



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

**PREEKLAMPSİDE GALECTİN -1 SEVİYESİ
VE
PREEKLAMPSİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SERAP POLAT

SAMSUN-2016



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

**PREEKLAMPSİDE GALECTİN -1 SEVİYESİ
VE
PREEKLAMPSİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.Serap POLAT

TEZ DANISMANI
DOÇ.DR. Handan ÇELİK

SAMSUN-2016

TEŞEKKÜR

Kadın Doğum eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen, eğitimime katkıları bulunan tüm hocalarıma, tezimi hazırlarken bana karşı ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Handan Çelik'e, biyokimyasal incelemelerdeki katkısından dolayı sayın Doç. Dr. Bahattin Avcı' ya katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca, asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamındaki desteklerinden dolayı tüm sağlık personeline paylaştığımız bu güzel ortam için teşekkür ederim. Son olarak hayatımda her zaman her konuda yanımda olduğunu hissettiren, sevgi ve desteğini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistan Dr. Serap POLAT

ÖZET

Giriş ve Amaç: Galectin-1 beta galaktosid-bağlayıcı ailesine ait bir proteindir. Galectin -1 in preeklampsi etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, preeklampitik gebeler ve sağlıklı gebeler arasındaki serum Galectin -1 düzeylerini karşılaştırmak ve preeklampsi erken tanısında biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışma On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayıyla gerçekleştirildi. Mayıs 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 34-41 gebelik haftaları arasında, 24 şiddetli preeklampitik, 16 hafif preeklampitik ve 40 sağlıklı gebe çalışmaya dâhil edildi. Gruplar demografik değişkenler olan yaş, kan basıncı, gestasyonel hafta, fetal doğum ağırlığı, laboratuvar parametreleri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum galectin-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Serum galectin-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Serum galectin-1 düzeyleri normotansif kontrol grubunda 492 (260 - 1176) pg/ml, hafif preeklampsi grubunda 381 (221 - 1132) pg/ml ve şiddetli preeklampsi grubunda 735 (259 - 1276) pg/ml olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş ve gebelik haftası açısından anlamlı fark yoktu. Korelasyon analizi sonucunda serum galectin-1 düzeyi ile maternal yaş, kan basıncı, gestasyonel hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Analiz sonucunda kontrol grubu ve preeklampitik gruplar arasında galectin-1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda maternal serum galectin-1 değerleri ile preeklampsi arasında ilişki gösterilememiştir, preeklampitik olguların tanınmasında belirteç olarak yararlı bir biyomarker olarak gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, galectin-1

ABSTRACT

Objective: The galectins are a family of beta-galactoside-binding proteins. It is thought that galectin-1 may play a role in the etiology of preeclampsia (PE). The aim of this study is to compare serum galectin-1 levels between preeclamptic and healthy pregnancies and assess whether serum galectin-1 levels can be used as a biomarker at diagnosis of preeclampsia.

Study Design: This prospective study was approved by the Clinic Investigations Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University. Women at 34-41 weeks gestational age, who had admitted to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty between 1 May 2015 and 1 January 2016, 23 severe preeclamptic, 17 mild preeclamptic and 40 uncomplicated pregnancies were included in this study. Demographic characteristics such as maternal age, gestational age, blood pressure, fetal birth weight, laboratory parameters, body mass index (BMI) and serum galectin-1 levels were compared between the groups. Serum galectin-1 levels were compared between the preeclamptic and uncomplicated pregnancies. Galectin-1 concentrations were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Median serum galectin-1 level was 492 (260 - 1176) pg/ml in the healthy group, 381 (221 - 1132) pg/ml in the mild preeclampsia group and 735 (259 - 1276) pg/ml in the severe preeclampsia group. There is no difference between the groups regarding maternal age and week of gestation. According to correlation analysis, there is no difference between the level of serum galectin-1 and maternal age, blood pressure, or the weeks of gestation. The plasma concentrations of serum galectin-1 were significantly higher in the patients with severe preeclampsia than in the mild preeclampsia groups. Serum galectin-1 levels were not significantly different between women with preeclamptic pregnancy and the control group pregnancy.

Conclusion: In our study, there is no relationship between serum galectin-1 and preeclampsia, and we found that serum galectin-1 levels cannot be used as a biomarker at diagnosis of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, galectin-1

SİMGELER VE KISALTMALAR

AT: Anjiotensin

CD105: Transforming büyüme faktörü-beta endoglin

CRP: C reaktif protein

CSF: Koloni uyarıcı faktör

DIC: Dissemine intravasküler koagulasyon

dNK: Desidual naturel killer

ET: Endotelin

Gal-1: Galektin-1

Gal-3: Galektin-3

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

HLA: Human leukosit antigen

ICAM-1: intraselüler adezyon molekülü

IFN: İnterferon

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

NK: Naturel killer

NO: Nitrik oksit

PAPP-A: Gebelik ile ilişkili protein-a

pb: Periferik blood

PG: Prostaglandin

PIGF: Plasental büyüme faktörü

sEng: soluble endoglin

sFlt1: Soluble fms-like tirozine kinase

TGF- β : Transforming growth faktör

Th: T helper

Th-1: Class1 T-helper

TNF- α : Tümör nekroz faktör

TX: Tromboksan

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

VEGFR-1(sFlt-1): Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü

TABLolar

- Tablo 1. Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsi olgularının zellikleri
- Tablo 2. Preeklampsi geliŒme riskini attrıran faktörler
- Tablo 3. Preeklampsi sendromunun geliŒimi için öngörü testleri
- Tablo 4. Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar
- Tablo 5. Preeklampsi grupları arasında tanımlayıcı özelliklerin karŒılaŒtırılması
- Tablo 6. Preeklampsi grupları arasında gebelik haftasının karŒılaŒtırılması
- Tablo 7. Preeklampsi ve kontrol grupları arasında tanımlayıcı özelliklerin karŒılaŒtırılması
- Tablo 8. Gruplar arasında kan sayımı parametrelerinin karŒılaŒtırılması
- Tablo 9. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karŒılaŒtırılması
- Tablo 10. Kontrol grubu, hafif ve Œiddetli preeklamptik gruplar arasında galectin-1 seviyelerinin karŒılaŒtırılması
- Tablo 11. Kontrol grubu, hafif ve ağır preeklamptik gruplar arasında galectin-1 seviyelerinin karŒılaŒtırılması
- Tablo 12. Galectin-1 düzeylerinin deėiŒik parametrelerle korelasyonlarının değerlendirilmesi

ŞEMALAR

- Şema-1: Preeklampsi sendromunun-iki evreli hastalık olduğunu gösteren şema
- Şema -2: Spiral arteriollerin invazyonu
- Şema-3: Spiral arteriollerde anormal remodelling
- Şema-4: Trofoblast diferansiasyonunda defekt
- Şema-5: Preeklampsi patogenezinde immunolojik faktörler
- Şema-6: Preeklampside vasküler endotelial aktivasyonu
- Şema-7: Preeklampside sistemik endotel disfonksiyonu
- Şema-8: Preeklampsi etyopatogenezinde Anjiotensinojen-2 duyarlılığında artış
- Şema-9: Preeklampsi sendromunun olası etyopatogenezi
- Şema-10: Galectin-1 in hücre membranı glikoproteinlerindeki karbonhidrat rezidüleri ile etkileşimi
- Şema-11: Galectin aile üyeleri ve galectin-glikan kafes oluşumu
- Şema-12: Galectin-1 in tümör progresyonuna katkısı
- Şema-13: Galectin-1 in fertilizasyon ve menstruasyon sırasındaki salınımı
- Şema-14: Galectin-1 in preeklampsi etyopatogenezinde önemi
- Şema 15: Preeklampsi grupları arasında BMI nin karşılaştırılması
- Şema 16: Preeklampsi ve kontrol grupları arasındaki sistolik kan basıncı karşılaştırılması
- Şema 17: Preeklampsi ve kontrol grupları arasındaki diastolik kan basıncı karşılaştırılması
- Şema 18: Preeklampsi grupları arasında galectin-1 seviyelerinin karşılaştırılması
- Şema 19: Preeklampsi ve kontrol grupları arasında galectin-1 seviyelerinin karşılaştırılması

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar	VII
ŞEMALAR	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Gebelikte hipertansiyon sınıflandırması	13
2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon	14
2.1.2. Kronik hipertansiyon	14
2.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperempoze preeklampsi	14
2.1.4. Preeklampsi-Eklampsi	15
2.2. Preeklampsi risk faktörleri	18
2.3. Preeklampsi insidansı	20
2.4. Etyopatogenez	20
2.4.1. Plasental gelişim	21
2.4.2. İmmünolojik faktörler	25
2.4.3. Genetik ve çevresel etmenler	27
2.4.4. Endotelyal faktörler	29
2.4.5. Maternal enflamatuvar cevapta artış ve sitokinler	32
2.5. Preeklampsinin öngörülmesi	34
2.6. Preeklampsinin komplikasyonları	38
2.7. Galectin-1	38
2.7.1. Galectin-1 in biyokimyasal yapısı ve etkileri	38
2.7.2. Normal ve preeklampitik gebelikte galectin-1	42
3. MATERYAL VE METOD	47
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	59
6. KAYNAKLAR	64

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, tüm gebeliklerin % 6-8'inde görülen, maternal ve perinatal, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Günümüzde anne ölümlerinin %10-15 oranında preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (1). Multifaktöriyel patogeneze ve birkaç farklı fenotipe sahip olan bu hastalığın etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu yüzden erken tanısı ve önlenmesinde halen başarı sağlanamamıştır (2).

Preeklampsi gebeliğe özgü bir hastalık olup eş zamanlı hipertansiyon ve proteinüri gelişimi ile karakterizedir. Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Geçen yüzyıl içinde yapılan birçok klinik, biyofizik ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte ve tedavisi sadece doğum olarak görülmektedir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur (3).

Preeklampsinin hangi nedenlerle ortaya çıktığı kesin olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da, birçok neden sorgulanmaktadır. Birincisi yetersiz trofoblastik invazyon veya plasantasyon sorunu, ikincisi ise yaygın endotelial hasardır (4). Yaygın endotelial hasarı da preeklampsi de maternal tablonun ortaya çıkmasına yol açar. Sitokinler bu iki basamakta da yer almaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin aşırı üretimi,yaygın endotelial disfonksiyon ile karakterize maternal bir sendrom olan preeklampsiyi başlatabilir (5). Desidua ile ilişkili vasküler değişiklikler myometrium iç tabakasında ortaya çıkar ve trofoblast invazyonunu takiben dönüşüm burada gerçekleşir. Erken gebelik döneminde plasental vaskülarite gelişimindeki anormallikler plasental perfüzyonda bozulma, hipoksi ve iskemi oluşturmakta ve buna bağlı olarak maternal dolaşımda antianjiogenik faktörlerin fazla artışı maternal sistemik endotelial fonksiyonu değiştirerek hipertansiyon ve hastalığın diğer bulgularının gözlenmesine yol açar. Ancak anormal plasental gelişim ve plasental disregülasyonda rol oynayan patojenik faktörler hala tam olarak bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalarda preeklampside immunregulator sistemin down regülasyona uğradığı, periferik kanda CD4,CD25,Treg hücrelerde azalma olduğunu (6-7), bunun sonucu olarak T ve NK hücrelerinden Tip1 sitokinlerin baskın hale geldiği gösterilmiştir (8-9). Artan Tip 1 sitokinler, diğer enflamatuvar mediatörler, proteazlar, serbest oksijen

radikalleri maternal endotelial hasarı ile karakterize preeklampsi sendromuna neden olmaktadır (10).

Galectin-1, beta galaktozid bağlayıcı protein ailesine ait bir proteindir. T hücreleri, B lenfositler, NK hücreleri ve makrofajlar ile birlikte immun sistemi eksprese etmektedir. İnsan embriyogenezinin ilk trimesteri sırasında Galectin-1, bağ dokusunda, düz ve çizgili kaslarda, deri, gonadlar, tiroid ve böbrekler gibi bazı epitelyal dokularda eksprese edilir(11-12). Uterusta ekspresyon endometriyumla sınırlıdır, endometriyumun geç sekretuar fazında ve desidual dokuda anlamlı olarak artar ve trofoblastik dokuda spesifik bir ekspresyon paterni gösterir.(12). Galectin-1, T hücrelerinin ölümünü tetikleyebilir ve T hücre kökenli proinflamatuvar sitokinler tarafından oluşturulan doku yıkımını önler(13). Galectin-1'in T hücrelerinde apoptozu uyararak, T hücre aktivasyonunu bloke ederek ve böylece proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu önleyerek T hücre efektör fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (14-15). Ayrıca Galectin ailesi üyelerinin hücre çoğalmasını düzenleyerek, hücre siklusunu kontrol ederek ve apoptozu inhibe ederek veya uyararak selüler homeostaza katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu proteinlerin hücre- hücre ve hücre-matriks etkileşimine, hücre proliferasyonuna ve angiogeneze aracılık ettiği bildirilmiştir.

Birçok çalışmada preeklampsi gebelerde proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda serum galectin-1 seviyeleri erken başlangıçlı hastalarda düşük kalmaya devam ettiği, geç başlangıçlı hastalarda belirgin olarak daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir (16).

Çalışmamızın amacı normal gebelikte ve preeklampside serum galectin-1 seviyelerini belirlemek, gerek hastalığın etyolojisinde gerekse patogenezin ilerlemesinde rol alabilecek bir marker olarak galectin-1 in preeklampsideki yerini belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

Preeklampsi; gebeliğe özgü endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden, tüm gebeliklerin %7-10' nu komplike eden, multisistemik bir bozukluktur (17). Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup maternal spiral arterlerin, endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği bilinmektedir. Bu yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplasental damarlara yeterince dönüşemezler. Endovasküler trofoblastların göçü gebeliğin erken döneminde meydana geldiğinden preeklampsinin klinik tablo oluşmadan çok önce başladığı bilinmektedir. Preeklampsi, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir spektrumu içerir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedenidir (18,19). Amerika Birleşik Devletleri'nde maternal ölümlerin %12'sinden sorumlu tutulmaktadır.

2.1. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması

Gebelikte hipertansiyon terimi, hafif kan basıncı (KB) yüksekliğinden, multiple organ yetmezliğine kadar değişen olguları içermektedir. Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir. 2000 yılında Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) Çalışma Grubu tarafından oluşturulan modelde gebeliği komplike eden dört tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır(20-21)

1. Gestasyonel hipertansiyon (geçici hipertansiyon veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon)
2. Kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (süperempoze preeklampsi)
4. Preeklampsi – Eklampsi

2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısı için 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olan,

proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Gestasyonel hipertansiyon, tüm doğumların %5-10'unda görülmektedir(22). Otuzuncu gebelik haftası öncesi gestasyonel hipertansiyon gelişen kadınların %50'sinde preeklampsi gelişmektedir (23). Belirgin proteinüri görülmeden önce eklampitik nöbetlerin %10 oranında gerçekleşebileceği bilinmektedir.

2.1.2. Kronik hipertansiyon

Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda 20.gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyondur. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmaktadır (24). Kronik hipertansiyon için risk faktörleri; multigravida, obezite, aile öyküsü, 30 yaş üzeri olma ve diğer organ patolojilerine sahip olmadır(25).

2.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperempoze preeklampsi)

Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için ve fetüs için tek başına hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif hastalıklar preeklampsi ve eklampsi gelişme riskini artırır. Kronik hipertansiyon zemininde tansiyon değerlerinin anormal düzeylere yükselmesi ile birlikte yeni başlayan proteinüri veya preeklampsinin diğer bulgularının (karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük trombosit sayımı ≤ 100.000) gözlenmesi ile tanı konulur. Sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmektedir (26). Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperempoze preeklampsi görülür. Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen gebelerde IUGG insidansı da artmıştır. (27).

2.1.4. Preeklampsi - Eklampsi

Preeklampsinin dinamik ve progresif bir süreç olması, hastanın durumunun sürekli ve yeniden değerlendirilmesi, tanı için zaman zaman tanı kriterlerine sıkı sıkıya bağlı kalma hatasına düşülmesi sonucunda preeklampsi tanı kriterleri, preeklampsinin klinik variabilitesine, multifaktöriyel patogeneze, multisistemik etkilerine ve prognostik

belirteçlerine uygun olarak daha geniş bir bakış açısıyla yeniden tanımlanmıştır. Yeni tanımlamada proteinüri artık preeklampsi tanısında şart değil, masif proteinüri şiddetli preeklampsiyi göstermiyor, hafif –şiddetli preeklampsi sınıflaması keskin sınırlarını kaybediyor.

Preeklampsi Tanı Kriterleri(28):

-- Normotansif bir gebede 20. gestasyon haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi veya 20. gestasyon haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması ve

- Yeni gelişen proteinüri varlığı

Proteinüri ≥ 300 mg/24 saatlik idrar örneği veya

protein (mg/dL)/kreatinin (mg/dL) oranı $\geq 0,3$ veya

kantitatif ölçüm uygun olmadığında dipstick yöntemi ile $\geq 1+$ protein saptanması-

20. gestasyon haftasından sonra proteinürinin eşlik etmediği hipertansiyonu olan hasta grubunda aşağıdaki klinik tabloların herhangi birinin bulunması:

-Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100.000/\mu\text{L}$)

-Progresif seyreden renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin düzeyinin $> 1,1$ mg/dL olması ya da serum kreatinin konsantrasyonunun renal hastalığın olmadığı durumlarda normalin iki katına çıkması)

-Karaciğer fonksiyon bozukluğu (karaciğer transaminaz değerlerinin normal konsantrasyonlarının iki katına çıkması)

- Pulmoner ödem

- Serebral ve görsel semptomlar

Şiddetli Preeklampsi tanı kriterleri:

160/110 mmHg veya 160/100 mmHg dan büyük olması ve en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi ve sistemik bulgulardan en az bir tanesi

Santral sinir sistemi disfonksiyonunu gösteren semptomlar:

-Işık çakması, skotom, kortikal körlük, retinal vasospazm

-Analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısı

- Değişmiş mental durum
- Hepatik anormallik: ilaç tedavisine yanıt vermeyen şiddetli sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı ve / veya serum transaminazların normalden iki kat veya üzerinde artışı
- Trombosit sayısı <100.000 / mikroliter
- Pulmoner ödem
- İlerleyen renal yetmezlik (serum kreatinin >1.1mg/dl veya daha önce mevcut bir renal hastalığın yokluğunda serum kreatinin normalin iki katına çıkması)

Eklampsi

Diğer nedenlere bağlanamayan, yeni başlayan, jeneralize, tonik-klonik konvülsiyonların olması veya koma tablosunun preeklampsiye eşlik ettiği klinik tablo eklampsi olarak tanımlanır. Maternal morbidite ve ölümlerle yakından ilişkili bir durumdur. Postpartum konvülsiyonların %50'si, doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar, ancak en geç postpartum 6. haftaya kadar oluşabilmektedir.(29)

Altta yatan patoloji ne kadar ağır ise klinik bulguların ortaya çıkış haftası da o kadar erken olur. Birçok kadında ilk bulgular 34 haftadan sonra ortaya çıkmaktadır (geç başlangıçlı preeklampsi) (30). Kadınların yaklaşık %10'unda hipertansiyon ve proteinüri 34 haftadan önce gelişirken (erken başlangıçlı preeklampsi) (31), %5'inde ise genellikle doğumun ilk 48 saatinde olmak üzere postpartum tanımlanır (postpartum preeklampsi). Gecikmiş postpartum preeklampsi ise hastalığın belirti ve semptomları, doğumu takiben 2 günden daha uzun fakat 6 haftadan daha az zamanda oluşunca kullanılan tanımdır .

