

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HELLP SENDROMLU HASTALARDA MATERNAL SERUM
SOLUBLE FMS BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1, PLASENTAL BÜYÜME
FAKTÖRÜ ve SOLUBLE ENDOGLİN DÜZEYLERİ**

Dr. Fatma Ceylan İLHAN

UZMANLIK TEZİ

Trabzon 2012

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HELLP SENDROMLU HASTALARDA MATERNAL SERUM
SOLUBLE FMS BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1, PLASENTAL BÜYÜME
FAKTÖRÜ ve SOLUBLE ENDOGLİN DÜZEYLERİ**

Dr. Fatma Ceylan İLHAN

UZMANLIK TEZİ

Trabzon 2012

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Turhan ARAN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. Hasan BOZKAYA olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca benden ilgi ve desteklerini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkı ve önerilerinden dolayı Sayın Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Turhan ARAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter, diğer görevli arkadaşlara ve yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve sevgili eşim'e sonsuz teşekkürler...

Dr. Fatma Ceylan İLHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMA LİSTESİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HELLP Sendromu	2
2.1.1. HELLP Sendromunun Tanımı	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tanı Kriterleri	3
2.1.4. Patofizyolojisi	4
2.1.5. Klinik	5
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	6
2.1.6.1 Akut Yağlı Karaciğer (AFLP).....	8
2.1.6.2 Trombotik Microanjiopatiler.....	9
2.1.7. Komplikasyon.....	10
2.1.8. Mortalite	12
2.1.8.1. Perinatal Mortalite.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 12
2.1.8.2. Maternal Mortalite	13
2.1.9. Tedavi Yaklaşımı.....	13

2.1.9.1. Doğum Şekli	14
2.1.9.2. Cerrahi Yaklaşım	15
2.2. Görüntüleme.....	15
2.2.1. Anestezi Uygulaması	15
2.2.2. Postpartum izlem	16
2.3. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF): Reseptörleri ve Fonksiyonları	16
2.3.1. Giriş.....	16
2.3.2. Üyeleri ve Yapısı	17
2.3.3. Reseptörleri	18
2.3.4. VEGF Sentezi	19
2.3.5. VEGF'ün Fonksiyonları.....	20
2.3.6. Soluble Endoglin (sEng)	20
3. MATERYAL ve METOT	21
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
7. ÖZET	40
8. SUMMARY	41
9. KAYNAKLAR	42

KISALTMA LİSTESİ

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

sFlt-1 : Soluble fms benzeri tirozin kinaz-1

PIGF : Plasenta kökenli büyüme faktörü

HÜS : Hemolitik üremik sendrom

SLE : Sistemik Lupus Eritamatozus

AFP : Alfafetoprotein

IVH : İntraventriküler kanama

HCG : Human Koryonik Gonadotropin

IUGR : İntrauterin büyüme kısıtlılığı

NO : Nitrik oksit

DIK : Dissemine intravasküler kaogülasyon

PG : Prostaglandin

BFP : Byofizik profil

NST : Non stress Test

HELLP: Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı

SGA : Gebelik haftasına göre küçük

İTP : İdiopatik trombositopenik purpura

TTP : Trombotik trombositopenik purpura

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. HELLP Sendromunda Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması.....	2
Tablo 2. HELLP Sendromunun Sınıflandırılması.....	3
Tablo 3. HELLP Sendromunun Klinik Semptomları.....	6
Tablo 4. HELLP Sendromunun Ayırıcı Tanısı	7
Tablo 5. HELLP Sendromu Ayırıcı Tanısı	8
Tablo 6. HELLP Sendromunda Maternal Morbidite için Risk Faktörleri	10
Tablo 7. HELLP Sendromunun Komplikasyonları.....	10
Tablo 8. HELLP Sendromlu Hastaların Demografik Özellikleri (N = 29).....	24
Tablo 9. HELLP Sendromlu Hastaların Klinik Özellikleri (N = 29).....	28
Tablo 10. HELLP Sendromlu Hastalarda Doğum Sonuçları (N = 29).....	29
Tablo 11. HELLP Sendromlu Hastalarda Yenidoğan Sonuçları (N = 29).....	30
Tablo 12. Demografik Özelliklerin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	31
Tablo 13. Yenidoğan Sonuçlarının Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	32
Tablo 14. Serum Anjiyojenik ve Antianjiyojenik Faktörlerin Karşılaştırılması.....	32

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. HELLP Sendromlu Hastaların Sistolik Arter Basınçları	25
Grafik 2. HELLP Sendromlu Hastaların Diyastolik Arter Basınçları.....	26
Grafik 3. HELLP Sendromlu Hastalarda Spot İdrarda Proteinüri Miktarları	27
Grafik 4. HELLP Sendromlu Hastaların Gebelik Haftaları Dağılımı.....	29

1.GİRİŞ

Mikroanjiyopatik kan yaymasıyla birlikte olan hemoliz, trombositopeni ve artmış karaciğer enzimleri ile karakterize klinik duruma HELLP sendromu denir. İlk olarak 1982'de Weinstein tarafından H-Hemolysis (Hemoliz), EL-Elevated Liver Enzymes (Artmış KC enzimleri) ve LP-Low Platelet Count (Trombositopeni) olarak tanımlanmıştır.(11) Genel olarak ağır preeklampsinin bir formu olarak kabul edilir. Ancak %15–20 olguda hipertansiyon ve proteinüri olmaması nedeniyle bazı uzmanlar tarafından bu sendrom ağır preeklampside ayrı bir klinik durum olarak da sınıflandırılmaktadır.

HELLP sendromu artmış maternal-fetal mortalite ve morbiditeye sahip bir gebelik komplikasyonudur. İnsidansı tüm gebeliklerde % 0.1–0.2 iken preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde % 10–20 oranındadır.(5) Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, anormal plasentasyon, immünolojik patolojiler ve annenin vasküler endotel disfonksiyonu suçlanmaktadır.(1,2) HELLP sendromlu hastalarda segmental vasospazm, endotel hasarı ve fibrin birikimi ile oluşan mikrosirkülasyon bozukluğu saptanmıştır.(1,2) Bu mikrosirkülasyon bozukluğunun anormal plasentasyon ya da plasentada iskemiye sekonder dolaşıma salınan toksinler nedeniyle oluştuğu iddia edilmektedir.(1,2) Sonuçta oluşan endotel hasarı kapiller permeabilite artışına, trombosit aktivasyonuna ve mikrovasküler trombosit tüketimine ve HELLP sendromu kliniğine neden olmaktadır.

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF) gibi anjiyojenik ajanlar trofoblast invazyonu ve plasentasyonun gerçekleşmesinde rol alan mediatörlerdir. Bu anjiyojenik ve bunların etkisini nötralize eden anti-anjiyojenik mediyatörler (soluble endoglin ve soluble fms benzeri tirozin kinaz-1 gibi) preeklampsi patogenizini araştırmaya yönelik son çalışmaların ilgi alanı olmuştur. (77,78,79,80,81) Bu mediyatörlerin preeklampsi ile ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle bizde bu mediyatörlerin HELLP sendromlu hastalardaki düzeylerini ve bu mediyatörlerin hastalığın seyri ve gebelik sonuçları ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HELLP Sendromu

2.1.1. HELLP Sendromunun Tanımı

Uzun zaman önce preeklampsi, hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni ile birliktelik gösterebilir diye bilinirdi.(1) Weinstein 1982 yılında tüm bu belirtiler ve bulguları dikkatlice araştırarak ciddi preeklampside ayrılan yeni bir antite tanımlamıştır. Bu durumu HELLP sendromu olarak adlandırmıştır.(11) HELLP sendromunun açılımı H (Hemoliz), EL(Karaciğer enzim yükselliği), LP(Trombosit düşüklüğü) şeklindedir. Preeklampsinin ağır bir formudur.(3,6) Fakat bu ilişki tartışmalıdır. Preeklampsi ile beraber veya proteinüri ve hipertansiyon olmadan da %15–20 oranında HELLP sendromu görülebilmektedir.(2,4)

Tablo 1. HELLP Sendromunda Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması

	Weinstein	Sibai ve ark.	Martin ve ark.
Hemoliz	Belirtilmemiş	Anormal periferik yayma, LDH > 600 veya TB > 1.2	Hematokritte düşme, LDH > 164 veya kanama diyatezi
Karaciğer enzim yüksekliği	Belirtilmemiş	AST > 70	AST > 48 ALT > 24
Trombositopeni	<100.000/mm ³	< 100.000/mm ³	< 100.000/mm ³

TB: Total bilirubin, LDH: Laktat dehidrogenaz, AST: Aspartat amino transferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

2.1.2. Epidemiyoloji

HELLP Sendromu tüm gebeliklerin % 0,1–0,2' sinde, ciddi preeklampsi ve eklampsilerin % 10–20' sinde görülmektedir.(5) HELLP sendromunun görüldüğü ortalama anne yaşı preeklampsili kadınlardan daha büyüktür. HELLP sendromu ile komplike gebelerin %70'i bir önceki gebeliğinde bu sendromu geçirmiştir.(5) Bu hastaların %80'i 37. gebelik haftasından önce tanı almaktadır %3' ünde 17–20. gebelik haftasında, %30'unda ise bu hastalık postpartum dönemde kendini göstermektedir. Genelde 48 saat sonra bazende doğumdan 7 gün sonra oluşabilmektedir. Bir önceki gebeliğinde hipertansiyon ve proteinüri olan kadınlarda. bir sonraki gebelikte tekrarlama riski %19–27 oranındadır.

2.1.3. Tam Kriterleri

HELLP sendromunun tanısı esas olarak laboratuvar bulgularına dayanır ve şunları içerir: (**Tablo 1**)

1-Hemoliz; Mikroanjiopatik hemolitik anemi, periferik yaymada burr hücreleri, şistositler ve polikromazi ile karakterizedir. İndirekt bilirubin (>1.2 mg/dl) LDH seviyesi (>600IU/L) düzeylerinde artma ve düşük haptoglobulin seviyesi tanıyı doğrular.

2-Yükselmiş karaciğer enzimleri, Serum AST>70IU/L, (LDH>600IU/L)

3-Düşük platelet sayısı. Platelet sayısı 100.000 /mm³ den azdır.

