



T.C.  
CUMHUR YET ÜN VERS TES  
B L MSEL ARA TIRMA PROJELER KOM SYON BA KANLI I  
PROJE SONUÇ RAPORU

**GEBE KADINLARDA TR MESTERLERE GÖRE SERUM  
ANJ OGEN K VE ANT ANJ YOGEN K FAKTÖR DÜZEYLER**

Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEM R

Arzuhan ÇET NDA

Bu Proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Komisyonu  
Tarafından T-495 Numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi Olarak  
Desteklenmi tir

S VAS 2013



T.C  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBE KADINLARDA TRİMESTERLERE GÖRE SERUM  
ANJİYOGENİK VE ANTI-ANJİYOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

Arzuhan ÇETİNDİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

OCAK-2013  
SİVAS

T.C  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBE KADINLARDA TRİMESTERLERE GÖRE SERUM  
ANJİOGENİK VE ANTI-ANJİOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

Arzuhan ÇETİNDİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

SİVİS 2013

## ONAY SAYFASI

Bu çalı ma Cumhuriyet Üniversitesi Fen/Sa lık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmı ve jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmi tir.

mza

Ba kan: Doç.Dr. Sefa GÜLTÜRK

Üye : Doç.Dr. Vedat SABANCIO ULLARI

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEM R

ONAY

Bu tez çalı ması, 31.01.2013 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmi tir.

---

Prof. Dr. Ömer POYRAZ

Sa lık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Fen/Sa lık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

Bu alı ma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Ba kalı 1 tarafından desteklenmektedir (CÜBAP Proje No: T-495).

## TE EKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, büyük bir sabır ve ilgiyle benden hiçbir emeğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr.Ercan ÖZDEMİR'e yüksek lisansım süresince bana gerekli bilgi ve becerileri veren değerli hocalarım sayın, Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK, Doç. Dr. Aytekin DEMİRKAZIK ve bölümümüz asistanı Dr. A. Kemal FİLİZ'e,değerli yüksek lisans arkadaşlarım Sebahattin Karabulut, Semra AYDOĞAN, Ziya ÇAKIR, Süheyla UĞUR, Selim BENEK'e ve bütün hayatım boyunca bana sonuna kadar destek ve her daim yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Arzuhan ÇETİNDİR

# GEBE KADINLARDA TRİMESTERLERE GÖRE SERUM ANJİYOGENİK VE ANTI-ANJİYOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ

Arzuhan ÇETİNDİR  
Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2013  
Danışman: Yrd.Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR

## ÖZET

Bu çalışmada, sağlıklı gebelerden anjiyogenik (vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF), anti-anjiyogenik (endostatin, soluble VEGFR-1, sVEGFR-1) faktörlerin serum seviyelerini trimesterlerine göre karşılaştırarak gebelik sürecinde nasıl etkilendiği araştırılmaya amaçladık.

Çalışmaya 30 sağlıklı gebeye (çalışma grubu) ile gebe olmayan 30 kadın (kontrol) dahil edildi. Çalışma gruplarındaki (1. trimester, 2. trimester ve 3. trimester grubu) her bir gebeden her trimester için önceden belirlenen gebelik haftalarında bir defa olmak üzere 3 ml venöz kan örnekleri alındı. VEGF, endostatin, sVEGFR düzeylerine serumda bakıldı.

VEGF değerlerinin 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 79,00pg/ml ve 64,65pg/ml) kontrol grubuna (27,25pg/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ). 3. trimester VEGF ortanca değeri (30,38pg/ml) kontrol grubuyla (27,25pg/ml) karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı olarak tespit edilemedi ( $p = 0,430$ ). Gebeliğin endostatin değerlerinin 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 80,97ng/ml ve 92,29ng/ml) kontrol grubuna (115,68ng/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ). 3. trimester endostatin ortanca değeri (98,88ng/ml) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi. Gebeliğin antianjiyogenik faktör sVEGFR'in 1. trimester ortanca değeri (390,78pg/ml) kontrol grubuna (465,28pg/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ).

Hamileliğin belirli bir şekilde oluşması için anjiyogenik faktörlerin daha yüksek olması gerektiğini sonucuna vardık ve belirli bir gestasyonda endometrial anjiyogenezin etkinliğinin trimesterlere göre değerlendirilmesi mümkün olabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** VEGF, Endostatin, Soluble VEGFR-1, Anjiyogenez, Anjiyogenik faktörler



# IN PREGNANT WOMEN, ACCORDING TO TRIMESTER, THE FACTOR OF SERANG OGEN C AND ANTI-ANG OGEN C LEVELS

Arzuhan ÇET NDA  
HealthSciencesInstitute of Cumhuriyet University  
Department of Physiology, Master Thesis, January 2013  
Supervisor: AsistantProf.Dr. Ercan ÖZDEMİR

## ABSTRACT

In this research, we aimed to search how to be influenced the serum degrees of the angiogenic (vascular endothelial growth factor, VEGF), and anti-angiogenic (endostatin, soluble VEGFR-1, sVEGFR-1) factors in the healthy pregnant by comparing to their trimesters in the pregnancy period.

Thirty healthy pregnant (workgroup), and thirty women who are not pregnant (control), are incorporated to these research. 3 ml venous blood samples are taken from each of the pregnant in the workgroups for every trimester in the determined pregnancy weeks for one time. The levels of VEGF, endostatin, and sVEGFR are observed in serum.

When the hydrangeas of 1st trimester and 2nd trimester (respectively, 79,00 pg/ml and 64,65 pg/ml) are compared to the control group (27,25 pg/ml), difference between them is found comprehensible statistically ( $p < 0,01$ ). But, when the degree of hydrangea of 3rd trimester VEGF (30,38 pg/ml) is compared with the control group (27,25 pg/ml), difference between them is not determined comprehensively ( $p = 0,430$ ). When 1st trimester and 2nd trimester of the pregnant women endostatin hydrangeas (respectively, 80,97 ng/ml and 92,29 ng/ml) are compared to the control group (115,68 ng/ml), difference between them is found comprehensible statistically. When the hydrangea of endostatin of 3rd trimester (98,88 ng/ml) is compared to the control group, a comprehensive decrease in  $p < 0,05$  level is determined. 1st trimester hydrangea degree of anti-angiogenic factor sVEGFR (390,78 pg/ml) in the pregnant women is compared to the control group (465,28 pg/ml), difference between them is found comprehensive statistically ( $p < 0,01$ ).

We reached to the result that the angiogenic factors must be much more, in order to generate of pregnancy successfully and in a successful gestation, in a successful gestation, the efficiency of endometrial angiogenesis might be evaluated according to trimesters.

**Keywords:** Angiogenesis, Angiogenic factors, VEGF, Endostatin, Soluble VEGFR-1

## Ç İNDEK İLER

TE EK KÜR.....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
EK İLLER D İZ İN .....	x
TABLolar D İZ İN .....	xi
KİSALTMALAR D İZ İN .....	xii
1. GİR İŞ VE AMAÇ.....	13
2.GENEL B İLG İLER .....	15
2.1. Anjiyogenez .....	15
2.1.1. Anjiyogenez Mekanizması.....	17
2.1.2. Anjiyogenezi Uyarıcı Önemli Endojen Stimülatörler .....	17
2.1.2.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Reseptörleri (VEGR).....	18
2.1.2.2. Plasental-Like Büyüme Faktörü (PIGF) .....	21
2.1.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) .....	21
2.1.3. Anjiyogenez İnhibitör Edici Endojen İnhibitörler .....	22
2.1.3.1. Endostatin .....	22
2.1.3.2. Soluble Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü(sVEGF).....	22
2.2. Gebelik ve Gebelikte Meydana Gelen De ğ İklilikler .....	23
2.2.1. Döllenme .....	23
2.2.2. Placenta.....	24
2.2.2.1.Placenta Anatomisi .....	24
2.2.2.2.Placenta'nın Geli ğ İmi .....	24
2.2.2.3 Placenta'nın Yapısı.....	25
2.2.2.4.Placenta'nın Fonksiyonu .....	25
2.2.2.5. Placenta Zarı .....	26

2.2.2.6. Amnion ve Amnion Sıvısı .....	26
2.3. Embriyo Gelişiminin Evreleri .....	27
2.3.1. Germ Tabakalarından Gelişen Yapılar .....	28
2.4. Embriyo/Fetüsün Hafta Hafta Büyüme ve Gelişmesi .....	28
2.5. Gebelikte Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler .....	31
2.5.1. Kardiyovasküler Değişiklikler.....	31
2.5.2. Hematolojik Değişiklikler .....	32
2.6. Gebelik Sırasında Meydana Gelen Anjiyogenez .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Kanların Toplanması:.....	35
3.2. Serum Parametrelerinin Analizi:.....	35
3.3. Statistikişel İnceleme:.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Gebe ve Kontrol Grubu Kadınlara Ait Demografik Özellikler ve Ölçümler	37
4.2. Gebede Her Üç Trimesterde ve Kontrol Grubunda Ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF Değerleri.....	37
4.3. Gebede Her Üç Trimesterde ve Kontrol Grubunda Ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF Değerleri Arasındaki Bağıntı Analizi.....	30
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇ .....	51
7. KAYNAKLAR .....	52
8. ÖZGEÇM .....	51
9. EKLER.....	52

## EK LLER

ekil 1. Vaskülojeniz ve anjiogenezisin farklı evreleri.....	16
ekil 2. Anjiogenezde rol alan VEGF'lerin reseptörleri ile etkileimleri sonucumeydana gelen yanıtlar.....	20
ekil 3. VEGF de erlerinin kutu-nokta (box-plot) grafi i. TR1; 1. trimester, TR2;2. trimester, TR3; 3. trimester ve KTRL; kontrol grubu. ....	39
ekil 4. Endostatin de erlerinin kutu-nokta grafi i.....	40
ekil 5. sVEGFR de erlerinin kutu-nokta grafi i. ....	41
ekil 6. VEGF ve endostatin düzeyleri arasında saçılım (scatter plot) grafi i.....	44
ekil 7. VEGF ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.....	45
ekil 8. Endostatin ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.....	46

## TABLÖLAR

Tablo 1. Anjiyogenezi stimüle eden endojen faktörler .....	18
Tablo 2. VEGF ligandları ve fonksiyonları .....	19
Tablo 3. Anjiyogenezi inhibe eden endojen faktörler.....	22
Tablo 4. Kontrol ve çalışma gruplarına ait demografik özellikler ve ölçümler.....	37
Tablo 5. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF değerleri ..	38
Tablo 6. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen endostatin değerleri.....	40
Tablo 7. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen sVEGFR değerleri.....	41
Tablo 8. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF değerleri.....	42
Tablo 9. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF değerleri arasındaki bağıntı analizi.....	43

## KISALTMALAR

- VEGF**:.....Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü
- sVEGF**:.....Soluble Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- PIGF**:.....Plasental-Like Büyüme Faktörü
- FGF**:.....Fibroblast Büyüme Faktörü
- TR1**:.....Trimester 1
- TR2**:.....Trimester 2
- TR3**:.....Trimester 3
- KTRL**:.....Kontrol Grubu
- M N**:.....Minumum
- MAKS**:.....Maksimum
- ELISA**:.....Enzyme Linked Immun Sorbent Assay
- SPSS**:.....Statistical Package for Social Sciences
- VKI**:.....Vücut kitle indeksi
- Ort**:.....Ortalama
- SS**:.....Standart Sapma

## 1. G R VE AMAÇ

Do um öncesi insan geli imine ilgi çok yaygındır çünkü ba langıcımız merak edilir ve hayat kalitesinin de erini arttırılması istenir. Tek bir hücreden çok karma ık yöntemlerle bir bebe in geli mesi mucizedir. nsan geli imi daimi bir i lemdir ve di iden gelen bir oositin (ovum) erkekten gelen bir sperm (spermatozoon) ile dölleni mesi sonucu ba lar. Hücre bölünmesi, hücre göçü, programlı hücre ölümü, farklıla ma, büyüme ve hücrede yeni düzenlemeler özellik kazanımı ve totipotent olan dölleni mi oositi (zigot) çok hücreli insan yapısına dönü türür. Geli im ile ilgili bazı önemli de i meler yenido an, bebeklik, çocukluk ve gençlik ça ında olmasına ra men ço u de i im embriyonik ve fetal dönemde meydana gelir (1).

nsan hayatı için gerekli olan besin ile oksijenin dokulara ta ınması ve olu an artık maddelerin dokulardan uzakla tırılması kompleks yapıdaki damar a ına ba lıdır. Damarsal yapının olu tu u ilk evreye vaskülogenez denmektedir. Anjiyogenez ise damarların olu masından önceki evrede endotel hücrelerinin kümelenmesi ile olu an kapillerlerin dallanması, geni lemesi ve küçük damarların büyüyüp filizlenmesidir (2). Anjiyogenez kısaca; yeni kapiller kan damarlarının önceden var olan damarlardan olu ması demektir (2, 3). Yeni kan damarlarının olu ması ile ilgili ciddi ve seri çalı malar tümörde Goldman tarafından 19.yüzyılın ba larında yapılmaya ba lanmıştır. Goldman gözlemlerini, “normal olarak geli en dokunun kan damarları anormal ekilde geli mekte olan ve a ırı kan damarı içeren tümör tarafından bozulmakta ve özellikle tümöre kom u olan bölgelerdeki kan damarları geni lemi ve düzensiz bir ekil almıştır” diye bildirmi tir (4)

Embriyonal evre ve sonraki dönemlerde dokularda yeni kan damarlarının olu masıvaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez olmak üzere üç de i ik mekanizmayla ortaya çıkar (5, 6).Anjiyogenezin, yeni kan damarlarının önceden var olan damarlardan ço alarakmeydana gelmesi ekinde tanımlanmasında; hangi tür damarların ifade edildi i kesinbelli olmasa da, genellikle kapiller damarların kastedildi i son yapılan çalı malardan anla ılmaktadır (7, 8).Anjiyogenezde kapiller tüpün iç kısmını örten endotel hücreleri göçe müsaitfenotipik özellik kazanarak etrafındaki dokuya yayılır, orada ço alır, yeni tübüler yapı olu turur ve böylece mevcut ko ullarda (hipoksi, egzersiz vs) kapiller a ınço almasını sa lar (9,

10). Vaskülogenezise embriyonal ya amla sınırlandırılmı turve endotel hücrelerinin öncü(prekürsör) hücreleri olan anjiyoblastların kan adacıklarına dönü mesiyle vasküler yata ın olu ması anlamına gelir (9, 11). Anjiyoblastlar çok yönlü ana hücrelerdir ve bunlar in situ farklıla arak primer pleksus (ilk a ) olarak adlandırılan kapiller a ı olu tururlar (12). Bu ilk olu an a spesifik organlar içinde anjiyogenez yoluyla yayılır ve böylece embriyonik dokuların primitif vaskülaritesi meydana getirilmi olur (13).

Yeni kan damarlarının olu ması ya am boyunca birçok fizyolojik i lev için önemlidir. Anjiyogenez ve arteriyogenez, normal ilerleyen ya am boyunca geli im, ovulasyon ve özellikle kalpte yeni kollateral damarların geli mesi açısından çok önemlidir (14-16). Anjiyogenez patolojik ko ullarda bazen istenen bazen de istenmeyen bir süreç olarak kar ımıza çıkmaktadır. Örne in, yaraların iyile mesi, enfarktüste kalpte iskemik bölgelerin daha iyi kanlanması veya periferal arteriyel hastalıklarda ve iskelet kaslarında yorgunlu a kar ı direnç olu turmada istenen bir durumdur (17,18). Bununla birlikte, anjiyogenez tümörlerde ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit, psöriasis, diyabetik retinopati ve arteriyosklerozis) istenmeyen bir süreçtir (19, 20).

Anjiogenezin uyarılması vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi bazı önemli faktörlerin endojen salınmasıyla ba latılır. Ancak vücutta anjiogenezin ba lamasını önleyen bazı faktörlerin (endostatin, anjiostatin ve soluble vasküler endotelial büyüme faktörü-sVEGF- gibi) salınması da söz konusudur. Anjiogenez bunun gibi birçok anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin kar ılıklı etkile imi sonucunda meydana gelir.

Bu çalı mada amacımız, gebeli e verilen maternal cevaplardan biri olan ve anjiyogenezini etkileyen bazı anjiyogenikve antianjiyogenik (endostatin ve sVEGF) faktörlerin trimesterlere göre serum düzeylerinin kar ıla tırılmasını yaparak anjiogenezdeki rollerini de erlendirmektir. Ba arılı bir gestasyonda endometriyal anjiyogenezin etkinli inin trimesterlere göre de erlendirilmesi mümkün olabilecektir. Ayrıca üç trimester döneminde her trimesterdeki organ (ve/veya fetüs) geli imi ile anjiyogenik indeksin (anjiyogenik ve antianjiyogenik faktör oranları) nasıl de i im gösterece i elde edece imiz bulgular ve referanslar ı ı nda ilk defa analiz edilmi olacaktır.



## 2.GENEL B LG LER

### 2.1. Anjiyogenez

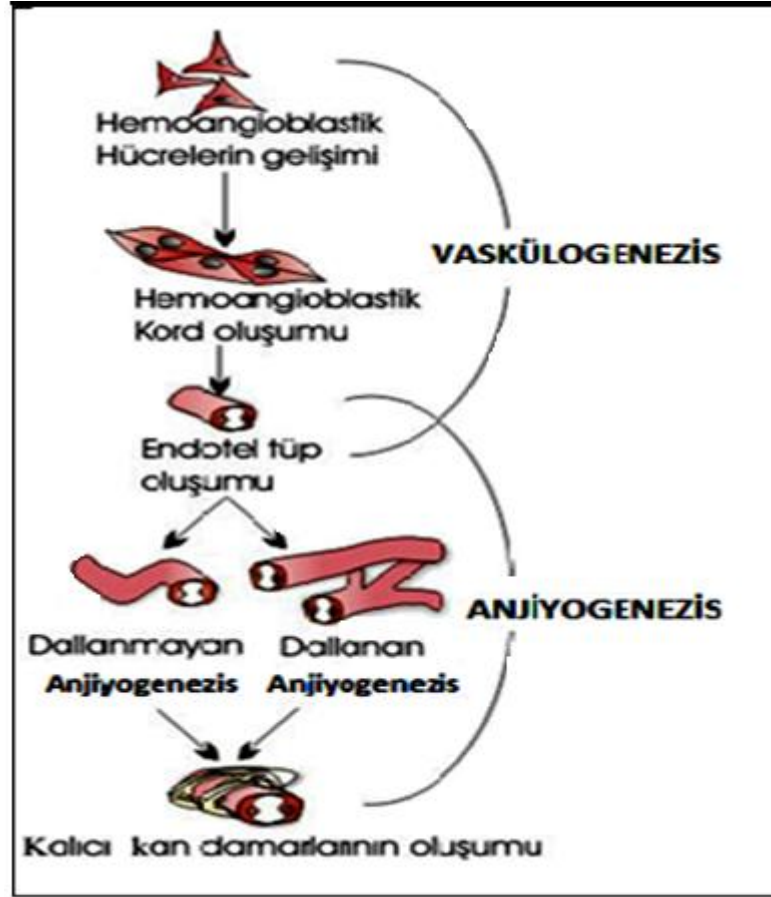
Yeni damar olumu, ya da daha sonra bahsedilece i üzere yaygın kullanılan adıyla anjiyogenez (vaskülarizasyon) hakkındaki çalı malar 18. yüzyılda ba lar. Bu konuda yapılan çalı maların daha öncesinin var oldu u da kabul edilebilir. Örne in, 1747 yılında Boerhaave, yaralarda bulunan cerahatın (pus) farklı damarların birbirlerine ba lantı yapmasına yardım etti ini dü ünümü tür. Kapiller damar büyümesi hakkında ilk çalı malardan biri kurba a larvaları (tadpole) üzerinde Platner (1844) tarafından yapılmı tır. Meyer (1852) ve Travers (1844) yara iyile mesinde yeni kan damarlarının olu tu unu gözlemlemi lerdir. Cıvcıv embriyosunda ve farklı tümörlerde kapillerin ço aldı ı Billroth (1856) tarafından gözlenmi tir. Arnold ise 1871 ve 1872 yıllarında inflamasyon ve rejenerasyon dönemlerinde kapillerlerin olu tu unu bildirmi tir (21, 22).

Yeni kan damarı olu um indeksi olarak; endotel hücrelerin ço alması, kapillerin  $mm^2$ 'deki yo unlukları, kapillerlerin hücrelere oranı ve dokunun belli bir hacmi için kapiller uzunluk ( $mm/mm^3$ ) kullanılmı tır. Bununla birlikte, anjiyogenezis olu umunda en güvenilir indeks kapillerlerin hücrelere oranıdır. Örne in, kapillerin hücrelere oranı belli bir alandaki kapiller sayısının o alandaki kalp kası (ya da iskelet kası için) hücrelerine oranıdır. Bu oran anjiyogenezisin olu um indeksi olma açısından  $mm^2$ 'deki kapiller sayısından daha do ru bir yakla ımdır. Bunun nedeni olarak da “belli bir alandaki ya da tüm organdaki hücreler atrofiye olmu lar ise suni olarak o alanda kapiller sayısı  $mm^2$ 'de fazla görülebilir” denilmi tir. Ancak bu, hücre ba ına kapiller sayısı olarak bakıldı ında daha do ru ve kesin sonuç vermektedir (23).

Ara tırmacılar kan damarlarının bazı organlarda fazlabazılarında az oldu unu gözlemlemi lerdir. Bu gözlemlerden yola çıkarak Sobin ve Tremmer organlardaki kan damarlarının basitçe besingereksinimleri için olan damar a ları (iskelet, kalpve düz kaslar, merkezi sinir sistemi ve mesane vb) ve belli bir görev için olan damar a ları (deri, akci er, karaci er, böbrek, endokrin bezler vb) ekinde bu ikikoula göre olabilece ini bildirmi lerdir. Bununla birlikte, kan damarlarının kabaca metabolizması yüksek ya da yaptı ı i büyük olan organlarda fazla, metabolizması dü ük ya da yaptı ı i az olan organlarda ise daha az oldu u bildirilmi tir (24). Kapiller sayısını ara tıran ilk

çalı malardan birinde incelenendokularında mm<sup>2</sup>'deki kapiller sayısının böbreklerde en fazla, ya dokusunda en az oldu u gözlenmiştir (25).

Anjiyogenez birçok fizyolojik ve patolojik olaylar dizisinin temelini oluşturan (26, 27) ve çok sayıda proanjiyogenik (vasküler endotelial büyüme faktörü –VEGF-gibi) ve antianjiyogenik (endostatin gibi) moleküllerin regüle ettikleri karmaşık ve dinamik bir süreçtir (28, 29). Bu dinamik süreç hemanjioblastik hücre oluşumu ile başlar ve sonraki aşamalarda kalıcı kan damarları meydana gelir ( ekil 1).



**ekil 1.** Vaskülogenez ve anjiyogenezin farklı evreleri

Anjiyogenez, kanda anjiyogenik faktörlerin yeterli düzeyde varlığına bağlıdır (2, 30). Kanda anjiyogenik faktörler dominant olduğunda anjiyogenez meydana gelmekte, buna karşılık antianjiyogenik faktörler dominant olduğunda baskılanmaktadır (20, 24). Anjiyogenezi stimüle eden endojen stimülatörler arasında, hormonlar, sitokinler, kimokinler, peptid büyüme faktörleri ve hematopoetik büyüme faktörleri vardır (19, 31, 32). Anjiyogenezin oluşmasında sinerjistik etkiye sahip faktörlerin yanı sıra anjiyogenezisi inhibe eden faktörler de vardır (33).

Kadınlarda endometriyumun damarlanması overlerden kaynaklanan östrojen ve progesteronun etkisi altında her menstrüel siklusta gerçekleşmektedir (34, 35). Endometriyal anjiyogenez gestasyon esnasında daha fazladır ve hamileliğin ba arılı bir şekilde oluşması için gereklidir. Farelerde deneysel olarak bir anjiyogenez inhibitörü olan AGM-1470 verildiğinde hamileliğin devam etmediği görülmüştür (36).

### **2.1.1. Anjiyogenez Mekanizması**

Vasküler sistem, embriyonal dönemde endotel hücre öncüsü olan anjioblastlardan vaskülogenez sonucu gelişen primer kapiller ağının farklılaşması ile oluşur. Anjiyogenezde anjioblastlar çoğalırlar ve primer kapiller ağının oluşumunu için bir araya gelirler. Oluşturulan bu endotel hücreleri, anjiyogenez sırasında yeniden farklılaştırılıp, genellikle yeni damarların oluşumu için temel olarak kullanılır (3, 10, 37). Anjiyogenez oluşurken birçok olay basamakları şeklinde birbirini izleyerek ortaya çıkmaktadır. İlk önce anjiyogeneze neden olan bir uyarı oluşur ve bu uyarıdan dolayı anjiyogenik bir faktörün salınması (örneğin, VEGF) sağlanır. Salınan faktörler endotel bazal membranın parçalanmasına neden olur. Daha sonra membran parçalanmasını sırasıyla hücrelerin aktivasyonu, adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonu izler. Bütün bu olaylar tüp oluşumunu sağlar ve sonuçta yeni kan damarları var olan damardan çoğalma şeklinde gerçekleşir (38). Bu ifade edilenler göz önüne alındığında anjiyogenezi 4 farklı ardışık basamağa ayırmak mümkündür (14):

- 1- Bazal membranın proteazlar ile yıkımı
- 2- Endotel hücrelerin interstisyel alana migrasyonu
- 3- Endotel hücrelerin proliferasyonu
- 4- Lümen oluşumu, perisitlerin toplanması ile yeni bazal membranın oluşumu, anastomozların oluşumu ve kan akışı

### **2.1.2. Anjiyogenezi Uyaran Önemli Endojen Stimülatörler**

Anjiyogenezi stimüle eden birçok hormon ve/veya büyüme faktörleri mevcuttur. Bunlardan bazıları, diğerleri ile birlikte olduklarında tek başına olduklarından daha fazla etkilidirler (39,40). Anjiyogenez mediatörleri büyüme faktörlerini, sitokinleri, kemokinleri, adezyon moleküllerini, proteinazları içerirler. Bunlar içerisinde göze çarpanlar; vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PIGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit türeyen büyüme faktörü

(PDGF), anjiyopoetin-1 ve 2 (anj-1 ve2), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi faktörlerdir (Tablo 1).

**Tablo 1.**Anjiyogenezisi stimüle eden endojen faktörler

---

• Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	• İnterlökin-2 ( L-2)
• Plasental büyüme faktörü (PIGF)	• İnterlökin-8 ( L-8)
• Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	• Östrojen
• Nitrik oksit (NO)	• Follistatin
• Peptid büyüme faktörü	• Proliferin
• Trombositten türeyen büyüme faktörü (PDGF)	• Prostaglandin E1, E2
• Hepatosit büyüme faktörü (HGF) veya Scatter faktör	• Anjiyopoetin-1 ve 2
• Transforming büyüme faktörü , (TGF , - )	• Anjiyogenin
• İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1)	• Anjiyotensin II
• Epidermal büyüme faktörü (EGF)	• Seruloplazma
• Human anjiyojenik faktör	• Fibrin
• Endoteli stimüle eden anjiyojenik faktör (ESAF)	• Plazminojen aktivatörü
• Granulosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF)	• Ürokinaz
• Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)	• Adenozin
• Eritropoetin	• Anjiyotropin
• İnterlökin-1 ( L-1)	• Heparin
	• Laktik asit

---

### 2.1.2.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve Reseptörleri (VEGR)

Büyüme faktörlerinden VEGF ya da diğer adıyla vasküler permeabilite faktörü (VPF) endotel hücreleri üzerinde güçlü bir mitojenik etkisi olan ve anjiyogenezini stimüle eden faktörlerin en başında yer almaktadır (41). VEGF endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve farklılaşmasına sebep olur. Hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ile anjiyogenez önemli ve gereklidir (42).

VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır (Tablo 2). Bunlar sırasıyla, VEGF-A (genellikle VEGF olarak adlandırılır), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü (PIGF), VEGF-E ve VEGF-F'tir (43). Temel olarak anjiyogenez, lenfanjiyogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır (44-46).

**Tablo 2.** VEGF ligandları ve fonksiyonları

<b>Ligand</b>	<b>Fonksiyon</b>
VEGF (VEGF-A)	Anjiogenez, vasküler devamlılık
VEGF-B	Bilinmiyor
VEGF-C	Lenfanjiogenez
VEGF-D	Lenfanjiogenez
VEGF-E (viral faktör)	Anjiogenez
VEGF-F (yılan zehiri)	Endotel proliferasyonu
PIGF	Anjiogenez ve inflamasyon

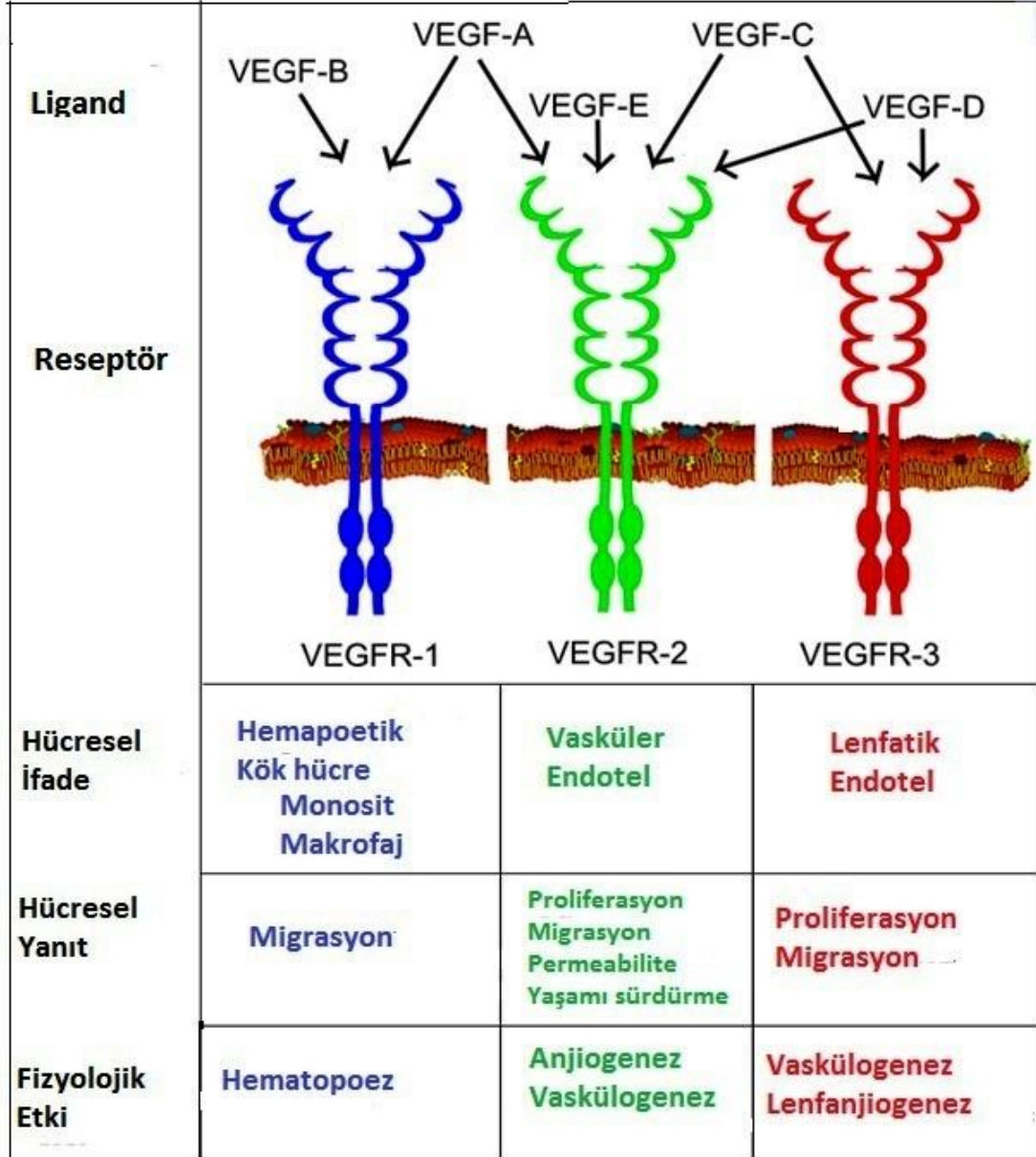
Vasküler endotelial büyüme faktörü, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır (19). İnsan plasentasında VEGF, villus trofoblastlarından ve stromal makrofajlardan (Hofbauer hücreleri) üretilir (29, 30). Yine VEGF yeti kinde akciğer alveolar hücrelerinde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde ve düşük seviyede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde gösterilmiştir (20).

VEGF ile yapılan in vitro çalışmalarında, endotel hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahip olduğu ve endotel hücre komitaksisini sağlayıp plazminojen aktivatörü ve inhibitörü olan birçok proteinin ekspresyonunu tetiklediği bulunmuştur. Tüm çalışmalarında VEGF'nin endotel filizlenmeyi ve anjiyogenezi sağladığı bilinmektedir. VEGF'nin ayrıca glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu arttırdığı ve von Willebrand faktörünün salınımını sağladığı bilinmektedir. VEGF sadece endotel hücreleri, monositleri de etkilemektedir. VEGF'nin tüm bu görevleri yapabilmesi hücrelerdeki reseptörlerin çeşidine ve miktarına bağlıdır (30,31, 43).

VEGFreseptörleri (VEGFR) ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır. VEGF'nin bağlı olduğu 3 farklı tirozin kinaz reseptörü tanımlanmıştır (44):

- VEGFR-1 (fms benzeri tyrosine kinase; flt-1)
- VEGFR-2 (KDR/Flk-1)
- VEGFR-3 (Flt-4)

VEGF hücre dışı ortamda salgılanarak 3 tirozin kinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanır (45, 46). VEGFR-1'in pozitif ve negatif anjiyogenik etkisi vardır (47). VEGFR-1, endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur. VEGFR-2, VEGF-A'nın mitojenik, anjiyogenik ve vasküler geçirgenlik artırıcı etkilerinden sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübülolojisi düzenler (47, 48). VEGFR-3, lenfatik damarlarda anjiyogenik etkiden sorumludur (49) (ekil 2).



**ekil 2.** Anjiyogeneizde rol alan VEGF'lerin reseptörleri ile etkileşimleri sonucu meydana gelen yanıtlar

### **2.1.2.2. Plasental-Like Büyüme Faktörü (PIGF)**

Plasental büyüme faktörü, plasentadan bol miktarda salgılanan VEGF ile aynı fonksiyonel ve biyokimyasal özelliklere sahip anjiyojenik bir faktördür (50). PIGF, VEGF'den farklı olarak vücutta en fazla plasentada bulunmaktadır. PIGF geni 14.kromozom üzerinde bulunur ve yedi ekzon bölgesi içerir (51, 52).

PIGF, villus ve ekstravillus trofoblastlarında sentezlenir ve VEGF'nin tersine sentezi oksijenli ortamda olmaktadır (53). Hamileliğin son trimesterinde PIGF sentezi artarken, VEGF miktarı azalmaktadır. PIGF, VEGF ile heterodimer oluşturularak anjiyojenik aktivite gösterir. PIGF ilk trimesterde az, üçüncü trimesterde ise çok fazla sentezlenir. Bu da ilk trimesterde dallı yapıda, üçüncü trimesterde ise dalsız yapıda anjiyogenezsiz olmasını sağlar. Doğum ile birlikte seviyesi birden düşer (51, 54).

### **2.1.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)**

Fibroblast büyüme faktörü, 22'ye kadar geni bir aileye sahiptir. FGF1, asidik FGF (aFGF) ve FGF2, bazik FGF (bFGF) olarak adlandırılır. Herbiri fibroblast büyüme faktör reseptörüne (FGFR) bağlanarak etkinlik gösterir. FGF mezankimal hücreler için mitojendir. Endotel proliferasyonu ve motiliteyi artırıp neovaskülarizasyonu hızlandırarak anjiyogenezde etkili olur. Ayrıca heparinin etkilerini güçlendirmek, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarmak yoluyla adezyonu kolaylaştırma gibi etkileri vardır (55). FGF tıpkı VEGF gibi endotelial hücreler için mitojenik etkisi olan güçlü bir anjiogenik faktördür (56). Ancak VEGF'den farklı olarak epitelyal hücreler ve fibroblastlar gibi ektoderm ve mezoderm kökenli hücrelerde de proliferasyonu uyarabildiği için mitojenik etkisi özgüldür (57).

Tümör hücrelerinden salgılanan ve parakrin yolla endotelial hücre proliferasyonunu uyaran bFGF yanında, endotelial hücrelerden de bFGF salgılanır ve otokrin etki ile endotel hücre proliferasyonuna neden olur (58). bFGF anjiyogenez uyarımında VEGF ile sinerjistik etki gösterir (27). Kanser gelişimi sırasında tümörden salgılanan bFGF'nin tümör hücrelerinin anjiogenik fenotipe geçişinde de rol oynadığı gösterilmiştir (59).

### 2.1.3. Anjiyogenezin İnhibe Eden Endojen İnhibitörler

Anjiyogenezin inhibe ederek önleyen endostatin gibi birçok endojen inhibitör madde bulunur. Bunlardan bazıları Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3.**Anjiyogenezin inhibe eden endojen faktörler

---

• Endostatin	• Peptidler
• Soluble vasküler endotelial büyüme faktörü (sVEGF)	• Laminin peptidler
• Angiostatin	• Trombosit faktör-4 (PF-4)
• Vazostatin	• Somatostatin
• Trombospondin-1 (TSP-1)	• Retinoidler
• İnterferon- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$	• Vitamin A
• İnterlökin 1 (IL-1)	• Vitroz sıvılar
• İnterlökin -4 (IL-4)	• AGM-1470
• İnterlökin-12 (IL-12)	

---

#### 2.1.3.1. Endostatin

Kollajen tip XVIII bazal membranlarda, hücre dışı matrikste ve özellikle karaciğerde yoğun olarak bulunur (60). Endostatin anjiyogenezin kuvvetli bir endojen inhibitörüdür (61, 62). Endostatin direkt olarak endotel hücrelerinin büyümesini ve göçünü engeller, apoptozisi tetikler ve VEGF’nin anjiyogenezin uyarıcı etkisini antagonize eder (63). Endotelial hücrelerin proliferasyonunu önleyici direkt etkisi yanında endostatin, VEGF mRNA ekspresyonunu, VEGF sentez ve sekresyonunu azaltarak ya da VEGF’in KDR/Flk-1 reseptörleri ile etkileşim VEGF sinyal iletimini bozarak da anjiyogenezin ve tümör gelişimini önlemektedir (59, 64).

#### 2.1.3.2. Soluble Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü(sVEGF)

Soluble vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF için belirlenen ilk yüksek afiniteli reseptördür. sVEGF, Flt-1 reseptörünün dallanmış halidir. Hücre dışı bağlanma bölgesi içerir, transmembran ve hücre içi bağlanma bölgesi yoktur. Dolayısıyla VEGF ve PlGF’ye bağlanarak ve onların diğer endotel reseptörleriyle etkileşimini önleyerek antagonize eder. sVEGF az miktarda diğer dokular tarafından (monositler ve



endotel hücreleri) yapıldığı halde, gebelik boyunca sVEGF'in esas kaynağı plasentadır. Plasentanın doğumundan sonra atılmasıyla, sVEGF düzeyinin hızla düşmesi bunu ispatlamaktadır (65).