Olayın patofizyolojisi dikkate alındığında, erken ve geç ortaya çıkan preeklampsi olgularının etyoloji açısından birbirinden farklıdır. Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi tablosu, plasental disfonksiyon sonucu ortaya çıkan tablodur, oysaki geç başlangıçlı preeklampside plasentasyon defekti görülmezken maternal immunintolerans suçlanmaktadır.

Preeklampsi hem anne hem de çocuk açısından hayatı tehdit eder, her ikisi için de mortalite ve morbidite yükselmiştir. Maternal komplikasyonlar, plasenta dekolmanı, DIC, pulmoner ödem, kardiyak patolojiler, serebral hemoraji, retina dekolmanı, hepatik rüptür, ilerleyen zamanlarda kronik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, renal patolojilerdir.(32-33-34).Plasental iskemi sonucu IUGG (intrauterin gelişme geriliği) görülmektedir. Bu olaylara bağlı olarak fetal dönemde ölü doğum, hipoksi, asidoz;

neonatal dönemde ise hipoglisemi, polistemi, aspirasyon, uzun vadede düşük IQ, davranış bozuklukları, konvulzif bozukluklar görür. Perinatal morbidite nedenleri respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve nöbettir. Morbiditelerin ana nedeni preterm doğumdur (22). Preeklampsi anne çocuklarının yetişkin hayatlarında, inme, koroner kalp hastalıkları ve metabolik hastalıklar açısından artmış risk tesbit edilmiştir (34-35)

TABLO 1: Erken ve geç bulgu veren preeklampsi olgularının özellikleri

	Erken	Geç
Klinik semptomlar	<34 hafta	>34 hafta
Sıklık	% 20	% 80
Olumsuz sonuçlar	yüksek	ihmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	yüksek	ihmal edilebilir
Aile öyküsü	var?	yok?
Plasenta morfolojisi	anormal	normal
Etyoloji	plasental	maternal
Risk faktörleri	aile hikayesi	diabet çoğul gebelik *VKİ Maternal yaş

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi

2.2. Preeklampsi Risk Faktörleri

Preeklampsinin hangi bireylerde gelişebileceği öngörülemez. İnsidansı ırk, etnisite ve bu nedenle genetik predispozisyonla da ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak değişebilir (36).

TABLO 2: Preeklampsi gelişme riskini arttıran faktörler

Risk	RR(%95 CI)
40 yaş üzeri, nullipar	1.68 (1.23-2.29)
40 yaş üzeri, multipar	1.96 (1.34-2.87)
Kronik hipertansiyon	1.99 (1.78-2.22)
Ailede preeklampsi öyküsü	2.90 (1.70-4.93)
Nulliparite	2.91 (1.28-6.61)
Çoğul gebelik	2.93 (2.04-4.21)
Diabet	3.56 (2.54-4.99)
BMI> 35	4.29 (3.52-5.49)
Konnektif doku hastalıkları	6.90 (1.1-42.3)
Preeklampsi öyküsü	7.19 (5.85-8.83)
Antifosfolipid Sendromu	9.72 (4.34-21.75)
Anormal maternal serum Belirteçleri (AFP, Hcg, İnhibin A >2 MoM)	2.39(1.75-35)
2 anormal belirteç	3.65 (2.79-4.78)

Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle nulliparların hastalığıdır (37). ABD’de tüm nullipar gebeliklerde insidansı %6-7’dir. Hipertiroidi, hiperemezis, epilepsi, Afrika ve Amerika kökenli olmak, vasküler hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, yüksek rakım preeklampsiyle ilişkilendirilen diğer risk faktörleri arasındadır (38). F5 Leiden mutasyonu, homozigot (metilen tetrahidrofolat redüktaz) MTHFR gen mutasyonu, hiperhomosistinemi, antifosfolipid antikor varlığı ve trombofilinin arttığı birçok hastalıkta risk artmıştır (38). Risk gebelik öncesi sperm ile karşılaşma süresi kısaltıkça artmaktadır . Paternal faktör önemlidir. Preeklamptik gebeliğe neden olan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsi riski artmaktadır. PCOS nedeniyle meydana gelen infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi

riskini artırmaktadır. Ayrıca gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve nonimmün hidrops fetalis gibi durumlarda (koryonvilluslarla çoklu karşılaşma, plasental kitlede artış) 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. Preeklampsi olmadan gebeliğin indüklediği hipertansiyonda da dikkat edilirse, maternal öykünün yeri, serum parametreleri ve uterin arter pulsallite indexinden çok daha önemlidir (39).

2.3. Preeklampsi İnsidansı

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber gebeliklerin yaklaşık %7-10'u civarındadır (40) . Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelere ise 1:100-1:1700 olarak bildirilmiştir(41). Preeklampsi insidansı etnik kökene bağlı olarak farklılık gösterir. Preeklampsi insidansı Afrikalı-Amerikalı kadınlarda %5.2 , İspanyol asıllı kadınlarda %4, yerli Amerikan kadınlarda %3.9 , beyaz kadınlarda %3.8 , Asyalı kadınlarda ise %3,5' dir(42). Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların oranı yaşanan coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Fetal mortalite oranı, gelişmekte olan ülkelere, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında preeklampside 3 kat, eklampside ise 4,5 kat yüksektir(43). Preeklampsi insidansı son yıllarda artış göstermiştir. Nedenleri arasında dünya genelinde artan obezitede, ileri yaştaki anne sayısında ve çoğul gebelik sıklığındaki artış nedenler arasında sayılabilir.

2.4. Etyopatogenez:

Preeklampsi plasental (erken) ve maternal (geç) preeklampsi olarak iki evreli bir bozukluk olarak düşünülebilir.(44). Yapılan birçok araştırmaya rağmen preeklampsi patogenezi halen aydınlatılamamıştır. Preeklampsi gelişiminden sorumlu etyolojik neden hala bilinmemektedir.

Etyolojik teoriler arasında:

- Plasentalın anormal gelişimi(spiral arterlerde anormal remodelling, trofoblast diferansiyasyon defekti, hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi)
- İmmunolojik nedenler
- Anjiyotensinojen -2 duyarlılığında artış

- Genetik ve çevresel etmenler
- Sistemik endotelial disfonksiyon
- İnflamasyon ve sitokinler yer almaktadır.

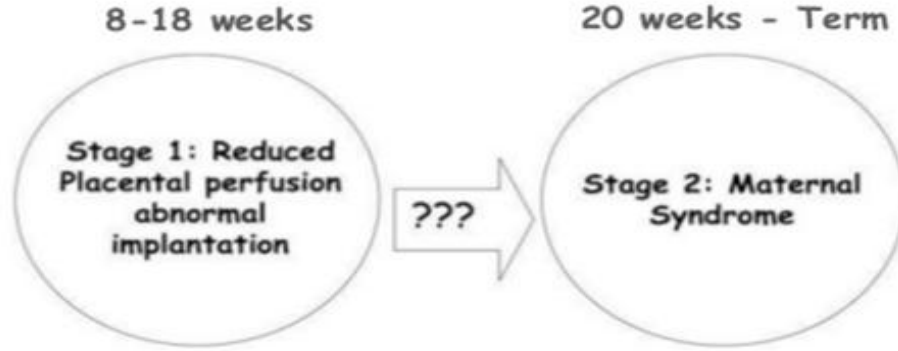


Fig. 1. Preeclampsia: a two stage disorder: preeclampsia is initiated by reduced placental perfusion (Stage 1). This results in the release of factor(s) that leads to the maternal systemic pathophysiological changes (Stage 2).

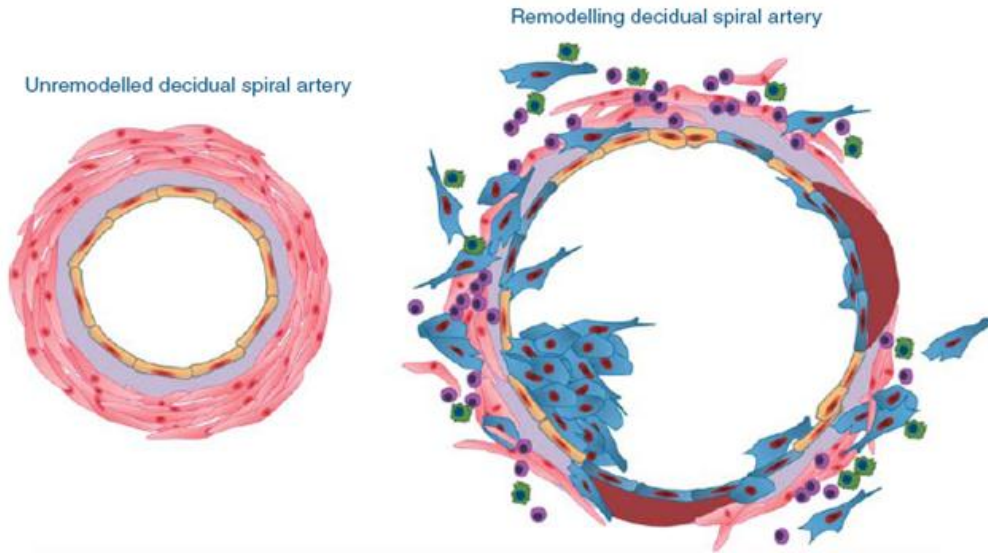
Şema 1. Preeklampsi sendromunun —iki evreli hastalık olduğu gösteren şema

2.4.1. Plasentanın Anormal Gelişimi

Preeklampsi plasental dokunun varlığında gelişmektedir. Preeklampsinin tek tedavi yöntemi doğumdur, yani plasentanın çıkarılmasıdır. Preeklampitik gebelerden elde edilen placentaya yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin oluşmadığı gösterilmiştir (45); spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde intersisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lumen içinde de tromboz ve ateroskleroz plakları gözlenmiştir (46). Trofoblastik invazyondaki bozulmalar ve maternal spiral arterin yeniden yapılanmasında ki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (47).

Normal gebeliklerde, gelişen plasentadaki sitotrofoblast hücreleri, desidua ve myometriuma doğru, endoteli ve uterin arterlerin terminal dalları olan ve fetüs ile plasentanın gelişimini destekleyen maternal spiral arterlerin, muskuler tunika media tabakalarını invaze ederek göç etmektedir. Sonuç olarak normal gebelikte villöz sitotrofoblastlar myometriyumun üçte birini invaze eder, bu invazyon ile spiral arterler

endotelyumlarının ve kas liflerinin çoğunu kaybeder (48). Trofoblastlar endotelyumun yerini alarak, spiral arterleri geniş kapasiteli, düşük dirençli, düşük basınçlı uteroplasental damarlara dönüştürürler. Bu sayede spiral arterler, gebelik öncesi boyutlarına göre 4-6 kat daha fazla genişler ve fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlar (49). Uterusun diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında, plasentaya olan kan akımının büyük ölçüde kolaylaştığı görülür (50).

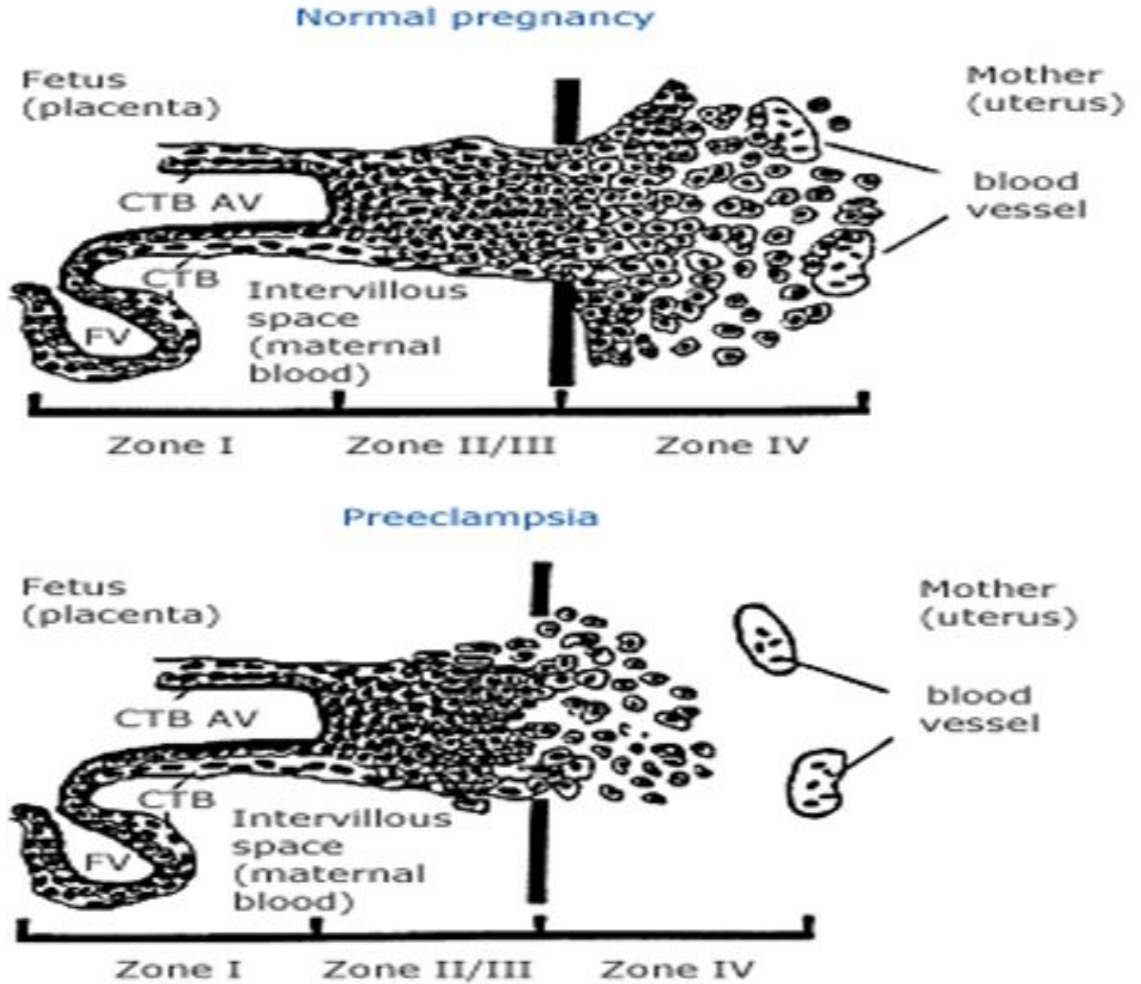


Şema 2:Spiral arterioller invazyonu

Spiral arterlerin yapılanması (remodelling) çok aşamalı bir süreç olup, ilk desidua ilişkili basamak implantasyon çevresinde başlamaktadır. Desidua ile ilişkili vasküler değişiklikler, myometriyumun iç tabakasında (bileşke bölgesi) trofoblast invazyonunu takiben meydana gelir (51). İntervillöz akım, implante blastokistin duvarındaki boşluklar ve spiral arterler arasındaki bağlantı kanalları arasında gestasyonun 7-8. haftalarında başlar (52).

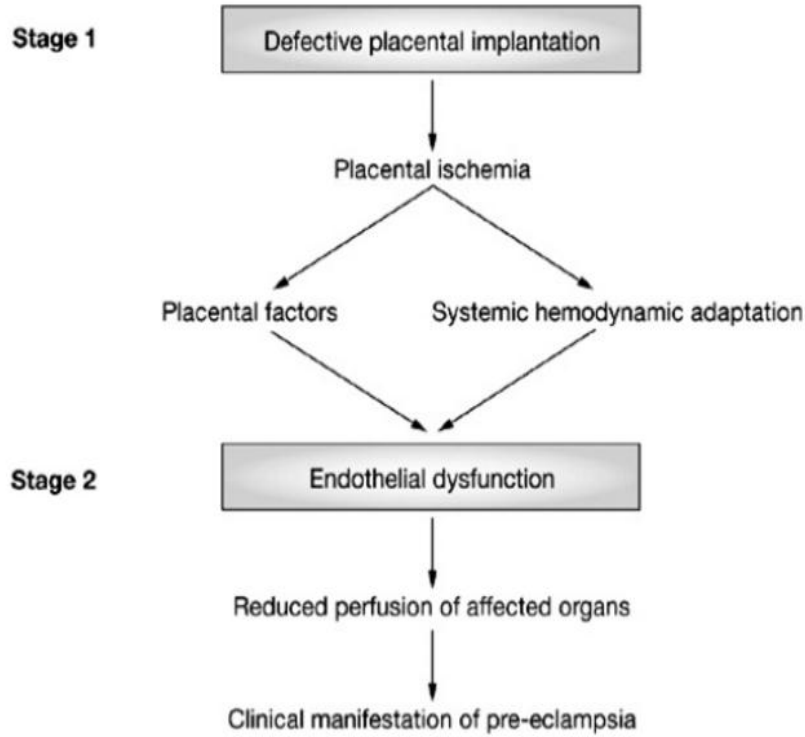
Preeklampside, sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual kısmını infiltre etmekte, ancak myometriyal segmente penetrasyonda başarısız olmaktadır (51). Spiral arterlerde trofoblastik invazyon ne kadar yüzeysel kalırsa, hipertansif hastalığın şiddeti o kadar fazla bulunmuştur. Myometriyumun 1/3 iç kısmında yetersiz sekonder trofoblastik invazyon sonucunda bu arterlerin bütünlüğü bozulmaktadır. Spiral arterlerin daha büyük ve kıvrımlı vasküler kanalları oluşturan fibrinoid materyalle kaplı muskuloelastik duvar

ile yer değiştirmesindeki yetersizlik sonucunda damarlar daralmaktadır, intimadaki aterosiz ve vasospazmın sonucu olarak perfüzyon azalır. Bu tablo plasental hipoperfüzyon ile sonuçlanmaktadır. Preeklampitik olgularda spiral arterlerin özelliğinden dolayı dalgalı kan akımı da iskemi reperfüzyon tipi doku hasarına yol açar (54). Bununla bağlantılı olarak uterin arter direncinin artması vazokonstriksiyona artmış sensitiviteyi indükler ve böylece kronik plasental iskemi ve oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres ile maternal dolaşım içerisine serbest O₂ radikalleri, oksijenize lipidler, sitokinler ve serumda çözünebilen VEGF-1'in salgılanması indüklenir. Bu anormallikler sonucu endotelial disfonksiyon gelişir ve vasküler hiperpermeabilite, trombofili ve hipertansiyon gelişir.