Tablo 2. HELLP Sendromunun Sınıflandırılması

Mississippi 3 sınıf sistemi	Tennessee sistemi
<ul style="list-style-type: none">• Sınıf 1 Trombosit sayısı < 50.000/mm³• Sınıf 2 Trombosit sayısı 50.000-100.000/mm³• Sınıf 3 Trombosit sayısı 100.000-150.000/mm³	<ul style="list-style-type: none">• Tam HELLP Ciddi preeklampsili kadında mikroanjiyopatik hemolitik anemi gelişmesi LDH ≥ 600 IU/L AST ≥ 70 IU/L Trombositopeni < 100.000/mm³• Kısmi HELLP Yukarıdakilerin herhangi bir veya ikisi

2 büyük sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bunlar Tennessee ve Mississippi sınıflandırmalarıdır. **(Tablo2)** Tennessee sınıflandırmasında AST>70IU/L, LDH>600IU/L, Trombosit<100.000/ mm³ kullanılan parametrelerdir. Bu üç bulgunun bir arada olması halinde tam HELLP Sendromu vardır denilirken, 3 kriterden bir ya da ikisi varsa parsiyel HELLP sendromu olarak adlandırılır.(3,7,8,13)

Mississippi sınıflandırması, temeli trombosit sayısına dayanan daha ileri bir sınıflandırmadır. Trombosit sayısı Class 1' de (<50.000) , Class 2' de (50.000-100.000) Class 3' de(100.000-150.000) dir.(50)

2.1.4. Patofizyolojisi

HELLP sendromunun patogenezi tam olarak bilinmiş değildir. Normal gebelerde trofoblastik hücreler arteriol duvarının kas tabakasını invaze ederler. Bu durum vazokonstriksiyon yapamayan dilate olmuş damarların oluşumu ile sonuçlanır. Aksine preeklampitik gebelerde trofoblastik hücreler invazyonda başarısızlık gösterip, muskulooelastik elementleri olan ve vazokonstrüksiyon yapabilen daha küçük çaplı damarlanmaya yol açarlar.(17) Vazodilatasyon yapamamaları nedeniyle plasental kan akımında azalmaya yol açarlar. Böylece birçok araştırmacı, sağlıklı kadında preeklampsi gelişimini immünolojik etkileşimde başarısızlığa bağlamışlardır. Gebeliğin 3.trimesterinde periferik kanda maternal lökositler aşırı derecede aktivasyona geçerler. Soluble HLA antijen(SHLA-DR) düzeyleri, annenin fetusa olan immün cevabı nedeniyle immunokompetan hücrelerin aktivasyonuna bağlıdır.(18) SHLA-DR molekülleri apoptozisi indüklemektedir. O yüzden düşük HLA-DR düzeyleri gebelik boyunca fetomaternal immunitiyi dengelemek için önemlidir. HELLP sendromunda plazmada yüksek SHLA-DR düzeyleri bulunmuştur. Bu sendrom fetusa akut red olarak tanımlanabilir. Üstelik preeklampsi gebelerdeki SHLA-DR düzeylerindeki yükseklik gebelik boyunca HELLP sendromu riskini tanımlamada kullanılabilir.(18)

Preeklampside hücre adezyon moleküllerinin (trofoblastlarda bulunan endotelial hücre büyüme faktörü ve reseptörleri gibi) anormal ekspresyonu uteroplental vasküler yetmezliğe neden olarak plasentada anormal NO, prostoglandin ve

endotelin salgılanmasına neden olmaktadır. Bu değişiklikler trombosit agregasyonunda azalmaya, endotelial disfonksiyonuna ve arteriyal hipertansiyona neden olmaktadır.(65) Tümör nekrozis faktör ailesinden olan T lenfsitler tarafından salınan transmembrane Fas protein myometriyumda trofoblast invazyonunu düzenlemektedir. Maternal TNFRSF6 geninin 670 pozisyonundaki nükleotidinin yerinin değişmesi, uterin duvar ve spiral arterlerdeki invazyon sırasında trofoblastları tanımak ve zarar veren maternal lenfositlerin kapasitesinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu da HELLP sendromu riskini arttırmaktadır.(45)

Doku plasminojen aktivatör ve plasminojen aktivatör inhibitör-1'in HELLP sendromlu hastalarda normal gebelere göre seviyesinin daha fazla bulunması bu sendromun patogenezinde trombosit aktivasyonu ve plasminojen aktivasyonunda olduğunu desteklemektedir.(24)

HELLP sendromu tanısı konulmadan 1-2 hafta önce T ve B lenfosit fonksiyonlarında azalma tespit edilmiştir.(25)

Endotelial lezyon kenarında biriken fibrin formasyonu nedeniyle olan segmental vazospazm vasküler endotele zarar vermektedir. Trombosit membranındaki hasar, araşidonik ve vazoaktif mediatör salınımına, vazokonstrüksiyon, vazospazm ve trombosit agregasyonuna sebep olmaktadır. Von-Willebrand faktör salınımı ile birlikte endotel hücre aktivasyonu HELLP sendromunda tüketim trombositopenisine ve trombotik mikroanjyopatiye sebep olmaktadır.(10)

Özetle patofizyolojisinde: fetusun varlığı/desidua hücreleri, vazospazm, vasküler endotelial disfonksiyon, platelet agregasyonu, tromboksan ve prostasiklin arasındaki oranın bozulması, fibrin aktivasyonu/tüketimi, seçici organ iskemileri ve disfonksiyonu gibi nedenler bulunmaktadır.

2.1.5.Klinik

HELLP sendromunun kliniği çeşitlidir.(**Tablo 3**) Başlangıç hızlıdır. Semptomlar tipik olarak 3.trimesterde gelişir. 2.trimester ve postpartum dönemde görülmeside mümkündür. Sık rastlanılan klinik semptomlar sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı, hassasiyet, bulantı, kusma, baş ağrısı ve vizüel semptomlardır. (5) Üst kadranda ağrısı

düzensiz kolik tarzında olabilir. Semptomlar genelde ilerleme gösterir. HELLP sendromu akşam kötüleşip gün içinde iyileşme ile karakterizedir. Bu semptomlar non spesifik olduğu için viral hastalıklar veya AST ve LDH' nin yükseldiği hastalarda viral hepatitlerle karıştırılabilir.(6) Hastaların yaklaşık % 85 inde hipertansiyon ve proteinüri mevcuttur. Hatırlatılması gereken önemli nokta, bu iki bulgudan biri ya da her ikisinde bu sendromda bulunmayabilir.(7) Hastaların % 50 sinden fazlasında generalize ödem ve fazla kilo alımı önde gelmektedir. Hastalarda sarılık ve asitte görülebilmektedir. Trombositopeniye bağlı kanama nadiren görülmektedir. Bazı hastalar ise asemptomatiktir.

Tablo 3. HELLP Sendromunun Klinik Semptomları

Klinik Semptomlar	Insidans (%)
Huzursuzluk	90
Bulantı kusma	36–50
Epigastrik ağrı	65–90
Sağ üst kadranda hassasiyet	80
Baş ağrısı	31
Sarılık	5
Yüksek tansiyon	80
Görme bozukluğu	6

Hastalığın başında veya kısa bir süre sonra ciddi maternal morbidite oluşabilmektedir. DİK, plasenta dekolmanı, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu, retina dekolmanı hastalığın komplikasyonlarındandır.(5) Komplet forma göre parsiyel HELLP Sendromu daha az semptomatiktir ve daha az komplikasyon gelişir. Bununla birlikte parsiyel HELLP sendromu zamanla komplet forma dönüşebilir.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

HELLP sendromunda çoğunlukla gastrointestinal semptomlar olması nedeni ile ayırıcı tanıda, hepatit, gastrit, pankreatit, kolesistit ve apandisit kapsayan gastrointestinal hastalıkların da göz önüne alınması gerekir.(6,26) Bir gebede bu

tanıları düşünürken, hekim karaciğer fonksiyonunu gösteren enzim değerlerini ve trombosit sayımını da istemelidir (12). Hafif hipertansiyon veya ödem preeklampsiyi destekleyen belirtilerdir. Bir gebede hekim öncelikli olarak HELLP sendromu ve preeklampsiyi göz önünde bulundurmalıdır. HELLP sendromunun ayırıcı tanısı tablo 4 ile özetlenmiştir.

Tablo 4. HELLP Sendromunun Ayırıcı Tanısı

1. Trombotik mikroanjyopatiler
Trombotik trombositopenik purpura
Mikroanjyopatik hemolitik anemi (sepsis ve ilaçların oluşturduğu)
Hemolitik üremik sendrom (HUS)
2. Fibrinojen tüketim bozuklukları – DİK
Akut yağlı karaciğer
Sepsis
Ciddi hipolemi/hemoraji (abrupsiyo/amniyon sıvı embolisi)
3. Bağ doku hastalıkları
Sistemik lupus eritematozus (SLE)
Antifosfolipid sendromu
4. Diğerleri
Böbrek hastalığı
Hepatik ensefalopati
Viral hepatitler
Hiperemesis gravidarum
İdiyopatik trombositopeni
Peptik ülser
Piyelonefrit
Apandisit
Diabetis mellitus

Hepatit sıklıkla daha yüksek bir karaciğer enzim seviyesi ve nadiren HELLP sendromundaki kadar anlamlı trombositopeni ile kendini gösterir. Bu nedenle hepatit gibi gebelikte karaciğer enzimlerini yükselterek tanı güçlüğüne neden olan hastalıklarla ilgili son zamanlarda çeşitli makaleler yazılmıştır. Daha az görülen ama daha ciddi tablolara neden olan İTP, AFLP, HUS, TTP ve SLE ile de karışır.(21,27) (**Tablo 5**). Bu hastalıklar yüksek maternal mortalite ve uzun dönem sekillere neden

olabildiği için HELLP sendromundan ayırt edilmesi gerekmektedir(32). Dikkatli tanı değerlendirilmesi yapılmalıdır. Çünkü tedavi yaklaşımları oldukça farklıdır. HELLP sendromunun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) nadiren de olsa gebelikte tanı alabilirler. ITP’de trombositopeni olmasına rağmen, karaciğer enzim anormallikleri nadiren olmaktadır.(28,29,50,) SLE bir hastada ilk kez gebelik esnasında gelişerek preeklampsi ve HELLP sendromuna benzer bir klinik seyir gösterebilir. SLE’yi preeklampsi ve HELLP sendromundan ayırmada pansitopeni varlığı ve SLE ile ilişkili olan azalmış kompleman seviyeleri kullanılabilir. Buna karşın, HELLP sendromu ve preeklampsi hastalarında trombositopeni olabilir, ancak lökosit sayısı ve kompleman seviyeleri normaldir. Otoantikörlerin varlığı SLE’yi düşündürür. SLE ile uyumlu glomerüler patolojiyi doğrulamak için renal biyopsi gerekir. Fakat ağır trombositopeni varsa, bu rölatif olarak kontrendikasyon teşkil edebilir. Genellikle ITP ve SLE’de HELLP sendromu gibi doğum sonrası tablo gerilemez (23).

Tablo 5. HELLP Sendromu Ayırıcı Tanısı

	HELLP	TTP	HUS	AFLP
Primer tutulum	Karaciğer	Nörolojik tutulum	Böbrek	Karaciğer
Gebelik yaşı	2. ve		Pospartum	3. trimestr
Trombosit	3.trimestr	2. trimestr	↓	N/↓
PT/PTT	↓	↓	N	↑
Hemoliz	N	N	+	-/+
Glukoz	+	+	N	↓
Fibrinojen	N	N	N	↓↓
Kreatinin	N	N	↑↑	↑
	N/↑	↑		

2.1.6.1 Akut Yağlı Karaciğer (AFLP)

Akut yağlı karaciğeri ile klinik ve laboratuvar bulguları olarak benzerlik göstermektedir. Akut yağlı karaciğer genelde 30.-38 haftalarda görülmektedir. 1-2 hafta önce bulantı-kusma, epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı, sarılık gibi belirtiler

görülmektedir. Hipertansiyon ve proteinüri genelde yoktur. Hemokonsantrasyon, metabolik asidoz, normal veya anormal trombosit sayısı, uzamış APTT ve PT, düşük fibrinojen ve antitrombin düzeyleri mevcuttur.(12,15). Ayrıca lökositoz, kreatin, ürik asit, amonyak ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülmektedir.

Hipoglisemi ve PT uzaması, HELLP sendromundan ayırt etmede yardımcı olabilir. Akut yağlı karaciğer gastrointestinal kanama, akut böbrek yetmezliği ve pankreatit ile komplike olabilir. Birçok hasta postpartum 1-4 hafta arasında düzelmektedir. Fakat akut yağlı karaciğer bir sonraki gebelikte tekrarlamaktadır.

