

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİDE MFG-E8, OSTEOPROTEGERİN
ve SOCS-3'ÜN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE ATABAY AYDIN

ELAZIĞ-2016

ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. H. Handan AKBULUT

İmmünoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. N. Fulya İLHAN

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. H. Handan AKBULUT

Prof. Dr. N. Fulya İLHAN

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN



İTHAF SAYFASI

Sevgili Aileme...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez konumun seçimi, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde tecrübelerinden yararlandığım çok değerli danışman hocam Prof. Dr. N. Fulya İLHAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof.Dr.H.Handan AKBULUT'a, tez konuyla ilgili olarak bana Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinin imkanlarını sunarak kolaylık sağlayan Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN'a, yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nebiye YENTÜR DONI'ye, Dr. Sevim TUNCER'e, istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr.Orhan ÖZBEY'e teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve sıcaklıklarını her zaman hissettiğim, varlıklarını hiçbir şeye değişmeyeceğim, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, tez çalışmalarımın kaynaklanan her türlü zorluğa sabırla katlanan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok değerli annem, babam ve canım kardeşime çok teşekkür ederim. Tez çalışmalarım boyunca manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşime çok teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen çok değerli dayım Zülfü ÜÇER'e teşekkür ederim.

Hoşgörülerine sığınarak isimlerini saymadığım ancak üzerimde hak ve emekleri geçen tüm arkadaşlarıma içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI.....	i
ONAY SAYFASI.....	ii
İTHAF SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Hipertansiyon	6
3.1.1. İnsidans	6
3.1.2. Tanı	6
3.1.4. Hipertansif Hastalıkların Sınıflandırılması	7
3.1.4.1. Gestasyonel Hipertansiyon	8
3.1.4.2. Preeklampsi	9
3.1.4.3. Eklampsi.....	9
3.1.4.4. Kronik Hipertansiyon.....	10
3.1.4.5. Kronik Hipertansiyon Üzerine Eklenmiş Preeklampsi	10
3.2. Preeklampsi	11
3.2.1. Epidemiyoloji.....	11
3.2.1.1. İnsidans	11

3.2.1.2. Risk Faktörleri.....	12
3.2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi.....	13
3.2.3. Preeklampside Patolojik Değişiklikler.....	16
3.2.4. Preeklampsi Etiyolojisi	17
3.2.4.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon.....	18
3.2.4.2. Oksidatif Stres.....	20
3.2.4.3. İnflamatuvar Faktörler	21
3.2.4.4. Sitokinler.....	22
3.2.4.5. Nutrisyonel Faktörler	25
3.2.4.6. Genetik Faktörler	25
3.2.4.7. İmmünolojik Faktörler	27
3.2.4.7.1. Apoptozis	28
3.2.4.7.2. Desidual Makrofajlar (DM)	29
3.2.4.7.3. Maternal Tolerans	29
3.2.4.7.3.1. Maternal Tolerans İlk Hipotezleri.....	29
3.2.4.7.3.2. Maternal Tolerans Yetersizliği.....	30
3.2.4.7.4. Plasenta ve Fonksiyonları	30
3.2.4.7.4.1. Plasenta ve Embriyonik Gelişim.....	33
3.2.4.7.4.1.1. Trofoblastik İnvazyon	34
3.2.4.7.4.1.1.1. Matrix Yıkımı.....	34
3.2.4.7.4.1.1.2. Adezyon	34
3.2.4.7.5. MFG-E8 (Milk Fat Globül Epidermal Growth Faktör-8)....	35
3.2.4.7.6. Osteoprotegerin (OPG)	37
3.2.4.7.7. SOCS-3 (Sitokin Sinyal-3 Baskılayıcı Reseptör)	38

4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
5. BULGULAR.....	43
6. TARTIŞMA.....	50
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	66

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Gruplandırılması	8
Tablo 2. Preeklampsi Risk Faktörleri.....	13
Tablo 3. Sitokinler ve işlevleri	22
Tablo 4. Gebelikte Th1 ve Th2 yanıt.....	24
Tablo 5. Doku Sonuçları	43
Tablo 6. Serum Sonuçları.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarının önemi	15
Şekil 2. Plasenta Kesiti	32
Şekil 3. ELİSA plate görünümü.....	41
Şekil 4. Preeklamptik ve sağlıklı gebelerde doku MFG-E8 konsantrasyonunun dağılımı.....	44
Şekil 5. Preeklamptik ve sağlıklı gebelerde doku SOCS-3 konsantrasyonunun dağılımı.....	45
Şekil 6. Preeklamptik ve sağlıklı gebelerde serum SOCS-3 konsantrasyonunun dağılımı.....	47
Şekil 7. Preeklamptik ve sağlıklı gebelerde serum MFG-E8 konsantrasyonunun dağılımı.....	48
Şekil 8. Preeklamptik ve sağlıklı gebelerde serum OPG konsantrasyonunun dağılımı.....	49

KISALTMALAR LİSTESİ

ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
CD4+	: Yardımcı T Hücreleri
CD8+	: Sitotoksik T Hücreler
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Desidual Makrofajlar
ELİSA	: Enzim Bağlı İmmüno Sorbent Analiz
Fc R	: Fc Reseptör
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör
HELLP	: Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets
HLA-DR4	: Human Lökosit Antijenleri-DR4
HLA-G	: Human Lökosit Antijen-G
ICAM-1	: Intercellular Adezyon Molekülü-1
IgG	: İmmunoglobulinG
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-3	: İnterlökin-3
IL-4	: İnterlökin-4
IL-5	: İnterlökin-5
IL-6	: İnterlökin-6
IL-7	: İnterlökin-7
IL-9	: İnterlökin-9

IL-10	: İnterlökin 10
IL-11	: İnterlökin-11
IL-12	: İnterlökin-12
IL-15	: İnterlökin-15
IL-18	: İnterlökin-18
ISSHP	: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
JAK	: Janus Kinase
KIR	: Killer İnhibitory Receptor
KIR2DL4	: Killer Cell Immunoglobulin-like Reseptör
LIF	: Lösemi İnhibitör Faktör
LT	: Lenfotoksin
M-CSF	: Monosit Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör
MFG-E8	: Milk Fat Globül Epidermal Growth Factor-8
MHC-Sınıf II	: Major Histocompatibility Complex Sınıf-II
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NK	: Naturel Killer Hücreleri
NO	: Nitrik Oksit
OPG	: Osteoprotegerin
PBS	: Fosfat Buffer Solüsyonu
PLGF	: Plasenta Growth Faktör
sFlt1	: Soluble fms-like tyrosine kinase 1
SLE	: Sistemik Lupus Eritrematozus

SOCS-1	: Suppressor of Cytokine Signaling-1 Receptor (Sitokin Sinyal-1 Baskılayıcı Reseptör)
SOCS-3	: Suppressor of Cytokine Signaling-3 Receptor (Sitokin Sinyal-3 Baskılayıcı Reseptör)
STAT-3	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TGF-β	: Transforming Growth Faktör- β
Th1	: Tip 1 Yardımcı T Hücreler
Th2	: Tip 2 Yardımcı T Hücreler
Th17	: Tip 17 Yardımcı T Hücreler
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
u-NK Hücreleri	: Uterus Doğal Katil Hücreleri
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

1. ÖZET

Giriş: Preeklampsi; perinatal mortalite ve morbiditeyi arttıran spesifik bir hastalıktır ve artan sistemik inflamatuvar yanıt ile yakından ilişkilidir. Ancak inflamasyonu tetikleyen sebep veya inflamatuvar belirteçlerden hangisinin preeklampsi inflamasyonunda önemli rol oynadığı üzerine çalışmalar devam etmekte ve temel faktör henüz bilinmemektedir.

Çalışmaya olası risk faktörleri olarak öngördüğümüz üç parametre dahil edildi. Bunlardan; Milk Fat Globül Epidermal Growth Factor-8 (MFG-E8); endometriyal epitelyal bir proteindir, inflamasyonu ve apoptozisi düzenlemektedir. MFG-E8, endometrium ve koryon villuslarının gelişiminde önemlidir. Osteoprotegerin (OPG); pro-anjiyogenik faktördür, plasental damarlanmada önemli olabilir. Sitokin Sinyal-3 Baskılayıcı Reseptör (SOCS-3) ise inflamasyonu önleyici bir inhibitör sinyal oluşturur.

Amaç: Bu faktörlerin preeklampsi etiolojisindeki ve inflamatuvar süreçte veya preeklampsinin alevlenmesindeki muhtemel rolleri araştırılmak istendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, kan ve plasental doku örnekleri kullanıldı. Kontrol grubu; 28-34 hafta arası, poliklinik takibinde bir problem tespit edilmeyen, preeklampsi öyküsü olmayan gönüllü 50 sağlıklı gebeden oluşturuldu. Deney grubu ise 40 preeklamptik gebeden oluşturuldu. Preeklamptik gruptan ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan 5 cc kan ve plasental doku örnekleri alındı. Alınan plasental doku örneğinden homojenat hazırlandı. Dokudaki fazla kanı uzaklaştırmak için 20 ml 1xPBS (fosfat buffer solüsyonu) içerisinde bir gece -20°C'de bekletildi. İkinci kez dondurma ve çözme işlemi yapıp hücresel membranların parçalanması sağlandı. Homojenat 500xg devirde 5 dk santrifüj

edilip süpernatant kısmı ayrıldı ve -20°C'de çalışma zamanına kadar bekletildi. Tüm ölçümler ELİSA (Enzim Bağlı İmmüno Sorbent Analiz) yöntemi kullanılarak incelendi ve bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Serumda MFG-E8, SOCS-3 ve OPG düzeyleri incelendiğinde, OPG değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. Preeklampatik grupta OPG değerlerinin yükseldiği ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği izlendi ($p<0.01$). MFG-E8 ve SOCS-3 açısından ise fark izlenmedi.

Plasental dokuda MFG-E8 düzeyleri incelendiğinde; MFG-E8 doku değerleri preeklampatik grupta sağlıklı kontrollere nazaran istatistiksel olarak düşük bulunurken ($p<0.01$) SOCS-3 değerlerinde bir değişiklik görülmedi.

Sonuç: MFG-E8 daha önce preeklampside çalışılmamış bir parametredir ve bizim çalışmamızda doku düzeyleri düşük bulunmuştur. Sonuçlar; bu verinin gerek anti-inflamatuvar gerekse plasental villus gelişimini olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. Serum OPG düzeyi, hastalığın inflamasyon durumunu yansıtmada yol gösterebilir. Doku yanıtını izlemekte yardımcı parametreler olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, MFG-E8, OPG, SOCS-3.

2. ABSTRACT

THE RESEARCH of EFFICIENCY of MFG-E8, OPG and SOCS-3 on PREECLAMPSIA.

Introduction: Preeclampsia is a specific disease that increase perinatal mortality and morbidity and closely associated with systemic inflammatory response. However the studies which try to determine which one of the triggering reason of inflammation or inflammatory determiner which is more influential on preeclampsia inflammation have continued. The essential factor is still unknown.

Three parameters were included in the study regarded as potential risk factors. Milk Fat Globul Epidermal Growth Factor-8 (MFG-E8); is an endometrial epithelial proteins and regulates inflammation and apoptosis. MFG-E8 is an important in the development of endometrium and chorionic villus. Osteoprotegerin (OPG); is pro-angiogenic factor, it can be important for plasental angiogenesis. Suppressor of cytokine signaling-3 Receptor (SOCS-3) has a role on prevents the inflammation.

Objective: The possible role of these factors in the etiology of preeclampsia and inflammatory process or aggravation of this situation were asked to investigate.

Material and Method: In this study, blood and placental tissue samples were used as materials. Control group is composed of 50 healthy women volunteers with no history of preeclampsia and 28-34th weeks of pregnancy. The experimental group consisted 40 preeclamptic women in 28-34th week of pregnancy. 5 cc blood and tissue samples are taken from preeclamptic group and

healthy individuals. Homogenate is prepared from the placental tissue samples which had taken. In order to remove excessive blood, it was conserved for one night in $\leq -20^{\circ}\text{C}$ and in 20 ml 1xPBS. It was frozen for second time and enabled the fragmentation of cellular membranes. Homogenates are centrifuged at 5000xg for 5 minutes, the supernatant part was separated and conserved at $-20^{\circ}\text{C}\leq$ until the working time. All of the measurement analyzed through the ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Analysis) method and findings evaluated comparatively. Statistical analysis was evaluated using SPSS 15.0 version.

Results: When analyzed the MFG-E8, SOCS-3 and OPG levels in the serum, there was a significant difference between patient group and control group in OPG levels. In the preeclamptic group, it is observed that OPG levels raised and displayed statistically significant difference with respect to control group ($p < 0.01$). In respect to the MFG-E8 and SOCS-3 it is not observed any difference.

When analyzed in the placental tissue; it is found that MFG-E8 tissue levels are statistically significantly low in preeclamptic group with respect to healthy control group and that there is no changes in the levels of ($p < 0.01$) SOCS-3.

Conclusion: MFG-8 is a parameter has not been previously studied and determined low levels of preeclamptic plasental tissue in our study. These results showed that MFGE-8 could be control both antiinflammatory activity or have negative effect on development of placental villi. Serum OPG level may be considered directive on inflammation of this diseases. All these parameters help to monitor the response to tissue.

Key Words: Preeclampsia, MFG-E8, OPG, SOCS-3.

3. GİRİŞ

Gebelik; paternal (babaya ait) antijenlere karşı maternal (anneye ait) bağışıklık sisteminin bölgesel toleransı ile karakterize olan fizyolojik bir durumdur. Gebelikte bazı hastalıklar ortaya çıkabilir, gebelik esnasında görülen anne ve fetüs açısından yüksek risk taşıyan hastalıklardan biri de hipertansiyona bağlı bir hastalık olan preeklampsidir (1).

Preeklampsi; genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, daha önce kan basıncı normal değerlerde olan hastada, kan basıncının yükselmesi ve idrarda protein artışı ile karakterize klinik bir tablodur (2).

Hipertansiyon; maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin de dahil olduğu, gebelik sonuçları üzerine önemli olumsuz etkileri olan, gebelik komplikasyonlarına neden olan ortak tıbbi bir durum olarak da tanımlanabilir (3).

Preeklampsi etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, plasentanın hastalığın gelişiminde merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir. Plasenta oluşum ve gelişiminde ise sitokinler önemli bir rol üstlenmektedir. Son yapılan çalışmalarda; yetersiz plasantasyon sürecinin, anjiyogenik faktörlerin, nutrisyonel faktörlerin, genetik faktörlerin bu sürece dahil olduğu ve preeklampsi oluşumu için öngörülen başlıca mekanizma olduğu bilinmektedir. Ayrıca endotelial bozukluk, plasentada meydana gelen inflamasyon, immünolojik faktörler de preeklampsi etiyolojisinde büyük önem arz etmektedir (4). Bu bilgiler ışığında çalışmada, preeklampsi ve sağlıklı gebelerde serum ve doku örnekleri eş zamanlı olarak ölçüldü. Çalışmanın amacı preeklampsinin önceden belirlenmesinde MFG-E8, OPG ve SOCS-3'ün yeni bir belirteç olup olmayacağını araştırmaktır.

3.1. Hipertansiyon

3.1.1. İnsidans

Gebelikte hipertansiyon; hem gelişmekte olan ülkelerde hem de gelişmiş ülkelerde sayısı giderek artan oldukça yaygın bir hastalıktır (5). Tüm doğumların %5-10'unu etkileyen ve dünya çapında maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir (6, 7). Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren düşmeye başlayan kan basıncı, gebeliğin ikinci yarısında artmakta ve termde gebelik öncesi değerlere dönmektedir (3).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar trombo-embolik hastalıklardan sonra anne ölümlerinde 2. sırayı oluşturmaktadır (8). Uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak erken doğum, plasental dekolman ve fetal büyüme geriliği gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu yüzden maternal-fetal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (9).

Gebeliğe bağlı hipertansiyon multiorgan hastalığıdır ve belirtiler bu tutulumlara bağlı olarak oluşmaktadır. Eklampside santral sinir sistemi tutulumu (nöbetler), preeklampside proteinüri, HELLP (hemolysis elevated liver enzymes low platelets) sendromunda hemoliz, trombosit sayısında azalma, karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmektedir (8).

3.1.2. Tanı

Hasta dinlenme halinde iken 6 saat ara ile 2 defa ölçülen sistolik kan basıncı değerinin 140 mmHg ve üzerinde, diastolik kan basıncı değerinin ise 90 mmHg üzerinde olması halinde hipertansiyon tanısı konulmaktadır (10, 11). Geçmişte 30 mmHg sistolik kan basıncı artışı ya da 15 mmHg diastolik kan

basıncı artışı gebelerde hipertansiyon tanımı içerisinde yer alırken gebelik sonuçları üzerinde etkisi olmadığı tespit edildiğinden dolayı tanımlamadan çıkarılmıştır (10, 12, 13).