## **2.2. Gebelik ve Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler**

### **2.2.1. Döllenme**

Ovulasyondan sonra ovum fallop tüplerinin genişlemiş ilk bölümü (ampulla) tarafından yakalanır. Ovumun fallop tüpü içinde tutulmasına “yapıkan” kümülüs ooforosun fimbriadaki siliyaya yapışması yardımcı olur. Kasların kasılmaları bir ilerigeri çalkantı yaratmakta olup bu da fallop tüpünün içeriğini çalkalamaya ve ovum ile spermin karşılaşmasını artırarak döllenmeyi kolaylaştırmaya yardımcı olur. Tüp tarafından üretilen GnRH spermin ovumun zona pellüsidasına bağlanmasını artırır. Ovum sadece 12-24 saat hayatta kalır. Spermin ovuma ejakülasyonunu izleyen yaklaşık 48 saat içinde erişmesi zorunludur (66). Ovumun yeterli sayıda spermle karşılaşması tümüyle rastgele bir olay değildir. Ovum tarafından salınan kimyasal çekiciler spermi ovuma doğru çekmekte ve sperm zarındaki almaçlarla etkilemektedir (66).

Sperm ovumun zona pellüsidasına bir kez sıkıca yapıştıktan sonra akrozomal tepkimeye uğrar. Akrozomal tepkime ve zonaya penetrasyon türe özgül zona almaçları tarafından uyarılır. Zonaya çok sayıda sperm önce geçici olarak daha sonra sıkıca bağlanmaktadır. Tek bir başarılı sperm, akrozimin adlı proteolitik enzimi salarak bu engeli penetre olur. Zona pellüsida ilk spermin penetre olması diğer spermilerin girişine karşı bir blok oluşturur. Yumurtaya girer girmez, spermin baş kısmı iker ve erkek önekerde iker olur. Daha sonra, erkek önekerdeindeki 23 kromozom ile diğeri önekerdeindeki 23 kromozomu bir araya gelerek, döllenmiş yumurtanın birbirini bütünleyen 46 kromozomunu oluştururlar (66, 67).

Döllenme sonrasında, yumurtanın fallop tüplerinden uterus boşluğuna taşınabilmesi için 3-5 gün daha gereklidir (68). Taşınma olayında en önemli etken, tüpleri döşeyen silyer epitelyum hücrelerinde silyanın daima uterusu doğru hareket etmesidir (69). Ovum, fallop tübündeki transportu süresince, birçok bölünme aşamaları geçirir ve yaklaşık 100 hücreden oluşan bir blastosist halinde uterusu girer. Bu süreçte, fallop tüplerinin salgılayıcı hücreleri fazla miktarda salgısalılar. Salgı sıvıları özellikle gelişen blastosistin beslenmesi için gereklidir (70).

Geli mekte olan blastosit uterusu ula tıktan sonra, endometriyuma implante olmadan önce 1-3 gün kadar daha uterus bo lu unda kalır. Böylece implantasyon genellikle ovulasyondan yakla ık 5-7 gün sonra gerçekleşir. mplantasyondan önce blastosist “uterus sütü” adı verilen endometriyum salgısıyla beslenir. mplantasyon blastosistin yüzeyinde geli en trofoblast hücrelerinin faaliyeti sonucu gerçekleşir. Bu hücreler endometriyum yüzeyindeki hücreleri sindirip, sıvıla tıran proteolitik enzimler salgılar. Serbestleyen sıvı ve besinler aynı trofoblast hücreleriyle, aktif olarak blastosistlere ta ınarak büyümeyi daha çok destekler. mplantasyon gerçekleştikten sonra, trofoblastlar ile birlikte di er kom u hücreler hızla proliferer olarak plasenta ve çe itli gebelik zarlarını olu tururlar (70).

### **2.2.2. Plasenta**

Plasenta, anne ve fetus arasındaki besleyici maddeler ve gaz de i iminin yapıldı ı ba lıca yerdir. Plasenta iki elemanı bulunan, anne ve fetuse ait bir organdır. Koryon kesesinden geli en bir fetal kısım, endometriumdan köken alan bir maternal kısım. Plasenta gebeli in ba langıcından do um sonuna kadar anne ve fetusdaki de i ikliklerden sürekli olarak etkilenir (70, 71).

#### **2.2.2.1. Plasenta Anatomisi**

Gebelik endometriumu olan desidua, implantasyon bölgesinde desidua bazalis, geli mekte olan embriyonun implantasyon bölgesi dı ında kalan ve kaviteye do ru uzanan bölümünde, desidua kapsüllaris ve di er bölgelerde ise desidua parietalis olarak adlandırılır. Desidua hücrelerinin önemi tam olarak anla ılamasada hücrelerin sinsisyotrofoblastların kontrol edilemeyen saldırılarına kar ı anneye ait dokuları korudukları ve hormon yapımıyla ilgili oldukları ileri sürülmektedir (72).

#### **2.2.2.2. Plasentanın Geli imi**

Döllenmeden yakla ık bir hafta sonra implantasyon gerçekleşmi tir. Trofoblastların hızla ço alması ile üç tabaka ekillenir. Sinsityotrofoblast (dı tabaka), sitotrofoblast (iç tabaka) ve ince bir ba dokusu olan mezoblast tabakası. Sinsityotrofoblast hücrelerden embriyonun beslenmesi için glikoz ve protein sentez edilir. Ayrıca hCG hormonu da bu hücre dizisinden salgılanır (73). Mezoblast tabakasından plasentanın destek dokuları ve damar sistemi ekillenir. Sitotrofoblast

desiduaya do ru yayılırlar ve anne ile embriyo arasında ili kiyi sa layan koryonik villi denilen parmak ekinde çıkıntılı olu umları meydana getiriler (72, 73).

Bu olu umlardan ilerde plasenta ekillenecektir. Dördüncü haftanın sonunda bu çıkıntılıların içinde fetüse ait kırmızı kan hücreleri ve plasental kan damarları görülmeye ba lar. Desidua bazalis ile temas eden koryonik villiler a ırı bir geli me gösterir ve Koryon Frondosum adını alırlar ve 14. hafta ile beraber Koryon Frondosum geli mesinden fetal plasenta, desidua bazalisin geli mesinden ise maternal plasenta ortaya çıkar. Her ikiside beraber plasentayı olu tururlar. Ayrıca, sinsityotrofoblast, sitotrofoblast ve mezoblast tabakaları koryon zarını olu tururlar. Koryon zarı ekillenirken, amniyon zarı ve amniyotik kavite de geli meye ba lar (71-73).

Embriyoblast adı verilen hücre grubu hızla ço alarak iki tabakalı embriyonik bir disk olu tururlar. Bu tabakalardan üstte olanı amniyon zarı ve embriyo olarak geli imine devam ederken alt tabaka ise Yolk Sac adı verilen olu umu meydana getirir. Amniyotik kavite geli tikçe, fetal membranlar olan amniyon zarının dı yüzeyi ile koryon zarının iç yüzeyi bitir. Bu iki membran plasentanın fetal yüzüne tutunmuşlardır. Amniyotik mayiyi, içindeki fetüs ile sararlar (71). Embriyonik disk üzerinde ince bir hücre tabakasının ortaya çıkması gastrulasyon adı verilen devreye gelindi ini belirler. Bu i lemin sonunda embriyonun üç katmanı; ektoderm, endoderm, mezoderm olu ur (73).

### **2.2.2.3 Plasentanın Yapısı**

Genelde do umda plasenta 20-22 cm çapında disk ekinde bir yapıdır, 2-2,5 cm kalınlı ında ve yakla ık 500 gr a ırlığındadır. Bununla birlikte plasenta boyutları çok de i kenlik gösterebilir. Amniyon ve koryon membranları ile kaplı yüzüne fetal yüz denir. Ortasında umblikal kord tutunur. Umblikal kordon gelen damarların, membranların altında dallandıkları gözlenir. Parlak ve gri bir görünümü vardır. Kırmızı ve düzensiz yüzüne ise maternal yüz denir. Maternal yüz kotiledon adı verilen 15-20 lobdan olu mu tur (71, 74).

### **2.2.2.4. Plasentanın Fonksiyonu**

İlk kez 1559 yılında Realdus Colombus bu geçici organa “yuvarlak kek” anlamına gelen plasenta adını vermiştir. Plasentanın temel görevi geli mekte olan fetüsün gereksinim duydu u besin maddelerini anneden bebe e aktarmak, fetüsün metabolizma neticesi üretti i atık ürünleri annenin dola ımına aktarmak, anne ile bebek

arasında oksijen ve karbondioksit alı veri ini sa lamak ve hormon salgılamaktır. Bebe in kanı ile annenin kanı birbirine temas etmezler. Bebe in kanı ile annenin kanı arasında pek çok tabaka bulunur (72).

Plasenta karma ık bir yapıdır sadece geçirgen bir zar de ildir. Bazı maddeler plasentadan oldu u gibi geçerken bazıları geçi sırasında metabolize olurlar bazıları ise hiç geçemezler. Öte yandan glikoz ve oksijen gibi bazı maddelerin bir kısmı geçi sırasında plasenta tarafından kullanılır (75).

#### **2.2.2.5. Plasenta Zarı**

Plasenta zarı; anne ve fetüs kanını ayıran, fetüs dı ı dokulardan ibaret birle ik bir zardır. Yirminci haftaya kadar plasenta zarı 4 tabaka içerir:

1. Sinsityotrofoblast
2. Sitotrofoblast
3. Koryon villuslarının ba dokusu
4. Fetüs kapiller damar endoteli

Plasenta zarı; molekül yapısı belirli büyüklükte, belirli konfigürasyonda ve heparin ile bakteri gibi belirli yüklerde oldu u zaman, gerçek bir bariyer gibi hareket eder. Bazı metabolitler, toksinler ve hormonlar anne kanında bulunsalar da, embriyo ya da fetusu etkileyecek konsantrasyonlarda plasenta zarından geçemezler (72,75).

#### **2.2.2.6. Amniyon ve Amniyon Sıvısı**

Amniyon embriyo ve fetusu çevreleyen içi su dolu membranöz amniyon kesesini olu turur. Amniyon, embriyonik diskin kenarına tutundu undan embriyo ile olan ba latisı (gelece in göbek ba ı) embriyonun kıvrılmasından sonra ventral yüzü aracılı ıyla olur (72).

Amniyon sıvısı, fetus büyümesinde ve geli mesinde çok önemli bir rol oynar. Ba langıçta az miktarda amniyon sıvısı amniyon hücreleri tarafından salgılanırken; geli me ilerledikçe desidua pariyetalis'den koriyoamniyon zarına diffüzyon yoluyla anne doku sıvısı tarafından olu turulur. On birinci haftanın ba lamasıyla fetus kendi çıkardı ı idrarı amniyon bo lu una girerek amniyon sıvısına katkıda bulunur. Amniyon sıvının içeri i her 3 saate bir de i ir. Büyük miktardaki su, koriyoamniyon zarı aracılı ıyla anne dokusuna katılır ve uterus kapillerine girer. Fetusun kanı ve sıvı de i imi göbek ba ı aracılı ıyla olur ve plasentanın fetal yüzünde, amniyon koryon

plasma tutundu u yerde gerçekle ir, boye ce amniyon sıvısı fetal dola ım ile dengededir. Amniyon sıvısı fetüs tarafından yutulur fetusun solunum ve sindirim sistemi tarafından emilir. Fetüs kanındaki a ırı miktardaki su, fetus böbrekleri tarafından atılır ve fetus üriner sistemi aracılı ıyla amniyon kesesine geri dönebilir. Göbek ba ı tarafından asılı tutulan embriyo, sıvısı içinde serbestçe yüzer. Amniyon sıvısı fetusun normal geli iminde kritik i levlere sahiptir (70, 71, 75):

- Embriyo ve fetusun dı tan simetrik bir kilde büyümesine izin verir
- Enfeksiyonlara kar ı bir bariyer gibi hareket eder
- Normal fetus akci er geli imine izin verir
- Amniyonun embriyo ve fetusa yapı masını önler
- Sıvı elektrolit dengesini sa lar
- Fetusa serbestçe hareket olana ı vererek, ekstremitelerdeki kasların geli imine yardımcı olur

### **2.3. Embriyo Geli iminin Evreleri**

Geli imin 4. haftasından 8. haftasına kadar olan süreç, embriyoner dönemin önemli bir bölümünü olu tursada zigotun yarıklanması (segmentasyon), blastogenezis, sinir ve kardiyovasküler sistemin erken geli mesi gibi kritik olaylar ilk üç haftada gözlenir. Ba lıca i ve dı yapıların olu tu u ama 4.hafta ile 8. hafta arasındadır. Organogenezis döneminin sonunda bütün ana organ sistemleri geli meye ba lasa bile kardiyovasküler sistem dı ında birçok yapının fonksiyonları minimaldir. Doku ve organlar geli tikçe embriyonun dı görünü de de i ikli e u rar ve 8. haftada insan görünümünü kazanır (72).

nsan geli imi bir a amaya kadar birbirleri ile ili kili  evreye ayrılabilir:

- 1) Geli imin birinci evresi büyümedir ve hücre bölünmesi ile hücre ürünlerinin olu masını kapsar.
- 2) Geli imin ikinci evresi morfogenezistir (embriyo klinin olu ması) ve birçok hücre hareketlerini içerir. Morfogeneziste biririni izleyen e itli karma ık etkile imler belli bir düzen içinde olu ur. Doku ve organların olu umları sırasındaki hücre hareketleriyle kar ılıklı etkile im gerçekle ir.

- 3) Gelişimin üçüncü evresi farklıdır (fizyolojik yönden olgunlaşma). Farklılaşmanın tamamlanması ile doku ve organlar özelleşmiş hücrelerini gerçekleştireme yeteneğine sahip olurlar.

### 2.3.1. Germ Tabakalarından Gelişen Yapılar

Gastrulasyon sırasında ektoderm, mezoderm, endoderm olmak üzere üç germ tabakası oluşur. Tüm doku ve organlar bu üç tabakadan gelişir. Bu tabakalar, henüz kendine özgü özelliklerini tam olarak kazanamamıştır. Farklı germ tabakalarında bulunan hücreler bölünebilir, göç edebilir, grup oluşturabilir, birleşebilir ya da ayrılabilir. Bu şekilde çeşitli organ sistemleri gelişir. Germ tabakalarından gelişen bazı yapılar şunlardır (72,75):

- Ektoderm; santral sinir sistemi, periferik sinir sistemini, göz, kulak ve burundaki duyu epitelini, epidermis, kıl ve tırnakları, meme bezlerini, hipofiz, deri altı bezlerini ve diş minesini oluşturur.
- Mezoderm; bağ dokusu, kıkırdak dokusu ve kemik dokusunu, çizgili ve düz kas dokusunu, kalp, kan ve lenf damarlarını, böbrekler, ovaryumlar ile testisi, genital kanalları, vücut boşluklarını döşeyen seröz zarları, dalağı ve adrenal bezin korteksini oluşturur.
- Endoderm; gastrointestinal sistem ve solunum yolları epitelini, tonsillaların parankimasını, tiroid ve paratiroid bezlerini, timus, karaciğer ve pankreası, mesane ve üretranın büyük bir kısmının epitelini, timpan boşluğu ve girişinin epitelini ile östaki borusunu oluşturur.

### 2.4. Embriyo/Fetüsün Hafta Hafta Büyüme ve Gelişimi

#### • *Dördüncü hafta*

4. haftada vücut ekinde büyük değişiklikler olmaktadır. Başlangıçta embriyo hemen hemen düzdür ve yüzeyinde 4-12 somit seçilir. 24.günden başlayarak embriyoda, birinci yutak (mandibula) kavis ve ikinci yutak (hiyoid) kavis belirir. Birinci yutak kavisinin büyük bir bölümünde mandibula, ön doğrudan uzantısından ise maksilla oluşur. Bu amaçla embriyo ekli baş ve kuyruk katlanması nedeniyle hafifçe kıvrıktır. Kalp ventralde büyük bir çıkıntı ekinde seçilir ve kan pompalar. Ön beyin, baş bölgesinde oldukça büyük çıkıntı oluşturur ve embriyonun kıvrılması, embriyoya tipik C ekinde kazandırır. Üst ekstremiteler tomurcukları, 26-27. Günlerde vücudun ventrolateral

duvarında küçük ikinlikler ekinde görülmeye ba lar. Bu arada ba ın iki yanında gözün lensini olu turacak ve lens plakları olarak adlandırılan ektodermal kalınlı malar gözlenir. Bu haftada pek çok organ sisteminin, özellikle kardiyovasküler sistemin ilk tasla ı olu mu tur (72, 75,76).

- ***Be inci hafta***

Dördüncü haftaya kıyasla vücut ekindeki de i ikinlikler azdır, ancak ba büyümesi di er bölgelere göre fazladır. Bunun nedeni ba lıca beyin ve yüz taslaklarının hızlı geli mesidir. Yüz kısa zaman sonra kalp çıkıntısına de er. Üst ekstremiteler kürek, alt ekstremiteler ise palet ekline benzemektedir (72, 75).

- ***Altıncı hafta***

Üst ekstremitelerde dirsek ve geni el plakları olu masıyla, bölgesel bir farklıla manın ba ladı ı gözlenir. Alt ekstremitte geli imi, üst ekstremitte geli imine göre daha geç olur. Göz, retinada pigment olu tu u için görülebilir hale gelmi tir. Ba , gövdeye oranla daha büyüktür ve kalp çıkıntısı üzerine e ilmi ekilde durur (75, 76).

- ***Yedinci hafta***

El pla ında parmak taslakları arasında yarıklar olu ur ve artık parmaklar belirgin olarak kaydedilir. Kalp, tüm geli mekte olan organlara kan pompalamaya devam eder. İlk vücut hareketleri de bu haftanın ortasına do ru ba lar (76).

- ***Sekizinci hafta***

Embriyonun dil ve dudaklarının olu umu tamamlanır. Di ve damak yapısı da bu haftanın sonunda olu maya ba lar. Embriyonun iskelet dokusu taslak olarak hazırdır. El ayak parmakları tümüyle olu mu olmakla birlikte henüz perdelerle birbirine bitiktir (75, 76).

- ***Dokuz ve onikinci haftalar arası***

9.haftada yüz geni , gözler genellikle ayırık, kulaklar normal yerlerinden a a ıda, göz kapakları açılmamı tır. 12. haftanın sonunda fetüs iskeletinin özellikle kafatası ve uzun kemiklerin primer kemikle me merkezleri belirir. Göz kapakları bu dönem boyunca kapalıdır. Erkek ve di ilerin di genital organları 9. haftanın sonuna kadar benzer görünür. 10. haftanın ortasına kadar barsak halkaları, göbek kordonunun proksimal sonunda kolayca görülebilir. Fetal dönemin ba langıcında karaci er, eritropoezisin büyük bir kısmını üstlenir. 12.haftanın sonunda fetüs karaci erinin bu

görevi azalır ve dalak devreye girer. drar yapımı 9 ve 12 haftalar arası ba lar ve fetüs idrarı amniotik sıvıya bo alır. Fetüs bu sıvının bir kısmını içtikten sonra reabsorbe eder. Fetal atık materyali plasental membranları geçerek anne kan dola ımına aktarılır (72, 77).

- ***Onüçüncü ve onaltıncı haftalar arası***

Bu dönemde geli me çok hızlıdır. Fetüsün ses telleri olu ur. 13.haftada karaci er safra üretmeye ba lar. nsülün hormonu bu haftadan itibaren üretilmeye ba lanır. Akci erler bu haftalardan itibaren solunum hareketleri yaparak solunum kaslarını çalı tırmaya ba lar. 14. haftada gözler ve kulaklar geli imini sürdürmekte, boyun uzamaktadır. 15. haftada fetüsün kemik ve kas dokusu geli meye ba lar. Cildi bu haftada çok ince effaftır ve cilt yüzeyinde belirgin damar yapıları izlenir. Lanugo adı verilen ipeksi cilt tüyleri de bu haftadan itibaren geli meye ba lar. 16. haftada fetüsün di görünü ü, insanı daha fazla andırır. Çünkü ba ın yanlarında yer alan gözleri yüzdeki normal yerlerine gelir (72, 75, 77).

- ***Onyedinci ve yirminci haftalar***

17. haftada fetüsün cilt altı ya depoları hızla artmaya ba lar. Deri bu sırada vernix caseosa adı verilen ya lı peynir benzeri bir maddeyle kaplanmı tır. Bu fetal ya bezlerinden salgılanan ya ve ölü epitelyum hücreleri karı ımından olu an bir maddedir. Vernix caseosa, narin fetüs derisini a ınmadan, çatlamadan ve amnion sıvısının yapabilece i hasara kar ı korur. Ka lar ve saçlarda 20. haftada görünür. 18. haftada uterus olu ur ve vagina kanalize olmaya ba lar. Bu sürede ovaryumda oogonyum ta ıyan birçok primordiyal follikül olu ur. 20. haftada testisler skrotuma do ru inmeye ba lar fakat hala di i fetüslerdeki ovaryumlar gibi karın arka duvarında asılıdırlar (72, 75, 77).

- ***Yirmibir ve yirmibe inci haftalar***

Bu dönemde fetüste önemli miktarda a ırlık artı ı olur. Özellikle bu dönemin ba larında fetüs derisi genellikle buru uk ve effaftır. 21. haftada hızlı göz hareketleri ba lar ve 22-23.haftada anne karnından kaynaklanan vibroakustik seslere fetüsün göz kırparak yanıt verdi i bildirilmis tir. 24. haftada akci erde alveol duvarındaki tip 2 pneumosit isimli sekretuar epitelyal hücreler, yüzey aktif bir lipid olan ve akci erlerin geli en alveollerinin yetkinli ini sa layan surfaktanı salgılamaya ba larlar. Aynı zamanda 24. haftada tırnaklar olu mu tur (72, 75, 77).



- ***Yirmialtı ve yirmidokuzuncu haftalar***

Bu dönemde akciğerler ve pulmoner damarlar gaz de i imine uygun yeterli geli ime sahiptir. Buna ek olarak merkezi sinir sistemi, ritmik solunum hareketlerini ve vücut sıcaklı mını düzenleyebilecek olgunlu a sahiptir. Gözler 26. haftada açılır. Fetüsün saçları ve lanugo iyi geli mi tir. Fetal dalak, farklı tipteki kan hücrelerinin ve di er olu an kan elemanlarının olgunla ma süreci olan hematopoezisin bu dönemde önemli bir yeri olmu tur. Kemik ili inin eritropoezis için ba lıca yer konumuna geçmesiyle birlikte 28. haftanın sonuna do ru dalaktaki eritropoezis sonlanır. 29. haftada ba ı ıklık sistemi geli meye ba lar (72, 75, 77).

- ***Otuz ve otuzdördüncü haftalar***

Pupillar ı ık refleksi 30. haftada belirlenebilir. Genellikle bu dönemin sonuna do ru deri pembe ve düz olur. 31. haftadan itibaren fetüsün büyüme hızı yava lar. Beyin dokusu i levsel geli imini sürdürmeye devam eder. 33. haftada amniyon sıvı miktarı do uma kadar sabit kalır. Beyin dokusu hızlı bir ekilde büyüdü ü için ba ölçüleri de hızlı bir ekilde büyür. Testisler skrotuma iner (72, 75, 77).

- ***Otuzbe ve otuzsekizinci haftalar***

35 haftalık fetüsler sıkıca kavrar ve ı ı a kar ı kendi kendine uyum gösterebilir. 36. hafta sıralarında ba ve karın çevresi yakla ık olarak e ittir. 37. haftada fetüs hıçkırma, gerilme, irkilme ve parmak emme hareketlerini yapar. Dı ortama hazırlık amacıyla solunum hareketleri hızlanır. 38. haftada fetüsün ba ırsaklarında mekonyum adı verilen ilk dı kı birikmeye ba lar (72,75, 77).

## **2.5. Gebelikte Meydana Gelen Fizyolojik De i iklikler**

### **2.5.1. Kardiyovasküler De i iklikler**

Gebelik ve puerperium sırasında kalbi ve dola ımını içine alan belirgin de i iklikler gözlenir. Kardiyak i levlerde meydana gelen en önemli de i iklikler gebeli in sekizin haftası içinde olu ur (78). Kardiyak output gebeli in ilk be haftası kadar erken bir dönemde artı gösterir ve ba langıçtaki bu artı azalmı sistemik damar direnci ve kalp hızındaki artı ın bir fonksiyonudur. 10 ve 20. Haftalar arasında plazma hacminde fark edilir bir artı olur ve böylece preload artar. Gebelik esnasında ventriküler performans sistemik vasküler dirençte meydana gelen azalma ve pulsatil arteriyel akımda meydana gelen de i ikliklerle belirlenir. Vasküler kapasite, kısmen vasküler kompliyansdaki artı a ba lı olarak artar. Çok sayıda faktör maternal kardiyovasküler bütünlü ün sa lanması esnasında kardiyovasküler sistemin fetusun

fizyolojik ihtiyaçlarını kar ılmasına izin veren hemodinamik fonksiyonlarda meydana gelen de i ikliklere katkıda bulunur (79). Total vücut suyu termde 8,5 lt, plazma volümü 1,2 lt artar, sodyum retansiyonu olur. Kan hacmindeki artı da 34. haftada en yüksek düzeye ula ır. Bu de i iklikler kiloda artı a neden olur. Artan bu kilo sadece sıvı artı ından kaynaklanmaz. Anjiyotensin-2'ye kar ı hassasiyet azalmı tır. Üçüncü trimesterde kalp yukarıya do ru itilir, dinlenmekle birinci kalp sesi sertle ır. Kardiyak debi %30-40 artmı tır. Kan basıncında minimal azalma olur (80).

### **2.5.2. Hematolojik De i iklikler**

Kan hacmi %40-50 artar (79, 80). Ortalama kırmızı hücre hacmi artmı tır. Gebelikte günlük demir gereksinimi 6-7 mg olup, serum demiri azalır, demir ba lama kapasitesi artar (81, 82,83). Beyaz küre artar, do umda 25-40 bine ula ır ve puerperiumda normale döner (84). Fibrinojen ve sedimantasyon artar. Gebelikte koagülasyon artmı tır. Faktör XI ve XIII dı ında tüm faktörlerin düzeyi, trombosit çapı ve hacmi artar (79,85).

Protrombin, faktör V, protein C ve anti-trombin III seviyeleri de i meden kalır (79). Protein S aktivitesi azalır ve artmı protein C direnci vardır. Plazminojen aktivator inhibitor 1 ve 2'deki artı larla yönlendirilen fibrinolitik sistem aktivitesinde de bir azalma vardır (86).

### **2.6. Gebelik Sırasında Meydana Gelen Anjiyogenez**

İlk damar olu umlarının ba ında sekonder villusların mezen iminde, mezen im türevli makrofajlar (Hofbauer hücreleri) bulunmaktadır (87). Hücrelerin bu dönemde burada bulunması vaskülogenezi ba latmak için angiogenik büyüme faktörlerini salgıladıklarını kanıtlar. Ayrıca maternal desidua ve maternal makrofajlar da anjiogenik büyüme faktörleri salgılar. Bu faktörlerin trofoblastik ilerleyi i sa ladı ı belirlenmi tir (88).

İmmünositokimyasal alı malarda erken fetal villuslarda fetal endotel öncülleri olan hemanjioblastikhücrelerin bulundu u gösterilmi tir. Bu hücreler birbirlerine desmozomlar ve sıkı ba lantı bölgeleri ile ba lanarak uzun ip benzeri kümeler ve yo un paketler olu tururlar. Endotel hücreleri arasında hücrelerarası vakuollerin birle mesi ile tüp olu umu ba lar. Damar geli iminin bu evresinde bazal lamina materyalinin gözlenmedi i rapor edilmi tir (89, 90). Damarlanan villusların sıralı ekilde meydana getirdi i olu umlar; mezen imal villi, immature intermediate villi, stem villi, mature

intermediate villi ve terminal villi olarak tersiyer villusların alt ünitelerini oluşturur (91, 92).

Embriyonik gelişimin bu evresinden ilk üç aylık dönemin sonuna kadar olan kısımda villus damarlanmasında ağırlı artış gözlenir. Kılcal damarların içerdikleri kırmızı kan hücresi sayısı artar, var olan kılcallarda filizlenme ve dallanan angiogenesis meydana gelir. Basit kılcal damar ağırlı perisit ile çevrelenir. Kılcal damarların etrafında altıncı haftadan itibaren bazal lamina ekillenmeye başlar. Bu mekanizma, mezodermal villusların immature intermediate villuslara dönüşmesi sırasında kılcalların ağırlı benzeri yapılar oluşturması ile sonuçlanır. Gelişen büyük villus, merkezinde bir kaç endotel tüp (erken villus arter ve venleri) barındırır. Bu tüplerin çapları geniştir (>100 µm) ve alfa ve gama düz kas aktinleri, vimentin ve desmin içeren hücrelerle çevrilidirler. Oluşan bu büyük villuslar merkezi damar birleşmesiyle stem villusları oluştururlar. Oluşan bu stem villusların etrafı kasılabilen aktinleri içeren hücreler ile çevrelenmiştir (93). Bu deşimlerle villus ağırlı açları oluşturulur ve 10-16 parçalı, dallı yapıdaki stem villusların oluşumuyla olgun plasenta meydana getirilmiştir olur (94).

Gebeliğin 26. haftasından sonra meydana gelen villöz damar gelişimi, gaz deşimi için özelleşen mature intermediate villus tipini oluşturmak üzere dallanan angiogenesisden dallanmayan angiogenesisine dönüşmektedir. Bu oluşum villus ağırlı açlarının uç kısmında meydana gelir ve bir veya iki uzun, az dallanmış kapiller ilmek içeren uzun (>1000 µm) ve ince (80-120 µm çapında) bir yapıdadır (95). Bu yapı trofoblast proliferasyonundaki azalma ve endotel proliferasyonundaki artıma ile ortaya çıkar. Villuslarda gelişen bu çıkıntılı ve sarmal yapıdaki damarlar çok ince vaskülosinsityal zar ile kaplıdır. Bu özelleşmiş yapı maternal ve fetal dolaşım arasında gaz deşiminin yapıldığı esas yerdir (52).

Omurgalı embriyosunda gelişen ilk fonksiyonel organ sistemi kardiyovasküler sistemdir. Gelişim boyunca kan damarları iki mekanizma ile oluşur; vaskülogenez ve angiogenesis. Embriyonik yaşam boyunca kan damarları ilk olarak vaskülogenezin sonucu olarak ortaya çıkar. Örneğin, bir grup mezodermal hücreden farklılaşan endotel hücrelerinden kılcal damarların oluşması gibi. Basit kalp ve basit damar ağırlı bu şekilde oluşmaktadır. Angiogenesis terimi ise, daha önceki damarlardan kılcal damarların oluşması olayını ifade eder (96).

Hematopoietik ve endotel hücrelerinin ortak öncülü sayılan hemanjiyoblastlardan meydana gelen yolk kesesindeki kan adacıkları, vaskülogenezin

en tipik ve ilk olarak olu tu u yerdir. Kan adacıklarınınperiferindekihücreler, kılcal damarlar, arterler ve venlerin olu turdu u ilkin bir a olu turmak için ba lantılar kurar (95). Plasentada ise vaskülogenez sekonder villuslarda yer alan mezen im içindeki hemanjioblast hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Bu olayda birçok büyüme faktörünün rol aldığı bilinmektedir. En çok bilinen büyüme faktörleri; VEGF, FGF, anjiopietin ve integrinlerdir (97-99).

Anjiogenezin ba langıç fazı bazı anjiogenik sitokinler ve di er fizyolojik araçlar ile gerçekleştirilen damar hücrelerinin aktivasyonu ile ba arılır (88).Anjiogenezin ilerlemesini sa ladıkları bilinen büyüme faktörleri arasında VEGF, bFGF, IL-8 (interlökin-8), anjiogenin, anjiotropin, EGF (epidermal growth factor), TGF- (transforming growth factor alpha), TGF- (transforming growth factor beta), PDCGF (platelet-derived endothelial-cell growth factor), TNF- (tumour necrosis factor alpha), PDGF (platelet-derived growth factor) ve PlGF (placental-like growth factor) vardır.Bu sitokinler ve di er anjiyogenik moleküller birçok kaynaktan salınabilirler. Bu kaynaklar arasında yangı hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve tümör hücreleri vardır (93, 100, 101).Bu sitokinler normalde hareketsiz duran damar endotelini kendilerine özgü hücre yüzey tirozin kinaz reseptörlerine ba lanarak aktive ederler. Bu reseptörlerden bazıları, örne in VEGF reseptörleri olan Flt-1 ve KDR/Flk-1 özellikle endotel hücreleri üzerinde daha fazla ifade olur (52).

Endotele özgü tirozin kinaz reseptörlerinin ligandları ile ba lanması damar endotel hücrelerinin aktivasyonunu ba latır. Sinyal hücre yüzeyinden çekirde e gönderilir ve bu sinyal endotel hücresi içinde enzimleri de içeren birçok molekülün üretilmesini tetikler. Bundan sonra, aktive olmu endotel hücreleri; hücrel proliferasyonda artı , hücre adezyon kuvvet moleküllerinin ifadesinde artı , proteolitik enzim sekresyonunda artı , hücrel göç ve invazyonunda artı gibi bir dizi karakteristik özellik kazanır. Bu kompleks hücrel i lemler anjiogenik a amaların invaziv basamaklarına ve büyümenin ilerlemesine yardım eder. Bu bakımdan hücrel proliferasyonu ve invazyonu ilerleten katektinleri, integrinleri, selektinleri ve immünoglobülin süper gen ailesini içeren birçok sayıda farklı molekül bulunmaktadır (52).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalı maya Alibaba Sa lık Oca ın'aNisan 2011 ve Ekim 2011 tarihleri arasında ba vuran,30 sa lıklıgebe ile gebe olmayan 30 kadın (kontrol grubu) dahil edilmi tir.Çalı maya alınan gönüllü deneklere yapılacak i lemler hakkında bilgilendirmeler yapılp, onayları yazılı olarak alınmı tır. Çalı ma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2011-05/33 no'lu kararla izin alınmı ve ara tırma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmü tür.

Çalı ma grubu sa lıklı gebelerden olu turulmu veara tırmaya öyküsünde kronik kalp hastalı 1, obstrüktif akci er hastalı 1, enflamatuvar barsak hastalı 1, kanser, diabetes mellitus, ilaç kullanma, abortus ve preeklampsi olanlardahil edilmemi tir. Çalı maya katılan deneklerin ya ,vücut a ırlı 1, gebelikte alınan kilo, sigara kullanımı ve kan alındı ındagebelik haftası gibi demografik bilgileri ile vücut kitle indeksi (VK ) ölçümleri yapılp ayrı ayrı kaydedilmi tir.

#### 3.1.Kanların Toplanması:

Çalı ma gruplarındaki (1. Trimester, 2. Trimester ve 3. Trimester grubu) her bir gebeden hertrimester için önceden belirlenen gebelik haftalarında bir defa olmak üzere ante kubital bölgeden brakial arterden 3 ml venöz kan örnekleri alındı:

1. Trimester gebede 12-13. haftalar (n=30)
2. Trimester gebede 26-27. haftalar (n=30)
3. Trimester gebede 34-38. haftalar (n=30)

Kontrol grubu (n=30) olarak, sa lıklı gebe olmayanve menstrual siklusun postovulatrör fazındabulunan evli kadınlardan da (benzer ya grubu)aynı miktarda venöz kan örne i alındı.Alınan kan örnekleri 20 dakikalık bir zaman süreci içerisinde 1000 g'de 10 dakika santirifüj edildikten sonra, ayrı tırılan serum epindorf tüpe aktarılıp hasta adına kayıt yapıldı. Toplanan serumlar analiz yapılana kadar -70°C'de saklandı. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

#### 3.2.Serum Parametrelerinin Analizi:

Toplanan serum örneklerinden VEGF düzey analizi insan VEGF ölçüm kiti (Biosource, Invitrogen, California, USA Lot no:100811), endostatin düzeyi insan endostatin ölçüm kiti (Assaybio Tech, No: OK-0328) ve sVEGFR ölçümü insan sVEGFR kiti (Human sFlt-1/VEGF-R1, No. SK00114-01) ile üretici firmanın uygulama

kurallarına uyularak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak CHEMWELL marka cihazı ile ölçüldü. Çalışmalar Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Yrd.Doç.Dr Köksal Deveci kontrolünde yapıldı. VEGF ile sVEGFR değerleri pg/ml ve endostatin değerleri ng/ml cinsinden hesaplandı.

### **3.3. istatistiksel inceleme:**

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows version 18.0 (SPSS Inc; Chicago IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (ort $\pm$ SS) ve ortanca olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup ortanca değerlerinin analizi için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılığın nerden kaynaklandığını tespit etmek ve gruplararası ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gebe ve kontrol grubu kadınlara ait demografik özellikler ve ölçümler

Çalı maya alınan 30 gebe ve 30 kontrol grubuna ait toplam 60 kiinin demografik özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Kontrol ve çalı ma gruplarına ait demografik özellikler ve ölçümler.

Parametreler	Kontrol grubu (n=30)	Gebe grubu (n=30)
<b>Yaş (ort±SS)</b> (min-maks)	24,43±12,60 (18-36)	38,18±11,67 (23-35)
<b>Boy (cm)</b>	165,70±6,23 (156-180)	164,63±6,12 (155-178)
<b>Vücut Ağırlığı (VA, kg)</b>	60,16±7,17 (49-74)	64,50±11,20 (46-85)
<b>Vücut Kitle İndeksi (VKİ)</b> (VA/Boy <sup>2</sup> )	21,93±2,56 (18,4-26,7)	23,82±3,66 (18,4-38,3)
<b>Sigara Kullanımı</b>	0,00	1,10±0,30 (3)
<b>Gebelikte Alınan Kilo (kg)</b>	-	9,06±1,55 (5-12)
<b>Gebelik Sayısı</b>	-	1,93±0,78 (1-4)

Tabloda verilen parametreler ortalama (ort.) ± standart sapma (SS) ve minimum-maksimum (min-maks) olarak ifade edilmiştir.

Çalı maya katılan kontrol grubundaki kadınların ya ortalaması 24,43±12,60 ve gebe grubunun ya ortalaması 38,18±11,67 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun boy ortalaması 165,70±6,23 ve gebe grubunun boy ortalaması ise 164,63±6,12 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda vücut a ırlı ı ortalaması 60,16±7,17 ve gebe grubunda vücut a ırlı ı ortalaması 64,50±1,20 bulunmuştur. Kontrol grubunun VK ortalaması (21,93±2,56) ile gebe grubu VK ortalaması (23,82±3,66) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Kontrol grubunda sigara kullanımı sıfır, gebe

grubunda ise üç ki idir. Gebelikte alınan kilo ortalaması ise  $9,06 \pm 1,55$  olarak tespit edilmiştir.