2.1.6.2 Trombotik Mikroanjiopatiler

Trombositopeni, anemi ve böbrek yetmezliği hem HUS hemde TTP de görülebilmektedir.(16,20) TTP ve HUS ciddi trombositopeni, ciddi anemi ve LDH yükselmesi ve minimal AST yüksekliğinde akla gelmektedir.(21)

TTP ve HUS'ü HELLP sendromundan ayırt etmek tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Klinik ve histolojik durum çok benzer olduğundan doğru tanıyı saptamak genelde zordur. Ayrıca bu hastalıklar birbiriyle uyuşmaktadır. Hastalıkların başlangıç zamanları bize yardımcı olmaktadır. TTP, HELLP sendromundan daha erken gebelik haftasında başlamaktadır. Yakalaşık TTP'li hastaların %12 'si ilk trimesterde, %56'sı 2. trimesterde, %33'ü 3. trimesterde görülmektedir. Oysa HELLP sendromu 20. haftadan önce görülmemektedir. Birçok vaka 3.trimesterde görülmektedir(22). Proteinüri, hipertansiyon, karaciğer anormallikleri, trombositopeni HELLP sendromunu desteklerken, yüksek LDH seviyesi ve ılımlı AST yükselmeleri, TTP 'yi desteklemektedir. Koagülasyon anormallikleri her iki hastalıkta da farklıdır. HELLP sendromu trombositopeni ile birlikte dir. DİK ile komplike olduğu zaman PT, PTT' de uzama ve faktor 5 ve 8 düzeylerinde düşme görülmektedir. Buna zıt olarak TTP ve HÜS de tüketim trombositopeni görülürken diğer bulgular mevcut değildir. Periferik yaymada ayırıcı tanıda yardımcıdır. TTP de şistosit düzeyi (% 2-5) daha yüksektir. HELLP'te ise %1 den azdır. (21)

2.1.7. Komplikasyon

Hem maternal hem de fetal komplikasyonlar biraradadır.(56,71) %75' den fazla maternal morbiditeyi gösteren laboratuvar eşik düzeyleri LDH>1400 IU/L AST>150 IU/L ALT>100 IU/L, Ürik Asit > 7.8 mg/dL' dir. Baş ağrısı, vizuel semptom, epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi klinik bulgular maternal sonucu belirlemek için daha değerlidir.(57).(Tablo 6)

Tablo 6. HELLP Sendromunda Maternal Morbidite için Risk Faktörleri

Laboratuvar	Klinik
Trombosit < 50.000/mm ³	Epigastrik ağrı
LDH > 1.400 IU/L	Bulantı
CPK > 2000 IU/L	Kusma
ALT > 1000 IU/L	Eklampsi
AST > 150 IU/L	Ciddi hipertansiyon
Kreatinin > 1.0	Abrupsiyo plasenta
4 + dipstick proteinüri	
Ürik asit > 7.8 mg/Dl	

Serebral hemoraji % 50- 65'i ölümlle sonuçlanan en ciddi komplikasyonudur.(31) Diastolik kan basıncının aniden 120 mmHg üzerine çıkması hipertansif ensefalopati gibi ölümcül komplikasyonları arttırmaktadır. Ventriküler aritmi, DİK ve serebral komplikasyonlar nadirdir ama ciddidir.

Tablo 7. HELLP Sendromunun Komplikasyonları

Komplikasyonlar	Insidans (%)
Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)	20-38
Plasenta dekolmanı	16-20
Akut renal yetmezlik	7-8
Pulmoner ödem	4-7
Retina dekolmanı	0.9
Ciddi hepatik komplikasyonlar	0.9
Intra abdominal kanama için laparotomi	2
Plevral efüzyon	6
Yetişkin respiratuar distress sendromu	1
Serebral ödem	1
Kan ürünü transfüzyonu	55

Renal komplikasyonlar mikrovasküler seviyede oluşmaktadır. (vasküler tromboz, renal arteriollerde lümen daralması, hipoperfüzyon). HELLP sendromu tubuler nekroz ve kortikal nekroza neden olmaktadır. Kortikal iskemi renal yetmezliğe neden olacak arteriyel hipertansiyon ve mikroanjiopatik trombozu meydana getirir. HELLP sendromunda renal yetmezlik, koagülasyon bozuklukları hemoraji ve şok durumlarında olabilir.(31)

Karaciğer komplikasyonları, hemoraji enfarkt ve hematoma içermektedir. Gebelikte 1/40.000- 1/250.000 oranında hepatik rüptür oluşmaktadır(17). Bunlarında %1-2' si HELLP sendromunda olmaktadır. Hepatik kanama, subkapsüler hematoma minor travma (kusma, hasta transportu, karaciğer palpasyonu, doğum) hepatik rüptürü indüklemektedir. En sık sağ karaciğer kısmında Glisson kapsülü rüptürü sonucu epigastrik ağrı, anemi ve hipotansiyon olmaktadır.(9,14,44) Maternal mortalite % 18-86 oranında değişmekle beraber perinatal mortalite % 80 civarındadır. Sıklıkla, komplikasyonların klinik olarak ortaya çıkmasından önce gelişmiştir.(44) Nefrojenik diyabetes insipidus karaciğer yetmezliği nedeniyle gözlenebilir. (32,33)

HELLP sendromunda maternal mortalite, karaciğer rüptürü ve santral karaciğer nekrozu nedeniyle olabilir (9, 10, 36). Karaciğer rüptürü ve mortalite varlığı nadir olduğundan, HELLP sendromlu hastaları mortalite riski açısından taramak için, karaciğer enzim seviyelerinin takibi önerilmemektedir. Yapılan iki çalışmada klinik sonuçla, karaciğer histolojisi ve ultrasonografik olarak karaciğer görüntüsü arasındaki ilişki araştırılmış. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, laboratuvar anormallikleri ve karaciğer histolojisinin, ultrasonografik görüntü ile aralarında güçlü bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (37,38). Ağır trombositopenisi olan (<20000 mm³) hastaların, trombosit ve pıhtılaşma faktörü tüketimine bağlı, karaciğerde subkapsüler hematoma açısından dikkate değer risk taşıdıkları tespit edilmiştir (38).

HELLP sendromu ile komplike antifosfolipid sendromu ve protrombin gen mutasyonlu hastalarda derin ven trombozu ve palmar deri lezyonları bildirilmiştir.(33)

En sık ve ciddi maternal komplikasyonu plasenta dekolmanı, DİK ve postpartum kanamadır.(34) HELLP sendromlu kadınların %38'inde DİK gelişir. Sezaryen olan hastalarda yara hematomu ve enfeksiyonunun görülme sıklığı artmıştır.

DIK gelişen HELLP sendromu olan hastaların, ek komplikasyonlar açısından dikkate değer risk taşıdıkları belirlenmiştir. HELLP sendromu varlığında DIK'ın klinik tanısı; 100000/mm³'ten düşük trombosit sayısına ek olarak, 300 mg/dl den az fibrinojen düzeyi, fibrin yıkım ürünlerinin 40 µg/dl ve üzerinde olması, protrombin zamanının 14 saniye veya daha fazla olması, parsiyel tromboplastin zamanının 40 saniye veya daha fazla olması ile konulur (10). DIK sıklıkla, karaciğerde subkapsüler hematom, ablasyo plasentası olan hastalarda, bir komplikasyon olarak gelişir. DIK ile komplike olan hastalar böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve ölüm açısından önemli risk taşımaktadır.(10, 15) Yaşamı tehdit edici komplikasyonu olan hastaların tümünde DIK gelişimi beklenmektedir.(35) Belirgin trombosit düşüklüğü, karaciğer fonksiyon değerleri anormalliği veya DIK'i olan hastalar diğer yaşamı tehdit edici komplikasyonlar açısından yakından değerlendirilmelidir. Bu hastalar HELLP sendromu ile ilişkili komplikasyonların gelişmesi açısından yüksek riskli grubu oluşturur. Retina dekolmanı ve kortikal körlük DIK ile komplike hastalarda vakalarda daha sık gözlenmektedir.

2.1.8. Mortalite

2.1.8.1 Perinatal Mortalite

Perinatal mortalite %7,4–34 arasında değişmektedir.(9,31,39) Genelde gebelik haftasının getirdiği komplikasyonlara bağlıdır. Prematürite, intrauterin asfiksi ve plasenta dekolmanı en sık mortalite sebeplerindedir. (33,51) %60 fetus exitus olmakla beraber % 30'unda IUGR, % 25 'inde ise trombositopeni gelişmektedir. 32.gebelik haftasını tamamlamamış gebeler en yüksek mortalite riskine sahiptirler. 32.haftadan önce mortalite oranı %34 iken 32 haftadan sonra %8 'e kadar düşmüştür.(33,51) Hepatik rüptür nedeniyle perinatal mortalite oranı %80'lere çıkmıştır. (77). Neonatal trombositopeni vakaların %15–38 arasında görülmüştür.

Fetal intraventricüler hemoraji uzun dönem nörolojik komplikasyon açısından anlamlı risk taşımaktadır.

HELLP sendromlu ile birlikte olan fetal büyüme kısıtlılığı daha fazla perinatal asfiksi ve RDS riski taşımaktadır.(45) HELLP sendromlu annelerden doğan bebeklerle aynı gebelik haftasında doğan bebekler arasında ise morbidite açısından fark saptanmamıştır.(41) Primer olarak perinatal mortalite gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir.(39)

2.1.8.2 Maternal Mortalite

Maternal mortalite %1–24 arasındadır. Koagülasyon bozuklukları, hemorajik komplikasyonlar, kardiyopulmoner arrest(%40), intraserebral kanama (%45), DİK(%39), akut respireuar distress sendromu(%28), renal yetmezlik(%28), sepsis (%23) karaciğer ve gastrointestinal hastalıklar(%20) nedeniyle olmaktadır.

2.1.9. Tedavi Yaklaşımı

Yönetimde 3 seçenek mevcuttur.(7,45,50,56)

1-) 34. gebelik haftasından sonra acil doğum ilk seçenek olmalıdır.

2-) 27-34. gebelik haftaları arasında; annenin klinik durumunu stabilize etmek ve fetal akciğer maturitesini indüklemek amacı ile 48 saat beklemek

3-) Konservatif tedavi; 27. gebelik haftasından önceki hastaların 48–72 saatten daha uzun süre gözlenmesi.

Bu hastaların tedavileri iyi donanımlı ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Preeklampsi ve HELLP sendromlu hastalarda acil doğum dışındaki tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Uzmanlar arasında aşağıdakilerden herhangi birinin olması durumunda acil doğum konusunda konsensus mevcuttur.

1- 34. Gebelik haftasından büyük gebelik haftasında olan hastalar

2- Güven vermeyen fetal durum

3- Ciddi maternal hastalıklar (Multiorgan yetmezliği, DİK, karaciğer enfarktı veya hemorajisi, böbrek yetmezliği yada plasenta dekolmanı)

Fetal akciğer maturasyonunu indüklemek amacıyla gebeliğin 26-33 haftaları arasında tek doz kortikosteroid kullanımı HELLP sendromlu hastalarda önerilmektedir.(47,49) Kortikosteroid uygulaması annenin klinik ve laboratuvar parametrelerinde de kısmi iyileşme sağlayabilmektedir.

Bilirubin ve kreatininde hızlı artış ve ciddi trombositopeni olan hastalarda plazmaferez bir tedavi metodu olarak kullanılabilir. Bu tedaviyi aynı zamanda doğum sonrası 72 saatten fazla hastanede kalan hastalara uygulanması önerilmektedir.

