt türünün S1P ile eNOS aktivasyonunun sağlanması bakımından önemli olduğuna işaret etmektedir. Rodent mezenterik arteriollerden izole edilmiş kan damarlarında ve torasik aortada S1P pertusis toxin- sensitive proteine bağlı reseptör (GPCR) yollarıyla eNOS'u aktive etmektedir. S1P reseptörleri eNOS'un S1P aktivasyonunu gerçekleştirmesinde büyük bir rol oynuyor gibi gözüksede, vasküler EC'lerdeki diğer S1P reseptör aktiviteleri de vasküler tonusu etkileyen farklı düzenleyici süreçlerde önemli görevler üstlenebilir. Örneğin genetik ve farmakolojik deneylerin gösterdiğine göre S1P3 alt türü HDL'de bulunan S1P'ye karşılık olarak fare arterlerindeki eNOS'u aktive etmektedir.

VEGF dinamik olarak S1P reseptörlerinin ekspresyonu ve PKC yolları vasıtasıyla S1P'ye verilen eNOS cevaplarının boyutunu ayarlamaktadır. PKC aktivasyonu eNOS yoluyla S1P'ye bağlı NO üretim miktarlarını belirlemek için S1P1 transkrip/protein ekspresyonu modülasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. VEGF ile endotel stimülasyonu aynı zamanda HUVEC'de Sphk aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu da VEGF tarafından harekete geçirilen endotelial S1P salımının parakrin/otokrin yolla NO üretimini arttırmak için up-regüle edilmiş S1P1 reseptörleriyle eNOS'u aktive edebilmesini mümkün kılmaktadır. VEGF'nin yanı sıra diğer birçok hücre dışı uyarıcı, EC'lerdeki S1P1 reseptörlerinin ekspresyonunu düzenleyebilmekte, bu sayede S1P'ye verilen eNOS cevaplarını etkileyebilmektedir.

Kan damarları sürekli oksidatif strese maruz kalmaktadır. Oksidatif stres reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi olarak tanımlanmakta ve sırasıyla hücrel metabolizma, lokal inflamasyon ya da bazen türbülant kan akışından bile etkilenebilmektedir. H₂O₂ bir reaktif oksijen molekülüdür. H₂O₂ S1P1 reseptör ekspresyonu ve S1P bağımlı eNOS aktivasyonunu artırır (135).

Klinik olarak ilgili farmakolojik ajanlar aynı zamanda S1P1 reseptör ekspresyonunu düzenlemektedir. Örneğin statinlerden bazıları S1P1 reseptör mRNA

ve protein ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu durum sadece S1P1'e cevap olarak değil aynı zamanda invitro HDL'ye de cevap olarak yüksek oranda NO üretimi ile ilişkilendirilmektedir. Bu yüzden geniş bir endotelyal stimülasyon spektrumu S1P reseptörleri miktarını ve S1P ile sağlanmış eNOS aktivasyon boyutunu ayarlamaktadır. Bu uyarıcılar polipeptid büyüme faktörlerini (VEGF), H₂O₂ gibi ROS'ları ve statinleri içeren terapötik ajanları kapsamaktadır. Bu bulguların terapötik ve patofizyolojik mekanizmaları daha detaylı olarak keşfedilmeyi beklemektedir.

2.3.4. VSMC'nin Konstrüktör Maddesi Olarak S1P

2.3.4.1. VSMC'de S1P Reseptörleri

EC'lerde de görüldüğü gibi VSMC'ler birçok S1P reseptör alt türlerini ihtiva eder. Bunlardan bazıları bu hücrelerin S1P'ye konstrüksiyon cevaplarını düzenlerler. S1P reseptör alt türleri S1P1, S1P2 ve S1P3'ün ekspresyonu farenin beyin arterleri ve torasik aortasından elde edilen düz kas hücre zarı preparasyonunun immun blotunda belirlenmiştir (136).

Salomone ve ark. son zamanlarda S1P3 reseptörü olmayan hayvanlarda vazokonstrüktör aktivitesini kaybettiğini, S1P1 ve S1P3 reseptörlerinin antagonisti olan VPC23019'un S1P kaynaklı konstrüksiyonu antagonize ettiğini göstermiştir. S1P kendisi homozigot S1P2 faresinden izole edilmiş baziler arterlerdeki sağlam konstrüksiyon cevaplarını başlatır. Bu yazarlar, bu yüzden S1P3 alt türünün bu şartlar altında konstrüksiyon cevaplarını düzenlemede önemli bir rol oynadığı sonucunu çıkarmışlardır (137). Lorenz ve ark. (138) S1P2 reseptörünün farelerde azalmış mezenterik ve renal vasküler direnç sergilediğini ve böylelikle bu reseptör alt türünün bu organlarda bazal vasküler tonusu sağlamada önemli bir rol oynadığını savunmuşlardır. Buna ek olarak izole edilmiş Hamster gracilis kas direnç arterlerinde S1P2 alt türünün ya genetik inaktivasyonu ya da seçilmiş S1P2 antagonist JTE-013'ün kullanımı S1P tarafından belirlenmiş myojenik konstrüksiyon cevaplarını antagonize eder (120). Böylelikle S1P değişik organlarda ve değişik hayvan türlerinde farklı reseptör alt türlerine (S1P2 ve/veya S1P3) bağlı olarak vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyonu tetikler.

S1P1'in çoğunluğu dinamik olarak düz kas hücrelerinde ve EC'lerde düzenlenir. Diğer taraftan S1P1'in VSMC'lerin konstrüksiyon cevaplarındaki rolü daha az karakterize edilmiş olarak durmaktadır.

2.3.4.2. VSMC'lerde S1P Kaynaklı Vazokonstrüksiyon Yolları

Düz kas konstrüksiyonunu düzenleyen sinyalizasyon yolları geniş bir biçimde araştırılmıştır ve vasküler düz kas S1P reseptörlerinin aktivasyonu bu moleküllerin bir kısmını modüle etmektedir. Düz kas kasılması için ana tetikleyici kalsiyumdaki artıştır. Artan kalsiyum kalsiyumun kalmoduline bağlanmasını sağlar. Düz kas G-proteiniyle birleşmiş reseptörlerin klasik agonisti serotonin ve histamin gibi zamanla sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun çıkmasına neden olan fosfoinositid kaskadını aktive eder. Bu yollar ayrıca birçok kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile hücre dışı kaynaklardan kalsiyum akışını sağlar (139). S1P'nin fare beyin arterlerinde hücre içi depolardan kalsiyum çıkışını başlattığı görülmüştür. S1P ayrıca fare aortundan kültürü yapılmış düz kas hücrelerinde pertusis toksine duyarlı kalsiyum mobilizasyonunu başlatmaktadır.

VSMC'lerdeki MLCK tarafından MLC'nin fosforilasyonu miyosin-2'nin aktinle aktivasyonunu artırır. Böylelikle artırılmış çapraz köprü dönüşümüyle en sonunda da düz kas kasılmasıyla sonuçlanır. G-proteiniyle birleştirilmiş reseptörlerin agonist stimülasyonu küçük G-proteinli RhoA'nın aktivasyonuna yol açar daha sonra da Rho-bağlantılı kinaz (ROK) olarak belirlenen protein kinaz ve PKC'nin spesifik izoenzimini düzenler. ROK ve PKC bağımsız veya sinerjik olarak MLCP'nin faaliyetlerini azaltır. Böylelikle düz kas hücresi kasılmasını sağlar (140).

Düz kas hücrelerinde S1P reseptör aktivasyonu tarafından uyarılan vazokonstrüktör cevaplar farmakolojik deneylere dayalı RhoA/ROK yollarıyla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, rat koroner arter düz kas hücrelerinde S1P elde edilen konstrüksiyon cevapları RhoA'yı önleyen C3 botulinum toksini tarafından kesilmiştir ve aynı zamanda ROK'u önleyen bileşik Y-27632 tarafından engellenmiştir (141).

Fare beyin arterlerinden elde edilen kültürü yapılmış düz kas hücrelerinde S1P RhoA'yı aktive eder (135). ROK inhibitörü Y-27632 baziller arterlerinde ve

hamster gracilis kas küçük direnç arterlerinde S1P'ye karşı elde edilen konstrüksiyon cevaplarını etkisiz hale getirir (142).

Düz kas hücreleri eNOS'dan elde edilen NO'ya maruz kaldıklarında cGMP bağımlı protein kinaz (PKG) aktive olur. PKG MLCP aktivasyonunu sağlar, böylelikle düz kas hücrelerinin relaksasyonuna yol açar (140).

2.3.5. S1P Damar Tonus Reaksiyonu

S1P, hem eNOS/NO tarafından düzenlenen vazorelaksasyon cevaplarını hem de düz kas hücrelerinde RhoA/ROK yolları tarafından düzenlenen vazokonstrüksiyon cevaplarını aktive etme kapasitesine sahiptir.

Öyleyse vasküler tonüs için S1P reseptör aktivasyonunun genel sonucu nedir? Cevap S1P vasküler tonüs modülasyonunun, hayvan türleri arasında önemli farklılıkları da içeren spesifik deneysel durumlarda gerçekleşmesinde yatıyor gibi gözükmektedir. Herhangi bir deneysel sistemde S1P'nin vazorelaksasyon ve vazokonstriksiyon cevapları üzerindeki net etkisi araştırılan S1P konsantrasyonundan ve vasküler hastalık durumlarının muhtemel etkilerinden önemli ölçüde etkilenmiştir.

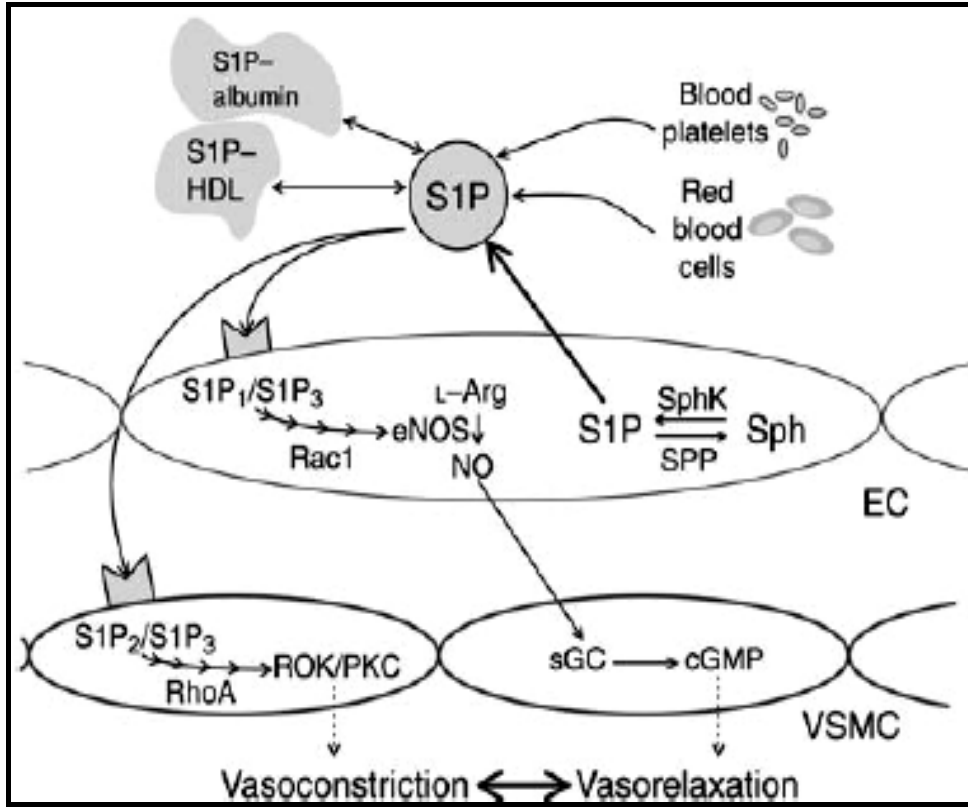
S1P farelerden elde edilen epinefrin-prekonstrükte mezenterik arteriyollerde eNOS bağımlı vazorelaksasyonu başlatır (143). S1P kaynaklı vazodilatasyon yalnızca eNOS'dan elde edilen NO'ya bağılıyken, bradikinin kaynaklı cevabın hem eNOS/NO'ya hem de endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör yoluna bağlı olması ilginçtir (143).