Şema 3:Spiral arteriollerde anormal remodelling

Trofoblastların diferansiasyonunda bozulma, spiral arterlerin invazyonundaki defektten sorumlu tutulan bir diğer mekanizmadır. Endotelial invazyon süresince trofoblast farklılaşması; sitokinler, adezyon kuvvet molekülleri, ekstrasellüler matriks molekülleri, metalloproteinazları, class MHC-Ib molekülü ve HLA-G gibi farklı sınıftan moleküllerin ekspresyonlarındaki değişiklikten etkilenmektedir (55). Normal farklılaşma sırasında, invaze olan trofoblastlar adezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişiklik yaparak, epitele özgü adezyon molekülleri (integrin alpha6/beta1, alphav/beta5 ve E-kaderin) yerine, endotele özgü adezyon moleküllerini (integrin alpha1/beta1, alphav/beta3 ve VE-cadherin) eksprese etmeye başlarlar. Bu süreç pseudo-vaskulogenez olarak adlandırılır (50). Preeklampitik gebelerden elde edilen trofoblastlarda, endotele özgü adezyon molekülü ekspresyonu veya pseudo-vaskularizasyon gösterilememiştir. Anormal plasental gelişimde hipoperfüzyon, hem sebep hem sonuç olabilmektedir. Hipoksi, anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi sonucunda plasentadan maternal dolaşıma çeşitli faktörler salınmakta, maternal endotelial hücre fonksiyonu değişmekte ve preeklampsinin karakteristik sistemik bulguları ortaya çıkmaktadır (56).

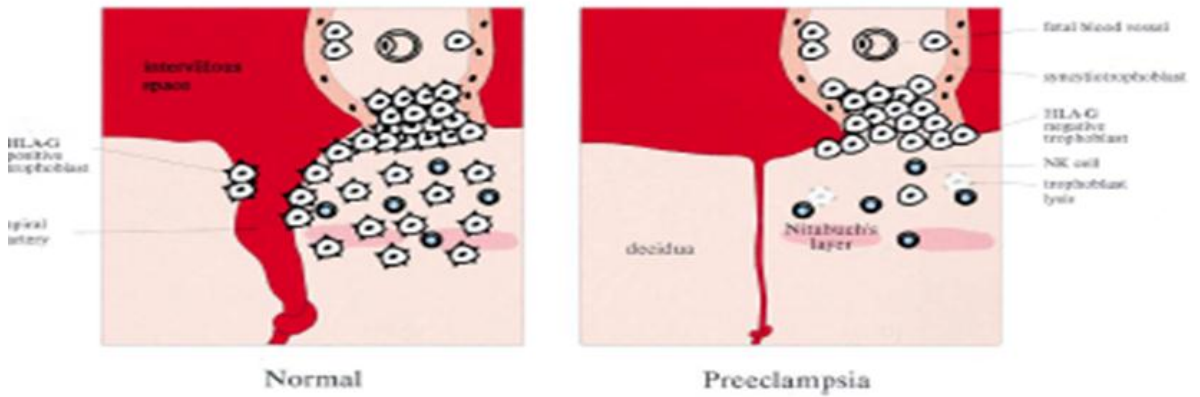


Şema 4:Trofoblast diferansiasyonunda defekt

2.4.2. İmmünolojik faktörler

Yapılan son çalışmalarda preeklampsi etyopatogenezinde immunolojik faktörlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Preeklampsi, paternal alloantijenlere karşı maternal tolerans uyumundaki başarısızlık sonucu olduğu düşünülmektedir (57). Fetus maternal immün sistemi aktive eder, gebeliğin başarısı maternal immüntenin kısıtlanması veya sınırlandırılması ile mümkün olabilir ve preeklampsi bu kısıtlanmanın olmadığı koşullarda ortaya çıkar. Paternal antijenik yükün arttığı molar gebelik gibi durumlarda, tolerans disregulasyonu önemli bir faktör olabilir. Trizomi 13' lü fetusu olan gebeliklerde risk %30-40 arasında yüksektir. Yine immunolojik etkinin dolaylı kanıtları, semen ile uzun süreli temasın riski azaltmasıdır. Gamet donasyonlarında ise risk artar (57). Bununla birlikte aynı partnerle, ilk ilişki- gebe kalma (koital aralık) arasında kısa zaman aralığı olması da preeklampsi riskini artırır (58). Paternal ve fetal antijenlere daha önce maruz kalan gebelerde preeklampsiye karşı koruyuculuk geliştiği ileri sürülmüştür. Yapılan bir araştırmada gebeliğin indüklediği hipertansiyon insidansı primigravidlerde yaklaşık %12, aynı eşli multigravidlerde %5 ve yeni eşli multigravidlerde ise %24 olduğu rapor edilmiştir. Uzamış sperm maruziyenin yokluğu, multigravid olup son gebeliği yeni bir eşle olanlarda preeklampsi riskinin arttığı görüşünü kısmen izah edebilmektedir. Preeklampsi insidansı bariyer yöntem kullananlarda ve donör spermi ile intrauterin inseminasyon yapılanlarda, eşinin spermi kullanılanlara göre daha yüksektir. Bu sayılanlar partner spesifitesi için açık delillerdir. Bu özellikler, paternal sperm veya seminal plazma veya her ikisinin maruziyetiyle annenin fetopaternal alloantijenlere tolerasyon sağladığını ileri sürer ve bu immunoregulasyondaki başarısızlık preeklampsi riskini artırır (59). Plasental iskeminin patofizyolojisinde, maternal desidua'daki desidual natural killer hücreleri (uNK) ile ekstravillöz sitotrofoblastlarda insan lökosit antijeni (HLA) sınıf genleri etkileşerek, trofoblast invazyonunu kontrol altında tutar. Bu desidual natural killer hücrelerin immün sistemin kontrolü yanında, anjiogenik faktör salgılama ve vaskülarite oluşumuna katılma gibi işlevleri gösterilmiştir (60). Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1) ve T helper-2 (Th2) lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Bu denge, sitotoksik Th1 sitokinlerin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar (61). Preeklampsi de bağışıklık sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil,

monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+, CD8+ T hücreler aktive olmuştur (62). Normal gebelikte maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar, makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücrelerden TNF-alfa, IL-12 ve IFN-c ve tip1 sitokinler salgırlar. Preeklampsi olgularında alınan plasental yatak biyopsilerinde, preeklamptik desidial dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonu gösterilmiştir (63-64). Anormal implantasyon veya fetal antijenlere karşı değişen maternal immünolojik yanıtta desiduada dendritik hücre sayısının artması olası gözükmetedir .



Şema 5:Preeklampsi patogenezinde immünolojik faktörler

Buna ilave olarak, nekrotik endotel hücrelerini de uyararak (interselüler adezyon molekülü) ICAM-I ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu artırırklar. Bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile sistemik endotelyal disfonksiyon gelişir. Artmış immünolojik nedenli inflamatuvar reaksiyona katkıda bulunan olaylar, plasental mikropartiküllerin yanı sıra adipozitler tarafından da uyarılırlar (65-66). HLA-G antijeni taşıyan trofoblastlar desidual NK hücreleri tarafından yakalanmaktan kurtulur ve spiral arteriollerini invaze eder.

2.4.3. Genetik ve çevresel etmenler

Preeklampsi genetiği hakkında yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen, genetik ve fenotipik ekspresyonu etkileyen değişkenler sayıca fazla olup, patogenezi açıklamada yeterli düzeye ulaşılamamıştır. Ailede preeklampsi öyküsü (anne veya kız kardeş) bulunan primigravid bir gebenin herhangi bir hastalık öyküsü olmayan primigravid gebeye göre iki ile beş kat arasında preeklampsi risk artışı mevcuttur (67-68).

Preeklampsi gelişimine maternal katkının baskılı genler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (69). Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren gebede preeklampsi gelişme riski 7 kat artmış bulunmuştur (70). Şimdiye kadar preeklampsi için tek başına etkili olabilen bir gen saptanamamıştır varsa da gerçekten reproduktif olarak büyük bir avantaj sağlamadıkça, hatalı genin evrimsel olarak yok edileceği varsayılmak inflamatuvar cevap oluşturarak hematopoetik sistem ve kardiyovasküler sistemi etkilediği savunulmaktadır. Genom çalışmalarında saptanan son üç preeklamptik lokus; 2p12, 2p25 ve 9p13 olarak bildirilmiştir (71). Oudejans ve ark. (72) 10q.22.1 lokusunun şüpheli olduğunu ileri sürmüşlerdir.

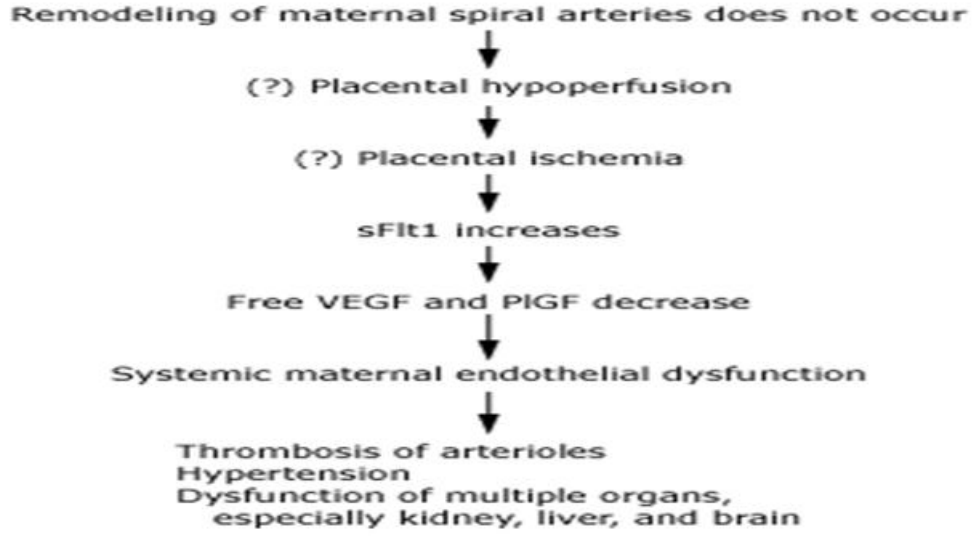
Organ reddinden sorumlu tutulan immunolojik anormallikler preeklamptik kadınlarda da araştırılmıştır (73). Ekstravillöz trofoblast hücreleri HLA (Human Lökosit Antijen) sınıf 1 antijenlerin olağandışı bir kombinasyonunu (HLA-C, HLA-E, HLA-G) eksprese eder. Bu sınıf 1 antijenler Natural Killer hücreleri tarafından tanınır. Dolayısıyla ekstravillöz hücreler ile Natural Killer (NK) hücreler arasındaki bu iletişimin plasental implantasyon aşamasının kontrolünde rol oynadığı hipotezler arasındadır. Artmış NK aktivitesi preeklampsideki anormal plasental gelişimden sorumlu tutulmaktadır (74). Birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki preeklampsiye eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir.

Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile ilişkili faktörlerin önemli rolü vardır. Beslenme ile preeklampsi ilişkisine yönelik hipotezler oldukça farklıdır. Bu nedenle artmış ve azalmış diyetel sodyum, protein, yağlar ve/veya karbonhidratlar preeklampsinin olası etiyolojik faktörleri gibi değerlendirilmektedir. Ancak bu hipotezler üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Örneğin; prenatal dönemde sodyum kısıtlamasına gerek duyulmamaktadır. Kalsiyum replasmanının preeklampsiyi önlediğine dair veriler olduğu gibi aksi görüşler de mevcuttur (75-76-77). Günümüzde kullanılmamaktadır. İkinci ve üçüncü trimesterde verilen vitamin C (1000 mg/gün) ve vitamin E (400 IU/gün) desteğinin preeklampsi gelişme riskini azalttığını bildiren yayınlar olmakla birlikte preeklampsiyi ve diğer gebelik komplikasyonlarını önlemede rutin antioksidan replasmanı açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır (78-79). Balık yağı desteğinin sistemik kan basıncını düzenleyici ve preeklampsi insidansını azaltıcı damar koruyucu etkileri olduğunu öne süren çalışmalar (80-81) olmakla birlikte; 2006'daki metaanalizde (82) bu görüşü destekler bulgu elde edilememiştir. Düşük doz

aspirin, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile damar duvarındaki PGI sentezini korurken, trombositlerdeki TXA sentezini selektif olarak inhibe eder. Bu etki üzerinden günlük 60 - 150 mg aspirinin profilaktik kullanımı kabul gören bir uygulama olmakla birlikte, aspirin üzerine yapılan çalışmalar hala devam etmektedir. Düşük selenyum ve askorbik asit konsantrasyonu, preeklampside yükselmiş insidans ile ilişkili bulunmuştur (82).

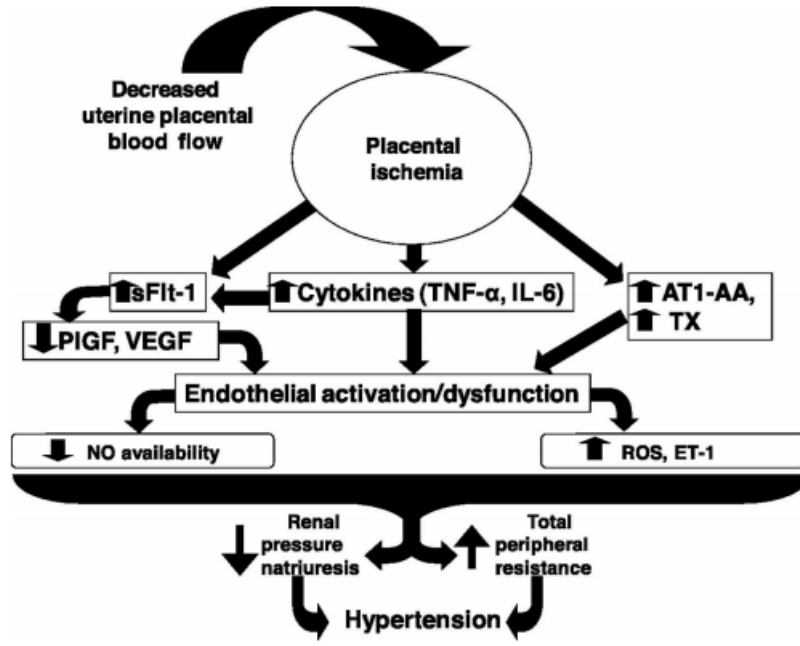
2.4.4. Endotelyal faktörler

Sağlıklı bir gebelikte endovasküler trofoblastlar ve desidual lökositlerin (özellikle NK) uygun etkileşimi sonucu, VEGF ve PlGF salınımı artar. Çözünen fms-benzeri tirozin kinaz (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1) plasentadan üretilen bir protein olup, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve plasenta büyüme faktörü (PlGF) reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Preeklampside artmış sFlt-1 düzeyi, VEGF ve PlGF düzeylerini azaltarak endotel hücre fonksiyonunda bozulmaya neden olur (83). sFlt-1 artış miktarı, hastalığın şiddeti ile orantılı olup patofizyolojide son basamaklardan biri olduğu düşünülmektedir (84). Soluble endoglin (sEng) ise plasental kaynaklı olup, TGF- β ailesinin endoglin diğer adıyla CD105 olarak bilinen yardımcı reseptörünü inhibe eder ve endotelde NO bağlı vazodilatasyonu azaltır. Preeklampside çözünen sFlt-1 ve solubl endoglin (sEng) gibi bazı antianjiyogenik faktörlerin düzeyleri artar(85,86). Trofoblastik debriler ve mikropartiküller normal gebelikte proinflamatuar düzeyde izlenirken, bu durum preeklampside artmış olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mikropartiküller antianjiyogenik proteinleri (sFlt-1 ve sEng) taşımaktadır. Kesin olarak kanıtlanmamasına rağmen olası bir inflammatuar durum, vasküler endotelyal sensitiviteyi sFlt-1 ve sEng gibi toksik faktörlere karşı arttırmaktadır. Preeklampside insan trofoblast invazyonu için hayati öneme sahip olan MMP-9 ekspresyonunda ve anjiyogenesis için anahtar rol oynayan VEGF (VEGF-1) reseptör ekspresyonunda azalma söz konusudur (87).



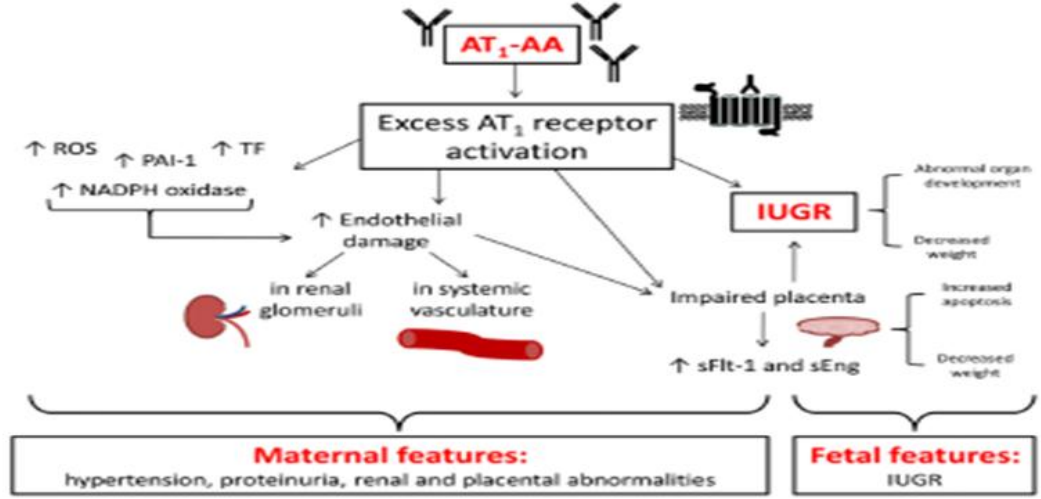
Şema 6: Preeklampside vasküler endotel aktivasyonu

Preeklampsiye etyopatogenezinde bozulmuş prostaglandin I₂ (PG I₂), tromboksan A₂ (TX A₂) dengesi, oksijen serbest radikalleri, nitrik oksit metabolizması suçlanmaktadır. Endotelial disfonksiyon sonucu PG I₂ salınımı azalır ve subendotelial kollagenin açığa çıkması TX A₂ salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. Tromboksan A₂ (TXA₂)/PGI₂ oranının artışının, uteroplasental kan akımını azaltacağı, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olabileceği düşünülmektedir (88). PGI ve NO yokluğunda, endotel hasarı ile ortaya çıkan trombosit aktivasyonu oluşmakta ve böylece spiral arterlerdeki endotel hasarı ile trombositlerin yapışması ve agregasyonu meydana gelmektedir. NO, endotel hücreleri tarafından NO sentaz tarafından L-argininden sentezlenen vazodilatator bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nin yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplasental üitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89-90-91). Endotelin (ET)'in en çarpıcı özelliği uzun süren vazokonstriktör etkisidir. AT₂'den 10 kat daha etkilidir. Preeklampitik hastalarda ET 1 ve 2 düzeyleri üç kat daha yüksek bulunmuştur (92-93-94).