Antihipertansif ilaçlar kan basıncını 155/105 mmHG üzerine çıkarmayacak şekilde düzenlenmelidir. Kan basıncını düşürmede tercih, saatte 20 mg'ı geçmemek kaydıyla her 15–20 dakikada bir tekrarlanabilen 5 mg hidralazin tedavisidir. Kan basıncı stabilizasyondan sonra saatlik takip edilmelidir. Eğer hidralazin kan basıncını yeterince düşüremiyse veya başağrısı, taşikardi gibi yan etkileri görüldüyse alternatif seçenek olarak labetalol veya nifedipin tercih edilebilir. Gelişebilecek konvülsiyonlara karşı önlem olarak magnezyum sülfat hasta, hastaneye yatar yatmaz başlanmalı ve doğumdan sonra en az 24 saat süresince devam edilmelidir. Diüretik ilaçlar maternal hipovolemi ve uteroplasental hipoperfüzyonu neden olabildikleri için rutin olarak kullanılmamalıdır.(62)

2.1.9.1 Doğum Şekli

Doğum indüksiyonu en spesifik tedavi şeklidir. Eğer obstetrik bir komplikasyon yoksa vajinal doğum önerilmektedir. 34. haftadan büyük gebelik haftalarında doğum indüksiyonuna acilen başlanmalıdır. Eğer 12 saatten fazla doğum indüksiyonunda gecikme yapılırsa ciddi maternal komplikasyonların sıklığı artmaktadır. Hastaların klinik durumun hızla bozulma nedeniyle sezaryen oranları sıklıkla artmıştır.

HELLP sendromlu hastalarda aşık kanama bulgularının (dişeti kanaması, ekimozlar, kesi yeri ve ponksiyon bölgelerinden sızıntılar gibi) olmaması ve hiçbir kanama bulgusu vermese de platelet sayısının 20.000/mm³ altında olması durumunda

platelet transfüzyonu gereklidir.(7) Eğer sezaryen düşünülüyorsa platelet sayısı 40.000/mm³ üstüne çıkarılmalıdır. Böyle hastalarda hematoma oluşma ihtimaline karşılık kesi yerine cilt altına dren konulmalı ve 48 saat tutulmalıdır.(4)

2.1.9.2. Cerrahi Yaklaşım

Sezaryen sırasında glisson kapsülü intakt ve küçük karaciğer hematomu saptanırsa müdahale gereksizdir. Eğer glisson kapsülü intakt bile olsa hematoma büyükse kapsül açılmalı hematoma boşaltılmalıdır. Böylelikle hematomaın dahada büyümesi ve sekonder hepatik rüptür engellenmiş olur. Şoka neden olabilen subkapsüler karaciğer hematoma rüptürü acil cerrahi müdahale gerektirmektedir. Eğer hemodinami stabil, hasta deneyimli bir merkezde ise konservatif yaklaşım planlanabilir. Hepatik arter embolizasyonu bir diğer tedavi alternatifidir.(39) Cerrahi müdahaleye gerek kalmadan recombinant F8a verilmesi kanamayı ve hasta hayatını kurtarabilir. Eğer kanama durdurulamıyorsa, fulminan karaciğer yetmezliği mevcutsa karaciğer tranplantasyonu uygulanmalıdır.

2.2. Görüntüleme

Eğer hastada karaciğer enfarktı, hematoma veya rüptürü gibi komplikasyonlar gelişirse bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans yararlı olmaktadır.(9, 10) Ciddi sağ üst kadran ağrısı, omuz ağrısı, boyun ağrısı, tekrarlayan hipotansiyon bulguları eşlik ettiği hastaların % 45'inde görüntüleme yöntemlerinde karaciğer anormallikleri bulunmuştur(9). Sık rastlanan anormallikler subkapsüler hematoma, intraparakimal hemorajidir.

2.2.1. Anestezi Uygulaması

Genellikle trombosit sayısı düşük değerlerde olduğu ve koagülasyon testlerinde bozulma izlendiği için rejyonel anestezi yerine genel anestezi tercih edilir. Hava yolu sağlanmasında güçlük, trombositopeni ile koagülasyon bozukluğuna bağlı masif transfüzyon ihtiyacı, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ve serebral ödem gelişmesi

operasyon sırasında ve sonrasında mortalite riskini arttırmaktadır. Postoperatif dönemde yoğun bakımda 48 saat takip edilmelidir.

2.2.2. Postpartum izlem

Maternal trombosit sayısına doğumdan hemen sonra bakılmalıdır. Postpartum 3. günden itibaren yükselmeye başlar. 6.günde >100.000 ulaşmıştır. 96 saat sonra bu yükselme başlamazsa multiple organ yetmezliği muhtemeldir. DİK, renal yetmezlik ve asit ile komplike olanlarda, trombosit sayısı <20.000 olanlarda iyileşme daha uzun sürmektedir. Bu hastalar pulmoner ödem ve böbrek yetmezliği açısından daha risklidir.(7,48)

2.3. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF): Reseptörleri ve Fonksiyonları

2.3.1. Giriş

Endotel hücrelerine özgül olan vasküler endotel büyüme faktörü(VEGF) ailesi ilk olarak 1980 lerde bulundu. İlk keşfedildiğinde kobay derisinde bir sızıntı başlattığı için Vasküler Permeabilite Faktörü olarak isimlendirilmişti.(58,59) 1989 ise, bu aileden ilk özel anjiojenik büyüme faktörü ayrıştırıldı ve buna vaskülotropin veya vasküler endoteliyal büyüme faktörü adı verildi.(60,61) Birçok üyesi olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Bu ailenin VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Plasental büyüme faktörü(PIGF) ve yılan zehiri VEGF-F adı verilen yedi üyeden oluştuğu görüldü.(62,63)

Başta VEGF-A olmak üzere ailenin tüm üyeleri özellikle damar oluşumunda olmak üzere birçok fizyolojik (vaskülogenez, embriyogenez gibi) ve patolojik olayda (kanser, neovasküler hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi) rol almalarından dolayı birçok araştırmaya konu olmaktadır.(64)

23.2 Üyeleri ve Yapısı

Son yıllarda yapılan çalışmalar bu ailenin trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) süperaillesinin bir üyesi olduklarını ortaya koymuştur.(3) Endotel hücrelerine özgüdür.(5) VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve Plasental büyüme faktörü (PIGF) olmak üzere yedi üyeden oluşur.(62)

VEGF-A geni, kromozom 6p21.3'teki lokalizasyonda kodlanmıştır. Aynı zamanda Human VEGF olarak bilinir. Şu ana kadar 6 adet izoformu bildirilmiştir. Bunlar VEGF145, VEGF 121, VEGF 165, VEGF 183, VEGF189 ve VEGF206 olarak isimlendirilmiştir. İsimlerindeki sayılar içerdikleri aminoasit sayılarını göstermektedir. VEGF121 hariç hepsi heparine bağlanmaktadır. En etkin formu VEGF 165 tir.(65) Ancak izoformların fizyolojik önemi tam olarak tespit edilmemiştir.

VEGF-B, 167 aminoasitli bir proteindir ve vasküler endotel büyüme reseptörü-1'e (Flt-1) bağlanarak, monositlerin aktivasyonunu ve farklılaşmasında rol oynar.(65,66)

VEGF-C, 388 aminoasitten oluşur ve lenfanjiogeneze rol oynar. VEGF-C'nin Kaposi sarkomunda önemli rol aldığı görülmüştür.(67)

VEGF-D, 334 aminoasitten oluşan ve VEGF-C gibi lenfanjiogeneze rol alır.

VEGF-E, endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar ve kan damarlarının geçirgenliğini artırır.

PIGF(plasental growth faktör), VEGF ailesinin tanımlanan ilk üyesidir. 152 aminoasitten oluşur. VEGF-B gibi flt-1'e bağlanarak etki gösterir. VEGFR-2'ye bağlanamadığı görülmüş ve bu nedenle endotel hücrelerinde doğrudan mitojenik ve permeabilite artırıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir.(68) Plasentaya spesifik bir faktör olduğu ve sFlt-1'e zıt olarak preeklampsinin başlangıcından 9-11 hafta önce azalmaya başladığı, hipertansiyon ve proteinüri gelişiminden 5 hafta kadar önce belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir.

23.3. Reseptörleri

Bu büyüme faktörü ailesinin endotel hücrelerinde etki gösterebilmesi için öncelikle ona bağlanabilmesi gerekmektedir. Yani endotel hücrelerinin VEGF den yararlanabilmesi için onun bağlanabileceği reseptörleri sentezlemesi gerekmektedir. Bu reseptörler 5 tanedir. VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, sFlt-1, ve SVEGFR-2

İlk bulunan resptörler sFlt-1,(soluble fms-like tyrozinekinase-1) ve VEGFR-2,(flk-1). Bunlar ilk olarak embriyogenez sırasında sentezlenirler. Diğer büyüme faktörlerinin transmembran tirozin kinaz reseptörleri gibi VEGF reseptörleride özgül ligandlarına bağlandığında dimerizasyon geçirmekte ve hücre içindeki mekenizmaları tetikleyerek etki göstermektedir.(60) Trozin kinaz reseptör ailesinden olan VEGF reseptörleri içinde anjiyogenez süresinde en önemli rolü flt-1 görür. Flt-1 çözünür durumda olsa bile VEGF için yüksek afiniteye sahiptir. sFlt-1 patolojik anjiogenezi negatif yönde etkileyerek VEGFR-2'nin proanjiogenik etkilerini azaltmaktadır.(72)

VEGFR-2, VEGF'ün etkilerine aracılık ederken sFlt-1 ise yanıtıcı olarak görev yapmakta yada sinyalizasyonu baskılayarak negatif bir etki göstermektedir.(64) VEGFR-2 hem endotelyal hemde hematopoetik öncül hücrelerin gelişimi için zorunlu olduğunu göstermiştir. Bunun aksine; sFlt-1 yapımındaki aksaklıklarda olgun endotel hücreleri oluşabilmesine rağmen, bu damarların aşırı genişlediği ve yapısal bozukluklara sahip olduğu görülür.

VEGFR-2'i mitoz ve kemotaksisten sorumludur. VEGFR-2 aktive olduğunda antiapoptotik etkilerin de gerçekleştirildiği gösterilmiştir. PIGF'ün VEGFR-2'ye bağlanmadığı görülmüş ve bu nedenle endotel hücrelerinde doğrudan mitojenik ve permeabilite artırıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir.(68)

Daha sonraki çalışmalarda, bir başka VEGF reseptörü daha bulundu ve VEGFR-3(flt-4) adı verildi. Bu resptörün özellikle lenfatik damarların gelişiminde rol alan VEGF-C ve VEGF-D' nin bağlandığı reseptörler olduğu ve lenfanjiogenezde rol aldığı saptandı. (69) VEGFR-3'e bağlanan VEGF-C ve VEGF-D seviyelerinin yükselmesinin lenf bezi metastazı ile birlikte olduğu görüldü.

Bu üç reseptör dışında plazmada flt-1'nin çözünebilir formu olduğu düşünülen sFlt-1 adı verilen bir reseptör daha bulunmuştur.(66) Bu form flt-1 'in kompetitif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Dolaşımdaki VEGF, bu reseptöre bağlanarak flt-1'e bağlanamamakta, inaktive olmakta ve fonksiyonunu yapamamaktadır(71). sFlt-1 ayrıca VEGF ailesinin bir üyesi olan ve esas olarak plasentada yapılan plasental büyüme faktörüne bağlanır ve etkilerini antogonize eder.