3.1.3. Terminoloji

Hipertansiyon; sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da daha yüksek olmasıdır (14). Son yapılan tanımlamaya göre hipertansiyon; sadece kan basıncı değerlerinden ibaret bir hastalık olmayıp aynı zamanda, kalp ve vasküler sistemde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açan kompleks, progresif bir kardiyovasküler sendromdur (15-17).

Proteinüri: Yirmi dört saatlik idrar örneğinde 300 mg ve daha fazla protein varlığı olarak tanımlanır (18, 19).

Ödem: Özellikle alt ekstremitelerde ve yüzde sıvı toplanmasıdır. Uluslararası Gebelikte Çalışma Derneği (ISSHP) tarafından “ödem” preeklampsi tanısı için ön koşul olarak değerlendirilmemektedir (18).

3.1.4. Hipertansif Hastalıkların Sınıflandırılması

National High Blood Pressure Education on Working Group tarafından yapılan sınıflandırmaya göre gebelikteki hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 1) (20).

Tablo 1. Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Gruplandırılması

-
1. Gestasyonel hipertansiyon
 2. Preeklampsi
 - Hafif
 - Şiddetli
 3. Kronik hipertansiyon
 4. Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi
-

3.1.4.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelik esnasında görülen hipertansiyonun en çok rastlanan sebeplerindendir (18-21). Gestasyonel hipertansiyon; nulliplarlarda %6-17 oranında, multiparlarda %2-4 oranında görülmektedir (21).

- Gebeliğin ikinci yarısında veya postpartum ilk 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır.
- Proteinüri izlenmez.
- Doğumdan sonra 6-12 hafta içinde normale dönen kan basıncının yükselmesidir.
- Hastalığın tanısı ancak postpartum retrospektif olarak konulur ve bu hastalarda %15-25 oranında preeklampsi gelişme riski bulunmaktadır (22-24).
- Sebebi net olmamakla birlikte bu hastaların ileride hipertansiyon hastası olma ihtimali oldukça yüksektir.
- Eğer gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 32. haftasından önce gelişmiş ise preeklampsi gelişme ihtimali %50'dir (18, 23, 25).

- Gestasyonel hipertansiyonda, preeklampsinin diğer klinik belirtilerine rastlanabilir. Örneđin baş ağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulgular görülebilmektedir (23).
- Gestasyonel hipertansiyon tanısı konulan hastaların gebelik süresi boyunca hastane koşullarında yakından takibi yapılmalıdır (22).

3.1.4.2. Preeklampsi

Preeklampsi; gebeliklerin %8'ini ilgilendiren, tipik olarak gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, kan basıncı yükselmesi ve proteinüri ile karakterize oldukça kompleks multifaktöryel bir sendromdur (26-28).

Tanı kriterleri (29,30):

1. Hipertansiyon
2. Proteinüri
3. Serebral ya da görsel rahatsızlıklar
4. Trombositopeni
5. Pulmoner ödem
6. Karaciğer fonksiyon bozukluđu
7. Renal yetmezlik

3.1.4.3. Eklampsi

Preeklampitik bir hastada başka sebeplere bağlanamayan konvülzyonların ortaya çıkmasıdır (18). Preeklampitik gebelerde, gebeliğin 20. haftasından sonraki takip aşamasında, doğum esnasında ya da doğum sonrası epilepsi veya başka

nedenlere bağlanamayan konvülzyon ya da komanın gelişmesi eklampsi olarak tanımlanmaktadır (25, 31).

Eklampsi; gebelikte yaşamı tehdit eden bir hastalıktır (31). Hastalığın nedeni konusunda kesin bir bilgi mevcut değildir fakat bu patofizyolojik olayın serebro-vasküler ödem olduğu düşünülmektedir (11).

3.1.4.4. Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi veya gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının, 140/90 mmHg ve daha yüksek tespit edilmesidir (25). Ancak, kan basıncı 160/110 mmHg üzeri ciddi kronik hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (18). Kronik hipertansiyon; doğumdan sonra da 6-12 hafta devam etmektedir (25).

Kronik hipertansiyon hastalarının %25'inde preeklampsi gelişme riski artmaktadır ancak bununla birlikte bu hastalarda, kan basıncını düşürmenin preeklampsi gelişme riskini azaltmadığı tespit edilmiştir (32).

3.1.4.5. Kronik Hipertansiyon Üzerine Eklenmiş Preeklampsi

Bu durum kronik hipertansiyonu olan hastalarda meydana gelmektedir.

Tanıda;

1. Gebeliğin yirminci haftasından önce idrarda protein gözlenmeyen hipertansif hastalarda 24 saat içerisinde 0.3 gr ve üzerinde yeni başlangıçlı protein gözlenmesi,

2. Gebeliğin yirminci haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan gebelerde;

- a. İdrardaki protein miktarında ani artış olmaktadır. Yirmidört saat içerisinde bakılan idrarda 0.3 gram veya daha fazla proteinüri olması ya da 4 saat arayla dipstik testi ile (++) düzeyde protein saptanması,
- b. Kan basıncı daha önce kontrol altına alınmış bir hastada kan basıncının aniden yükselmesi,
- c. ALT (Alanin amino transferaz) ya da AST (Aspartat amino transferaz) değerlerinin anormal yükselmesi,
- d. Trombositopeninin 100.000'den az olması kriterleri kullanılmaktadır (21).

3.2. Preeklampsi

Preeklampsi; gebelik sırasında görülen, hipertansiyona sebep olan sistemik bir bozukluktur (33). Tedavi edilmediği durumda, anne ve fetüs için ciddi sonuçlar içeren heterojen bir hastalıktır (34, 35). Hatta sadece hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olmayan, vücudun birçok sistemini etkileyen karmaşık ve sistemik bir hastalıktır (31).

3.2.1. Epidemiyoloji

3.2.1.1. İnsidans

Dünya çapında, maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin temel nedenlerinden olup perinatal ölüm, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliğinin en önemli nedenidir (36). Preeklampsi; insidansı ırk, parite, çevresel etkenlere ve ülkelere göre değişmekle birlikte, ortalama olarak gebeliklerin %7-10'unda görülmektedir (37, 38). Amerika Birleşik Devletleri'nde maternal ölüm

nedenlerinin %17.6'sını preeklampsi oluşturmaktadır (21). Nullipar kadınlarda preeklampsi görülme oranı %2-7 iken multipar kadınlarda %0.8-5 oranındadır (11). İkiz gebeliklerde ve preeklampsi öyküsü olan gebeliklerde insidans artmaktadır (19). Preeklampsi sadece gebelik esnasında ortaya çıkan, plasentanın varlığıyla ilişkili ve sistemik maternal inflamasyonla karakterize edilen bir sendromdur ve gebeliğin sonlanmasıyla ortadan kalkmaktadır (39).

3.2.1.2. Risk Faktörleri

Preeklampsi genellikle ilk gebeliklerde oluşan bir hastalık olarak bilinmektedir (29). Ailede preeklampsi hastalığının olması, preeklampsi görülme riskini büyük oranda arttırmaktadır (19). Kırk yaş üzerindeki gebeliklerde, yardımcı yöntemlerle geliştirilen gebelik durumlarında preeklampsi görülme olasılığı yüksektir. Maternal obezite ve artmış beden-kitle indeksleri de önemli risk faktörleri arasında bulunmaktadır (29).

Preeklampsinin etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla, hastalığa neden olan risk faktörlerini bilmek preeklampsi gelişmesi muhtemel hastaların teşhisinde yol göstericidir (Tablo 2) (29).

Tablo 2. Preeklampsia Risk Faktörleri (11, 27 - 29, 39)

1.	İlk gebelik (nulliparite)
2.	Önceki gebeliklerde preeklampsia öyküsü
3.	Çoğul gebelikler
4.	Siyah ırk
5.	İleri anne yaşı (35 yaş üstü)
6.	Gebelikten önce hipertansiyon öyküsü, kronik hipertansiyon
7.	Düşük sosyoekonomik düzey
8.	Bağışıklık sistemi bozuklukları
9.	Obezite
10.	Ailede preeklampsia öyküsü
11.	Trombofili
12.	Böbrek hastalığı
13.	Maternal enfeksiyon
14.	Mol hidatiform
15.	Kromozom anomalileri
16.	Kollajen doku hastalıkları
17.	Antifosfolipid antikor sendromu
18.	Sigara
19.	Stres

3.2.2. Preeklampsia Patofizyolojisi

Preeklampsia; hipertansiyon ile karakterize gebelikle ilişkili bir hastalıktır. Ancak hastalıkla ilgili patofizyolojik mekanizmalar belirsizdir (40).

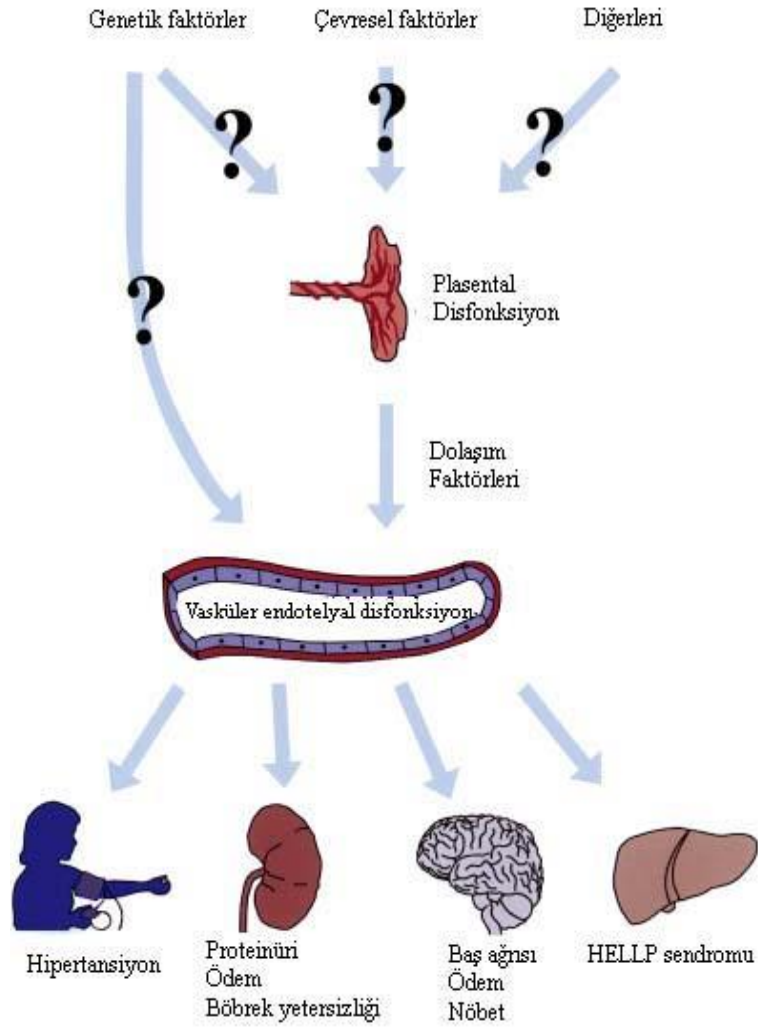
Preeklampsiyi açıklamak için çok sayıda patolojik mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan biri de preeklampsiye neden olduğu düşünülen yetersiz trofoblastik invazyondur. Diğer bir mekanizma ise gebenin bağışıklık sisteminde meydana gelen değişikliklerin, artmış inflamatuvar yanıtı yoluyla anormal plasentasyona neden olması ve sonuçta kapiller permabilitede artışın, mikrovasküler trombozun ve artmış vasküler tonusun meydana gelmesidir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, gebeliğin 14. gününde farelere düşük dozda

endotoksin verilmiş ve sadece gebe olanlarda hipertansiyon ve proteinüri meydana gelmiştir. Bu çalışma sonucu; implantasyon ve plasentasyon esnasında oluşan bir inflamatuvar reaksiyonun daha sonraki dönemde preeklampsi tablosu ile sonuçlanabileceğini göstermesi açısından önemlidir (41).

Preeklampsinin patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamasına rağmen, temel sebebin plasentayı içerdiği düşünülmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyona yol açan preeklampsi esnasında plasental perfüzyonda azalma olması tipiktir (42).

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazma dayanmaktadır. Bu görüş ilk olarak Volhard tarafından; gözde, bulbar konjunktivada, fundusta ve tırnak yataklarında yapılan gözlemler sonucunda geliştirilmiştir ve etkilenen organlardaki çeşitli histolojik değişiklikler dikkate alınarak geçerliliği öne sürülmüştür (30). Preeklamptik gebelerde damarlardaki vazokonstriksiyona bağlı olarak damar duvar direnci artar, hipertansiyon ortaya çıkar ve eş zamanlı olarak endotelial hasar oluşur. Meydana gelen bu hasar, damar duvarında fibrinojen ve trombosit birikimine neden olur. Bunun sonucunda iskemi, nekroz, hemoraji ve sonuçta organ yetmezliği oluşabilir (11).

Endotelial Hücre Aktivasyonu: Preeklampsi, fetoplasental kan akımında azalma sonucunda spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun, immünolojik bakımdan yetersizliğidir. Endotel hücre fonksiyonundaki değişiklikler, preeklampsi tablosunu ortaya çıkarmaktadır (Şekil 1) (30).



Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarının önemi

Preeklampsi oluşumunda etkili olan birçok faktör olmakla beraber, temeli vasküler endotelial fonksiyon bozukluğuna neden olan obezite, trombofili, renal rahatsızlıklar ve diabet gibi hastalıklarda preeklampsi riski artmaktadır ve preeklampşik gebelerin ileriki yaşamlarında Tip 2 diabet, renal hastalık ve kardiovasküler hastalık risklerinin arttığı belirtilmektedir (43). Plasental antianjiogenik faktörlerle birlikte proinflamatuvar faktörler ve anjiogenik faktörlerin de maternal sirkülasyona karışması ile sistemik endotelial hasar oluşmaktadır (44, 45).

Yapılan çalışmalarda preeklampşik gebelerin kanında normalden fazla sitotrofoblast hücrelerine rastlanmıştır. İn vitro çalışmalarla bunların nötrofilleri aktive edip inflamatuvar yanıt oluşturduğu ve endotel hücre hasarına sebep olduğu gösterilmiştir (37).

3.2.3. Preeklampside Patolojik Değişiklikler

Böbrekler: Preeklampşik hastalarda glomerüler değişiklikler olmaktadır. Glomerüler kapiller endotelinde şişme ve endotel hücrelerinin aralarında ve altında fibrinojen derivelerinin depozitleri görülmektedir. *Spargo* yaptığı araştırmalar sonucunda bu yapıyı glomerüler kapiller endoteliyozis olarak tanımlamıştır (18).

Karaciğer: Arteriollerdeki vazodilatasyon sonucunda sinüzoidlere kanama olmakta ve hepatositlerde dilatasyon ve deformasyon oluşmaktadır. Sonrasında meydana gelen vazospazma bağlı olarak da hepatik infarkt alanları olmaktadır (46).

Kardiyovasküler Sistem: Genellikle kardiyak output, preeklampitik hastalarda artmıştır. Fakat klinik preeklampsi başlamasıyla birlikte kardiyak output düşmektedir. Sistemik periferik vasküler direnç artmaktadır. Preeklampsideki hipertansiyonun şiddeti trofoblastik invazyon şiddeti ile ilişkilidir (21, 47). Gebelikteki normal hipervolemi preeklampside görülmez (48).

Hematolojik Sistem: Preeklampsi hastalarında hematokrit düzeyi, hemoliz nedeniyle çok düşük veya hemokonsantrasyona bağlı olarak yüksek olabilmektedir. Preeklampside hiperkoagulabilite olmaktadır. Trombosit aktivasyonu ve çapı artarken trombosit ömrü azalmaktadır. Bu hastalarda hipertansiyon bazen birkaç haftada normale dönerken proteinüri ise bir hafta içinde kaybolmaktadır (25).

Beyin: Makroskopik ya da mikroskopik kanamalar otopside saptanan ana bulgulardır (25). Preeklampsi hastalarında hiperrefleksi, görme bozuklukları, önemli derecede baş ağrısı ve hipereksitabiliteyi kapsayan nörolojik bulgular görülebilmektedir (21).

Plasenta ve Fetüs: Yetersiz ve yüzeysel plasantasyon görülmekte, fetoplasental beslenmede yetersizlik sonucunda plasental dekolman, oligohidroamniyoz, güven vermeyen fetal test ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) görülmektedir (25).