S1P ile zenginleştirilen HDL, S1P3 reseptörleri ve eNOS yoluyla fenilefrin-prekonstrükte fare torasik aort preparasyonunun dilatasyonunu sağlayabilir (105).

FTY-720 yeni bir immünoşüpresandır, yapısal olarak sfingozinle ilişkilidir; bu madde sfingozin kinaz hareketiyle fosforlandığında S1P reseptörlerini aktive eder. Son bir araştırmada FTY-720'nin S1P3 reseptör aktivasyonu yoluyla fenilefrin-prekonstrükte fare torasik aort preparasyonunda eNOS bağımlı vazorelaksasyonu düzenlediğini göstermiştir (144). Bazı deneysel sistemlerde S1P'nin vazodilatasyon yerine vazokonstrüksiyon cevaplar verdiği gözlenmiştir. Örneğin S1P kaynaklı vazokonstrüksiyon köpek baziller arterlerinde, fare beyin arterlerinde (137) ve farelerin mezenterik direnç arterlerinde gözlenmiştir (144). Genel olarak S1P'nin

yüksek konsantrasyonu, düşük nanomolar düzeyinde bir EC50 gösteren S1P kaynaklı vazorelaksasyon için gerekli olanın yerine vazokonstrüksiyon sağlaması gerekir. Böylelikle değişik reseptör alt türleri ve vasküler duvarda değişik hücre türleri S1P düzenleyici vazokonstrüksiyon cevapları sağlayabilir. Bu hipotezi destekleyecek farmakolojik ve genetik deneyler ROK'la birleşmiş S1P2 ve/veya S1P3 reseptör alt türleri VSMC'lerde S1P kaynaklı vazokonstrüksiyonu düzenleyebilir (137,141). Ayrıca, NOS aktivitesinin farmakolojik inhibisyonunun S1P kaynaklı vazokonstrüksiyonun artmasına yol açtığı ve tam tersine S1P'nin eNOS hayvanlarında vazorelaksasyonu başlatamadığı görülmüştür (145).

Kan damarlarında S1P'nin yüksek dozlarına cevap vazokonstrüksiyona sebep olabilir. Kan damar preparasyonunun vazodilatasyon veya vazokonstrüksiyonla S1P stimülasyonuna cevap vermesi bir çok farklı deneysel çeşitliliğe bağlı olabilir: araştırılan hayvan türleri, analiz edilen vasküler yatak, kullanılan S1P konsantrasyonu S1P reseptör alt türü ve ayrıca diğer faktörler (Şekil 6) (146).



Şekil 6. S1P vasküler tonus regülasyonu mediyatörü. Şekilde S1P'nin vasküler tonus düzenlenmesine nasıl etki ettiği şematik olarak gösterilmektedir. Vasküler EC'ler SphK ekspresye ederek ATP bağımlı fosforilasyonla sfingozini katalize ederek S1P üretir. S1P fosfataz tarafından defosforile edilerek tekrar sfingozine dönüşür. EC'ler kanda S1P sentez ve salınımını aktive eder. S1P'nin ana kaynağı plateletlerdir. Kanda S1P, büyük kısmı proteine bağlıdır ve HDL gibi lipid protein kompleksleri ya da albuminde bulunabilir. S1P reseptörleri EC yüzeyinde ekspresye edilir. S1P1 ile birlikte S1P3 subtiplerini içerir. Diğer hücre tipleri, S1P hücreler arası alanda etkilerde bulunur, fakat hücre yüzey reseptörleri vasküler hücrelerde asıl S1P yanıtını düzenliyor gözükmektedir. S1P reseptörlerinin aktive ettiği yollar eNOS aktivasyonu ile NO sentezine neden olur. NO cGMP oluşumunu tetikler, cGMP endotelde S1P'ye vazorelaksatör yanıtın anahtar belirleyicisidir. VSMC'de ligand bağımlı S1P reseptörleri, küçük G protein RhoA ve bunun etkili molekülleri, ROK (Rho associated protein kinaz) ve bazı PKC izoformlarının aktivasyonuna neden olur. VSMC'leri S1P reseptörleri tarafından RhoA/ROK/PKC yolunun aktivasyonu ile vazokonstriktör yanıtı neden olur. S1P'nin vasküler tonus üzerine etkileri farklı vasküler yataklarda ve farklı hayvan çeşitlerinde değişebilir. S1P konsantrasyonu da vazorelaksasyon veya vazokonstriksiyon şeklinde yanıtta önemli olabilir.

2.3.5.1. S1P Kaynaklı Vasküler Tonüsün Patofizyolojik İçerikleri

S1P'nin vasküler tonusun modülasyonundaki ana rolü önemli patofizyolojik içeriğe sahiptir. Örneğin, lokal S1P konsantrasyonu trombosit aktive olduğunda hızlıca artabilir. Bu yüzden trombosit kaynaklı S1P'nin vasküler hücrelerdeki S1P reseptörlerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. eNOS kaynaklı NO'nun trombosit aktivasyonunun derecesini düşürmesinden dolayı eNOS'un S1P aktivasyonunun patofizyolojik vasküler trombozda önemli bir rol

oynadığını söylemek yerindedir. S1P haricinde trombin de dahil olmak üzere, trombosis kaynaklı moleküllerin de eNOS'u aktive edebilmesinden dolayı S1P'nin eNOS'u yaşayan organizmalarda vasküler koagülasyon olarak mı aktive ettiği henüz belirlenmemiştir (147).

S1P doz bağımlı olarak hem COX-2 hem de PGE2 yapımını uyarır. COX enzimleri araşidonik asit üzerine etki eder ve fosfolipaz-A2'yi aktive eder. S1P de Fosfolipaz-A2 ve araşidinoik asit salınımını stimüle eder. Birçok çalışmada S1P'nin COX-2 mRNA ve protein seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (148). S1P'nin uyardığı hücrel yanıtlar indometazin ve spesifik COX-2 inhibitörü NS-398 gibi COX inhibitörlerinin kullanımıyla bloke edilir (149).

S1P'ye yanıt olarak ekstraselüler alandan ve intraselüler kalsiyum depolarından kalsiyum mobilizasyonu artar. S1P kalsiyumu artırır ve konkominant eNOS aktivasyonunu artırır (150). S1P VSMC'lerde Rho-kinaz aktivasyonu ile kalsiyum sensitizasyonunu artırır. Düz kas hücrelerindeki myometriyum kontraksiyonunda intraselüler kalsiyum konsantrasyonu major rol oynar. VSMC'de S1P'nin kalsiyum artışı ve kalsiyum duyarlılığındaki artışla VSMC'de kontraksiyon yaptığını destekleyen önemli deliller vardır. Bazı çalışmalarda kalsiyum artışının intakt damarlarda ve VSMC'de S1P'ye yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. S1P ile kalsiyum artışı damar tipine bağlı olabilir.

Coussin ve ark. nın yaptığı çalışmada rat serebral arter ve torasik aortası taze olarak incelenmiş. S1P'nin intraselüler depolardan kalsiyum salınımını ve sonrasında kontraksiyon oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (123). Sonuç olarak S1P'nin platelet aktivasyonu sonrası selektif kan damarlarında kontraksiyonun regülasyonunda önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır.

S1P vazokonstrüksiyon gibi bazı olayları modüle edebilir. İntravenöz S1P injeksiyonunun sonucu kan akımında azalma olur (118). Ohmori ve ark. nın çalışmasında S1P'nin koroner arterlerde vazokonstrüktör etki gösterdiği bulunmuştur (141). Bir başka çalışmada da köpek baziller arterinde S1P'nin vazokonstrüksiyon yaptığını gösterilmiştir (151). Ayrıca ratlarda mezenterik arterlerde ve rodent serebral arterlerinde de vazokonstrüktör etkisi saptanmıştır. S1P serebral arterde kısmen Rho-kinase aktivasyonuna bağlı konstrüksiyonu indükler. S1P'nin rat serebral ve periferel

arterlerinde vazokonstrüktif etkiyi artırdığı halde, karotid ve femoral arterlerde konstrüktif yanıtı neden olmadığı ve koronerlerde de zayıf konstrüktif etki yaptığı saptanmıştır (152).

Aortada ise S1P vazokonstrüktif etki göstermemektedir. S1P'nin vazokonstrüktif etkisini hangi reseptörlerle yaptığı konusunda çelişkili raporlar vardır. Ohmori ve ark. S1P2 antagonisti olan JTE-013 ile yaptıkları çalışmada koroner arter düz kas hücre kültürlerinde S1P'nin indüklediği kontraksiyonun inhibe olduğunu ve S1P3 inhibitörü suraminin ise etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde Nofer ve ark. S1P3 defektli farelerde prekonstrükte olmayan aorta segmentinde S1P'nin vazokonstrüktör etkisinin olduğunu bulmuşlardır (107).

Anestezi altında ratlarda S1P'ye yanıt olarak mezenterik, renal ve serebral kan akımının azaldığı gösterilmiş (152) ve in vitro çalışmalarda bu gibi vasküler yataklardaki disseke arterlerde S1P'nin vazokonstrüksiyon yaptığı gösterilmiştir (153) (Tablo 1).

Tablo 1. S1P'nin çeşitli deney hayvanları ve damar yataklarında vasküler tonus üzerine etkileri gösterilmektedir.