VEGFR-2'nde plazmada serbest olarak dolaşan çözünebilir bir formu olduğu tespit edilmiş, buna da SVEGFR-2 adı verilmiştir. Bu reseptöründe sFlt-1'e benzer şekilde anjiogenezi engelleyici rol oynadığı düşünülmektedir. (70)

23.54.VEGF Sentezi

VEGF ailesi, endotel hücreleri için önemli bir mitojen ve migrasyon etkisine sahip olup fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum foliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde trofoblastlarca salgılanır. Yine VEGF akciğer alveolar hücrelerinde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde, renal glomerül visseral epitelium hücreleri, kardiyak myositler, adrenal korteksin tüm hücreleri, leyding hücreleri, aktive makrofajlar, arteriyollerini çevreleyen fibroblastlar, bronşiyal ve koroid pleksus epitelium hücreleri, heptositler ve özellikle de malign tümör hücrelerinde de sentezlenmektedir. Megakaryositler VEGF 'nin önemli kaynağıdır ve trombositlerin alfa granüllerinde depolanırlar.

Hipoksi belkide, hem normal hücrelerde hemde tümör hücrelerinde VEGF ve reseptörlerinin yapımı indükleyerek anjiogenezi başlatan en etkili uyarılardan biridir. VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken karbonmonoksit tarafından inhibe edilmektedir. Hipoksinin yanında azalan Ph ve sitokinler ile de VEGF ekspresyonu artmaktadır.

23.5 VEGF'ün Fonksiyonları

VEGF ailesi insanın tüm vücuduna dağılmış, vasküler sistem boyunca dizilmiş endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir, ancak diğer hücre tipleri için mitojenik aktivitesi yoktur. Vaskülojenez ve anjiogenezde önemli bir mediatördür.(73) Anjiogenik etkilerine ek olarak, endotelial hücrelerin migrasyon aktivitesini uyarmaktadır. Bu faktörün geri çekilmesi halinde vaskülarizasyonun gerilediği gözlenmiştir.(1) VEGF sayesinde endotel hücreleri proliferasyon ve büyüme faktörüne doğru göç edip dizilerek yeni damarlar için tüp formasyonu oluşmasını sağlamaktadır. Dermal yaralanmalarında içeren birçok yaralanmada normal doku tamirinin ayrılmaz bir parçası olan anjiogenez, yaralanmadan hemen sonra yüzeysel epidermal keratinositler tarafından salgılanan VEGF tarafından indüklenir. Bu sayede bir yanda kan akımının artması gerçekleşirken, diğer yandan yaralanma bölgesinde yeni kan damarları oluşumu tetiklenir ve iyileşme hızlanır(74) Eksojen olarak verilen VEGF'nin iskemik tavşan ekstremiteğinde ve domuz koroner arterlerinde azalmış kan akımına cevap olarak yeni damar oluşumunu ve perfüzyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca VEGF'ün endotel hücrelerini apoptozise karşı koruduğu da bilinmektedir(63). Anjiogenez sırasında dokular içine ilerleyen kapillerin penetrasyonunu sağlayan kollojenaz ve plazminojen aktivatörlerinin ekspresyonuna da yardımcı olur.(66)

VEGF'ün bir diğer etkisi; nitrik oksit (NO), salınımı ve NO aracılı vazodilatasyonu uyarak hipotansif bir etki yaratmasıdır.

2.3.6 Soluble Endoglin (sEng)

Endoglin yüzey membran proteini. Transforming büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesidir. TGF- β 'nin koreseptörüdür. Vasküler endotel ve sinsityotroblastlardan salgınır. Anjiogenezde ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol almaktadır. Endoglinin çözünür formu olan sEng TGF- β 'nin bağlanmasını engellemektedir. Böylelikle antianjiogenik etki göstermektedir. (75)

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız kesitsel prospektif klinik araştırma niteliğindedir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (*Proje kodu: 2009.114.002-4*) ve Biyokimya Anabilim Dalı desteği ile yapılmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi Araştırma Etik Kuralları doğrultusunda yapıldı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulunun onayı (*14.06.2010 tarih 2010/14 224 sayı*) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Tüm katılımcılardan katılım öncesi bilgilendirilmiş onam alındı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına ait kliniğe 12 aylık süre içinde başvuran çalışmaya katılmaya gönüllü HELLP Sendromu tanılı kronik maternal hastalık (hipertansiyon, diyabetes mellitus, renal hastalık, tiroid hastalığı, kalıtsal trombofili, immünolojik hastalık) öyküsü bulunmayan ve anti hipertansif kullanmayan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. HELLP Sendromu tanısı laboratuvar bulgularına göre konuldu. Tanı kriterleri; 1) Hemoliz; Artmış serum laktat dehidrogenaz (LDH) veya artmış serum bilirubin(>1.2mg/dl) veya periferik yaymada şistozit varlığı; 2) Artmış karaciğer enzimleri (Serum laktat dehidrogenaz, LDH >600 IU/L ve serum aspartat aminotransferaz, AST>40IU/L veya serum alanin aminotransferaz, ALT >40 IU/L), 3) Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 hücre/mikrolitre) varlığı olarak belirlendi.

Gebelik haftası çalışma grubundaki hastalarla eşleştirilmiş, doğum sonuçları itibari ile normal gebelik olarak değerlendirilen 30 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu Kontrol grubu için dahil edilmeme kriterleri; Preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus, multifetal gebelik, erken membran rüptürü, gebeliğe eşlik eden kronik maternal hastalık (hipertansiyon, diyabetes mellitus, renal hastalık, tiroid.

hastalığı, trombofililer, immünolojik hastalıklar), fetal kromozomal anomali ve fetal konjenital anomali varlığı olarak belirlendi.

Tüm hastaların gebelik haftaları son adet tarihine göre hesaplandı, birinci trimester baş-pop mesafesi ölçümü ile kontrol edildi. Uyumlu olmayan hastalarda gebelik haftası hesabı için birinci trimester ultrasonografi sonuçları kullanıldı. Kontrol grubunun gebelik haftası eşleştirilmesi ± 10 gün olarak planlandı. Venöz kan örnekleri doğum öncesinde, herhangi bir medikal tedavi başlanmadan önce alındı. Ön koldan alınan venöz kan örnekleri antikoagulan içermeyen seperatörlü biyokimya tüplerine alındı. dik pozisyonda 30 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de (devir/dakika) 10 dakika santrifüj edildi. Ependorf tüplere ayrılan serum örnekleri biyokimyasal ölçümler yapılana kadar -80°C 'de saklandı.

Biyokimyasal Analiz

Biyokimyasal analizi yapan çalışmacı hastanın klinik durumları açısından kör olarak planlandı.

Maternal Serum sFlt 1 (soluble fms like tirozin kinaz-1) Düzeylerinin Ölçülmesi

Human sFlt 1 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (R&D systems, Catalog No. DVR100B, P.R.China) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ölçüldü. Örneklerin absorbansları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikroyuvar okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.

Maternal Serum Human Placenta Growth Factor(PLGF) Düzeylerinin Ölçülmesi

Plasental büyüme faktörü düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Cusabio Biotech Co., Catalog no: CSB-E04707h, P.R.China) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ölçüldü. Örneklerin absorbansları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikroyuvar okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.

Maternal Serum Human Soluble Endoglin(ENG/sCD105) Düzeylerinin Ölçülmesi

Plasental büyüme faktörü düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Cusabio Biotech Co., Catalog no: CSB-E10030h, P.R.China) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ölçüldü. Örneklerin absorbansları 450 nm dalga boyunda VERSA max tunable mikroyuvar okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 11.5 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Nicel verilerin karşılaştırılmasında independent T test ve Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Chi-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

HELLP sendromu tanılı 29 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastalarda ortalama yaş 29.6 ± 5.7 , gravida 2.2 ± 1.1 , vücut kitle indeksi 25.7 ± 3.3 kg/m² idi. Hastaların %34' ü primigravid idi. HELLP sendromlu hastalara ait demografik özellikler tablo 8 de özetlenmiştir.

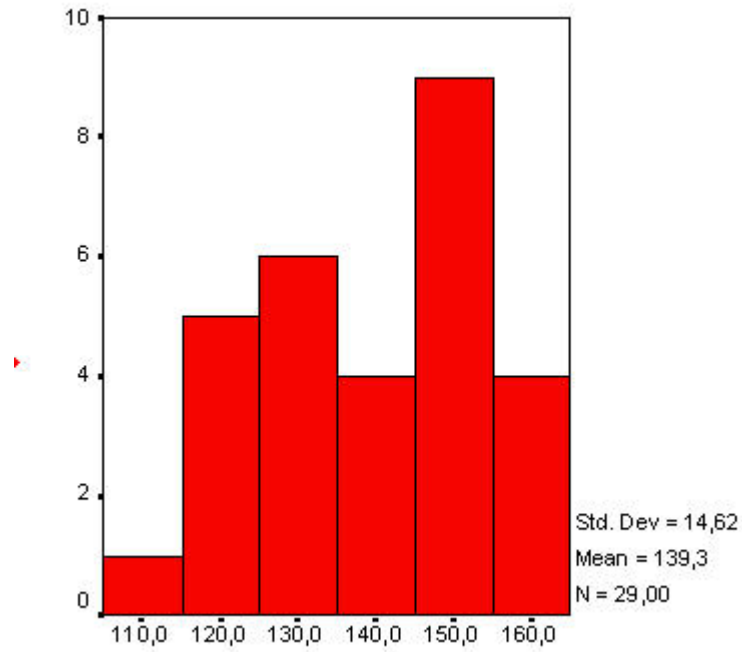
Tablo 8. HELLP Sendromlu Hastaların Demografik Özellikleri (N = 29)

<i>Anne yaşı, yıl</i>	29.6±5.7 (19-43)
Gravida, n	2.2±1.1 (1-5)
Parite, n	0.9±0.8 (0-2)
Abort , n	0.3±0.6(0-3)
Gebelik öncesi kilo, kg	65.2±7.2(53-87)
Gebelik öncesi boy, cm	159.2±2.9(155-165)
BMI, kg/m ²	25.7±3.3(20-36)
Primigravid sayısı, n	10(34.4)
Nulliparity sayısı, n	12(41.3)

n: Sayı

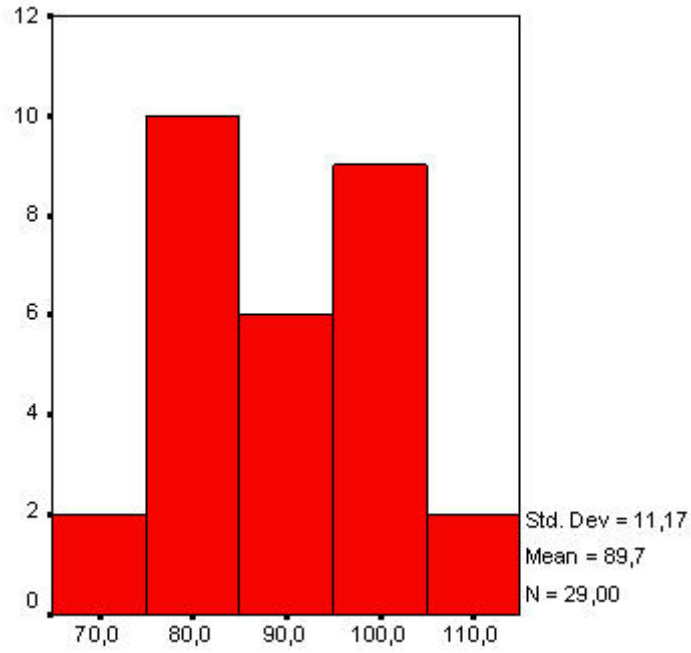
(Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde 4 (%14) hastada hipertasyon saptanmadı. Hastaların ortalama sistolik arter basıncı 139.31 ± 14.62 ve diyastolik arter basıncı 89.65 ± 11.17 mmHg idi. Sistolik ve diyastolik basınçlara ait histogramlar Grafik-1 ve Grafik-2’ de gösterilmiştir. Dört(%14) hastada hipertasyon saptanmadı.