3.2.4. Preeklampsi Etiyolojisi

Preeklampsi etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda çok fazla çalışma yapılmıştır, bazı çalışmalar da devam etmektedir fakat etiyojisi konusunda ortaya çıkan sonuç hipotezden ibarettir (29).

Gebelikte hipertansiyon gelişmesi açısından genetik yatkınlığı olan kadınlar, koryonik villuslara ilk defa maruz kalanlar ve vasküler hastalığı olanlar preeklampsi için risk altındadır (11-30).

Etiyolojide etkili olan faktörler şunlardır (21, 49, 50):

1. Anormal trofoblastik invazyon
2. Oksidatif stres
3. İnflamatuar faktörler
4. Sitokinler
5. Nutrisyonel faktörler
6. Genetik faktörler
7. İmmünolojik faktörler

3.2.4.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon

Preeklampside hastalığın oluşması için fetüs zorunlu olmamakla birlikte plasenta zorunludur. Bu nedenle preeklampsi, plasenta ve plasenta oluşumuna bağlı olarak gelişen bir hastalıktır (29). Plasenta, preeklampsi patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (25). Plasenta, bilim adamları tarafından “*doğumun gerçek kahramanı*” olarak nitelendirilmiştir (51).

Normal gebelik boyunca semiallojenik (yarı yarıya kendinden olan) embriyo, maternal immün sistemin saldırılarından kaçabilecek stratejiler gerçekleştirip organize olmaktadır. Bu durum *maternal tolerans* olarak adlandırılmaktadır ve çoğunlukla plasenta ve trofoblast hücreleriyle ilgili bir durumdur (52).

Uterus mukozası; makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler ve doğal katil (NK) hücreleri içermektedir.

İnsanlarda uterus mukozasında toplam lökositlerin %20-40'ını uterus doğal katil (uNK) hücreleri oluşturmaktadır ve yaklaşık 24 hafta sonra ortadan kalkmaktadır. Yine insanlarda makrofajlar %10-20 oranında doğuma kadar varlıklarını sürdürmektedirler.

Koç ve Kanter'in gebe sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada "uNK"ların implantasyonun ikinci gününden itibaren arttığı ve implantasyonun 6. gününde en yüksek seviyeye ulaştığı belirtilmektedir (52).

Trofoblastların özellikle uNK'ların saldırılarından kurtulabilmeleri oldukça önemlidir. Uterus endometriyumu, gebeliğin başlangıcında uNK'lar tarafından istila edilmiştir.

uNK'ların yüzeylerinde bulunan ve Killer Inhibitory Receptor (KIR) veya Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR2DL4) adı verilen reseptör grubuna HLA-G (Human Lekocyte Antigen-G)'lerin bağlanması ile uNK'ların sitolitik aktiviteleri baskılanır.

HLA-G, embriyonun annenin sitotoksik lenfositler tarafından tanınmasını ve NK hücreleri tarafından yok edilmesini önler. Gebelikte Th1 (Tip 1 yardımcı T hücreler) /Th2 (Tip 2 yardımcı T hücreler) dengesini Th2 lehine değiştirir ve embriyoyu annenin bağışıklık sistemine karşı korur.

İntersitisyel trofoblastlar, yüzeylerinde bulunan non-polimorfik HLA-G sayesinde uNK'ların saldırılarını önlerler ki bu son derece önemlidir.

Bazı tümör hücrelerinde de bulunan HLA-G antijeni 3 farklı yoldan etkileyerek immün toleransın gelişmesine katkıda bulunur:

1. CD8+ sitotoksik T lenfositlerinin sitolitik aktivesini baskılayarak,
2. NK'ların neden olduğu sitolizi baskılayarak ,
3. T lenfositlerin çoğalmasını baskılayarak (52).

Plasentanın normal gelişiminde, ekstrasvillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını istila ederler (53). Spiral arterler, bu şekilde yeniden yapılanarak düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşürler. Bu sayede gebelik öncesi boyutlarından yaklaşık 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlarlar (54). Preeklampsi hastalarında spiral arterlerdeki ortalama çap, fizyolojik değişiklikler vasıtasıyla sağlanan çapın yarısından daha küçüktür (55).

Preeklampsi olgularında kalın duvarlı spiral arterler, spiral arter duvarında trofoblastik invazyon yetersizliği ve lümen içinde tromboz gözlenmektedir (56).

Anormal trofoblastik invazyona neden olan faktör bilinmemekle birlikte, interstisyel trofoblastların invaziv karakter kazanmadan erken olgunlaşmasının, yetersiz trofoblastik invazyona yol açabildiği belirtilmektedir (57). Trofoblastların invaziv karakterde olması matriks metalloproteinazlar, integrinler gibi adezyon moleküllerinin artması ile bağlantılıdır (58). Bu da bize göstermektedir ki; adezyon molekülleri preeklampsinin ilerleyişinde önemli rol oynamaktadır.

3.2.4.2. Oksidatif Stres

Normal gebelikte reaktif oksijen türlerinde artış olmakta ve oksidatif stres durumunda artış görülmektedir. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu, plasenta kaynaklı oksidatif stresin arttığı annenin dolaşımında da oksidatif stres ürünlerinin yükseldiği bir hastalıktır (1, 29).

Oksidatif stres sonucunda açığa çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, DNA ve proteinde hasara neden olmaktadır (29).

3.2.4.3. İnflamatuvar Faktörler

Maternal-fetal etkileşimde trofoblast invazyonunda etkili olan birkaç sitokin üretilmektedir. IL-10 (İnterlökin-10) eksikliği inflamatuvar yanıtta katkıda bulunabilir (11). IL-10; önemli immün düzenleyici fonksiyonları olan bir anti-enflamatuvar sitokindir. Makrofajlar, B hücreleri, monositler gibi antijen sunan hücreler ve aktive T hücreler tarafından salgılanır (59). IL-10 aktive makrofajları inhibe eder. IL-10 eksikliğinde bu inhibitör etkiden uzak kalınır ve inflamatuvar hastalıklar belirir. IL-10; başarılı bir gebelik için gerekli olan homeostatik ve immün toleranslı ortamı desteklemede önemli bir rol oynamaktadır (60). IL-10; bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve inflamasyonda etkili bir sitokindir. Makrofajlardan salınan IL-12 (İnterlökin-12) ve TNF (Tümör Nekrozis Faktör) sentezini baskılar. IFN- γ (İnterferon- γ) üretimini azaltır. MHC Sınıf-II moleküllerinin makrofaj ve dendritik hücrelerde ekspresyonunu inhibe eder (61).

Plasental yataktaki yetersiz trofoblastik invazyon, azalmış perfüzyona bu da serbest oksijen radikallerinin birikmesine ve artmış lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu durum sitokinlerin salınımında bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açar (11). Preeklampsinin endotelial bir bozukluk olduğu ve inflamasyonun preeklampside kaçınılmaz olduğu belirtilmektedir. Preeklampsideki bu inflamatuvar cevap sistemiktir ayrıca bu yanıt; endotel ve metabolik değişiklikleri, immün hücreleri, trombositleri, kompleman sistemini içermektedir (62).

3.2.4.4. Sitokinler

Sitokinler, doğal ve spesifik bağışıklığın efektör fazında üretilirler ve bağışıklıktaki inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar (63) (Tablo 3).

Tablo 3. Sitokinler ve işlevleri (63).

SİTOKİNLER	İŞLEVLERİ
TNF IL-1 IL-6 Kemokinler	Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.
IL-2 IL-4 TGF- β	Lenfosit aktivasyonu, büyüme, farklılaşma düzenleyicileri olarak T lenfositlerin özel antijenleri tanımları ile yanıt oluşturan sitokinler.
IFN- γ LT IL-10 IL-5 IL-12	Bağışıklık sistemi aracılığı ile inflamasyonu düzenleyen sitokin grubudur. İnflamatuvar lökositlerin aktive olmasını sağlarlar ve antijenle uyarılan CD4+ ve CD8+ T lenfositler tarafından sentezlenirler. Bu hücrelerin T hücre düzenlemesine girmesini sağlarlar.
c-kit ligand IL-3 GM-CSF M-CSF G-CSF IL-7 IL-9 IL-11	Primer lökositlerin büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden sitokinler.

Sitokinler plasentanın oluşumu ve gelişiminde önemli roller üstlenmektedir. İmplantasyon esnasında endometriumda bulunan immün hücrelerde, trofoblastlarda ve endotel hücrelerde birçok sitokini sentezleme yeteneği vardır. Bu nedenle sağlıklı bir plasenta oluşumu için varolan hücreler arasında sağlıklı bir iletişimin olması gerekmektedir. Bu iletişim ise sitokinlerle sağlanır. Uygun sitokin ortamı; trofoblastların görevlerini doğru yapmalarını, sağlıklı plasenta oluşumunu böylece gebeliğin sorunsuz devam etmesini sağlamaktadır. Sitokin ortamındaki bozukluk bir yandan plasenta oluşum sorunlarına yol açabileceği gibi, aynı zamanda yaygın endotel fonksiyon bozukluğuna da yol açarak preeklampsiye sebep olabilmektedir (21).

Sağlıklı gebeliklerde T-yardımcı 1 (Th1/pro-inflamatuvar T-helper) ve T-yardımcı 2 (Th2/süpresör T-helper) lenfosit dengesi Th2 yönündedir (64). Bu denge sitotoksik Th1 sitokinlerinin negatif etkilerini baskılar ve fetal allogrefti yönelik maternal immün toleransın oluşmasını sağlar. Preeklampsi olgularında ise Th1 hücreler, Th2'lerden daha fazla aktive olmaktadır (65). Dolayısıyla Th1 / Th2 dengesi Th1 lehine değişmekte ve Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin düzeyleri preeklampsi hastalarının serum düzeylerinde yüksek bulunmaktadır (64, 66). Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokinler de plasenta oluşumunda ve endotel fonksiyonları bakımından negatif etkilere neden olup, preeklampsi durumunun meydana gelmesine sebep olabilir (67) (Tablo 4).

Tablo 4. Gebelikte Th1 ve Th2 yanıt

Th1 Sitokinler	Th2 Sitokinler
IL-2, IFN- γ ve TNF- α (Embriyo için zararlı sitokinler).	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve LIF (Embriyo için yararlı sitokinler)

Yapılan çalışmalarda preeklampsi durumunda, plasentanın sitokin salınımında ve dolaşımdaki sitokin seviyelerinde, normotansif gebeliklerle karşılaştırıldığında farklılıklar görülmektedir. Proinflamatuvar sitokin düzeyleri preeklampitik gebelerin plasenta ve sistemik dolaşımlarında artmıştır. Ayrıca IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , TGF- β , TNF- α gibi diğer sitokinlerin ve CRP (C-reaktif protein)'nin plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Sitokinler NADPH oksidaz, NO sentetaz aktivitesini arttırarak serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Serbest radikaller de endotel hasarı yaparlar ve böylece preeklampsi tablosu oluşur (21).

Preeklampitik gebelerde anjiogenik sitokinler olan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve vasküler endotelial growth faktör reseptörü-1 (Flt-1) düzeylerinin yükseldiğini, plasenta growth faktör (PLGF) düzeyinin ise azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca preeklampitik gebelerin sistemik dolaşımlarında ve plasenta ekspresyonlarında adezyon molekülleri, intersellüler adezyon molekülleri açısından da farklılıklar belirlenmiştir (21).

Gebelik boyunca çeşitli hücrelerden salınan sitokinler arası etkileşim, maternal immün sistemin kontrolünü sağlayarak embriyonun yaşamını devam ettirmesinde önemli rol oynar (52).

Th1'lerden salınan IL-2, IFN- γ , TNF- α sitotoksik T lenfositlerinin sitolitik aktivitesini arttırarak fetüse zarar verirler.

Th2'lerden salınan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 gebelik yararına çalışan sitokinlerdir. Gebeliğin sürdürülmesine katkıda bulunurlar (52) (Tablo 4).

IL-6; inflamatuvar bir belirteçtir ve plasenta, lökositler, vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen çok fonksiyonlu bir sitokindir. Yapılan birçok çalışmada preeklampside IL-6 düzeyinin arttığı görülmektedir (36).

3.2.4.5. Nutrisyonel Faktörler

Yapılan araştırmalar, diyet ile preeklampsisi arasında ilişki olduğu fikrini desteklemektedir. Sebze ve meyveyi yüksek oranda ihtiva eden diyet ile beslenenlerde preeklampsisi insidansının düşük olduğu görülmekte iken kalsiyum, çinko ve magnezyum gibi elementlerin takviyesinin ise preeklampsiyi önlediği görülmüştür (11).

Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile ilişkili faktörlerin önemi büyüktür. Artmış ve azalmış diyetsel sodyum, yağ, protein ve karbonhidratlar preeklampsinin olası etiyolojik faktörleri olarak değerlendirilmektedir (68). Antioksidan tedavisinin, özellikle vitamin C ve E'nin kombine verilmesi durumunda preeklampsisi riskini azalttığına dair çalışmalar vardır (68, 69).

3.2.4.6. Genetik Faktörler

Preeklampsisi etiyolojisinde genetik faktörler etkindir. Preeklampsisi ve eklampsinin yüksek oranda kalıtsal olduğu konusunda çalışmalar bulunmaktadır (30). Bazı genetik çalışmalar, preeklampsisi ve eklampsinin gelişiminin resesif bir

gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağı olabileceğini göstermiştir (18).

Ayrıca bazı çalışmalar preeklampside multifaktöryel kalıtımın önemli rol oynadığını göstermektedir (30). Tek gen modeli ya da poligenik kalıtım geçişini gösteren çalışmalar vardır. HLA-DR4 antijenleri ve fetal anti-HLA-DR immunoglobulin antikorları preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir. HLA gen tiplerinin birçoğunun preeklampsi ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (11). Annesi, kızkardeşi preeklampsi olanların gebe kızlarında preeklampsi görülmesi genetik görüşlerin doğruluğunu göstermektedir (70).

Maternal genler dışında, paternal (fetusa ait) genler de preeklampside etkilidir. Monozigotik ikizlerde, ikizlerin her ikisinde de preeklampsi gelişme oranı dizigotik ikizlere oranla daha yüksektir. Preeklampsi riski fetal kromozom anomalileri, mol hidatiform durumlarında artmaktadır (21, 29).

Trombofili, hemodinami, endotel fonksiyonu, oksidatif stres, lipid metabolizması, sitokinler, endokrin sistem ve anjiyogenez bağlantılı 50'den fazla gen ileri sürülmüştür (24).

Kan basıncının düzenlenmesi, spiral damarların yeniden yapılanması, endotel hücre fonksiyonları, oksidatif stres ve plasentasyonda rol alan pek çok gen, aynı zamanda preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak da düşünülmektedir (31). Çalışmalar göstermektedir ki iki veya daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genotip arasındaki karmaşık ilişki preeklampsinin oluşmasında etkilidir (29).

3.2.4.7. İmmünolojik Faktörler

Preeklampside immün sistemin aktivasyonu söz konusudur. Monositler, nötrofiller, CD4+ ve CD8+ T hücreler, makrofajlar ve NK hücreler aktive olmuştur (65). Gebeliklerde dolaşımda bulunan inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) konsantrasyonlarında yükselme olur, lökosit sayısı artar, monositler ve nötrofiller aktive olur. Dolayısıyla gebelik, dolaşımdaki sitokinlerin artışına yol açmaktadır ve sistemik inflamasyon cevabının oluşmasında etkili olmaktadır (71).

Preeklampside plasentada meydana gelen inflamasyon, hipoksi ve oksidatif stres trofoblastlarda apoptosis yerine nekroz veya apo-nekroza yol açar. Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar, makrofaj ya da dendritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücreler TNF-alfa, IL-2 gibi sitokinler salgırlar (24). Buna ek olarak, nekrotik trofoblastlar endotel hücrelerini uyararak ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonlarını arttırlar (72). Nötrofil, monosit ve lenfositlerin de hiperaktivasyonuna yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak da preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilir (65).

Desidual lökositler ile sitotrofoblastik hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblastik invazyon ve gelişim için gereklidir. Bu kötü immün adaptasyon; spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual Th1 sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikal türlerinin sebep olduğu endotel hücre disfonksiyonuna neden olur (73).

Gebelik, fetüs tarafından eksprese edilen paternal (babaya ait) antijenlere karşı maternal (anneye ait) immün sistemin toleransı ile karakterize fizyolojik bir

durumdur. Gebeliğin 12. haftasında fetal HLA sınıf-II antijenleri belirirler. Yarı antijen yapısı babaya ait olduğundan fetüse esas itibariyle bir semi-allogreft olarak bakılabilir (74).