Şema 7: Preeklampside sistemik endotelial disfonksiyon

Normalde gebelerde vazopressör infüzyonuna duyarsızlık gelişir ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin tüm komponentleri artmıştır. Bu durum östrojenin anjiyotensinojen sentezini direk uyarmasına bağlıdır. Preeklampitik gebelerde ise plazma renin konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Preeklampside, AT2, renin, norepinefrin ve aldosterona karşı artmış vasküler cevap görülmektedir (95). Normotansif gebelerde anjiyotensinojene duyarsızlık gelişmektedir, son zamanlarda yapılan çalışmalarda preeklampside AT2 Tip 1 reseptörünün bradikinin reseptörüyle beraber bulunması duyarlılığı arttırmaktadır (96-97). Preeklampsili hastalarda AT-1 reseptörüne karşı oluşan agonistik antikor düzeyleri artmış bulunmaktadır. Anjiyotensin II, AT-1 reseptörü için endojen bir ligand olup, bu reseptörün otoantikorlar tarafından artmış aktivasyonunun preeklampside hipertansiyon ve vasküler hasarı ortaya çıkardığı fare deneyleri ile kanıtlanmıştır (98-99).



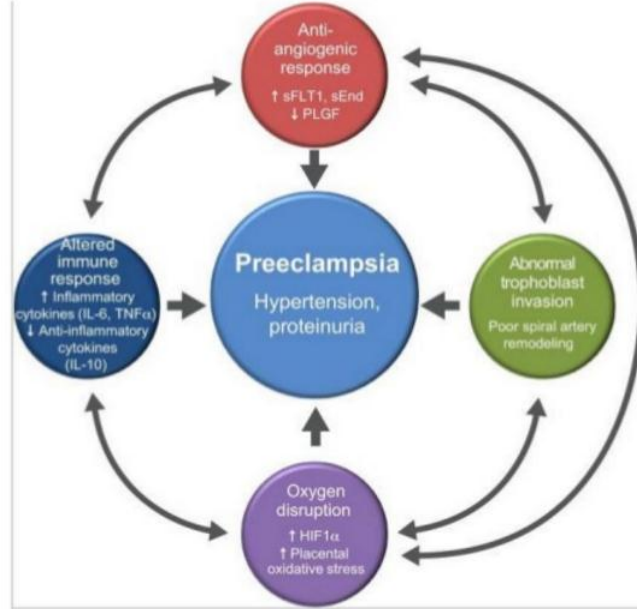
Şema 8: Preeklampsi etyopatogenezinde Anjotensinojen -2 duyarlılığında artış

Endotel hasarının sonucu olarak adezyon moleküllerinin arttığı saptanmıştır. Endotel hasarının göstergesi olarak VCAM-1, ICAM-1 ve P-selektin, preeklampitik hastaların serumlarında artmaktadır. Preeklampside yaygın endotel hasarı ile birlikte ortaya çıkan fibronektin ve parçalanma ürünleri, ürokinaz ve plazminojen aktivatörlerini artırarak, endotel ayrılmasını ve kopmasını artırır (100).

2.4.5. Maternal enflamatuvar cevapta artış ve sitokinler

Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin ekspresyonu plasentanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir (101). Preeklampsi etyolojisinde rol alan iki temel odak; plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı, sitokinlerin etki alanı altındadır. Class I Thelper (Th1) hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve İFN-gama gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Class II Thelper (Th2) hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 ve koloni stimuli edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir. Normal gebeliklerde hafif sistemik bir inflamatuvar cevap söz konusudur. Gebelikte lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-alfa gibi) konsantrasyonları yükselir preklampside endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuvar cevabı incelenen çalışmalarında, inflamatuvar marker olarak IL-6 ve CRP (C reaktif protein) seviyelerini preeklampitik gebelerde yüksek bulunmuştur. (102-103). Preeklampside IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, İFN- γ , TGF- β (transforming

growth faktör $-\beta$), TNF- α , CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (104-105). Sitokin salınımında bozukluk bir yandan plasenta oluşum sorunlarına yol açabileceği gibi, aynı zamanda yaygın endotel disfonksiyonuna da yol açarak preeklampsi tablosunun gelişmesine neden olabilir.



Şema 9: Preeklampsi olası etyopatogenezi

2.5. Preeklampsinin Öngörülmesi

Preeklampsinin önceden tespiti için bazı testler kullanılmaktadır:

- 1- **Anjiotensin infüzyon testi:** Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur.
- 2- **Roll-over testi:** Sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mm hg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0-90,spesifite %24-91,negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen

kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür (Dekker ve ark. 1990). Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir.

3- Serum ürik asit tayini: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark.(1990) ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir(106-107). Williams(2002) serum ürik asit düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir(106-107).

4-Fibronektin düzeyi: Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogenezinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünölmektedir. Paalberg ve ark.(1998) 347 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulmuştur. Xiong ve ark. (2001) plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir(106). Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir(107).

5- Plasma antitrombin III düzeyi: Antitrombin 3 serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagölan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklamptik gebelerde antitrombin 3 düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir(108).

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogenezinde suçlanmıştır(109). Preeklamptik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır(108).

9- Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi: Atrial natriüretik peptid atriumların salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstrüksiyonu inhibe eder. Preeklamptik gebelerde atrial natriüretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklamptik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artığı düşünülmektedir (110).

10- Oksidatif stress markerlarının myokardial hücrelerinden aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitokondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur. Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır (108).

11- İmmünolojik faktörler: İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklamptik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklamptik hastalarda TNF α , İnterlökin-1 ve İnterlökin-10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür (111). Yine interlökin-4 düzeyinin ilk trimesterde normotansif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

12- Plasental peptidler: Plasenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. PAP-A, HPL, Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein(SP1) düzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. İnhibin-A ve Aktivin-A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (113-114-115-116). Bir çalışmada da serum İnhibin-A düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir(117). Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da

salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklampitik gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklampitik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir(118). Ancak Tomaselli ve ark.(2004) leptin düzeyi ile preeklampsisi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterememiştir(119).

13- Homosistein: Yapılan birçok çalışmada plasma homosistein düzeyinin preeklampitik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (120-121-122-123). Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda preeklampsisi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.

14- Doppler Ultrasonografi Kullanımı: Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında uteroplazental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Bewley (1991) ve Chapel (1998) uterin arter impedansının 2. trimesterde ölçümünü, preeklampsinin erken taranması amacıyla kullanmışlardır. Doppler kullanma sebepleri ise preeklampitik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplazental kan akımında azalma olduğunun düşünülmesidir. Doppler Ultrasonografi preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır Schwarze ve ark. (2005) 23-26. haftalar arası uterin arter Doppler bulgularının preeklampsisi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir(124). Ancak 2. trimester Doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir(125-126).

Tablo 3: Preeklampsi Sendromunun Gelişimi İçin Öngörü Testleri

İlişkili Testler	Örnekler
Plasental perfüzyon/ damar direnci	Roll-over testi, anjiyotensin-II infüzyon, renin, 24-saatlik ayakta kan basıncı monitörizasyonu, trombosit anjiyotensin-II bağlama
Fetal-plasental ünite	İnsan koryonik gonadotropin (hCG), inhibin A, plasental endokrin disfonksiyonu protein 13, alfa-fetoprotein (AFP)
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Serum ürik asit, mikroalbuminüri, N-asetil- β -glukozaminidaz
Endotel fonksiyon bozukluğu/ oksidatif stres	Trombosit sayısı ve aktivasyonu, fibronektin, prostaglandin, C-reaktif protein, sitokinler, endotelin, lipidler, plazminojen aktivatör-inhibitörü (PAI), leptin, plasental büyüme faktörü (PIGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), fms-benzeri tirozin kinaz reseptör-1 (sFlt-1), endoglin gibi anjiyogenik faktörler
Diğerleri/çeşitli	Antitrombin-III (AT-3), genetik belirteçler, serbest fetal DNA, serum proteonomik belirteçler

2.6. Preeklampsinin komplikasyonları

Preeklampsi multisistemik bir hastalıktır. Öncelikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve genitouriner sistem etkilenmekle beraber tüm sistemler belli derecede etkilenir. Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir. Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside % 5- 14 arasında olan perinatal mortalite, eklampside % 13- 37,9 arasında değişmektedir. Kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır.

Tablo 4: Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar

ANNE	FETUS
Serebral kanama	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	Perinatal ölüm
Retinal ayrılma	İatrojenik prematürite
Hepatik rüptür	Oligohidramnios
DİK	RDS
Pulmoner ödem	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	IUGR
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	

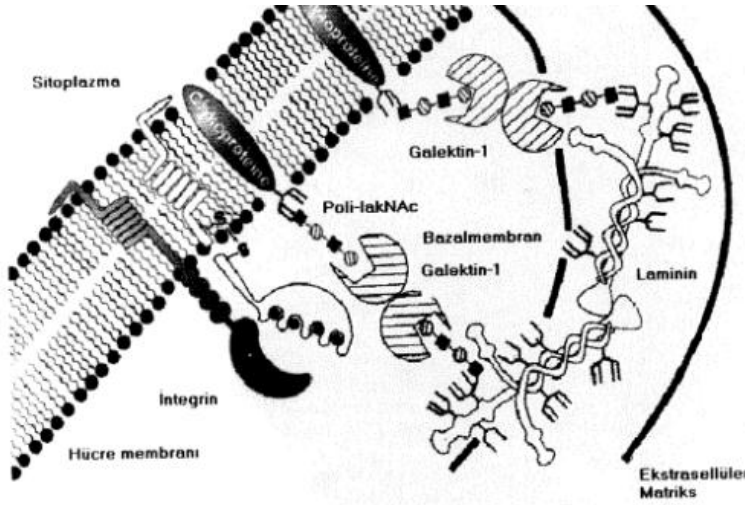
2.7. Galectin-1

2.7.1. Galectin-1 in biyokimyasal yapısı ve etkileri

Karbonhidrat bağlayan proteinlerin bir üyesi olan ve β -galaktozidazlar için afinite gösteren galectinler ilk olarak 1994 yılında tanımlanmıştır(127). Galectinler, hücre dışında hücre yüzeyi ve ekstraselüler matrix glikanlarına bağlanır ve böylece çeşitli yollardan hücresel süreçler üzerinde etkili olur. Ancak, galectinler sitozol ve nükleusta da saptanabilir ve sitoplazmik ve nüklear proteinlerle beraber protein-protein etkileşimleri sayesinde intraselüler sinyal yolları gibi hücresel fonksiyonları etkileyebilir. Yapılan çalışmalar galectinlerin immün ve inflamatuvar yanıtlar, tümör gelişimi ve ilerlemesi, sinir dejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet ve yara onarımı dahil olmak üzere, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermektedir (128).

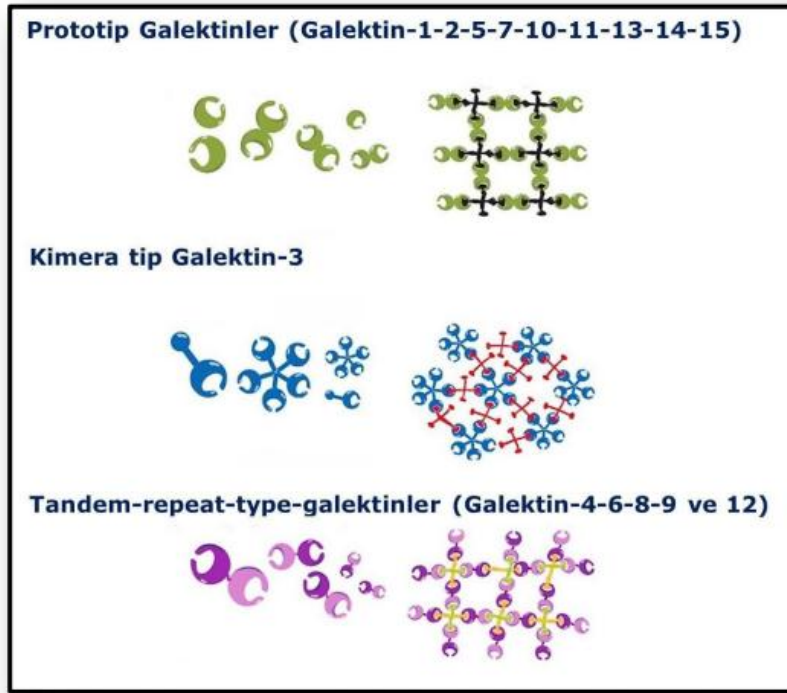
İlk keşfedilen protein olan Galectin-1 , insanda 22q12 kromozomda lokalize LSGALS1 geni tarafından kodlanır. Çeşitli normal ve patolojik dokular tarafından farklı şekillerde eksprese edilen Galectin-1'in intraselüler ve ekstraselüler (stromal) aktiviteleri

tanımlanmıştır. Lektin aktivitesi, çoğu olguda ekstraselüler olarak gözlenirken, protein-protein etkileşimleri intraselüler fonksiyonları ile ilgilidir (129-130).



Şema 10:Galectin-1 in hücre membranı glikoproteinlerindeki karbonhidrat rezidüleri ile etkileşimi

Bugüne kadar, 15 memeli galektini tespit edilmiştir ve keşif sırasına göre (Galectin-1,Galectin-15) ardışık olarak numaralandırılmıştır. Tüm galektinler, karbonhidrat bağlanmasından sorumlu, yüksek derecede korunmuş, 130 amino asitlik karbonhidrat tanıma bölgeleri (CRDs) içerirler.

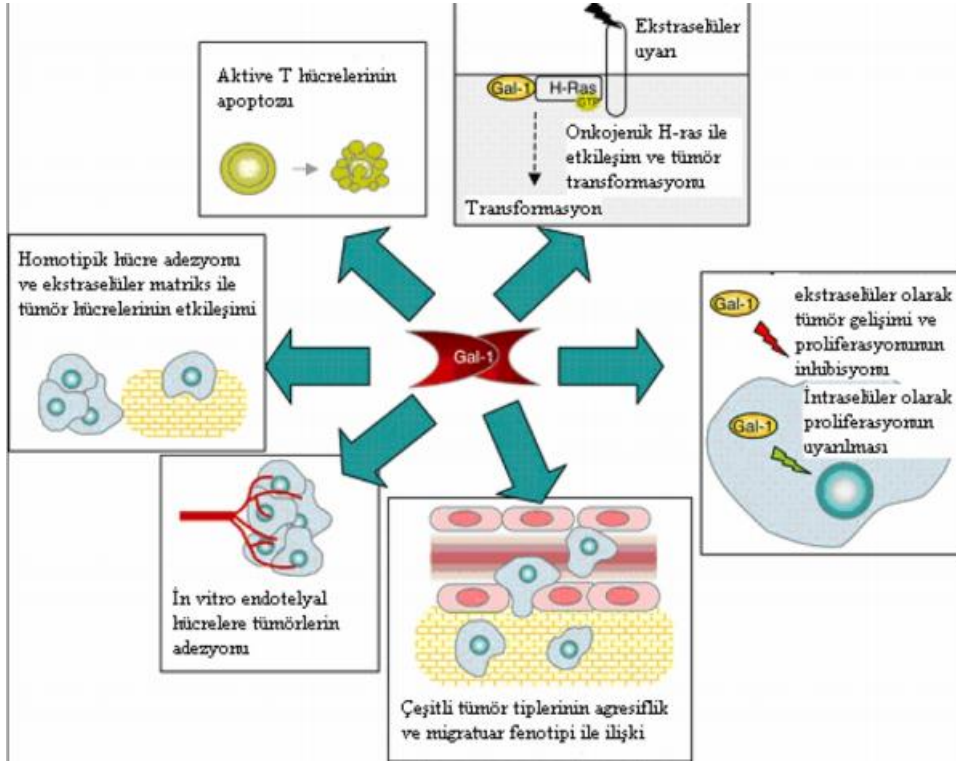


Şema 11: Galektin aile üyeleri ve Galektin-glikan kafes oluşumu

Prototip galectinler (Galectin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 ve -15) sadece bir CRD ye sahiptir. Tandem-repeat-type galectinler (Galectin-4, -6, -8, -9 ve -12) tek polipeptid zinciri üzerinde iki homolog CRD içerirler ve bunlar 70 aminoasite kadar ulaşan bağlayıcı tarafından ayrılmıştır. Galectin-3 ise, CRD bağlantı için yaklaşık 120 amino asitlik non- lektin N-terminal bölge içermektedir (127).

Galectin ailesi üyelerinin hücre çoğalmasını düzenleyerek, hücre siklusunu kontrol ederek ve apoptozu inhibe ederek veya uyararak selüler "homeostaz"a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu proteinlerin hücre- hücre ve hücre-matriks etkileşimine, hücre proliferasyonuna ve anjiogeneze aracılık ettiği bildirilmiştir. Galectinlerin tümör invazyon ve metastazında da rolü olduğu düşünülmektedir. Bu proteinlerin hücre -hücre ve hücre-matriks etkileşimine, hücre proliferasyonuna ve anjiogeneze aracılık ettiği bildirilmiştir. Lokalizasyon çalışmaları sonucunda, bu proteinlerin çok sayıda intrasellüler kompartmanlara ayrılabilirdiği saptanmıştır. Tümörlerde veya çevreleyen dokularda Galectin-1 aşırı ekspresyonu tümörün immün sistemden kaçışını veya metastaza yatkınlığı artırarak malign sürece katkıda bulunmaktadır (129-130-132-133). Galectin-1, adezyon, motilite ve invazyonu içeren migrasyon ile ilişkili üç sürecin herbirini değiştirir. Galectin-1'in laminin ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks komponentlerine bağlanması yoluyla çeşitli normal hücrelerin ve kanser hücrelerinin adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (132).

Galectin-1, vasküler düz kas ve endotelial hücreler tarafından eksprese edildiği için tümör anjiogenezinden de sorumlu tutulmaktadır (132,134). Normal lenfoid dokunun damar duvarlar Galectin-1 eksprese etmediği halde, lenfomalarda kan damarı duvarlarında vaskülyoğunluğa bağlı olarak ekspresyon gözlenir (135).



Şema 12: Galectin-1'in tümör progresyonuna katkısı.

Lokalizasyon çalışmaları sonucunda, bu proteinlerin çok sayıda intrasellüler kompartmanlara ayrılabilirdiği saptanmıştır. Aynı tipte hücrelerin birbiriyle etkileşiminin (homotipik) yanı sıra farklı tipte hücrelerin birbiriyle etkileşimine (heterotipik) aracılık eder. Galectin-1, T hücrelerinin ölümünü tetikleyebilir ve T hücre kökenli proinflamatuvar sitokinler tarafından oluşturulan doku yıkımını önler (131-134-136). Galectin-1'in T hücrelerinde apoptozu uyararak, T hücre aktivasyonunu bloke ederek ve böylece proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu önleyerek T hücre efektör fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (134-135-136).