Hasta sayısı ve sistolik arter basıncı

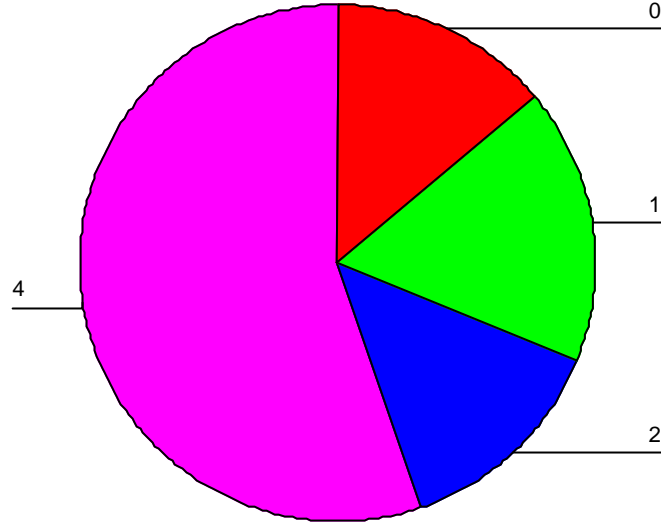
Grafik 1. HELLP Sendromlu Hastaların Sistolik Arter Basıncıları



Hasta sayısı ve diyastolik arter basıncı

Grafik 2. HELLP Sendromlu Hastaların Diyastolik Arter Basınçları

Hastaların ortalama trombosit sayısı 67320 ± 24972 idi. Yirmidört saatlik idrarda ortalama protein 726.1 ± 791.1 miligram idi. Dört(%14) hastada spot idrarda proteinüri yoktu. Bu dört hastanın ortalama trombosit sayısı 16200 idi. Sayının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık test edilmedi. Bu dört(%14) hastada hipertasyonda yoktu. Spot idrarda proteinüri miktarları Grafik-3'de gösterilmiştir.



0=proteinüri yok, 1=+, 2=++, 3=+++, 4=++++

Grafik 3. HELLP Sendromlu Hastalarda Spot İdrarda Proteinüri Miktarları

Ortalama maternal serum ALT, AST ve LDH düzeyleri sırasıyla 151.96 ± 126.03 , 246.57 ± 341.42 ve 1130.85 ± 427.54 IU/L idi. Yoğun bakım gereksinimi hiçbir hastada olmadı. Ortalama hastanede kalış süresi 15 gün idi. HELLP sendromlu hastaların klinik özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. HELLP Sendromlu Hastaların Klinik Özellikleri (N = 29)

Sistolik tansiyon, mmHg	139.31±14.62 (110-160)
Diastolik tansiyon, mmHg	89.65±11.17 (70-110)
24 saatlik idrar proteini, mg	726.1±791.1 (60-4000)
Spot idrar proteini	4+ (Negatif-4+)
Spot idrarda negatif protein, n	4 (14)
Hematokrit , %	33.4±4.7(25-42)
Lökosit sayısı, n/uL	12392.3±4272.8(1000-22400)
Trombosit sayısı,	67320±24972(10000-100000)
Serum ALT, IU/L	151.96±126.03 (38-526)
Serum AST, IU/L	246.57±341.42(56-1615)
Serum LDH , IU/L	1130.85±427.54(558-2078)
Total Biluribin, mg/dL	0.33±0.15(0.1-0.7)
Direkt Biluribin, mg/dL	0.12±0.06(0-0.3)
Maternal mortalite, %	-
Yatış süresi, gün	6 (±2)

n: Sayı

(Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

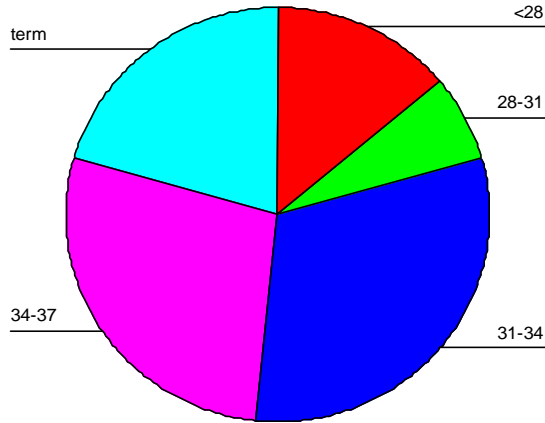
Sadece iki (%6.8) hastada doğum vajinal yoldan gerçekleşti. Hastaların ortalama gestasyon süresi 230.6 ± 31.3 gün idi. Yirmi-üç (%79) hastada erken doğum gerçekleşti. Erken doğum yapan hastalar gestasyon süresine göre incelendiğinde sekiz (%27) hastada gebelik haftası 34-37.haftalar, dokuz (%31) hastada 31-34.haftalar, iki (%7) hastada 28-31. haftalar arasında idi. Erken doğum yapan diğer 4 (%14) hastada ise doğum 28. haftadan önce gerçekleşti. HELLP sendromlu hastalarda doğum sonuçları Tablo 10'da ve Grafik -4' de özetlenmiştir.

Tablo 10. HELLP Sendromlu Hastalarda Doğum Sonuçları (N = 29)

Gebelik haftası, gün	230.6±31.3(147-280)
Sezaryen sayısı, n	27 (93)
Vajinal doğum sayısı, n	2 (6.8)
Term doğum sayısı n	6 (21)
Toplam preterm doğum sayısı (<37 hafta), n	23. (79)
Preterm doğum (<34-37 hafta), n	8(27)
Preterm doğum (<31-34 hafta), n	9(31)
Preterm doğum (<28-31 hafta), n	2(7)
Preterm doğum (<28 hafta), n	4(14)
Doğum ağırlığı, gram	1776.6 ±782.3(300-3500)
Düşük doğum ağırlıklı(<2500 gram) yenidoğan sayısı, n	23(79)
Doğum ağırlığı<2500-1500, n	11(38)
Doğum ağırlığı <1500-1000, n	9(31)
Doğum ağırlığı <1000, n	3(10)

n: Sayı

(Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)



Grafik 4. HELLP Sendromlu Hastaların Gebelik Haftaları Dağılımı

Hastaların yenidoğan sonuçları incelendiğinde ortalama yenidoğan ağırlığı 1715±721.58 gram idi. Üç hastada intrauterin fetal kayıp vardı. Toplamda 26 yenidoğan canlı olarak doğurtuldu. Medyan birinci ve beşinci dakika APGAR skorları sırası ile 6 ve 8 idi. Buna rağmen 21 yenidoğanda yoğun bakım ihtiyacı oluştu. 10 yenidoğan respiratuvar distress sendromu tanısı ile tedavi aldı. Canlı doğumların altı aylık takiplerinde sağ kalım oranı %100 idi. Herhangi bir sekel raporlanmadı. Yenidoğan sonuçları Tablo 11 ile özetlenmiştir.

Tablo 11. HELLP Sendromlu Hastalarda Yenidoğan Sonuçları (N = 29)

Fetal sex (kız/erkek) oranı	1.07
İntra uterin fetal kayıp, n	3 (10)
1. Dakika APGAR, medyan	6
5. Dakika APGAR, medyan	8
Yoğun bakım gereksinimi, n	21(72)
HUD ile oksijen alan gereksinimi, n	15(52)
Yenidoğan taşipnesi, n	12(41)
Respiratuvar distress sendromu, n	10(34)
Yenidoğan sekeli, n	-
Canlı doğum, n	26(90)

n: Sayı

(Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

Gebelik haftası eşleştirilmiş 30 hasta kontrol grubunu oluşturdu. HELLP sendromlu hastalar ile kontrol grubunu oluşturan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında ortalama yaş, gravida, parite, abortus sayısı, vücut kitle indeksi ve gestasyon süresi bakımından istatistiki fark bulunmadı. Yine primigravida ve nulliparite oranları da her iki grupta benzerdi. HELLP sendromlu hastalarda sezaryen oranı anlamlı derecede yüksek idi. (p<0.001) Demografik özelliklerin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 12 ile özetlenmiştir.

Tablo 12. Demografik Özelliklerin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

	<i>HELLP(n=29)</i>	<i>Kontrol (n=30)</i>	P
Anne yaşı, yıl	29.6±5.7	28.4±4.9	0.382
Gravida	2.2±1.1	1.9±.8	0.313
Parite	0.9±0.8	0.80±0.8	0.658
Abort	0.3±0.6	0.1±0.4	0.348
Gebelik öncesi kilo, kg	65.2±7.2	67.7±5.4	0.140
Gebelik öncesi boy, cm	159.2±2.9	161.9±3.7	0.004
BMI, kg/m ²	25.7±3.3	25.8±1.9	0.945
Primigravida, n	10	11	0.861
Nulliparity, n	12	12	0.914
Vajinal doğum sayısı	2 (6.8)	24 (80)	0.000
Gebelik haftası, gün	230.6±31.3	232.3±32.9	0.336

n: Sayı

(Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

Ortalama gestasyon süresi HELLP sendromlu ve kontrol grubu hastalarında sırası ile 230.6±31.3 ve 232.3±32.9 gün olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşın yenidoğan sonuçları karşılaştırıldığında HELLP sendromlu hastalarda ortalama yenidoğan ağırlıkları anlamlı derecede düşük idi. Yine HELLP sendromlu hastaların yenidoğanlarında yoğun bakım ihtiyacı, yenidoğan takipnesi ve respiratuvar distress sendromu anlamlı derecede yüksekti. (Tablo 13)

Tablo 13. Yenidoğan Sonuçlarının Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

	<i>HELLP(n=29)</i>	<i>Kontrol (n=30)</i>	P
Fetal sex (kız/erkek) oranı	1.07	0.87	0.797
Doğum ağırlığı, gram	1715±721.58	2218±979.41	0.031
Intrauterin ex fetus, n	3	3	0.706
Sezaryen sayısı, n	27	6	0.000
1. Dakika APGAR, medyan	6	8	0.033
5. Dakika APGAR, medyan	8	9	0.086
Yoğun bakım gereksinimi, n	21	11	0.009
HUD ile oksijen gereksinimi, n	15	5	0.006
Yenidoğan takipnesi, n	12	1	0.000
Respiratuvar distress sendromu, n	10	1	0.002

n: Sayı

(Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

Maternal serum fms-like tirozin kinaz ve soluble endoglin düzeyleri ortalaması HELLP sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. ($p<0.001$) Maternal serum plasental growth faktör düzeyleri ortalamaları arasında istatistik fark gözlenmedi. Yine antianjiyojenik ve anjiyojenik faktör oranlarını karşılaştırmak amaçlı yapılan analizlerde istatistiki farklılık gözlenmedi. Serum anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin karşılaştırılması Tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Serum Anjiyojenik ve Antianjiyojenik Faktörlerin Karşılaştırılması

	<i>HELLP(n=29)</i>	<i>Kontrol (n=30)</i>	P
sEndoglin (ng/ml)	10.05±1.92	9.52±2.95	0.037
PIGf (ng/ml)	0.98±0.69	0.71±0.74	0.171
sFlt-1(ng/ml)	21.14±9.54	10.4±5.56	0.001
sFlt-1/PIGF	195.55±861.85	74.61±132.87	0.451
sEndoglin /PIGF	57.53±222.27	66.47±91.54	0.840

DIK, plasenta deolmanı, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu, retina dekolmanı gibi komplikasyonlar hiçbir hastada gözlenmedi.