Table 1 In vivo and in vitro responses to S1P in intact vessels					
Gender	Species	Vessel	Treatment (concentration)	Vascular response	References
N/D	Rats	Aorta	In vitro (0.1 nM-30 µM)	Endo denuded, no effect	Coussin et al. 2002
Either	Rats, mice	Aorta	In vitro (0.5 nM-10 µM)	PE precontraction, dilation. Unconstricted, constriction	Nofer et al. 2004
F	Rats, mice	Aorta	In vivo (200 nM), endothelin pretreatment	Decreased MAP	Nofer et al. 2004
M	Rats	Aorta	In vitro (0.01-30 µM)	PE precontraction, dilation	Roviezzo et al. 2006
Either	Pigs	Aorta	In vitro (1 nM-10 µM)	PE precontraction, slight dilation. Unconstricted, no effect	Hsiao et al. 2005
N/D	Rats	Cerebral	In vitro (0.1 nM-10 µM)	Endo denuded, constriction	Coussin et al. 2002
Either	Dogs	Cerebral	In vitro (0.01-10 µM)	Constriction	Tosaka et al. 2001
Either	Dogs	Cerebral	In vivo (2.5-50 nM/kg)	Constriction	Tosaka et al. 2001
M	Rats, mice, rabbits	Cerebral/coronary	In vitro (0.01-10 µM)	Constriction	Salomone et al. 2003
M	Rats	Cerebral	In vivo (0.3 mg/kg)	Decreased cerebral blood flow	Salomone et al. 2003
Either	Dogs	Coronary	In vivo (0.01-10 µg)	Decreased coronary blood flow	Sugiyama et al. 2000
M	Rats	Femoral/carotid/ aorta	In vitro (0.01-10 µM)	No response	Salomone et al. 2003
F	Hamsters	Gracilis	In vitro (0.001-1 µM)	Constriction	Bolz et al. 2003a,b
M	Rats	Mesenteric	In vitro (0.1-100 nM)	NE precontraction, dilation	Dantas et al. 2003
F	Rats	Mesenteric	In vitro (0.01-10 µM)	Constriction	Hennings et al. 2004
M	Rats, mice	Mesenteric	In vitro (0.1-100 µM)	Constriction	Hedemann et al. 2004
M	Rats	Mesenteric	In vitro (0.01-10 µM)	Constriction at >3 µM	Salomone et al. 2003
M	Rats	Mesenteric/renal	In vitro (0.1-100 µM)	Constriction. Meth precontraction, no effect	Bischoff et al. 2000a
M	Rats	Mesenteric/renal	In vivo (0.1-100 µg/kg or 1-30 µg/kg/min)	Decreased RBF, MBF. No change in MAP	Bischoff et al. 2000b; Czyborra et al. 2006
N/D	Rats	Myocardial	In vivo (38 µg/kg)	Decreased myocardial perfusion	Levkau et al. 2004
F	Humans	Placental	In vitro (0.01-10 µM)	Constriction	Hennings et al. 2006
Either	Pigs	Pulmonary	In vitro (1 nM-10 µM)	Constriction	Hsiao et al. 2005
M	Rats	Pulmonary	In vitro (0.1-30 µM)	Constriction	Thomas et al. 2005

Abbreviations: PE phenylephrine, RBF renal blood flow, MBF mesenteric blood flow, MAP mean arterial pressure, NE norepinephrine, N/D not determined, endo endothelium, M male, F female, Meth methoxamine

Genellikle S1P yüksek konsantrasyonlarda vazodilatasyondan çok vazokonstriksiyona neden olur. Diğer birçok lipid mediyatörleri gibi S1P de plazmada çoğunlukla proteine bağlıdır. S1P'nin NOS aktivasyonunda ana rolü S1P1 reseptör subtipi üstlenir.

Klinik olarak önemli farmakolojik ajanlar da S1P1 reseptör ekspresyonunu regüle edebilir. Örneğin statinlerin bazıları S1P1 reseptör ekspresyonunu artırır. Bunlarla ilişkili olarak NO düzeyi artar. Bu NO düzeyinin artışı sadece S1P ile değil, aynı zamanda HDL ile de ilişkilidir (154).

S1P'nin vasküler tonus üzerindeki ikili etkisi (vazodilatasyon-vazokonstrüksiyon) farklı mekanizmalar aracılığıyla oluyor gibi görünmektedir. Birincisi endotel hücreleri ve S1P3 yolunun aktivasyonu sonucu vazodilatasyon, ikincisi vasküler düz kas hücrelerinde henüz tam olarak tanımlanmamış S1P reseptörleri aracılığıyla vazokonstrüksiyon. Koroner arter hastalarında S1P seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (155).

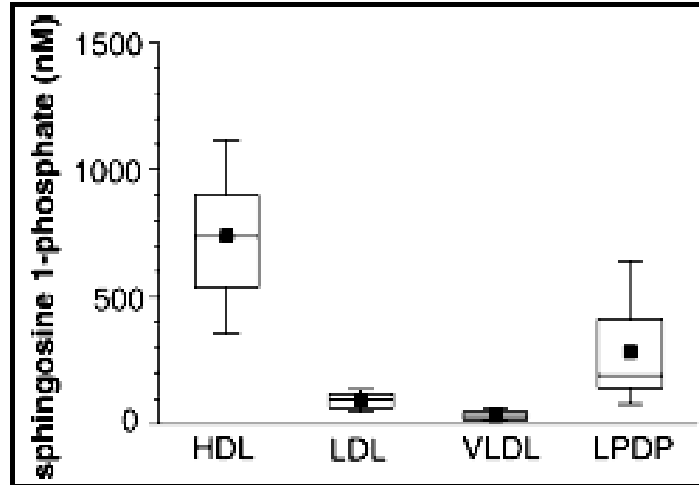
S1P'nin selektif reseptör agonistlerinin geliştirilmesiyle 'stroke' için risk faktörü olan hipo ve hipertansiyonlar tedavi edilebilir gibi gözükmektedir.

İnflamasyon gibi patolojik durumlar hipertansiyonla ilişkilidir. Bu özellikle S1P'nin uyardığı vazoaktif etkileşimlerin katkısıyla ilişkili olabilir. Feto-plasental ve maternal dolaşımda vasküler tonus regülasyonu normal gebelik sonuçları için gereklidir. Gelecekte S1P çalışmaları kadınlarda hipertansiyon, preeklampsi ve İUGR gibi maternal ve plasental dolaşımla ilişkili gebeliğin arteriyel komplikasyonlarına açıklık getirebilir (156).

2.4. HDL-S1P İlişkisi

S1P çoğunlukla HDL yapısında yoğunlaşmıştır ve HDL'nin fizyolojik bir komponentidir (157). Kimura ve ark. S1P'nin lipoprotein fraksiyonlarında, özellikle de HDL fraksiyonunda toplandığını ve HDL ile ilişkili S1P'nin insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde (HUVEC) HDL'nin sitoprotektif etkilerinde mediyatör olduğunu göstermişlerdir (158). Nofer ve ark. sfingozilfosforil kolin (SPC) ve lizosülfatid (LSF)'nin HDL'nin bu sitoprotektif etkilerinden sorumlu major komponenti olduğunu göstermişler (107).

S1P plazma komponentlerinde sırasıyla HDL > LPDP > LDL > VLDL şeklinde yoğunlaşmıştır (Şekil 7) (158).



Şekil 7. Şekilde ortalama, ortanca ve 10'uncu, 25'inci, 75'inci ve 90' nıncı persentilde S1P'nin plasma lipoproteinleriyle ilişkisi gösterilmektedir.

HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, VLDL: very low density lipoprotein, LPDP: lipoprotein-deficient plasma.

Ekstraselüler S1P serbest değildir; HDL, albumin ve daha az oranda LDL'nin yapısında bulunur. HDL S1P'nin major plazma taşıyıcısıdır (159). S1P HDL ve LDL yoluyla endotelial ve subendotelial alana bırakılır (160). Total plazma S1P'sinin %54'ü HDL'nin içeriği olarak bulunur (157,158).

HDL ve S1P hücrel migrasyon ve survey ile ilgili erken intraselüler işaretleyici yolları uyarırlar. Birçok çalışmada HDL'nin endotelial hücrelerde büyüme üzerine etkisi gösterilmiştir (163). Bu etkide S1P potansiyel bir rol oynar. S1P düzeylerindeki düşüş ile HDL'nin endotelial proliferasyon etkisinde azalma olduğu gösterilmiştir (161). S1P ve diğer lizosfingolipidler HDL ile ilişkili vazodilatasyon ve antiapoptik aktivitelere katkıda bulunurlar (162).

Zhang ve ark. S1P'nin Apo-A1 ve Apo-A1/A-2'yi kapsayan HDL subtipleriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (158). Plazma S1P düzeyleri HDL kolesterol ile yüksek korelasyon göstermektedir (158). Aynı araştırmacılar HDL ve bununla ilişkili S1P'nin, HDL'nin endotelial hücrelerdeki sitoprotektif etkisine, migrasyona, surveye ve tüp formasyonuna katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (163).

Hem HDL hem de S1P endotel hücrelerinde NO üretimini uyarır. HDL tarafından eNOS aktivasyonu ile NO üretimi S1P gibi lipidlerle ilişkili etkilerle olur

(158). Farmakolojik ve genetik araştırmalarda HDL'deki mevcut S1P'ye yanıtta fare arterlerinde S1P3 subtipinin eNOS aktivasyonu yaptığı bulunmuştur (164).

Yakın çalışmalarda farelerde transient koroner ligasyondan önce HDL-S1P tedavisinin myokard infarktının boyutunda %20 azalma yaptığı saptanmıştır (165). Yüksek HDL seviyeleri ve onun içeriği olan S1P myokard iskemisi ve reperfüzyonunun prognozunda önemli rol oynamaktadır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışma Grubu Seçimi

Bu çalışma için, 25.12.2008-30.03.2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine takip ve/veya doğum nedeniyle yatırılan ve çalışma kriterlerine uyan hastalar seçildi. Aynı süre içerisinde aynı gebelik haftasında bulunan sağlıklı gebeler ile kontrol grubu oluşturuldu ve çalışma prospektif vaka kontrollü olarak dizayn edildi.

3.1.2. Hastaların Dahil Olma Kriterleri

- 20 haftadan büyük gestasyonel yaş olması
- Arteriyel kan basıncının $\geq 140/90$ mm-Hg ve/veya proteinüri olması
- Gebelik öncesi hipertansiyon öyküsünün olmaması
- Ailesel hiperlipidemi öyküsü bulunmayanlar

3.1.3. Hastaların Dahil Olmama Kriterleri

- Ağır preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon
- Kronik hipertansiyon üzerine süperempoze Preeklampsi
- HELLP sendromu
- Ailesel Dislipidemi öyküsü olan hastalar
- Sigara ve Alkol kullanan hastalar

3.1.4. Sorgulama Kriterleri

- 1.Olguların ad, soyad, yaş, kilo, boy, gebelik haftası bilgileri
- 2.Önceki gebelik öyküsü, hipertansiyon öyküsü, hiperlipidemi öyküsü araştırıldı.

3.1.5. Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Hipertansif hasta grubundaki örnekler preeklampsi tanısının konulduğu andaki gebelik haftasında, kontrol grubunun örnekleri ise benzer haftalarda jelli antikoagülansız tüplere alındı. Jelli tüpler, en fazla bir saat içinde 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildi. HDL için alınan örnekler en fazla 1 saat içinde çalışıldı. Aynı gün çalışılmayan S1P için alınan örnekler porsiyonlar halinde -80°C'lik derin dondurucuda en fazla 4 hafta süre ile saklandı.

3.2. Metod

3.2.1. HDL Tayini

Alınan numuneler en fazla 1 saat içinde Olympus AU 2700 otoanalizatöründe spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Normal serum HDL-kolesterol düzeyi 40-60 mg/dl olarak belirlendi.

3.2.2. S1P Tayini

-80°C'lik derin dondurucuda saklanan S1P materyalleri çözündürüldükten sonra Sphingosine 1 Phosphate Assay Kit, K-1900, echelon, U.S.A kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

3.2.3. Hipertansiyon Tayini

Hipertansiyon tayini için, hastalar en az 5 dakikalık istirahatten sonra oturur pozisyonda, kol kalp seviyesinde, manşon üst kol 2/3'ünü kaplayacak şekilde sarıldıktan sonra periferik nabazan kontrolüyle ölçüldü. Hipertansiyon tanısı en az iki ölçümde de tansiyon arteriyel ölçümünün sistolik ≥ 140 - diastolik ≥ 90 mm-Hg ve üzerinde tesbiti üzerine konuldu.