#### 4.2. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF, endostatin ve sVEGF de erleri

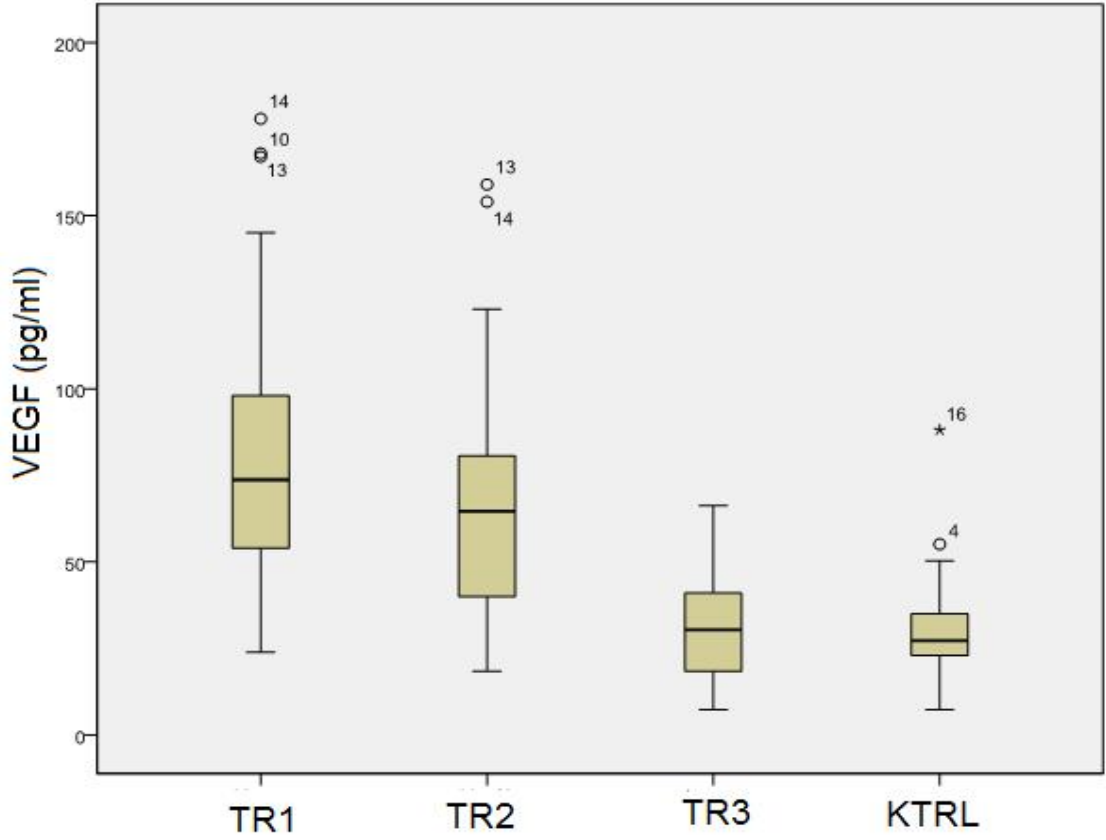
Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erlerinin ortalama, ortanca ve min-maks olarak ifadesi Tablo 5’de gösterilmiştir. Buna göre çalı maya katılan gebelerin VEGF de erlerinin (pg/ml) 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 79,00 ve 64,65) kontrol grubuna (27,25) göre kar ıla tırıldı ında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). 3. trimester VEGF ortanca de eri (30,38) kontrol grubuyla (27,25) kar ıla tırıldı ında ise aradaki fark anlamlı olarak tespit edilememiştir ( $p = 0,430$ ; ekil 3).

**Tablo 5.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erleri.

VEGF (pg/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
1. trimester	82,07±41,39 79,00* (23,90-193,00)	0,000
2. trimester	65,56±34,46 64,65* (18,40-187,00)	0,000
3. trimester	31,25±15,86 30,38 (7,30-66,20)	0,430
Kontrol	30,75±15,08 27,25 (7,30-88,109)	0,000

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında \*  $p < 0,01$





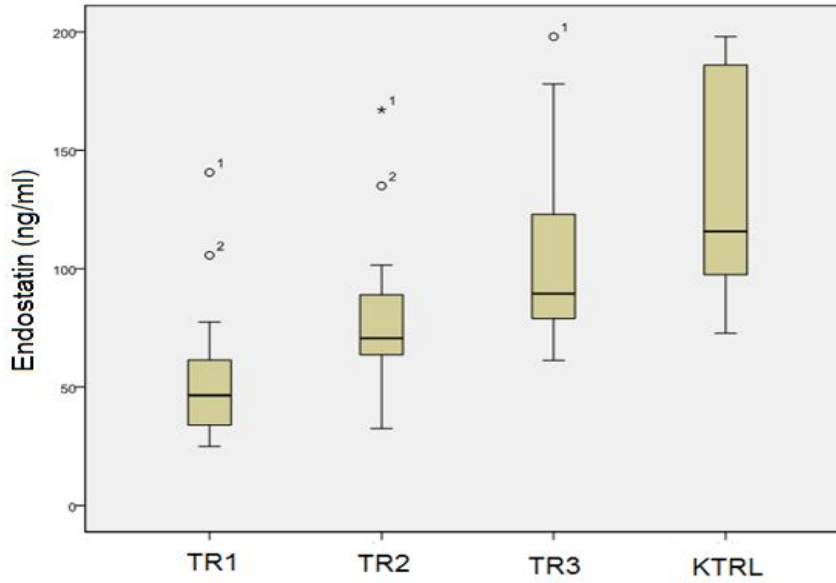
**ekil 3.** VEGF de erlerinin kutu-nokta (box-plot) grafi i. TR1; 1. trimester, TR2; 2. trimester, TR3; 3. trimester ve KTRL; kontrol grubu.

Gebe kadınların endostatin de erlerinin (ng/ml) 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 80,97 ve 92,29) kontrol grubuna (115,68) göre kar ıla tırıldı nda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur (Tablo 6;  $p < 0,01$ ). 3. trimester endostatin ortanca de eri (98,88) kontrol grubuyla kar ıla tırıldı nda ise  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir artı oldu u tespit edilmi tir( ekil 4).

**Tablo 6.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen endostatin de erleri.

Endostatin (ng/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
1. trimester	52,69±25,09 80,97* (25,00-140,65)	0,000
2. trimester	77,48±25,51 92,29* (32,59-167,00)	0,000
3. trimester	102,78±36,17 98,88 (61,27-198,00)	0,020
Kontrol	131,86±42,68 115,68 (72,75-198,00)	0,000

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında \* p<0,01



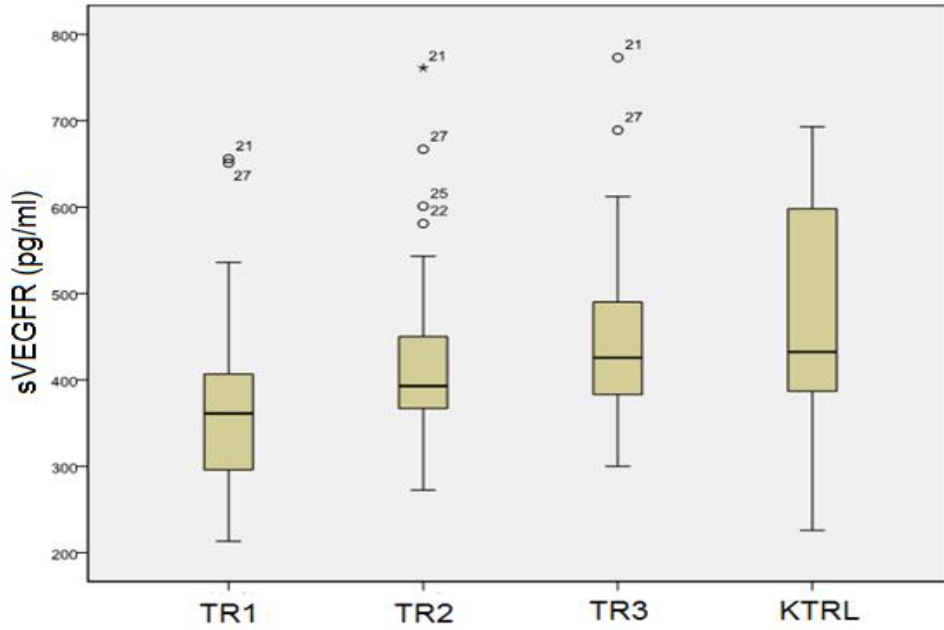
**ekil 4.** Endostatin de erlerinin kutu-nokta grafi i.

Gebe kadınlardaki antianjiyogenik faktör sVEGFR'in (pg/ml) 1. trimester ortanca de eri (390,78) kontrol grubuna (465,28) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01; Tablo 7). 2. ve 3. trimester sVEGFR ortanca de erleri (sırasıyla, 411,76 ve 430,26) kontrol grubuyla (465,28) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( ekil 5).

**Tablo 7.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen sVEGFR de erleri.

sVEGFR (pg/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
1. trimester	367,22±106,46 390,78* (213,16-656,00)	0,001
2. trimester	425,56±110,08 411,76 (272,37-767,00)	0,197
3. trimester	451,59±103,89 430,26 (300,00-773,00)	0,970
Kontrol	484,83±126,98 465,28 (226,00-693,00)	0,456

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında \* p<0,01



**ekil 5.** sVEGFR de erlerinin kutu-nokta grafi i.

#### 4.3. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ntı analizi.

Gebe kadınlarda her üç trimesterde ölçülen toplam VEGF, endostatin ve sVEGF de erleri Tablo 8’de gösterilmi tir. VEGF için ölçülen minimum de er 7,30 ve maksimum de er 193,00 olup ortalama  $52,55 \pm 24,96$ ’dir. Endostatinin minimum de eri 25,00 maksimum de eri 198,00 olup ortalaması  $69,73 \pm 17,04$ ’tür. Son olarak sVEGFR için ölçülen minimum de er 213,16 ve maksimum de er 773,00 olup ortalama  $423,67 \pm 95,07$ ’dir.

**Tablo 8.** Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri.

	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ort±SS</b>
VEGF(pg/ml)	7,30	193,00	$52,55 \pm 24,96$
Endostatin(ng/ml)	25,00	198,00	$79,73 \pm 17,04$
sVEGFR(pg/ml)	213,16	773,00	$423,67 \pm 95,07$

Verilen parametreler ort.  $\pm$  SS ve min-maks olarak ifade edilmi tir

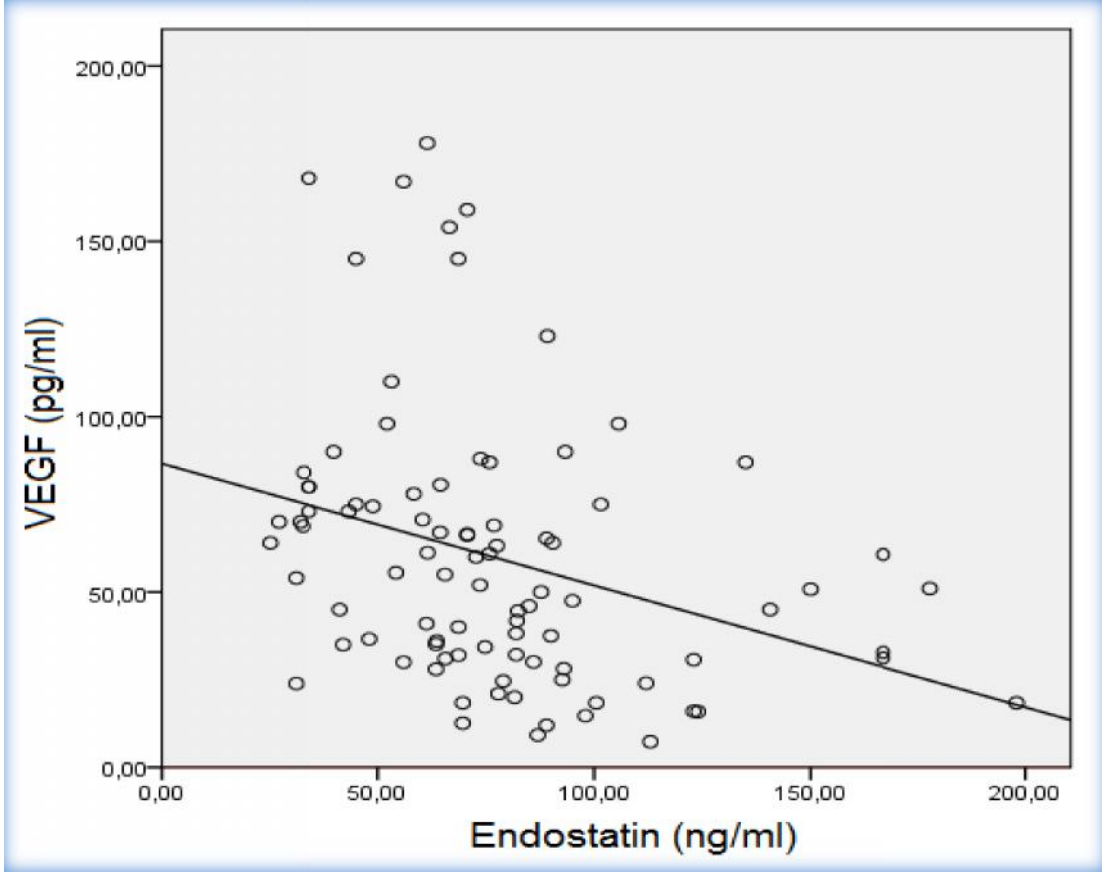
Gebe kadınlarda ölçülen VEGF, endostatin ve sVEGFRde erleri arasındaili kiyi belirlemek için Spearman korelasyonanalizi yapıldı (Tablo 9). Buna göre VEGF ile endostatin de erleri arasında negatif yönlü veistatistiksel olarak anlamlı ili ki saptandı (r=-0,409 ve p=0,000). Benzer ekilde, VEGF ve sVEGFR de erleri arasındaki ili ki negatif yönlü ve anlamlı idi (r= -0,290 ve p=0,006). Buna kar ın, endostatin ve VEGFRde erleri arasındaki ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (r= 0,170 ve p= 0,109).

**Tablo 9.** Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF,Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ıntı analizi.

<b>Ka ıla tırılan Gruplar</b>	<b>Ba ıntı Katsayısı (r de eri)</b>	<b>p de eri</b>
VEGF - Endostatin	-0,409	0,000*
VEGF - sVEGFR	-0,290	0,006
Endostatin - sVEGFR	0,170	0,109

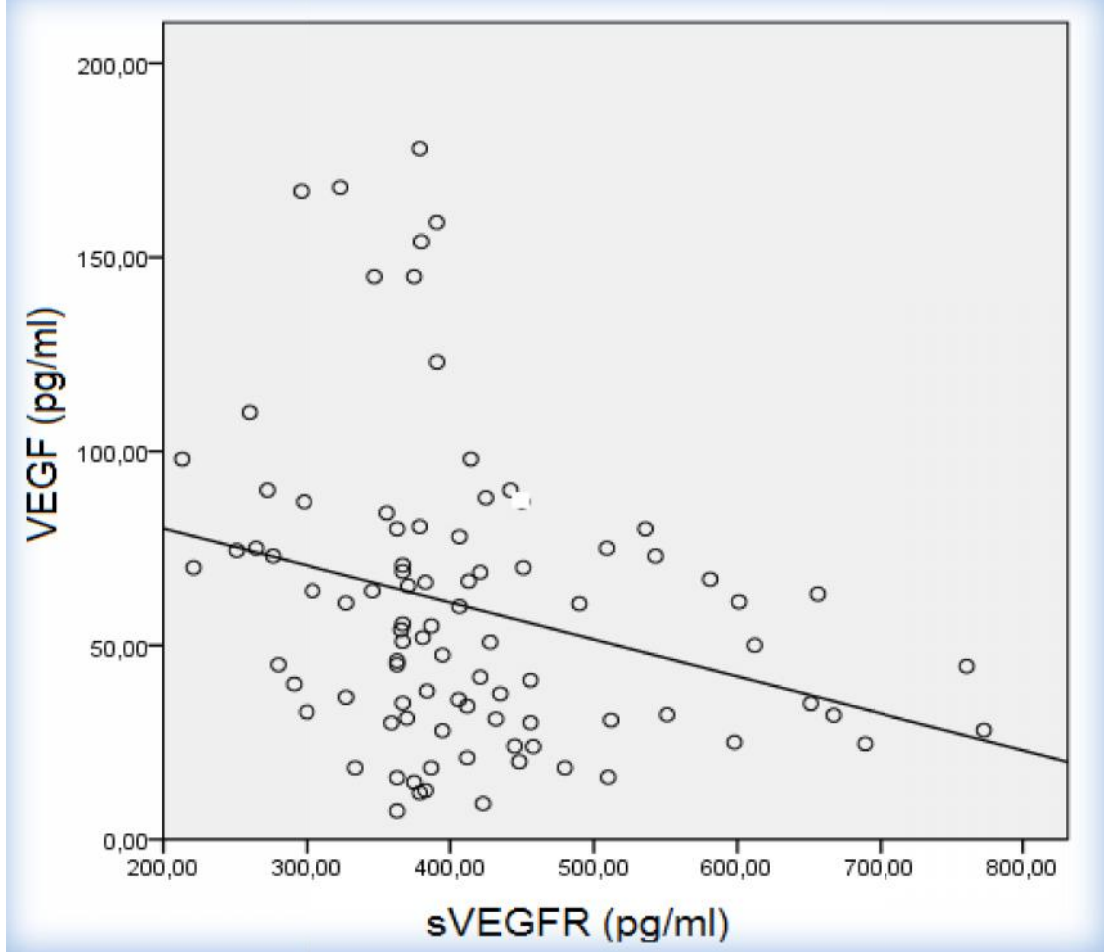
Nonparametrik Spearman korelasyon analiz testine göre \*p<0.001

Çalı maya katılan kadınlarda VEGF ve endostatin de erleri kar ıla tırıldı ında aralarında negatif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır ve anlamlı bir farklılık görülmü tür. ( $r = -0.409$ ,  $p < 0,01$ ; ekil 6).



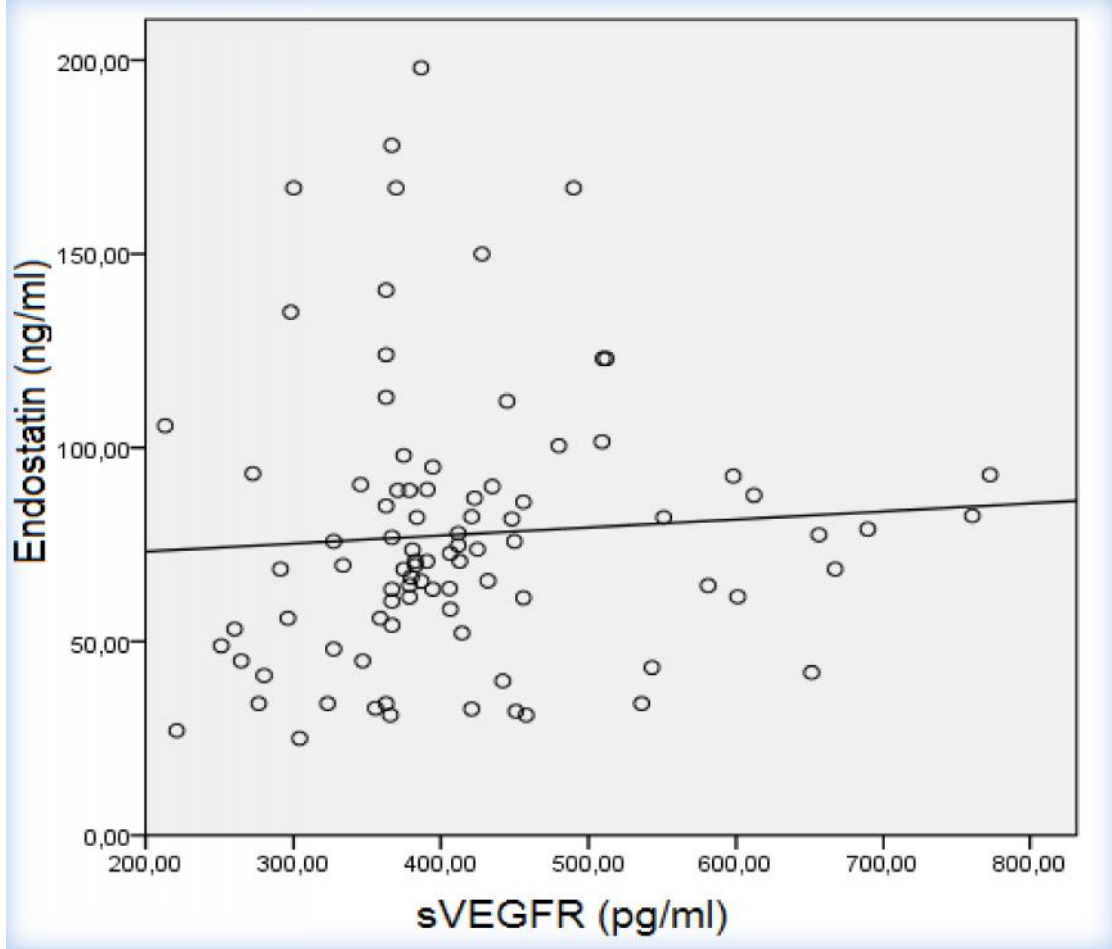
**ekil 6.** VEGF ve endostatin düzeyleri arasında saçılım (scatter plot) grafi i.

Çalı maya katılan kadınlarda VEGF ve sVEGFR de erleri kar ıla tırıldı ında aralarında negatif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır ve bu negatif ili ki istatistik olarak anlamlı bulunmu tur ( $r = -0.290$ ,  $p < 0,01$ ; ekil 7).



**ekil 7.** VEGF ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.

Çalı maya katılan kadınlarda endostatin ve sVEGF grafi i kar ıla tırıldı nda aralarında pozitif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır, ancak bu pozitif ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır ( $r = 0.170$ ,  $p > 0,05$ ; ekil 8).



**ekil 8.**Endostatin ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.



## 5.TARTI MA

Anjiyogenez, yeni kapiller kan damarlarının olu um sürecidir. Yeti kinlerde endotelial hücrelerin proliferasyon hızı, di er birçok hücre tipine göre çok daha yava tır. Fizyolojik olarak sıkı bir regülasyonaltında ve nadiren gerçekleşen anjiyogenez, yara iyile mesi esnasında ve di i üreme sisteminde meydana gelmektedir (102). Bunların dı nda anjiyogenezin indüksiyonu potansiyel bir tehlike i aretidir. Yenidamar yapımı (anjiogenez, neovaskülarizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyile mesi; embriyogenez, menstrüel siklus vb. durumlarda söz konusudur. Patolojik anjiogenez ise ba ta tümörler olmak üzere kollajen doku hastalıkları (romatoidartrit vb.), retinopatiler ve psöriasis gibi hastalıklarda mevcuttur (103).

Preeklampsi, gebeli in 20. haftasından sonra geli en hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan insan gebeli ine özgü bir sendromdur, maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (104). VEGFve PlGFplasental anjiyogeneziste rol oynayan major moleküllerdendir ve bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri sVEGFR-1tarafından engellenir. Levine ve ark. tarafından yapılan çalı mada preeklamptikhastalarda sVEGFR-1seviyelerinin arttı ı, VEGFve PlGFseviyelerinin ise azaldı ı saptanmı tır (105).Preeklampsili hastalarda dola ımdaki sVEGFR-1ve endoglinseviyelerinin artı ının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu olayda hipoksi, immünolojik ve genetik faktörler rol oynuyor olabilir. Endoglinve sVEGFR-1'in preeklampsideki yükseli i hastalı ın şiddetiyle koreledir ve yükselen bu seviyeler do um sonrasıhızla dü er (106-108). Artan seviyelerin do um sonrasıdü ü ü endoglinve sVEGFR-1'inbüyük oranda plasental kaynaklıoldu unu dü ündürmektedir.

Kan hücrelerinin bazılarında da anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin salınabilece i bildirilmi tir. Bunlardan biri de trombositlerdir. Yapılan bir çalı mada trombositlerde sadece anjiyogenik VEGF de ilaynı zamanda anti-anjiyogenik faktör olan endostatinin de bulundu u gösterilmi tir (109). Ço u kanser hastalarında trombosit sayılarının arttı ı gösterilmi tir (110). Bu yüzden trombositler gerek fizyolojik gerekse patolojik anjiyogenezde rol oynayabilir.

Ara tırmacılar kan damarlarının bazı organlarda fazla bazılarında az oldu unu gözlemlerlerdir. Bu gözlemlerden yola çıkarak Sobin ve Tremer organlardaki kan damarlarının basitçe besin gereksinimleri için olan damar a ları (iskelet, kalp ve düz kaslar, merkezi sinir sistemi ve mesane vb) ve belli bir görev için olan damar a ları

(deri, akci er, karaci er, böbrek, endokrin bezler vb) ekinde bu iki ko ula göre olabilece ini bildirmi lerdir (111). Kapiller sayısını ara tıran ilk çalı malardan birinde incelenen dokularda mm<sup>2</sup>'deki kapiller sayısının böbreklerde en fazla, ya dokusunda en az oldu u gözlenmi tir (112). Tümör ve yara iyile mesi gibi konularda olu an fizyolojik ve patolojik anjiyogenezis hakkında ciddi çalı malara ve tartı malar 1970'li yıllarda, özellikle Folkman ve arkadaş larının çalı malarıyla hız kazanmı tır. Sonraki yıllarda da tümör tarafından salınan ve etrafa difüze olabilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörleri (FGF) gibi birçok faktörün oldu u belirlenmi tir (113). Biz de çalı mamızda anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin seviyelerini sa lıklı gebeve gebe olmayan kontrollerde ara tırdık. Çalı mamızın sonunda gebe olan kadınlarda VEGF seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldi ini, endostatinvesVEGFserum seviyelerinin ise dü tü ünübulduk. Buldu umuz sonuçlar istatistiki olarak anlamlıydıve literatürdeki çalı malarla uyumluydu.

Hunter ve ark. yaptı ı çalı mada 20 preeklamsi ve 25 normotansif gebede serum VEGF düzeyleri de erlendirilmi ve preeklamsili gebelerde yüksek bulmu tur. Ayrıca normotansif gebelerde trimesterlere göre serum VEGF düzeylerine bakılmı ve birinci trimesterde en yüksek üçüncü trimesterde ise en dü ük oldu u saptanmı tır (114). Bizim alı mamızda da benzer sonuçlar bulunmu tur, 1. trimesterde enyüksek 3. trimesterde dü ük bulunmu tur. 28 sa lıklı gebe ve 22 gebe olmayan kadınlarda yapılan bir çalı mada VEGF düzeyi gebe olmayan grupta daha yüksek bulunmu ve gebe kadınlarda 2.trimesterde VEGF düzeyinin3.trimesterde göre daha yüksek oldu u saptanmı tır (115). Çalı mamızda ise gebe kadınlarda VEGF düzeyi yüksek kontrol grubunda ise dü ük bulunmu tur.

Romero ve ark. sa lıklı gebeler üzerinde yaptı ıbir çalı mada sVEGF düzeyi 1.trimesterde en dü ük 3.trimesterde en yüksek bulmu lardır (116). Çalı mamızda trimesterler arasında sVEGF düzeyine bakıldı nda Romero ve ark.çalı masına paralel olarak 1.trimesterde en dü ük 3.trimesterde ise enyüksek bulunmu tur.Muy-Rivera ve ark. yaptı ı çalı mada 131 preeklamsili ve 175 sa lıklı gebeler üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF ve sVEGFR düzeylerine bakmı lar ve VEGF düzeyinin sa lıklı gebelerde, sVEGFR düzeyinin ise preeklamsili gebelerde yüksek oldu unu saptamı lardır (117).çalı mamızda sa lıklı gebe kadınlarda VEGFdüzeyinin kontrol

grubuna göre daha yüksek bulunmu tur. SVEGFR seviyelerinin yüksekli inin preeklampsi patogenezinde rol oynadı ıdü ünülmektedir (118,119).

Wallner ve ark. 20 ektopik gebe grubu ve 10 sa lıklı gebe grubu üzerinde yaptı ı çalı mada serum VEGF seviyesnin ektopik gebe grubunda daha yüksek çıktı ını bulmu lar (120).Wallner ve ark. sa lıklı gebe kadınlar ve intrauterin geli me gerili i olan grup üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin sa lıklı gebe kadınlarda daha yüksek oldu u ortaya çıkmı tır (121).Sa lıklı gebeler üzerinde yapılan di er bir çalı mada VEGF seviyesinin 1.trimesterde en yüksek tespit edilmi tir (122).

Lygnos ve ark. sa lıklı gebe olan ve gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin gebe kadınlarda daha yüksek oldu unu saptamı lar ve sa lıklı gebe kadınlarda trimesterlere göre VEGF seviyesine bakıldı ında ise 1.trimesterde daha yüksek çıktı ı ve giderek azaldı ını bulmu lar (123). Bizim çalı mamızda da sa lıklı gebe kadınlarda VEGF seviyesinin yüksek çıktı ı ve trimesterle göre kar ıla tırılma yapıldı ında da 1.trimesterde en yüksek 3.trimesterde ise en dü ük oldu usaptanmı tır. 39 a ır preeklampsili ve 49 sa lıklı gebe üzerinde yapılan bir çalı mada VEGF seviyesinin sa lıklı gebe kadınlarda daha yüksek ve sVEGFR seviyesinin ise daha dü ük oldu u görülmü tür (124).Yine 2003 yılındaPolliottive ark. 20 a ır preeklampitik ve 60 sa lıklı gebede yaptıkları bir çalı mada preeklampsili hastalarda serum PlGFve VEGFdüzeylerininnormotansif gebelere göre anlamlıderecede dü ük bulmu lardır. Bu çalı manın sonucunda erken ba langıçlı, iddetli preeklampitik hastaları önceden tespit etmedeserum PlGFve VEGFseviyelerinin kombine kullanımının faydalıolabilece i vurgulanmı tır (125).

Normal gebelerde sVEGFR-1 seviyelerinin 25. gebelik haftasına kadar sabit oldu u, daha sonra ise terme kadar artı gösterdi i saptanmı tır. Preeklampsili hastalar üzrinde yapılan bir çalı mada sVEGFR-1ve endoglinseviyeleri 11-13.gebelik haftalarında ve 17-20. gebelik haftalarında ölçülmü , 11-13. gebelik haftalarında kontrollerle anlamlıbir farklılık saptanmazken sVEGFR-1ve endoglininher ikisinin de preeklampitik hastalarda kontrol grubundan farklıolarak 17-20. gebelik haftalarında kanda yükselmeye ba ladı ı saptanmı tır (126).Yine ba ka çalı malarda da sVEGFR düzeylerinin gebeli in ikinci yarısından itibaren yükselmeye ba ladı ı gösterilmi tir (127). Evans ve ark. 60 sa lıklı gebe 60 sa lıklı gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin gebe olan kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek

çıkıtı ı belirtilmi tir (128). Bu çalı maya paralel olarak çalı mamızda da VEGF seviyesinin gebe kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkıtı ı bulunuldu.Sa lıklı gebe, gebe olmayan kadın ve preeklamsili hastalar üzerinde yapılan çalı mada endostatin seviyesinin preeklamsili kadınlarda daha yüksek çıkıtı ı, sa lıklı gebelerde ve gebe olmayanlar kadınlarda ise endostatin seviyesinin birbirine yakın çıkıtı ını bulmu lar (129). Bizim çalı mamızda ise sa lıklı gebe olmayan kadınlarda endostatin seviyesinin daha yüksek çıkıtı ı bulunmu tur.

Romero ve ark. gebe ve gebe olmayan sa lıklı kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada sVEGF düzeyinin trimesterlere göre giderek arttı ı ve gebe olmayan kadınlarda sVEGF düzeyinin daha yüksek çıkıtı ını saptanmı tir (130). Çalı mamızda sVEGF düzeyi1.trimesterde dü ük 3.trimesterdeyüksek bulunmu tur ve kontrol grubunda ise en yüksek çıkmı tir. Erez ve ark. 1.trimesterde ve 2.trimesterde grupları arasında serum sVEGF düzeyine bakmı lar ve 2.rimesterde sVEGF düzeyinin yüksek çıkıtı ını bulmu lar (131).20 sa lıklı gebe olmayan ve 20 sa lıklı gebe olan kadınlar üzerinde yapılan bir çalı mada VEGF düzeyinin gebe olmayan kadınlarda yüksek çıkıtı ı, endostatin düzeyinin de gebe olan kadınlarda yüksek oldu u ortaya çıkmı tir (132). Bizim çalı mamızda ise VEGF düzeyinin gebe kadınlarda yüksek çıkıtı ı, endostatin düzeyinin de kontrol grubunda yüksek çıkıtı ı bulunmu tur. Sa lıklı gebe olan ve gebe olmayan kadınlar üzerinde yapılan bir çalı mada serum VEGF seviyesinin gebe olan kadınlarda daha yüksek oldu usaptanmı tir (133). Çalı mamızda da VEGF seviyesinin gebe kadınlarda yüksek çıkıtı ı bulunmu tur.

## 6. SONUÇ

- Sağlıklı gebe kadınların serum VEGF seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.
- Gebe kadınların serum endostatin seviyesinin ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu.
- Benzer şekilde gebe kadınların serum sVEGF düzeylerinin de kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü
- Proanjyogenik bir faktör olan VEGF'in serum düzeyleri trimesterler arasında karşılaştırılacak olursa 1.trimesterde daha yüksek çıktı ve 2. ve 3. trimesterlerde giderek azaldı, gebe olmayan kadınlarda ise endüükdüzeyde olduğu tespit edildi.
- Anti-anjiyogenik faktörler olan endostatin ve sVEGFR seviyeleri trimesterlere göre karşılaştırılacak olursa 1.trimesterde en düşük ve 2. ve 3. trimesterlerde giderek yükseldi, gebe olmayan kadınlarda ise en yüksek çıktı bulundu.
- Endometriyal anjiyogenez gestasyon esnasında daha fazladır ve hamileliğin ba arılı bir şekilde oluşması için gereklidir. Bu çalışma ile gebeliğe verilen maternal cevaplardan olan ve anjiyogenezi etkileyen proanjyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin trimesterlere göre karşılaştırılması mümkün olmuştur.
- Ba arılı bir gestasyonda endometrial anjiyogenezin etkinliğinin trimesterlere göre değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Olgar ., Yetgin S. (2003). Anjiogenezis. Çocuk Sa lı ı Hastalıkları Dergisi, 46, 139-147.
2. Folkman J., Klagsbrun M. (1987). Angiogenic factors. Science, 442-7.
3. Liotta LA., Steeg PS., Stetler-Stevenson WG. (1991). Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. Cell, 64, 327-36.
4. Goldman E. (1907). The growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system. Lancet, 2, 1236-40.
5. Folkman J., Shing Y. (1992). Angiogenesis. J Biol Chem, 267, 10931-10934.
6. Carmeliet P. (2003). Angiogenesis in health and disease. Nat Med, 9, 653-660.
7. Issa R., Krupinski J., Bujny T., Kumar S., Kaluza J., Kumar P. (1999). Vascular endothelial growth factor and its reseptor, KDR, in human brain tissue after ischemic stroke. Lab Invest, 9, 417-425.
8. Yin G., Liu W., An P., Li P., Ding I., Planelles V. et al. (2002). Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenic and pannus formation in inflammatory arthritis. Mol Ther, 5, 547-554.
9. Ferrara N. (2000). VEGF: An update on biological and therapeutic aspects. Curr Opin Biotechnol, 11, 517-24.
10. Hudlicka O. (1984). Growth of vessels—Historical review. Prog Appl Microcirc, 4, 1-8.
11. Hudlicka O. (1984). Development of microcirculation: Capillary growth and adaptation. In: Renkin EM, editor. Handbook of Physiology, section 2, the Cardiovascular system Vol IV, part 1, microcirculation. Baltimore, Bethesda, 4, 165-216.
12. Hudlicka O. Brown M. Egginton S. (1992). Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. Physiol Rev, 72, 369-417.
13. Sobin SS., Tremer HM. (1977). Three-dimensional organization of microvascular beds as related to function. In: Kaley G and Altura BM, editör. Microcirculation. Baltimore, MD: University Park, 1, 43-67.
14. Hyder S. M and Stancel G.M. (1999). Regulation of angiogenic growth factors in the female reproductive tract by estrogens and progesterone. Mol. Endocrinol, 72, 806-811.

15. Carmeliet P.(2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 6, 389-395.
16. Fayette J., Soria JC.,Armand JP. (2005). Use of angiogenesis inhibitors in tumor treatment. *Eur J Cancer*, 41, 1109-1116.
17. Folkman J.(2003). Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*, 54, 17-28.
18. Lloyd PG., Yang HT., Terjung RL. (2001). Arteriogenesis and angiogenesis in rat ischemic hindlimb: Role of nitric oxide. *Am J Physiol*, 281, 2528-38.
19. Deveci D., Marshall JM., Egginton S. (2001). Relationship between capillary angiogenesis, fiber type, and fiber size in chronic systemic hypoxia. *Am J Physiol*, 281, 241-52.
20. Folkman J. (1995). Angiogenic in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat med*, 1, 27-31.
21. Risau W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386, 671-4.
22. Gustafsson T., Kraus WE. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Frontiers Biosci*, 6, 75-89.
23. Nagashima M., Wauke K., Hirono D., Shigami S., Aono H., Takai M. et al. (2000). Effects of combinations of anti-rheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39, 1255-62.
24. Semenza GL.(2003). Angiogenic in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*, 54, 17-28.
25. Distler O., Neidhant M., Gay RE., Gay S. (2002). The molecular of angiogenesis. *Intern Rev Immune*, 21, 33-49
26. Buschmann I., Schafer W. (1999).Arteriogenesis versus angiogenesis: Two mechanisms of vessel growth. *News Physiol Sci*, 14, 121-5.
27. Asahara T., Bauters C.,Zheng LP., Takeshita S., Bunting S., Ferrara N. et al. (1995). Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation*, 92, 365-71.
28. Cao R., Brakenhielm E., Wahlestedt C., Thyberg J., Cao Y. (2001). Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *PNAS*, 98, 6390-5.

29. Yazır Y. (2009). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 128-136
30. Monocci WT., Merrill MJ., Oldfield EF. (1993). Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol*, 264, 995-1002.
31. Gustafsson T., Kraus WE. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Frontiers Biosci*, 6, 75-89.
32. Zakrzewicz A., Secomb TW., Pries AR. (2002). Angioadaptation: keeping the vascular system in shape. *News Physiol Sci*, 17, 197-201.
33. Schweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359, 843-5
34. Goodger AM., Rogers PAW. (1995). Blood vessel growth in the endometrium. *Microcirc*, 2, 329-43.
35. Iruela-Arispe ML., Porter P., Bornstein P., Sage EH. (1996). Thrombospondin-I, an inhibitor of angiogenesis, is regulated by progesterone in the human endometrium. *J Clin Invest*, 97, 403-12.
36. Klauber N., Rohan RM., Flynn E., D. Amato RJ. (1997). Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Nat Med*, 3, 433-446.
37. Bikfalvi A. (2004). Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology*, 68, 1017-21.
38. Clark ER., Hirschler WJ., Kirby-Smith HT., Rex RO., Smith JH. (1931). General observations on the ingrowth of new blood vessels into standardized chambers in the rabbit ear, and the subsequent changes in the newly grown vessels over a period of months. *Anat Rec*, 50, 129-68.
39. Ware JA., Simons M. (1997). Angiogenesis in ischaemic heart disease. *Nat Med*, 3, 158-64.
40. Scholz D., Cai WJ., Schaper W. (2001). Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. *Angiogenesis*, 4, 247-57.
41. Ferrara N., Davis-Smyth T. (1997). The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*, 18, 4-25.