5.TARTIŞMA

Bu alışma ile anti-anjiyogenik faktörlerden olan serum soluble endoglin ve fms-like tirozin kinaz düzeylerinin HELLP sendromlu hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. İngilizce literatür taramasında ve bizim bilgimiz dahilinde bu iki antianjiyogenik faktörün HELLP sendromlu hastalarda yüksekliği ilk defa bu çalışma ile gösterilmiştir.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları maternal ve fetal mortalitenin önde gelen sebeblerindendir. HELLP sendromu bu hastalık grubunun en ciddi tablosudur. Geniş bir klinik prezentasyonu olan kompleks bir hastalıktır. Gelişen bilgilere rağmen patogenezi hala tamamiyle açıklanamamıştır. HELLP sendromunda bazen semptom ve bulgular net olmamakta ve çok ağır hastaların bile tanısı güçleşmektedir. Tanımlanan tanısal belirteçlerinde düşük spesifite ve sensitiviteye sahip olması tedavide gecikmelere neden olabilmektedir.

HELLP sendromunun preeklampsinin daha ağır bir formu olarak kabulü tartışmalı da olsa birçok klinik ve laboratuvar bulgu preeklampsi ile gözlenenler ile benzerdir. Her ikisinde patogenezinde plasental iskemi yer almaktadır. HELLP sendromunun insidansı % 0.1–0.2 olup nadir görülmesi nedeniyle HELLP sendromunun patogenezinine yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ortak kliniğe sahip olmaları nedeniyle preeklampsi patogenizini açıklamak üzere yapılan alışmalar HELLP sendromu içinde referans olarak verilmektedir.

Patogeneze yönelik son çalışmalar daha çok anjiyogenik dengeler üzerine yoğunlaşmıştır. (77,78,79,80,81) Plasental iskeminin anjiyogenik dengeyi etkilediği bildirilmektedir. Lash ve arkadaşları anjiyogenik faktörlerle trofoblast invazyonu arasında ilişki göstermiştir.(78) İnvitro VEGF verildiğinde trofoblast motilitesi ve invazyonu artmaktadır. Anjiyonezisdeki bozulma sadece preeklampsiye değil aynı zamanda anormal plasantasyonada neden olmaktadır.(78)

İskemi endotelyal hücrelerden proanjiogenik bir protein olan VEGF ve reseptörü olan sFlt-1 salınımını uyarmaktadır.(76,77). Yine plasental iskeminin plasentadan VEGF salınımını arttırdığı bildirilmektedir. VEGF, anjiogenezi uyardığı gibi nitrik oksit ve prostasiklin gibi sinyal molekülerinin salgılanmasında artışa neden olarak vazodilatasyona neden olmaktadır.

Plasentadan çok sayıda mediatörler salgılanmaktadır. Bu mediatörlerin konsantrasyonları 1.trimesterin başından gebeliğin sonuna kadar progresif artış göstermektedir. Değişen endotel fonksiyonları preeklampside gözlenen sistemik hipertansiyon, glomerüler endotelyozis, proteinüri ve artmış karaciğer enzimleri gibi bulgulara neden olmaktadır.

sFlt-1'in preeklamptik kadınların hem kanlarında hemde plasentalarında arttığı gösterilmiştir. Plazma düzeyleri normal ve preeklamptik gebelerde doğumdan sonra hızlıca düşer. 8-12. gebelik haftasından 37-41. haftaya kadar 4-5 haftada bir serum sFlt-1 düzeyleri değerlendirilmiş ve normal gebelerde 35. haftaya kadar sabit olduğu daha sonra terme kadar artış gösterdiği rapor edilmiştir. 2000 yılında Livingston ve arkadaşlarının yaptığı değerlendirmede preeklampsi olan hastalarda VEGF ve PIGF düzeyleri normatansif hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Yine 2008 yılında Karumanchi ve Lindheimer yaptığı çalışmada preeklampsi başlamadan önce sFlt-1 konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. (85) VEGF ve PIGF ise düşük konsantrasyonda bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar preekalampsi patofizyolojisinde sFlt-1'in VEGF'ye ait, plasental vasküler yatak ve maternal endotelyal hücre fonksiyonu ile ilgili aktiviteleri antagonize etmesinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.(84) 2003 yılında Koga-Osuga ve arkadaşları 31 preeklamptik 52 normatansif hasta değerlendirmişler. Bu araştırmada preeklampsi olan hastalarda sFlt-1 düzeylerini yüksek bulmuşlardır.(83)

Preeklampside dolaşımdaki serbest PIGF düzeyleride azalır. Bu durum 10-11. gebelik haftaları gibi oldukça erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. PIGF düzeyleri, preeklampsi gelişebilecek hastalarda hipertansiyon ve proteinüri ortaya çıkmadan 9-11 hafta önce azalmaya başlar. Tidwell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağlıklı gebelerde serum PIGF düzeylerinin 1.trimsterden 3.trimestere

doğru dramatik olarak arttığı bildirilmiştir. Ancak preeklampitik olgularda aynı gebelik haftalarında PIGF düzeylerinin belirgin dūřuk olduğu saptanmıştır.(82)

Maynart ve arkadaşları sFlt-1 'in VEGF ve PIGF'nin antogonisti gibi davrandığını ve preeklampside yükseldiğini buna karşın VEGF ve PIGF'nin azaldığını gösterdiler.(79) Adenoviral vektör kullanılarak sFlt -1 geninin eksojen transferi, hipertansiyon, proteinüri ve preklampsinin klasik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol ağtığı bildirilmiştir. (79) Ayrıca kanser tedavisi için VEGF antogonisti verilen hastalarda da anlamlı sayıda proteinüri ve hipertansiyon geliştiği bildirilmektedir. Bu bilgiler sFlt-1'in VEGF ve PIGF' yi nötralize ederek preeklampsinin gelişiminde rol aldığını dūřündürmektedir. sFlt'in preeklampsinin patogenezinde yaptığı katkı ve bu katkının gebe olmayan hayvanlarda da görölmesi etkisinin plasentadan bağımsız olduğunu dūřündürmektedir. (79) Preeklampsinin oluşması için hem VEGF hem de PIGF'nin beraber antogonize edilmesi gerekmektedir.(81)

Levine ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sFlt-1 düzeyinin preeklampsi başlamadan 5 hafta önce arttığını göstermişlerdir. Yine PIGF seviyelerinin preklampsi gelişen hastalarda daha dūřuk olduğunu göstermişlerdir. (81)

Soluble endoglin (sEng) preeklampsi patogenezinde rol alan diğer bir antianjiyogenik ajandır.(79) Bir retrospektif çalışmada bu ajanın preeklampsi başlamadan 2-3 ay kadar önce yükseldiği bildirilmektedir.

Erken başlangıçlı preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığını predikte etmede serum sFlt-1 ve PIGF düzeylerinin kullanılabileceği bildirilmektedir. (81) Wikstrom ve arkadaşları erken ve geç başlangıçlı preeklampside sFlt-1 düzeylerini karşılaştırmışlar. Erken başlangıçlı preeklampside sFlt-1 düzeylerini 43 kat, geç başlangıçlı olanlarda ise 3 kat fazla bulmuşlardır. Bununla birlikte PIGF düzeylerini de erken başlangıçlı preeklampside 21 kat, geç başlangılıda ise 5 kat dūřuk bulmuşlardır.(86) Diab ve arkadaşları da sFlt-1 ve PIGF düzeylerindeki değişiklikleri geç başlayan preeklampside az erken başlangıçlı formda ise daha belirgin olarak gözlemişlerdir.(87)

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve anormal uterin arter doppler bulguları varlığında ile birlikte sFlt-1 düzeylerinin yüksek PIGF düzeylerinin ise düşük olduğu gözlenmiştir. (87) Romero ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IUGR ile sFlt-1 düzeyleri arasında bir ilişki saptamamıştır. Ancak bu çalışmada 10.gebelik haftasından sonra anlamlı derecede sEng düzeylerini yüksek ve PIGF düzeyleri ise düşük bulunmuştur. (88) 2007 yılında Smith ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı kohort çalışmada preterm doğumdan bağımsız olarak düşük PIGF düzeylerinin IUGR'lı infantlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (89)

2006 yılında Levine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle ciddi erken preeklampsi olgularında klinik bulgular oluşmadan 2-3 ay önce sEng düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.(81)

HELLP sendromunu diğer hemoliz, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği ile giden hastalıklardan ayırt etmek zor olabilmektedir. Ayrıca HELLP sendromlu hastaların %15 olguda proteinüri ve hipertansiyon olmadan da gelişebilmektedir. Bu olgularda serum anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin kullanılması tanıya yardımcı olacaktır. Her ne kadar olgu sayısı dokuz gibi az bir rakamdan oluşsa da Young ve arkadaşları HELLP olmayan trombositopeni ile giden hastalıkların ayırıcı tanısında bu belirteçlerin yararını araştıran ilk çalışmayı planlamışlardır. Bu çalışmada non- HELLP trombositopeni ile HELLP sendromu nedenli trombositopeni olguları karşılaştırılmış ve sFlt-1, sEng ve PIGF düzeylerinin bu olguları ayırmada faydalı olabileceği bildirilmiştir. (91)

Preeklampsinin ciddi formu olan HELLP sendromu patofizyolojisinde sEng rolü olduğu deneysel bulgularla gösterilmiştir. sEng seviyeleri HELLP sendromlu hastaların kanında preeklampsinin en ciddi formundan bile yüksek bulunmuştur.(89) Venkatesha ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada gebe sıçanlara sEng ve sFlt-1 kodlayan virüslerle enfekte edildiğinde hayvanlarda HELLP sendromu gelişmiştir. Hertig ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan çalışmasında sEng düzeyleri ile HELLP sendromunun ciddiyeti ile ilgili korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmada HELLP sendromu olan ya da olmayan preeklampsi vakaları arasında sEng düzeyleri ile ilgili anlamlı fark da saptanmamıştır. Plasental bozukluğun preeklampsi

veya HELLP sendromu diye iki ayrı şekilde sınıflandırma yapılabilmesinde sEng yalnız başına yeterli olmadığı kanaatine varmışlardır.(90)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Yaptığımız bu çalışma ile anti anjiyojenik faktörlerden olan soluble endoglin ve fms-like tirozin kinaz düzeylerinin HELLP sendromlu normal gebeliklere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik.
- Maternal serum plasental growth faktör düzeyleri ortalamaları arasında istatistik fark gözlenmedi.
- Yine antianjiyojenik ve anjiyojenik faktör oranlarını karşılaştırmak amaçlı yapılan analizlerde istatistiki farklılık gözlenmedi
- Yenidoğan sonuçları karşılaştırıldığında HELLP sendromlu hastalarda ortalama yenidoğan ağırlıkları anlamlı derecede düşük idi.
- Yine HELLP sendromlu hastaların yenidoğanlarında yoğun bakım ihtiyacı, yenidoğan takipnesi ve respiratuvar distress sendromu anlamlı derecede yüksekti
- HELLP sendromlu hastalarda sezaryen oranı anlamlı derecede yüksek idi.
- sEng ve sFlt-1 gibi antianjiyojenik faktörler HELLP sendromunun patogenezinine yönelik gelecekte yapılacak çalışmalara katkıda bulunacaktır.