Gebeliğin oluşması ve güvenle sürmesi; aslında fetal ve paternal antijenlere karşı immün tepkisizliği değil, tam tersine maternal bir immün yanıtın oluşmasını gerektirir (75).

Gebelik sırasında annede IgG (İmmunoglobulinG) sınıfı blokan antikorlar gelişir. Bunlar lökositotoksik antikor, anti Fc R antikor, onkofetal ve trofoblast antijenlerine karşı oluşup miktarları parite ile artar. Bu antikorlar paternal antijenleri bloke ederek maternal immün sistem tarafından tanınmasını önlerler. Bu antikorların oluşumunda bir bozukluk olması durumunda preeklampsi riski artmaktadır (76).

3.2.4.7.1. Apoptozis

Apoptozis normal plasental gelişim için zorunludur. Gebelik haftası ilerledikçe plasentada apoptozis artmaktadır. Ayrıca fizyolojinin dışında preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde de apoptozisin arttığına dair veriler bulunmaktadır (76).

Apoptozis fetal ve maternal uyumsuzluğun bir sonucu olarak oluşabilmektedir; birçok sitokin özellikle IL-12, IFN- γ ve TNF en önemli apoptozis mediyatörleridir (77).

Makrofajlar tarafından üretilen IL-12'nin preeklampside Th-1 reaksiyonunu başlatmada önemi büyüktür. IL-12, NK hücreleri tarafından üretilen IFN- γ ve T hücrelerinin güçlü bir uyarıcısıdır (77).

3.2.4.7.2. Desidual Makrofajlar (DM)

Uterusun desiduasındaki makrofajlar, gebelik boyunca büyük bir lökosit alt kümesini temsil eder. DM'lar; IL-10'un üretimi ile karakterize edilen immünoşüpresif fenotip gösterirler (78). DM'lar, semiallogenik fetüs için maternal tolerans lehine lokal bir immün modülatördür (79).

Gebeliğin erken aşamalarında uterus damarlanmasını desteklemek için; proteaz üretimi, hücre dışı matrix elemanları ve trofoblast hücreleri ile işbirliği yaparak, apoptotik hücreleri ortadan kaldırırlar (78).

DM'lar ve IL-10; başarılı bir gebelik için gerekli olan homeostatik ve immün toleranslı ortamı desteklemede önemli bir rol oynamaktadır (80).

DM'ların gebelik ve düşük sırasında çift rolü vardır (79): M2 makrofajlar gebeliğin devam etmesine yardımcı olur. Anti-inflamatuvar etkisi vardır (81). Tersine M1 makrofajlar apoptozisi artıran tiptedirler ve spontan düşüklere rol oynarlar. Spontan düşüklere immünohistokimyasal çalışmalar, DM'ların önemli derecede arttığını göstermektedir (79).

3.2.4.7.3. Maternal Tolerans

3.2.4.7.3.1. Maternal Tolerans İlk Hipotezleri

1. Fetüs immünolojik olarak henüz yeterli olgunluğa erişmemiştir,
2. Uterus immün sistem yönünden özellikle toleranslı bir bölgedir,
3. Plasenta hücre geçişini engelleyen anatomik bir bariyerdir,
4. Plasentada organizmanın başka hiçbir yerinde rastlanmayan kompleks bir immün bariyer vardır.

Yapılan çalışmalar sonucunda zamanla ilk üç hipotez geçerliliğini yitirmiştir.

Çünkü;

1. Fetal hücreler immün sistemi harekete geçirebilir.
2. Dış gebeliklerin varlığı uterusun immün sistem açısından toleranslı bir bölge olmadığını vurgulamaktadır.
3. Anne ile fetüs arasındaki çift yönlü hücre geçişi (mikro-kimerizm), plasentanın hücre trafiğini engellemez.
4. Plasentada kompleks bir immün bariyerin varlığı geçerliliğini korumakta olup; bu hipotez üzerinde de çalışmalar devam etmektedir (52).

3.2.4.7.3.2. Maternal Tolerans Yetersizliği

Başarılı bir gebeliğin devamı;

1. Maternal immün sistemin fetal dokuları yabancı olarak algılamasını önleyerek veya,
2. Maternal immün sistem hücrelerinin fetal hücrelerle reaksiyonunu önleyerek olur.
3. Sebebi açıklanmayan infertilite, fetüsün anne tarafından kabul edilmemesine, yani maternal tolerans yetersizliğine bağlı olabilir (52).

3.2.4.7.4. Plasenta ve Fonksiyonları

Plasenta oluşumu karmaşık bir mekanizmadır, herşey yolunda giderse sağlıklı bir gebelik elde edilir. Plasenta oluşumunda sorunlar olursa anne ve fetüsün hayatı tehlikeye girebilir ve preeklampsi tablosu oluşur (31).

Plasenta, sayıları 10-38 arasında değişen kotiledon veya loblardan oluşur. Loblar birbirinden plasental septalar ile ayrılmıştır. Kotiledon sayısı gebelik boyunca aynıdır. Bu kotiledonların bir arter ve bir veni vardır. Plasental ağırlık, kalınlık gibi özellikler gebelik haftasına göre farklılık gösterir (45).

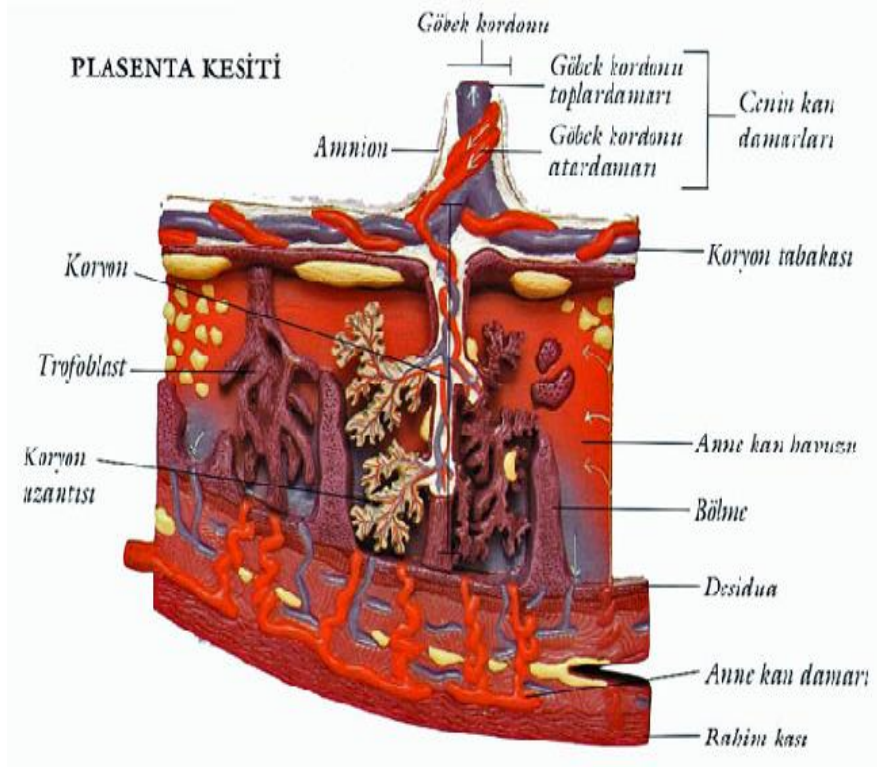
Plasenta; trofoblast hücrelerinin aralarından sızan besin maddelerini fetüse taşıyacak olan yumuşak kan damarları ile doludur. Anneden gelen tüm besin maddelerini, oksijeni, demir ve kalsiyum gibi önemli mineralleri plasenta önce göbek bağına (umbilical cord) ve oradan da embriyonun kılcal damarlarına iletir. Plasenta sadece embriyonun metabolizması için gerekli besinleri sağlamakla kalmaz, yeni dokuların oluşması gerekli olan besinleri de seçerek fetüse taşır (51).

Plasenta hücreleri, gerekli maddeleri tanır ve seçebilir. Örn: Annenin demir miktarı az bile olsa plasenta fetüs için gerekli olan miktarı annenin kanından çeker fetüsün ihtiyacını karşılar ve onu her türlü tehlikeden korur. Plasenta bu işlemin tersini de, embriyodan annenin kanına atık maddelerin taşınması işini de ustalıkla yerine getirir.

Fetüsü plasentaya bağlayan uzun ip gibi bir yapı olan göbek kordonunda üç kan damarı iki arter bir ven vardır:

Göbek toplar damarı (veni); besin maddesi ve oksijen bulunan kanı plasentadan fetüse iletir.

Göbek atar damarları (arterler) ise karbondioksit ve besin maddelerinin atıkları ile yüklü kanı, fetüsten plasentaya götürürler (51) (Şekil 2).



Şekil 2. Plasenta Kesiti

Plasenta hamileliğin son üç ayında meydana gelebilecek enfeksiyonlara karşı da embriyonun bağışıklık kazanmasını sağlar (74).

Plasenta, gebelikteki fizyolojik aktiviteleri düzenleyen bir organ gibidir. İmmün süzgeç gibi çalışan güçlü bir bariyerdir . Paternal antijenlere karşı oluşmuş antikorları dolaşımdan toplayarak, fetusa ulaşmalarını engeller. Bu antikorlar pinositoz ile alınır ve potent trofoblastik proteazlar ile yıkılarak zararsız hale getirilirler (74).

Trofoblastlar; IL-3, IL-10, CD4, CD13, GM-CSF (Granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör), Fc reseptörü ve LIF (Lösemi İnhibitör Faktör) reseptörünü eksprese ederler. Fc reseptörleri, anneden fetusa IgG geçişini kolaylaştırır (74).

3.2.4.7.4.1. Plasenta ve Embriyonik Gelişim

Ovum ile sperm tuba uterinanın ampulla bölgesinde karşılaşır ve döllenme gerçekleşir. Haploid (22 somatik, 1 tane X veya Y) kromozomlu 2 hücre birleşir ve 46 kromozomlu zigot oluşur.

Döllenmiş olan ovum;

- Blastomer,
- Morula,
- Blastokist aşamalarından geçer.

İmplantasyonun gerçekleştiği aşama "blastokist" tir. Blastokist aşamasında 2 hücre grubu vardır:

Bir kısmı plasentanın embriyonik kısmını oluştururken (trofoblast) diğer grup ise plasenta ve fetal membranları oluşturmak için gelişimine devam eder. Embriyo morula safhasında endometriuma geldiğinde blastokist oluşur ve bazı aşamalardan geçer.

Endometrium ile temas gerçekleşir, adezyon meydana gelir.

Zona pellucida yavaşça dejenere olur ve kaybolur.

Trofoblastlar hızla çoğalır ve 2 farklı tabakaya ayrılır:

- Sitotrofoblast
- Sinsitiotrofoblast

Sitotrofoblast: Tek nukleuslu, sınırları belli, hormonal ve sitokin üretimi sınırlı hücrelerdir.

Sinsitiotrofoblast: Çok nukleuslu, sınırları belli olmayan ve sitoplazmaları birbirine karışmış hücrelerdir (82).

Trofoblastlarda MHC sınıf-II antijenleri gebelik boyunca yoktur. Fetal gelişimi sağlayacak iç hücre kitlesinde HLA sınıf-I ve II antijenleri bulunmaktadır (82).

3.2.4.7.4.1.1. Trofoblastik İnvazyon

Trofoblastik invazyonda 2 olay önemlidir:

1. Matrix yıkımı
2. Trofoblastik migrasyon ve adezyon (82).

3.2.4.7.4.1.1.1. Matrix Yıkımı

Trofoblastlar, salgıladıkları proteolitik enzimler yardımıyla ekstraselüler matrix proteinlerinin yıkımına neden olurlar. Bu görev, matrix metalloproteinazlar tarafından yerine getirilmektedir (82).

3.2.4.7.4.1.1.2. Adezyon

Adezyonda önemli olan integrinlerdir.

$\beta(1)$ ve $\beta(3)$ İntegrinlerin Gebelikteki Rolü

İmplantasyon sırasında görülen $\beta(1)$ ve $\beta(3)$ integrinler, progesteron etkisi altında görev yapar (83). Progesteron, gebeliğin devamı için oldukça önemli bir hormondur. Başlangıçta ovaryal kaynaklı (corpus luteum) olarak 10. gebelik haftasına kadar salgılanır. Daha sonra asıl fonksiyonu plasenta üstlenir (82). Progesteron; annenin sağlıklı olmasına ve rahat etmesine katkıda bulunur. Anti-inflamatuvar ajan olarak başarılı bir gebelikte önemli rol oynar (84).

İmplantasyon sırasında $\beta(1)$ ve $\beta(3)$ integrinler, uterus lümenindeki epitel hücrelerini ortadan kaldırarak embriyo invazyonunu kolaylaştırır (83).

Yapılan çalışmalarda kalsitonin uygulamalarının endometriyal epitelde $\beta(3)$ integrin düzeylerini artırdığı ve implantasyona yardımcı olduğu belirtilmektedir (85).

Şimdiye kadar preeklampsi hastalığı, insidansı, risk faktörleri, preeklampsinin temel taşı olan plasenta ve fonksiyonları, preeklampsi etiolojisinde rol alan faktörler, sitokinler ve etkileri tartışıldı. Daha ince ayardan sorumlu moleküller de bu hassas dengede rol alabilir. Tez konusu kapsamında MFG-E8, SOCS-3 ve OPG'nin olası rollerinin araştırılması planlandı.

3.2.4.7.5. MFG-E8 (Milk Fat Globül Epidermal Growth Faktör-8)

MFG-E8; çoklu fonksiyonları ve ekspresyonu nedeniyle periferik membran glikoproteini olarak son yıllarda yaygın bir şekilde çalışılmıştır. İmmün sistemde önemli bir faktördür ve apoptotik hücre fagositozu için olağanüstü mükemmel bir faktör olarak tanımlanmıştır (86).

MFG-E8; yeni bir endometriyal epitelyal proteindir ve apoptozisi düzenler. Endometrium ve koryon villuslarının gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. MFG-E8; $\beta(3)$ integrin reseptörünü kullanır. Uterus dışı dokularda da dokunun yeniden yapılanması ve damarlanmasında önemlidir (87). $\beta(3)$ integrinin embriyoya bağlanmada rolü olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin 1. gününde $\beta(1)$ ve $\beta(3)$ integrinler önemli bir yapışma proteini olan talin ile yapısal etkileşime girmektedir (83).

MFG-E8'in kapsama alanları şunlardır: Enflamatuvar ve sistemik lupus eritematozus (SLE) tipi otoimmün hastalık, yaşa bağlı hastalıklar ve tümörlerde, kanser metastazında, tümör ve yara iyileşmesinde, yeni damar oluşumunda, prognozu iyileştirmede ve inflamasyonu azaltmada çok fonksiyonlu bir rol oynamaktadır. Uzmanlara göre, MFG-E8'in hastalıklardaki kesin rolleri tam olarak ortaya konamamış olmasına rağmen MFG-E8'in, gelecek vaat eden bir tedavi stratejisi olarak hizmet edebileceği açıklanmıştır (86). MFG-E8'in inflamasyonun ilerlemesini azaltmada ve septikli sıçanlarda hayatta kalmayı iyileştirmedeki rolü de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88).

MFG-E8 proteini yapılan çalışmalarda insan endometriyumunun epitel bölmesinin her yerinde mevcut bulunmuştur. Ayrıca gebeliğin tüm trimesterlerinde de insan plasentasının koryonik villus ana hatlarında, fare implantasyon bölmelerinde ve sitotrofoblastlarda, sinsityotrofoblastlarda eksprese edildiği gösterilmiştir (87). Fosfatidil serin- bağlayıcı protein MFG-E8; apoptotik hücreler için önemli bir opsonindir ve SLE'de gelecekteki terapötik müdahaleler için potansiyel bir hedef oluşturmaktadır (89). Yapılan çalışmalarda artan MFG-E8 düzeyleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında fagositik aktivitede önemli bir artış ile ilişkili bulunmuştur. Yani bulgular MFG-E8'in artmış ekspresyonunun apoptotik hücrelerin fagositozunu arttırabileceğini göstermektedir. Muhtemelen MFG-E8'in mikroglial hücreler için önemli bir sinyal molekülü olarak hizmet verdiği düşünülmektedir (90).

3.2.4.7.6. Osteoprotegerin (OPG)

Osteoprotegerin (OPG); kemik metabolizmasında önemli bir düzenleyici faktördür ve vasküler endotel hücrelerinin korunmasında önemli bir rol alan bir potansiyel pro-anjiyogenik faktör olarak belgelenmiştir. Yapılan çalışmalarda OPG' nin preeklampsi ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (91).