3.2.4. Proteinüri Tayini

Spot idrar örneğinde $\geq 1+$ proteinüri veya 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinürisi olan hastalar proteinürik olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T-test ile grupların verileri karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi ($P < 0.05$ anlamlı kabul edildi).

4. BULGULAR

Çalışma 25.12.2008-30.03.2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine takip ve/veya doğum nedeniyle yatırılan yaşları 16 ile 40 arasında değişmekte olan; 40'ı (% 50) hipertansif ve 40'ı (%50) normotansif olmak üzere toplam 80 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı hipertansif grupta 28.7 ± 5.5 yıl, normotansif grupta ise 27.7 ± 5.6 yıldır. Tablo 2'de olguların demografik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 2. Olguların demografik özelliklerine göre dağılımı

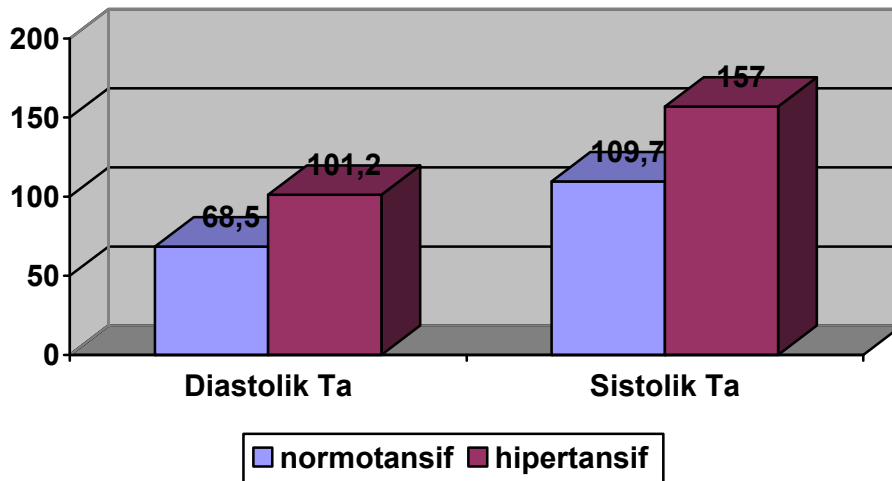
ÖZELLİKLER	GRUPLAR	N	Aritmetik Ortalama	Std. Sapma	P DEĞERİ
Yaş (yıl)	Normotansif	40	27,7	5,6	0.402
	Hipertansif	40	28,7	5,5	
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	Normotansif	40	23,4	0,2	0.851
	Hipertansif	40	24,1	0,4	
Gebelik haftası	Normotansif	40	37,6	2,0	0.76
	Hipertansif	40	36,5	3,1	
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	Normotansif	40	109,7	8,0	<0.0001
	Hipertansif	40	157,0	15,0	
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	Normotansif	40	68,5	7,4	<0.0001
	Hipertansif	40	101,3	9,4	
Sfingozin-1-Fosfat(S1P) (nM)	Normotansif	40	2,1	10,8	0.412
	Hipertansif	40	0,6	0,32	
HDL (mg/dl)	Normotansif	40	60,2	14,4	0.685
	Hipertansif	40	61,6	15,3	
AST (IU/L)	Normotansif	40	21,1	8,3	0.362
	Hipertansif	40	23,9	18,5	
ALT (IU/L)	Normotansif	40	14,4	6,9	0.410
	Hipertansif	40	15,8	8,4	
Trombosit (sayı/mm ³)	Normotansif	40	239,8	73,2	0.8
	Hipertansif	40	242,8	59,5	
Protein (mg/dl)	Normotansif	40	72	6,4	<0.001
	Hipertansif	40	432	38	

Hipertansif gruptaki hastaların BKİ ve yaş ortalamaları normotansif gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2)

Hipertansif olguların gebelik haftası ortalaması ile normotansif olguların gebelik haftası ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

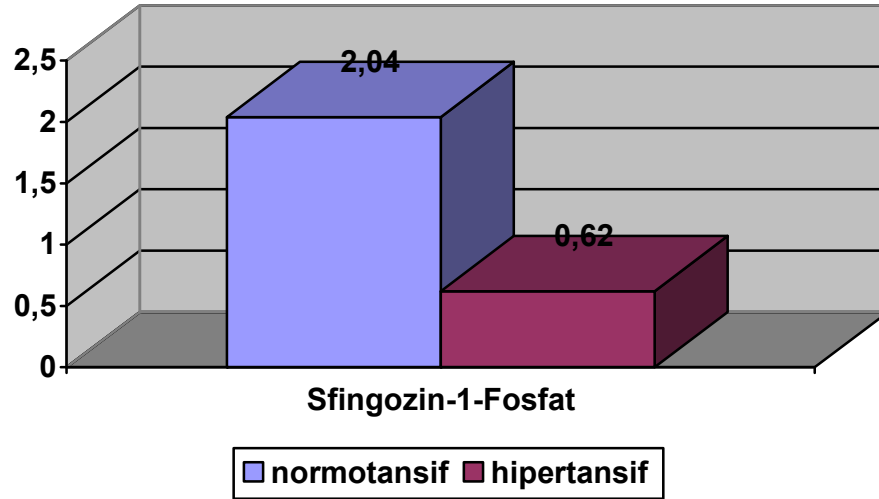
Yine hipertansif olgulardaki AST, ALT ve trombosit düzeyleri ile normotansif olguların AST, ALT ve trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Sistolik tansiyon açısından gruplar değerlendirildiğinde hipertansif gruptaki hastaların arteriyal kan basıncı normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2). Diastolik kan basıncı açısından gruplar değerlendirildiğinde hipertansif gruptaki hastaların diastolik kan basıncı normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 2, Şekil 8).



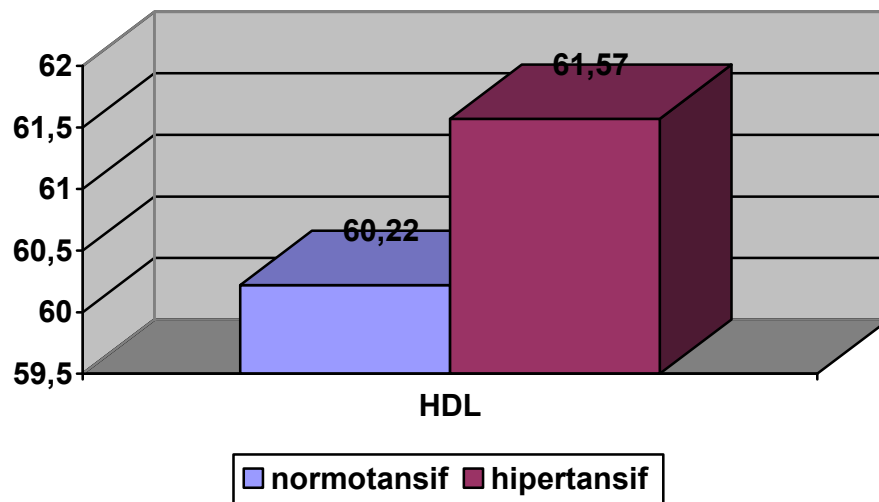
Şekil 8. Arteriyal kan basıncı düzeylerine göre grupların değerlendirilmesi

S1P değeri normotansif grupta hipertansif gruba göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,412$) (Tablo 2, Şekil 9).



Şekil 9. S1P düzeylerine göre grupların değerlendirilmesi

HDL düzeyi bakımından normotansif ve hipertansif gruplardaki sonuçlar benzerdir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,685$) (Tablo 2, Şekil 10).



Şekil 10. HDL düzeylerine göre grupların değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Preeklampsi gebeliğin multisistemik bir hastalığıdır. Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Preeklampsi nedenleri üzerinde devam eden araştırma ve tartışmalar bu hastalığın, teoriler hastalığı olarak da tanımlanmasına neden olmuştur (166).

Hastalığın klinik semptom ve bulguları iyi bilinmesine rağmen etiyojisi halen bilinmemektedir ve bu nedenle oluşumu önlenememektedir. Çalışmalar; hastalığın fizyopatolojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan yoğun çalışmalara rağmen preeklampsinin, şu ana kadar ne kabul edilmiş proflaktik bir tedavisi ne de preeklampsi riski olan hastaların belirlenmesi için efektif bir metod bulunamamıştır. Risk altındaki grubun belirlenmesi hastaların daha dikkatli takibi, preeklampsi etiyojisini araştırmak için uygun popülasyonun saptanması, hastalığın önlenmesi ve potansiyel tedavisi açısından önemlidir.

Lipidler, preeklampsi patolojisinde çok önemli rol oynar. Yapılan histolojik çalışmalarda preeklampside, plasental sahadaki küçük musküler arterlerin intima ve mediasında akut ateroskleroz olduğu gösterilmiştir. Preeklampitik hastaların plasental spiral arter örneklerinde aterogeneze ait bulguların olduğu da gösterilmiştir (33). Arteriyel ve desidual hücrelerde köpük hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Arteriyel alandaki köpük hücreleri özellikle okside olmuş LDL ile birlikte lipid peroksidasyonda artma olduğunu göstermektedir.

Bazı çalışmalarda preeklampitik gebelerde plasental yatak damarlarında akut aterosklerotik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Ancak bunun patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır. Preeklampitik gebelerde gözlenen plasental damarlardaki aterosklerotik değişikliklerin lipid metabolizması ile ilişkisi son yıllarda artan bir ilgiyle araştırılmaktadır (167).

Anormal lipid profilleri ve materyalleri oksidatif stres üretimine ve preeklampside görülen vasküler disfonksiyona neden olabilirler (168). Preeklampitik hastalarda da oksidatif stres ile ilgili birçok kanıt mevcuttur. Kardiyovasküler sistemle ilgili yapılan araştırmalar, serumda bulunan lipidlerin endotelial fonksiyon üzerine direk etkili olduğunu göstermiştir. Serum lipid düzeylerindeki anormalliklerle endotelial disfonksiyon ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda benzer

şekilde anormal lipid metabolizmasının preeklampsinin oluşumu ve ortaya çıkmasındaki rolü üzerinde yoğun ilgi vardır.

Bir çok hipoteze göre, preeklampsi endotelial fonksiyonun regülasyonunda yer alan çeşitli plazma faktörlerine bağlı generalize inflamatuvar bir durum olarak tariflenmektedir (169). Endotelial hücre hasarı ve bozulmuş endotelial fonksiyon, plasental perfüzyon yetersizliğiyle preeklampsi patogeneğinde önemli rol oynar (170). Endotelial stimülasyon sonucu endotelial disfonksiyon oluşur ve buna bağlı dissemine mikroanjyopatik hastalık, vazospazm ve hiperkoagülasyon olur (170). Endotelial hücre aktivatörleri içerisinde lipid peroksidleri (37), sitokinler (35), serbest yağ asitleri (31), insülin ve dolaşımdaki plazma lipidleri (32) yer almaktadır. Serum lipidlerinin endotel fonksiyonu üzerine direk etkileri vardır. Lipid peroksidleri lipoproteinlerden oluşur, arasıdonik asit enzimatik yolunun stimülasyonu ile vasküler tonus regülasyonuna katkıda bulunurlar (170).