Galectin-1, ayrıca kasların gelişmesinde ve rejenerasyon yeteneğinde de rol oynar (134), hematopoetik hücre diferansiyasyonunda anahtar bir eleman olabileceği de belirtilmiştir (137). Galectin-1, periferik sinir yaralanmasından sonra yaralanan sinirlerin proksimal ve distal kısımlarından Schwann hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırır ve aksonal rejenerasyona yardımcı olur (138).

İn vitro çalışmalarda galectin-1 ekstraselüler olarak T hücreleri, astrositler veya kolon tümörü hücre dizilerinde büyüme hızlarına etki göstermezken, vasküler düz kas hücreleri ve hepatik stellat hücreler (İto hücreleri) için mitojeniktir. Nöroblastom hücreleri ve stromal kemik iliği hücreleri gibi bazı hücre tiplerinde ise çoğalmayı inhibe

eder (136-137). Birçok tümör tipinde tümör hücrelerinde veya stromada galectin-1 ekspresyonunun varlığı araştırılmıştır. Bunların bir kısmında galectin-1 ekspresyonunun prognostik önem taşıdığı ve kötü prognozu işaret ettiği belirlenmiştir. Meme kanserinde, galectin-1 tümör hücreleri yanı sıra stromal hücreler tarafından da eksprese edilmektedir. İn situ karsinom ile karşılaştırıldığında, invaziv karsinom dokularında stromal hücrelerde daha yüksek oranda galectin-1 ekspresyonu gözlenmektedir (139) . Azalan galectin-1 ve artan galectin-3 ekspresyonlarının enflamasyon ve tümör oluşumu ve ilerlemesi ile ilgili olabileceğini bildiren çalışmalar vardır.

Ek olarak endojen lektinlerden bazıları nukleusa transloke olur ve transkripsiyonun düzenlenmesinde ve mRNA splicing sürecinde görev alır (140-141) .

Ayrıca galectinler hücre yüzeyinde bulunur veya granüllü endoplazmik retikulumdan golgi bağımsız bir yolla ekstraselüler alana sekrete eder (142).Galectinler hücre yüzeyindeki karbonhidrat ligandlarına veya Ekstraselüler matriks moleküllerine bağlanır ve hücre adezyonu, apoptoz, doğal ve kazanılmış immun yanıt gibi fonksiyonların düzenlenmesini sağlar (141-142-143).

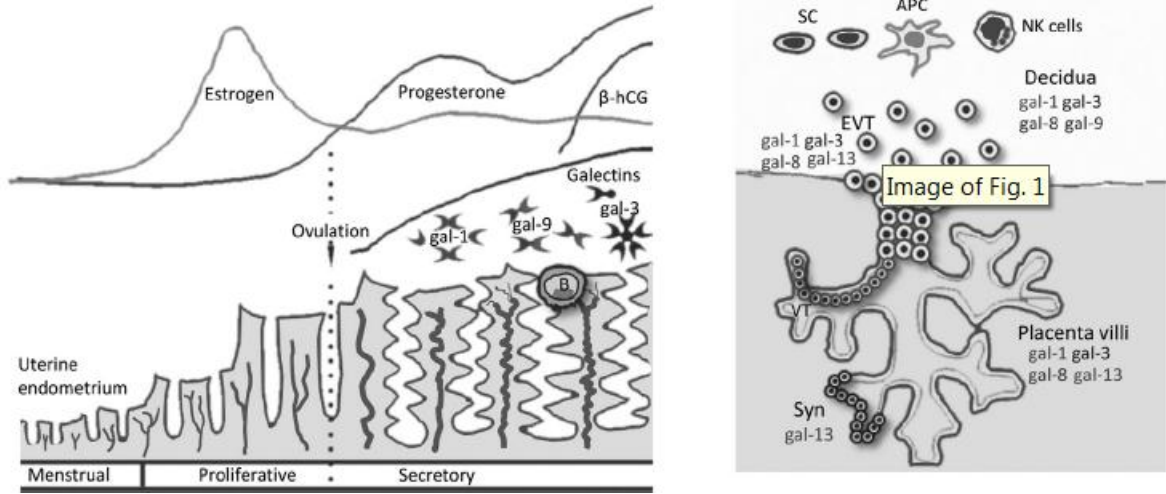
2.7. 2. Normal ve Preeklampatik Gebelikte Galectin-1

Galectin -1 in gebelikte endometrial stromal hücrelerden salınımı özellikle de implantasyon döneminde artmaktadır.

Galectin-1 'in muhtemelen en iyi tanımlanan fonksiyonu immun yanıtı düzenlemesidir. Tolerojenik sinyaller üreterek proliferasyonu kontrol eder ve efektör T hücrelerinin yaşam süresini ve aktivasyonunu sağlayıp Th2'lerden sitokinlerin salınımına neden olur (144.145.146). Galectin-1'in sağladığı immun regulasyon gebelik sırasında gelişen fetomaternal toleransta önemli rol oynar. Bunu tolerojenik dendritik hücreleri artırarak ve maternal T hücre fonksiyonlarını in vivo olarak düzenleyerek yapar (147).

Ayrıca insan plasental trofoblastlarının immun kaçış mekanizmalarını uyarır (148).Galectin-1 büyük olasılıkla kadın reproduktif dokularında en bol eksprese edilen galectindir (Özellikle over ve uterin endometrium) (149-150) . Endometrial galectin-1 ekspresyonu reproduktif siklusa hormonal değişimle dalgalanmalar gösterir ve desidual dokuda ekspresyonun daha da arttığı görülmektedir. Bu da galectin-1'in desidual

gelişimin desteklenmesinde rolü olduğunu ve gebelik sırasında maternal immün homeostazın devamı için gerektiğini düşündürmektedir (148).



Şema 13: Galectin-1 in fertilizasyon ve menstruasyon sırasındaki salınımı

Gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır ki, tüm bu gebelik sırasındaki etkiler galectin-1'in sadece maternal kaynaklarından değil fetal/plasental kaynaklardan da sağlanmaktadır (151).

Örneğin galectin-1'in insan pre-implantasyon embriyolarından eksprese edildiği saptanmıştır (148). Sonrasında plasental galectin-1 ekspresyonu villöz ve ekstravillöz hücre dizilerinde farklılık göstermektedir. Bu da plasantasyon esnasında trofoblast farklılaşmasına etki ettiğini düşündürmektedir. İlk trimesterde villöz trofoblastlar farklılaşırken galectin-1 ekspresyonunda belirgin kayıp meydana geldiği saptanmıştır (148-149-150-151-152).

Ve artmış galectin-1 ekspresyonunun invazyon sürecinde trofoblast diferansiyasyonu ile korele olduğu görülmüştür (153).

Galectin-1'in ekstravillöz trofoblast diferansiyasyonunun endojen modulatörü olarak önemli bir görevi HLA-G izoformlarının ekspresyonunu düzenlemesidir (148).

Ayrıca fetomaternal tolerans gelişiminde CD8 T hücrelerine ve NK hücrelerine karşı süpresif etkileri bulunmaktadır (154).

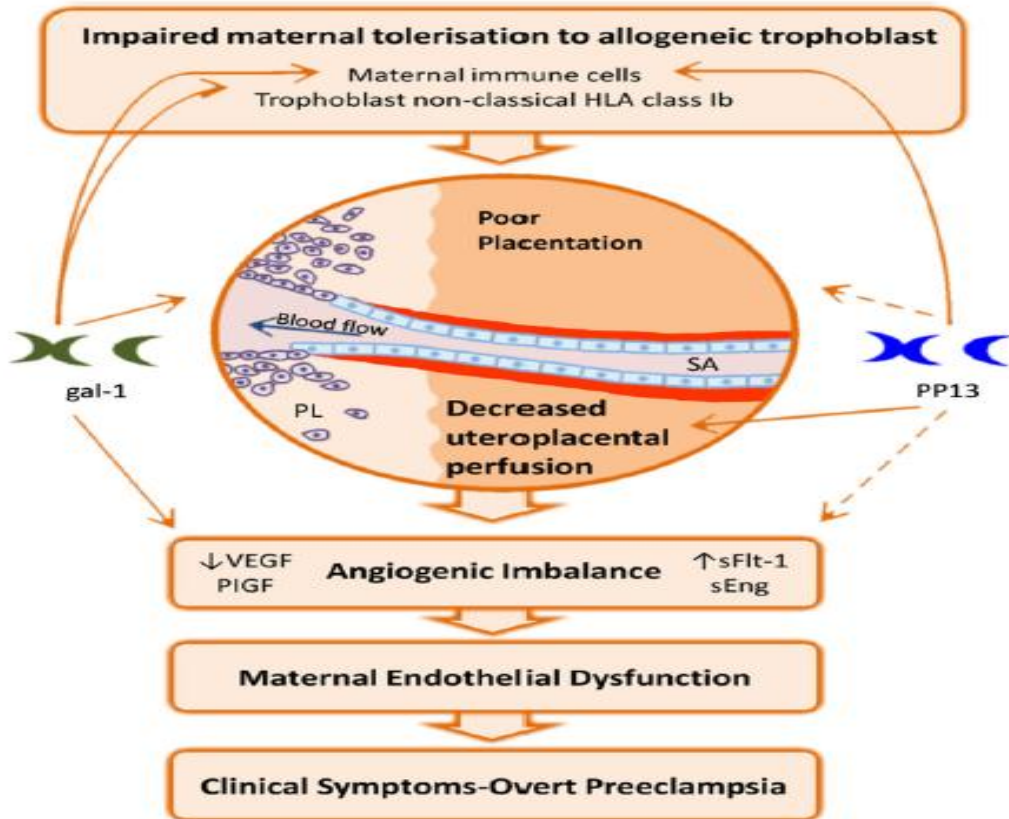
Galectin-1'in bir diğer iyi tanımlanmış fonksiyonu ise anjiyogenik aktiviteyi artırmasıdır. Bu etkisini H-Ras yolağı üzerinden endotelial hücre aktivasyonu ile gerçekleştirir (155)

Ayrıca neuropilin NRP-1/VEGFR2 yoluyla etkileşime girerek anjiogenez sürecindeki bazı basamakları (adezyon, migrasyon ve proliferasyon) hızlandırır (156) .Bu VEGF2 sinyal yolu ve NRP'nin artmış lokal ekspresyonu embriyo implantasyonu (157) ve periimplantasyon dönemlerinde maternal damarlanma için kritik öneme sahiptir (158).Tüm bunlar galectin-1 aracılıklı yolların gebelik ilişkili anjiogenezde ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır (159).

Bu durum yakın zamanda in vivo fare deneyleri ile kanıtlanmıştır. Küçülmüş ve incelmüş desidual vasküler dokudan dolayı erken gebelik kaybı olan modellere galectin-1 tatbik edildiğinde embriyo survivalı artmaktadır. (VEGFR2 aktivasyonunu artırarak).

Dahası anginex (anti-anjiogenik etkileriyle galectin-1'i inhibe eden b peptid) tedavisi azalmış adezyonla sonuçlanmaktadır ve azalmış spiral arter remodelingi ve plasental fonksiyona neden olmaktadır ki bu da fetal büyümeyi kısıtlar.

İlginç şekilde çalışmalar hem anginex tedavisi alan hem de galectin-1 eksikliği olan gebe farelerin geç gestasyonel dönemde preeklampsi benzeri semptomlar geliştirdiğini göstermektedir (160).



Şema 14:Galectin-1 in preeklampsi etyopatogenezinde önemi

Bu da lektinin pro anjiogenik etkilerinin sağlıklı gebelik için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (160).

Plasenta gelişimi, maternal immun homeostaz ve anjiogenez sürecinde gal-1'e atfedilen önemli fonksiyonlar; bu lektinin preeklampsinin patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise preeklampsili hastalarda uteroplental örneklerdeki galektinlerden sadece gal-1'in disregüle olduğu gösterilmiştir (160.161.162) . Bu da gal-1'in aberan sentezinin bu kompleks sendromun patogeneziyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmalarda ayrıca plasental gal-1 ekspresyonunun erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsilerde zıtlık gösterdiği görülmüştür ki bu da 2 klinik antitenin(erken/geç) farklı etyolojileri olduğu hipotezini desteklemektedir.

Preeklampitik hastalarda normal gebelere oranla ekstrasvillöz sitotrofoblastlarda ve plasenta/desidua stromasında gal-1 ekspresyonu fazladır.

Hipoksi gal-1 ekspresyonunu mRNA ve protein düzeyinde indükler. Preeklampsili hastalarda karakteristik olan plasental hipoksi lokal gal-1 artışını açıklamaktadır.

Preeklampsili hastalarda gal-1 eksprese eden NK ve T hücrelerinin sayısı periferde azalmaktadır (163).Muhtemelen bunun nedeni Preeklampsisi patogenezinde yer alan immun hücre aktivasyonundan kaynaklanmaktadır.

Ancak gal-1'in etkisiyle ilgili daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır. Lokal ve periferel gal-1 ekspresyonu gebeliğin tüm evreleri için belirlenmelidir. Bu yapılacak çalışmalar gal-1 'in preeklampsisi patogenezindeki yerini daha iyi ortaya çıkaracaktır ve belki potansiyel bir biyomarker haline getirecektir.

3. MATERYAL-METOD

Çalışmamıza Mayıs 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan, 40'ı preeklampitik ve 40'ı sağlıklı gebe olmak üzere toplam 80 gebe dahil edildi. Hasta grubu 34-41. gebelik haftaları arasında seçildi. Çalışma prospektif vaka kontrollü olarak dizayn edildi.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'nda 2016/32 kararı ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu okutulmuş olarak imzalandı.

Kan basıncının doğru ölçümü için *Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension)* esas alındı. Her olgunun kan basıncı standart ölçüm tekniği ile klinikte ölçüldü. Tansiyon ölçümü, otururken 5 dakika dinlenme sonrası, kolluk kalp seviyesindeyken brakial arter kan basıncı ile değerlendirildi. Ölçümler, eğitimli sağlık ekibi üyesi tarafından ideal olarak uygun kolluk boyutuna sahip test edilmiş tansiyon cihazı ile yapıldı. Ölçümlerde en az iki kez sistolik veya diastolik kan basınçları tekrarlarından birinde >5 mmHg üzerinde oynama olursa iki ilave ölçümle birlikte tekrarlanması uygun görüldü. Her tekrar uygun bir dinlenme arası verilerek yapıldı.

Preeklampsi tanısında *American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)* cemiyetinin 2013 yılında yayınladığı rehberlerdeki standart kriterler temel alındı.(28)

-Daha önce normotansif olan hastada 20. gebelik haftasından sonra arteriyel kan basıncı değerinin 4 saat ara ile en az iki defa 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi, sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise bir kaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yüksek tansiyon tanısı için yeterli kabul edildi.

- Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ve protein (mg/dL)/ kreatinin(mg/dL) oranı $\geq 0,3$, - "Strip" ile bakılan proteinüri 1+ (eğer kantitatif ölçüm yapılamıyorsa).

20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerin herhangi birisinin olması preeklampsi için tanısız kabul edildi:

- Trombositopeni ($<100000 \text{ mm}^3$),
- Serum kreatinin $>1,1 \text{ mg/dL}$ veya normal değerinin iki kat yükselmesi (eğer daha önceden renal hastalığı bilinmiyorsa),
- Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi

Ağır Preeklampsi tanısı için "American College of Obstetricians and Gynecologists" tarafından 2013 yılında aşağıda sayılan Kriterler kullanıldı (28):

- Yeni başlayan serebral veya vizüel bozukluklar,
- Karaciğer fonksiyonunun bozulması,
- En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması,
- Trombositopeni ($<100000 \text{ mm}^3$),
- Serum kreatinin $>1.1 \text{ mg/dL}$ veya normal değerinin iki kat yükselmesi,
- Pulmoner ödem.

Kronik hipertansiyonu olan, pregestasyonel ve gestasyonel diyabeti olan, kronik böbrek patolojisi olan ve sigara kullanan ,çoğul gebelik,otoimmün hastalık çalışmaya alınmadı. Trombosit sayısı ve karaciğer enzim düzeylerini etkileyecek bilinen bir hastalığının olmamasına dikkat edildi. Hasta grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturuldu. Tüm gebelerin anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı ve ultrasonografik ölçümlerine göre fetal gelişimleri değerlendirildi.

Kanların Toplanması

Maternal kan örnekleri, 34-41. gebelik haftaları arasında kliniğimize başvuran tüm preeklampsi hastalarından tanı konulduğu anda herhangi bir tedavi başlanmadan ,doğumdan hemen önce alındı. Benzer şekilde, sağlıklı gebelerden de kan örnekleri hasta grubu ile benzer gebelik haftasında olanlardan herhangi bir tedavi başlanmadan ,doğumdan hemen önce alındı. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silindi,yapılan sterilizasyonu sonrası alınan 3 cc kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. Çalışmaya alınan hiçbir gebenin doğum eylemi başlamamıştı

ve sezeryan ile doğum planlanmıştı. Örnekler 4000 RPM' de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrıştırılan serum vial tüpe (ışıktan koruma amaçlı) aktarılıp hasta adına kayıt yapıldı. Toplanan serumlar analiz yapılana kadar -20°C'de saklandı. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

Serum Galectin-1 Düzeylerinin Ölçümü

Serum örnekleri toplandıktan sonra Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarı ELISA bölümünde çözüldü. Sunred firmasına ait *Human Galectin-1 Enzyme Immunoassay Kiti* kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının incelenecek serum örnekleri kit kullanım protokollerine uygun olarak çalışıldı.

İstatistiksel Veriler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21,0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma, Medyan ve IQR) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Gebelerin galectin-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Preeklampsi grubunda 40 hasta, kontrol grubunda 40 sağlıklı gebe mevcuttu. Preeklampsi grubundaki hastalardan 16 tanesi hafif preeklampsi, 24 tanesi şiddetli preeklampsi olarak değerlendirildi. Tüm hastalar 34 hafta ve üzerinde seçildi. Kontrol grubunda mean yaş değerleri 28 yaş, hafif preeklampsi grubunda 30 yaş, ağır preeklampsi grubunda ise 27 yaş idi. Gebelik haftası kontrol grubunda mean gebelik haftaları 37 hafta (34-41), hafif preeklampsi grubunda 37 hafta (34-41), şiddetli preeklampsi grubunda ise 37 hafta (34-41) olarak bulundu.