Artan serum OPG düzeyleri ve kardiyovasküler bozukluklar arasında açık bir ilişki gözlenmesine rağmen OPG'nin vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (92). Normal gebeliklerde anne dolaşımındaki OPG düzeyleri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Fakat preeklampitik gebeliklerde OPG düzeylerinin değişiklikleri konusunda çok az bilgi mevcuttur. Hipertansif gebelikler kontrol gebelikleriyle karşılaştırıldığında, hipertansif gebeliklerin OPG oranı daha yüksek düzeyde ortaya çıkmıştır (93).

Hem kemik emilimini düzenleyebilen ve hem de osteoklast olgunlaşmasını önleyebilen TNF reseptörü süper ailesinin üyelerinden biri olan OPG; kemik metabolizmasında düzenleyici anahtar bir rol oynamaktadır (91). Kemik metabolizmasının ötesinde, son yıllarda yapılan çalışmalar OPG sisteminin damar bütünlüğünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

OPG; ilerleyen ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak önerilmektedir (93). OPG'nin endotel hücre yaşamında ve insanda arteriyel kalsifikasyonun önlenmesinde rolü vardır. Bu nedenle OPG yaygın olarak koroner kalp hastalığı, diyabet, yüksek tansiyon ve periferik arter hastalığı gibi damar ile ilgili hastalıklarda incelenmiştir. Preeklampsi; spesifik bir vasküler hastalıktır bu nedenle; endotel fonksiyon bozukluğunun preeklampsi patogenezinde önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir (91).

3.2.4.7.7. SOCS-3 (Sitokin Sinyal-3 Baskılayıcı Reseptör)

SOCS-3, inflamatuvar yanıtın negatif düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (94). SOCS-3; biyolojik sistemde negatif sitokin düzenleyicisi ve iltihap giderici olarak işlev görmektedir. Artan inflamatuvar yanıt, preeklampsinin vasküler patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak preeklampsideki artan inflamatuvar yanıt mekanizması büyük ölçüde bilinmemektedir (95). İnflamasyonun yüksek oranda olmasının, preeklampsideki işlev bozukluğunu arttırdığı düşünülmektedir (33).

Yapılan çalışmalarda ya aşırı inflamasyon ya da anjiyogenik faktörlerdeki dengesizliğin preeklampsiye neden olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, preeklampside kortikosteroidin yüksek dozuyla tedavi, inflamasyonu bastırmasına rağmen maternal sonuç geliştirmek için başarısız olmuştur. Anjiyogenik faktörlerdeki dengesizlikten kaynaklanan patolojinin inflamasyonu artırabileceği düşünülmektedir. Preeklampside anjiyogenik ve sitoprotektif mekanizmalara dayalı tedavilerin geliştirilmesi daha umut verici görünmektedir (96).

SOCS-3, hücre çoğalması ve apoptozisi üzerinde çeşitli etkiler yaratır ve çeşitli kanserlerin gelişmesinde ve ilerlemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

Son yıllarda, SOCS-3 ve bunun çeşitli fonksiyonlarının anormal ekspresyonu insan kanserlerinde, özellikle prostat kanserinde geniş ölçüde araştırılmıştır (97)

SOCS-3'ün onkogen olarak veya tümör baskılayıcı olarak hücrel içerik üzerinde işlev görebileceği düşünülmektedir (97). SOCS proteinleri, aynı zamanda inflamasyon düzenleyici ve sitokin sinyalizasyon inhibitörüdür (98).

Yapılan araştırmalarda ateroskleroz, obezite, glikoz metabolizması, insülin direnci, leptin, kanser, astım ve romatizmal hastalıklarda SOCS-3'ün terapötik bir hedef olabileceği düşünölmektedir (99).

Yoshimura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, SOCS-3'ün NKT (Doğal öldürücü hücre) hücre aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca son zamanlarda yapılan alışmalar, SOCS-1(Sitokin sinyal baskılayıcı reseptör-1) ve SOCS-3'ün yardımcı T hücre fonksiyonlarında ve yardımcı T hücre farklılaşmasında önemli düzenleyici rol aldığını göstermektedir (100).

Wilson HM'nin yaptığı çalışma göstermiştir ki SOCS-3, M1 polarizasyonunda anahtar bir rol oynamaktadır ve SOCS-3 pro-inflamatuvar cevap ile ilişkilidir, inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir tedavi edici hedefdir (101).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

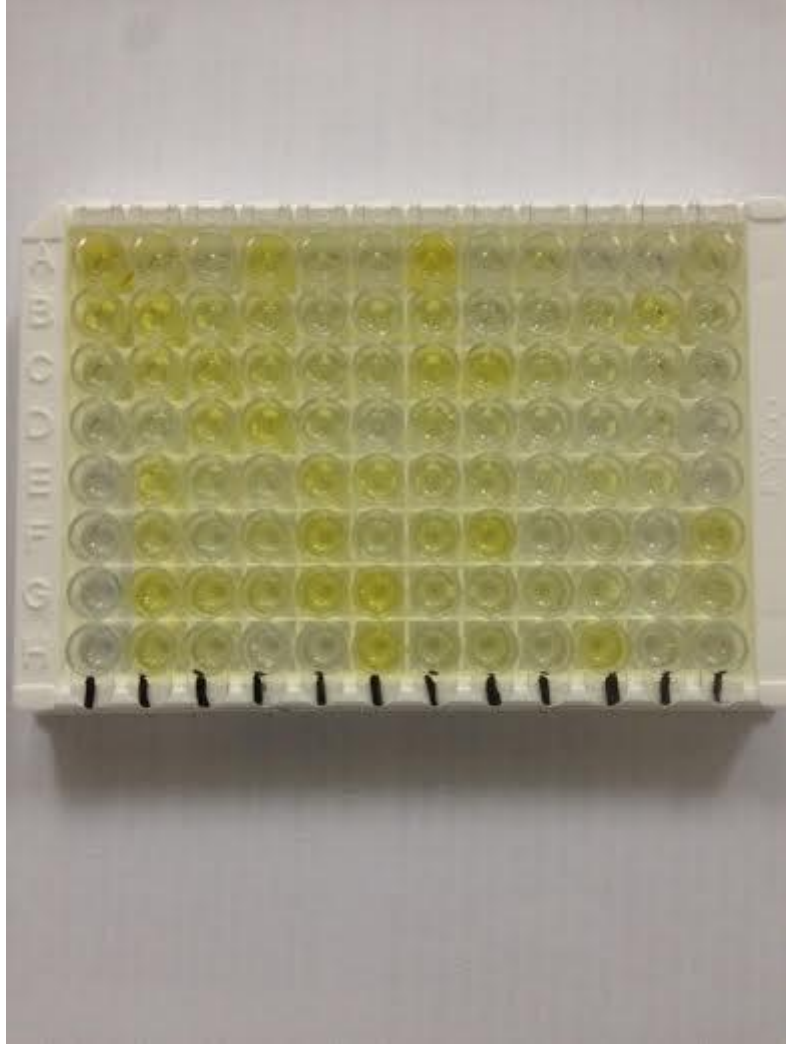
Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 2013-2015 tarihleri arasında başvuran ve preeklampsi tanısı ile takip edilen 40 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise aynı tarihlerde poliklinik takibinde bir problem tespit edilmeyen, daha önceki gebeliğinde önemli bir hastalığı olmayan, 28-34. haftalar arasında bulunan yaklaşık 50 sağlıklı gebe dahil edildi.

Bu çalışma için, Fırat Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (Karar No:06, Toplantı Sayısı:06). Çalışma bütçesinin tamamı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP)'nin TF.1440 proje no'lu kararı gereğince karşılandı.

Çalışılan hasta grubu belirlenirken; sistolik kan basıncının ≥ 140 mm Hg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mm Hg olması, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde +1 ya da daha fazla protein olması kriterleri dikkate alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ise normal kan basıncına sahip ($< 140/90$ mmHg), proteinürisi olmayan, herhangi bir komplikasyonu olmayan gebeler olarak belirlendi.

Çalışma için hem sağlıklı hem de preeklampitik gebelerin periferik venöz prepartum kan örnekleri ve plasental doku örnekleri kullanıldı. Araştırmacı tarafından; preeklampitik gruptan ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan 5cc kan alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Bu serumlar, çalışma gününe kadar -20 °C'de dondurularak saklandı. Serumlar çalışma günlerinde -20 °C'lik ortamdan çıkarıldı ve oda ısısında çözülmeleri

beklendi. Bu serumlar, preeklampside etkili olabilecek MFG-E8, SOCS-3 ve OPG kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Yöntem üretici firmanın önerilerine göre uygulandı.



Şekil 3. ELİSA plate görünümü

Aynı hastaların ve sağlıklı gebelerin doğumları beklenerek aynı araştırmacı tarafından plasental doku örnekleri, villusların olduğu bölgeden alındı, dokudaki fazla kan temizlendi ve PBS içerisinde fazla kanları yıkanarak $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de çalışma gününe kadar saklandı. Dokular çalışma gününde $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'lik ortamdan çıkarıldı ve homojenat hazırlandı. 350 mikrogram doku yalnızca 3.5 ml 1XPBS içerisinde bir gece $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi. Böylece ikinci kez dondurma ve çözme işlemi yapıldı

hücrel membranların parçalanması sağlandı. Homojenat 500×g devirde 5 dakika santrüfuj edilip süpernatant kısmı ayrıldı ve -20 °C’de çalışma zamanına kadar bekletildi. Çalışma gününde, plasental doku örnekleri, preeklampsi hastalığı üzerinde etkili olduğunu düşündüğümüz MFG-E8 ve SOCS-3 ELİSA kitleri kullanılarak analiz edildi.

Plasenta konsantrasyon değerlerini pikogram/gram protein cinsinden hesaplayabilmek için mikroprotein analizi (LOWRY yöntemiyle) yapıldı. Mikroprotein analizi için Architect 4000 (Abbott, USA) otoanalizör kullanıldı.

Plasenta (doku) konsantrasyon ölçüm birimi: pikogram/gram protein (pg/gram protein)

Serum konsantrasyon ölçüm birimi: pikogram/ml (pg/ml)

Human Osteoprotegerin (OPG) ELISA Kit (Boster, Pleasanton, CA):

(Sadece serum için kullanıldı) Catalog No. EK0480

Human (Milk Fat Globule-Egf Factor 8) MFGES/Lactadherin ELISA Kit (Boster, Pleasanton, CA): (Hem serum için hem doku için kullanıldı)

Catalog No. EK1201

Human (SOCS-3) ELISA KİT (Shanghai, China): (Hem serum için hem doku için kullanıldı) Catalog No. 201-12-0658

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) ve bağımsız t testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında değerlendirildi.

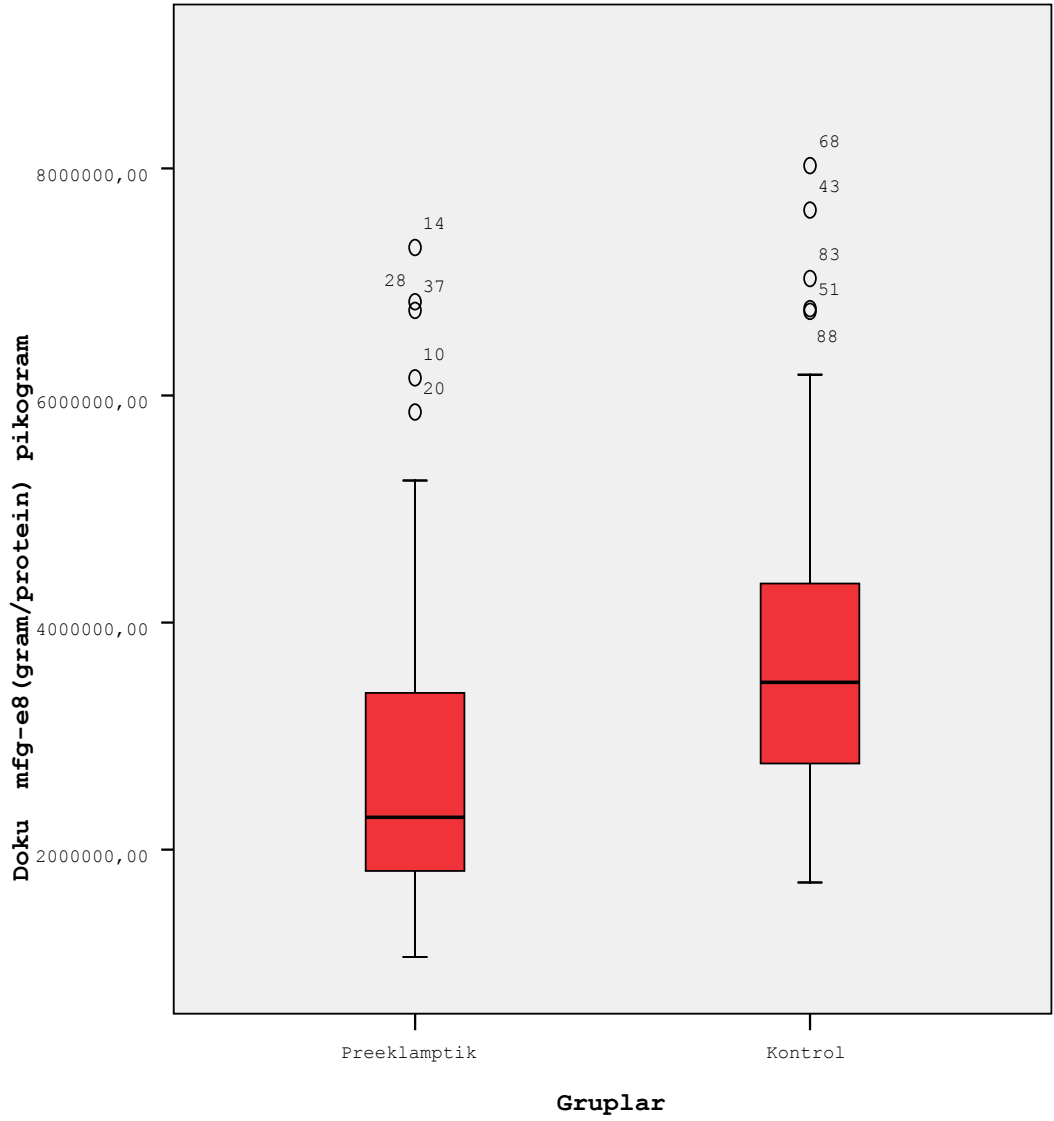
5. BULGULAR

Tablo 5. Doku Sonuçları

Parametre	Kontrol		Hasta		P
	\bar{X}	\bar{S}_x	\bar{X}	\bar{S}_x	
MFG-E8	387.6	± 2.306	2907.4	± 0.881	*
SOCS-3	6001.39	± 470.52	6843.453	± 82.93	-

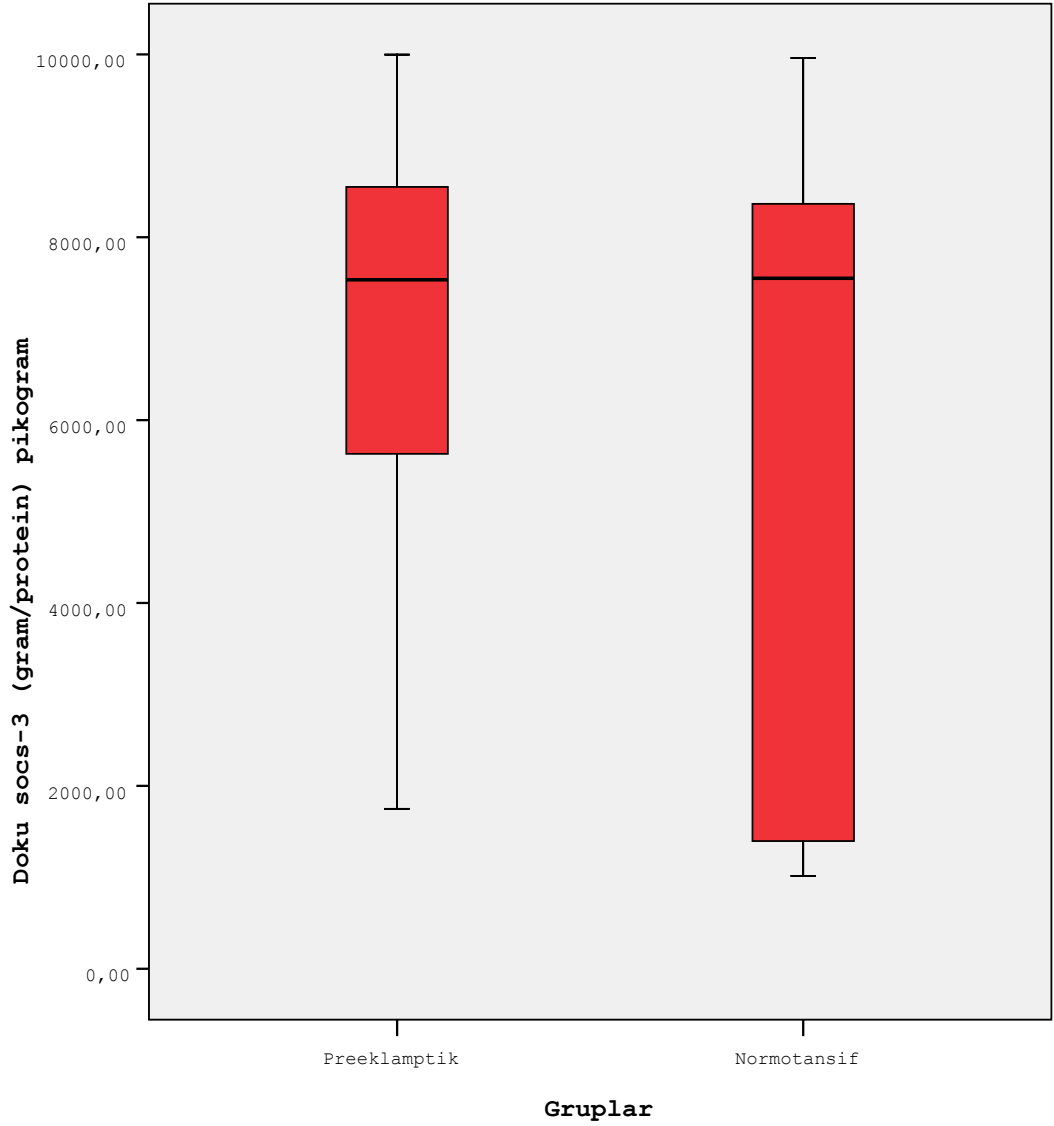
∴ Önemli Değil *: P<0.01

Kontrol ve hasta grubuna ait plasental dokuda MFG-E8 ve SOCS-3 değerleri analiz edildiğinde, MFG-E8 değerinde anlamlı bir farklılık görüldü (p<0.01) Bu anlamlı farklılık dikkate alındığında, hasta gruptaki gebelerin MFG-E8 düzeylerinin kontrol grubundaki gebelerden elde edilen MFG-E8 değerinden daha düşük olduğu görülmüştür. SOCS-3 düzeylerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).