Bozulmuş lipid profili ile endotelial hücreler ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin preeklampsi patofizyolojisinde majör rol oynadığı ileri sürülmüştür (170). Oksidatif stres damar endotelinde, bazı doku ve organlarda lokal ve sistemik etkiye neden olabilir. Yüksek lipid peroksid konsantrasyonları vazodilatasyon için gerekli olan NO gibi moleküllerin oluşumunu inhibe eder. Bu nedenle oksidatif strese sekonder aşırı artmış lipid ve lipoproteinler vazokonstrüksiyona sebep olabilir. Lipidlerin uyarısı sonucu oluşan endotelial hücre disfonksiyonu lipid peroksidasyonunda artışa sebep olabilir. Böylelikle oluşan plasental hipoksemi direkt ve/veya indirekt preeklampside görülen hipertansiyonla ilişkilidir.

Lipid peroksidlerinde hafif bir artış, siklooksijenaz gibi enzimlerin inhibisyonuna neden olmakta ve sonuçta prostasiklin sentezinde azalma olmaktadır (94,95). Lipid peroksidleri ile antioksidanlar arasında denge bozulursa prostasiklin sentezi azalacak, endotelial hücre hasarı, trombosit membran disfonksiyonu ve tromboksan üretiminde artma olacaktır. Böylece tromboksan ile prostasiklin arasındaki dengenin bozulması vazokonstrüksiyonla sonuçlanmaktadır. TXA2 ve Prostasiklin arasındaki dengesizlik sonucu oluşan vazokonstrüksiyon preeklampside prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (171).

Gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında endotelial fonksiyon bozukluğu olduğu anlaşılmıştır (172). Bu konuda cevaplanması gereken soru endotel fonksiyon bozukluğunun neden mi yoksa sonuç mu olduğudur.

Primer neden lipid metabolizmasıyla ilgili bozukluklar mı?, genetik faktörler mi?, yoksa preeklampsi klinik olarak ortaya çıktıktan sonra mı bu parametrelerde değişiklik olmaktadır?...

HDL kolesterol eksikliğinin in vitro prostasiklin sentezinde azalma ile sonuçlandığı gösterilmiş (31). HDL kolesterolün vasküler fonksiyon üzerine etkileri halen araştırma konusudur. HDL, kısmen endotel hücrelerinde bulunan B sınıfı tip 1 'scavenger' reseptöre ve lizofosfolipid reseptörü sfingozin-1- fosfata bağlanarak, eNOS'u uyarır. HDL kolesterol seviyeleri in vivo klinik hastalarda direkt olarak vazodilatasyonla ilişkilidir (18) ve çeşitli deneysel çalışmalarda HDL'nin endotelial NO sentaz (eNOS) aktivasyonu ile direkt olarak vazodilatasyonu indüklediği gösterilmiş ve ex vivo arterlerden NO salınımı izole edilmiştir (19). Spieker ve Cowarkers'in in vivo çalışmalarında arterlerden izole edilen HDL'nin NO bağımlı vazodilatatör etkisi gösterilmiştir (102).

Farelere insan HDL'si verildiğinde, eNOS bağımlı myokard perfüzyonunun arttığı, eNOS eksikliği olan farelerde ise bu etkinin olmadığı bildirilmiştir (173). Bu nedenle, HDL'yi arttırıcı önlemler, endotel fonksiyonunu ve myokard perfüzyonunu düzeltebilirler. NO sentez inhibitörlerinin intravenöz ya da oral verilmesinin, izole arterlerde endotel bağımlı kontraksiyona, kan akımında azalmaya, güçlü ve devamlı bir hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir (174). İnsan çalışmalarında hipertansif hastalarda uyarılmış ve bazal NO üretiminin azalmış olduğu bulunmuştur.

Kaaja ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında HDL'nin % 18 azaldığı bulunmuştur. Aynı çalışmada HDL eksikliğinin invitro olarak PGI2 sentezini azalttığı gösterildiğinden, gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularındaki düşük HDL'nin PGI2 supresyonu yaptığı iddia edilmiştir (60).

Çekmen ve ark. nın çalışmasında hipertansif gebelerde HDL seviyesi düşük olarak bulunmuştur (346). Benzer şekilde L.Belo ve ark. nın çalışmalarında da HDL seviyeleri hipertansif gebelerde daha düşük olarak bildirilmiştir (175).

Jauregui ve ark. nin yaptıkları çalışmada ortalama maternal plazma HDL konsantrasyonu hipertansif grupta kontrol grubundan %9 daha az olarak bulunmuştur (176). Böylece düşük HDL kolesterol konsantrasyonlarının preeklampsi için risk faktörü olabileceğini göstermişlerdir. Sonuç olarak gebelikte oluşan dislipideminin preeklampsi patofizyolojisinde muhtemelen önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bayhan ve ark. nin yaptıkları çalışmada da hipertansif gebelerde HDL (177) kolesterol seviyesinin normotansif gebelerdeki düzeylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Üçüncü ve ark. nin çalışmasında, preeklampsi grubundaki HDL-C'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubundaki gebelerde ise HDL-C artmış olarak bulunmuş ve böylece ateroskleroz gelişiminde serum lipoproteinlerinden HDL konsantrasyonundaki azalmanın önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (178). Benzer şekilde Rosing ve ark. 26 preeklampsi olgusunda HDL-C'nin azaldığını göstermişlerdir (59). Diğer yandan literatürden farklı olarak Öztekin ve ark. preeklampsi grubundaki HDL değerleriyle kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (179).

Literatür taramamızda bir çok çalışma sonucunda HDL'nin hipertansif gebelerde normotansif gebelere oranla daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak Öztekin ve ark. nin çalışmasında HDL düzeyinin iki grup arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise literatürdeki bir çok çalışmanın sonucundan farklı olarak Öztekin ve ark. çalışmasının sonucuna benzer şekilde HDL düzeyi açısından hipertansif ve normotansif gruplarda sonuçlar benzer olarak bulundu. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,685$) (Tablo 1, Şekil 3).

S1P çoğunlukla HDL yapısında yoğunlaşmıştır ve S1P HDL'nin fizyolojik bir komponentidir. Kimura ve ark. S1P'nin lipoprotein fraksiyonlarında, özellikle HDL fraksiyonunda toplandığını göstermişlerdir (158). HDL S1P'nin major plazma taşıyıcısıdır.

Hem HDL hemde S1P endotel hücrelerinde NO üretimini uyarır. HDL tarafından eNOS aktivasyonu ile NO üretimi, S1P gibi lipidlerle ilişkili etkilerle

oluşur. HDL'nin eNOS aktivasyonunu içeren vasküler koruyucu etkileri onun biyoaktif lipid komponentlerinin aktiviteleriyle ilişkilidir.

Levkau ve ark. HDL içinde çeşitli biyoaktif lizofosfolipidler olduğunu tanımlamışlar ve bunların HDL'nin eNOS aracılığıyla yaptığı vazodilatatör etkinin %60'ından sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Bunlar arasındaki S1P'nin potent bir vazodilatatör etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (180). Levkau ve ark. nın bir başka çalışmasında S1P'nin arterlerdeki vazodilatatör etkisine karşı intravenöz S1P verilmesinin in vivo myokard perfüzyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada HDL'nin intravenöz verilmesiyle in vivo sıçan kalbinde myokard perfüzyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (105).

S1P'nin farklı zamanlarda hem vazodilatasyonu hem de vazokonstrüksiyonu indüklediği bilinmektedir. S1P, hem eNOS/NO tarafından düzenlenen vazorelaksasyon cevaplarını hem de düz kas hücrelerinde RhoA/ROK yolları tarafından düzenlenen vazokonstrüksiyon cevaplarını aktive etme kapasitesine sahiptir.

S1P eNOS aktivitesinin çok önemli bir determinantıdır ve vasküler duvarda NO kaynaklı sinyalizasyon yollarını önemli ölçüde etkiler. Rac1 tarafından düzenlenen vasküler endoteldeki S1P1 reseptörleri aracılığıyla S1P kaynaklı vazorelaksasyonun aksine, düz kas hücrelerindeki S1P reseptörleri özellikle S1P'nin yüksek yoğunluğunda RhoA/ROK yollarının aktivasyonu aracılığıyla vazokonstrüksiyon cevaplarına yol açabilir. EC'lerde Rac1/eNOS yollarının ve VSMC'lerde vazokonstrüktör RhoA/ROK yollarının aktivasyonu her iki hücre türünde çeşitli agonistlere cevap olarak görülür ama proksimal reseptör spesifik moleküler yollardaki değişiklikler oldukça değişik fizyolojik cevaplara dönüşebilir.

S1P'nin fare beyin arterlerinde hücre içi depolardan kalsiyum çıkışını başlattığı görülmüştür (51). Ayrıca fare aortundan kültürü yapılmış düz kas hücrelerinde pertusis toksine duyarlı kalsiyum mobilizasyonunu başlatmaktadır (123). Böylece S1P diğer klasik G-proteiniyle birleşmiş reseptör agonistlere benzer bir yolla kalsiyum hareketli yolları modüle eder.

S1P farelerden elde edilen epinefrin-prekonstrükte mezenterik arteriyollerde eNOS bağımlı vazorelaksasyonu başlatır (137). S1P'de zenginleştirilen HDL, S1P3

reseptörleri ve eNOS yoluyla fenilefrin-prekonstrükte fare torasik aort preparasyonunun dilatasyonunu sağlayabilir (180).

Salomone ve ark. S1P3 reseptör alt türünün konstriksiyon cevaplarını düzenlemede önemli bir rol oynadığı sonucunu çıkarmışlardır (137).

Lorenz ve ark (138) S1P2 reseptörünün farelerde azalmış mezenterik ve renal vasküler direnç sergilediğini ve böylelikle bu reseptör alt türünün bu organlarda bazal vasküler tonusu sağlamada önemli bir rol oynadığını savunmuşlardır.

İzole edilmiş Hamster gracilis kası direnç arterlerinde S1P2 alt türünün ya genetik inaktivasyonu ya da seçilmiş S1P2 antagonist JTE-013'ün kullanımı S1P tarafından belirlenmiş myojenik konstrüksiyon cevaplarını antagonize eder (120). Böylelikle S1P değişik organlarda ve değişik hayvan türlerinde farklı reseptör alt türlerine (S1P2 ve/veya S1P3) bağlı olarak vazokonstriksiyon veya vazodilatasyonu tetikler.

Bazı deneysel sistemlerde S1P'nin vazodilatasyon yerine vazokonstrüktör cevaplar verdiği gözlenmiştir. Örneğin S1P kaynaklı vazokonstriksiyon köpek baziller arterlerinde, fare beyin arterlerinde (137) ve yaşlı farelerin mezenterik direnç arterlerinde gözlenmiştir (144). Farklı reseptör alt türleri ve vasküler duvarda değişik hücre türleri S1P düzenleyici vazokonstriksiyon cevapları sağlayabilir. Bu hipotezi destekleyecek farmakolojik ve genetik deneyler ROK'la birleşmiş S1P2 ve/veya S1P3 reseptör alt türleri VSMC'lerde S1P kaynaklı vazokonstriksiyonu düzenleyebilir (141). Ayrıca eNOS aktivitesinin farmakolojik inhibisyonunun S1P kaynaklı vazokonstriksiyonun artmasına yol açtığı ve tam tersine S1P'nin eNOS yoluyla hayvanlarda vazorelaksasyon başlatamadığı görülmüştür (143).