42. Shalaby R., Rossant J., Yamaguchi TP., Gertsenstein M., Wu X., Breitman ML. et al. (1995). Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature*, 376, 62.
43. Clauss M. (1998). Functions of the VEGF Receptor-1 (Flt-1) in the Vasculature. *Trends Cardiovasc Med*, 8, 241-57.
44. Byrne AM., Bouchier-Hayes DJ., Harmey JH. (2005). Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med*, 9, 777-794.
45. Ferrara N. (2006). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev*, 25,581-6111
46. Robinson CS., Stringer SE. (2001). The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*, 114, 853-865.
47. Rahimi N. (2006). Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res*, 83, 1005-1016.
48. Kaiser PK. (2006). Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol*, 142, 660-668.
49. Bhisitkul RB. (2006). Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, 90, 1542-1547.
50. Erol N. (2007). Vascüler endotelial büyüme faktörü ve anti- VEGF ajanlar. *Ret –Vit*, 15, 34-40.
51. Sherer DM., Abulafia O. (2001). Angiogenesis during implantation, and Placental and Early Embryonic Development. *Placenta*, 22, 1-13.
52. Çabuk Z., Onur M.,Beksaç S. (2005). Plasenta damarlarının oluşumu. *MN Klinik Bilimler ve Doktor*, 11, 217-224.
53. Charnock- Jones Ds., Burton GJ. (2000). Placental vascular morphogenesis. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 14, 953-68.
54. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G., Kaufmann P. (2000). Development of the placenta villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 92, 35-43.
55. Steiling H., Werner S. (2003). Fibroblast growth factors: Key players in epithelial morphogenesis, repair and cytoprotection. *Curr Opin Biotechnol*, 14, 533-537.

56. Friesel RE., Maciogo T. (1995). Molecular mechanisms of angiogenesis: Fibroblast growth factor signal transduction. *FASEB J*, 9, 9191-925.
57. Gospodarowicz D., Neufeld G., Schwigerer L. (1987). Fibroblast growth factor: structure and biological properties. *J Cell Physiol (Suppl)*, 5, 15-26,
58. Schwigerer L., Neufeld G., Friedman J. (1987). Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. *Nature*, 325, 257-259.
59. Kandel J., Bossy-Wetzler E., Radvanyi F. (1999). Neovascularization is associated with a switch to the export of Bfgf in the multistep development of fibrosarcoma. *Cell*, 66, 1095-1104.
60. Saarela J., Rehn M., Oikarinen A., Autio-Harjainen H., Pihlajaniemi T. (1998). The short and long forms of Type XVIII collagen show clear tissue specificities in their expression and location in basement membrane zones in humans. *Am J Pathol*, 153, 611-626.
61. O'Reilly MS., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane WS. et al. (1997). Endostatin: an Endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88, 277-85.
62. Abdollahi A., Hahnel T., Maercker C., Gröne HJ., Debus J., Ansorge W. et al. (2004). Endostatin's antiangiogenic signaling network. *Mol Cell*, 13, 649-63.
63. Encan M., Güneş R., Cevit Ö., Deveci D. (2007). Aspirin kandaki anjiyojenik vasküler endotelial büyüme faktörü ve anti- anjiyojenik endostatin seviyelerine etkisi. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 29, 56-61.
64. Hajitou A., Grignet C., Devy L. (2002). The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *FASEB J*, 16, 1802-1804.
65. Shibuya M. (2001). Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct*, 26, 25-35.
66. Hytten F.E., Leitch I. (1971). *The Physiology of human pregnancy*. Philadelphia Davis.
67. Cooke J. (1988). The early embryo and the formation of body pattern. *American Scientist*, 76-35.
68. O'Rahilly R., Muller F. (1987). *Developmental stages in human embryos*. Washington, Carnegie Institute of Washington.

69. Cunningham F.G., Norman F.G., Kenneth J.L., Gilstrap III L.C., Hauth J.C., Wenstram K.D. (2005). Williams Do um Bilgisi; Nobel Tıp Ktapevi, 21, 167-200.
70. Guyton&Hall. (2006). Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri ( Çeviri: Çavuşo lu, H.Ye en, B.), stanbul, 1028-1029.
71. Carlson B. M. (2004). Human Embryology and Developmental Biology. 3. Baskı, Elsevier Mosby
72. Moore K., Persaud T. (2002). Klinik Yönleri ile nsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri ( Çeviri: Yıldırım, M., Okar, ., Dalçık, H.), stanbul, 131s.
73. Battistelli M., Burattini S., Pomini F., Scavo M., Caruso A., Falcieri E. (2004). Ultrastructural Study on Human Placenta From ntrauterin Growth Reterdation Cases. Microscopy Research and Technique 65, 150-158
74. Corrêa R.R.M., Gilio D.B., Cavellani C.L., Paschoini M.C., Oliveria F.A., Peres L.C. et al. (2008). Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of Hypertensive Syndromes in Pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics, 277,201-206
75. irinA. (2002). Kadın Sa lı ı, Bedray Basın Yayıncılık, stanbul, 585s.
76. Nishimura H., Takano K., Tanimura T., Yasuda M. (1974). Normal ve Abnormal Development of Human Embryos. Observation of 90 specimens at Carnegie stages 7 to 13. Teratology, 10,1.
77. Ta kın L. (1997). Do um ve Kadın Sa lı ı Hem ireli i, Geni letilmi 2. Baskı, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara.
78. McLaughlinM.K.,Robert J.M., Changes H., Lindhemier M.L., Roberts J.M., Cunningham F.G. (2002). Hypertensive Diseases in Pregnancy. Appleton&Lange,69, 52-56.
79. Cunningham F.G., Norman F.G., Kenneth J.L., Gilstrap III L.C., Hauth J.C.,Wenstram K.D. (2005). Williams Do um Bilgisi; Nobel Tıp Kitapevi; 21.baskı, 167,200.
80. Crapo R. (1996). Normal Cardiopulmonary Physiology during Pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 39, 3-16.
81. Aydo an S. Endokrin Sistem Fizyolojisi, 1,110.
82. Kennedy R.L., Darne J. (1991). The of Hcg in Regulation of the Thyroid Gland in Normal and Abnormal Pregnancy. Obstet Gynecol, 78, 298.

83. Pritchard J.A., Mason R.A. (1964). Iron Stores of Normal Adults and Their Replenishment With Oral Iron Therapy,4, 190-897.
84. Ozanne P., Linderkamp O., Miller F.C., Meiselman H.J. (1983). Erythrocyte Aggregation during Normal Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 147-576.
85. Taylor D.J. ,Phillips P., Lind T. ( 1981). Puerperal Haematological Indices. Br J Obstet Gynaecol, 88-601.
86. Faught W., Garner P., Jones G., Ivey B. (1995). Changes in Protein C and Protein S Levels in Normal Pregnancy. Am J Obstet Gynecol,8, 147-172.
87. Tetikkurt C. (2000). Gebelikte Solunum Fizyolojisi. Cerrahpa a Tıp Dergisi, 31,118-122.
88. Chesley L.C. (1963). Renal Funtion During Pregnancy. Modern Trends in Human Reproductive Physiology, London, 2, 45.
89. Van Gelen J.M., Lemmens W.A.J.G., Eskes T., MartinK.A.B.(1982). The Urethral Pressure Profile in Pregnancy and After Delivery in Healthy Nulliparous Women. Am J Obstet Gynecol, 32, 144-636.
90. Buyru F. Uterus Gebelik için Olu an De i imler, Hormonal Uyarılara Yanıt.
91. Özdemir M., Özdemir S. (2006). Gebelikte Görülen Fizyolojik Deri De i iklikleri; Dermatoz, 5,22-25.
92. Hytten F.E. (1995). Lactation in the Clinical Physiology of the Puerperium. London, 5, 59.
93. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. (2000). Regulation of Placental Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Placenta Growth Factor (PIGF) and Soluable Flt-1 by Oxygen-A Review. Placenta Trophoblast Research, 21,16-24.
94. Bussolino F., Albini A., Camussi G., Presta M., Viglietto G., Ziche M.et al.(1996). Role of Soluable Mediators in Angiogenesis. European Journal of Cancer, 32, 2401-12.
95. Ribatti D.,Vacca A., Nico B., Roncali L., Dammacco F. (2001). Postnatal vasculogenesis. Mechanisms of Development, 100, 157-63.
96. Isner JM. and Asahara T. (1999). Angiogenesis and vasculogenesis as therapathic strategies for postnatal neovascularization. J Clin Invest, 103, 1231-1236.

97. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G., Kaufmann P. (2000). Development of the placenta villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 92, 35-43.
98. A an E., Kaymaz F.F., Çakar N., Da deviren A., Beksaç M.S. (1999). Vasculogenesis in early human placental villi: an ultrastructural study. *Annals of Anatomy*, 181, 549-54.
99. Liekens S., De Clercq E., Neyts J. (2001). Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*, 61, 253-70.
100. Ellis LM., Fidler I.J. (1996). Angiogenesis and Metastasis. *European Journal of Cancer*, 32, 2451-60.
101. Ferrara N. (1996). Vascular Endothelial Growth Factor. *European Journal of Cancer*, 32, 2413-22.
102. Hanahan D. and Weinberg R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
103. Folkman J., Klagsbrun M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, 235, 442-7.
104. Miller DA. (2002). Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF. *Management of common problems in obstetrics and gynecology*. Blackwell Publishing, 112-119.
105. Levine RJ., Maynard SE., Qian C., Lim KH., England LJ., Yu KF., et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 350, 672-683.
106. Staff AC., Braekke K., Johnsen GM., Karumanchi SA., Harsem NK. (2007). Circulating concentrations of soluble endoglin (cd 105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 176.
107. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim YM. et al. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 12, 642-649.
108. Salahuddin S., Lee Y., Vadnais M., Sachs BP., Karumanchi SA., Lim KH. (2007). Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 28.
109. Ma L., Eliot SN., Cirino G., Buret A., Ignarro LJ., Wallace JL. (2001). Platelets modulate gastric ulcer healing: Role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 6470-5.

110. Sun NC., McAfee WM., Hum GJ., Weiner JM. (1979). Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred and eight patients. *Am J Clin Pathol*, 71, 10-6.
111. Sobin SS., Tremer HM. (1977). Three-dimensional organization of microvascular beds as related to function. In: Kaley G and Altura BM, University Park, 1, 43-67.
112. Kety SS. (1951). The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*, 3, 1-41.
113. Maciag T., Mehlman T., Friesel R., Schreiber AM. (1984). Heparin binds endothelial cell growth factor, the principal cell mitogen in bovine brain. *Science*, 225, 932-5.
114. Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C., McCracken G., Wilson D., and McClure N. (2000). Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Preeclamptic and Normotensive Pregnancy. *Hypertension*, 36, 965-969.
115. Bikov A., Bohacs A., Eszes N., Weiszhar Z., Ivancso I., Muller V. et al (2012). Circulating and exhaled vascular endothelial growth factor in asthmatic pregnancy. *Biomarkers*, 17, 648–654.
116. Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O., Tarca A., Kusanovic J.P., Mittal P. et al. (2010). An Imbalance between Angiogenic and Anti-angiogenic Factors precedes Fetal Death in a subset of patients: Results of a Longitudinal Study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23, 1384–1399.
117. Muy-Rivera M., Vadachkoria S., Woelk G.B., Quik C., Mahomed K., Williams M.A. (2005). Maternal Plasma VEGF, sVEGF-R1, and PlGF Concentrations in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Zimbabwean Women. *Physiol. Res*, 54, 611-622.
118. Gilbert J.S., Nijland M.J., Knoblich P. (2008). Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6, 1367-1377.
119. Maynard S.E., Min J.Y., Merckan J., Lim KH., Li J., Mondal S. et al. (2003). Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1(sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 111, 649-658.

120. Daniel Y., Geva E., Lerner-Geva L., Eshed-Englender T., Gamzu R., Joseph B. (1999). Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with ectopic pregnancy: is this a novel marker. *Fertil Steril*, 72, 1013-1016.
121. Wallner W., Sengenberger R., Strick R., Strissel P.L., Meurer B., Beckmann M.W. et al.(2007). Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clinical Science*, 112, 51–57.
122. Wheeler T., Evans P.W., Anthony F.W., Godfrey K.M., Howe D.T. and Osmond C. (1999). Relationship between maternal serum vascular endothelial growth factor concentration in early pregnancy and fetal and placental growth. *Human Reproduction*vol, 14, 1619–1623.
123. Lygnos M.C., Pappa K.I., Papadaki H.A., Relakis C.E., Koumantakis E., Anagnostou N.P. et al. (2006). Changes in Maternal Plasma Levels of VEGF, bFGF, TGF- $\beta$ 1, ET-1 and sK1 during Uncomplicated Pregnancy, Hypertensive Pregnancy and Gestational Diabetes. *In vivo*, 20, 157-164.
124. Yüksel, G. (2009). A ır Preeklampside Vegf, Plgf, Ang-1, Svegfr-1, Endoglin Ve Ang-2 Seviyeleri, Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Do ım Anabilim Dalı, Denizli, 27-29.
125. Polliotti BM., Fry AG., Saller DN. (2003). Second trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 101, 1266-1274.
126. Rana S., Karumanchi SA., Levine RJ., Venkatesha S., Rauh- Hain JA., Tamez H. et al. (2007). Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*, 14, 137-142.
127. Powers RW., Roberts JM., Cooper KM., Gallaher MJ., Frank MP., Harger GF. et al.(2005). Maternal serum soluble fms like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 10, 185-191.
128. Evans P., Wheeler T., Anthony F., Osmond C. (1999). Maternal serum vascular endothelial growth factor during early pregnancy. *Clin Sci*, 92, 567-71.
129. Hirtenlehner K., Pollheimer J., Lichtenberger C., Wolschek M.F., Zeisler H., Husslein P. et al (2003). Elevated Serum Concentrations of the Angiogenesis

- Inhibitor Endostatin in Preeclamptic Women. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 9, 412-417.
130. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H. et al. (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF 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*, 21, 9–23.
131. Erez O., Romero R., Espinoza J., Fu W., Todem D., Kusanovic J.P. et al. (2008). The Change In Concentrations Of Angiogenic And Anti-Angiogenic Factors In Maternal Plasma Between The First And Second Trimesters In Risk Assessment For The Subsequent Development Of Preeclampsia And Sga. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 21, 279–287.
132. Mahmoud R.K.L. and Raouf M.A. (2006). Serum endostatin and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 12, 179-185.
133. Muttukrishna S., Swer M., Suri S., Jean A., Calleja-Agius J., Ludlow H. et al (2011). Soluble Flt-1 and PlGF: New Markers of Early Pregnancy Loss. *Plos ONE*. 6, 2-5.



## 8. ÖZGEÇM

### Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Arzuhan ÇET NDA
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 12/06/1986
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bölümü, Sivas
E-posta Adresi	<a href="mailto:arzu_hanc@hotmail.com">arzu_hanc@hotmail.com</a>

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Lisesi, 2002
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2008
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2013

### Tecrübesi

Kızılay Tıp Merkezi	Hemşire 2008-2009
Cumhuriyet Üniversitesi	Hemşire 2009
Öğrenci İhtisas Hramcızade İsmail Hakkı Toprak Huzurevi	Hemşire 2010-2011
Alibaba ASM	Hemşire 2011- .....

## 9. EKLER

### Ek 1: Bilgilendirilmi Olur Formu



#### C.Ü.TIP FAKÜLTESİ

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU KONTROL LİSTESİ

	Var	Yok	Eksik
<b>Araştırmayla ilgili bilgiler:</b>			
- Gönüllünün katıldığı çalışmanın bir araştırma olduğu	İ	İ	İ
- Araştırmanın amacı	İ	İ	İ
- Araştırmadaki tedaviler	İ	İ	İ
- Araştırma sırasında uygulanacak olan ve invaziv işlemleri de içeren yöntemler	İ	İ	İ
- Araştırmanın deneysel kısımları	İ	İ	İ
- Araştırma hakkında ek bilgi alınabilecek kişiler	İ	İ	İ
<b>Gönüllü ile ilgili bilgiler:</b>			
- Gönüllünün sorumlulukları	İ	İ	İ
- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler ve rahatsızlıklar	İ	İ	İ
- Gönüllü için beklenen yararlar	İ	İ	İ
- Uygulanabilecek alternatif işlemlerin de bulunduğu, bunların olası yararları ve riskleri, ancak şimdilik uygulanmayacağı	İ	İ	İ
- Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bunun nasıl tazmin edileceği (Bakanlık'tan izin alınması zorunlu araştırmalar için), tedavinin nasıl yapılacağı	İ	İ	İ
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle, öngörülüyorsa,			

yapılacak ödeme ve/veya karşılanacak masraflar	ı	ı	ı
- Gönüllünün araştırmada yer almasının isteğine bağlı olduğu, herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilme hakkına sahip olduğu	ı	ı	ı
- Gönüllü tıbbi ve kimlik bilgilerinin gizli olduğu	ı	ı	ı
- Araştırma sırasında gönüllüyü ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bunun gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirileceği	ı	ı	ı
- Araştırmaya bağlı bir zarar olduğunda başvurulacak kişiler	ı	ı	ı
- Gönüllünün isteği dışında araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılabileceği ve bu durumların neler olduğu	ı	ı	ı
- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre	ı	ı	ı
- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı	ı	ı	ı

**Çalışmaya katılma onayı:**

- Gönüllünün metni okuduğunu, kendisine yazılı ve sözlü açıklama yapıldığını, araştırmaya kendi isteği ile hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katıldığını gösteren beyan	ı	ı	ı
- Gönüllünün veya yasal temsilcisinin adı-soyadı, imzası, adresi	ı	ı	ı
- Açıklamaları yapan araştırıcının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	ı	ı	ı
- Olur alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	ı	ı	ı

Yürütücülüğün “Normal bir gebelikte trimesterlere göre anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin seviyeleri” başlıklı araştırmaya ait Bilgilendirilmiş Olur Formu’nu, yukarıda bulunan, bir bilgilendirilmiş olur formunda olması gerekli asgari bilgiler doğrultusunda hazırladım.

**Araştırma Yürütücüsü**

**İmza**

**Tarih**

## Ek 2: Etik Kurul Raporu

Karar No: 2011-05/34

Yrd.Doç.Dr.Ercan ÖZDEMİR'in yürütücüsü olduğu yüksek lisans öğrencisi Arzuhan ÇETİNDAG'ın "Normal Bir Gebelikte Trimesterlere Göre Anjiyojenik ve Antianjiyojenik Faktörlerin Seviyeleri" konulu Yüksek Lisans Tez Çalışmasının Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca uygun olduğuna;

Önvanı/Adı Soyadı	Etik Kurul	Uzmanlık Dalı	İmzası
Prof.Dr.Ece KAPTANOĞLU	Başkan	Fiziksel Tıp ve Reh.	
Yrd.Doç.Dr.Gülşay YILDIRIM	Başkan Yrd.	Tıp Tarihi ve Etiği	
Yrd.Doç.Dr.Köksal DEVECİ	Raportör	Tıbbi Biyokimya	
Prof.Dr.Dilara İÇAĞASIOĞLU	Üye	Çocuk Sağ.ve Hast.	
Prof.Dr.M.Kemal YILDIRIM	Üye	Farmakoloji	
Prof.Dr.Ayhan KOYUNCU	Üye	Genel Cerrahi	
Prof.Dr.Esin YILDIZ	Üye	Tıbbi Patoloji	
Prof.Dr.Cemal AĞIRMAN	Sivil Üye	Tem.İslm.Bil.Bölümü	
Doç.Dr.M.Birhan YILMAZ	Üye	Kardiyoloji	
Doç.Dr.Kenan KAYGUSUZ	Üye	Anesteziyoloji ve Rean.	
Doç.Dr.Sadettin KILIÇKAP	Üye	Tıbbi Onkoloji	
Doç.Dr.Hülya TOKER	Üye	Periodontoloji	
Doç.Dr.Havva TEL	Üye	Ruh Sağ.ve Hst Hmş.	
Yrd.Doç.Dr.Ziyet ÇINAR	Üye	Biyostatistik	
Pınar İNAN	Üye	Hukuk Müşaviri	



T.C  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBE KADINLARDA TRİESTERLERE GÖRE SERUM  
ANJİOGENİK VE ANTI-ANJİOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

Arzuhan ÇETİNDİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN ÖZGÜR ÜYESİ  
Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

OCAK-2013  
S VAS

## ONAY SAYFASI

Bu çalı ma Cumhuriyet Üniversitesi Fen/Sa lık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmı ve jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmi tir.

mza

Ba kan: Doç.Dr. Sefa GÜLTÜRK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEM R

Üye : Yrd. Doç.Dr. Vedat SABANCIO ULLARI

## ONAY

Bu tez çalı ması, 09.07.2009 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmi tir.

---

Prof. Dr. Ömer POYRAZ

Sa lık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Fen/Sa lık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

Bu alı ma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Ba kalı 1 tarafından desteklenmektedir (CÜBAP Proje No: T-495).



## TE EKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, büyük bir sabır ve ilgiyle benden hiçbir emeğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr.Ercan ÖZDEMİR'e yüksek lisansım süresince bana gerekli bilgi ve becerileri veren değerli hocalarım sayın, Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK, Doç. Dr. Aytekin DEMİRKAZIK ve bölümümüz asistanı Dr. A. Kemal FİLİZ'e,değerli yüksek lisans arkadaşlarım Sebahattin Karabulut, Semra AYDOĞAN, Ziya ÇAKIR, Süheyla UĞUR, Selim BENEK'e ve bütün hayatım boyunca bana sonuna kadar destek ve her daim yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Arzuhan ÇETİNDİ

# GEBE KADINLARDA TRİMESTERLERE GÖRE SERUM ANJİYOGENİK VE ANTI-ANJİYOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ

Arzuhan ÇETİNDİR  
Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2013  
Danışman: Yrd.Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR

## ÖZET

Bu çalışmada, sağlıklı gebelerden anjiyogenik (vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF), anti-anjiyogenik (endostatin, soluble VEGFR-1, sVEGFR-1) faktörlerin serum seviyelerini trimesterlerine göre karşılaştırarak gebelik sürecinde nasıl etkilendiği araştırılmaya amaçladık.

Çalışmaya 30 sağlıklı gebeye (çalışma grubu) ile gebe olmayan 30 kadın (kontrol) dahil edildi. Çalışma gruplarındaki (1. trimester, 2. trimester ve 3. trimester grubu) her bir gebeden her trimester için önceden belirlenen gebelik haftalarında bir defa olmak üzere 3 ml venöz kan örnekleri alındı. VEGF, endostatin, sVEGFR düzeylerine serumda bakıldı.

VEGF değerlerinin 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 79,00pg/ml ve 64,65pg/ml) kontrol grubuna (27,25pg/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ). 3. trimester VEGF ortanca değeri (30,38pg/ml) kontrol grubuyla (27,25pg/ml) karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı olarak tespit edilemedi ( $p = 0,430$ ). Gebeliğin endostatin değerlerinin 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 80,97ng/ml ve 92,29ng/ml) kontrol grubuna (115,68ng/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ). 3. trimester endostatin ortanca değeri (98,88ng/ml) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi. Gebeliğin antianjiyogenik faktör sVEGFR'in 1. trimester ortanca değeri (390,78pg/ml) kontrol grubuna (465,28pg/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ).

Hamileliğin belirli bir şekilde oluşması için anjiyogenik faktörlerin daha yüksek olması gerektiğini sonucuna vardık ve belirli bir gestasyonda endometrial anjiyogenezin etkinliğinin trimesterlere göre değerlendirilmesi mümkün olabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** VEGF, Endostatin, Soluble VEGFR-1, Anjiyogenez, Anjiyogenik faktörler

# IN PREGNANT WOMEN, ACCORDING TO TRIMESTER, THE FACTOR OF SERUM ANGIOGENIC AND ANTI-ANGIOGENIC LEVELS

Arzuhan ÇETİNDİR  
Health Sciences Institute of Cumhuriyet University  
Department of Physiology, Master Thesis, January 2013  
Supervisor: Assistant Prof. Dr. Ercan ÖZDEMİR

## ABSTRACT

In this research, we aimed to search how to be influenced the serum degrees of the angiogenic (vascular endothelial growth factor, VEGF), and anti-angiogenic (endostatin, soluble VEGFR-1, sVEGFR-1) factors in the healthy pregnant women by comparing to their trimesters in the pregnancy period.

Thirty healthy pregnant women (workgroup), and thirty women who are not pregnant (control), are incorporated to this research. 3 ml venous blood samples are taken from each of the pregnant women in the workgroups for every trimester in the determined pregnancy weeks for one time. The levels of VEGF, endostatin, and sVEGFR are observed in serum.

When the VEGF levels of 1st trimester and 2nd trimester (respectively, 79,00 pg/ml and 64,65 pg/ml) are compared to the control group (27,25 pg/ml), difference between them is found comprehensible statistically ( $p < 0,01$ ). But, when the degree of VEGF of 3rd trimester (30,38 pg/ml) is compared with the control group (27,25 pg/ml), difference between them is not determined comprehensively ( $p = 0,430$ ). When 1st trimester and 2nd trimester of the pregnant women endostatin levels (respectively, 80,97 ng/ml and 92,29 ng/ml) are compared to the control group (115,68 ng/ml), difference between them is found comprehensible statistically. When the degree of endostatin of 3rd trimester (98,88 ng/ml) is compared to the control group, a comprehensive decrease in  $p < 0,05$  level is determined. 1st trimester degree of anti-angiogenic factor sVEGFR (390,78 pg/ml) in the pregnant women is compared to the control group (465,28 pg/ml), difference between them is found comprehensible statistically ( $p < 0,01$ ).

We reached to the result that the angiogenic factors must be much more, in order to generate of pregnancy successfully and in a successful gestation, in a successful gestation, the efficiency of endometrial angiogenesis might be evaluated according to trimesters.

**Keywords:** Angiogenesis, Angiogenic factors, VEGF, Endostatin, Soluble VEGFR-1

## Ç İNDEK İLER

TE EK KÜR.....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
EK İLLER D İZ İN .....	x
TABLÖLAR D İZ İN .....	xi
KİSALTMALAR D İZ İN .....	xii
1. G İR VE AMAÇ.....	13
2.GENEL B İLG İLER .....	15
2.1. Anjiyogenez .....	15
2.1.1. Anjiyogenez Mekanizması.....	17
2.1.2. Anjiyogenezi Uyarıcı Önemli Endojen Stimülatörler .....	17
2.1.2.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Reseptörleri (VEGR).....	18
2.1.2.2. Plasental-Like Büyüme Faktörü (PIGF) .....	21
2.1.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) .....	21
2.1.3. Anjiyogenez İnhibitör Edici Endojen İnhibitörler .....	22
2.1.3.1. Endostatin .....	22
2.1.3.2. Soluble Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü(sVEGF).....	22
2.2. Gebelik ve Gebelikte Meydana Gelen De ğ İklilikler .....	23
2.2.1. Döllenme .....	23
2.2.2. Placenta.....	24
2.2.2.1.Placenta Anatomisi .....	24
2.2.2.2.Placenta'nın Geli ğ İmi .....	24
2.2.2.3 Placenta'nın Yapısı.....	25
2.2.2.4.Placenta'nın Fonksiyonu .....	25
2.2.2.5. Placenta Zarı .....	26

2.2.2.6. Amniyon ve Amniyon Sıvısı .....	26
2.3. Embriyo Gelişiminin Evreleri .....	27
2.3.1. Germ Tabakalarından Gelişen Yapılar .....	28
2.4. Embriyo/Fetüsün Hafta Hafta Büyüme ve Gelişmesi .....	28
2.5. Gebelikte Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler .....	31
2.5.1. Kardiyovasküler Değişiklikler.....	31
2.5.2. Hematolojik Değişiklikler .....	32
2.6. Gebelik Sırasında Meydana Gelen Anjiyogenez .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Kanların Toplanması:.....	35
3.2. Serum Parametrelerinin Analizi:.....	35
3.3. Statistikişel İnceleme:.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Gebe ve Kontrol Grubu Kadınlara Ait Demografik Özellikler ve Ölçümler	37
4.2. Gebede Her Üç Trimesterde ve Kontrol Grubunda Ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF Değerleri.....	37
4.3. Gebede Her Üç Trimesterde ve Kontrol Grubunda Ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF Değerleri Arasındaki Bağıntı Analizi.....	30
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇ .....	51
7. KAYNAKLAR .....	52
8. ÖZGEÇMİŞ .....	51
9. EKLER.....	52

## EK LLER

ekil 1. Vaskülogenez ve anjiogenezisin farklı evreleri.....	16
ekil 2. Anjiogenezde rol alan VEGF'lerin reseptörleri ile etkileimleri sonucumeydana gelen yanıtlar.....	20
ekil 3. VEGF düzeylerinin kutu-nokta (box-plot) grafi i. TR1; 1. trimester, TR2;2. trimester, TR3; 3. trimester ve KTRL; kontrol grubu. ....	39
ekil 4. Endostatin düzeylerinin kutu-nokta grafi i.....	40
ekil 5. sVEGFR düzeylerinin kutu-nokta grafi i. ....	41
ekil 6. VEGF ve endostatin düzeyleri arasında saçılım (scatter plot) grafi i.....	44
ekil 7. VEGF ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.....	45
ekil 8. Endostatin ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.....	46

## TABLÖLAR

Tablo 1. Anjiyogenezi stimüle eden endojen faktörler .....	18
Tablo 2. VEGF ligandları ve fonksiyonları .....	19
Tablo 3. Anjiyogenezi inhibe eden endojen faktörler.....	22
Tablo 4. Kontrol ve çalış ma gruplarına ait demografik özellikler ve ölçümler.....	37
Tablo 5. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erleri ..	38
Tablo 6. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen endostatin de erleri. ....	40
Tablo 7. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen sVEGFR de erleri. ....	41
Tablo 8. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri. ....	42
Tablo 9. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF,Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ıntı analizi. ....	43

## KISALTMALAR

**VEGF**:.....Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

**sVEGF**:.....Soluble Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**PIGF**:.....Plasental-Like Büyüme Faktörü

**FGF**:.....Fibroblast Büyüme Faktörü

**TR1**:.....Trimester 1

**TR2**:.....Trimester 2

**TR3**:.....Trimester 3

**KTRL**:.....Kontrol Grubu

**M N**:.....Minumum

**MAKS**:.....Maksimum

**ELISA**:.....Enzyme Linked Immun Sorbent Assay

**SPSS**:.....Statistical Package for Social Sciences

**VKI**:.....Vücut kitle indeksi

**Ort**:.....Ortalama

**SS**:.....Standart Sapma



## 1. G R VE AMAÇ

Do um öncesi insan geli imine ilgi çok yaygındır çünkü ba langıcımız merak edilir ve hayat kalitesinin de erini arttırılması istenir. Tek bir hücreden çok karma ık yöntemlerle bir bebe in geli mesi mucizedir. nsan geli imi daimi bir i lemdir ve di iden gelen bir oositin (ovum) erkekten gelen bir sperm (spermatozoon) ile dölleni mesi sonucu ba lar. Hücre bölünmesi, hücre göçü, programlı hücre ölümü, farklıla ma, büyüme ve hücrede yeni düzenlemeler özellik kazanımı ve totipotent olan dölleni mi oositi (zigot) çok hücreli insan yapısına dönü türür. Geli im ile ilgili bazı önemli de i meler yenido an, bebeklik, çocukluk ve gençlik ça ında olmasına ra men ço u de i im embriyonik ve fetal dönemde meydana gelir (1).

nsan hayatı için gerekli olan besin ile oksijenin dokulara ta ınması ve olu an artık maddelerin dokulardan uzakla tırılması kompleks yapıdaki damar a ına ba lıdır. Damarsal yapının olu tu u ilk evreye vaskülogenez denmektedir. Anjiyogenez ise damarların olu masından önceki evrede endotel hücrelerinin kümelenmesi ile olu an kapillerlerin dallanması, geni lemesi ve küçük damarların büyüyüp filizlenmesidir (2). Anjiyogenez kısaca; yeni kapiller kan damarlarının önceden var olan damarlardan olu ması demektir (2, 3). Yeni kan damarlarının olu ması ile ilgili ciddi ve seri çalı malar tümörde Goldman tarafından 19.yüzyılın ba larında yapılmaya ba lanmıştır. Goldman gözlemlerini, “normal olarak geli en dokunun kan damarları anormal ekilde geli mekte olan ve a ırı kan damarı içeren tümör tarafından bozulmakta ve özellikle tümöre kom u olan bölgelerdeki kan damarları geni lemi ve düzensiz bir ekil almıştır” diye bildirmi tir (4)

Embriyonal evre ve sonraki dönemlerde dokularda yeni kan damarlarının olu masıvaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez olmak üzere üç de i ik mekanizmayla ortaya çıkar (5, 6).Anjiyogenezin, yeni kan damarlarının önceden var olan damarlardan ço alarakmeydana gelmesi ekinde tanımlanmasında; hangi tür damarların ifade edildi i kesinbelli olmasa da, genellikle kapiller damarların kastedildi i son yapılan çalı malardan anla ılmaktadır (7, 8).Anjiyogenezde kapiller tüpün iç kısmını örten endotel hücreleri göçe müsaitfenotipik özellik kazanarak etrafındaki dokuya yayılır, orada ço alır, yeni tübüler yapı olu turur ve böylece mevcut ko ullarda (hipoksi, egzersiz vs) kapiller a ınço almasını sa lar (9,

10). Vaskülogenezise embriyonal ya amla sınırlandırılmı turve endotel hücrelerinin öncü(prekürsör) hücreleri olan anjiyoblastların kan adacıklarına dönü mesiyle vasküler yata ın olu ması anlamına gelir (9, 11). Anjiyoblastlar çok yönlü ana hücrelerdir ve bunlar in situ farklıla arak primer pleksus (ilk a ) olarak adlandırılan kapiller a ı olu tururlar (12). Bu ilk olu an a spesifik organlar içinde anjiyogenez yoluyla yayılır ve böylece embriyonik dokuların primitif vaskülaritesi meydana getirilmı olur (13).

Yeni kan damarlarının olu ması ya am boyunca birçok fizyolojik i lev için önemlidir. Anjiyogenez ve arteriyogenez, normal ilerleyen ya am boyunca geli im, ovulasyon ve özellikle kalpte yeni kollateral damarların geli mesi açısından çok önemlidir (14-16). Anjiyogenez patolojik ko ullarda bazen istenen bazen de istenmeyen bir süreç olarak kar ımıza çıkmaktadır. Örne in, yaraların iyile mesi, enfarktüste kalpte iskemik bölgelerin daha iyi kanlanması veya periferal arteriyel hastalıklarda ve iskelet kaslarında yorgunlu a kar ı direnç olu turmada istenen bir durumdur (17,18). Bununla birlikte, anjiyogenez tümörlerde ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit, psöriasis, diyabetik retinopati ve arteriyosklerozis) istenmeyen bir süreçtir (19, 20).

Anjiogenezin uyarılması vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi bazı önemli faktörlerin endojen salınmasıyla ba latılır. Ancak vücutta anjiogenezin ba lamasını önleyen bazı faktörlerin (endostatin, anjiostatin ve soluble vasküler endotelial büyüme faktörü-sVEGF- gibi) salınması da söz konusudur. Anjiogenez bunun gibi birçok anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin kar ılıklı etkile imi sonucunda meydana gelir.

Bu çalı mada amacımız, gebeli e verilen maternal cevaplardan biri olan ve anjiyogenezini etkileyen bazı anjiyogenikve antianjiyogenik (endostatin ve sVEGF) faktörlerin trimesterlere göre serum düzeylerinin kar ıla tırılmasını yaparak anjiogenezdeki rollerini de erlendirmektir. Ba arılı bir gestasyonda endometriyal anjiyogenezin etkinli inin trimesterlere göre de erlendirilmesi mümkün olabilecektir. Ayrıca üç trimester döneminde her trimesterdeki organ (ve/veya fetüs) geli imi ile anjiyogenik indeksin (anjiyogenik ve antianjiyogenik faktör oranları) nasıl de i im gösterece i elde edece imiz bulgular ve referanslar ı ı nda ilk defa analiz edilmı olacaktır.

## 2.GENEL B LG LER

### 2.1. Anjiyogenez

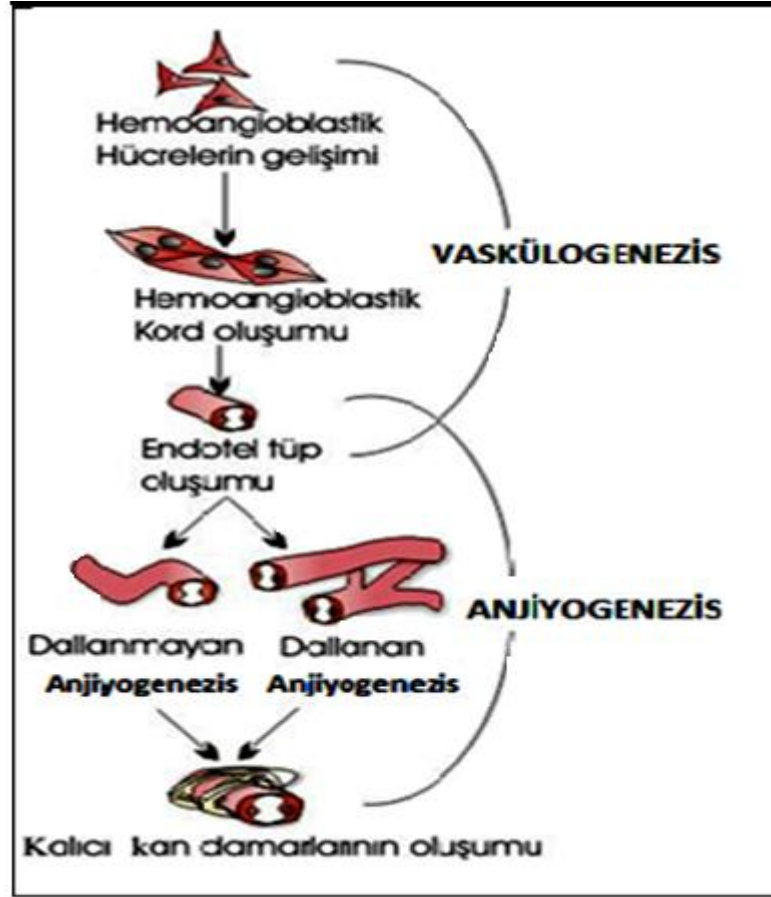
Yeni damar olumu, ya da daha sonra bahsedilece i üzere yaygın kullanılan adıyla anjiyogenez (vaskülarizasyon) hakkındaki çalı malar 18. yüzyılda ba lar. Bu konuda yapılan çalı maların daha öncesinin var oldu u da kabul edilebilir. Örne in, 1747 yılında Boerhaave, yaralarda bulunan cerahatın (pus) farklı damarların birbirlerine ba lantı yapmasına yardım etti ini dü ünümü tür. Kapiller damar büyümesi hakkında ilk çalı malardan biri kurba a larvaları (tadpole) üzerinde Platner (1844) tarafından yapılmı tır. Meyer (1852) ve Travers (1844) yara iyile mesinde yeni kan damarlarının olu tu unu gözlemlemi lerdir. Cıvcıv embriyosunda ve farklı tümörlerde kapillerin ço aldı ı Billroth (1856) tarafından gözlenmi tir. Arnold ise 1871 ve 1872 yıllarında inflamasyon ve rejenerasyon dönemlerinde kapillerlerin olu tu unu bildirmi tir (21, 22).