Tablo 5:Preeklampsi grupları arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

	Preeklampsi Yok (n=40)	Preeklampsi Var (n=16)	Şiddetli Preeklampsi (n=24)	p	
Yaş (yıl)	28,300±5,716	30,060±6,382	27,250±6,264	0,314*	
BMI (kg/m ²)	26,957±4,356	30,558±3,824	29,817±3,507	0,005*	
	Normal	15(%37,5)	2(%12,5)	2(%8,3)	0,028**
	Overweight	13(%32,5)	4(%25,0)	11(%45,8)	
	Obez	12(%30,0)	10(%62,5)	11(%45,8)	
Gravida	2,600±1,317	2,940±1,569	1,830±1,341	0,001*	
Gravida	1	10(%25,0)	2(%12,5)	15(%62,5)	0,032**
	2	10(%25,0)	6(%37,5)	3(%12,5)	
	3	10(%25,0)	4(%25,0)	3(%12,5)	
	4	7(%17,5)	1(%6,2)	2(%8,3)	
	5 Ve üstü	3(%7,5)	3(%18,8)	1(%4,2)	
Fetal ağırlık (kg)	2957 ±528	2,940±1,569	2716 ±718	0,123*	

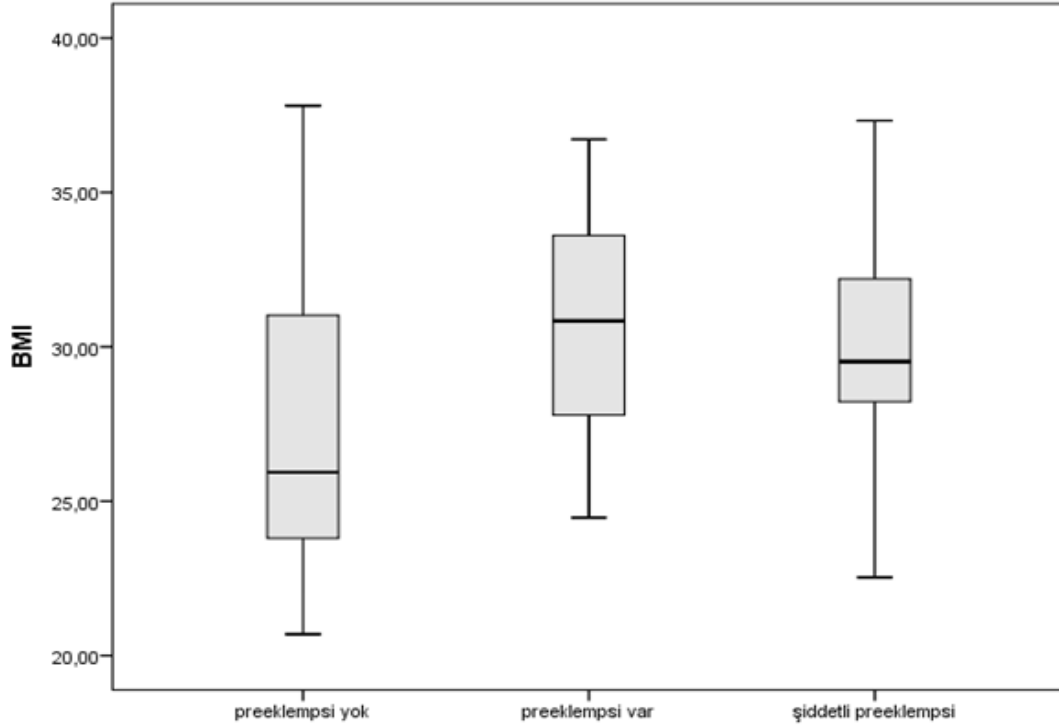
*Kruskal Wallis testi

** Kikare testi

p<0,05

Kontrol, şiddetli ve hafif preeklampsi grupları arasında yaş ve gebelik haftası dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi.

Kontrol grubunda gebelerin %25'i nullipar, preeklampsi grubunda ise %42 'u nullipar hastadan oluşmakta idi. Bu oranlar hafif preeklampside %12, şiddetli preeklampsi de ise %62 olarak tesbit edildi. İstatistiksel olarak şiddetli preeklampside nulliparite anlamlı olarak yüksek tespit edildi.



Şema 15: Preeklampsi grupları arasında BMI nin karşılaştırılması

Kontrol grubunda BMI anlamlı olarak düşüktü ($p=0,005<0,05$). (Şema 15).

Tablo 6: Preeklampsi grupları arasında gebelik haftasının karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Preeklampsi Var	Şiddetli Preeklampsi	p
Gebelik Haftası		37,230±2,082	36,940±1,769	36,830±2,334	0,724*
Gebelik Haftası	34	5(%12,5)	1(%6,2)	4(%16,7)	0,756**
	35	6(%15,0)	3(%18,8)	6(%25,0)	
	36	4(%10,0)	2(%12,5)	3(%12,5)	
	37	4(%10,0)	4(%25,0)	1(%4,2)	
	38	10(%25,0)	4(%25,0)	3(%12,5)	
	39	5(%12,5)	1(%6,2)	2(%8,3)	
	40	4(%10,0)	0(%0,0)	4(%16,7)	
	41	2(%5,0)	1(%6,2)	1(%4,2)	

*Kruskal Wallis testi

** Kikare testi

$p<0,05$

Gebelik haftası açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 6).

Tablo 7: Preeklampsi ve kontrol grupları arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		Kontrol (n=40)	Preeklampsi (n=40)	p
Yaş (yıl)		28,300±5,716	28,380±6,384	0,969*
BMI (kg/m ²)		26,957±4,356	30,113±3,607	0,001*
	Normal	15(%37,5)	4(%10,0)	0,011**
	Overweight	13(%32,5)	15(%37,5)	
	Obez	12(%30,0)	21(%52,5)	
Gravida		2,600±1,317	2,270±1,519	0,141*
Gravida	1	10(%25,0)	17(%42,5)	0,387**
	2	10(%25,0)	9(%22,5)	
	3	10(%25,0)	7(%17,5)	
	4	7(%17,5)	3(%7,5)	
	5 Ve üstü	3(%7,5)	4(%10,0)	
	1	8(%20,0)	9(%22,5)	
	2	11(%27,5)	8(%20,0)	
	3 Ve üstü	3(%7,5)	3(%7,5)	
Fetal ağırlık (kg)		2957 ±528	2730 ±669	0,041*

*Kruskal Wallis testi

** Kikare testi

$p<0,05$

Preeklampsi ve kontrol grupları arasında yaş, gravida, parita ve gebelik haftası açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Preeklampsi olan olgularda fetal ağırlık anlamlı olarak düşüktü ($p=0,041<0,05$)

Tablo 8: Gruplar arasında kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılmaları

	Kontrol grubu (n=40)	Preeklampsi (n=40)	p
Hemoglobin	11,688±1,345	11,821±1,333	0,627 [#]
Platelet	232 50 ±69 705	229100 ±67 562	0,697 [#]
Lokosit	9940 ±2 380	10 59 ±4 274	0,381 [#]
Notrofil	7,573±2,313	8,697±3,962	0,187 [#]

[#]Mann Whitney testi

Her iki grupta gebelerin Hb, Plt, lökosit, nötrofil sayıları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 9: Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Preeklampsi (n=40)	p
BUN	8,015±2,977	9,040±3,401	0,119 [#]
KREATİNİN	0,528±0,190	0,600±0,145	0,005[#]
AST	18,040±5,866	23,900±16,720	0,013[#]
ALT	11,350±6,142	14,300±12,140	0,305 [#]

[#]Mann Whitney testi

Her iki grupta gebelerin BUN, ALT karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Preeklampsi olan grupta KREATİNİN ve AST değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

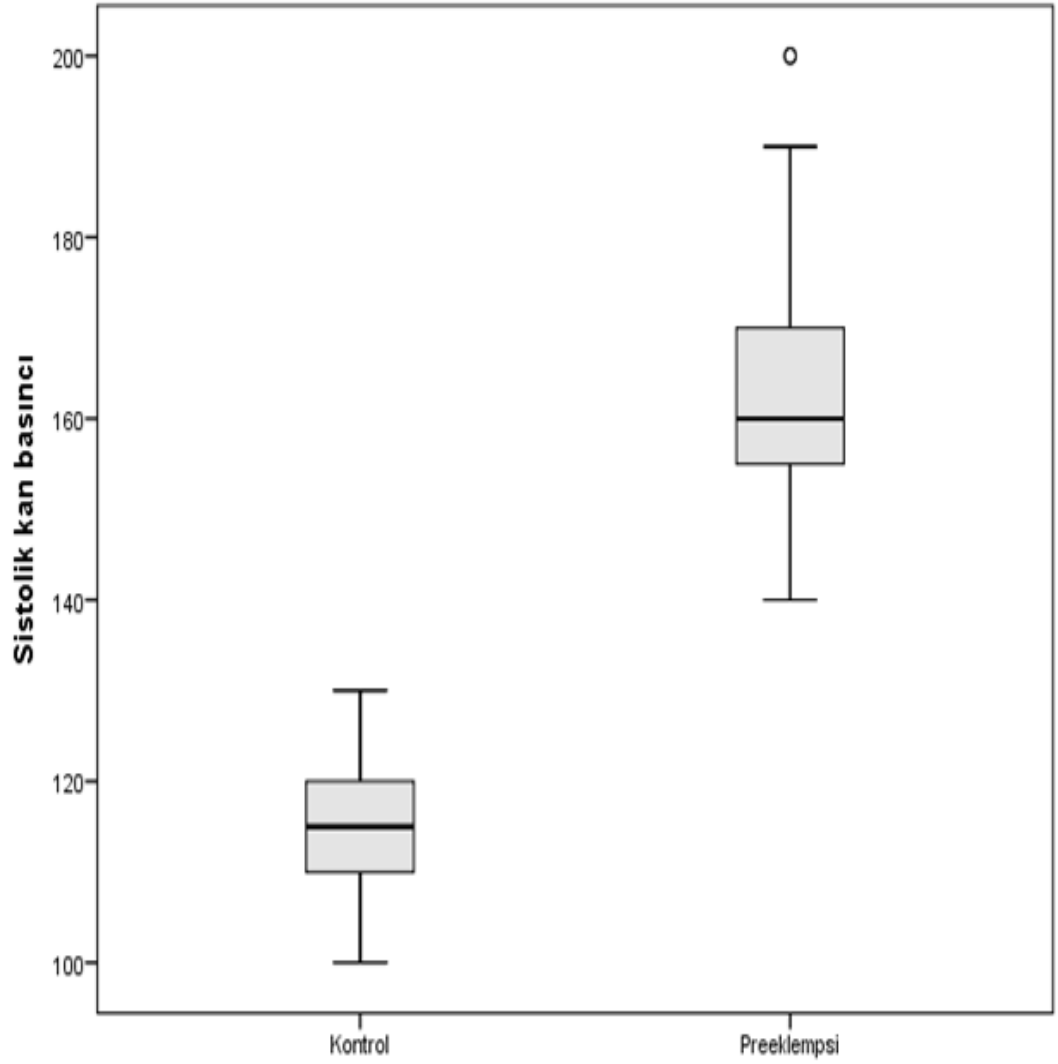
Tablo 10: . Gruplar arasında kan basıncı (KB) değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Preeklampsi (n=40)	p
Sistolik Kan Basıncı	114,750±10,619	163,750±14,445	0,000[#]
Diastolik Kan Basıncı	70,250±8,619	103,750±12,748	0,000[#]

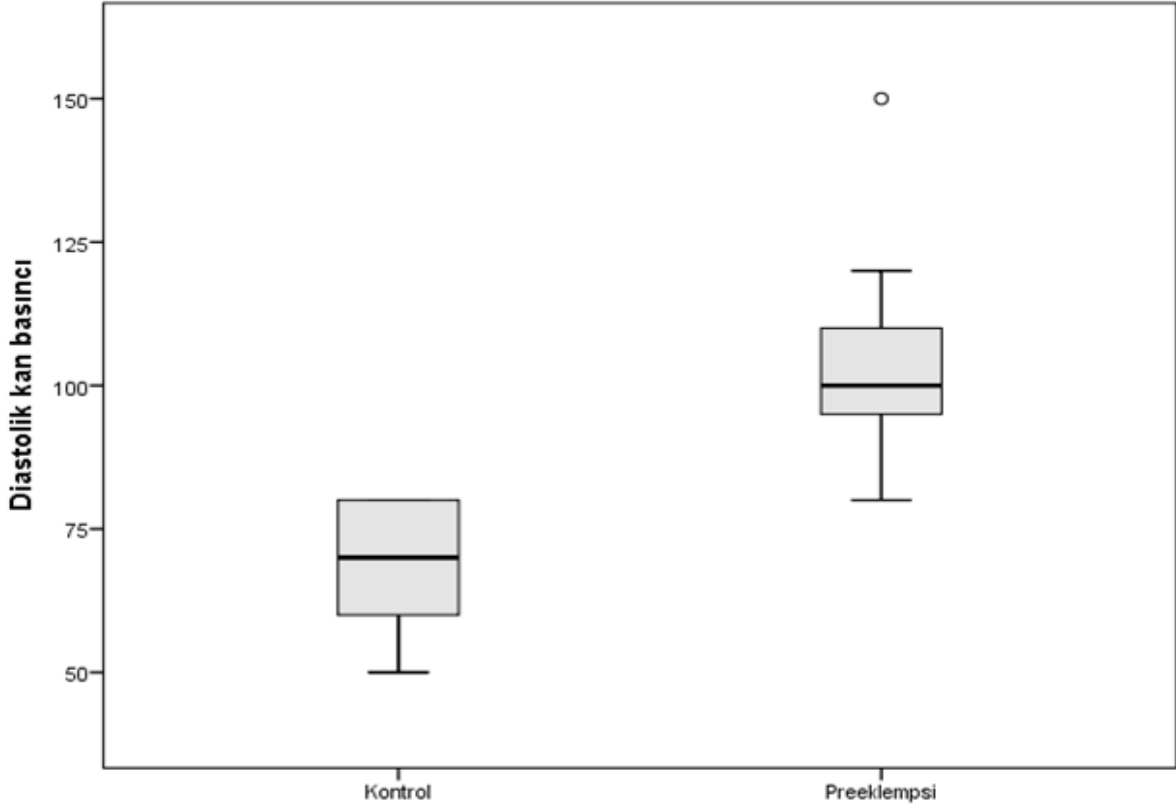
[#]Mann Whitney testi

Sistolik kan basıncı preeklampsi grubunda ortalama 164 iken, kontrol grubunda 115 olarak bulundu. Diastolik kan basıncı preeklampsi grubunda ortalama 104 iken, kontrol grubunda 70 olarak bulundu.

Şema 16: Preeklampsi ve kontrol grupları arasındaki sistolik kan basıncı karşılaştırılması



Şema 17: Preeklampsi ve kontrol grupları arasındaki diastolik kan basıncı karşılaştırılması



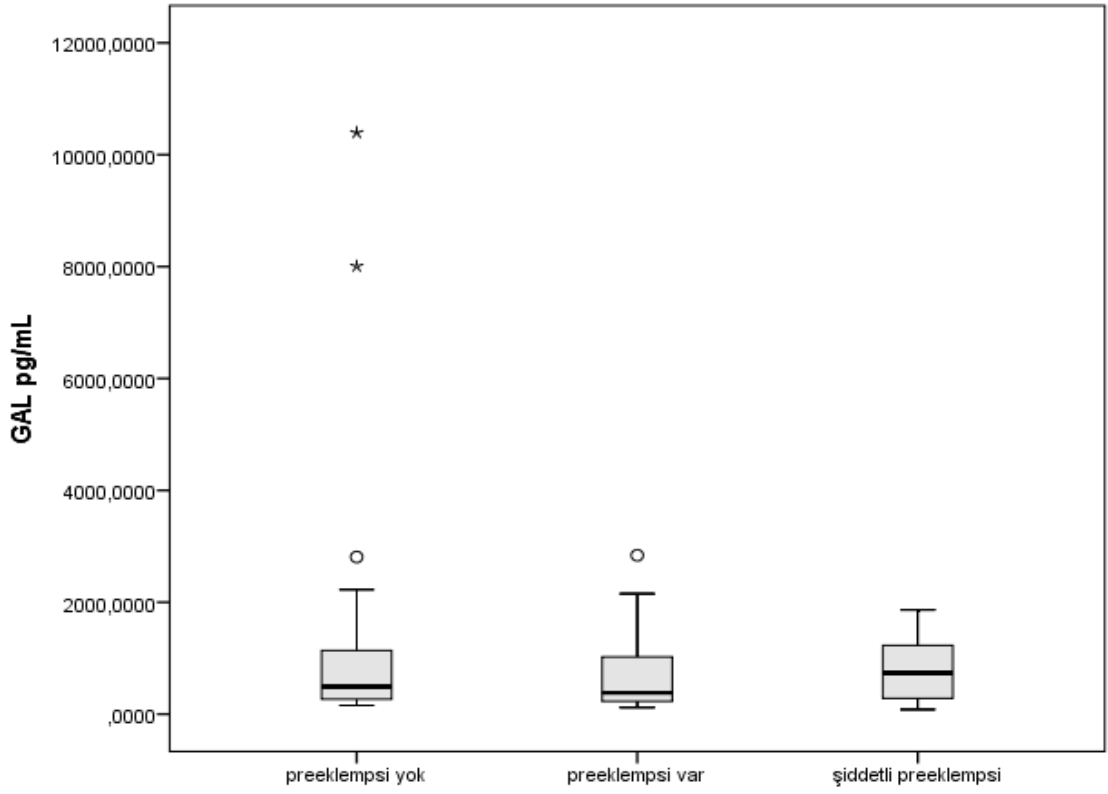
Tablo 11: Kontrol grubu, hafif ve ağır preeklampşik gruplar arasında galectin-1 seviyelerinin karşılaştırılması

	n	GALECTİN-1 Pg/ml		
		Ort±Ss	Medyan - IQR	p
Kontrol Grubu	40	1176,534 ± 1993,977	492 (260 - 1176)	0,648 [#]
Preeklampsi Var	16	732,126 ± 794,937	381 (221 - 1132)	
Şiddetli Preeklampsi	24	782,689 ± 539,099	735 (259 - 1276)	
Kontrol Grubu	40	1176,534 ± 1993,977	492 (260 - 1176)	0,644 [#]
Preeklampsi Var	40	762,464 ± 644,262	529 (239 - 1215)	

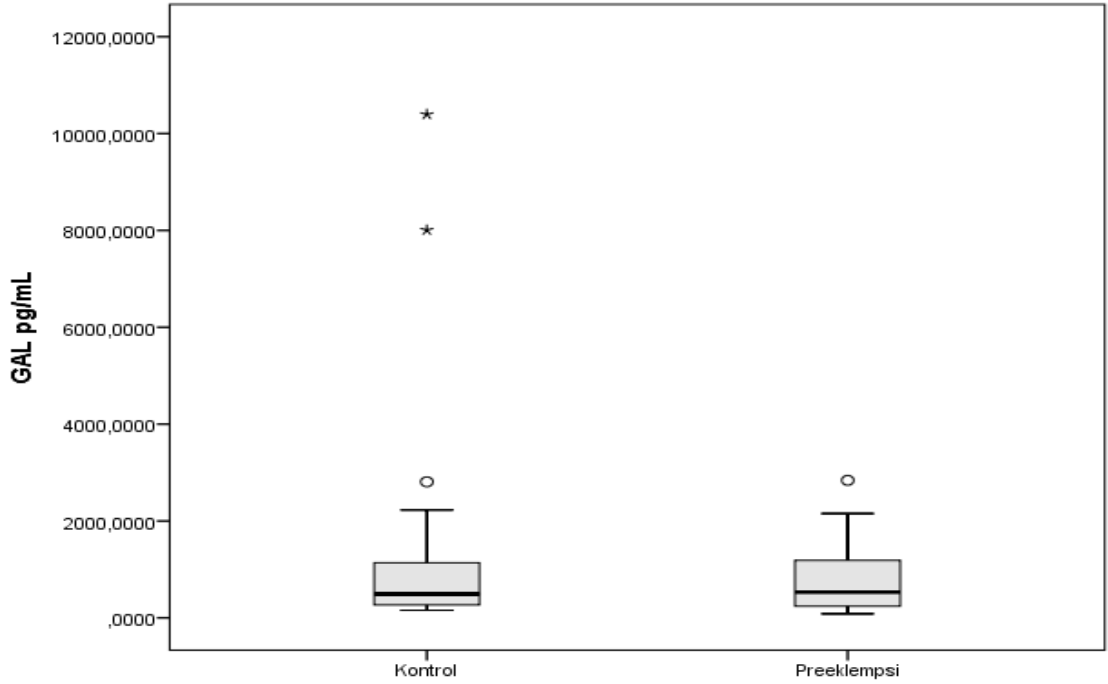
[#]Mann Whitney testi

Ss:Standart Sapma

Galectin-1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,648>0,05).