Şekil 4. Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde doku MFG-E8 konsantrasyonunun dağılımı

Grafikte de görüldüğü üzere preeklampitik gruptaki MFG-E8 doku düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; preeklampitik grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur (Şekil 4).



Şekil 5. Preeklamptik ve sağlıklı gebelerde doku SOCS-3 konsantrasyonunun dağılımı

Preeklamptik ve kontrol grubuna ait SOCS-3 doku düzeyleri grafikte de incelendiğinde, görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 5).

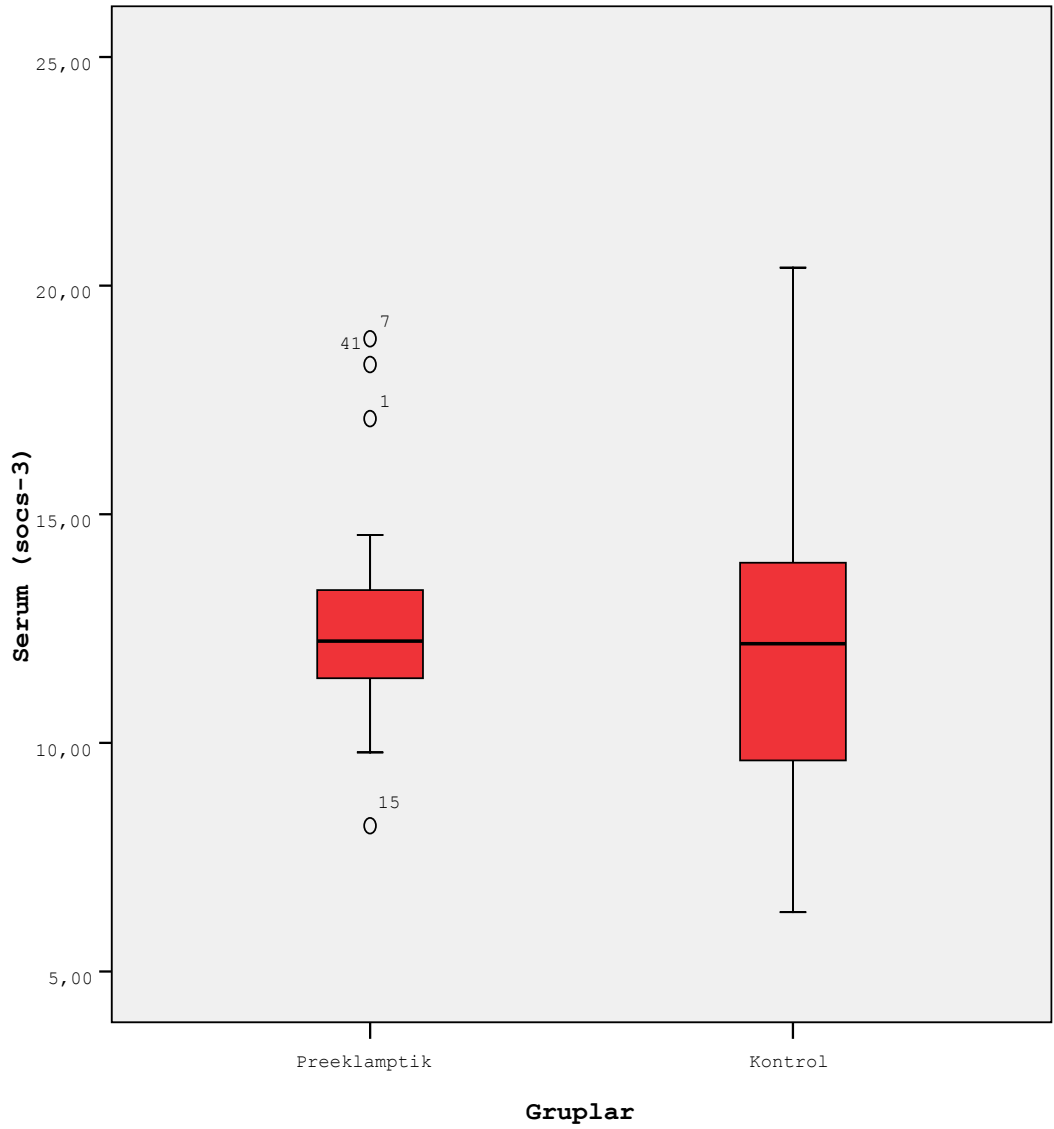
Tablo 6. Serum Sonuçları

Parametre	Kontrol		Hasta		P
	\bar{X}	\bar{S}_x	\bar{X}	\bar{S}_x	
MFG-E8	2.845 ± 0.024		3.623±0.348		-
SOCS-3	11.89 ± 0.53		12.59±0.39		-
OPG	266.59±19.94		386.10±35.32		*

-: Önemli Değil *: P<0.01

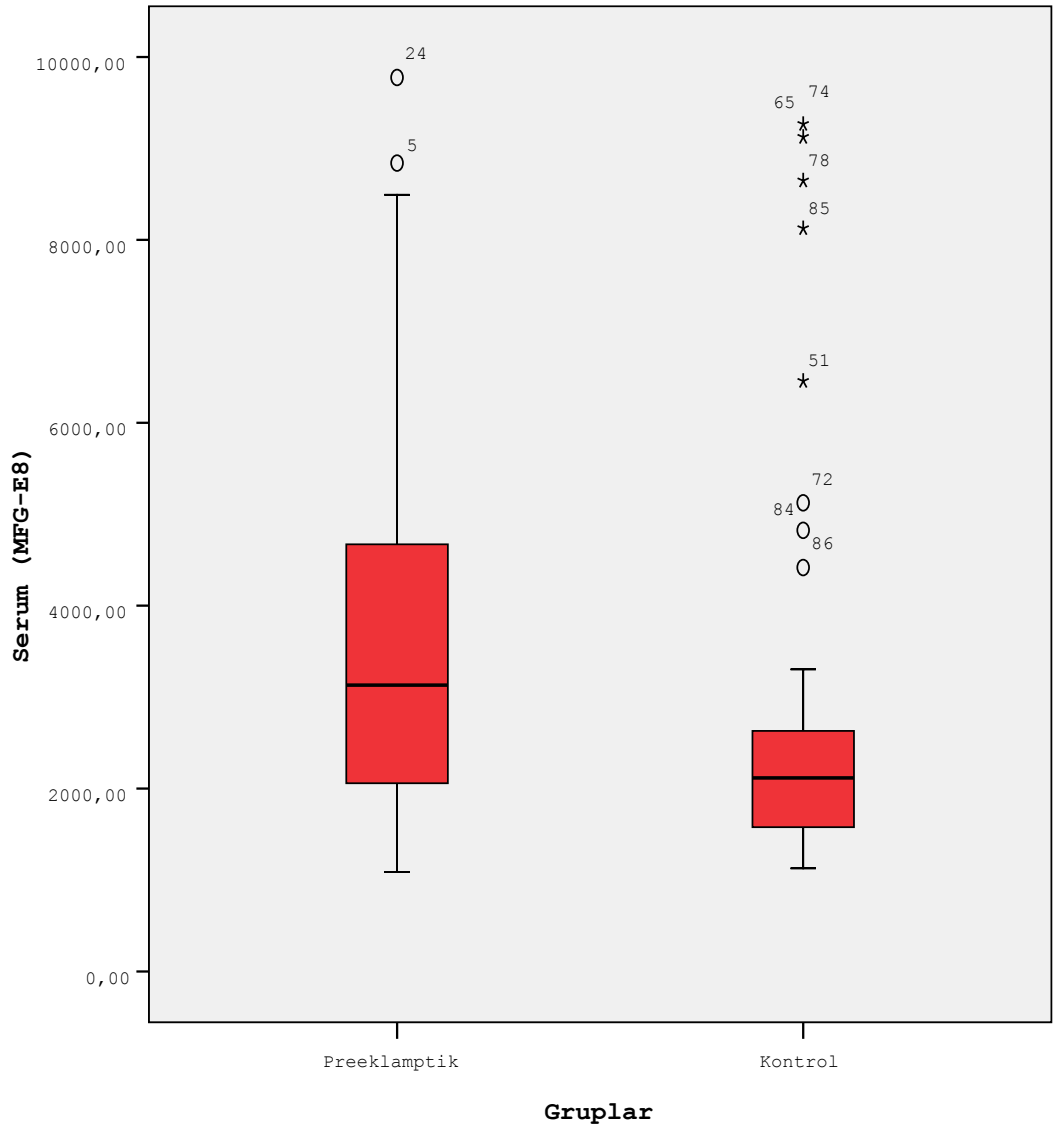
Kontrol ve hasta grubuna ait MFG-E8, SOCS-3 ve OPG düzeyleri kanda ölçüldüğünde, hasta grubunda OPG değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (p<0.01) (Tablo 6).

OPG, hasta grubunda ortalama ve standart değeri yükseltmiştir. SOCS-3 ve MFG-E8 açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



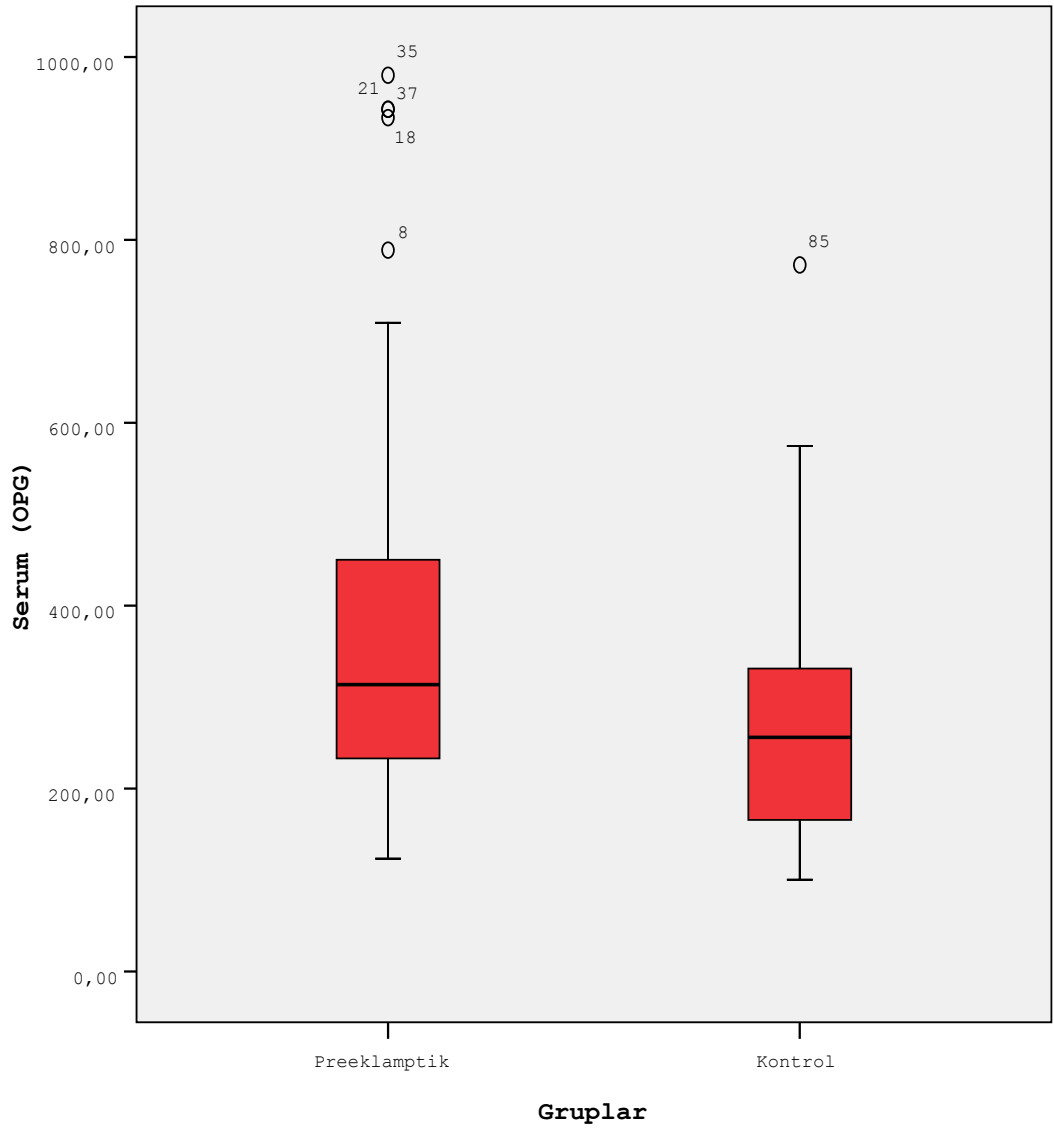
Şekil 6. Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde serum SOCS-3 konsantrasyonunun dağılımı

Serum SOCS-3 düzeyleri grafik üzerinde incelendiğinde; istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubu arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır (Şekil 6).



Şekil 7. Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde serum MFG-E8 konsantrasyonunun dağılımı

Hasta ve kontrol grubuna ait serum MFG-E8 düzeyleri istatistiksel açıdan analiz edildiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı görülmüştür (Şekil 7).



Şekil 8. Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde serum OPG konsantrasyonunun dağılımı

Hasta ve kontrol grubuna ait OPG serum düzeyleri grafik üzerinde incelendiğinde, hasta grubundaki OPG değerlerinin istatistiksel açıdan kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunduğu görülmüştür (Şekil 8).

6. TARTIŞMA

Preeklampsi; hem anne hem de çocuk için yüksek morbidite ile sonuçlanabilen proteinüri ve hipertansiyonla seyreden vasküler hasar ile karakterizedir. Altta yatan nedenin az gelişmiş plasenta olduğu ileri sürülmektedir (102). Plasenta fetüsün büyüme ve gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (103). Preeklampsi, plasenta aracılı sistemik bir hastalık olup dünya çapında tüm gebeliklerin %5-8'ini etkileyen, gebelik komplikasyonlarının en önemli nedenlerinden biri olan gebeliğe bağlı bir hastalıktır (104-106). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, ABD'de anne ölümlerinin en önemli altı nedenlerinden biri preeklampsidir ve son 20 yılda ABD'de preeklampsinin görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır (107).