Yeni kan damarı olu um indeksi olarak; endotel hücrelerin ço alması, kapillerin  $mm^2$ 'deki yo unlukları, kapillerlerin hücrelere oranı ve dokunun belli bir hacmi için kapiller uzunluk ( $mm/mm^3$ ) kullanılmı tır. Bununla birlikte, anjiyogenezis olu umunda en güvenilir indeks kapillerlerin hücrelere oranıdır. Örne in, kapillerin hücrelere oranı belli bir alandaki kapiller sayısının o alandaki kalp kası (ya da iskelet kası için) hücrelerine oranıdır. Bu oran anjiyogenezisin olu um indeksi olma açısından  $mm^2$ 'deki kapiller sayısından daha do ru bir yakla ımdır. Bunun nedeni olarak da “belli bir alandaki ya da tüm organdaki hücreler atrofiye olmu lar ise suni olarak o alanda kapiller sayısı  $mm^2$ 'de fazla görülebilir” denilmi tir. Ancak bu, hücre ba ına kapiller sayısı olarak bakıldı ında daha do ru ve kesin sonuç vermektedir (23).

Ara tırmacılar kan damarlarının bazı organlarda fazlabazılarında az oldu unu gözlemlemi lerdir. Bu gözlemlerden yola çıkarak Sobin ve Tremer organlardaki kan damarlarının basitçe besingereksinimleri için olan damar a ları (iskelet, kalpve düz kaslar, merkezi sinir sistemi ve mesane vb) ve belli bir görev için olan damar a ları (deri, akci er, karaci er, böbrek, endokrin bezler vb) ekinde bu ikikoula göre olabilece ini bildirmi lerdir. Bununla birlikte, kan damarlarının kabaca metabolizması yüksek ya da yaptı ı i büyük olan organlarda fazla, metabolizması dü ük ya da yaptı ı i az olan organlarda ise daha az oldu u bildirilmi tir (24). Kapiller sayısını ara tıran ilk

çalı malardan birinde incelenendokularında mm<sup>2</sup>'deki kapiller sayısının böbreklerde en fazla, ya dokusunda en az oldu u gözlenmiştir (25).

Anjiyogenez birçok fizyolojik ve patolojik olaylar dizisinin temelini oluşturan (26, 27) ve çok sayıda proanjiyogenik (vasküler endotelial büyüme faktörü –VEGF-gibi) ve antianjiyogenik (endostatin gibi) moleküllerin regüle ettikleri karmaşık ve dinamik bir süreçtir (28, 29). Bu dinamik süreç hemoangioplastik hücre oluşumu ile başlar ve sonraki aşamalarda kalıcı kan damarları meydana gelir ( ekil 1).



**ekil 1.** Vaskülogenez ve anjiyogenezin farklı evreleri

Anjiyogenez, kanda anjiyogenik faktörlerin yeterli düzeyde varlığına bağlıdır (2, 30). Kanda anjiyogenik faktörler dominant olduğunda anjiyogenez meydana gelmekte, buna karşılık antianjiyogenik faktörler dominant olduğunda baskılanmaktadır (20, 24). Anjiyogenezini stimüle eden endojen stimülatörler arasında, hormonlar, sitokinler, kimokinler, peptid büyüme faktörleri ve hematopoetik büyüme faktörleri vardır (19, 31, 32). Anjiyogenezinin oluşmasında sinerjistik etkiye sahip faktörlerin yanı sıra anjiyogenezini inhibe eden faktörler de vardır (33).

Kadınlarda endometriyumun damarlanması overlerden kaynaklanan östrojen ve progesteronun etkisi altında her menstrüel siklusta gerçekleşmektedir (34, 35). Endometriyal anjiyogenez gestasyon esnasında daha fazladır ve hamileliğin ba arılı bir şekilde oluşması için gereklidir. Farelerde deneysel olarak bir anjiyogenez inhibitörü olan AGM-1470 verildiğinde hamileliğin devam etmediği görülmüştür (36).

### **2.1.1. Anjiyogenez Mekanizması**

Vasküler sistem, embriyonal dönemde endotel hücre öncüsü olan anjioblastlardan vaskülogenez sonucu gelişen primer kapiller ağının farklılaşması ile oluşur. Anjiyogenezde anjioblastlar çoğalır ve primer kapiller ağının oluşumunu için bir araya gelirler. Oluşturulan bu endotel hücreleri, anjiyogenez sırasında yeniden farklılaştırılıp, genellikle yeni damarların oluşumu için temel olarak kullanılır (3, 10, 37). Anjiyogenez oluşurken birçok olay basamakları şeklinde birbirini izleyerek ortaya çıkmaktadır. İlk önce anjiyogeneze neden olan bir uyarı oluşur ve bu uyarıdan dolayı anjiyogenik bir faktörün salınması (örneğin, VEGF) sağlanır. Salınan faktörler endotel bazal membranın parçalanmasına neden olur. Daha sonra membran parçalanmasını sırasıyla hücrelerin aktivasyonu, adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonu izler. Bütün bu olaylar tüp oluşumunu sağlar ve sonuçta yeni kan damarları var olan damardan çoğalma şeklinde gerçekleşir (38). Bu ifade edilenler göz önüne alındığında anjiyogenezi 4 farklı ardışık basamağa ayırmak mümkündür (14):

- 1- Bazal membranın proteazlar ile yıkımı
- 2- Endotel hücrelerin interstisyel alana migrasyonu
- 3- Endotel hücrelerin proliferasyonu
- 4- Lümen oluşumu, perisitlerin toplanması ile yeni bazal membranın oluşumu, anastomozların oluşumu ve kan akışı

### **2.1.2. Anjiyogenezi Uyaran Önemli Endojen Stimülatörler**

Anjiyogenezi stimüle eden birçok hormon ve/veya büyüme faktörleri mevcuttur. Bunlardan bazıları, diğerleri ile birlikte olduklarında tek başına olduklarından daha fazla etkilidirler (39,40). Anjiyogenez mediatörleri büyüme faktörlerini, sitokinleri, kemokinleri, adezyon moleküllerini, proteinazları içerirler. Bunlar içerisinde göze çarpanlar; vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PIGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit türeyen büyüme faktörü

(PDGF), anjiyopoetin-1 ve 2 (anj-1 ve2), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi faktörlerdir (Tablo 1).

**Tablo 1.**Anjiyogenezisi stimüle eden endojen faktörler

---

• Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	• İnterlökin-2 ( L-2)
• Plasental büyüme faktörü (PIGF)	• İnterlökin-8 ( L-8)
• Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	• Östrojen
• Nitrik oksit (NO)	• Follistatin
• Peptid büyüme faktörü	• Proliferin
• Trombositten türeyen büyüme faktörü (PDGF)	• Prostaglandin E1, E2
• Hepatosit büyüme faktörü (HGF) veya Scatter faktör	• Anjiyopoetin-1 ve 2
• Transforming büyüme faktörü , (TGF , - )	• Anjiyogenin
• İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1)	• Anjiyotensin II
• Epidermal büyüme faktörü (EGF)	• Seruloplazma
• Human anjiyojenik faktör	• Fibrin
• Endoteli stimüle eden anjiyojenik faktör (ESAF)	• Plazminojen aktivatörü
• Granulosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF)	• Ürokinaz
• Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)	• Adenozin
• Eritropoetin	• Anjiyotropin
• İnterlökin-1 ( L-1)	• Heparin
	• Laktik asit

---

### 2.1.2.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve Reseptörleri (VEGR)

Büyüme faktörlerinden VEGF ya da diğer adıyla vasküler permeabilite faktörü (VPF) endotel hücreleri üzerinde güçlü bir mitojenik etkisi olan ve anjiyogenezini stimüle eden faktörlerin en başında yer almaktadır (41). VEGF endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve farklılaşmasına sebep olur. Hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ile anjiyogenez önemli ve gereklidir (42).

VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır (Tablo 2). Bunlar sırasıyla, VEGF-A (genellikle VEGF olarak adlandırılır), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü (PIGF), VEGF-E ve VEGF-F'tir (43). Temel olarak anjiyogenez, lenfanjiyogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır (44-46).

**Tablo 2.** VEGF ligandları ve fonksiyonları

<b>Ligand</b>	<b>Fonksiyon</b>
VEGF (VEGF-A)	Anjiogenez, vasküler devamlılık
VEGF-B	Bilinmiyor
VEGF-C	Lenfanjiogenez
VEGF-D	Lenfanjiogenez
VEGF-E (viral faktör)	Anjiogenez
VEGF-F (yılan zehiri)	Endotel proliferasyonu
PIGF	Anjiogenez ve inflamasyon

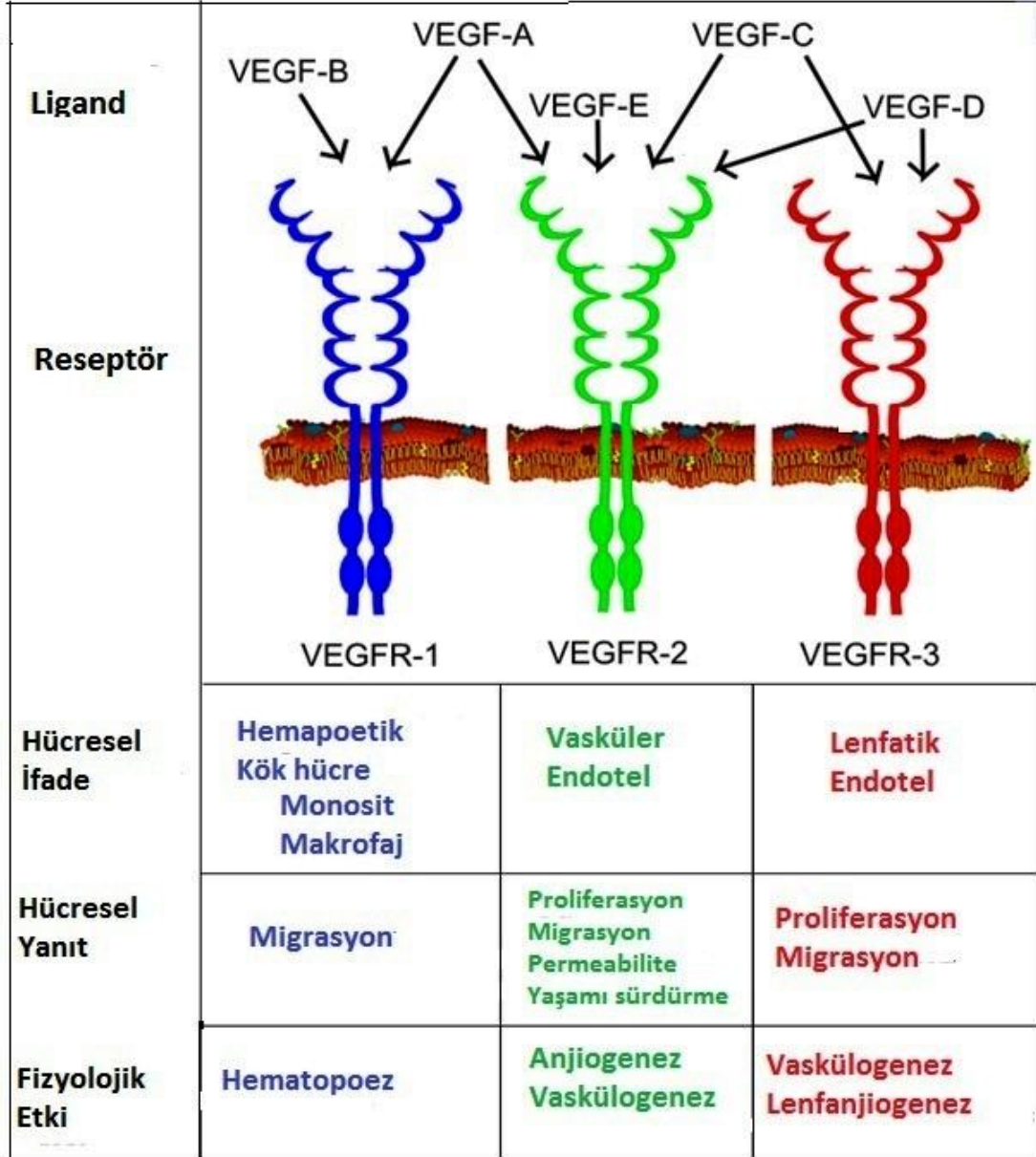
Vasküler endotelial büyüme faktörü, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır (19). İnsan plasentasında VEGF, villus trofoblastlarından ve stromal makrofajlardan (Hofbauer hücreleri) üretilir (29, 30). Yine VEGF yeti kinde akciğer alveolar hücrelerinde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde ve düşük seviyede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde gösterilmiştir (20).

VEGF ile yapılan in vitro çalışmalarında, endotel hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahip olduğu ve endotel hücre komitaksisini sağlayıp plazminojen aktivatörü ve inhibitörü olan birçok proteinin ekspresyonunu tetiklediği bulunmuştur. Tüm çalışmalarında VEGF'nin endotel filizlenmeyi ve anjiyogenezi sağladığı bilinmektedir. VEGF'nin ayrıca glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu arttırdığı ve von Willebrand faktörünün salınımını sağladığı bilinmektedir. VEGF sadece endotel hücreleri, monositleri de etkilemektedir. VEGF'nin tüm bu görevleri yapabilmesi hücrelerdeki reseptörlerin çeşidine ve miktarına bağlıdır (30,31, 43).

VEGFreseptörleri (VEGFR) ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır. VEGF'nin bağlı olduğu 3 farklı tirozin kinaz reseptörü tanımlanmıştır (44):

- VEGFR-1 (fms benzeri tyrosine kinase; flt-1)
- VEGFR-2 (KDR/Flk-1)
- VEGFR-3 (Flt-4)

VEGF hücre dışı ortamda salgılanarak 3 tirozin kinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanır (45, 46). VEGFR-1'in pozitif ve negatif anjiyogenik etkisi vardır (47). VEGFR-1, endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur. VEGFR-2, VEGF-A'nın mitojenik, anjiyogenik ve vasküler geçirgenlik artırıcı etkilerinden sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler (47, 48). VEGFR-3, lenfatik damarlarda anjiyogenik etkiden sorumludur (49) ( ekil 2).



**ekil 2.** Anjiogeneizde rol alan VEGF'lerin reseptörleri ile etkileşimleri sonucu meydana gelen yanıtlar



### **2.1.2.2. Plasental-Like Büyüme Faktörü (PIGF)**

Plasental büyüme faktörü, plasentadan bol miktarda salgılanan VEGF ile aynı fonksiyonel ve biyokimyasal özelliklere sahip anjiyojenik bir faktördür (50). PIGF, VEGF'den farklı olarak vücutta en fazla plasentada bulunmaktadır. PIGF geni 14.kromozom üzerinde bulunur ve yedi ekzon bölgesi içerir (51, 52).

PIGF, villus ve ekstravillus trofoblastlarında sentezlenir ve VEGF'nin tersine sentezi oksijenli ortamda olmaktadır (53). Hamileliğin son trimesterinde PIGF sentezi artarken, VEGF miktarı azalmaktadır. PIGF, VEGF ile heterodimer oluşturularak anjiyojenik aktivite gösterir. PIGF ilk trimesterde az, üçüncü trimesterde ise çok fazla sentezlenir. Bu da ilk trimesterde dallı yapıda, üçüncü trimesterde ise dalsız yapıda anjiyogenezisiz olmasını sağlar. Doğum ile birlikte seviyesi birden düşer (51, 54).

### **2.1.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)**

Fibroblast büyüme faktörü, 22'ye kadar geni bir aileye sahiptir. FGF1, asidik FGF (aFGF) ve FGF2, bazik FGF (bFGF) olarak adlandırılır. Herbiri fibroblast büyüme faktör reseptörüne (FGFR) bağlanarak etkinlik gösterir. FGF mezankimal hücreler için mitojendir. Endotel proliferasyonu ve motiliteyi artırıp neovaskülarizasyonu hızlandırarak anjiyogenezde etkili olur. Ayrıca heparinin etkilerini güçlendirmek, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarmak yoluyla adezyonu kolaylaştırma gibi etkileri vardır (55). FGF tıpkı VEGF gibi endotelial hücreler için mitojenik etkisi olan güçlü bir anjiogenik faktördür (56). Ancak VEGF'den farklı olarak epitelyal hücreler ve fibroblastlar gibi ektoderm ve mezoderm kökenli hücrelerde de proliferasyonu uyarabildiği için mitojenik etkisi özgüldür (57).

Tümör hücrelerinden salgılanan ve parakrin yolla endotelial hücre proliferasyonunu uyaran bFGF yanında, endotelial hücrelerden de bFGF salgılanır ve otokrin etki ile endotel hücre proliferasyonuna neden olur (58). bFGF anjiyogenez uyarımında VEGF ile sinerjistik etki gösterir (27). Kanser gelişimi sırasında tümörden salgılanan bFGF'nin tümör hücrelerinin anjiogenik fenotipe geçişinde de rol oynadığı gösterilmiştir (59).

### 2.1.3. Anjiyogenezin İnhibe Eden Endojen İnhibitörler

Anjiyogenezin inhibe ederek önleyen endostatin gibi birçok endojen inhibitör madde bulunur. Bunlardan bazıları Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3.**Anjiyogenezin inhibe eden endojen faktörler

---

• Endostatin	• Peptidler
• Soluble vasküler endotelial büyüme faktörü (sVEGF)	• Laminin peptidler
• Anjiostatin	• Trombosit faktör-4 (PF-4)
• Vazostatin	• Somatostatin
• Trombospondin-1 (TSP-1)	• Retinoidler
• İnterferon- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$	• Vitamin A
• İnterlökin 1 (IL-1)	• Vitroz sıvılar
• İnterlökin -4 (IL-4)	• AGM-1470
• İnterlökin-12 (IL-12)	

---

#### 2.1.3.1. Endostatin

Kollajen tip XVIII bazal membranlarda, hücre dışı matrikste ve özellikle karaciğerde yoğun olarak bulunur (60). Endostatin anjiyogenezin kuvvetli bir endojen inhibitörüdür (61, 62). Endostatin direkt olarak endotel hücrelerinin büyümesini ve göçünü engeller, apoptozisi tetikler ve VEGF’nin anjiyogenezin uyarıcı etkisini antagonize eder (63). Endotelial hücrelerin proliferasyonunu önleyici direkt etkisi yanında endostatin, VEGF mRNA ekspresyonunu, VEGF sentez ve sekresyonunu azaltarak ya da VEGF’in KDR/Flk-1 reseptörleri ile etkileşim VEGF sinyal iletimini bozarak da anjiyogenezin ve tümör gelişimini önlemektedir (59, 64).

#### 2.1.3.2. Soluble Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü(sVEGF)

Soluble vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF için belirlenen ilk yüksek afiniteli reseptördür. sVEGF, Flt-1 reseptörünün dallanmış halidir. Hücre dışı bağlanma bölgesi içerir, transmembran ve hücre içi bağlanma bölgesi yoktur. Dolayısıyla VEGF ve PlGF’ye bağlanarak ve onların diğer endotel reseptörleriyle etkileşimini önleyerek antagonize eder. sVEGF az miktarda diğer dokular tarafından (monositler ve

endotel hücreleri) yapıldığı halde, gebelik boyunca sVEGF'in esas kaynağı plasentadır. Plasentanın doğumundan sonra atılmasıyla, sVEGF düzeyinin hızla düşmesi bunu ispatlamaktadır (65).

## **2.2. Gebelik ve Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler**

### **2.2.1. Döllenme**

Ovulasyondan sonra ovum fallop tüplerinin genişlemiş ilk bölümü (ampulla) tarafından yakalanır. Ovumun fallop tüpü içinde tutulmasına “yapı kan” kümülüs ooforosun fimbriadaki siliya yapması yardımcı olur. Kasların kasılmaları bir ilerigeri çalkantı yaratmakta olup bu da fallop tüpünün içeriğini çalkalamaya ve ovum ile spermin karşılaşmasını artırarak döllenmeyi kolaylaştırmaya yardımcı olur. Tüp tarafından üretilen GnRH spermin ovumun zona pellüsidasına bağlanmasını artırır. Ovum sadece 12-24 saat hayatta kalır. Spermin ovuma ejakülasyonunu izleyen yaklaşık 48 saat içinde erişmesi zorunludur (66). Ovumun yeterli sayıda spermle karşılaşması tümüyle rastgele bir olay değildir. Ovum tarafından salınan kimyasal çekiciler spermi ovuma doğru çekmekte ve sperm zarındaki almaçlarla etkilemektedir (66).

Sperm ovumun zona pellüsidasına bir kez sıkıca yapıştıktan sonra akrozomal tepkimeye uğrar. Akrozomal tepkime ve zonaya penetrasyon türe özgül zona almaçları tarafından uyarılır. Zonaya çok sayıda sperm önce geçici olarak daha sonra sıkıca bağlanmaktadır. Tek bir başarılı sperm, akrozin adlı proteolitik enzimi salarak bu engeli penetre olur. Zona pellüsidaya ilk spermin penetre olması diğer spermilerin girişine karşı bir blok oluşturur. Yumurtaya girer girmez, spermin baş kısmı iker ve erkek önçekirdeği olur turur. Daha sonra, erkek önçekirdeğindeki 23. kromozom ile diğeri önçekirdeğindeki 23. kromozomu bir araya gelerek, döllenmiş yumurtanın birbirini bütünleyen 46 kromozomunu oluştururlar (66, 67).

Döllenme sonrasında, yumurtanın fallop tüplerinden uterus boşluğuna taşınabilmesi için 3-5 gün daha gereklidir (68). Taşınma olayında en önemli etken, tüpleri döşeyen silyer epitelyum hücrelerinde silyanın daima uterusu doğru hareket etmesidir (69). Ovum, fallop tübündeki transportu süresince, birçok bölünme amaçları geçirir ve yaklaşık 100 hücreden oluşan bir blastosist halinde uterusu girer. Bu süreçte, fallop tüplerinin salgılayıcı hücreleri fazla miktarda salgısalılar. Salgı sıvıları özellikle gelişen blastosistin beslenmesi için gereklidir (70).

Geli mekte olan blastosit uterusu ula tıktan sonra, endometriyuma implante olmadan önce 1-3 gün kadar daha uterus bo lu unda kalır. Böylece implantasyon genellikle ovulasyondan yakla ık 5-7 gün sonra gerçekleşir. mplantasyondan önce blastosist “uterus sütü” adı verilen endometriyum salgısıyla beslenir. mplantasyon blastosistin yüzeyinde geli en trofoblast hücrelerinin faaliyeti sonucu gerçekleşir. Bu hücreler endometriyum yüzeyindeki hücreleri sindirip, sıvıla tıran proteolitik enzimler salgılar. Serbestleyen sıvı ve besinler aynı trofoblast hücreleriyle, aktif olarak blastosistlere taınarak büyümeyi daha çok destekler. mplantasyon gerçekleştikten sonra, trofoblastlar ile birlikte di er kom u hücreler hızla proliferer olarak plasenta ve çe itli gebelik zarlarını olu tururlar (70).

### **2.2.2. Plasenta**

Plasenta, anne ve fetus arasındaki besleyici maddeler ve gaz de i iminin yapıldı ı ba lıca yerdir. Plasenta iki elemanı bulunan, anne ve fetuse ait bir organdır. Koryon kesesinden geli en bir fetal kısım, endometriumdan köken alan bir maternal kısım. Plasenta gebeli in ba langıcından do um sonuna kadar anne ve fetusdaki de i ikliklerden sürekli olarak etkilenir (70, 71).

#### **2.2.2.1. Plasenta Anatomisi**

Gebelik endometriumu olan desidua, implantasyon bölgesinde desidua bazalis, geli mekte olan embriyonun implantasyon bölgesi dı nda kalan ve kaviteye do ru uzanan bölümünde, desidua kapsüllaris ve di er bölgelerde ise desidua parietalis olarak adlandırılır. Desidua hücrelerinin önemi tam olarak anla ılamasada hücrelerin sinsisyotrofoblastların kontrol edilemeyen saldırılarına kar ı anneye ait dokuları korudukları ve hormon yapımıyla ilgili oldukları ileri sürülmektedir (72).

#### **2.2.2.2. Plasentanın Geli imi**

Döllenmeden yakla ık bir hafta sonra implantasyon gerçekleşmi tir. Trofoblastların hızla ço alması ile üç tabaka ekillenir. Sinsityotrofoblast (dı tabaka), sitotrofoblast (iç tabaka) ve ince bir ba dokusu olan mezoblast tabakası. Sinsityotrofoblast hücrelerden embriyonun beslenmesi için glikoz ve protein sentez edilir. Ayrıca hCG hormonu da bu hücre dizisinden salgılanır (73). Mezoblast tabakasından plasentanın destek dokuları ve damar sistemi ekillenir. Sitotrofoblast

desiduaya do ru yayılırlar ve anne ile embriyo arasında ili kiyi sa layan koryonik villi denilen parmak ekinde çıkıntılı olu umları meydana getiriler (72, 73).

Bu olu umlardan ilerde plasenta ekillenecektir. Dördüncü haftanın sonunda bu çıkıntılıların içinde fetüse ait kırmızı kan hücreleri ve plasental kan damarları görülmeye ba lar. Desidua bazalis ile temas eden koryonik villiler a ırı bir geli me gösterir ve Koryon Frondosum adını alırlar ve 14. hafta ile beraber Koryon Frondosum geli mesinden fetal plasenta, desidua bazalisin geli mesinden ise maternal plasenta ortaya çıkar. Her ikiside beraber plasentayı olu tururlar. Ayrıca, sinsityotrofoblast, sitotrofoblast ve mezoblast tabakaları koryon zarını olu tururlar. Koryon zarı ekillenirken, amniyon zarı ve amniyotik kavite de geli meye ba lar (71-73).

Embriyoblast adı verilen hücre grubu hızla ço alarak iki tabakalı embriyonik bir disk olu tururlar. Bu tabakalardan üstte olanı amniyon zarı ve embriyo olarak geli imine devam ederken alt tabaka ise Yolc Sac adı verilen olu umu meydana getirir. Amniyotik kavite geli tikçe, fetal membranlar olan amniyon zarının dı yüzeyi ile koryon zarının iç yüzeyi bitir. Bu iki membran plasentanın fetal yüzüne tutunmuşlardır. Amniyotik mayiyi, içindeki fetüs ile sararlar (71). Embriyonik disk üzerinde ince bir hücre tabakasının ortaya çıkması gastrulasyon adı verilen devreye gelindi ini belirler. Bu i lemin sonunda embriyonun üç katmanı; ektoderm, endoderm, mezoderm olu ur (73).

### **2.2.2.3 Plasentanın Yapısı**

Genelde do umda plasenta 20-22 cm çapında disk ekinde bir yapıdır, 2-2,5 cm kalınlı ında ve yakla ık 500 gr a ırlığındadır. Bununla birlikte plasenta boyutları çok de i kenlik gösterebilir. Amniyon ve koryon membranları ile kaplı yüzüne fetal yüz denir. Ortasında umblikal kord tutunur. Umblikal kordon gelen damarların, membranların altında dallandıkları gözlenir. Parlak ve gri bir görünümü vardır. Kırmızı ve düzensiz yüzüne ise maternal yüz denir. Maternal yüz kotiledon adı verilen 15-20 lobdan olu mu tur (71, 74).

### **2.2.2.4. Plasentanın Fonksiyonu**

İlk kez 1559 yılında Realdus Colombus bu geçici organa “yuvarlak kek” anlamına gelen plasenta adını vermiştir. Plasentanın temel görevi geli mekte olan fetüsün gereksinim duydu u besin maddelerini anneden bebe e aktarmak, fetüsün metabolizma neticesi üretti i atık ürünleri annenin dola ımına aktarmak, anne ile bebek

arasında oksijen ve karbondioksit alı veri ini sa lamak ve hormon salgılamaktır. Bebe in kanı ile annenin kanı birbirine temas etmezler. Bebe in kanı ile annenin kanı arasında pek çok tabaka bulunur (72).

Plasenta karma ık bir yapıdır sadece geçirgen bir zar de ildir. Bazı maddeler plasentadan oldu u gibi geçerken bazıları geçi sırasında metabolize olurlar bazıları ise hiç geçemezler. Öte yandan glikoz ve oksijen gibi bazı maddelerin bir kısmı geçi sırasında plasenta tarafından kullanılır (75).

#### **2.2.2.5. Plasenta Zarı**

Plasenta zarı; anne ve fetüs kanını ayıran, fetüs dı ı dokulardan ibaret birle ik bir zardır. Yirminci haftaya kadar plasenta zarı 4 tabaka içerir:

5. Sinsityotrofoblast
6. Sitotrofoblast
7. Koryon villuslarının ba dokusu
8. Fetüs kapiller damar endoteli

Plasenta zarı; molekül yapısı belirli büyüklükte, belirli konfigürasyonda ve heparin ile bakteri gibi belirli yüklerde oldu u zaman, gerçek bir bariyer gibi hareket eder. Bazı metabolitler, toksinler ve hormonlar anne kanında bulunsalar da, embriyo ya da fetusu etkileyecek konsantrasyonlarda plasenta zarından geçemezler (72,75).

#### **2.2.2.6. Amniyon ve Amniyon Sıvısı**

Amniyon embriyo ve fetusu çevreleyen içi su dolu membranöz amniyon kesesini olu turur. Amniyon, embriyonik diskin kenarına tutundu undan embriyo ile olan ba latisı (gelece in göbek ba ı) embriyonun kıvrılmasından sonra ventral yüzü aracılı ıyla olur (72).

Amniyon sıvısı, fetus büyümesinde ve geli mesinde çok önemli bir rol oynar. Ba langıçta az miktarda amniyon sıvısı amniyon hücreleri tarafından salgılanırken; geli me ilerledikçe desidua pariyetalis'den koriyoamniyon zarına diffüzyon yoluyla anne doku sıvısı tarafından olu turulur. On birinci haftanın ba lamasıyla fetus kendi çıkardı ı idrarı amniyon bo lu una girerek amniyon sıvısına katkıda bulunur. Amniyon sıvının içeri i her 3 saate bir de i ir. Büyük miktardaki su, koriyoamniyon zarı aracılı ıyla anne dokusuna katılır ve uterus kapillerine girer. Fetusun kanı ve sıvı de i imi göbek ba ı aracılı ıyla olur ve plasentanın fetal yüzünde, amniyon koryon

plasma tutundu u yerde gerçekte ir, böylece amniyon sıvısı fetal dolaım ile dengededir. Amniyon sıvısı fetüs tarafından yutulur fetusun solunum ve sindirim sistemi tarafından emilir. Fetüs kanındaki aırı miktardaki su, fetus böbrekleri tarafından atılır ve fetus üriner sistemi aracılı ıyla amniyon kesesine geri dönebilir. Göbek ba ı tarafından asılı tutulan embriyo, sıvısı içinde serbestçe yüzer. Amniyon sıvısı fetusun normal geli iminde kritik i levlere sahiptir (70, 71, 75):

- Embriyo ve fetusun dı tan simetrik bir ekilde büyümesine izin verir
- Enfeksiyonlara kar ı bir bariyer gibi hareket eder
- Normal fetus akci er geli imine izin verir
- Amniyonun embriyo ve fetusa yapı masını önler
- Sıvı elektrolit dengesini sa lar
- Fetusa serbestçe hareket olana ı vererek, ekstremitelerdeki kasların geli imine yardımcı olur

### **2.3. Embriyo Geli iminin Evreleri**

Geli imin 4. haftasından 8. haftasına kadar olan süreç, embriyoner dönemin önemli bir bölümünü olu tursada zigotun yarıklanması (segmentasyon), blastogenezis, sinir ve kardiyovasküler sistemin erken geli mesi gibi kritik olaylar ilk üç haftada gözlenir. Ba lıca iç ve dı yapıların olu tu u ama 4.hafta ile 8. hafta arasındadır. Organogenezis döneminin sonunda bütün ana organ sistemleri geli meye ba lasa bile kardiyovasküler sistem dı nda birçok yapının fonksiyonları minimaldir. Doku ve organlar geli tikçe embriyonun dı görünü üde de i ikli e u rar ve 8. haftada insan görünümünü kazanır (72).

nsan geli imi bir a amaya kadar birbirleri ile ili kili üç evreye ayrılabilir:

- 4) Geli imin birinci evresi büyümedir ve hücre bölünmesi ile hücre ürünlerinin olu masını kapsar.
- 5) Geli imin ikinci evresi morfogenezistir (embriyo eklinin olu ması) ve birçok hücre hareketlerini içerir. Morfogeneziste biririni izleyen çe itli karma ık etkile imler belli bir düzen içinde olu ur. Doku ve organların olu umları sırasındaki hücre hareketleriyle kar ılıklı etkile im gerçekte ir.

- 6) Gelişimin üçüncü evresi farklıdır (fizyolojik yönden olgunlaşma). Farklılaşmanın tamamlanması ile doku ve organlar özelleşmiş hücrelerini gerçekleştireme yeteneğine sahip olurlar.

### 2.3.1. Germ Tabakalarından Gelişen Yapılar

Gastrulasyon sırasında ektoderm, mezoderm, endoderm olmak üzere üç germ tabakası oluşur. Tüm doku ve organlar bu üç tabakadan gelişir. Bu tabakalar, henüz kendine özgü özelliklerini tam olarak kazanamamıştır. Farklı germ tabakalarında bulunan hücreler bölünebilir, göç edebilir, grup oluşturabilir, birleşebilir ya da ayrılabilir. Bu şekilde çeşitli organ sistemleri gelişir. Germ tabakalarından gelişen bazı yapılar şunlardır (72,75):

- Ektoderm; santral sinir sistemi, periferik sinir sistemini, göz, kulak ve burundaki duyu epitelini, epidermis, kıl ve tırnakları, meme bezlerini, hipofiz, deri altı bezlerini ve diş minesini oluşturur.
- Mezoderm; bağ doku, kıkırdak doku ve kemik dokusunu, çizgili ve düz kas dokusunu, kalp, kan ve lenf damarlarını, böbrekler, ovaryumlar ile testisi, genital kanalları, vücut boşluklarını döşeyen seröz zarları, dalağı ve adrenal bezin korteksini oluşturur.
- Endoderm; gastrointestinal sistem ve solunum yolları epitelini, tonsillaların parankimasını, tiroid ve paratiroid bezlerini, timus, karaciğer ve pankreası, mesane ve üretranın büyük bir kısmının epitelini, timpan boşluğu ve girişinin epitelini ile östaki borusunu oluşturur.

### 2.4. Embriyo/Fetüsün Hafta Hafta Büyüme ve Gelişmesi

#### • *Dördüncü hafta*

4. haftada vücut ekinde büyük değişiklikler olmaktadır. Başlangıçta embriyo hemen hemen düzdür ve yüzeyinde 4-12 somit seçilir. 24.günden başlayarak embriyoda, birinci yutak (mandibula) kavis ve ikinci yutak (hiyoid) kavis belirir. Birinci yutak kavisinin büyük bir bölümünde mandibula, ön doğrudan uzantısından ise maksilla oluşur. Bu amaçla embriyo ekli baş ve kuyruk katlanması nedeniyle hafifçe kıvrıktır. Kalp ventralde büyük bir çıkıntı ekinde seçilir ve kan pompalar. Ön beyin, baş bölgesinde oldukça büyük çıkıntı oluşturur ve embriyonun kıvrılması, embriyoya tipik C ekinde kazandırır. Üst ekstremiteler tomurcukları, 26-27. Günlerde vücudun ventrolateral



duvarında küçük ikinlikler ekinde görülmeye ba lar. Bu arada ba ın iki yanında gözün lensini olu turacak ve lens plakları olarak adlandırılan ektodermal kalınlı malar gözlenir. Bu haftada pek çok organ sisteminin, özellikle kardiyovasküler sistemin ilk tasla ı olu mu tur (72, 75,76).

- ***Be inci hafta***

Dördüncü haftaya kıyasla vücut ekindeki de i ikinlikler azdır, ancak ba büyümesi di er bölgelere göre fazladır. Bunun nedeni ba lıca beyin ve yüz taslaklarının hızlı geli mesidir. Yüz kısa zaman sonra kalp çıkıntısına de er. Üst ekstremiteler kürek, alt ekstremiteler ise palet ekline benzemektedir (72, 75).

- ***Altıncı hafta***

Üst ekstremitelerde dirsek ve geni el plakları olu masıyla, bölgesel bir farklıla manın ba ladı ı gözlenir. Alt ekstremitte geli imi, üst ekstremitte geli imine göre daha geç olur. Göz, retinada pigment olu tu u için görülebilir hale gelmi tir. Ba , gövdeye oranla daha büyüktür ve kalp çıkıntısı üzerine e ilmi ekilde durur (75, 76).

- ***Yedinci hafta***

El pla ında parmak taslakları arasında yarıklar olu ur ve artık parmaklar belirgin olarak kaydedilir. Kalp, tüm geli mekte olan organlara kan pompalamaya devam eder. İlk vücut hareketleri de bu haftanın ortasına do ru ba lar (76).

- ***Sekizinci hafta***

Embriyonun dil ve dudaklarının olu umu tamamlanır. Di ve damak yapısı da bu haftanın sonunda olu maya ba lar. Embriyonun iskelet dokusu taslak olarak hazırdır. El ayak parmakları tümüyle olu mu olmakla birlikte henüz perdelerle birbirine bitiktir (75, 76).

- ***Dokuz ve onikinci haftalar arası***

9.haftada yüz geni , gözler genellikle ayırık, kulaklar normal yerlerinden a a ıda, göz kapakları açılmamı tır. 12. haftanın sonunda fetüs iskeletinin özellikle kafatası ve uzun kemiklerin primer kemikle me merkezleri belirir. Göz kapakları bu dönem boyunca kapalıdır. Erkek ve di ilerin di genital organları 9. haftanın sonuna kadar benzer görünür. 10. haftanın ortasına kadar barsak halkaları, göbek kordonunun proksimal sonunda kolayca görülebilir. Fetal dönemin ba langıcında karaci er, eritropoezisin büyük bir kısmını üstlenir. 12.haftanın sonunda fetüs karaci erinin bu

görevi azalır ve dalak devreye girer. drar yapımı 9 ve 12 haftalar arası ba lar ve fetüs idrarı amniotik sıvıya bo alır. Fetüs bu sıvının bir kısmını içtikten sonra reabsorbe eder. Fetal atık materyali plasental membranları geçerek anne kan dola ımına aktarılır (72, 77).

- ***Onüçüncü ve onaltıncı haftalar arası***

Bu dönemde geli me çok hızlıdır. Fetüsün ses telleri olu ur. 13.haftada karaci er safra üretmeye ba lar. nsülün hormonu bu haftadan itibaren üretilmeye ba lanır. Akci erler bu haftalardan itibaren solunum hareketleri yaparak solunum kaslarını çalı tırmaya ba lar. 14. haftada gözler ve kulaklar geli imini sürdürmekte, boyun uzamaktadır. 15. haftada fetüsün kemik ve kas dokusu geli meye ba lar. Cildi bu haftada çok ince effaftır ve cilt yüzeyinde belirgin damar yapıları izlenir. Lanugo adı verilen ipeksi cilt tüyleri de bu haftadan itibaren geli meye ba lar. 16. haftada fetüsün di görünü ü, insanı daha fazla andırır. Çünkü ba ın yanlarında yer alan gözleri yüzdeki normal yerlerine gelir (72, 75, 77).