Şema 18:Preeklamptik gruplar arasında galectin-1 seviyelerinin karşılaştırılması



Şema 19:Preeklamptik ve kontrol grupları arasında galectin-1 seviyelerinin karşılaştırılması

Tüm gebelerde galectin-1 düzeyleri ile AST düzeyleri negatif ilişkilidir. ($p=0,019<0,05$). Kontrol grubunda galectin-1 düzeyleri, BMI ve ALT ile negatif ilişkilidir. ($p=0,041<0,05$).

Tablo 12. Galectin-1 düzeylerinin değişik parametrelerle korelasyonlarının değerlendirilmesi

Galectin-1 pg/mL	Tüm gebeler (n=80)		Kontrol (n=40)		Preeklampsi (n=40)	
	r†	p	r†	p	r†	p
Yaş(yıl)	-0,011	0,924	-0,036	0,824	-0,028	0,862
BMI(kg/m ²)	-0,138	0,223	-0,324	0,041	0,071	0,663
Gravida	0,040	0,726	0,035	0,832	0,017	0,917
Gebelik haftası	-0,027	0,810	0,074	0,652	-0,117	0,470
Fetal ağırlık	0,038	0,738	0,021	0,899	-0,003	0,986
Sistolik kan basıncı	-0,066	0,564	0,062	0,703	-0,160	0,325
Diastolik kan basıncı	-0,093	0,413	0,006	0,969	-0,199	0,219
Hemoglobin	-0,201	0,073	-0,293	0,067	-0,134	0,408
Platelet	0,030	0,793	0,121	0,458	-0,026	0,876
Lökosit	-0,017	0,880	-0,022	0,891	-0,050	0,759
Notrofil	0,007	0,949	-0,036	0,826	-0,008	0,963
BUN	-0,205	0,068	-0,073	0,654	-0,292	0,067
Kreatinin	-0,163	0,148	-0,017	0,916	-0,263	0,101
AST	-0,262	0,019	-0,296	0,064	-0,222	0,168
ALT	-0,195	0,083	-0,337	0,033	-0,091	0,577

†Spearman korelasyon katsayısı

Preeklampsi grubundaki gebelerde galectin-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Gebelik fizyolojik bir süreçtir, ancak çeşitli faktörlerle olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Bu süreçte IUGR, preterm doğum, preeklampsi, erken membran rüptürü, amniyotik sıvı bozuklukları, Rh uyuşmazlığı, diyabet, uzamış gebelik gibi patolojik durumlar ortaya çıkabilir ve bu hastalıklar hem anne hem de fetusta çeşitli etkilere yol açabilmektedir. (164-165)

Preeklampsi obstetrideki en önemli, mortalitesi ve morbiditesi en yüksek komplikasyonlardan biridir. Tüm gebeliklerin %2-7'sini etkilemektedir (166). Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır ancak (167) mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden daha öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur. Hem anne hem de bebekte erken ve geç komplikasyonları olabilen multisistemik bir hastalıktır (166). Preeklampsi ve komplikasyonlarına bağlı her yıl dünyada 50 000 maternal ve 900 000 çocuk ölümü meydana gelmektedir, bu da tüm maternal ölümlerin % 12' sini oluşturmaktadır (168-169-170).Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekte olup, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte preeklampsi gelişiminde iki temel patolojik neden ileri sürülmektedir (171-172).

- 1- Yetersiz trofoblastik invazyon veya plasentasyon.
- 2- Yaygın endotel hasarı. Bunlara ilaveten genetik faktörler, immünolojik bozukluk veya primer trofoblast defekti gibi durumlar da plasenta yapısında ve yerleşimde sorunlara neden olmaktadır (173-174).

Endotel hücre aktivasyonu, son 20 yıldır preeklampsi patogenezinin araştırılmasında odak nokta olmuştur. Bu görüşte, anormal plasentasyona bağlı olarak plasentadan, anormal sitokin salınımı, oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkması, lokosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sisteminin aktivasyonu ve apoptosiz sonucu mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı, vasküler endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunu uyararak, preeklampside yaygın olan endotel hücrelerinde değişikliğe sebep olduğu düşünülmektedir (175-176-177-178-179). Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevaba, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik yatkınlık, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler sebep olmakta ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile trofoblastik

invazyon meydana gelmekte ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılık artmaktadır. Endotel hücrelerinde meydana gelen değişiklik sonucu oluşan vazospazma bağlı olarak kan akışına karşı direnç meydana gelmekte, bu da arter basıncında artışa neden olmaktadır (180-181).

Yeterli plasenta işlevi, yeterli trofoblastik invazyona bağlı olup, preeklampsi etiyolojisini açıklamak için en çok üzerinde durulan nokta, yetersiz trofoblastik invazyondur. Madazlı ve ark. preeklampsi/eklampsi hastalarında yaptıkları çalışmada, trofoblastik invazyon bozukluğunun derecesi ile hipertansiyon şiddetinin korele olduğunu göstermiştir(182). Preeklampsi patofizyolojisinde rolü olan trofoblastlar, anne ile bebek arasındaki gaz, besin maddeleri ve artık maddelerin değiş-tokuşunu düzenlediğinden, trofoblastlardaki apoptozis ve kontrol mekanizmalarının iyi anlaşılması normal plasental gelişim ve preeklampsi, IUGR gibi bazı riskli gebeliklerde görülen plasental disfonksiyonunun nedenini açıklayabilir(183-184).

Geçen yüzyıl içinde yapılan birçok klinik, biyofizik ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte ve tedavisi sadece doğum olarak görülmektedir. Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur (174). Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metotları bulunması gerekmektedir (174)

Hem implantasyon hem de pre-implantasyon sürecinde yer alan, trofoblastik doku ve desiduada bol miktarda ekprese edilen, anjiogenetik, immünolojik ve inflamatuvar özelliklere sahip, lectin ailesine ait olan galectin-1 hakkında gebelerde ve preeklampsi de çok az çalışma mevcuttur.

Bu çalışmamızdaki amacımız normal ve preeklampşik gebeler de serum galectin-1 düzeylerini karşılaştırarak hastalığın şiddeti ile ilişkisini belirlemek ve gerek hastalığın etyolojisinde gerekse de patogenezin ilerlemesinde rol alabilecek bir marker olarak galectin-1 in preeklampsideki yerini belirlemeye çalışmaktır.

Galectin-1 karbonhidrat tanıyıcı alanları ile karakterize olan, evrimsel olarak beta-galaktezid bağlayıcı lektinler ailesine aittir. Galectin ailesi üyelerinin hücre çoğalmasını düzenleyerek, hücre siklusunu kontrol ederek ve apoptozu inhibe ederek veya uyararak

selüler homeostaza katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu proteinlerin hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimine, hücre proliferasyonuna ve anjiogeneze aracılık ettiği bildirilmiştir(170-171).

Serum galectin-1 preeklampsi etyopatogenezinde atfedilen 3 fonksiyonu mevcut:

Plasentasyon ,maternal immün homeostaz ve anjiogenez

1-*Plasentasyon*: Galectin-1'in insan pre-implantasyon embriyolarından eksprese edildiği saptanmıştır. Sonrasında plasental galectin-1 ekspresyonu villöz ve ekstrasvillöz hücre dizilerinde farklılık göstermektedir. Bu da *plasentasyon* esnasında trofoblast farklılaşmasına etki ettiğini düşündürmektedir.

2-*Maternal immün homeostaz*: Galectin-1 'in implantasyon aşamasında en iyi tanımlanan fonksiyonu *immün yanıtı* düzenlemesidir. Tolerojenik sinyaller üreterek proliferasyonu kontrol eder ve efektör T hücrelerinin survivalını ve aktivasyonunu sağlayıp Th2'lerden sitokinlerin salınımına neden olur. Galectin-1'in sağladığı immün regülasyon gebelik sırasında gelişen fetomaternal toleransta önemli rol oynar. Bunu tolerojenik dendritik hücreleri artırarak ve maternal T hücre fonksiyonlarını in vivo olarak düzenleyerek yapar. Ayrıca fetomaternal tolerans gelişiminde CD8, T hücrelerine ve NK hücrelerine karşı süpresif etkileri bulunmaktadır.

3-*Anjiogenez*: Galectin-1'in bir diğer iyi tanımlanmış fonksiyonu ise anjiogenik aktiviteyi artırmasıdır. Bu etkisini H-Ras yolağı üzerinden endotelial hücre aktivasyonu ile gerçekleştirir, anjiogenez sürecindeki bazı basamakları (adezyon, migrasyon ve proliferasyon) hızlandırır. Artmış lokal ekspresyonu embriyo implantasyonu ve peri-implantasyon dönemlerinde maternal damarlanma için kritik öneme sahiptir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise preeklampsili hastalarda uteroplantal örneklerdeki galectinlerden sadece galectin-1'in disregüle olduğu gösterilmiştir. Bu da galectin-1'in aberan sentezinin bu kompleks sendromun patogeneziyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalarda ayrıca plasental galectin-1 ekspresyonunun erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsilerde zıtlık gösterdiği görülmüştür ki bu da 2 klinik antitenin(erken/geç) farklı etyolojileri olduğu hipotezini desteklemektedir. Böylece erken başlangıçlı preeklampside azalmış galectin-1 ekspresyonu defektif plasentasyonla ilişkili olmaktadır. Geç başlangıçlı preeklampsideki galectin-1 overekspresyonu ise sendromun karakteristik özelliği olan aşırı inflamatuvar yanıtı kompanse etmek içindir. Bu bulgular, preeklampsili hastalarda

dolaşımdaki T ve NK hücrelerinde galectin-1 ekspresyonunun azalmış olması ile örtüşmektedir. Bu durumda artmış immün hücre aktivasyonuna ve maternal inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır.

Blois ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada galectin-1 ekspresyonu >34 hafta ve < 34 hafta yani, erken ve geç başlangıçlı preeklampsiye göre değişmektedir. Erken başlangıçlı preeklampside azalmış galectin-1 ekspresyonu plasentasyon anomalisini gösterirken, geç başlangıçlı preeklampsideki galectin-1 overekspresyonu ise aşırı inflamatuvar yanıtı kompanse etmek içindir. Bu durum periferik kanda T ve NK hücrelerinden galectin-1 ekspresyonunun azalmış olmasını desteklemektedir, çünkü bu durumda artmış inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu durum bize galectin -1 in ikinci trimesterde belirgin düşük olması prelinik biyomarker olarak kullanılmasını desteklemektedir. Ancak hastalığa tanı konduktan sonra serum galectin-1 seviyeleri erken başlangıçlı hastalarda düşük kalmaya devam ettiği; geç başlangıçlı hastalarda belirgin olarak daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir (151).

Bizim çalışmamızda da 34 hafta ve üzeri preeklampitik ve sağlıklı gebe ile çalışıldı,kontrol grubu ile preeklampitik grup arasında anlamlı fark izlenmezken,istatistiksel öneme ulaşmasa da şiddetli preeklampitik gebelerde serum galectin-1 düzeyinin yüksek seyrettiği görüldü.

Than ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçüncü trimestera ait 40 gebe ile çalışılmış, çalışmaya 10 şiddetli preeklampitik,10 SGA nın eşlik ettiği şiddetli preeklampitik,10 preeklampitik,10 sağlıklı gebe dahil edilmiş ,plasenta örnekleri çalışılmış, plasentaların galectin-1 ekspresyonunun şiddetli preeklampitik gebelerde normal sağlıklı gebelere oranla artmış olduğu gözlenmiştir. Galectin-1 düzeyinin tek başına SGA ile ilişkisi izlenmemiştir(162).

Freitag ve arkadaşlarının ,24 gebe ile yaptığı çalışmada ikinci trimester boyunca preeklampsi gelişen gebelerde ,preeklampsi gelişmeyen gebelere göre serum galectin-1 düzeyi daha düşük tespit edilmiştir(160).

Molvarec ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada galectin-1 eksprese eden T ve NK hücrelerinin sağlıklı gebelik ve preeklampitik gebeliklerde düzeyleri incelenmiştir.75

sağlıklı gebe,70 preeklamptik gebe ve 21 sağlıklı gebe olmayan kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışmada serum galectin-1 ve anti galectin -1 IgG düzeyleri bakımından sağlıklı gebe ve preeklamptik gebe grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Sağlıklı gebelerde T ve NK hücreleri ve eksprese ettiği galectin -1 sağlıklı gebe olmayanlara oranla yüksek tespit edilmiştir. Preeklampside periferik kanda T ve NK hücrelerde azalma olduğunu, bunun sonucu olarak T ve NK hücrelerinden Tip1 sitokinlerin baskın hale geldiği gösterilmiştir. Artan Tip 1 sitokinler, diğer enflamatuar mediatörler, proteazlar, serbest oksijen radikalleri maternal endotelial hasarı ile karakterize preeklampsi sendromuna yol neden olmaktadır (163).

Bizim çalışmamızda da benzer özellikteki hastalar karşılaştırıldı ve benzer sonuçlar elde edildi.

Bizim çalışmamızda gruplar kontrol, preeklampsi ve şiddetli preeklampsiden oluşmakta idi. Galectin-1 in preeklampsi şiddeti ile ilişkisini bulmayı amaçladık. Toplam 80 hasta üzerinde yaptığımız çalışmada 40 kontrol, 24 şiddetli preeklampsi ve 16 preeklampsi hastası arasında yapılan karşılaştırmada yaş, gebelik haftası açısından kontrol ve preeklampsi olan gebeler arasında anlamlı fark yoktu . Serum galectin-1 düzeyleri normotansif kontrol grubunda 492 (260 - 1176) pg/ml, hafif preeklampsi grubunda 381 (221 - 1132) pg/ml ve şiddetli preeklampsi grubunda 735 (259 - 1276) pg/ml olarak hesaplandı. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiş olup,en yüksek düzeylere ağır preeklampsi grubunda rastladık.

Sonuç olarak gebelikte serum galectin-1 düzeyi ile ilişkili olarak kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda serum galectin-1 düzeyi ile preeklampsi arasında anlamlı korelasyon tesbit edemedik.

Bu çalışmamız, bizim hasta popülasyonumuzda serum galectin-1 konsantrasyonunun, preeklamptik olguların erken tanısında belirteç olarak kullanılamayacağı sonucunu ortaya koymaktadır. Ancak istatistiksel öneme ulaşmasa da şiddetli preeklamptik gebelerde serum galectin-1 düzeyinin yüksek olması, bu konuda çok sayıda olgunun yer alacağı geniş çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.*2009; 33 (3):1307
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010 ;376(9741):631-44.
3. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23(2):171-89.
4. Marshall D. Lindheimer, James M.Roberts ve F.Gary Cunningham. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Third Edition)* 2009.
5. Y. Sasaki, D. Darmochwal-Kolarz, D. Suzuki, M. Sakai, M. Ito, T.Shima, A. Shiozaki, J.Rolinski, S. Saito, Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia, *Clin. Exp. Immunol.* 149 (2007) 139–145.
6. A. Steinborn, G.M. Haensch, K. Mahnke, E. Schmitt, Toermer, S. Meuer, C. Sohn, Distinct subsets of regulatory T cells during pregnancy: is the imbalance of these subsets involved in the pathogenesis of preeclampsia? *Clin. Immunol.*129 (2008) 401–412.
7. B. Santner-Nanan, M.J. Peek, R. Khanam, L. Richarts, E. Zhu, B.Fazekas de St Groth, R. Nanan, Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia, *J. Immunol.* 183 (2009) 7023–7030
8. Darmochwal-Kolarz, J. Rolinski, B. Leszczynska-Goarzelak, J. Oleszczuk, The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients, *Am. J. Reprod. Immunol.*48 (2002) 381–386.
9. S. Saito, M. Sakai, Th1/Th2 balance in preeclampsia, *J. Reprod.Immunol.* 59 (2003) 161–173.
10. G.A. Dekker, B.M. Sibai, Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179 (1998) 1359–1375
11. I. Camby, M. Le Mercier, F. Lefranc, R. Kiss, Galectin-1: a small protein with major functions, *Glycobiology* 16 (2006) 137R–157R.