S1P2 ve S1P3 birçok hayvan damarında ROK yolu ve kalsiyum sensitizasyon aktivasyonu ile konstrüksiyon için gereklidir (129). İn vivo çalışmalarda S1P'nin konstrüktif etkileri doğrulanmıştır. Çeşitli hayvan modellerinde 0,3 mg/kg dozlarında serebral (181), 0,01-10 mikrogram dozunda koroner arter kan akımı (182), 38 mikrogram/kg dozunda myokard perfüzyonunu azalttığı gösterilmiştir (182).

Kan damarlarında S1P'nin yüksek dozlarına cevap vazokonstriksiyona sebep olabilir. Böylelikle kan damar preparasyonunun vazodilatasyon veya vazokonstriksiyonla S1P stimülasyonuna cevap vermesi bir çok değişik deneysel

çeşitliliğe bağlı olabilir: araştırılan hayvan türleri, analiz edilen vasküler yatak, kullanılan S1P konsantrasyonu, S1P reseptör alt türü ve diğer faktörler.

Öyleyse vasküler tonüs için S1P reseptör aktivasyonunun genel sonucu nedir? Sorusunun cevabı S1P vasküler tonüs modülasyonunun hayvan türleri arasında önemli farklılıkları da içeren spesifik deneysel durumlarda gerçekleşmesinde yatıyor gibi gözükmektedir. Herhangi bir deneysel sistemde S1P'nin vazorelaksasyon ve vazokonstrüksiyon cevapları üzerindeki net etkisi, araştırılan S1P konsantrasyonundan ve vasküler hastalık durumlarının muhtemel etkilerinden önemli ölçüde etkilenmektedir.

Cevaplanmamış temel hususlar; selüler sentez, iletim ve S1P'nin vasküler S1P reseptörlerine nihai teslimiyle alakalıdır. Bu konu S1P kaynaklı sinyalizasyon yollarının vasküler patofizyolojide önemli bir rol oynadığı dislipidemilerden etkilenen ve/veya statinler tarafından düzenlenen vasküler hastalık durumları için önemli etkiler içeren bir konudur.

Vasküler duvarlardaki bu S1P kaynaklı yolların eşgüdümlü regülasyonunu anlamak, araştırmanın süregelen kritik bir alanıdır.

Bu çalışmanın amacı; ikinci trimester ve sonrasındaki normotansif ve hipertansif gebelerdeki HDL ve bununla ilişkili S1P düzeylerini karşılaştırarak bu parametrelerin preeklampside görülen tansiyon yüksekliğinin gelişimine katkısını ve ilişkisini değerlendirmektir.

Yaptığımız literatür taramalarında, gebeliğin hipertansif hastalıkları ile S1P veya HDL ile ilişkili S1P arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Ancak gebelikte lipid profili düzeyleri ve preeklampsi ile lipid profili arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır (59,82,116,176).

Bizim çalışmamızda HDL düzeyi açısından hipertansif ve normotansif grupta sonuçlar benzer olarak bulundu. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,685$) (Tablo 1, Şekil 3). Literatürdeki benzer çalışmalarda da farklı sonuçlar olduğunu gördük. Bizim çalışmamız yine ülkemizden yapılan Öztekin ve ark. nın çalışmasıyla uyumluydu. Bu suretle, biz hipertansif grupta beklenenin aksine HDL düzeylerinin normotansiflerdeki benzer bir şekilde normal düzeylerde olmasını birkaç şekilde açıklayabiliriz; Bunlardan birincisi çalıştığımız grupta

preeklampitik olguların genç, ek hastalığı olmayan, günlük fiziksel aktiviteleri orta-yüksek olan hastalardan oluşması; ikincisi ise her iki gruptaki hasta sayısının çok fazla olmamasından dolayı istatistiksel anlamlılık düzeylerine ulaşamamış olma ihtimalidir. HDL düzeylerindeki iki grup arasındaki benzerliğe bağlı olarak S1P düzeylerinde de, normotansif grupta hipertansif gruba göre yükseklik tesbit edilmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sonuç tespit edildi ($p=0,412$) (Tablo 1, Şekil 2). Bu sonucun S1P'nin major taşıyıcısının HDL olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda hipertansif gebelikler arasında çalışma grubu olarak hafif preeklampitik olgular değerlendirilmiştir. Hafif preeklampitik olgularda HDL ve bununla ilişkili S1P'nin hastalığın prediksyon ve prognozu üzerine etkinliği araştırılmıştır. Sonuçların hastalığın şiddetli preeklampsi ve eklampsiye progresyonu halinde farklılık gösterebileceği olasıdır.

Riskli hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmaya yönelik, kilo kaybı, fiziksel aktivite artışı, statinler, ACE inhibitörü, anjiyotensin-2 reseptör antagonisti kullanımı gibi stratejilerin tamamı endotel fonksiyonlarında düzelmeye yol açar. Bu nedenle endotel fonksiyonunu düzeltmeye yönelik yeni stratejiler vasküler hastalıkların prognozunu da olumlu etkileyebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışma sonunda HDL ve bununla ilişkili S1P düzeylerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Literatür ile karşılaştırıldığında hipertansif gebelerdeki HDL düzeyinde olan azalmaya karşılık, bizim çalışmamızda HDL ve bununla ilişkili S1P düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir.

Çalışma sonunda elde ettiğimiz bulgulara göre hafif preeklampsi olgularında HDL ve bununla ilişkili S1P'nin hastalığın prediksyonunda ve prognozunda primer bir faktör olmaktan ziyade bir sonuç olduğunu ve bu verilere göre hafif preeklampsi olgularının tanısında yararlı olmayacağı kanaatine varılmıştır. Daha ileri araştırmalarla bu moleküllerin şiddetli preeklampsi ve eklampsi olgularında daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha geniş kapsamlı çalışmalarla S1P reseptörlerinin vasküler duvarlarda tanımlanması ve bu reseptörler üzerinde S1P'nin dominant etkisinin vazodilatasyon mu yoksa vazokonstrüksiyon mu olduğunun tanımlanması gerektiğini, böylelikle insan çalışmalarında S1P'nin dominant etkisinin ortaya konulması sonrası S1P düzeyini etkileyecek farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerle preeklampsideki vasküler tonusa müdahale edilebileceğini düşünmekteyiz.

Daha ileri araştırmalar S1P ve ilgili lipidlerin vasküler tonusu düzenlediği mekanizmaların detaylı anlaşılmasını gerektirir.

Gelecekte S1P çalışmaları kadınlarda hipertansiyon, preeklampsi ve İUGR gibi maternal ve plasental dolaşım ile ilişkili gebeliğin arteriyel komplikasyonlarına açıklık getirebilir.

Sonuçların güvenilirliği daha büyük popülasyonları içeren prospektif çalışmalarla desteklendiğinde artacaktır. Bu çalışmaların desteklenmesi ile gelecekte prekonsepsiyonel ve/ veya perikonsepsiyonel dönemde kullanılanabilecek yeni nesil lipid düzenleyici ilaçlarla ve S1P düzeyleri üzerine etkili olabilecek farmakolojik ajanlarla preeklampsi önlenabilir veya daha hafif komplikasyonlarla sonuçlandırılabilir bir hastalık gibi görünmektedir.

ÖZET

Hipertansif gebelerde serum HDL ve Sphingosine-1-Phosphate (S1P) düzeylerinin normotansif gebelerdeki düzeylerle karşılaştırılması.

Preeklampsi etyolojisi hala kesin olarak bilinmemekle birlikte önemli bir maternal ve perinatal mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Plazma HDL ve ilişkili S1P düzeylerindeki değişiklikler preeklampsi patofizyolojisinin ortaya konmasında önemli rol oynayabilir ve risk altındaki gebelikleri belirlemede prediktif olabilir.

Bu çalışmada normotansif ve hipertansif gebelerdeki HDL ve ilişkili S1P düzeylerini karşılaştırarak bu parametrelerin preeklampside görülen tansiyon yüksekliğinin gelişimine katkısını ve ilişkisini araştırdık. Serum S1P seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak analiz edildi. İki grup arasında benzer sonuçlar bulduk. Çalışılan iki parametre açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşılmadı.

Literatürde hipertansiyon olgularında HDL düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmekle birlikte bizim çalışmamızda HDL ve ilişkili S1P düzeyleri normotansif ve hipertansif gebeliklerde benzer idi.

Gebeliğin hipertansif hastalıklarında HDL ve ilişkili S1P'nin vasküler tonus üzerine etkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, HDL, S1P

SUMMARY

Comparison of serum High Density Lipoprotein (HDL) and Sphingosine-1-Phosphate (S1P) levels between the hypertensive and normotensive pregnancies.

Although the etiology of preeclampsia is still not known with certainty, it continues to be an important maternal and perinatal mortality cause. Changes in plasma HDL and associated S1P levels may play a role in clarifying the pathophysiology of preeclampsia and have a predictive value in identifying the pregnancies under the risk.

In this study, we compared serum High Density Lipoprotein (HDL) and associated Sphingosine-1-Phosphate (S1P) levels between the hypertensive and normotensive pregnant women and investigated the effect of these two parameters on the development of hypertension.

S1P levels were analyzed by ELISA method. We found similar results in the two groups. No statistically significant difference was reached with respect to the two parameters studied.

Although, it was shown in literature that the HDL levels have been decreased significantly in hypertension cases, in our study HDL and associated S1P were similar both in normotensive and hypertensive pregnancies.

Further studies are needed to evaluate the effects of HDL and associated S1P upon the vascular tone in hypertensive diseases of pregnancies.

Key words: Preeclampsia, HDL, S1P

KAYNAKLAR

1. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:767
2. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcome by common definition of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97:262
3. Gifford RW, August PA, Cunningham G, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000b; 183:51-55
4. Brown Ma, Lindheimer MD, De Swiet M, et al. The classification and diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hipertens Pregnany* 2001;20
5. Helewa ME, Burrows RF, Smith J. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:715
6. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Washington, DC, The college; 1996;219-223
7. National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163:1689-1712.
8. Abuelo JG. Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. *Am j Obstet Gynecol* 1992; 176:1654.
9. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED: Proteinuria and assesment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:723.
10. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:137.
11. Cunningham Fg, Mac Donald. PC, Gant Nf, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Williams Obstetrics* 21 th ed. 2001;567-618.
12. Roberts JM. Pregnancy Related Hypertension (İn):(Eds)Creasy R.K.Resnik R. *Maternal- Fetal Medicine* 4 th ed. W.B.Saunders 1999; 833-872.
13. Dayıcioğlu V, Özden S, Oral B. Help sendromu (Derleme) *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 1997; 29-1:71-86.
14. Thomson NF, Thorton S, Clark JF. The effects of placental extracts from normotensive and preeclamptic women on vasoconstriction and oxidative metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183:206-210.
15. Garovic VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1071-1076.
16. Williams DJ, De Swiet M. The pathophysiology of preeclampsia. *Intensive Care Med* 1997; 23:620-9.
17. Brown MA. Pre-eclampsia: recognition, prevention and management. *Nephrology* 1995;1:163-173.