- ***Onyedinci ve yirminci haftalar***

17. haftada fetüsün cilt altı ya depoları hızla artmaya ba lar. Deri bu sırada vernix caseosa adı verilen ya lı peynir benzeri bir maddeyle kaplanmı tır. Bu fetal ya bezlerinden salgılanan ya ve ölü epitelyum hücreleri karı ımından olu an bir maddedir. Vernix caseosa, narin fetüs derisini a ınmadan, çatlamadan ve amnion sıvısının yapabilece i hasara kar ı korur. Ka lar ve saçlarda 20. haftada görünür. 18. haftada uterus olu ur ve vagina kanalize olmaya ba lar. Bu sürede ovaryumda oogonyum ta ıyan birçok primordiyal follikül olu ur. 20. haftada testisler skrotuma do ru inmeye ba lar fakat hala di i fetüslerdeki ovaryumlar gibi karın arka duvarında asılıdırlar (72, 75, 77).

- ***Yirmibir ve yirmibe inci haftalar***

Bu dönemde fetüste önemli miktarda a ırlık artı ı olur. Özellikle bu dönemin ba larında fetüs derisi genellikle buru uk ve effaftır. 21. haftada hızlı göz hareketleri ba lar ve 22-23.haftada anne karnından kaynaklanan vibroakustik seslere fetüsün göz kırparak yanıt verdi i bildirilmi tir. 24. haftada akci erde alveol duvarındaki tip 2 pneumosit isimli sekretuar epitelyal hücreler, yüzey aktif bir lipid olan ve akci erlerin geli en alveollerinin yetkinli ini sa layan surfaktanı salgılamaya ba larlar. Aynı zamanda 24. haftada tırnaklar olu mu tur (72, 75, 77).

- ***Yirmialtı ve yirmidokuzuncu haftalar***

Bu dönemde akciğerler ve pulmoner damarlar gaz de i imine uygun yeterli geli ime sahiptir. Buna ek olarak merkezi sinir sistemi, ritmik solunum hareketlerini ve vücut sıcaklı mını düzenleyebilecek olgunlu a sahiptir. Gözler 26. haftada açılır. Fetüsün saçları ve lanugo iyi geli mi tir. Fetal dalak, farklı tipteki kan hücrelerinin ve di er olu an kan elemanlarının olgunla ma süreci olan hematopoezisin bu dönemde önemli bir yeri olmu tur. Kemik ili inin eritropoezis için ba lıca yer konumuna geçmesiyle birlikte 28. haftanın sonuna do ru dalaktaki eritropoezis sonlanır. 29. haftada ba ı ıklık sistemi geli meye ba lar (72, 75, 77).

- ***Otuz ve otuzdördüncü haftalar***

Pupillar ı ık refleksi 30. haftada belirlenebilir. Genellikle bu dönemin sonuna do ru deri pembe ve düz olur. 31. haftadan itibaren fetüsün büyüme hızı yava lar. Beyin dokusu i levsel geli imini sürdürmeye devam eder. 33. haftada amniyon sıvı miktarı do uma kadar sabit kalır. Beyin dokusu hızlı bir ekilde büyüdü ü için ba ölçüleri de hızlı bir ekilde büyür. Testisler skrotuma iner (72, 75, 77).

- ***Otuzbe ve otuzsekizinci haftalar***

35 haftalık fetüsler sıkıca kavrar ve ı ı a kar ı kendi kendine uyum gösterebilir. 36. hafta sıralarında ba ve karın çevresi yakla ık olarak e ittir. 37. haftada fetüs hıçkırma, gerilme, irkilme ve parmak emme hareketlerini yapar. Dı ortama hazırlık amacıyla solunum hareketleri hızlanır. 38. haftada fetüsün ba ırsaklarında mekonyum adı verilen ilk dı kı birikmeye ba lar (72,75, 77).

## **2.5. Gebelikte Meydana Gelen Fizyolojik De i iklikler**

### **2.5.1. Kardiyovasküler De i iklikler**

Gebelik ve puerperium sırasında kalbi ve dola ımını içine alan belirgin de i iklikler gözlenir. Kardiyak i levlerde meydana gelen en önemli de i iklikler gebeli in sekizin haftası içinde olu ur (78). Kardiyak output gebeli in ilk be haftası kadar erken bir dönemde artı gösterir ve ba langıçtaki bu artı azalmı sistemik damar direnci ve kalp hızındaki artı ın bir fonksiyonudur. 10 ve 20. Haftalar arasında plazma hacminde fark edilir bir artı olur ve böylece preload artar. Gebelik esnasında ventriküler performans sistemik vasküler dirençte meydana gelen azalma ve pulsatil arteriyel akımda meydana gelen de i ikliklerle belirlenir. Vasküler kapasite, kısmen vasküler kompliyansdaki artı a ba lı olarak artar. Çok sayıda faktör maternal kardiyovasküler bütünlü ün sa lanması esnasında kardiyovasküler sistemin fetusun

fizyolojik ihtiyaçlarını kar ılmasına izin veren hemodinamik fonksiyonlarda meydana gelen de i ikliklere katkıda bulunur (79). Total vücut suyu termde 8,5 lt, plazma volümü 1,2 lt artar, sodyum retansiyonu olur. Kan hacmindeki artı da 34. haftada en yüksek düzeye ula ır. Bu de i iklikler kiloda artı a neden olur. Artan bu kilo sadece sıvı artı ından kaynaklanmaz. Anjiyotensin-2'ye kar ı hassasiyet azalmı tır. Üçüncü trimesterde kalp yukarıya do ru itilir, dinlenmekle birinci kalp sesi sertle ır. Kardiyak debi %30-40 artmı tır. Kan basıncında minimal azalma olur (80).

### **2.5.2. Hematolojik De i iklikler**

Kan hacmi %40-50 artar (79, 80). Ortalama kırmızı hücre hacmi artmı tır. Gebelikte günlük demir gereksinimi 6-7 mg olup, serum demiri azalır, demir ba lama kapasitesi artar (81, 82,83). Beyaz küre artar, do umda 25-40 bine ula ır ve puerperiumda normale döner (84). Fibrinojen ve sedimantasyon artar. Gebelikte koagülasyon artmı tır. Faktör XI ve XIII dı ında tüm faktörlerin düzeyi, trombosit çapı ve hacmi artar (79,85).

Protrombin, faktör V, protein C ve anti-trombin III seviyeleri de i meden kalır (79). Protein S aktivitesi azalır ve artmı protein C direnci vardır. Plazminojen aktivator inhibitor 1 ve 2'deki artı larla yönlendirilen fibrinolitik sistem aktivitesinde de bir azalma vardır (86).

### **2.6. Gebelik Sırasında Meydana Gelen Anjiyogenez**

lk damar olu umlarının ba ında sekonder villusların mezen iminde, mezen im türevli makrofajlar (Hofbauer hücreleri) bulunmaktadır (87). Hücrelerin bu dönemde burada bulunması vaskülogenezi ba latmak için angiogenik büyüme faktörlerini salgıladıklarını kanıtlar. Ayrıca maternal desidua ve maternal makrofajlar da anjiogenik büyüme faktörleri salgılar. Bu faktörlerin trofoblastik ilerleyi i sa ladı ı belirlenmi tir (88).

mmünositokimyasal çalı malarda erken fetal villuslarda fetal endotel öncülleri olan hemanjioblastikhücrelerin bulundu u gösterilmi tir. Bu hücreler birbirlerine desmozomlar ve sıkı ba lantı bölgeleri ile ba lanarak uzun ip benzeri kümeler ve yo un paketler olu tururlar. Endotel hücreleri arasında hücrelerarası vakuollerin birle mesi ile tüp olu umu ba lar. Damar geli iminin bu evresinde bazal lamina materyalinin gözlenmedi i rapor edilmi tir (89, 90). Damarlanan villusların sıralı ekilde meydana getirdi i olu umlar; mezen imal villi, immature intermediate villi, stem villi, mature

intermediate villi ve terminal villi olarak tersiyer villusların alt ünitelerini oluşturur (91, 92).

Embriyonik gelişimin bu evresinden ilk üç aylık dönemin sonuna kadar olan kısımda villus damarlanmasında ağırlı artış gözlenir. Kılcal damarların içerdikleri kırmızı kan hücresi sayısı artar, var olan kılcallarda filizlenme ve dallanan angiogenesis meydana gelir. Basit kılcal damar ağırlı perisit ile çevrelenir. Kılcal damarların etrafında altıncı haftadan itibaren bazal lamina ekillenmeye başlar. Bu mekanizma, mezodermal villusların immature intermediate villuslara dönüşmesi sırasında kılcalların ağırlı benzeri yapılar oluşturması ile sonuçlanır. Gelişen büyük villus, merkezinde bir kaç endotel tüp (erken villus arter ve venleri) barındırır. Bu tüplerin çapları geniştir (>100 µm) ve alfa ve gama düz kas aktinleri, vimentin ve desmin içeren hücrelerle çevrilidirler. Oluşturan bu büyük villuslar merkezi damar birleşmesiyle stem villusları oluştururlar. Oluşturan bu stem villusların etrafı kasılabilen aktinleri içeren hücreler ile çevrelenmiştir (93). Bu deşimlerle villus ağırlı açları oluşturulur ve 10-16 parçalı, dallı yapıdaki stem villusların oluşturulmasıyla olgun plasenta meydana getirilmiştir olur (94).

Gebeliğin 26. haftasından sonra meydana gelen villöz damar gelişimi, gaz deşimi için özelleşen mature intermediate villus tipini oluşturmak üzere dallanan angiogenesisden dallanmayan angiogenesisine dönüşmektedir. Bu oluşturulan villus ağırlı açlarının uç kısmında meydana gelir ve bir veya iki uzun, az dallanmış kapiller ilmek içeren uzun (>1000 µm) ve ince (80-120 µm çapında) bir yapıdadır (95). Bu yapı trofoblast proliferasyonundaki azalma ve endotel proliferasyonundaki artıma ile ortaya çıkar. Villuslarda gelişen bu çıkıntılı ve sarmal yapıdaki damarlar çok ince vaskülosinsityal zar ile kaplıdır. Bu özelleşmiş yapı maternal ve fetal dolaşım arasında gaz deşiminin yapıldığı esas yerdir (52).

Omurgalı embriyosunda gelişen ilk fonksiyonel organ sistemi kardiyovasküler sistemdir. Gelişim boyunca kan damarları iki mekanizma ile oluşturulur; vaskülogenez ve angiogenesis. Embriyonik yaşam boyunca kan damarları ilk olarak vaskülogenezin sonucu olarak ortaya çıkar. Örneğin, bir grup mezodermal hücreden farklılaşan endotel hücrelerinden kılcal damarların oluşturulması gibi. Basit kalp ve basit damar ağırlı bu şekilde oluşturulmaktadır. Angiogenesis terimi ise, daha önceki damarlardan kılcal damarların oluşturulması olayını ifade eder (96).

Hematopoietik ve endotel hücrelerinin ortak öncülü sayılan hemanjiyoblastlardan meydana gelen yolk kesesindeki kan adacıkları, vaskülogenezin

en tipik ve ilk olarak olu tu u yerdir. Kan adacıklarınınperiferindekihücreler, kılcal damarlar, arterler ve venlerin olu turdu u ilkin bir a olu turmak için ba lantılar kurar (95). Plasentada ise vaskülogenez sekonder villuslarda yer alan mezen im içindeki hemanjioblast hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Bu olayda birçok büyüme faktörünün rol aldığı bilinmektedir. En çok bilinen büyüme faktörleri; VEGF, FGF, anjiopietin ve integrinlerdir (97-99).

Anjiogenezin ba langıç fazı bazı anjiogenik sitokinler ve di er fizyolojik araçlar ile gerçekleştirilen damar hücrelerinin aktivasyonu ile ba arılır (88).Anjiogenezin ilerlemesini sa ladıkları bilinen büyüme faktörleri arasında VEGF, bFGF, IL-8 (interlökin-8), anjiogenin, anjiotropin, EGF (epidermal growth factor), TGF- (transforming growth factor alpha), TGF- (transforming growth factor beta), PDCGF (platelet-derived endothelial-cell growth factor), TNF- (tumour necrosis factor alpha), PDGF (platelet-derived growth factor) ve PlGF (placental-like growth factor) vardır.Bu sitokinler ve di er anjiyogenik moleküller birçok kaynaktan salınabilirler. Bu kaynaklar arasında yangı hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve tümör hücreleri vardır (93, 100, 101).Bu sitokinler normalde hareketsiz duran damar endotelini kendilerine özgü hücre yüzey tirozin kinaz reseptörlerine ba lanarak aktive ederler. Bu reseptörlerden bazıları, örne in VEGF reseptörleri olan Flt-1 ve KDR/Flk-1 özellikle endotel hücreleri üzerinde daha fazla ifade olur (52).

Endotele özgü tirozin kinaz reseptörlerinin ligandları ile ba lanması damar endotel hücrelerinin aktivasyonunu ba latır. Sinyal hücre yüzeyinden çekirde e gönderilir ve bu sinyal endotel hücresi içinde enzimleri de içeren birçok molekülün üretilmesini tetikler. Bundan sonra, aktive olmu endotel hücreleri; hücrel proliferasyonda artı , hücre adezyon kuvvet moleküllerinin ifadesinde artı , proteolitik enzim sekresyonunda artı , hücrel göç ve invazyonunda artı gibi bir dizi karakteristik özellik kazanır. Bu kompleks hücrel i lemler anjiogenik a amaların invaziv basamaklarına ve büyümenin ilerlemesine yardım eder. Bu bakımdan hücrel proliferasyonu ve invazyonu ilerleten katerinleri, integrinleri, selektinleri ve immünoglobülin süper gen ailesini içeren birçok sayıda farklı molekül bulunmaktadır (52).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalı maya Alibaba Sa lık Oca ın'aNisan 2011 ve Ekim 2011 tarihleri arasında ba vuran,30 sa lıklıgebe ile gebe olmayan 30 kadın (kontrol grubu) dahil edilmi tir.Çalı maya alınan gönüllü deneklere yapılacak i lemler hakkında bilgilendirmeler yapıp, onayları yazılı olarak alınmı tır. Çalı ma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2011-05/33 no'lu kararla izin alınmı ve ara tırma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmü tür.

Çalı ma grubu sa lıklı gebelerden olu turulmu veara tırmaya öyküsünde kronik kalp hastalı 1, obstrüktif akci er hastalı 1, enflamatuvar barsak hastalı 1, kanser, diabetes mellitus, ilaç kullanma, abortus ve preeklampsi olanlardahil edilmemi tir. Çalı maya katılan deneklerin ya ,vücut a ırlı 1, gebelikte alınan kilo, sigara kullanımı ve kan alındı ındagebelik haftası gibi demografik bilgileri ile vücut kitle indeksi (VK ) ölçümleri yapıp ayrı ayrı kaydedilmi tir.

#### 3.1.Kanların Toplanması:

Çalı ma gruplarındaki (1. Trimester, 2. Trimester ve 3. Trimester grubu) her bir gebeden hertrimester için önceden belirlenen gebelik haftalarında bir defa olmak üzere ante kubital bölgeden brakial arterden 3 ml venöz kan örnekleri alındı:

4. Trimester gebede 12-13. haftalar (n=30)
5. Trimester gebede 26-27. haftalar (n=30)
6. Trimester gebede 34-38. haftalar (n=30)

Kontrol grubu (n=30) olarak, sa lıklı gebe olmayanve menstrual siklusun postovulatr fazındabulunan evli kadınlardan da (benzer ya grubu)aynı miktarda venöz kan örne i alındı.Alınan kan örnekleri 20 dakikalık bir zaman süreci içerisinde 1000 g'de 10 dakika santirifüj edildikten sonra, ayrı tırılan serum epindorf tüpe aktarılıp hasta adına kayıt yapıldı. Toplanan serumlar analiz yapılan kadar -70°C'de saklandı. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

#### 3.2.Serum Parametrelerinin Analizi:

Toplanan serum örneklerinden VEGF düzey analizi insan VEGF ölçüm kiti (Biosource, Invitrogen, California, USA Lot no:100811), endostatin düzeyi insan endostatin ölçüm kiti (Assaybio Tech, No: OK-0328) ve sVEGFR ölçümü insan sVEGFR kiti (Human sFlt-1/VEGF-R1, No. SK00114-01) ile üretici firmanın uygulama

kurallarına uyularak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak CHEMWELL marka cihazı ile ölçüldü. Çalışmalar Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Yrd.Doç.Dr Köksal Deveci kontrolünde yapıldı. VEGF ile sVEGFR değerleri pg/ml ve endostatin değerleri ng/ml cinsinden hesaplandı.

### **3.3. istatistiksel inceleme:**

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows version 18.0 (SPSS Inc; Chicago IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (ort $\pm$ SS) ve ortanca olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup ortanca değerlerinin analizi için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılığın nerden kaynaklandığını tespit etmek ve gruplararası ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Gebe ve kontrol grubu kadınlara ait demografik özellikler ve ölçümler

Çalı maya alınan 30 gebe ve 30 kontrol grubuna ait toplam 60 kiinin demografik özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Kontrol ve çalı ma gruplarına ait demografik özellikler ve ölçümler.

Parametreler	Kontrol grubu (n=30)	Gebe grubu (n=30)
<b>Yaş (ort±SS)</b> (min-maks)	24,43±12,60 (18-36)	38,18±11,67 (23-35)
<b>Boy (cm)</b>	165,70±6,23 (156-180)	164,63±6,12 (155-178)
<b>Vücut Ağırlığı (VA, kg)</b>	60,16±7,17 (49-74)	64,50±11,20 (46-85)
<b>Vücut Kitle İndeksi (VKİ)</b> (VA/Boy <sup>2</sup> )	21,93±2,56 (18,4-26,7)	23,82±3,66 (18,4-38,3)
<b>Sigara Kullanımı</b>	0,00	1,10±0,30 (3)
<b>Gebelikte Alınan Kilo (kg)</b>	-	9,06±1,55 (5-12)
<b>Gebelik Sayısı</b>	-	1,93±0,78 (1-4)

Tabloda verilen parametreler ortalama (ort.) ± standart sapma (SS) ve minimum-maksimum (min-maks) olarak ifade edilmiştir.

Çalı maya katılan kontrol grubundaki kadınların ya ortalaması 24,43±12,60 ve gebe grubunun ya ortalaması 38,18±11,67 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun boy ortalaması 165,70±6,23 ve gebe grubunun boy ortalaması ise 164,63±6,12 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda vücut a ırlı ı ortalaması 60,16±7,17 ve gebe grubunda vücut a ırlı ı ortalaması 64,50±1,20 bulunmuştur. Kontrol grubunun VK ortalaması (21,93±2,56) ile gebe grubu VK ortalaması (23,82±3,66) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Kontrol grubunda sigara kullanımı sıfır, gebe

grubunda ise üç ki idir. Gebelikte alınan kilo ortalaması ise  $9,06 \pm 1,55$  olarak tespit edilmiştir.

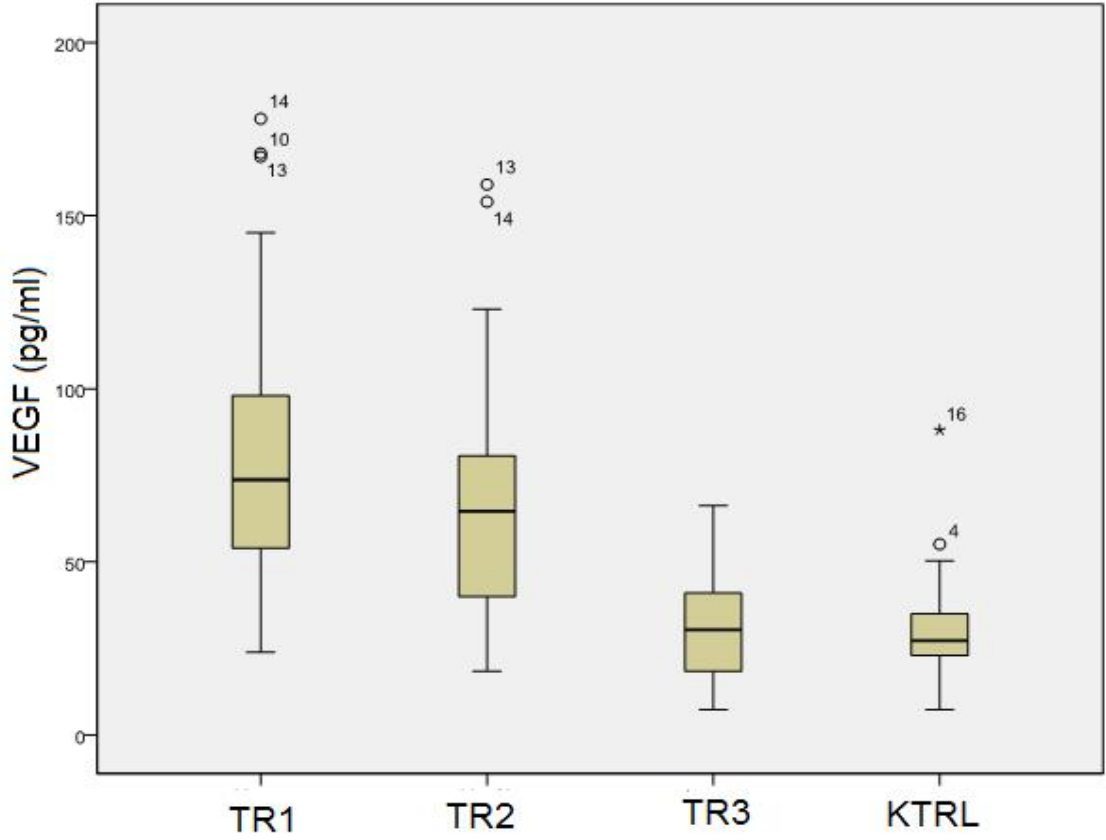
#### 4.2. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF, endostatin ve sVEGF de erleri

Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erlerinin ortalama, ortanca ve min-maks olarak ifadesi Tablo 5’de gösterilmiştir. Buna göre çalı maya katılan gebelerin VEGF de erlerinin (pg/ml) 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 79,00 ve 64,65) kontrol grubuna (27,25) göre kar ıla tırıldı nda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). 3. trimester VEGF ortanca de eri (30,38) kontrol grubuyla (27,25) kar ıla tırıldı nda ise aradaki fark anlamlı olarak tespit edilememiştir ( $p = 0,430$ ; ekil 3).

**Tablo 5.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erleri.

VEGF (pg/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
4. trimester	82,07±41,39 79,00* (23,90-193,00)	0,000
5. trimester	65,56±34,46 64,65* (18,40-187,00)	0,000
6. trimester	31,25±15,86 30,38 (7,30-66,20)	0,430
Kontrol	30,75±15,08 27,25 (7,30-88,109)	0,000

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda \*  $p < 0,01$



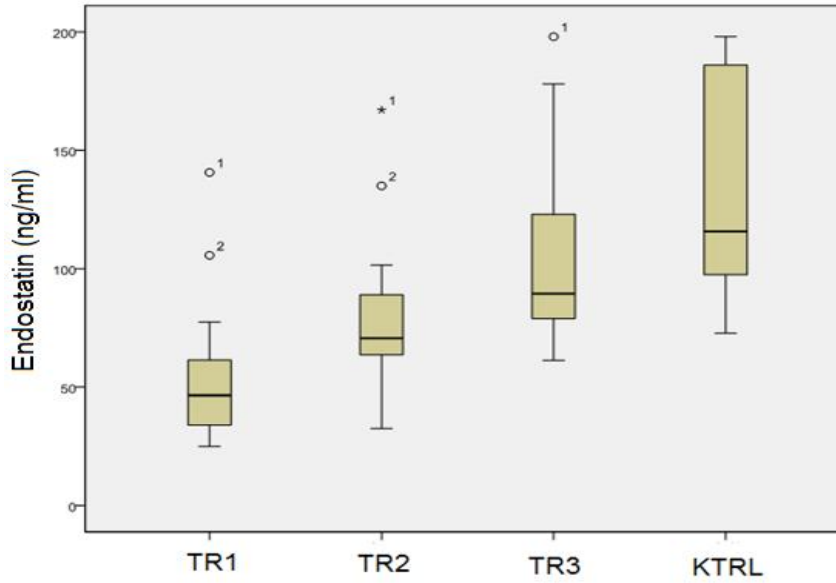
**ekil 3.** VEGF de erlerinin kutu-nokta (box-plot) grafi i. TR1; 1. trimester, TR2; 2. trimester, TR3; 3. trimester ve KTRL; kontrol grubu.

Gebe kadınların endostatin de erlerinin (ng/ml) 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 80,97 ve 92,29) kontrol grubuna (115,68) göre kar ıla tırıldı nda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur (Tablo 6;  $p < 0,01$ ). 3. trimester endostatin ortanca de eri (98,88) kontrol grubuyla kar ıla tırıldı nda ise  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir artı oldu u tespit edilmi tir( ekil 4).

**Tablo 6.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen endostatin de erleri.

Endostatin (ng/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
4. trimester	52,69±25,09 80,97* (25,00-140,65)	0,000
5. trimester	77,48±25,51 92,29* (32,59-167,00)	0,000
6. trimester	102,78±36,17 98,88 (61,27-198,00)	0,020
Kontrol	131,86±42,68 115,68 (72,75-198,00)	0,000

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenmiş \* p<0,01



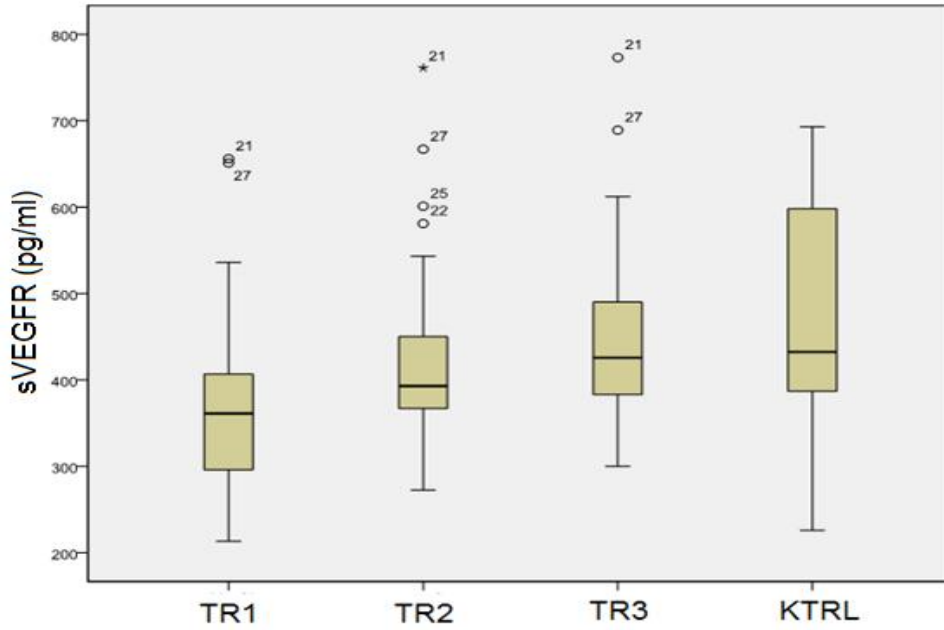
**ekil 4.** Endostatin de erlerinin kutu-nokta grafi i.

Gebe kadınlardaki antianjiyogenik faktör sVEGFR'in (pg/ml) 1. trimester ortanca de eri (390,78) kontrol grubuna (465,28) göre karşılaştırıldı. İndirgenmiş aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01; Tablo 7). 2. ve 3. trimester sVEGFR ortanca de erleri (sırasıyla, 411,76 ve 430,26) kontrol grubuyla (465,28) karşılaştırıldı. İndirgenmiş anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( ekil 5).

**Tablo 7.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen sVEGFR de erleri.

sVEGFR (pg/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
4. trimester	367,22±106,46 390,78* (213,16-656,00)	0,001
5. trimester	425,56±110,08 411,76 (272,37-767,00)	0,197
6. trimester	451,59±103,89 430,26 (300,00-773,00)	0,970
Kontrol	484,83±126,98 465,28 (226,00-693,00)	0,456

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında \* p<0,01



**ekil 5.** sVEGFR de erlerinin kutu-nokta grafi i.

### 4.3. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ntı analizi.

Gebe kadınlarda her üç trimesterde ölçülen toplam VEGF, endostatin ve sVEGF de erleri Tablo 8’de gösterilmi tir. VEGF için ölçülen minimum de er 7,30 ve maksimum de er 193,00 olup ortalama  $52,55 \pm 24,96$ ’dir. Endostatinin minimum de eri 25,00 maksimum de eri 198,00 olup ortalaması  $69,73 \pm 17,04$ ’tür. Son olarak sVEGFR için ölçülen minimum de er 213,16 ve maksimum de er 773,00 olup ortalama  $423,67 \pm 95,07$ ’dir.

**Tablo 8.** Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri.

	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ort±SS</b>
VEGF(pg/ml)	7,30	193,00	$52,55 \pm 24,96$
Endostatin(ng/ml)	25,00	198,00	$79,73 \pm 17,04$
sVEGFR(pg/ml)	213,16	773,00	$423,67 \pm 95,07$

Verilen parametreler ort.  $\pm$  SS ve min-maks olarak ifade edilmi tir

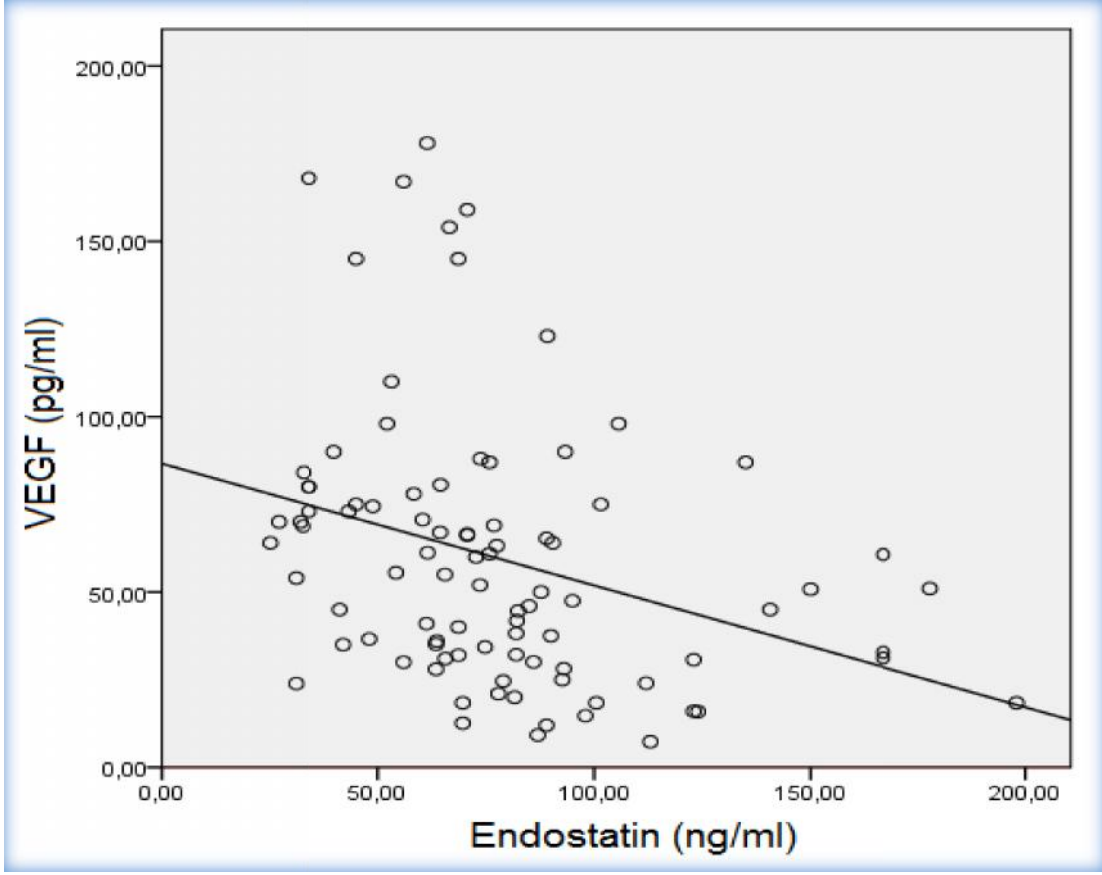
Gebe kadınlarda ölçülen VEGF, endostatin ve sVEGFRde erleri arasındaili kiyi belirlemek için Spearman korelasyonanalizi yapıldı (Tablo 9). Buna göre VEGF ile endostatin de erleri arasında negatif yönlü veistatistiksel olarak anlamlı ili ki saptandı ( $r=-0,409$  ve  $p=0,000$ ). Benzer ekilde, VEGF ve sVEGFR de erleri arasındaki ili ki negatif yönlü ve anlamlı idi ( $r= -0,290$  ve  $p=0,006$ ). Buna kar ın, endostatin ve VEGFRde erleri arasındaki ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $r= 0,170$  ve  $p= 0,109$ ).

**Tablo 9.** Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF,Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ıntı analizi.

<b>Ka ıla tırılan Gruplar</b>	<b>Ba ıntı Katsayısı (r de eri)</b>	<b>p de eri</b>
VEGF - Endostatin	-0,409	0,000*
VEGF - sVEGFR	-0,290	0,006
Endostatin - sVEGFR	0,170	0,109

Nonparametrik Spearman korelasyon analiz testine göre \* $p<0.001$

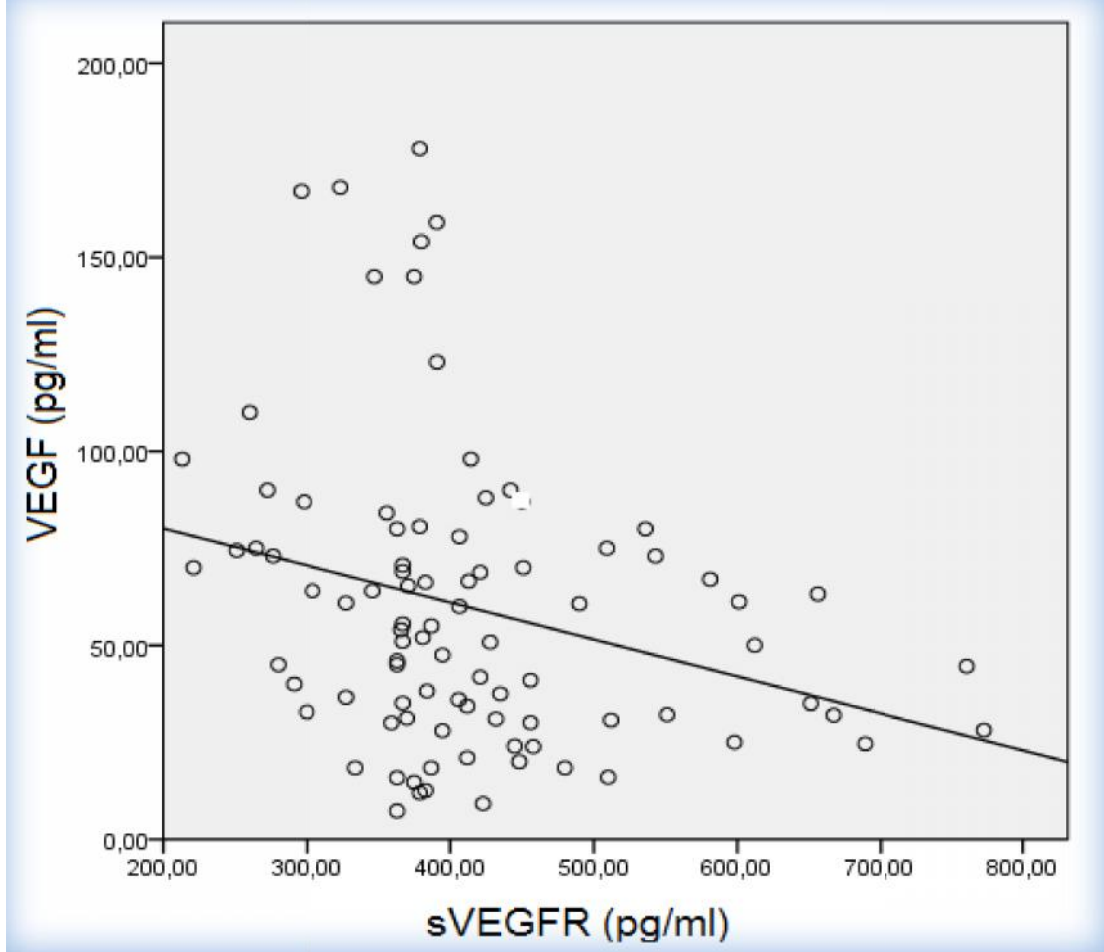
Çalı maya katılan kadınlarda VEGF ve endostatin de erleri kar ıla tırıldı ında aralarında negatif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır ve anlamlı bir farklılık görülmü tür. ( $r = -0.409$ ,  $p < 0,01$ ; ekil 6).



**ekil 6.** VEGF ve endostatin düzeyleri arasında saçılım (scatter plot) grafi i.

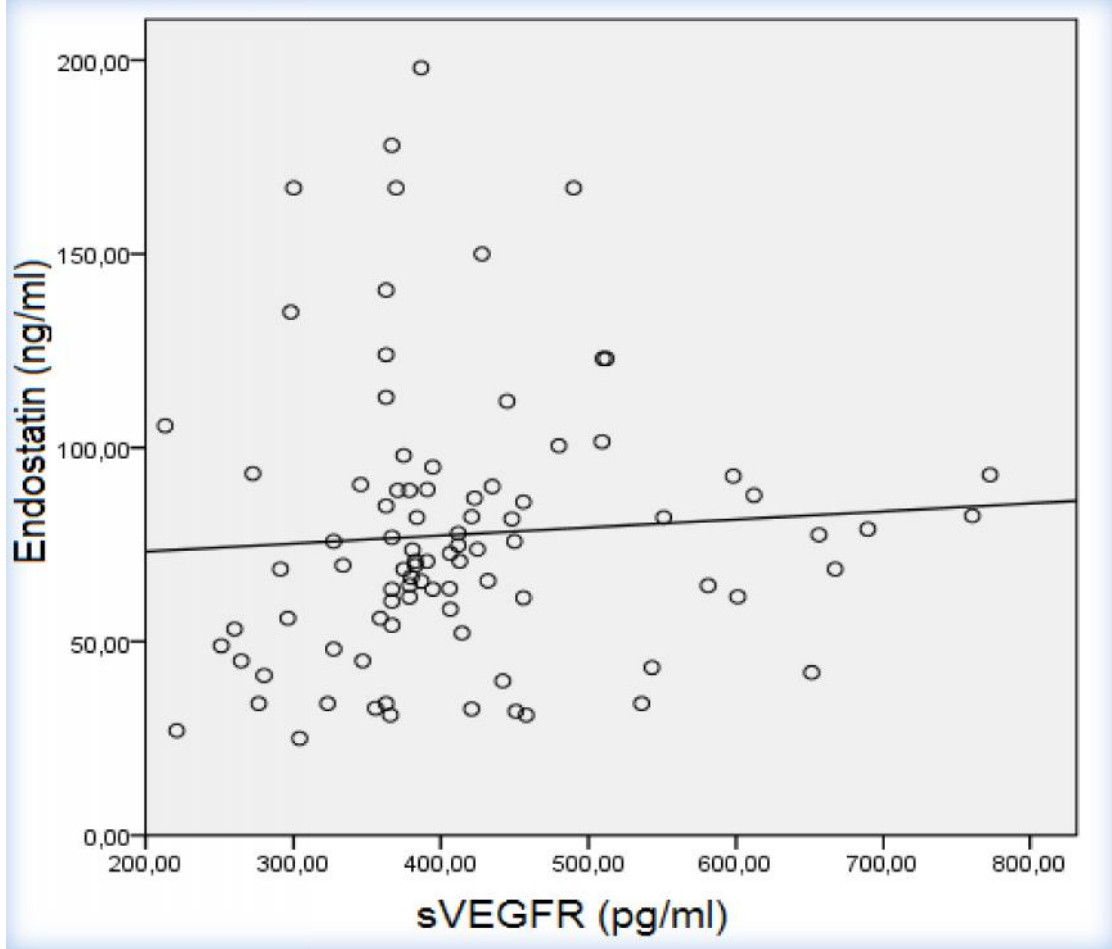


Çalı maya katılan kadınlarda VEGF ve sVEGFR de erleri kar ıla tırıldı ında aralarında negatif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır ve bu negatif ili ki istatistik olarak anlamlı bulunmu tur ( $r = -0.290$ ,  $p < 0,01$ ; ekil 7).