7. ÖZET

HELLP Sendromlu Gebelerde Solubl Fms Benzeri Tirozin Kinaz – 1,Plasental büyüme faktörü ve solubl endoglin Düzeyleri

Amaç:Bu çalışmada plasental büyüme faktörü (PIGF), solubl endoglin ve solubl fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1)'in HELLP sendromlu hastalardaki düzeylerini ve bu mediyatörlerin hastalığın seyri ve gebelik sonuçları ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 29 HELLP sendromlu gebe çalışma, aynı gebelik haftasında doğum sonuçları itibari ile normal olarak değerlendirilen 30 normotansif gebe de kontrol grubunu oluşturdu. PIGF, sEng ve sFlt-1 düzeyleri ve gebelik sonuçları $p<0.05$ anlamlılık derecesinde değerlendirildi.

Sonuçlar: HELLP sendromlu gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma PIGF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. (0.98 ± 0.69 ng/ml'ye karşılık 10.4 ± 5.5 ng/ml; $p=0,171$) Bununla birlikte, HELLP sendromlu hastalarda normotansif gebelere göre plazma sFlt-1 ve sEng düzeyleri ise belirgin olarak yüksekti. (sırasıyla 21.14 ± 9.54 ng/ml'ye karşılık 10.4 ± 5.54 pg/ml; ve 10.5 ± 1.92 ng/ml'ye karşılık 10.05 ± 1.92 $p=0,001$ ve $p=0,037$)

Yorum: Biz bu çalışmada antianjiyojenik faktörlerden olan sFlt-1 ve sEng'nin HELLP sendromlu hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Artmış sFlt-1 ve sEng düzeylerinin endotel hücre fonksiyonlarını bozabilmesine rağmen, her iki molekülün HELLP sendromu patogenezindeki spesifik rollerinin ortaya konabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: solubl fms benzeri tirozin kinaz-1, plasental büyüme faktörü, solubl endoglin, gebelik, HELLP sendromu.

8. SUMMARY

Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Placental Growth Factor, Soluble Endoglin in The Pregnancies with HELLP Syndrome

Objective: In this study we aimed to investigate soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor, soluble endoglin levels in patients with HELLP syndrome and its relations with the results of pregnancies and the course of disease.

Materials and Methods: 29 pregnant women with HELLP syndrome, attending to Karadeniz Technical University School of Medicine Department of Gynecology, and Obstetrics were taken into study. These patients with HELLP syndrome were matched for same gestational birth assessed as normal in 30 normotensive pregnant control groups. PIGF, sEng ve sFlt-1 levels and pregnancy outcomes were evaluated ($p < 0.05$)

Results: Women with HELLP syndrome compared with control group There was no significant difference between the plasma concentrations of PIGF (0.98 ± 0.69 ng/ml'ye karşılık 10.4 ± 5.5 ng/ml; $p = 0.171$) However the plasma concentrations of sFlt-1, and sEng (21.14 ± 9.54 , respectively ng / ml versus 10.4 ± 5.54 pg / ml, and 10.5 ± 1.92 ng / ml versus 10.05 ± 1.92 , $p = 0.001$ and $p = 0.037$) were significantly higher in the patients with HELLP syndrome than normotensive pregnant women.

Conclusion: In this study we investigated the anti-angiogenic factors sFlt-1 and sEng, were significantly higher in patients with HELLP syndrome. Although increased concentrations of sFlt-1 and sEng might interfere with endothelial cell function and survival, further studies are required to clarify their specific roles in the pathogenesis of HELLP syndrome

Key words: Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor, soluble endoglin, pregnancies, HELLP syndrome

9. KAYNAKLAR

1. Stone, JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280: 559.
2. Sibai, BM, Taslimi, MM, El-Nazer, A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia/eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:501.
3. Reubini, BE, Schenker, JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36: 95.
4. Sibai, BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311.
5. Sibai, BM, Ramadan, MK, Usta, I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000.
6. Catanzarite, VA, Steinberg, SM, Mosley, CA, et al. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk for maternal death. *Am J Perinatol* 1995; 12: 310.
7. Sibai, BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981.
8. Haram, K, Svendsen, E, Abildgaard, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 8.
9. Barton, JR, Sibai, BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1820.
10. Nunes, JO, Turner, MA, Fulcher, AS. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: a 10-year retrospective review. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1205.
11. Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. 1982. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 193: 859.
12. Ibdah, JA, Bennett, MJ, Rinaldo, P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340: 1723.

13. Barton JR, Sibai BM: Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004, 31: 807-833.
14. Innes, AM, Seargeant, LE, Balachandra, K, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000; 47: 43.
15. Matern, D, Hart, P, Murtha, AP, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001; 138: 585.
16. Sibai, BM, Ramadan, MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1682.
17. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27: 239-246.
18. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 473-479.
19. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 1389-1393.
20. Sullivan, CA, Magann, EF, Perry KG, Jr, et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940.
21. Stella, CL, Dacus, J, Guzman, E, et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 381.
22. Martin JN, Jr, Bailey, AP, Rehberg, JF, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 98.
23. Visser, W, Wallenburg, HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 111.
24. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-1423.

25. Matchaba, P, Moodley, J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD002076.
26. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2505-2512.
27. Goodlin RC: Severe pre-eclampsia: another great imitator. *Am J Obstet Gynecol* 1976, 125: 747-753.
28. Sukenik-Halevy R, Ellis MH, Fejgin MD: Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2008, 63: 182-188.
29. Fonseca, JE, Méndez, F, Cataño, C, Arias, F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1591.
30. Murray D, O'Riordan M, Geary M, Phillips R, Clarke T, McKenna P: The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J* 2001, 94: 16-18.
31. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 203-212.
32. Knopp U, Kehler U, Rickmann H, Arnold H, Gliemroth J. Cerebral haemodynamic pathologies in HELLP syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 256-261.
33. Asherson RA, Schamroth-Rapaport N, Skudowitz B, Singh S, Marx D, Miesbach W: Recurrent deep vein thrombosis, ovarian carcinoma and antibodies to mitochondria M5 in a patient with asymptomatic primary "plus" antiphospholipid syndrome: an unusual combination. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25: 890-895.
34. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W: Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J Perinat Med* 2002, 30: 483-489.
35. Alsulyman, OM, Castro, MA, Zuckerman, E, et al. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 644.
36. Greenstein, D, Henderson, JM, Boyer, TD. Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1668.
37. Wicke, C, Pereira, PL, Neeser, E, et al. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options--a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 106.

38. Schwartz, ML, Lien, JM. Spontaneous liver hematoma in pregnancy not clearly associated with preeclampsia: a case presentation and literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1328.
39. Osmanagaoglu MA, Erdogan I, Zengin U, Bozkaya H: Comparison between HELLP syndrome, chronic hypertension, and superimposed preeclampsia on chronic hypertension without HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2004, 32: 481-485.
40. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R: HELLP syndrome – a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007, 16: 419-424.
41. Kandler C, Kevekordes B, Zenker M, Kandler M, Beinder E, Lang N, Harms D: Prognosis of children born to mothers with HELLP syndrome. *J Perinat Med* 1998, 26: 486-490.
42. Dötsch J, Hohmann M, Kuhl PG: Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr* 1997, 156: 389-391.
43. Erhard, J, Lange, R, Niebel, W, et al. Acute liver necrosis in the HELLP syndrome: successful outcome after orthotopic liver transplantation. A case report. *Transpl Int* 1993; 6: 179.
44. Hunter, SK, Martin, M, Benda, JA, Zlatnik, FJ. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 819.
45. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA: Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171: 818-822.
46. Zarrinpar, A, Farmer, DG, Ghobrial, RM, et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am Surg* 2007; 73: 1013.
47. Stiles AD: Prenatal corticosteroids – early gain, long-term questions. *N Engl J Med* 2007, 357: 1248-1250.
48. Martin JN, Jr, Blake, PG, Lowry, SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737.
49. Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD004454
50. Martin JN, Jr, Rinehart, BK, May, WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme

levels, and low platelet /count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373

51. Abramovici, D, Friedman, SA, Mercer, BM, et al. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 221.

52. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, et al.: Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195: 633-642.

53. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E: Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006, 118:e1621-e1626.

54. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004, 350: 1304-1313.

55. . Baxter JK, Weinstein L: HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004, 59: 838-845.

56. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y: Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2005, 59: 113-118.

57. Sibai, BM, Ramadan, MK, Chari, RS, Friedman, SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125.

58. Wei M et al. Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, at chromosome 6p12. *Hum. Genet.* 1996;97: 794-797.

59. Senger DR et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.

60. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.

61. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chem* 1996; 271: 603-606

62. Ferrara N. Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: 1358-1366.

63. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surgical Oncology* 2004; 87: 95-104.
64. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242-248.
65. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1169-74.
66. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
67. Xie K, Wei D, Shi Q, Huang S. Constitutive and inducible expression and regulation of vascular endothelial growth factor. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 297-324
68. Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalg DG, Werner S. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 1995; 270: 12607-12613.
69. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-674.
70. Ebos JM, Bocci G, Man S, Thorpe PE, Hicklin DJ, Zhou D et al. A naturally occurring soluble form of vascular endothelial growth factor receptor 2 detected in mouse and human plasma. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 315-326.
71. Kendall RL, Wang G and Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 324-328.
72. Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4368-4380.
73. Lecouter J, Lin R, Ferrara N. EG-VEGF: a novel mediator of endocrine-specific angiogenesis, endothelial phenotype, and function. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 50-57.
74. Asahara T, Chen D, Tsurumi Y, Kearney M, Rossow S, Passeri J et al. Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelial-dependent function after phVEGF165 gene transfer. *Circulation* 1996; 94: 3291-302.
75. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 174-175.
76. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D. and Keshet, E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-845.

77. Nagamatsu, T., Fujii, T., Kusumi, M., Zou, L., Yamashita, T., Osuga, Y., Momoeda, M., Kozuma, S. and Taketani, Y. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*, 2004; 145: 4838–4845.
78. Lash, G. E., Cartwright, J. E., Whitley, G. S., Trew, A. J. and Baker, P. N. The effects of angiogenic growth factors on extravillous trophoblast invasion and motility. *Placenta*, 1999; 20: 661–667.
79. Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T. A., Morgan, J. P., Sellke, F. W., Stillman, I. E. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 649–658.
80. Li, Z., Zhang, Y., Ying Ma, J., Kapoun, A. M., Shao, Q., Kerr, I., Lam, A., O’Young, G., Sannajust, F., Stathis, P. et al. (2007) Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* 50, 686–692.
81. Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., Yu, K. F., Maynard, S. E., Sachs, B. P., Sibai, B. M., Epstein, F. H., Romero, R., Thadhani, R. and Karumanchi, S. A. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 992–1005.
82. Tidwell SC. Ho HN. Chiu WH. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 1267-1272.
83. Koga K. Osuga Y. Yoshiho O. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2348–2351.
84. Livingston JC. Chin R. Haddad B. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1554– 1557.
85. Karumanchi, S.A., Lindheimer, M.D. Advances in the understanding of eclampsia. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008;10 (August (4)), 305–312.
86. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, et al. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1368–1374.
87. Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102: 146–151.

88. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and antiangiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 9– 23.
88. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, et al. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, ontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1316– 1324.
89. Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C., Hanai, J., Mammoto, T., Kim, Y.M., Bdolah, Y., Lim, K.H., Yuan, H.T., Libermann, T.A., Stillman, I.E., Roberts, D., D'Amore, P.A., Epstein, F.H., Sellke, F.W., Romero, R., Sukhatme, V.P., Letarte, M., Karumanchi, S.A. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of PE. *Nat. Med.* 12, 2006; 642–649.
90. Hertig A, Fort J, Lefevre G, et al. Soluble endoglin in preeclamptic patients with or without HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202.e1-4. : 594
91. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Author manuscript; available in PMC 2011 July 1.