18. Wallenburg HCS. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In: Rubin PC, ed. Handbook of Hypertension. Amsterdam: The Netherlands: Elsevier 1988:66-101.
19. Visser W, Wallenberg HCS. Central hemodynamic observation in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1981; 17:1072-1077.
20. Zuspan Frederick P. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. Chapter 11. St Louis: Mosby 1992.
21. Stirrat GM. The immunology of hypertension in pregnancy. In: Sharp F, Symonds EM. eds. Hypertension in Pregnancy. Ithaca NY: Perinatology Press 1987; 249
22. Ramsey EM, Haris HWS. Comparison of uteroplacental vasculature and circulation in the rhesus monkey and man. Carnegie Institution of Washington: Contributions to Embryology. No.261. 1966; 38:59.
23. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1:171.
24. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:1049.
25. Zeek PM, Assali NS. Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia. *Am J Clin Pathol* 1950; 20:1099.
26. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J.Am.Coll. Cardiol* 2006; 47:7-12
27. Nadji P, Sommers SC. Lesions of toxemia in first trimester pregnancies. *Am J Clin Pathol* 1973; 59:344.
28. Lichtig C, Deutsch M, Brandes J. Immunofluorescent studies of endometrial arteries in the first trimester of pregnancy. *Am J Clin Pathol* 1985; 83:633.
29. Kitzmiller JL, Stoneburner L, Yelenosky PF, et al. Serum complement in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:312.
30. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and placenta: Key pieces of the development puzzle(review). *Science* 1994; 266:1508.
31. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Cytotrophoblast expression of integrin extracellular matrix receptors is altered in preeclampsia. In Soares M, Handwerger S, Talamantes F(eds): Trophoblast Cells: Pathways for Maternal-Embryonic Communication. New York, Springer-Verlag, 1993;109.
32. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al. Preeclampsia: An endothelial cell disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-1204.
33. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-1451.
34. Roberts JM: Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5.
35. Greer IA, Lyall F, Perera T, et al. Increased concentration of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: A mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994; 84:937.

36. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, et al. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and preeclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100:943.
37. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, et al. Lipid preoxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1025-1034.
38. Hubel CA, McClaughlin MK, Evens RW, et al. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:975.
39. Witztum J. The oxidation hypothesis atherosclerosis: *Lancet* 1994;344:793.
40. Redman CWG. Immunology of preeclampsia: *Semin Perinatol* 1991;15:257-262.
41. Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, et al. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75:956-973.
42. Den Ouden M, Cohen-Overbeck TE, Wladiiniroff JW. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:716-719
43. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia: II. Mitochondrial changes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:943-953.
44. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:908
45. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, et al. Maternal vascular prostacyclin activity in preeclampsia: *Lancet* 1980;2:702.
46. Ferris TF. Prostanoids in normal and hypertensive pregnancy. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension: hypertension in pregnancy*. Vol 10. New York: Elsevier 1988;102
47. Boer de K, Cate ten JW, Sturk A. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:95
48. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension* 1989;13:658
49. Vanhouette PM, Luscher TF. Peripheral mechanisms in cardiovascular regulation: transmitters, receptors and the endothelium, In: Zanchetti A, Tarazi RC, eds. *Handbook of hypertension*. Vol. 8, New York: Elsevier 1986;96 .
50. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373
51. Luscher TF. The endothelium, target and promoter of hypertension. *Hypertension* 1990;15:482
52. Curtis NE, Gude NM, King RG, Marriot PJ, Rook RJ, Brennecke SP. Nitric oxide metabolites in normal human pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregn* 1995; 14:339-49.
53. Fehar J, Csomos G, Vreckei A. The chemistry of free radical reactions. In: *Free radical reactions in medicine*. Berlin: Springer-Verlag 1987;2
54. Kloner RA, Pryzklenk K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen-radicals in ischemia/reperfusion, resolved and unresolved issues. *Circulation* 1989; 80:1115

55. Uotila J, Tuimala R, Pykko K. Erythrocyte glutathione peroxidase activity in hypertensive complications of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29:259
56. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tokopherol and betacarotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 171:150-157.
57. Myatt L, Rosenfield RB, Eis AL, et al: Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension* 1996; 28:488.
58. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two stage model of preeclampsia: *Lancet* 1999;354:788.
59. Rosing U, Samsioe G, Olund A, et al. Serum levels of apolipoprotein A-1, A-II, and HDL cholesterol in second half of normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *Horm Metab Res* 1989; 21:376-82.
60. Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:353-356.
61. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom. The cell molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does it indicate the mechanism of leucocyte activation? 1994;101:485-7.
62. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200
63. Hathaway NE, Bonnar J. Hemostatic disorders of the pregnant woman and the newborn infant New York: Elsevier 1987;1
64. Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L. Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:432
65. Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray M, Mayo G. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension: *Lancet* 1990; 335:751-754
66. Dekker CA, Kraayenbrink AA, Kamp van GJ, Gein van HP. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:276
67. Jorgensen M, Philips M. Plasminogen activator inhibitor-1 is the primary inhibitor of tissue type plasminogen activator in pregnancy plasma. *Thromb Haemost* 1987; 58:872
68. Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, van Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40:215.
69. Sarrel PM, Lindsay DC, Collins Hypothesis P. Inhibition of endothelium derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of preeclampsia. *Lancet* 1990;336:1030-1033
70. Greer IA, Butterworth B, Liston WA. Neutrophil activation in PIH: localisation to the placental bed. Perugia, Italy: Proceedings VII World Congress of Hypertension in Pregnancy 1990; 276
71. Greer IA, Haddad NG, Dawes J. Neutrophil activation in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:978

72. Everet RB, Worlwy RC, Mc Donald PC et al. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on prosser responce to Angiotension II in human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1978; 46:1007-1010.
73. Feeney JG, Scott JS. Preeclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11:35
74. Vinatier D, Monnier JC: Preeclampsia. Physiology and immnological aspects. *Eur J Obstet Gynecol* 1995; 85-97.
75. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity. A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996; 7:240.
76. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23:24
77. Pcttruchio O. etiology of preeclampsia. In: Studd J. ed. *Progress in obstetrics and gynaecology*. Vol. 1. Edinburgh: Long man Group 1981;51
78. Radman CWG. The fetal allograft. *Fetal Medicine Review* 1990; 2:21.
79. Kovatz S, Main EK, Librach C. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990; 248:220
80. O'brien M, McCarthy T, Jenkins D, et al. Altered HLA-G transcription in preeclampsia is associated with allele specific inheritance : possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the deceases. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58:1943.
81. Greer IA, Haddad NG, Dawes J. Neutrophil activation in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:978
82. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, et al. Obstetric complications with GDM: Effects of maternal weight. *Diabetes* 1991; 40:79-82.
83. Solomon CG, Graves SW, Grene MF, et al. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23:717-721.
84. Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclamsia with African-Americans. *Am J Hypertens* 1995; 8:1-4.
85. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, et al. Glucose tolerance and blood pressure; long term follow-up in milde aged man. *Br Med J* 1991; 302:492-96.
86. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT. Genetic and fa mialial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:762-769
87. Chesly LC, Cooper DW: Genetics of hipertension in pregnancy. Possible single gen control of preeclampsia and eclampsia and the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:898-908.
88. Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RDA. Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992; 80:1007.
89. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A moleculer variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993; 4:59.
90. Wolfe CDA, Patel SP, Linton EA, et al. Plasma corticotopin releasing factor in abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:1033-1036.

91. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, et al. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet* 1997; 349:1285-88.
92. Hsu C, Chan DW, Iriye B, et al. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1135-1138
93. Higgs GA, Vane JR. Inhibition of cyclooxygenase and lipogynase. *Br Med Bull* 1983; 39:265
94. Yuping Wang, Scott W. Walsh, Jingde Guo, Junyan Zhang, et al. The imbalance between thromboxan and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1695-1700
95. Warso MA, Lands WEM. Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology and pathophysiology. *Br Med Bull* 1983; 39:277-80.
96. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant protein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *BJOG* 1996; 103:614-20.
97. Gratacos E, Casals E, Sallehy C, Cararaj V, Alonso P, Fortuny A. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:896-901
98. Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Kronenberg, Disorders of lipid metabolism. Williams Textbook of Endocrinology 2008; Chapter 36. 11th ed.
99. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345:362-365
100. O'Connell BJ, Genest J Jr. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001; 104:1978-1983
101. Okajima F. Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine-1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator? *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582:132-137.
102. Spieker LE, Sudano I, Hurliman D, Lerch G, Binggeli C, Corti R, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 2002; 105: 1399-1402.
103. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation*. 1994; 89: 2525-2532.
104. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*. 2001; 7:853-857.
105. Nofer JR, van der Giet M, Tolle M, Wolinska I, von Wnuck Lipinski K, Baba HA, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest*. 2004; 113:569-581
106. Tauber, J. P., J. Cheng, S. Massoglia, and D. Gospodarowicz. High density lipoproteins and the growth of vascular endothelial cells in serum-free medium. *In Vitro*. 1981; 17:519-530
107. Kuvin JT, Ramet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002; 144: 165-172

108. Mineo C, Deguchi H, Griffin J.H, Shaul S.W. Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. *Circ Res.* 2006; 98:1352-1364
109. Norata GD, Banfi C, Pirillo A, Tremoli E, Hamsten A, Catapano AL, et al. Oxidised-HDL3 induces the expression of PAI-1 in human endothelial cells. Role of p38MAPK activation and mRNA stabilization. *Br J Haematol.* 2004; 127:97–104.
110. Van Sickle WA, Wilcox HG, Malik KU, Nasjletti A. High density lipoprotein-induced cardiac prostacyclin synthesis in vitro: relationship to cardiac arachidonate mobilization. *J Lipid Res.* 1986; 27:517–522
111. Tamagaki T, Sawada S, Imamura H, Tada Y, Yamasaki S, Toratani A, et al. Effects of high-density lipoproteins on intracellular pH and proliferation of human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis.* 1996; 123:73– 82
112. Pomerantz KB, Fleisher IN, Tall Ar et al. Enrichment of endothelial cell arachidonate by lipid transfer from high density lipoproteins: Relationship to prostaglandin 12 synthesis. *J Lipid Res.* 1985; 26: 1269-1276
113. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, Hahner LD, Osborne-Lawrence S, Lu P, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med.* 2001; 7:853–857.
114. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 165-170
115. Rosing U, Samsioe G, Olund A, et al. Serum levels of Apolipoprotein A1-A2 and HDL-Cholesterol in second half of normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *Horm Meta- bol. Res.* 1989; 21: 376-382
116. Demsey JC, Williams MA, Leisenring WM, Shy K, Luthy DA. Maternal birth weight in relation to plasma lipid concentrations in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1359-1368
117. Yatomi Y, Ozaki Y, Ohmori T, Igarashi Y. Sphingosine 1-phosphate: synthesis and release. Prostaglandins and other Lipid Mediat. 2001; 64:107–22
118. Yatomi Y, Ruan F, Hakomori S, Igarashi Y. Sphingosine-1-phosphate: a platelet activating sphingolipid released from agonist-stimulated human platelets. *Blood.* 1995; 86:193–202
119. Yatomi Y, Yamamura S, Ruan F, Igarashi Y. Sphingosine 1-phosphate induces platelet activation through an extracellular action and shares a platelet surface receptor with lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 1997; 272:5291–5297
120. Peter BF, Lidington D, Harada A, Bolz HJ, Vogel L, Heximer S et al. Role of sphingosine-1-phosphate phosphohydrolase-1 in the regulation of resistance artery tone. *Circ Res* 2008; 103:315–324.
121. Hla T. Sphingosine 1-phosphate receptors. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2001; 64:135–142.
122. Tolle M, Levkau B, Keul P, Brinkmann V, Giebinger G, Schonfelder G, et al. Immunomodulator FTY720 induces eNOS-dependent arterial vasodilatation via the lysophospholipid receptor S1P3. *Circ Res* 2005; 96:913–920
123. Coussin F, Scott RH, Wise A, Nixon GF. Comparison of sphingosine 1-phosphate-induced intracellular signaling pathways in vascular smooth muscles. *Circulation Research* 2002; 91:151–157.