Preeklampsi etiyolojisi üzerine birçok çalışma yapılmış fakat henüz kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Etiyolojide immünolojik faktörlerin de rol aldığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Türkiye'de Özkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IFN- γ ve TGF- β plazma düzeyleri 40 sağlıklı ve 40 preeklampitik gebede incelenmiş ve sağlıklı kontrollere nazaran preeklampitik gebelerde IFN- γ ve TGF- β değerleri önemli derecede yüksek bulunmuştur (108).

Mihu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, preeklampsi hastalığında maternal sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmişler ve TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerini incelemişlerdir. IL-6 düzeyleri normal sağlıklı ve preeklampitik grupta incelenmiş ve normotansif gebelerle preeklampitik gebeler karşılaştırıldığında; preeklampitik grupta IL-6 düzeylerinin 2-3 kat arttığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada TNF- α değerlerinin normal değerlere göre preeklampitik grupta 3 kat

arttığı görülmüştür. Ayrıca CRP düzeylerini incelemişler ve değerlerin preeklampitik grupta arttığını görmüşlerdir. Böylece bütün bulguları inceleyip preeklampside, normal gebelere göre yüksek derecede sistemik inflamatuvar yanıt olduğu görüşüne varmışlardır (109).

Vitoratos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada preeklampitik ve normotansif gebelerde doğum sonrası TNF- α , IL-6 maternal serum düzeyleri incelenmiştir. TNF- α ve IL-6 düzeyleri normotansif kontrol gebelerine göre preeklampitik grupta istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (110). Bu çalışma TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerle preeklampsisi şiddeti arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir. Nitekim IL-6, akut faz yanıtını uyaran, immün cevabı düzenleyen, B lenfosit farklılaşmasını IgG yapımı yönünde uyaran, B lenfosit farklılaşmasını IgG yapımı yönünde uyaran çok yönlü bir sitokindir.

Bu çalışma, anne ve bebek sağlığını önemli derecede etkileyen preeklampsisi hastalığının etiolojisinde rol alabileceği düşünülen MFG-E8, SOCS-3 ve OPG parametrelerinin etkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır. Bu parametrelerden MFG-E8, merkezi sinir sisteminde mikroglia dahil olmak üzere çeşitli makrofaj kökenli hücrelerde eksprese edilen bir fosfatidilserin reseptörüdür ve bu reseptör apoptotik hücre fagositozunda rol alan anahtar bir moleküldür (111). MFG-E8; yeni bir anti-enflamatuvar faktördür (112, 113). MFG-E8, T hücre aktivasyonunu baskılayan, $\alpha\beta$ 3/5 integrin reseptörü aracılığıyla apoptotik hücre fagositozunu arttıran, dendritik hücre aracılı alınımı ve nekrotik hücre tanınmasını engelleyen, $\alpha\beta$ 3 integrin bağımlı MAP kinaz aktivasyonu yoluyla nötrofil göçünü inhibe eden önemli bir glikoprotein olarak bildirilmiştir (114-119).

Otoimmün hastalıklar ve inflamasyonun bir sebebi olarak apoptotik hücrelerin yetersiz klirensi gösterilmektedir. Dolayısıyla bunu önlemek için de apoptotik hücrelerin MFG-E8 aracılı klirensinin önemli olduğu bildirilmiştir (120). Yapılan çalışmalarda MFG-E8 eksikliği, otoimmün diyabetin bir fare modelinde hastalıkların başlamasını hızlandırmıştır. (121). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göstermektedir ki MFG-E8, çeşitli hastalık koşulları altında apoptozisi ve inflamasyonu azaltmaktadır (122).

Bu haliyle MFG-E8'in proinflamatuvar prosesi ya da trofoblast devrindeki gerekli apoptotik hücre fagositozunu yönetmede etkin olabileceği düşünülmektedir. Bu özelliklerinden yola çıkarak bu çalışmada MFG-E8'in plasental dokuda yeterince bulunamaması ya da sağlıklı kontrollere nazaran daha az bulunması preeklampside görülen artmış inflamasyonun nedenlerinden biri olarak düşünülebilir. Bu bulgular; seçilen moleküllerin plasental yapının düzenlenmesi ve fonksiyonunda lokal bir etkiye sahip olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. Ancak serum değerlerinde bir fark olmaması da söz konusu proteinin (MFG-E8) sistemik etkisinin çok da önemli olmadığını düşündürmektedir.

Bilindiği gibi preeklampitik plasentada hipoksiye bağlı sinsityotrofoblastların apoptozisi veya nekrozisi görülmektedir. Bu da sonuçta hastalıkla ilgili maternal sendromlara yol açmaktadır. Dolayısıyla apoptotik hücre fagositozunda rol aldığı bilinen MFG-E8, preeklampitik gebeliğin seyrini tahmin etmede yararlı bir biomarker olabilir.

Preeklampitik plasentalarda trofoblast proliferasyonu kısmen azalmıştır. Hücre siklusunun düzenleyicisi olan syncytin-1'in azalmış düzeyleri ile ilgili

çalışmalar vardır. Yalnız trofoblast proliferasyonunun arttığını belirten yayınlar da vardır (123).

Genellikle preeklampside trofoblastlar yüksek proliferasyon gösterip fenotipik olgunlaşma yönünden zayıf kalırlar. Kısacası olgunlaşmamış trofoblastlar görülür. Trofoblast apoptozisi ve preeklampsideki önemi yaygın bir şekilde araştırılmıştır. Preeklampsili plasentalarda yüksek otofaji izlenmiştir. Sinsityotrofoblastların yaşam devri aynı epidermiste ve bağırsak epitelinde olduğu gibidir. Burada da büyüme faktörlerine, birtakım sitokinlere ve reseptör proteinlere ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalar bunların konsantrasyonlarında değişik düzeylerde yükselmeler saptamıştır (123).

SOCS-3, inflamatuvar yanıtların ve sitokin sinyallerinin süresini ve şiddetini düzenleyerek ve baskılayarak bağışıklık sistemine katkıda bulunan bir reseptördür (124).

SOCS proteinleri JAK (Janus kinase) veya sitokin reseptörlerine bağlanmaktadır. Bunlardan SOCS-1 ve SOCS-3 supresör, JAK'ın güçlü inhibitörleridir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki SOCS proteinleri immün dengenin hem fizyolojik bir anahtarı hem de patolojik düzenleyicisidir. Yoshimura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada STAT-3 (Signal Transducer and Activator of Transcription-3) aktivasyonunun, SOCS-3'ün aşırı ekspresyonu ile bastırıldığını saptamışlardır. Ayrıca SOCS-3, G-CSF reseptör sinyalinin negatif regülatörüdür, makrofaj polarizasyonunu düzenleyebilmektedir. SOCS proteinleri bu görevler dışında negatif feedback düzenleyicileri olarak inflamasyonda ve immün yanıtta önemli bir fonksiyon üstlenmektedirler (100).

SOCS-1 ve SOCS-3 enflamatuvar hastalıklarda, kanser dahil otoimmün hastalıklarda potansiyel bir terapötik hedefdir (100, 124).

Wang ve arkadaşları preeklampitik kadınlarda SOCS-3 ekspresyonunu araştırmışlar ve preeklampitik gebelerde damar endotelinde indirgenmiş SOCS-3 ekspresyonu bulgusuna ulaşmışlardır. Bu bulgu, preeklampitik gebelerde artmış inflamatuvar yanıt olduğu ve anti-inflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu görüşünü desteklemektedir (95).

Bu çalışmada preeklampsi hastalığının aşırı inflamasyondan kaynaklı bir hastalık olabilmesi düşüncesiyle yola çıkarak SOCS-3 düzeyleri incelendi fakat sağlıklı ve preeklampitik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

OPG ile ilgili yapılan çalışmalarda; OPG' nin preeklampsi ile ilişkili olabileceği görüşünden yola çıkarak OPG serum ve plasental doku düzeyleri incelendi. Preeklampitik grupta OPG serum düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu. Bu bulgular preeklampsinin vasküler bir hastalık olabileceğini göstermektedir (91).

Shen ve arkadaşları, plasentada OPG ekspresyonunu ve bunun preeklampsi ile ilişkisini araştırmışlardır ve yaptıkları çalışmada OPG'nin hem normal termde hem de preeklampitik plasental dokularda sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastların sitoplazmasında eksprese edildiğini göstermişlerdir. Ayrıca OPG ve mRNA ekspresyonunun normal gebelerle karşılaştırıldığında preeklampitik plasentalarda artmış olduğunu gözlemlemişlerdir (91).

Dorota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı gebeler ve preeklampitik gebelerde kemik döngüsü araştırılmıştır. Preeklampitik hastaların kemik döngüsü, sağlıklı kontrollere nazaran daha yüksek bulunmuştur (125).

SONUÇ: Bu çalışmada, preeklampsi etiyolojisinde henüz tam olarak açıklanmamış faktörler ve immünolojik etkileşimler dikkate alınarak plasental dokunun gerek gelişimi gerekse olgunlaşması süresince rol oynayabilecek yeni nesil inflamatuvar belirteçlerin rolü araştırılmak istendi. Bu amaçla; MFG-E8, OPG ve SOCS-3'ün hem preeklampitik hem de sağlıklı gebelerde doku ve serumdaki düzeyleri eş zamanlı olarak ölçüldü. Böylece söz konusu hastalığın periferdeki yansımalarının, preeklampside çok önemli role sahip plasental dokuyla ilişkisi irdelendi. Literatürde normotansif ve preeklampitik gebelerde serum OPG ve SOCS-3 düzeylerini ölçen çalışmalar görüldü fakat bu parametrelerin hem doku hem de serumda eş zamanlı olarak çalışıldığına rastlanmadı. Ayrıca MFG-E8 düzeylerini ölçen çalışmalara da hiç rastlanmadı.

Bu çalışma sonucunda; preeklampitik grupta OPG düzeyleri sağlıklı gruba kıyasla yüksek bulundu ve serum OPG düzeylerinde kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (kontrol gebelerinde ortalama serum OPG düzeyi 266.59 ± 19.94 pg/ml, hasta grup ortalama serum OPG düzeyi 386.10 ± 35.32 pg/ml) (tablo 6). Bu bulgu, Shen ve arkadaşlarının hücrese düzeyde OPG varlığını gösterdikleri çalışmalarına paraleldir (91) ve preeklampitik hastalarda ya plasental damarlanmada bir sorun olduğunu ya da aşırı inflamasyonun preeklampsiye neden olduğunu düşündürmektedir. MFG-E8'in serumdaki düzeylerine bakıldığında, preeklampitik grupta yüksek olduğu ancak

gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (kontrol gebelerinde ortalama serum MFG-E8 düzeyi 2.845 ± 0.024 ng/ml, hasta grupta ortalama serum MFG-E8 düzeyi 3.623 ± 0.348 ng/ml) (Tablo 6). Serum SOCS-3 düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (kontrol gebelerinde ortalama serum SOCS-3 düzeyi 11.89 ± 0.53 pg/ml, hasta serum SOCS-3 düzeyi 12.59 ± 0.39 pg/ml) (Tablo 6).

Doku sonuçları açısından; doku MFG-E8 düzeylerinde hasta grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ve hasta grupta doku MFG-E8 düzeylerinin kontrol gruba oranla daha düşük olduğu görüldü (kontrol gebelerinde doku ortalama MFG-E8 düzeyi 387.6 ± 2.306 ng/ml, hasta doku ortalama MFG-E8 düzeyi 2907.4 ± 0.881 ng/ml) (tablo 5). Doku SOCS-3 düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dokudaki azalmış MFG-E8 ekspresyonu; preeklampitik gebelerde anti-inflamatuvar aktivitenin azalmış olduğunu, dokudaki inflamatuvar cevabın yetersiz kaldığını bunun da plasental dokudaki villus gelişimini olumsuz yönde etkileyerek preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca apoptotik hücre fagositozunda rol aldığı bilinen MFG-E8'in, bu çalışmada kontrol grubuna oranla hasta grupta düşük düzeyde bulunması; preeklampsi tablosundaki inflamasyonun bir sebebi olarak düşünülebilir. Hatta bu bulgu, inflamasyonu önlemede apoptotik hücrelerin klirensinin yeterli olmadığı görüşünü desteklemektedir. Dolayısıyla bu bulgular sonucunda, gebelerde preeklampsi tablosunun tahmininde MFG-E8 ve OPG'nin yararlı bir belirteç olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Kireççi HB. Ağır Preeklampside Plazma Homosisteinin Yeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2005.
2. Jadli A, Sharma N, Damania K, et al. Promising prognostic markers of Preeclampsia: New avenues in waiting . *Thromb Res* 2015 May 20. Pii: S0049-3848 (15) 00238-8. Doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.011[Epub ahead of print].
3. Karthikeyan VJ, Lip GY, Lane DA, Blann AD. Angiogenin and apoptosis in hypertension in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2011; 1(3-4): 191-6.
4. Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, et al. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin Chim Acta* 2015; 447: 34-38.
5. Borghi C, Immordino V. L20. Differences in the hemodynamic profile between preeclampsia and other forms of hypertension in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2011; 1(3-4): 250.
6. He WY, Chen GJ, Lai X, et al. Expression levels of urotensin II are associated with endoplasmic reticulum stress in patients with severe preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2015 Apr 16. doi: 10.1038/jhh.2015.28.[Epub ahead of print]
7. Foo L, Tay J, Lees CC, Mc Enery CM, Wilkinson IB. Hypertension in pregnancy: natural history and treatment options. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(5): 36.
8. Ökten F, Şen S. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar, Pre-eklampsia Eklampsia ve HELLP Sendromu'nda Obstetrik Anestezi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; Cilt 55, Say 1: 73-84.
9. Driul L, Damante G, D'Elia A, et al. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88(3): 265-70.
10. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 159-67.
11. Gezginç K, Yazıcı F, Sayal HB. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2013; 11(Ek 2/ Kadın Hastalıkları ve Doğum): 1-9.
12. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8):767-73.
13. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97(2): 261-7.
14. Önder MR, Nalbantgil İ. Yeni kılavuzlara göre hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırması. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology* 2000;13(5):327-8.
15. Pehlivanoğlu S, Şahin T. Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005; 1(33): 16-25.

16. Shopen N, Schiff E, Koren-Morag N, Grossman E. Factors That Predict the Development of Hypertension in Women With Pregnancy-Induced Hypertension. *Am J Hypertens* 2015; May 26. pii: hpv073. [Epub ahead of print]
17. Pranita, Kumar A, Shahi S, Choudhary D. Posterior reversible encephalopathy syndrome presenting as quadripareisis in pregnancy induced hypertension. *J Clin Diagn Res* 2015;9(4):OD08-9.
18. Çamlı Dr. Lütfi. “Gebelik ve Hipertansiyonda Pratik Yaklaşım”. <http://www.tjodizmir.org.tr/uploads/slaytlar/633740276617650000.pdf>
19. Dr. Güler O. Preeklampsinin Şiddetini ve Perinatal Sonuçlara Etkisini Öngörmeye Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, 2005.
20. [No authors listed]. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1):S1-S22.
21. Dr. Hatipoğlu F. 11-14. Hafta Taramasında Serum Soluble CD40 Ligand Konsantrasyonu Ölçülmesinin Preeklampsi Öngörüsündeki Yeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
22. Kırkpantur A, Aylı MD. Gebelikte Kronik Hipertansiyon ve Gestasyonel Hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics* 2009; 2(1): 63-6.
23. Turgut A. “Hellp Sendromu ve Ağır Preeklampsi Olgularında Maternal ve Fetal Sonuçların Karşılaştırılması”. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008.
24. Güngör S. “Preeklampsi Etiyoloji ve Sınıflandırmada Yeni Gelişmeler”. Maternal- Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği. IX. Ulusal Kongresi 24-27 Eylül 2014
25. Tulmaç ÖB. Gebelikte Hipertansif Bozukluklar; Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyoloji. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 14(2).
26. Prochazkova J, Slavik L, Ulehlova J, Prochazkova M. The rol of tissue factor in normal pregnancy and in the development of preeclampsia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158:XX
27. Karataş A, Özlü T, Dönmez ME. İkinci Evlilikte Görülen Şiddetli Preeklampsi. *Abant Medical Journal* 2014;3(2):198-199 doi: 10.5505/abantmedj.2014.05924
28. Bildirici İ. Preeklampsi: Eski Hastalığa Yeni Bakış. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics* 2012;5(4):108-14
29. Artunç B. Preeklampsi Etiyolojisinde Paternal Etki. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2009.
30. Kireççi A. Ağır Preeklampsi ve Trombofili İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2005.
31. Madazlı R. “Preeklampsi”. <http://www.tjodistanbul.org/egitim/istanbul-kliniklerinden/preeklampsi>. 20.01.2013.

32. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1): CD002252.
33. Zhao S, Gu Y, Dong Q, Fan R, Wang Y. Altered interleukin-6 receptor, IL-6R and gp130, production and expression and decreased SOCS-3 expression in placentas from women with pre-eclampsia. *Placenta* 2008;29(12):1024-8.
34. Thomsen LC, McCarthy N, Melton PE, et al. A Genetic Connection between Preeclampsia and Chronic Hypertension in Norwegian Families. *Pregnancy Hypertens.* 2015; 5(1):138-9. doi: 10.1016/j.preghy.2014.10.284.
35. Durgun Ozan Y, Ertuğrul M, Okumuş H. Preeclampsia: Tanılama, Değerlendirme ve Yönetim. *Cumhuriyet Nursing Journal* 2012; Cilt 1 Sayı 2.
36. Temizkan RY, Yapar Eyi EG, Aslan E, Çıkman S. Comparison of maternal serum homocystein, high sensitive c-reactive protein interleukin-6, homeostatic model assessment of insülin resistance in preeclampsia and low risk pregnancy. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology* 2013; 10 (37): 1534-1541.
37. Özpak L. Preeklampsili ve normal gebelerde anjiyotensin II tip 2 reseptör geni A1675G ile interlökin 4 geni-590 (C>T) polimorfizmlerinin ve genotip dağılımlarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adana : Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
38. Mikhail MS, Anyaeqbunam A, Garfinkel D, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1):150-7.
39. Hartley JD, Ferguson BJ, Maffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(3):268-77. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.026.
40. Shah DA, Khalil RA. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol* 2015; 95(4):211-26.
41. Gezer C, Ekin A, Özeren M ve ark. Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri. *Perinatoloji Dergisi* 2014;22(3):128-132.
42. Ünlü BS, Acay A, Köken GG ve ark. The role of mean platelet volume in preeclampsia. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 2014; 21(3):181-5.
43. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(7):576-82. doi: 10.1080/01443610903061751.
44. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanlı S ve ark. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7:70. doi: 10.1186/1477-7827-7-70.
45. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology(Bethesda)* 2009; 24:147-58. doi:10.1152/physiol.00043.2008.

46. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF ve ark. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54(3):196-202.
47. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 159-67.
48. Hibbard JU, Shraff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24(6):580-7.
49. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 2008; 78(1):93-100.
50. Ersü R. 11-14 Hafta Taramasında Uterin Arter ve Ductus Venosus Doppler Ölçümlerinin Preeklampsi Öngörüsündeki Yeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
51. "İki canlı arasındaki hayat köprüsü". <http://www.baktabul.net/biyoloji/161210>.
52. İzgi M, Sur E. Maternal Tolerans. *Veteriner Bilimleri Dergisi* 2009; 4(2):123-132.
53. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002; 9(3): 147-60.
54. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(1):39-66.
55. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997; 277(5332):1669-72.
56. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107(4): 514-8.
57. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I. The pattern of interstitial trophoblastik invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* 1981; 2(4): 303-16.
58. Isaka K, Usuda S, Ito H, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta* 2003; 24(1): 53-64.
59. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, et al. A network map of Interleukin-10 signaling pathway. *J Cell Commun Signal* 2015 Aug 8.[Epub ahead of print].
60. Svensson J, Jenmalm MC, Matussek A, et al. Macrophages at the fetal-maternal interface express markers of alternative activation and are induced by M-CSF and IL-10. *J Immunol* 2011; 187(7):3671-82.doi: 10.4049/jimmunol.1100130.
61. "İnterleukin-10". http://www.en.wikipedia.org/wiki/Interleukin_10.
62. Redman CW. Preeclampsia: a multi-stres disorder. *Rev Med Interne* 2011; 32 Suppl 1:S41-4.doi: 10.1016/j.revmed.2011.03.331.
63. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. "Sitokinler". https://personel.omu.edu.tr/docs/ders_dokumanlari/1329_70622_305.pdf

64. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders. *Obstet Gynecol* 2005; 106:162-72.
65. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of immune system in preeclampsia. *Mol Aspect Med* 2007; 28:192-209.
66. Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54:30-37.
67. Madazlı R, Benian A, Ilvan S, Calay Z. Placental apoptosis and adhesion molecules expression in the placenta and the maternal placental bed of pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2006; 26: 5-10.
68. Samur G. The importance of nutrition in prevention and treatment of preeclampsia: review. *Türkiye Klinikleri Journal Gynecol Obstetric* 2009; 19(2): 88-97.
69. Rumbold A, Crowther CA, Duley L, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004227.doi: 10.1002/14651858.
70. Qudejans CB, Van Dijk M, Oosterkamp M, et al. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007; 120(5): 607-612.
71. Austgulen R, Lien E, Liabakk NB, Jacobsen G, Arntzen KJ. Increased levels of cytokines and cytokine activity modifiers in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 57: 149-155.
72. Chen Q, Stone PR, Mc Cowan LM, Chamley LW. Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation. *Hypertension* 2005; 47:116-121.
73. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC, Saftlas A. Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia—a statement after twelve years of workshops. *J Reprod Immunol* 2011; 89(2): 104-117.
74. Kılıçturgay K, İmmünoloji, Nobel yayıncılık, İstanbul 2003; 411-418.
75. Sakallı M. Embriyonal Dönemde İstemli Gebelik Terminasyonu ve Spontan Abortus Yapmış Hastalarda İmmunoglobulin Dağılımının İmmünohistokimyasal Yöntemle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005.
76. Öktem Ö, Urman B , Kotiloğlu E, Şan T, Kavak ZN. Preeklampside plasental apoptozis. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology* 2013; 10: 125- 31.
77. Doğan E. Preeklampitik Gebelerde Prepartum Dönemde Maternal Serum Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 ve Fibronektin Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2009.
78. Nagamatsu T, Schust DJ. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci.* 2010; 17(3):209-18. doi: 10.1177/1933719109349962.
79. Guenther S, Vrekoussis T, Heublein S, et al. Decidual macrophages are significantly increased in spontaneous miscarriages and over-express FasL: a potential role for macrophages in trophoblast apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2012; 13(7): 9069-80. doi: 10.3390/ijms 13079069.

80. Svensson J, Jenmalm MC, Matussek A, et al. Macrophages at the fetal-maternal interface express markers of alternative activation and are induced by M-CSF and IL-10. *J Immunol.* 2011; 187(7):3671-82. doi: 10.4049/jimmunol.1100130.
81. İlhan F. Gebelik İmmünolojisi. 22.Ulusal İmmünoloji Kongresi Bildiriler Kitabı 2013; Sf.74-76.
82. “Plasental Fetal Ünite”.
<https://www.facebook.com/tipnotlari/posts/380091148776599>. 17.04.2013.
83. Kaneko Y, Lecce L, Day ML, Murphy CR. $\beta(1)$ ve $\beta(3)$ integrin is later localised to the apical plasma membrane of rat uterine luminal epithelial cells at the time of implantation. *Reprod Fertil Dev* 2011; 23(3):481-95. doi: 10.1071/RD10211.
84. Aisemberg J, Vercelli CA, Bariani MV, et al. Progesterone is essential for protecting against LPS-induced pregnancy loss. LIF as a potential mediator of the anti-inflammatory effect of progesterone. *Plos One.* 2013; 8(2):e56161. doi: 10.1371/journal.pone.0056161.
85. Xiong T, Zhao Y, Hu D, et al. Administration of calcitonin promotes blastocyst implantation in mice by up-regulating integrin $\beta 3$ expression in endometrial epithelial cells. *Hum Reprod* 2012; 27(12):3540-51. doi: 10.1093/humrep/des330.
86. Li BZ, Zhang HY, Pan HF, Ye DQ. Identification of MFG-E8 as a novel therapeutic target for diseases. *Expert opin Ther Targets* 2013; 17(11):1275-85. doi: 10.1517/14728222.2013.829455
87. Bocca SM, Anderson S, Amaker B, et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8); a novel protein in the mammalian endometrium with putative roles in implantation and placentation. *Placenta* 2012; 33(10):795-802. doi: 10.1016/j.placenta.2012.06.015.
88. D’ Haese JG, Demir IE, Kehl T, et al. The impact of MFG-E8 in chronic pancreatitis: potential for future immunotherapy? *BMC Gastroenterology* 2013; 13:14. doi: 10.1186/1471-230X-13-14.
89. Lauber K, Keppeler H, Munoz LE, et al. Milk Fat globule –EGF factor 8 mediates the enhancement of apoptotic cell clearance by glucocorticoids. *Cell Death and Differentiation* 2013; 20(9):1230-40. doi: 10.1038/cdd.2013.82
90. Liu Y, Yang X, Guo C, et al. Essential role of MFG-E8 for phagocytic properties of microglial cells. *PLOS One* 2013; 8(2):e55754. doi: 10.1371/journal.pone.0055754.
91. Shen P, Gong Y, Wang T, et al. Expression of osteoprotegerin in placenta and its association with preeclampsia. *PLOS One* 2012; 7(8):e44340. doi: 10.1371/journal.pone.0044340.
92. Akinci B, Celtik A, Yuksel F, et al. Increased osteoprotegerin levels in women with previous gestational diabetes developing metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 91(1):26-31. doi: 10.1016/j.diabres.2010.09.028.
93. Vitoratos N, Lambrinouadaki I, Rizos D, et al. Maternal circulating osteoprotegerin and soluble RANKL in pre-eclamptic women. *Eur J obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 154(2):141-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.10.009.

94. Dong Q, Fan R, Zhao S, Wang Y. Over-expression of SOCS-3 gene promotes IL-10 production by JEG-3 trophoblast cells. *Placenta* 2009; 30(1):11-4. doi: 10.1016/j.placenta.2008.10.008.
95. Wang Y, Lewis DF, Gu Y, Zhao S, Groome LJ. Elevated maternal soluble Gp130 and IL-6 levels and reduced Gp130 and SOCS-3 expressions in women complicated with preeclampsia. *Hypertension* 2011; 57(2):336-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163360.
96. Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochemical Society Transactions* 2011; 39(6):1619-27. doi: 10.1042/BST20110672.
97. Fu X, Ren L, Chen J, et al. Characterization of the roles of suppressor of cytokine signaling-3 in prostate cancer development and progression. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015;11(2):106-13. doi: 10.1111/ajco.12357.
98. Collins AS, Ahmed S, Napoletano S, et al. Hepatitis C virus (HCV)-induced suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 regulates proinflammatory TNF- α responses. *J Leukoc Biol.* 2014;96(2):255-63. doi: 10.1189/jlb.2A1211-608RRRR.
99. Lin N, Yao XG, Li NF. Research advances in suppressor of cytokine signaling 3. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2012; 34(2):178-82. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.02.015.
100. Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, Hanada T, Yasukawa H. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2012; 12(3):20. doi: 10.3389/fimmu.2012.00020.
101. Wilson HM. SOCS Proteins in Macrophage Polarization and Function. *Front Immunol.* 2014; 28(5):357. doi: 10.3389/fimmu.2014.00357.
102. Post Uiterweer ED, Veerbeek JH, Franx A. [Pre-eclampsia]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2015; 122(2):79-83. doi: 10.5177/ntvt.2015.02.14162.
103. Akriti SS, Deepali PS, Sadhana RJ. Regional changes of placental vascularization in preeclampsia: A review. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* 2015; 8: 619-925.
104. Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, et al. [Oxidative stress and preeclampsia: A review]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015; 43(11):751-6. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.011.
105. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia - from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life.* 2015;8 Spec Issue:62-5.
106. Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2015 Sep 2. pii: S0140-6736(15)00070-7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7. [Epub ahead of print]
107. Shih T, Peneva D, Xu X, et al. The Rising Burden of Preeclampsia in the United States Impacts Both Maternal and Child Health. *Am J Perinatol* 2015 Oct 19. [Epub ahead of print].
108. Ozkan ZS, Simsek M, Ilhan F. Plasma IL-17, IL-35, interferon- γ , SOCS3 and TGF- β levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(15):1513-7. doi: 10.3109/14767058.2013.861415.

109. Mihiu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(2):160-6. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.006.
110. Vitoratos N, Economou E, Iavazzo C, Panoulis K, Creatsas G. Maternal serum levels of TNF-alpha and IL- 6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Mediators Inflamm* 2010;2010:908649. doi: 10.1155/2010/908649.
111. Li E, Noda M, Doi Y, et al. The neuroprotective effects of milk fat globule-EGF factor 8 against oligomeric amyloid β toxicity. *J Neuroinflammation* 2012; 28(9):148. doi: 10.1186/1742-2094-9-148.
112. Dai W, Li Y, Lv YN, Wei CD, Zheng HY. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Atherosclerosis* 2014; 233(2):661-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.013.
113. Albus E, Sinnigen K, Winzer M, et al. Milk Fat Globule-Epidermal Growth Factor 8 (MFG-E8) Is a Novel Anti-Inflammatory Factor in Rheumatoid Arthritis in Mice and Humans. *J Bone Miner Res* 2015 Sep 22. doi: 10.1002/jbmr.2721. [Epub ahead of print]
114. .Baghdadi M, Chiba S, Yamashina T, Yoshiyama H, Jinushi M. MFG-E8 regulates the immunogenic potential of dendritic cells primed with necrotic cell-mediated inflammatory signals. *PLoS One* 2012;7(6):e39607. doi: 10.1371/journal.pone.0039607. Epub 2012 Jun 25.
115. Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, et al. MFG-E8 expression for progression of oral squamous cell carcinoma and for self-clearance of apoptotic cells. *Lab Invest* 2014; 94(11):1260-72. doi: 10.1038/labinvest.2014.108. Epub 2014 Sep 29.
116. Aziz M, Yang WL, Corbo LM, et al. MFG-E8 inhibits neutrophil migration through $\alpha v \beta 3$ -integrin-dependent MAP kinase activation. *Int J Mol Med* 2015;36(1):18-28. doi: 10.3892/ijmm.2015.2196. Epub 2015.
117. Miksa M, Amin D, Wu R, Ravikumar TS, Wang P. Fractalkine-induced MFG-E8 leads to enhanced apoptotic cell clearance by macrophages. *Mol Med* 2007; 13(11-12):553-60.
118. Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, et al. Aberrant splicing of the milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol* 2010; 40(6):1778-85. doi: 10.1002/eji.200940096.
119. Tan Y, AlKhamees B, Jia D, et al. MFG-E8 Is Critical for Embryonic Stem Cell-Mediated T Cell Immunomodulation. *Stem Cell Reports* 2015;10;5(5):741-52. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.09.005. Epub 2015 Oct 8.
120. Hanayama R, Miyasaka K, Nakaya M, Nagata S. MFG-E8-dependent clearance of apoptotic cells, and autoimmunity caused by its failure. *Curr Dir Autoimmun* 2006; 9:162-72.
121. Peng Y, Elkon KB. Autoimmunity in MFG-E8-deficient mice is associated with altered trafficking and enhanced cross-presentation of apoptotic cell antigens. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2221-41. doi: 10.1172/JCI43254. Epub 2011 May 2.

122. Wu R , Dong W, Wang Z, et al. Enhancing apoptotic cell clearance mitigates bacterial translocation and promotes tissue repair after gut ischemia-reperfusion injury. *Int J Mol Med*. 2012; 30(3):593-8. doi: 10.3892/ijmm.2012.1044. Epub 2012 Jun 26.
123. Wang X, Bu HF, Liu SX, De Plaen IG, Tan XD. Molecular Mechanisms Underlying the Regulation of the MFG-E8 Gene Promoter Activity in Physiological and Inflammatory Conditions. *J Cell Biochem* 2015; 116(9):1867-79. doi: 10.1002/jcb.25142.
124. Yu CR, Kim SH, Mahdi RM, Egwuagu CE. SOCS3 deletion in T lymphocytes suppresses development of chronic ocular inflammation via upregulation of CTLA-4 and expansion of regulatory T cells. *J Immunol* 2013; 191(10):5036-43. doi: 10.4049/jimmunol.1301132. Epub 2013 Oct 7.
125. Dorota DK, Bogdan KG, Mieczyslaw G, Bozena LG, Jan O. The concentrations of markers of bone turnover in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012;31(1):166-76. doi: 10.3109/10641955.2010.484084. Epub 2010 Sep 7.

ÖZGEÇMİŞ

28.03.1987 yılında Elazığ-Sivrice’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ’da tamamladım. 2006 yılında Anadolu Üniversitesi Kamu Yönetimi Bölümüne başladım, 2008 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım ve iki bölümü birlikte okumaya devam ettim. 2010 yılında Anadolu Üniversitesi Kamu Yönetimi Bölümünden mezun oldum. 2012 yılında da Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldum. Mezun olduktan sonra aynı yıl içinde Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Anabilim Dalı programında yüksek lisans eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.