12. Liu, F.T., Rabinovich, G.A., Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 5 (2005), 29–41.
13. Von Wolff, M., Wang, X., Gabius, H.J., Strowitzki, T., Galectin fingerprinting in human endometrium and decidua during the menstrual cycle and in early gestation. *Mol Hum Reprod.*, 11 (2005), 189–194.
14. Maquoi, E., van den Brule, F.A., Castronovo, V., Foidart, J.M. Changes in the distribution pattern of galectin-1 and galectin-3 in human placenta correlates with the differentiation pathways of trophoblasts. *Placenta*, 18 (1997), 433–439.
15. Tarek M Elhawary, Aml S El-Bendary, Hala Demerdash: Maternal serum endoglin as an early marker of pre-eclampsia in high-risk patients. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 521–525.
16. BD LaMarca, MJ Ryan, JS Gilbert, SR Murphy, JP Granger: “Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia,” *Current Hypertension Reports*, vol. 9, no. 6, pp. 480–485, 2007
17. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams obstetrics*. 21th edition. Connecticut: McGrawHill; 2001. 567-609
18. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS. *Williams Obstetrics*. 2005;22:761-70.
19. Eren N, Öztekin Z. Halk sağlığının gelişimi, Bertan M, Güler Ç (eds):Halk sağlığında temel bilgiler. Ankara Güneş Kitabevi 1999; 10-11.
20. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*;183:1-22, 2000
21. Roberts JM, Creasy RK, Resnik R: Pregnancy related hypertension. *Maternal–Fetal Medicine*. 5 th ed. Philadelphia: WB Saunders company 859-99, 2004
22. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(6):181-92.
23. Barton JR, O’Brien JM, Bergauer NK, Jackues DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):979-83.
24. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy* 2012; 105918.XXXX

25. Haddad B, Sibai M. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med* 1999; 31: 246-52. (18) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice
26. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Vandorsten P, Klebanoff M, et al: Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339(10):667-71.
27. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; 567-609.
28. Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122
29. Hallak M, James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy Management Options Hypertension in pregnancy. W.B.Saunders, second edition. Philadelphia 2006, 772-97.
30. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *AU SO J Emerg Med*. 2011;40(4):380
31. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM SO Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *AU Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1464.
32. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO SO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *AU Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1102.
33. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, et al. Methods of prediction and prevention of preeclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008; 12: 1–270.
34. D. A. Lawlor, C. MacDonald-Wallis, A. Fraser et al, “Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children,” *European Heart Journal*, vol. 33, no. 3, pp. 335–345, 2012
35. Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Eriksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke*. 2007; 38: 264–270.
36. Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and monthly variation in rates

- of preeclampsia at delivery among U.S. births. Abstract No:294 Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for maternal fetal medicine, January 26-31, 2009
37. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24
38. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 437-41.
38. C. Benedetto, L. Marozio, A. M. Tavella, L. Salton, S. Grivon, and F. Di Giampaolo, "Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1205, pp. 106–117, 2010.
39. L. C. Y. Poon, I. Staboulidou, N. Maiz, W. Plasencia, and K. H. Nicolaides, "Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 34, no. 2, pp. 142–148, 2009
40. Magdy SM, Akolisa A, David G. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, α -Tocopherol and betacarotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:150-7
41. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994; 309: 1395.
42. Caughey A, Aaron B, Naomi E, Eugene A, Gabriel J. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance: Predictors of Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology*. 2005; 1(106): 156-161.
43. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatal*. 2009; 33:130-137.
44. Roberts JM, Lan KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
45. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta*; 24: 510–516, 2003
46. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in

preeclampsia. BJOG; 107: 514–518, 2000

47. N. Vitoratos, D. Hassiakos, and C. Iavazzo Molecular Mechanisms of Preeclampsia Journal of Pregnancy, Article ID 298343, 5 pages doi:10.1155/2012/298343, 2012
48. Jennifer Uzan, Marie Carbonnel, Olivier Piconne, Roland Asmar, Jean-Marc Ayoubi. Vascular Health and Risk Management Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management:7 467–474, 2011
49. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. Obstet Gynecol Surv 2002; 58: 40-66
50. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest 1997; 99:2152.
51. Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: Am J Obstet Gynecol. 1999; 181:718-24.
52. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress; from miscarriage to preeclampsia. J Soc Gynecol Investig 2004;11:342-52.
53. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol.1994; 101:669.
54. Burton GJ and Hung TH. Hypoxia- Reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. Fet Mat Med Rev, 2003. 14 297-117
55. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M et al. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia. Am J Pathol 1997;151-1809.
56. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. Kidney Int 2007; 71: 977.
57. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A: Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia J Reprod Immunol 2007; 76: 30–39
58. Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA: On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. J Reprod Immunol 2009; 82: 66–73.

59. Christopher W. G. Redman, Ian L. Sargent American Journal of Reproductive Immunology Immunology of Pre-Eclampsia 63 (2010) 534–543
60. Li XF, Charnock-Jones DS, Zhang E, Hiby S ve ark. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1823-34.
61. Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Plasenta* 22 (suppl A):S73, 2008
62. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspect Med*, 2007. 28: 192-209
63. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M ve ark. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008; 214:328.
64. Rayman MP, Bode P, Redman CW Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease pre-eclampsia in women from the United Kingdom". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* November 2003, 189 (5): 1343–9.
65. Vanderlelie J, Venardos K, Perkins AV Selenium deficiency as a model of experimental pre-eclampsia in rats". *Reproduction* November 2004 128 (5): 635–41
66. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of Preeclampsia *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 205–223.
67. Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10:518
68. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:23
69. Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Könt AA ve ark. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet* 2005; 37:514. 53
70. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
71. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168–77.
72. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with

- down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 58998.
73. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia/eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:5.e1-7.
74. Sones JL, Lob HE, Isroff CE, Davisson RL. The Role of Decidual Natural Killer Cells, Interleukin-15 and Interferon- γ in Placental Development and Preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014 Jun 11
75. Hofmeyr G, Belizán J, von Dadelszen P, Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing preeclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* 2014;121:951-7.
76. DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a metaanalysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA* 1999; 282:664
77. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010-
78. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:8106.
79. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4227
80. Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1077.
81. Sørensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Secher NJ, FitzGerald GA. Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:915
82. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006
83. Sibai BM: Discussion. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190: 1547
84. Levine RJ, Lam C., Qian C, Yu KF et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004. 350:672.

85. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008;59:61.
86. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J ve ark. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642.
87. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL ve ark. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178:5949. 52
88. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990; 323: 478–80.
89. Nathan L, Cuevas J, Chaudhuri G. The role of nitric oxide in the altered vascular reactivity of pregnancy in the rat. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 955-60.
90. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004; 111:1046-50
91. Nicholas H, . Morris, Bryan M. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 1996; 103:4-15.
92. Sağsöz N, Küçüközkan T: The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia. *Hypertens pregnancy* 22:185, 2003
93. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z ve ark. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 2012; 59:256.
94. Baha M. Sıbaı MD. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 48(2):478–488
95. Sözmen EY, Onat T, Emerk K, Sözmen EY(eds)Yaşlanma biyokimyası. In: İnsan biyokimyası, Palme Yayıncılık 2002, Ankara, Sayfa 617-667
96. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178.
97. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7:1003.
98. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H ve ark. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14:855.

99. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, Geusens N ve ark. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58:77
100. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: *Williams Obstetrics and Gynecology* 2010
101. Munoz-Suano A, Hamilton AB, Betz AG (May 2011).“Gimme shelter: the immune system during pregnancy”.*Immunol. Rev.* 241 (1): 20–38. doi:10,1111/j.1600-065X.2011,01002.x. PMID 21.488.887
102. Ri-Yao Yang. Gabriel A. Rabinovich. Fu-Tong Liu. Galectins: structure, function and therapeutic potential. doi:10,1017/S1462399408000719; Vol. 10; e17; June 2008
103. Barondes, S.H., Castronovo, V., Cooper, D.N., Cummings, R.D., Drickamer, K., Feizi, T., Gitt, M.A., Hirabayashi, J., Hughes, C., Kasai, K., Galectins: a family of animal betagalactoside-binding lectins. *Cell*, 76 (1994), 597-598,
104. Salatino M, Croci DO, Bianco GA, Ilarregui JM, Toscano MA, Rabinovich GA. Galectin-1 as a potential therapeutic target in autoimmune disorders and cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:45–57.
105. Liu, F.T., Rabinovich, G.A., Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 5 (2005), 29–41.
106. Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):79-87
107. Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*(abstract) 2001 Dec;36(12):734-7.
108. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In. *Williams obstetrics*. 2001:567–61 16.Report
109. Ray J, Vasishta K, Kaur S. Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 sep;66(3):245-50
110. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:27

111. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Sep;78(8):675-80
112. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct;181(4):915-20
113. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002 Oct;16(5):365-72
114. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002 Feb;99(2):267-74
115. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Oct;71(1):7-11
116. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol* 2000 Apr;165(1):157-6
117. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin
118. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Sep;19(3):160-5
119. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S. Role of leptin in pregnancy—a review. *Placenta* 2002 Apr;23 Suppl A:S80-6
120. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76

121. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382
122. Klockenbusch W, Rath W. Prevention of pre-eclampsia by low-dose acetylsalicylic acid-a critical appraisal. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2002 Jul Aug; 206(4):125-3
123. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002 Feb;109(2):161-76
124. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Jan;271(1):46-52
125. Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1):9-11
126. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006. 2: 309-316
127. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS: Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers.* 2009;26(3):127-33.
128. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J reprod Immunol*, 2006. 70: 706-714
129. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia. II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990;59:153
130. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32
131. Salatino M, Croci DO, Bianco GA, Iarregui JM, Toscano MA, Rabinovich GA. Galectin-1 as a potential therapeutic target in autoimmune disorders and cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:45-57.

132. Thijssen V. L.,Hulsmans S.,GriffioenA. W. The galectin profile of the endothelium: altered expression and localization in activated and tumor endothelial cells. *The American Journal of Pathology*:2008; 172(2), 545–553.
133. Rabinovich, G.A., Galectin-1 as a potential cancer target. *British Journal of Cancer*, 92 (2005), 1188-1192.
134. Ito K, Scott S. A, Cutler S, Dong L. F, Neuzil J.Blanchard, H. et al. Thiodigalactoside inhibits murine cancers by concurrently blocking effects of galectin-1 on immune dysregulation, angiogenesis and protection against oxidative stress.*Research Support, Non-U.S. Gov't. Angiogenesis*:2011;14(3), 293–307.
135. D’Haene, N., Maris, C., Sandras, F., Dehou, M.F., Remmelink, M., Decaestecker, C.,Salmon, I., The differential expression of galectin-1 and galectin-3 in normal lymphoid tissue and non-Hodgkins and Hodgkins lymphomas. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 18 (2005),431–443.
136. Kopitz, J., von Reitzenstein, C., Andre, S., Kaltner, H., Uhl, J., Ehemann, V., Cantz, M., Gabius, H.J., Negative regulation of neuroblastoma cell growth by carbohydrate-dependent surface binding of galectin-1 and functional divergence from galectin-3. *J Biol Chem.*, 276 (2001), 35917–35923
137. Andersen, H., Jensen, O.N., Moiseeva, E.P., Eriksen, E.F., A proteome study of secreted prostatic factors affecting osteoblastic activity: galectin-1 is involved in differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res.*, 18 (2003), 195
138. Fukaya, K., Hasegawa, M., Mashitani, T., Kadoya, T., Horie, H., Hayashi, Y., Fujisawa, H., Tachibana, O., Kida, S., Yamashita, J., Oxidized galectin-1 stimulates the migration of Schwann cells from both proximal and distal stumps of transected nerves and promotes axonal regeneration after peripheral nerve injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 62 (2003), 162- 172.
139. Wells, V., Davies, D., Mallucci, L., Cell cycle arrest and induction of apoptosis by beta galactoside binding protein (beta GBP) in human mammary cancer cells. A potential new approach to cancer control. *Eur J Cancer*, 35 (1999), 978–983.
140. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL (2002) Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 1572(2–3):263–273
141. Hernandez JD, Baum LG (2002) Ah, sweet mystery of death!Galectins and control of cell fate. *Glycobiology* 12(10):127R–136R

142. Nickel W (2005) Unconventional secretory routes: direct protein export across the plasma membrane of mammalian cells. *Traffic*6(8):607–614 (Copenhagen, Denmark)
143. Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A (2007) An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol* 66(2–3):143–158
144. Stillman BN, Hsu DK, Pang M, Brewer CF, Johnson P, Liu FT, Baum LG (2006) Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death. *J Immunol*176(2):778–789
145. Blaser C, Kaufmann M, Muller C, Zimmermann C, Wells V, Mallucci L, Pircher H (1998) Beta-galactoside-binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells. *Eur J Immunol* 28(8):2311–2319
146. Motran CC, Molinder KM, Liu SD, Poirier F, Miceli MC (2008) Galectin-1 functions as a Th2 cytokine that selectively induces Th1 apoptosis and promotes Th2 function. *Eur J Immunol*38(11):3015–3027
147. Blois SM, Ilarregui JM, Tometten M, Garcia M, Orsal AS, Cordo-Russo R, Toscano MA, Bianco GA, Kobelt P, Handjiski B, Tirado I, Markert UR, Klapp BF, Poirier F, Szekeres-Bartho J, Rabinovich GA, Arck PC (2007) A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med* 13(12):1450–1457
148. Tirado-Gonzalez I, Freitag N, Barrientos G, Shaikly V, Nagaeva O, Strand M, Kjellberg L, Klapp BF, Mincheva-Nilsson L, Cohen M, Blois SM (2013) Galectin-1 influences trophoblast immune evasion and emerges as a predictive factor for the outcome of pregnancy. *Mol Hum Reprod* 19(1):43–53
149. Choe YS, Shim C, Choi D, Lee CS, Lee KK, Kim K (1997) Expression of galectin-1 mRNA in the mouse uterus is under the control of ovarian steroids during blastocyst implantation. *Mol Reprod Dev* 48(2):261–266
150. von Wolff M, Wang X, Gabius HJ, Strowitzki T (2005) Galectin fingerprinting in human endometrium and decidua during the menstrual cycle and in early gestation. *Mol Hum Reprod* 11(3):189–194
151. Blois SM (2014) , Barrientos G, Freitag N, Tirado-Gonzalez I, Unverdorben L, Jeschke U, Thijssen VL, Involvement of galectin-1 in reproduction: past, present and future. *Human Repro Update* 20(2):175–193

152. Bevan BH, Kilpatrick DC, Liston WA, Hirabayashi J, Kasai K(1994) Immunohistochemical localization of a beta-D-galactoside-binding lectin at the human maternofetal interface. *Histochem J* 26(7):582–586
153. Aplin JD (1991) Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Sci* 99(Pt 4):681–692
154. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C (2005) HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *Faseb J* 19(7):681–693
155. Thijssen VL, Barkan B, Shoji H, Aries IM, Mathieu V, Deltour L, Hackeng TM, Kiss R, Kloog Y, Poirier F, Griffioen AW(2010) Tumor cells secrete galectin-1 to enhance endothelial cell activity. *Cancer Res* 70(15):6216–6224
156. Hsieh SH, Ying NW, Wu MH, Chiang WF, Hsu CL, Wong TY, Jin YT, Hong TM, Chen YL (2008) Galectin-1, a novel ligand of neuropilin-1, activates VEGFR-2 signaling and modulates the migration of vascular endothelial cells. *Oncogene* 27(26):3746–3753
157. Douglas NC, Tang H, Gomez R, Pytowski B, Hicklin DJ, Sauer CM, Kitajewski J, Sauer MV, Zimmermann RC (2009) Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) functions to promote uterine decidual angiogenesis during early pregnancy in the mouse. *Endocrinology* 150(8):3845–3854
158. Halder JB, Zhao X, Soker S, Paria BC, Klagsbrun M, Das SK, Dey SK (2000) Differential expression of VEGF isoforms and VEGF(164)-specific receptor neuropilin-1 in the mouse uterus suggests a role for VEGF(164) in vascular permeability and angiogenesis during implantation. *Genesis* 26(3):213–224
159. Plaks V, Birnberg T, Berkutzi T, Sela S, Ben-Yashar A, Kalchenko V, Mor G, Keshet E, Dekel N, Neeman M, Jung S(2008) Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice. *J Clin Invest* 118(12):3954–3965
160. Freitag N, Tirado-Gonzalez I, Barrientos G, Herse F, Thijssen VL, Weedon-Fekjaer SM, Schulz H, Wallukat G, Klapp BF, Nevers T, Sharma S, Staff AC, Dechend R, Blois SM (2013) Interfering with Gal-1-mediated angiogenesis contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(28):11451–11456
161. Jeschke U, Mayr D, Schiessl B, Mylonas I, Schulze S, Kuhn C, Friese K, Walzel H (2007) Expression of galectin-1, -3 (gal-1,

- gal-3) and the Thomsen–Friedenreich (TF) antigen in normal,IUGR, preeclamptic and HELLP placentas. *Placenta* 28(11–12):1165–1173
162. Than NG, Erez O, Wildman DE, Tarca AL, Edwin SS, Abbas A,Hotra J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan SS, Espinoza J, Papp Z, Romero R (2008) Severe preeclampsia is characterized by increased placental expression of galectin-1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(7):429–442
163. Molvarec A, Blois SM, Stenczer B, Toldi G, Tirado-Gonzalez I,Ito M, Shima T, Yoneda S, Vasarhelyi B, Rigo J Jr, Saito S (2011) Peripheral blood galectin-1-expressing T and natural killer cells in normal pregnancy and preeclampsia. *Clinical Immunol* 139(1):48–56 (Orlando, Fla)
164. Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. *Obstetri Normal ve Sorunlu Gebelikler*. Nobel ve Güneş Kitabevi. 5 th edition; 863-912
165. Cunningham- Leveno- Bloom Hauth- Rouse- Spong. *Williams Obstetrik*. Nobel Tıp Kitabevleri. 23 th edition; 706-756
166. Sibai BM, Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2): 478-488.
167. Higgins JR, Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357(9250): 131-135.
168. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Asp Med* 2007; 28(2): 169-191.
169. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The Uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta* 2006; 27(9-10): 939-958.
170. Davidson PJ, Li SY, Lohse AG et al (2006) Transport of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. I. Conditions and signals for nuclear import. *Glycobiology* 16:602–611
171. Li SY, Davidson PJ, Lin NY et al (2006) Transport of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. II. Identification of the signal for nuclear export. *Glycobiology* 16:612–622
172. Tal R. The Role of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1Alpha in Preeclampsia Pathogenesis. *Biol Reprod*. 2012; 87(6): 134
173. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh, Ekerfelt C, Jonsson Y. Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy*. 2005;89:49-61

174. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy*. 2004;23(2):171-89
175. Cunningham- Leveno- Bloom Hauth- Rouse- Spong. *Williams Obstetrik*. Nobel Tıp Kitabevleri. 23 th edition; 706-756
176. Frankfurt AM, Meidinger Sohn, 1856, p 778 Volhard F: Die doppelseitigen haematogenen Nierenerkrankungen. Berlin, Springer, 1918
177. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260–1265
178. Roberts JM: Preeclampsia: What we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000; 24 :24-28.
179. Madazlı R. Etiopathogenesis of Preeclampsia. *Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Türkiye Klinikleri J Gynecol ObstSpecial Topics* 2012;5(4):5-12
180. Dechanet C, Fort A, Barbero-Camps E, Dechaud H, Richard S, Virsolvy A. Endothelin-Dependent Vasoconstriction in Human Uterine Artery: Application to Preeclampsia. *PLoS One*. 2011; 6(1): e16540
181. Kireççi H, 2005. Ağır Preeklampside Plazma Homosisteininin Yeri (tez). İstanbul: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
182. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 514-518
183. Levy R, Nelson DM: Current Topic. To Be, or Not to Be, That is the Question. *Apoptosis in HumanTrophoblast Placenta* 2000;21:1-13
184. Huppertz B, Kadyrow M Kingdom JC: Apoptosis and its role in the trophoblast. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195, 29–39