124. Hla T. Physiological and pathological actions of sphingosine 1-phosphate. *Semin Cell Dev Biol* 2004; 15:513–520
125. Paik JH, Chae S, Lee MJ, Thangada S, Hla T. Sphingosine-1-phosphate-induced endothelial cell migration requires the expression of EDG-1 and EDG-3 receptors and Rho-dependent activation of alpha vbeta3- and beta1-containing integrins. *J Biol Chem* 2001; 276:11830–7
126. Lee MJ, Thangada S, Claffey KP, Ancellin N, Liu CH, Kluk M, et al. Vascular endothelial cell adherens junction assembly and morphogenesis induced by sphingosine-1-phosphate. *Cell* 1999; 99:301–12
127. Graler MH, Goetzl EJ. Lysophospholipids and their G protein-coupled receptors in inflammation and immunity. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582:168–174
128. Chae SS, Proia RL, Hla T. Constitutive expression of the S1P1 receptor in adult tissues. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2004; 73:141–50.
129. Liu F, Verin AD, Wang P, Day R, Wersto RP, Chrest FJ, English DK, Garcia JG. Differential regulation of sphingosine-1-phosphate and VEGF-induced endothelial cell chemotaxis: involvement of Gi2-linked Rho kinase activity. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001; 24:711–719
130. Igarashi J, Bernier SG, Michel T. Sphingosine 1-phosphate and activation of endothelial nitric-oxide synthase: differential regulation of Akt and MAP kinase pathways by EDG and bradykinin receptors in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001; 276:12420–12426
131. Okajima F. Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine-1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an antiatherogenic mediator? *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582:132–137.
132. Hemmings DG, Xu Y, Davidge ST. Sphingosine 1-phosphate-induced vasoconstriction is elevated in mesenteric resistance arteries from aged female rats. *Br J Pharmacol* 2004; 143:276–284.
133. Liu Y, Wada R, Yamashita T, Mi Y, Deng CX, Hobson JP et al. Edg-1, the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, is essential for vascular maturation. *J Clin Invest* 2000; 106:951–961.
134. Rikitake Y, Kawashima S, Ozaki M, Takahashi T, Ogawa W, Inoue N, et al. Involvement of Endothelial Nitric Oxide in Sphingosine-1-Phosphate-Induced Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:108-114
135. Igarashi J, Miyoshi M, Hashimoto T, Kubota Y, Kosaka H. Hydrogen peroxide induces S1P1 receptors and sensitizes vascular endothelial cells to sphingosine 1-phosphate, a platelet-derived lipid mediator. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292:740–748
136. Dudzinski DM, Igarashi J, Greif D, Michel T. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46:235–276
137. Salomone S, Potts EM, Tyndall S, Ip PC, Chun J, Brinkmann V et al. Analysis of sphingosine 1-phosphate receptors involved in constriction of isolated cerebral arteries with receptor null mice and pharmacological tools. *Br J Pharmacol* 2008; 153:140–147.
138. Lorenz JN, Arend LJ, Robitz R, Paul RJ, MacLennan AJ. Vascular dysfunction in S1P2 sphingosine 1-phosphate receptor knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R440–R446.

139. McFadzean I, Gibson A. The developing relationship between receptoroperated and store-operated calcium channels in smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2002; 135:1–13
140. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases and myosin phosphatase. *Physiol Rev* 2003; 83:1325–1358
141. Ohmori T, Yatomi Y, Osada M, Kazama F, Takafuta T, Ikeda H, et al. Sphingosine 1-phosphate induces contraction of coronary artery smooth muscle cells via S1P2. *Cardiovasc Res* 2003; 58:170–177
142. Bolz SS, Vogel L, Sollinger D, Derwand R, de Wit C, Loirand G et al. Nitric oxide-induced decrease in calcium sensitivity of resistance arteries is S1P and vascular tone attributable to activation of the myosin light chain phosphatase and antagonized by the RhoA/Rho kinase pathway. *Circulation* 2003; 107:3081–3087
143. Dantas AP, Igarashi J, Michel T. Sphingosine 1-phosphate and control of vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:2045–2052
144. Hemmings DG, Xu Y, Davidge ST. Sphingosine 1-phosphate-induced vasoconstriction is elevated in mesenteric resistance arteries from aged female rats. *Br J Pharmacol* 2004; 143:276–284
145. Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2002; 38: 259–269
146. Igarashi J, Michel T. Sphingosine-1-phosphate and modulation of vascular tone (Review). *Cardiovascular Research* (2009) 82, 212–220
147. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res* 2001; 88:756–762
148. Kawamori T, Osta W, Johnson KR, Pettus BJ, Bielawski J, Tanaka T, et al. Sphingosine kinase 1 is up-regulated in colon carcinogenesis. *FASEB J* 2006; 20:386–388
149. Damirin A, Tomura H, Komachi M, Tobo M, Sato K, Mogi C, et al. Sphingosine 1-phosphate receptors mediate the lipid-induced cAMP accumulation through cyclooxygenase-2/prostaglandin I₂ pathway in human coronary artery smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* 2005; 67:1177–1185
150. Lee H, Goetzl EJ, An S. Lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate stimulate endothelial cell wound healing. *Am J Physiol* 2000; 278:612–618
151. Tosaka M, Okajima F, Hashiba Y, Saito N, Nagano T, Watanabe T, et al. Sphingosine-1-phosphate contracts canine basilar arteries in vitro and in vivo. *Stroke* 2001; 32:2913–2919
152. Salomone S, Yoshimura S, Reuter U, Foley M, Thomas SS, Moskowitz MA, et al. S1P3 receptors mediate the potent constriction of cerebral arteries by sphingosine-1-phosphate. *Br J Pharmacol* 2003; 469:125–134
153. Hemmings DG. Signal transduction underlying the vascular effects of sphingosine 1-phosphate and sphingosylphosphorylcholine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006; 373: 18–29
154. Igarashi J, Miyoshi M, Hashimoto T, Kubota Y, Kosaka H. Statins induce S1P(1) receptors and enhance endothelial nitric oxide production in response to high-density lipoproteins. *Br J Pharmacol* 2007; 150:470–479.

155. Deutschman DH, Carstens JS, Klepper RL, Smith WS, Page MT, Young TR, et al. Predicting obstructive coronary artery disease with serum Sphingosine-1-phosphate. *Am Heart J* 2003; 146:62–68
156. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone and maternal hemodynamics: crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:574–581
157. Murata N, Sato K, Kon J, Tomura H, Yanagita M, Kuwabara A, et al. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions. *Biochem J*. 2000; 352:809–815
158. Zhang B, H. Tomura, A. Kuwabara, T. Kimura, S. Miura, K. Noda, et al. Correlation of high density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine 1-phosphate with serum levels of HDL-cholesterol and apolipoproteins. *Atherosclerosis*. 2005; 178:199–205
159. Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, Iguchi M, Sano H, Murayama T, et al. Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest*. 2004; 114:784–794
160. Chikani G, Zhu W, Smart EJ. Lipids: potential regulators of nitric oxide generation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:386–389
161. Nofer JR, Assmann G. Atheroprotective effects of high-density lipoprotein-associated lysosphingolipids. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15:265–271
162. Von Otte S, Paletta JR, Becker S, Konig S, Fobker M, Greb R.R, et al. Follicular fluid high density lipoprotein-associated sphingosine-1-phosphate is a novel mediator of ovarian angiogenesis. *J. Biol. Chem* 2006; 281: 5398–5405
163. Miura S, Tanigawa H, Matsuo Y, et al. Ras/Raf1-dependent signal in sphingosine-1-phosphate-induced tube formation in human coronary artery endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306:924–49
164. Ishii I, Ye X, Friedman B, Kawamura S, Contos JJ, Kingsbury MA, et al. Marked perinatal lethality and cellular signaling deficits in mice null for the two sphingosine 1-phosphate (S1P) receptors, S1P(2)/LP(B2)/EDG-5 and S1P(3)/LP(B3)/EDG-3. *J Biol Chem* 2002; 277:25152–25159
165. Mihovilovic M, Robinette J.M, Dekroon M.R, Sullivan P.M and Strittmatter W.S. High-fat/high-cholesterol diet promotes a S1P receptor-mediated antiapoptotic activity for VLDL. *J. Lipid Res* 2007; 48: 806–815
166. Lenfant C, Gifford RW, Zuspan FP. Consensus report: National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689–712.
167. Vollmer E, Brust J. Distribution patterns of apolipoproteins A I, All and B in the wall of atherosclerotic vessels. *Virchows Archiv A Pathol Anst* 1991; 439:79-88
168. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23:45–57
169. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanism underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85:1927-38
170. Gratacos E. Lipid-mediated endothelial dysfunction: a common factor to preeclampsia and chronic vascular disease. *Eur J of Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:63–6

171. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359-75
172. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:5–15
173. Kumar CA, Das UN. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit* 2000; 6:901-907
174. Williams MA, Farrand A, Mittendorf R, Sorensen TK, Zingheim RW, O'Reilly GO, et al. Maternal second trimester serum TNF-a soluble receptor p55_sTNFp55 and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1999; 149:323-329
175. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos A, Pereira L, Quintanilha A, et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162: 425–432
176. Jauregui SW, Sanchez S.E, Zhang C, Laraburre G, King I.B, Williams M.A. Plasma lipid concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1999; 67:147-155
177. Bayhan G, Koçyiğit Y, Atamer A, Atamer Y, Akkuş Z. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein (a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21 (1): 1-6
178. Üçüncü A, Ulusoy M, Özeren M, Aydemir V, Bozkaya H. Preeklamptik Gebelerde Lipid, Lipoprotein ve Apoprotein Düzeyleri. *T Klin J Gynecol Obst* 1997; 7:14-16
179. Öztekin Ö, Can D, Öztekin Ö, Adıbelli Z, Abalı Y, Tınar S. The comparison of plasma lipid profiles of normal and hypertensive pregnancies in association with doppler findings. *Ege Tıp Dergisi* 42 (3): 183-188, 2003.
180. Levkau B, Hermann S, Theilmeyer G, Giet MVD, Chun J, Schober O, Schäfers M. High-Density Lipoprotein Stimulates Myocardial Perfusion In Vivo. *Circulation*. 2004; 110:3355-3359
181. Salomone S, Yoshimura S, Reuter U, Foley M, Thomas SS, Moskowitz MA, et al. S1P3 receptors mediate the potent constriction of cerebral arteries by sphingosine-1-phosphate. *Br J Pharmacol* 2003; 469:125–134
182. Sugiyama A, Yatomi Y, Ozaki Y, Hashimoto K. Sphingosine 1-phosphate induces sinus tachycardia and coronary vasoconstriction in the canine heart. *Cardiovasc Res* 2000; 46:119–125