**ekil 7.** VEGF ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.

Çalı maya katılan kadınlarda endostatin ve sVEGF grafi i kar ıla tırıldı ında aralarında pozitif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır, ancak bu pozitif ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır ( $r = 0.170$ ,  $p > 0,05$ ; ekil 8).



**ekil 8.**Endostatin ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.

## 5.TARTI MA

Anjiyogenez, yeni kapiller kan damarlarının olu um sürecidir. Yeti kinlerde endotelial hücrelerin proliferasyon hızı, di er birçok hücre tipine göre çok daha yava tır. Fizyolojik olarak sıkı bir regülasyonaltında ve nadiren gerçekleşen anjiyogenez, yara iyile mesi esnasında ve di i üreme sisteminde meydana gelmektedir (102). Bunların dı nda anjiyogenezin indüksiyonu potansiyel bir tehlike i aretidir. Yenidamar yapımı (anjiogenez, neovaskülarizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyile mesi; embriyogenez, menstrüel siklus vb. durumlarda söz konusudur. Patolojik anjiogenez ise ba ta tümörler olmak üzere kollajen doku hastalıkları (romatoidartrit vb.), retinopatiler ve psöriasis gibi hastalıklarda mevcuttur (103).

Preeklampsi, gebeli in 20. haftasından sonra geli en hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan insan gebeli ine özgü bir sendromdur, maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (104). VEGFve PlGFplasental anjiyogeneziste rol oynayan major moleküllerdendir ve bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri sVEGFR-1tarafından engellenir. Levine ve ark. tarafından yapılan çalı mada preeklamptikhastalarda sVEGFR-1seviyelerinin arttı ı, VEGFve PlGFseviyelerinin ise azaldı ı saptanmı tır (105).Preeklampsili hastalarda dola ımdaki sVEGFR-1ve endoglinseviyelerinin artı ının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu olayda hipoksi, immünolojik ve genetik faktörler rol oynuyor olabilir. Endoglinve sVEGFR-1'in preeklampsideki yükseli i hastalı ın şiddetiyle koreledir ve yükselen bu seviyeler do um sonrasıhızla dü er (106-108). Artan seviyelerin do um sonrasıdü ü ü endoglinve sVEGFR-1'inbüyük oranda plasental kaynaklıoldu unu dü ündürmektedir.

Kan hücrelerinin bazılarında da anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin salınabilece i bildirilmi tir. Bunlardan biri de trombositlerdir. Yapılan bir çalı mada trombositlerde sadece anjiyogenik VEGF de ilaynı zamanda anti-anjiyogenik faktör olan endostatinin de bulundu u gösterilmi tir (109). Ço u kanser hastalarında trombosit sayılarının arttı ı gösterilmi tir (110). Bu yüzden trombositler gerek fizyolojik gerekse patolojik anjiyogenezde rol oynayabilir.

Ara tırmacılar kan damarlarının bazı organlarda fazla bazılarında az oldu unu gözlemlerlerdir. Bu gözlemlerden yola çıkarak Sobin ve Tremer organlardaki kan damarlarının basitçe besin gereksinimleri için olan damar a ları (iskelet, kalp ve düz kaslar, merkezi sinir sistemi ve mesane vb) ve belli bir görev için olan damar a ları

(deri, akci er, karaci er, böbrek, endokrin bezler vb) ekinde bu iki ko ula göre olabilece ini bildirmi lerdir (111). Kapiller sayısını ara tıran ilk çalı malardan birinde incelenen dokularda mm<sup>2</sup>'deki kapiller sayısının böbreklerde en fazla, ya dokusunda en az oldu u gözlenmi tir (112). Tümör ve yara iyile mesi gibi konularda olu an fizyolojik ve patolojik anjiyogenezis hakkında ciddi çalı malara ve tartı malar 1970'li yıllarda, özellikle Folkman ve arkadaş larının çalı malarıyla hız kazanmı tır. Sonraki yıllarda da tümör tarafından salınan ve etrafa difüze olabilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörleri (FGF) gibi birçok faktörün oldu u belirlenmi tir (113). Biz de çalı mamızda anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin seviyelerini sa lıklı gebeve gebe olmayan kontrollerde ara tırdık. Çalı mamızın sonunda gebe olan kadınlarda VEGF seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldi ini, endostatinvesVEGFserum seviyelerinin ise dü tü ünübulduk. Buldu umuz sonuçlar istatistiki olarak anlamlıydıve literatürdeki çalı malarla uyumluydu.

Hunter ve ark. yaptı ı çalı mada 20 preeklamsi ve 25 normotansif gebede serum VEGF düzeyleri de erlendirilmi ve preeklamsili gebelerde yüksek bulmu tur. Ayrıca normotansif gebelerde trimesterlere göre serum VEGF düzeylerine bakılmı ve birinci trimesterde en yüksek üçüncü trimesterde ise en dü ük oldu u saptanmı tır (114). Bizim alı mamızda da benzer sonuçlar bulunmu tur, 1. trimesterde enyüksek 3. trimesterde dü ük bulunmu tur. 28 sa lıklı gebe ve 22 gebe olmayan kadınlarda yapılan bir çalı mada VEGF düzeyi gebe olmayan grupta daha yüksek bulunmu ve gebe kadınlarda 2.trimesterde VEGF düzeyinin3.trimesterde göre daha yüksek oldu u saptanmı tır (115). Çalı mamızda ise gebe kadınlarda VEGF düzeyi yüksek kontrol grubunda ise dü ük bulunmu tur.

Romero ve ark. sa lıklı gebeler üzerinde yaptı ıbir çalı mada sVEGF düzeyi 1.trimesterde en dü ük 3.trimesterde en yüksek bulmu lardır (116). Çalı mamızda trimesterler arasında sVEGF düzeyine bakıldı ında Romero ve ark.çalı masına paralel olarak 1.trimesterde en dü ük 3.trimesterde ise enyüksek bulunmu tur.Muy-Rivera ve ark. yaptı ı çalı mada 131 preeklamsili ve 175 sa lıklı gebeler üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF ve sVEGFR düzeylerine bakmı lar ve VEGF düzeyinin sa lıklı gebelerde, sVEGFR düzeyinin ise preeklamsili gebelerde yüksek oldu unu saptamı lardır (117).çalı mamızda sa lıklı gebe kadınlarda VEGFdüzeyinin kontrol

grubuna göre daha yüksek bulunmu tur. SVEGFR seviyelerinin yüksekli inin preeklampsii patogenezinde rol oynadı ıdu ünülmektedir (118,119).

Wallner ve ark. 20 ektopik gebe grubu ve 10 sa lıklı gebe grubu üzerinde yaptı ı çalı mada serum VEGF seviyesinin ektopik gebe grubunda daha yüksek çıktı ını bulmu lar (120).Wallner ve ark. sa lıklı gebe kadınlar ve intrauterin geli me gerili i olan grup üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin sa lıklı gebe kadınlarda daha yüksek oldu u ortaya çıkmı tır (121).Sa lıklı gebeler üzerinde yapılan di er bir çalı mada VEGF seviyesinin 1.trimesterde en yüksek tespit edilmi tir (122).

Lygnos ve ark. sa lıklı gebe olan ve gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin gebe kadınlarda daha yüksek oldu unu saptamı lar ve sa lıklı gebe kadınlarda trimesterlere göre VEGF seviyesine bakıldı ında ise 1.trimesterde daha yüksek çıktı ı ve giderek azaldı ını bulmu lar (123). Bizim çalı mamızda da sa lıklı gebe kadınlarda VEGF seviyesinin yüksek çıktı ı ve trimesterle göre kar ıla tırılma yapıldı ında da 1.trimesterde en yüksek 3.trimesterde ise en dü ük oldu usaptanmı tır. 39 a ır preeklampsili ve 49 sa lıklı gebe üzerinde yapılan bir çalı mada VEGF seviyesinin sa lıklı gebe kadınlarda daha yüksek ve sVEGFR seviyesinin ise daha dü ük oldu u görülmü tür (124).Yine 2003 yılındaPolliottive ark. 20 a ır preeklampitik ve 60 sa lıklı gebede yaptıkları bir çalı mada preeklampsili hastalarda serum PlGFve VEGFdüzeylerininnormotansif gebelere göre anlamlıderecede dü ük bulmu lardır. Bu çalı manın sonucunda erken ba langıçlı, iddetli preeklampitik hastaları önceden tespit etmedeserum PlGFve VEGFseviyelerinin kombine kullanımının faydalıolabilece i vurgulanmı tır (125).

Normal gebelerde sVEGFR-1 seviyelerinin 25. gebelik haftasına kadar sabit oldu u, daha sonra ise terme kadar artı gösterdi i saptanmı tır. Preeklampsili hastalar üzrinde yapılan bir çalı mada sVEGFR-1ve endoglinseviyeleri 11-13.gebelik haftalarında ve 17-20. gebelik haftalarında ölçülmü , 11-13. gebelik haftalarında kontrollerle anlamlıbir farklılık saptanmazken sVEGFR-1ve endoglininher ikisinin de preeklampitik hastalarda kontrol grubundan farklıolarak 17-20. gebelik haftalarında kanda yükselmeye ba ladı ı saptanmı tır (126).Yine ba ka çalı malarda da sVEGFR düzeylerinin gebeli in ikinci yarısından itibaren yükselmeye ba ladı ı gösterilmi tir (127). Evans ve ark. 60 sa lıklı gebe 60 sa lıklı gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin gebe olan kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek

çıkıtı ı belirtilmi tir (128). Bu çalı maya paralel olarak çalı mamızda da VEGF seviyesinin gebe kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkıtı ı bulunuldu.Sa lıklı gebe, gebe olmayan kadın ve preeklamsili hastalar üzerinde yapılan çalı mada endostatin seviyesinin preeklamsili kadınlarda daha yüksek çıkıtı ı, sa lıklı gebelerde ve gebe olmayanlar kadınlarda ise endostatin seviyesinin birbirine yakın çıkıtı ını bulmu lar (129). Bizim çalı mamızda ise sa lıklı gebe olmayan kadınlarda endostatin seviyesinin daha yüksek çıkıtı ı bulunmu tur.

Romero ve ark. gebe ve gebe olmayan sa lıklı kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada sVEGF düzeyinin trimesterlere göre giderek arttı ı ve gebe olmayan kadınlarda sVEGF düzeyinin daha yüksek çıkıtı ını saptanmı tir (130). Çalı mamızda sVEGF düzeyi1.trimesterde dü ük 3.trimesterdeyüksek bulunmu tur ve kontrol grubunda ise en yüksek çıkmı tir. Erez ve ark. 1.trimesterde ve 2.trimesterde grupları arasında serum sVEGF düzeyine bakmı lar ve 2.rimesterde sVEGF düzeyinin yüksek çıkıtı ını bulmu lar (131).20 sa lıklı gebe olmayan ve 20 sa lıklı gebe olan kadınlar üzerinde yapılan bir çalı mada VEGF düzeyinin gebe olmayan kadınlarda yüksek çıkıtı ı, endostatin düzeyinin de gebe olan kadınlarda yüksek oldu u ortaya çıkmı tir (132). Bizim çalı mamızda ise VEGF düzeyinin gebe kadınlarda yüksek çıkıtı ı, endostatin düzeyinin de kontrol grubunda yüksek çıkıtı ı bulunmu tur. Sa lıklı gebe olan ve gebe olmayan kadınlar üzerinde yapılan bir çalı mada serum VEGF seviyesinin gebe olan kadınlarda daha yüksek oldu usaptanmı tir (133). Çalı mamızda da VEGF seviyesinin gebe kadınlarda yüksek çıkıtı ı bulunmu tur.

## 6. SONUÇ

- Sağlıklı gebe kadınların serum VEGF seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.
- Gebe kadınların serum endostatin seviyesinin ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu.
- Benzer şekilde gebe kadınların serum sVEGF düzeylerinin de kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü.
- Proanjyogenik bir faktör olan VEGF'in serum düzeyleri trimesterler arasında karşılaştırılacak olursa 1.trimesterde daha yüksek çıktı ve 2. ve 3. trimesterlerde giderek azaldı, gebe olmayan kadınlarda ise endüğü düzeyde olduğu tespit edildi.
- Anti-anjyogenik faktörler olan endostatin ve sVEGFR seviyeleri trimesterlere göre karşılaştırılacak olursa 1.trimesterde en düşük ve 2. ve 3. trimesterlerde giderek yükseldi, gebe olmayan kadınlarda ise en yüksek çıktı bulundu.
- Endometriyal anjyogenez gestasyon esnasında daha fazladır ve hamileliğin bağırlı bir şekilde oluşması için gereklidir. Bu çalışma ile gebeliğe verilen maternal cevaplardan olan ve anjyogenezi etkileyen proanjyogenik ve anti-anjyogenik faktörlerin trimesterlere göre karşılaştırılması mümkün olacaktır.
- Bağırlı bir gestasyonda endometrial anjyogenezin etkinliğinin trimesterlere göre değerlendirilmesi mümkün olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

134. Olgar ., Yetgin S. (2003). Anjiogenezis. Çocuk Sa lı ı Hastalıkları Dergisi, 46, 139-147.
135. Folkman J., Klagsbrun M. (1987). Angiogenic factors. Science, 442-7.
136. Liotta LA., Steeg PS., Stetler-Stevenson WG. (1991). Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. Cell, 64,327-36.
137. Goldman E. (1907). The growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system. Lancet,2,1236-40.
138. Folkman J., Shing Y. (1992). Angiogenesis. J Biol Chem, 267,10931-10934.
139. Carmeliet P. (2003). Angiogenesis in health and disease. Nat Med,9,653-660.
140. Issa R., Krupinski J., Bujny T., Kumar S., Kaluza J., Kumar P. (1999). Vascular endothelial growth factor and its reseptor, KDR, in human brain tissue after ischemic stroke. Lab Invest,9, 417-425.
141. Yin G., Liu W., An P., Li P., Ding I., Planelles V. et al.(2002). Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenic and pannus formation in inflammatory arthritis. Mol Ther, 5,547-554.
142. Ferrara N. (2000). VEGF: An update on biological and therapeutic aspects. Curr Opin Biotechnol, 11, 517-24.
143. Hudlicka O. (1984). Growth of vessels–Historical review. Prog Appl Microcirc, 4, 1-8.
144. Hudlicka O. (1984). Development of microcirculation: Capillary growth and adaptation. In: Renkin EM, editor. Handbook of Physiology, section 2, the Cardiovascular system Vol IV, part 1, microcirculation. Baltimore, Bethesta, 4, 165-216.
145. Hudlicka O. Brown M. Egginton S. (1992). Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. Physiol Rev, 72, 369-417.
146. Sobin SS., Tremer HM. (1977). Three-dimentional organization of microvascular beds as related to function. In: Kaley G and Altura BM, editör. Microcirculation. Baltimore, MD: University Park, 1, 43-67.
147. Hyder S. M and StancelG.M. (1999). Regulation of angiogenic growth factors in the female reproductive treat by estrogens and progestind. Mol. Endocrinol, 72, 806-811.



148. Carmeliet P.(2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 6, 389-395.
149. Fayette J., Soria JC.,Armand JP. (2005). Use of angiogenesis inhibitors in tumor treatment. *Eur J Cancer*, 41, 1109-1116.
150. Folkman J.(2003). Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*, 54, 17-28.
151. Lloyd PG., Yang HT., Terjung RL. (2001). Arteriogenesis and angiogenesis in rat ischemic hindlimb: Role of nitric oxide. *Am J Physiol*, 281, 2528-38.
152. Deveci D., Marshall JM., Egginton S. (2001). Relationship between capillary angiogenesis, fiber type, and fiber size in chronic systemic hypoxia. *Am J Physiol*, 281, 241-52.
153. Folkman J. (1995). Angiogenic in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat med*, 1, 27-31.
154. Risau W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386, 671-4.
155. Gustafsson T., Kraus WE. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Frontiers Biosci*, 6, 75-89.
156. Nagashima M., Wauke K., Hirono D., Shigami S., Aono H., Takai M. et al. (2000). Effects of combinations of anti-rheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39, 1255-62.
157. Semenza GL.(2003). Angiogenic in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*, 54, 17-28.
158. Distler O., Neidhant M., Gay RE., Gay S. (2002). The molecular of angiogenesis. *Intern Rev Immune*, 21, 33-49
159. Buschmann I., Schafer W. (1999).Arteriogenesis versus angiogenesis: Two mechanisms of vessel growth. *News Physiol Sci*, 14, 121-5.
160. Asahara T., Bauters C.,Zheng LP., Takeshita S., Bunting S., Ferrara N. et al. (1995). Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation*, 92, 365-71.
161. Cao R., Brakenhielm E., Wahlestedt C., Thyberg J., Cao Y. (2001). Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *PNAS*, 98, 6390-5.

162. Yazır Y. (2009). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 128-136
163. Monocci WT., Merrill MJ., Oldfield EF. (1993). Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. Am J Physiol, 264, 995-1002.
164. Gustafsson T., Kraus WE. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. Frontiers Biosci, 6, 75-89.
165. Zakrzewicz A., Secomb TW., Pries AR. (2002). Angioadaptation: keeping the vascular system in shape. News Physiol Sci, 17, 197-201.
166. Schweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature, 359, 843-5
167. Goodger AM., Rogers PAW. (1995). Blood vessel growth in the endometrium. Microcirc, 2, 329-43.
168. Iruela-Arispe ML., Porter P., Bornstein P., Sage EH. (1996). Thrombospondin-I, an inhibitor of angiogenesis, is regulated by progesterone in the human endometrium. J Clin Invest, 97, 403-12.
169. Klauber N., Rohan RM., Flynn E., D. Amato RJ. (1997). Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. Nat Med, 3, 433-446.
170. Bikfalvi A. (2004). Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. Biochemical Pharmacology, 68, 1017-21.
171. Clark ER., Hirschler WJ., Kirby-Smith HT., Rex RO., Smith JH. (1931). General observations on the ingrowth of new blood vessels into standardized chambers in the rabbit ear, and the subsequent changes in the newly grown vessels over a period of months. Anat Rec, 50, 129-68.
172. Ware JA., Simons M. (1997). Angiogenesis in ischaemic heart disease. Nat Med, 3, 158-64.
173. Scholz D., Cai WJ., Schaper W. (2001). Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. Angiogenesis, 4, 247-57.
174. Ferrara N., Davis-Smyth T. (1997). The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev, 18, 4-25.

175. Shalaby R., Rossant J., Yamaguchi TP., Gertsenstein M., Wu X., Breitman ML. et al. (1995). Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature*, 376, 62.
176. Clauss M. (1998). Functions of the VEGF Receptor-1 (Flt-1) in the Vasculature. *Trends Cardiovasc Med*, 8, 241-57.
177. Byrne AM., Bouchier-Hayes DJ., Harmey JH. (2005). Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med*, 9, 777-794.
178. Ferrara N. (2006). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev*, 25,581-6111
179. Robinson CS., Stringer SE. (2001). The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*, 114, 853-865.
180. Rahimi N. (2006). Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res*, 83, 1005-1016.
181. Kaiser PK. (2006). Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol*, 142, 660-668.
182. Bhisitkul RB. (2006). Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, 90, 1542-1547.
183. Erol N. (2007). Vascüler endotelial büyüme faktörü ve anti- VEGF ajanlar. *Ret –Vit*, 15, 34-40.
184. Sherer DM., Abulafia O. (2001). Angiogenesis during implantation, and Placental and Early Embryonic Development. *Placenta*, 22, 1-13.
185. Çabuk Z., Onur M.,Beksaç S. (2005). Plasenta damarlarının oluşumu. *MN Klinik Bilimler ve Doktor*, 11, 217-224.
186. Charnock- Jones Ds., Burton GJ. (2000). Placental vascular morphogenesis. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 14, 953-68.
187. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G., Kaufmann P. (2000). Development of the placenta villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 92, 35-43.
188. Steiling H., Werner S. (2003). Fibroblast growth factors: Key players in epithelial morphogenesis, repair and cytoprotection. *Curr Opin Biotechnol*, 14, 533-537.

189. Friesel RE., Macigog T. (1995). Molecular mechanisms of angiogenesis: Fibroblast growth factor signal transduction. *FASEB J*, 9, 9191-925.
190. Gospodarowicz D., Neufeld G., Schwigerer L. (1987). Fibroblast growth factor: structure and biological properties. *J Cell Physiol (Suppl)*, 5, 15-26,
191. Schwigerer L., Neufeld G., Friedman J. (1987). Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. *Nature*, 325, 257-259.
192. Kandel J., Bossy-Wetzler E., Radvanyi F. (1999). Neovascularization is associated with a switch to the export of Bfgf in the multistep development of fibrosarcoma. *Cell*, 66, 1095-1104.
193. Saarela J., Rehn M., Oikarinen A., Autio-Harjainen H., Pihlajaniemi T. (1998). The short and long forms of Type XVIII collagen show clear tissue specificities in their expression and location in basement membrane zones in humans. *Am J Pathol*, 153, 611-626.
194. O'Reilly MS., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane WS. et al. (1997). Endostatin: an Endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88, 277-85.
195. Abdollahi A., Hahnfeldt J., Maercker C., Gröne HJ., Debus J., Ansorge W. et al. (2004). Endostatin's antiangiogenic signaling network. *Mol Cell*, 13, 649-63.
196. Encan M., Güneş R., Cevit Ö., Deveci D. (2007). Aspirin kandaki anjiyojenik vasküler endotelial büyüme faktörü ve anti- anjiyojenik endostatin seviyelerine etkisi. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 29, 56-61.
197. Hajitou A., Grignet C., Devy L. (2002). The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *FASEB J*, 16, 1802-1804.
198. Shibuya M. (2001). Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct*, 26, 25-35.
199. Hytten F.E., Leitch I. (1971). *The Physiology of human pregnancy*. Philadelphia Davis.
200. Cooke J. (1988). The early embryo and the formation of body pattern. *American Scientist*, 76-35.
201. O'Rahilly R., Muller F. (1987). *Developmental stages in human embryos*. Washington, Carnegie Institute of Washington.

202. Cunningham F.G., Norman F.G., Kenneth J.L., Gilstrap III L.C., Hauth J.C., Wenstram K.D. (2005). Williams Do um Bilgisi; Nobel Tıp Ktapevi, 21, 167-200.
203. Guyton&Hall. (2006). Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri ( Çeviri: Çavuşo lu, H.Ye en, B.), stanbul, 1028-1029.
204. Carlson B. M. (2004). Human Embryology and Developmental Biology. 3. Baskı, Elsevier Mosby
205. Moore K., Persaud T. (2002). Klinik Yönleri ile nsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri ( Çeviri: Yıldırım, M., Okar, ., Dalçık, H.), stanbul, 131s.
206. Battistelli M., Burattini S., Pomini F., Scavo M., Caruso A., Falcieri E. (2004). Ultrastructural Study on Human Placenta From ntrauterin Growth Reterdation Cases. Microscopy Research and Technique 65, 150-158
207. Corrêa R.R.M., Gilio D.B., Cavellani C.L., Paschoini M.C., Oliveria F.A., Peres L.C. et al. (2008). Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of Hypertensive Syndromes in Pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics, 277,201-206
208. irinA. (2002). Kadın Sa lı ı, Bedray Basın Yayıncılık, stanbul, 585s.
209. Nishimura H., Takano K., Tanimura T., Yasuda M. (1974). Normal ve Abnormal Development of Human Embryos. Observation of 90 specimens at Carnegie stages 7 to 13. Teratology, 10,1.
210. Ta kın L. (1997). Do um ve Kadın Sa lı ı Hem ireli i, Geni letilmi 2. Baskı, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara.
211. McLaughlinM.K.,Robert J.M., Changes H., Lindhemier M.L., Roberts J.M., Cunningham F.G. (2002). Hypertensive Diseases in Pregnancy. Appleton&Lange,69, 52-56.
212. Cunningham F.G., Norman F.G., Kenneth J.L., Gilstrap III L.C., Hauth J.C.,Wenstram K.D. (2005). Williams Do um Bilgisi; Nobel Tıp Kitapevi; 21.baskı, 167,200.
213. Crapo R. (1996). Normal Cardiopulmonary Physiology during Pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 39, 3-16.
214. Aydo an S. Endokrin Sistem Fizyolojisi, 1,110.
215. Kennedy R.L., Darne J. (1991). The of Hcg in Regulation of the Thyroid Gland in Normal and Abnormal Pregnancy. Obstet Gynecol, 78, 298.

216. Pritchard J.A., Mason R.A. (1964). Iron Stores of Normal Adults and Their Replenishment With Oral Iron Therapy,4, 190-897.
217. Ozanne P., Linderkamp O., Miller F.C., Meiselman H.J. (1983). Erythrocyte Aggregation during Normal Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 147-576.
218. Taylor D.J. ,Phillips P., Lind T. ( 1981). Puerperal Haematological Indices. *Br J Obstet Gynaecol*, 88-601.
219. Faught W., Garner P., Jones G., Ivey B. (1995). Changes in Protein C and Protein S Levels in Normal Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*,8, 147-172.
220. Tetikkurt C. (2000). Gebelikte Solunum Fizyolojisi. *Cerrahpa a Tıp Dergisi*, 31,118-122.
221. Chesley L.C. (1963). Renal Funtion During Pregnancy. *Modern Trends in Human Reproductive Physiology*, London, 2, 45.
222. Van Gelen J.M., Lemmens W.A.J.G., Eskes T., MartinK.A.B.(1982). The Urethral Pressure Profile in Pregnancy and After Delivery in Healthy Nulliparous Women. *Am J Obstet Gynecol*, 32, 144-636.
223. Buyru F. Uterus Gebelik için Olu an De i imler, Hormonal Uyarılara Yanıt.
224. Özdemir M., Özdemir S. (2006). Gebelikte Görülen Fizyolojik Deri De i iklikleri; *Dermatoz*, 5,22-25.
225. Hytten F.E. (1995). *Lactation in the Clinical Physiology of the Puerperium*. London, 5, 59.
226. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. (2000). Regulation of Placental Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Placenta Growth Factor (PlGF) and Soluable Flt-1 by Oxygen-A Review. *Placenta Trophoblast Research*, 21,16-24.
227. Bussolino F., Albini A., Camussi G., Presta M., Viglietto G., Ziche M.et al.(1996). Role of Soluable Mediators in Angiogenesis. *European Journal of Cancer*, 32, 2401-12.
228. Ribatti D.,Vacca A., Nico B., Roncali L., Dammacco F. (2001). Postnatal vasculogenesis. *Mechanisms of Development*, 100, 157-63.
229. Isner JM. and Asahara T. (1999). Angiogenesis and vasculogenesis as therapathic strategies for postnatal neovascularization. *J Clin Invest*, 103, 1231-1236.

230. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G., Kaufmann P. (2000). Development of the placenta villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 92, 35-43.
231. A an E., Kaymaz F.F., Çakar N., Da deviren A., Beksaç M.S. (1999). Vasculogenesis in early human placental villi: an ultrastructural study. *Annals of Anatomy*, 181, 549-54.
232. Liekens S., De Clercq E., Neyts J. (2001). Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*, 61, 253-70.
233. Ellis LM., Fidler I.J. (1996). Angiogenesis and Metastasis. *European Journal of Cancer*, 32, 2451-60.
234. Ferrara N. (1996). Vascular Endothelial Growth Factor. *European Journal of Cancer*, 32, 2413-22.
235. Hanahan D. and Weinberg R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
236. Folkman J., Klagsbrun M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, 235, 442-7.
237. Miller DA. (2002). Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF. *Management of common problems in obstetrics and gynecology*. Blackwell Publishing, 112-119.
238. Levine RJ., Maynard SE., Qian C., Lim KH., England LJ., Yu KF., et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 350, 672-683.
239. Staff AC., Braekke K., Johnsen GM., Karumanchi SA., Harsem NK. (2007). Circulating concentrations of soluble endoglin (cd 105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 176.
240. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim YM. et al. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 12, 642-649.
241. Salahuddin S., Lee Y., Vadnais M., Sachs BP., Karumanchi SA., Lim KH. (2007). Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 28.
242. Ma L., Eliot SN., Cirino G., Buret A., Ignarro LJ., Wallace JL. (2001). Platelets modulate gastric ulcer healing: Role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 6470-5.

243. Sun NC., McAfee WM., Hum GJ., Weiner JM. (1979). Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred and eight patients. *Am J Clin Pathol*, 71, 10-6.
244. Sobin SS., Tremer HM. (1977). Three-dimensional organization of microvascular beds as related to function. In: Kaley G and Altura BM, University Park, 1, 43-67.
245. Kety SS. (1951). The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*, 3, 1-41.
246. Maciag T., Mehlman T., Friesel R., Schreiber AM. (1984). Heparin binds endothelial cell growth factor, the principal cell mitogen in bovine brain. *Science*, 225, 932-5.
247. Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C., McCracken G., Wilson D., and McClure N. (2000). Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Preeclamptic and Normotensive Pregnancy. *Hypertension*, 36, 965-969.
248. Bikov A., Bohacs A., Eszes N., Weiszhar Z., Ivancso I., Muller V. et al (2012). Circulating and exhaled vascular endothelial growth factor in asthmatic pregnancy. *Biomarkers*, 17, 648–654.
249. Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O., Tarca A., Kusanovic J.P., Mittal P. et al. (2010). An Imbalance between Angiogenic and Anti-angiogenic Factors precedes Fetal Death in a subset of patients: Results of a Longitudinal Study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23, 1384–1399.
250. Muy-Rivera M., Vadachkoria S., Woelk G.B., Quik C., Mahomed K., Williams M.A. (2005). Maternal Plasma VEGF, sVEGF-R1, and PlGF Concentrations in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Zimbabwean Women. *Physiol. Res*, 54, 611-622.
251. Gilbert J.S., Nijland M.J., Knoblich P. (2008). Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6, 1367-1377.
252. Maynard S.E., Min J.Y., Merckan J., Lim KH., Li J., Mondal S. et al. (2003). Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1(sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 111, 649-658.



253. Daniel Y., Geva E., Lerner-Geva L., Eshed-Englender T., Gamzu R., Joseph B. (1999). Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with ectopic pregnancy: is this a novel marker. *Fertil Steril*, 72, 1013-1016.
254. Wallner W., Sengenberger R., Strick R., Strissel P.L., Meurer B., Beckmann M.W. et al.(2007). Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clinical Science*, 112, 51–57.
255. Wheeler T., Evans P.W., Anthony F.W., Godfrey K.M., Howe D.T. and Osmond C. (1999). Relationship between maternal serum vascular endothelial growth factor concentration in early pregnancy and fetal and placental growth. *Human Reproduction*vol, 14, 1619–1623.
256. Lygnos M.C., Pappa K.I., Papadaki H.A., Relakis C.E., Koumantakis E., Anagnostou N.P. et al. (2006). Changes in Maternal Plasma Levels of VEGF, bFGF, TGF- $\beta$ 1, ET-1 and sK1 During Uncomplicated Pregnancy, Hypertensive Pregnancy and Gestational Diabetes. *In vivo*, 20, 157-164.
257. Yüksel, G. (2009). A ır Preeklampside Vegf, Plgf, Ang-1, Svegfr-1, Endoglin Ve Ang-2 Seviyeleri, Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Do ım Anabilim Dalı, Denizli, 27-29.
258. Polliotti BM., Fry AG., Saller DN. (2003). Second trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 101, 1266-1274.
259. Rana S., Karumanchi SA., Levine RJ., Venkatesha S., Rauh- Hain JA., Tamez H. et al. (2007). Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*, 14, 137-142.
260. Powers RW., Roberts JM., Cooper KM., Gallaher MJ., Frank MP., Harger GF. et al.(2005). Maternal serum soluble fms like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 10, 185-191.
261. Evans P., Wheeler T., Anthony F., Osmond C. (1999). Maternal serum vascular endothelial growth factor during early pregnancy. *Clin Sci*, 92, 567-71.
262. Hirtenlehner K., Pollheimer J., Lichtenberger C., Wolschek M.F., Zeisler H., Husslein P. et al (2003). Elevated Serum Concentrations of the Angiogenesis

- Inhibitor Endostatin in Preeclamptic Women. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 9, 412-417.
263. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H. et al. (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF 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*, 21, 9–23.
264. Erez O., Romero R., Espinoza J., Fu W., Todem D., Kusanovic J.P. et al. (2008). The Change In Concentrations Of Angiogenic And Anti-Angiogenic Factors In Maternal Plasma Between The First And Second Trimesters In Risk Assessment For The Subsequent Development Of Preeclampsia And Sga. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 21, 279–287.
265. Mahmoud R.K.L. and Raouf M.A. (2006). Serum endostatin and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 12, 179-185.
266. Muttukrishna S., Swer M., Suri S., Jean A., Calleja-Agius J., Ludlow H. et al (2011). Soluble Flt-1 and PlGF: New Markers of Early Pregnancy Loss. *Plos ONE*. 6, 2-5.

## 8. ÖZGEÇM

### Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Arzuhan ÇET NDA
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 12/06/1986
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bölümü, Sivas
E-posta Adresi	<a href="mailto:arzu_hanc@hotmail.com">arzu_hanc@hotmail.com</a>

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Lisesi, 2002
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2008
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2013

### Tecrübesi

Kızılay Tıp Merkezi	Hemşire 2008-2009
Cumhuriyet Üniversitesi	Hemşire 2009
Öğrenci İhtisas Hramcızade İsmail Hakkı Toprak Huzurevi	Hemşire 2010-2011
Alibaba ASM	Hemşire 2011- .....

## 9. EKLER

### Ek 1: Bilgilendirilmi Olur Formu



#### C.Ü.TIP FAKÜLTESİ

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU KONTROL LİSTESİ

	Var	Yok	Eksik
<b>Araştırmayla ilgili bilgiler:</b>			
- Gönüllünün katıldığı çalışmanın bir araştırma olduğu	İ	İ	İ
- Araştırmanın amacı	İ	İ	İ
- Araştırmadaki tedaviler	İ	İ	İ
- Araştırma sırasında uygulanacak olan ve invaziv işlemleri de içeren yöntemler	İ	İ	İ
- Araştırmanın deneysel kısımları	İ	İ	İ
- Araştırma hakkında ek bilgi alınabilecek kişiler	İ	İ	İ
<b>Gönüllü ile ilgili bilgiler:</b>			
- Gönüllünün sorumlulukları	İ	İ	İ
- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler ve rahatsızlıklar	İ	İ	İ
- Gönüllü için beklenen yararlar	İ	İ	İ
- Uygulanabilecek alternatif işlemlerin de bulunduğu, bunların olası yararları ve riskleri, ancak şimdilik uygulanmayacağı	İ	İ	İ
- Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bunun nasıl tazmin edileceği (Bakanlık'tan izin alınması zorunlu araştırmalar için), tedavinin nasıl yapılacağı	İ	İ	İ
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle, öngörülüyorsa,			

yapılacak ödeme ve/veya karşılanacak masraflar	ı	ı	ı
- Gönüllünün araştırmada yer almasının isteğine bağlı olduğu, herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilme hakkına sahip olduğu	ı	ı	ı
- Gönüllü tıbbi ve kimlik bilgilerinin gizli olduğu	ı	ı	ı
- Araştırma sırasında gönüllüyü ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğuunda, bunun gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirileceği	ı	ı	ı
- Araştırmaya bağlı bir zarar olduğuunda başvurulacak kişiler	ı	ı	ı
- Gönüllünün isteği dışında araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılabileceği ve bu durumların neler olduğu	ı	ı	ı
- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre	ı	ı	ı
- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı	ı	ı	ı

**Çalışmaya katılma onayı:**

- Gönüllünün metni okuduğunu, kendisine yazılı ve sözlü açıklama yapıldığını, araştırmaya kendi isteği ile hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katıldığını gösteren beyan	ı	ı	ı
- Gönüllünün veya yasal temsilcisinin adı-soyadı, imzası, adresi	ı	ı	ı
- Açıklamaları yapan araştırıcının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	ı	ı	ı
- Olur alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	ı	ı	ı

Yürütücülüğün “Normal bir gebelikte trimesterlere göre anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin seviyeleri” başlıklı araştırmaya ait Bilgilendirilmiş Olur Formu’nu, yukarıda bulunan, bir bilgilendirilmiş olur formunda olması gerekli asgari bilgiler doğrultusunda hazırladım.

**Araştırma Yürütücüsü**

**İmza**

**Tarih**

## Ek 2: Etik Kurul Raporu

Karar No: 2011-05/34

Yrd.Doç.Dr.Ercan ÖZDEMİR'in yürütücüsü olduğu yüksek lisans öğrencisi Arzuhan ÇETİNDAG'ın "Normal Bir Gebelikte Trimesterlere Göre Anjiyojenik ve Antianjiyojenik Faktörlerin Seviyeleri" konulu Yüksek Lisans Tez Çalışmasının Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca uygun olduğuna;

Önvanı/Adı Soyadı	Etik Kurul	Uzmanlık Dalı	İmzası
Prof.Dr.Ece KAPTANOĞLU	Başkan	Fiziksel Tıp ve Reh.	
Yrd.Doç.Dr.Gülşay YILDIRIM	Başkan Yrd.	Tıp Tarihi ve Etiği	
Yrd.Doç.Dr.Köksal DEVECİ	Raportör	Tıbbi Biyokimya	
Prof.Dr.Dilara İÇAĞASIOĞLU	Üye	Çocuk Sağ.ve Hast.	
Prof.Dr.M.Kemal YILDIRIM	Üye	Farmakoloji	
Prof.Dr.Ayhan KOYUNCU	Üye	Genel Cerrahi	
Prof.Dr.Esin YILDIZ	Üye	Tıbbi Patoloji	
Prof.Dr.Cemal AĞIRMAN	Sivil Üye	Tem.İslm.Bil.Bölümü	
Doç.Dr.M.Birhan YILMAZ	Üye	Kardiyoloji	
Doç.Dr.Kenan KAYGUSUZ	Üye	Anesteziyoloji ve Rean.	
Doç.Dr.Sadettin KILIÇKAP	Üye	Tıbbi Onkoloji	
Doç.Dr.Hülya TOKER	Üye	Periodontoloji	
Doç.Dr.Havva TEL	Üye	Ruh Sağ.ve Hst Hmş.	
Yrd.Doç.Dr.Ziyet ÇINAR	Üye	Biyoistatistik	
Pınar İNAN	Üye	Hukuk Müşaviri	



T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYONU BAŞKANLIĞI  
PROJE SONUÇ RAPORU

**GEBE KADINLARDA TRİMESTERLERE GÖRE SERUM  
ANJİOGENİK VE ANTI-ANJİOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

Arzuhan ÇETİNDİR

Bu Proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
Tarafından T-495 Numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi Olarak  
Desteklenmiştir

SİVİS 2013



T.C  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBE KADINLARDA TRİESTERLERE GÖRE SERUM  
ANJİOGENİK VE ANJİOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

Arzuhan ÇETİNDİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN ÖZRETİM ÜYESİ  
Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

OCAK-2013

SİVAS



## ONAY SAYFASI

Bu çalı ma Cumhuriyet Üniversitesi Fen/Sa lık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmı ve jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmi tir.

mza

Ba kan: Doç.Dr. Sefa GÜLTÜRK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEM R

Üye : Yrd. Doç.Dr. Vedat SABANCIO ULLARI

## ONAY

Bu tez çalı ması, 09.07.2009 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmi tir.

---

Prof. Dr. Ömer POYRAZ

Sa lık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Fen/Sa lık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

Bu alı ma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Ba kalı 1 tarafından desteklenmektedir (CÜBAP Proje No: T-495).

## TE EKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, büyük bir sabır ve ilgiyle benden hiçbir emeğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr.Ercan ÖZDEMİR'e yüksek lisansım süresince bana gerekli bilgi ve becerileri veren değerli hocalarım sayın, Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK, Doç. Dr. Aytekin DEMİRKAZIK ve bölümümüz asistanı Dr. A. Kemal FİLİZ'e,değerli yüksek lisans arkadaşlarım Sebahattin Karabulut, Semra AYDOĞAN, Ziya ÇAKIR, Süheyla UĞUR, Selim BENEK'e ve bütün hayatım boyunca bana sonuna kadar destek ve her daim yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Arzuhan ÇETİNDİR

# GEBE KADINLARDA TRİMESTERLERE GÖRE SERUM ANJİYOGENİK VE ANTI-ANJİYOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ

Arzuhan ÇETİNDİR  
Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2013  
Danışman: Yrd.Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR

## ÖZET

Bu çalışmada, sağlıklı gebelerden anjiyogenik (vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF), anti-anjiyogenik (endostatin, soluble VEGFR-1, sVEGFR-1) faktörlerin serum seviyelerini trimesterlerine göre karşılaştırarak gebelik sürecinde nasıl etkilendiği araştırılmaya amaçladık.

Çalışmaya 30 sağlıklı gebeye (çalışma grubu) ile gebeye olmayan 30 kadın (kontrol) dahil edildi. Çalışma gruplarındaki (1. trimester, 2. trimester ve 3. trimester grubu) her bir gebeden her trimester için önceden belirlenen gebelik haftalarında bir defa olmak üzere 3 ml venöz kan örnekleri alındı. VEGF, endostatin, sVEGFR düzeylerine serumda bakıldı.

VEGF değerlerinin 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 79,00pg/ml ve 64,65pg/ml) kontrol grubuna (27,25pg/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ). 3. trimester VEGF ortanca değeri (30,38pg/ml) kontrol grubuyla (27,25pg/ml) karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı olarak tespit edilemedi ( $p = 0,430$ ). Gebeliğin endostatin değerlerinin 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 80,97ng/ml ve 92,29ng/ml) kontrol grubuna (115,68ng/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ). 3. trimester endostatin ortanca değeri (98,88ng/ml) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi. Gebeliğin antianjiyogenik faktör sVEGFR'in 1. trimester ortanca değeri (390,78pg/ml) kontrol grubuna (465,28pg/ml) göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ).

Hamileliğin belirli bir şekilde oluşması için anjiyogenik faktörlerin daha yüksek olması gerektiğini sonucuna vardık ve belirli bir gestasyonda endometrial anjiyogenezin etkinliğinin trimesterlere göre değerlendirilmesi mümkün olabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** VEGF, Endostatin, Soluble VEGFR-1, Anjiyogenez, Anjiyogenik faktörler

# IN PREGNANT WOMEN, ACCORDING TO TRIMESTER, THE FACTOR OF SERUM ANGIOGENIC AND ANTI-ANGIOGENIC LEVELS

Arzuhan ÇETİNDİR  
Health Sciences Institute of Cumhuriyet University  
Department of Physiology, Master Thesis, January 2013  
Supervisor: Asistant Prof. Dr. Ercan ÖZDEMİR

## ABSTRACT

In this research, we aimed to search how to be influenced the serum degrees of the angiogenic (vascular endothelial growth factor, VEGF), and anti-angiogenic (endostatin, soluble VEGFR-1, sVEGFR-1) factors in the healthy pregnant by comparing to their trimesters in the pregnancy period.

Thirty healthy pregnant (workgroup), and thirty women who are not pregnant (control), are incorporated to these research. 3 ml venous blood samples are taken from each of the pregnant in the workgroups for every trimester in the determined pregnancy weeks for one time. The levels of VEGF, endostatin, and sVEGFR are observed in serum.

When the hydrangeas of 1st trimester and 2nd trimester (respectively, 79,00 pg/ml and 64,65 pg/ml) are compared to the control group (27,25 pg/ml), difference between them is found comprehensible statistically ( $p < 0,01$ ). But, when the degree of hydrangea of 3rd trimester VEGF (30,38 pg/ml) is compared with the control group (27,25 pg/ml), difference between them is not determined comprehensively ( $p = 0,430$ ). When 1st trimester and 2nd trimester of the pregnant women endostatin hydrangeas (respectively, 80,97 ng/ml and 92,29 ng/ml) are compared to the control group (115,68 ng/ml), difference between them is found comprehensible statistically. When the hydrangea of endostatin of 3rd trimester (98,88 ng/ml) is compared to the control group, a comprehensive decrease in  $p < 0,05$  level is determined. 1st trimester hydrangea degree of anti-angiogenic factor sVEGFR (390,78 pg/ml) in the pregnant women is compared to the control group (465,28 pg/ml), difference between them is found comprehensive statistically ( $p < 0,01$ ).

We reached to the result that the angiogenic factors must be much more, in order to generate of pregnancy successfully and in a successful gestation, in a successful gestation, the efficiency of endometrial angiogenesis might be evaluated according to trimesters.

**Keywords:** Angiogenesis, Angiogenic factors, VEGF, Endostatin, Soluble VEGFR-1

## Ç İNDEK İLER

TE EK KÜR.....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
EK İLLER D İZ İN .....	x
TABLÖLAR D İZ İN .....	xi
KISALTMALAR D İZ İN .....	xii
1. G İR VE AMAÇ.....	13
2.GENEL B İLG İLER .....	15
2.1. Anjiyogenez .....	15
2.1.1. Anjiyogenez Mekanizması.....	17
2.1.2. Anjiyogenezi Uyarıcı Önemli Endojen Stimülatörler .....	17
2.1.2.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Reseptörleri (VEGR).....	18
2.1.2.2. Plasental-Like Büyüme Faktörü (PIGF) .....	21
2.1.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) .....	21
2.1.3. Anjiyogenez İnhibitör Edici Endojen İnhibitörler .....	22
2.1.3.1. Endostatin .....	22
2.1.3.2. Soluble Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü(sVEGF).....	22
2.2. Gebelik ve Gebelikte Meydana Gelen De ğ İklilikler .....	23
2.2.1. Döllenme .....	23
2.2.2. Placenta.....	24
2.2.2.1.Placenta Anatomisi .....	24
2.2.2.2.Placenta'nın Geli ğ İmi .....	24
2.2.2.3 Placenta'nın Yapısı.....	25
2.2.2.4.Placenta'nın Fonksiyonu .....	25
2.2.2.5. Placenta Zarı .....	26

2.2.2.6. Amniyon ve Amniyon Sıvısı .....	26
2.3. Embriyo Gelişiminin Evreleri .....	27
2.3.1. Germ Tabakalarından Gelişen Yapılar .....	28
2.4. Embriyo/Fetüsün Hafta Hafta Büyüme ve Gelişmesi .....	28
2.5. Gebelikte Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler .....	31
2.5.1. Kardiyovasküler Değişiklikler.....	31
2.5.2. Hematolojik Değişiklikler .....	32
2.6. Gebelik Sırasında Meydana Gelen Anjiyogenez .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Kanların Toplanması:.....	35
3.2. Serum Parametrelerinin Analizi:.....	35
3.3. Statistikişel İnceleme:.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Gebe ve Kontrol Grubu Kadınlara Ait Demografik Özellikler ve Ölçümler	37
4.2. Gebede Her Üç Trimesterde ve Kontrol Grubunda Ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF Değerleri.....	37
4.3. Gebede Her Üç Trimesterde ve Kontrol Grubunda Ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF Değerleri Arasındaki Bağıntı Analizi.....	30
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇ .....	51
7. KAYNAKLAR .....	52
8. ÖZGEÇMİŞ .....	51
9. EKLER.....	52



## EK LLER

ekil 1. Vaskülojeniz ve anjiogenezisin farklı evreleri.....	16
ekil 2. Anjiogenezde rol alan VEGF'lerin reseptörleri ile etkileimleri sonucumeydana gelen yanıtlar.....	20
ekil 3. VEGF düzeylerinin kutu-nokta (box-plot) grafi i. TR1; 1. trimester, TR2;2. trimester, TR3; 3. trimester ve KTRL; kontrol grubu. ....	39
ekil 4. Endostatin düzeylerinin kutu-nokta grafi i.....	40
ekil 5. sVEGFR düzeylerinin kutu-nokta grafi i. ....	41
ekil 6. VEGF ve endostatin düzeyleri arasında saçılım (scatter plot) grafi i.....	44
ekil 7. VEGF ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.....	45
ekil 8. Endostatin ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.....	46

## TABLÖLAR

Tablo 1. Anjiyogenezi stimüle eden endojen faktörler .....	18
Tablo 2. VEGF ligandları ve fonksiyonları .....	19
Tablo 3. Anjiyogenezi inhibe eden endojen faktörler.....	22
Tablo 4. Kontrol ve çalış ma gruplarına ait demografik özellikler ve ölçümler.....	37
Tablo 5. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erleri ..	38
Tablo 6. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen endostatin de erleri. ....	40
Tablo 7. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen sVEGFR de erleri. ....	41
Tablo 8. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri. ....	42
Tablo 9. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF,Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ıntı analizi. ....	43

## KISALTMALAR

**VEGF:**.....Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

**sVEGF:**.....Soluble Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**PIGF:**.....Plasental-Like Büyüme Faktörü

**FGF:**.....Fibroblast Büyüme Faktörü

**TR1:**.....Trimester 1

**TR2:**.....Trimester 2

**TR3:**.....Trimester 3

**KTRL:**.....Kontrol Grubu

**M N:**.....Minumum

**MAKS:**.....Maksimum

**ELISA:**.....Enzyme Linked Immun Sorbent Assay

**SPSS:**.....Statistical Package for Social Sciences

**VKI:**.....Vücut kitle indeksi

**Ort:**.....Ortalama

**SS:**.....Standart Sapma

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum öncesi insan gelişimine ilgi çok yaygındır çünkü bulaşıcılarımız merak edilir ve hayat kalitesinin de artırılması istenir. Tek bir hücreden çok karmaşık yöntemlerle bir bebeğin gelişmesi mucizedir. İnsan gelişimi daimi bir süreçtir ve diden gelen bir oositin (ovum) erkekten gelen bir sperm (spermatozoon) ile döllenmesi sonucu bulaşır. Hücre bölünmesi, hücre göçü, programlı hücre ölümü, farklılaşma, büyüme ve hücrede yeni düzenlemeler özellik kazanımı ve totipotent olan döllenmiş oositi (zigot) çok hücreli insan yapısına dönüştürür. Gelişim ile ilgili bazı önemli değişiklikler yenidoğan, bebeklik, çocukluk ve gençlik çağında olmasına rağmen çoğul gelişim embriyonik ve fetal dönemde meydana gelir (1).

İnsan hayatı için gerekli olan besin ile oksijenin dokulara taşınması ve oluşan atık maddelerin dokulardan uzaklaştırılması kompleks yapıdaki damar ağına bağlıdır. Damarsal yapının oluştuğu ilk evreye vaskülogenez denmektedir. Anjiyogenez ise damarların oluşmasından önceki evrede endotel hücrelerinin kümelenmesi ile oluşan kapillerlerin dallanması, genişlemesi ve küçük damarların büyüyüp filizlenmesidir (2). Anjiyogenez kısaca; yeni kapiller kan damarlarının önceden var olan damarlardan oluşması demektir (2, 3). Yeni kan damarlarının oluşması ile ilgili ciddi ve seri çalışmaları tümörde Goldman tarafından 19.yüzyılın başlarında yapılmaya başlanmıştır. Goldman gözlemlerini, “normal olarak gelişen dokunun kan damarları anormal şekilde gelişmekte olan ve ağırlı kan damarı içeren tümör tarafından bozulmakta ve özellikle tümöre komşu olan bölgelerdeki kan damarları genişlemiş ve düzensiz bir şekilde almıştır” diye bildirmiştir (4)

Embriyonal evre ve sonraki dönemlerde dokularda yeni kan damarlarının oluşması vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez olmak üzere üç değişik mekanizmayla ortaya çıkar (5, 6). Anjiyogenezin, yeni kan damarlarının önceden var olan damarlardan çoğularak meydana gelmesi şeklinde tanımlanmasında; hangi tür damarların ifade edildiği kesinbelli olmasa da, genellikle kapiller damarların kastedildiği son yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır (7, 8). Anjiyogenezde kapiller tüpün iç kısmını örten endotel hücreleri göçe müsait fenotipik özellik kazanarak etrafındaki dokuya yayılır, orada çoğalır, yeni tübüler yapı oluşturur ve böylece mevcut dokularda (hipoksi, egzersiz vs) kapiller ağın çoğalmasını sağlar (9,

10). Vaskülogenezise embriyonal ya amla sınırlandırılmı turve endotel hücrelerinin öncü(prekürsör) hücreleri olan anjiyoblastların kan adacıklarına dönü mesiyle vasküler yata ın olu ması anlamına gelir (9, 11). Anjiyoblastlar çok yönlü ana hücrelerdir ve bunlar in situ farklıla arak primer pleksus (ilk a ) olarak adlandırılan kapiller a ı olu tururlar (12). Bu ilk olu an a spesifik organlar içinde anjiyogenez yoluyla yayılır ve böylece embriyonik dokuların primitif vaskülaritesi meydana getirilmı olur (13).

Yeni kan damarlarının olu ması ya am boyunca birçok fizyolojik i lev için önemlidir. Anjiyogenez ve arteriyogenez, normal ilerleyen ya am boyunca geli im, ovulasyon ve özellikle kalpte yeni kollateral damarların geli mesi açısından çok önemlidir (14-16). Anjiyogenez patolojik ko ullarda bazen istenen bazen de istenmeyen bir süreç olarak kar ımıza çıkmaktadır. Örne in, yaraların iyile mesi, enfarktüste kalpte iskemik bölgelerin daha iyi kanlanması veya periferal arteriyel hastalıklarda ve iskelet kaslarında yorgunlu a kar ı direnç olu turmada istenen bir durumdur (17,18). Bununla birlikte, anjiyogenez tümörlerde ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit, psöriasis, diyabetik retinopati ve arteriyosklerozis) istenmeyen bir süreçtir (19, 20).

Anjiogenezin uyarılması vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi bazı önemli faktörlerin endojen salınmasıyla ba latılır. Ancak vücutta anjiogenezin ba lamasını önleyen bazı faktörlerin (endostatin, anjiostatin ve soluble vasküler endotelial büyüme faktörü-sVEGF- gibi) salınması da söz konusudur. Anjiogenez bunun gibi birçok anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin kar ılıklı etkile imi sonucunda meydana gelir.

Bu çalı mada amacımız, gebeli e verilen maternal cevaplardan biri olan ve anjiyogenezi etkileyen bazı anjiyogenikve antianjiyogenik (endostatin ve sVEGF) faktörlerin trimesterlere göre serum düzeylerinin kar ıla tırılmasını yaparak anjiogenezdeki rollerini de erlendirmektir. Ba arılı bir gestasyonda endometriyal anjiyogenezin etkinli inin trimesterlere göre de erlendirilmesi mümkün olabilecektir. Ayrıca üç trimester döneminde her trimesterdeki organ (ve/veya fetüs) geli imi ile anjiyogenik indeksin (anjiyogenik ve antianjiyogenik faktör oranları) nasıl de i im gösterece i elde edece imiz bulgular ve referanslar ı ı nda ilk defa analiz edilmı olacaktır.

## 2.GENEL B LG LER

### 2.1. Anjiyogenez

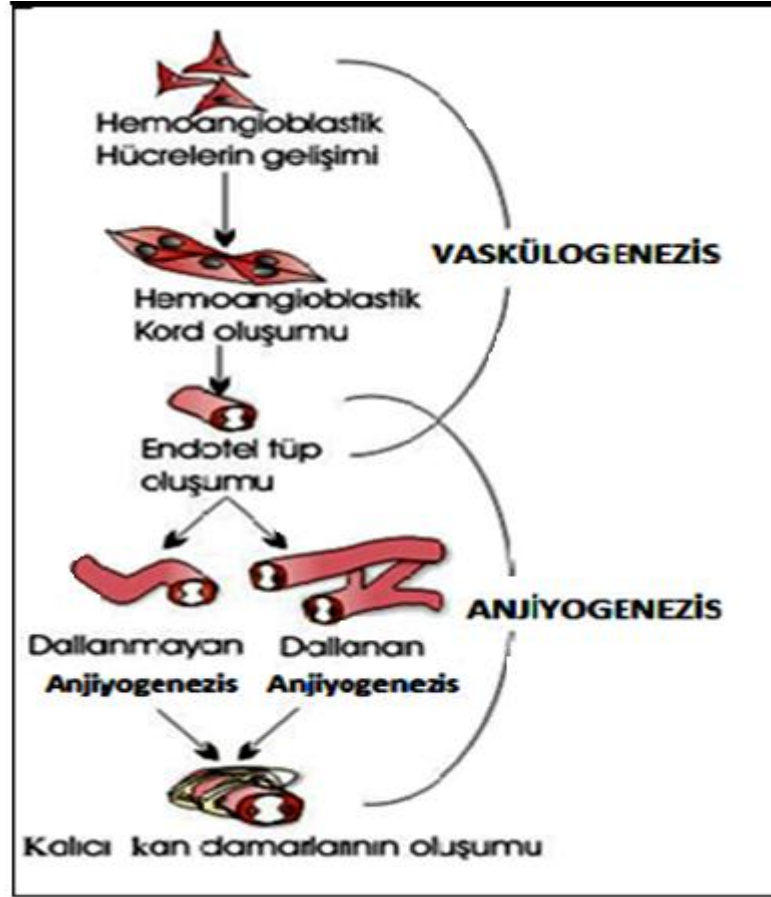
Yeni damar oluşumu, ya da daha sonra bahsedileceği üzere yaygın kullanılan adıyla anjiyogenez (vaskülarizasyon) hakkındaki çalışmalar 18. yüzyılda başlamıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların daha öncesinin var olduğunu da kabul edilebilir. Örneğin, 1747 yılında Boerhaave, yaralarda bulunan cerahatın (pus) farklı damarların birbirlerine bağlanıp yapmasına yardım ettiğini düşünmüştür. Kapiller damar büyümesi hakkında ilk çalışmalardan biri kurbağa larvaları (tadpole) üzerinde Platner (1844) tarafından yapılmıştır. Meyer (1852) ve Travers (1844) yarayı iyileştirmede yeni kan damarlarının oluşumunu gözlemlemiştir. Cıvıv embriyosunda ve farklı tümörlerde kapillerin çoaldığı Billroth (1856) tarafından gözlenmiştir. Arnold ise 1871 ve 1872 yıllarında inflamasyon ve rejenerasyon dönemlerinde kapillerlerin oluşumunu bildirmiştir (21, 22).

Yeni kan damarı oluşum indeksi olarak; endotel hücrelerin çoğalması, kapillerin  $\text{mm}^2$ 'deki yoğunlukları, kapillerlerin hücrelere oranı ve dokunun belli bir hacmi için kapiller uzunluk ( $\text{mm}/\text{mm}^3$ ) kullanılmaktadır. Bununla birlikte, anjiyogenezis oluşumunda en güvenilir indeks kapillerlerin hücrelere oranıdır. Örneğin, kapillerin hücrelere oranı belli bir alandaki kapiller sayısının o alandaki kalp kası (ya da iskelet kası için) hücrelerine oranıdır. Bu oran anjiyogenezisin oluşum indeksi olma açısından  $\text{mm}^2$ 'deki kapiller sayısından daha doğru bir yaklaşımdır. Bunun nedeni olarak da “belli bir alandaki ya da tüm organdaki hücreler atrofiye olmaları ise suni olarak o alanda kapiller sayısı  $\text{mm}^2$ 'de fazla görülebilir” denilmiştir. Ancak bu, hücre başına kapiller sayısı olarak bakıldığında daha doğru ve kesin sonuç vermektedir (23).

Araştırmacılar kan damarlarının bazı organlarda fazlabazılarında az olduğunu gözlemlemiştir. Bu gözlemlerden yola çıkarak Sobin ve Tremmer organlardaki kan damarlarının basitçe besin gereksinimleri için olan damar ağları (iskelet, kalp ve düz kaslar, merkezi sinir sistemi ve mesane vb) ve belli bir görev için olan damar ağları (deri, akciğer, karaciğer, böbrek, endokrin bezler vb) ekinde bu iki kula göre olabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte, kan damarlarının kabaca metabolizması yüksek ya da yaptığı işi büyük olan organlarda fazla, metabolizması düşük ya da yaptığı işi az olan organlarda ise daha az olduğunu bildirilmiştir (24). Kapiller sayısını araştıran ilk

çalı malardan birinde incelenendokularında mm<sup>2</sup>'deki kapiller sayısının böbreklerde en fazla, ya dokusunda en az oldu u gözlenmi tir (25).

Anjiyogenez birçok fizyolojik ve patolojik olaylar dizisinin temelini olu turan (26, 27) ve çok sayıda proanjiyogenik (vasküler endotelyal büyüme faktörü –VEGF-gibi) ve antianjiyogenik (endostatin gibi) moleküllerin regüle ettikleri karma ık ve dinamik bir süreçtir (28, 29). Bu dinamik süreç hemanjioblastik hücre olu umu ile ba lar ve sonraki a amalarda kalıcı kan damarları meydana gelir ( ekil 1).



**ekil 1.** Vaskülogenez ve anjiyogenezisin farklı evreleri

Anjiyogenez, kanda anjiyogenik faktörlerin yeterli düzeyde varlı ına ba lıdır (2, 30). Kanda anjiyogenik faktörler dominant oldu unda anjiyogenez meydana gelmekte, buna kar ılıklı antianjiyogenik faktörler dominant oldu unda baskılanmaktadır (20, 24).Anjiyogenezi stimüle eden endojen stimülatörler arasında, hormonlar, sitokinler, kimokinler, peptid büyüme faktörleri ve hematopoetik büyüme faktörleri vardır (19, 31, 32). Anjiyogenezisin olu masında sinerjistik etkiye sahip faktörlerin yanı sıra anjiyogenezisi inhibe eden faktörler de vardır (33).

Kadınlarda endometriyumun damarlanması overlerden kaynaklanan östrojen ve progesteronun etkisi altında her menstrüel siklusta gerçekleşmektedir (34, 35). Endometriyal anjiyogenez gestasyon esnasında daha fazladır ve hamileliğin ba arılı bir şekilde oluşması için gereklidir. Farelerde deneysel olarak bir anjiyogenez inhibitörü olan AGM-1470 verildiğinde hamileliğin devam etmediği görülmüştür (36).

### **2.1.1. Anjiyogenez Mekanizması**

Vasküler sistem, embriyonal dönemde endotel hücre öncüsü olan anjioblastlardan vaskülogenez sonucu gelişen primer kapiller ağının farklılaşması ile oluşur. Anjiyogenezde anjioblastlar çoğalır ve primer kapiller ağının oluşumunu için bir araya gelirler. Oluşturulan bu endotel hücreleri, anjiyogenez sırasında yeniden farklılaştırılıp, genellikle yeni damarların oluşumu için temel olarak kullanılır (3, 10, 37). Anjiyogenez oluşurken birçok olay basamakları şeklinde birbirini izleyerek ortaya çıkmaktadır. İlk önce anjiyogeneze neden olan bir uyarı oluşur ve bu uyarıdan dolayı anjiyogenik bir faktörün salınması (örneğin, VEGF) sağlanır. Salınan faktörler endotel bazal membranın parçalanmasına neden olur. Daha sonra membran parçalanmasını sırasıyla hücrelerin aktivasyonu, adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonu izler. Bütün bu olaylar tüp oluşumunu sağlar ve sonuçta yeni kan damarları var olan damardan çoğalma şeklinde gerçekleşir (38). Bu ifade edilenler göz önüne alındığında anjiyogenezi 4 farklı ardışık basamağa ayırmak mümkündür (14):

- 1- Bazal membranın proteazlar ile yıkımı
- 2- Endotel hücrelerin interstisyel alana migrasyonu
- 3- Endotel hücrelerin proliferasyonu
- 4- Lümen oluşumu, perisitlerin toplanması ile yeni bazal membranın oluşumu, anastomozların oluşumu ve kan akışı

### **2.1.2. Anjiyogenezi Uyaran Önemli Endojen Stimülatörler**

Anjiyogenezi stimüle eden birçok hormon ve/veya büyüme faktörleri mevcuttur. Bunlardan bazıları, diğerleri ile birlikte olduklarında tek başına olduklarından daha fazla etkilidirler (39,40). Anjiyogenez mediatörleri büyüme faktörlerini, sitokinleri, kemokinleri, adezyon moleküllerini, proteinazları içerirler. Bunlar içerisinde göze çarpanlar; vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PIGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit türeyen büyüme faktörü



(PDGF), anjiyopoetin-1 ve 2 (anj-1 ve2), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi faktörlerdir (Tablo 1).

**Tablo 1.**Anjiyogenezisi stimüle eden endojen faktörler

---

• Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	• İnterlökin-2 ( L-2)
• Plasental büyüme faktörü (PIGF)	• İnterlökin-8 ( L-8)
• Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	• Östrojen
• Nitrik oksit (NO)	• Follistatin
• Peptid büyüme faktörü	• Proliferin
• Trombositten türeyen büyüme faktörü (PDGF)	• Prostaglandin E1, E2
• Hepatosit büyüme faktörü (HGF) veya Scatter faktör	• Anjiyopoetin-1 ve 2
• Transforming büyüme faktörü , (TGF , - )	• Anjiyogenin
• İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1)	• Anjiyotensin II
• Epidermal büyüme faktörü (EGF)	• Seruloplazma
• Human anjiyojenik faktör	• Fibrin
• Endoteli stimüle eden anjiyojenik faktör (ESAF)	• Plazminojen aktivatörü
• Granulosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF)	• Ürokinaz
• Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)	• Adenozin
• Eritropoetin	• Anjiyotropin
• İnterlökin-1 ( L-1)	• Heparin
	• Laktik asit

---

### 2.1.2.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve Reseptörleri (VEGR)

Büyüme faktörlerinden VEGF ya da diğer adıyla vasküler permeabilite faktörü (VPF) endotel hücreleri üzerinde güçlü bir mitojenik etkisi olan ve anjiyogenezini stimüle eden faktörlerin en başında yer almaktadır (41). VEGF endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve farklılaşmasına sebep olur. Hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ile anjiyogenez önemli ve gereklidir (42).

VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır (Tablo 2). Bunlar sırasıyla, VEGF-A (genellikle VEGF olarak adlandırılır), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü (PIGF), VEGF-E ve VEGF-F'tir (43). Temel olarak anjiyogenez, lenfanjiyogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır (44-46).

**Tablo 2.** VEGF ligandları ve fonksiyonları

<b>Ligand</b>	<b>Fonksiyon</b>
VEGF (VEGF-A)	Anjiogenez, vasküler devamlılık
VEGF-B	Bilinmiyor
VEGF-C	Lenfanjiogenez
VEGF-D	Lenfanjiogenez
VEGF-E (viral faktör)	Anjiogenez
VEGF-F (yılan zehiri)	Endotel proliferasyonu
PIGF	Anjiogenez ve inflamasyon

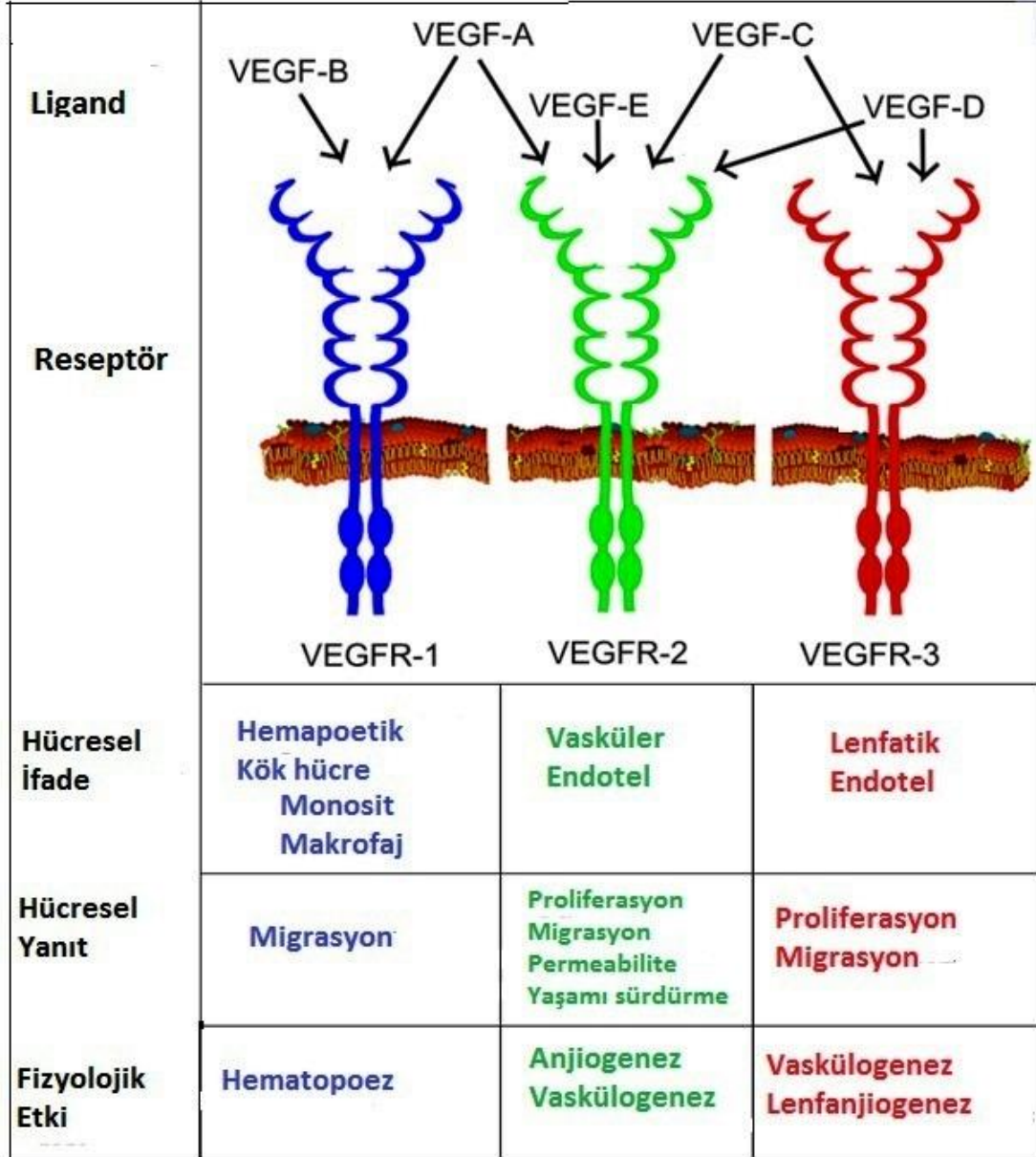
Vasküler endotelial büyüme faktörü, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır (19). İnsan plasentasında VEGF, villus trofoblastlarından ve stromal makrofajlardan (Hofbauer hücreleri) üretilir (29, 30). Yine VEGF yeti kinde akciğer alveolar hücrelerinde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde ve düşük seviyede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde gösterilmiştir (20).

VEGF ile yapılan in vitro çalışmalarında, endotel hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahip olduğu ve endotel hücre kometaksisini sağlayıp plazminojen aktivatörü ve inhibitörü olan birçok proteinin ekspresyonunu tetiklediği bulunmuştur. Tüm çalışmalarında VEGF'nin endotel filizlenmeyi ve anjiyogenezi sağladığı bilinmektedir. VEGF'nin ayrıca glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu arttırdığı ve von Willebrand faktörünün salınımını sağladığı bilinmektedir. VEGF sadece endotel hücreleri, monositleri de etkilemektedir. VEGF'nin tüm bu görevleri yapabilmesi hücrelerdeki reseptörlerin çeşidine ve miktarına bağlıdır (30,31, 43).

VEGFreseptörleri (VEGFR) ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır. VEGF'nin bağlı olduğu 3 farklı tirozin kinaz reseptörü tanımlanmıştır (44):

- VEGFR-1 (fms benzeri tyrosine kinase; flt-1)
- VEGFR-2 (KDR/Flk-1)
- VEGFR-3 (Flt-4)

VEGF hücre dışı ortamda salgılanarak 3 tirozin kinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanır (45, 46). VEGFR-1'in pozitif ve negatif anjiyogenik etkisi vardır (47). VEGFR-1, endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur. VEGFR-2, VEGF-A'nın mitojenik, anjiyogenik ve vasküler geçirgenlik artırıcı etkilerinden sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler (47, 48). VEGFR-3, lenfatik damarlarda anjiyogenik etkiden sorumludur (49) ( ekil 2).



**ekil 2.** Anjiyogeneizde rol alan VEGF'lerin reseptörleri ile etkileşimleri sonucu meydana gelen yanıtlar

### **2.1.2.2. Plasental-Like Büyüme Faktörü (PIGF)**

Plasental büyüme faktörü, plasentadan bol miktarda salgılanan VEGF ile aynı fonksiyonel ve biyokimyasal özelliklere sahip anjiyojenik bir faktördür (50). PIGF, VEGF'den farklı olarak vücutta en fazla plasentada bulunmaktadır. PIGF geni 14.kromozom üzerinde bulunur ve yedi ekzon bölgesi içerir (51, 52).

PIGF, villus ve ekstravillus trofoblastlarında sentezlenir ve VEGF'nin tersine sentezi oksijenli ortamda olmaktadır (53). Hamileliğin son trimesterinde PIGF sentezi artarken, VEGF miktarı azalmaktadır. PIGF, VEGF ile heterodimer oluşturularak anjiyojenik aktivite gösterir. PIGF ilk trimesterde az, üçüncü trimesterde ise çok fazla sentezlenir. Bu da ilk trimesterde dallı yapıda, üçüncü trimesterde ise dalsız yapıda anjiyogenezisiz olmasını sağlamaktadır. Doğum ile birlikte seviyesi birden düşer (51, 54).

### **2.1.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)**

Fibroblast büyüme faktörü, 22'ye kadar geni bir aileye sahiptir. FGF1, asidik FGF (aFGF) ve FGF2, bazik FGF (bFGF) olarak adlandırılır. Herbiri fibroblast büyüme faktör reseptörüne (FGFR) bağlanarak etkinlik gösterir. FGF mezankimal hücreler için mitojendir. Endotel proliferasyonu ve motiliteyi artırıp neovaskülarizasyonu hızlandırarak anjiyogenezde etkili olur. Ayrıca heparinin etkilerini güçlendirmek, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarmak yoluyla adezyonu kolaylaştırma gibi etkileri vardır (55). FGF tıpkı VEGF gibi endotelial hücreler için mitojenik etkisi olan güçlü bir anjiogenik faktördür (56). Ancak VEGF'den farklı olarak epitelyal hücreler ve fibroblastlar gibi ektoderm ve mezoderm kökenli hücrelerde de proliferasyonu uyarabildiği için mitojenik etkisi özgüledir (57).

Tümör hücrelerinden salgılanan ve parakrin yolla endotelial hücre proliferasyonunu uyaran bFGF yanında, endotelial hücrelerden de bFGF salgılanır ve otokrin etki ile endotel hücre proliferasyonuna neden olur (58). bFGF anjiyogenez uyarımında VEGF ile sinerjistik etki gösterir (27). Kanser gelişimi sırasında tümörden salgılanan bFGF'nin tümör hücrelerinin anjiogenik fenotipe geçişinde de rol oynadığı gösterilmiştir (59).

### 2.1.3. Anjiyogenezin İnhibe Eden Endojen İnhibitörler

Anjiyogenezin inhibe ederek önleyen endostatin gibi birçok endojen inhibitör madde bulunur. Bunlardan bazıları Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3.**Anjiyogenezin inhibe eden endojen faktörler

---

• Endostatin	• Peptidler
• Soluble vasküler endotelial büyüme faktörü (sVEGF)	• Laminin peptidler
• Anjiostatin	• Trombosit faktör-4 (PF-4)
• Vazostatin	• Somatostatin
• Trombospondin-1 (TSP-1)	• Retinoidler
• İnterferon- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$	• Vitamin A
• İnterlökin 1 (IL-1)	• Vitroz sıvılar
• İnterlökin -4 (IL-4)	• AGM-1470
• İnterlökin-12 (IL-12)	

---

#### 2.1.3.1. Endostatin

Kollajen tip XVIII bazal membranlarda, hücre dışı matrikste ve özellikle karaciğerde yoğun olarak bulunur (60). Endostatin anjiyogenezin kuvvetli bir endojen inhibitörüdür (61, 62). Endostatin direkt olarak endotel hücrelerinin büyümesini ve göçünü engeller, apoptozisi tetikler ve VEGF’nin anjiyogenezin uyarıcı etkisini antagonize eder (63). Endotelial hücrelerin proliferasyonunu önleyici direkt etkisi yanında endostatin, VEGF mRNA ekspresyonunu, VEGF sentez ve sekresyonunu azaltarak ya da VEGF’in KDR/Flk-1 reseptörleri ile etkileşim VEGF sinyal iletimini bozarak da anjiyogenezin ve tümör gelişimini önlemektedir (59, 64).

#### 2.1.3.2. Soluble Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü(sVEGF)

Soluble vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF için belirlenen ilk yüksek afiniteli reseptördür. sVEGF, Flt-1 reseptörünün dallanmış halidir. Hücre dışı bağlanma bölgesi içerir, transmembran ve hücre içi bağlanma bölgesi yoktur. Dolayısıyla VEGF ve PlGF’ye bağlanarak ve onların diğer endotel reseptörleriyle etkileşimini önleyerek antagonize eder. sVEGF az miktarda diğer dokular tarafından (monositler ve

endotel hücreleri) yapıldığı halde, gebelik boyunca sVEGF'in esas kaynağı plasentadır. Plasentanın doğumundan sonra atılmasıyla, sVEGF düzeyinin hızla düşmesi bunu ispatlamaktadır (65).

## **2.2. Gebelik ve Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler**

### **2.2.1. Döllenme**

Ovulasyondan sonra ovum fallop tüplerinin genişlemiş ilk bölümü (ampulla) tarafından yakalanır. Ovumun fallop tüpü içinde tutulmasına “yapıkan” kümülüs ooforosun fimbriadaki siliyaya yapışması yardımcı olur. Kasların kasılmaları bir ilerigeri çalkantı yaratmakta olup bu da fallop tüpünün içeriğini çalkalamaya ve ovum ile spermin karşılaşmasını artırarak döllenmeyi kolaylaştırmaya yardımcı olur. Tüp tarafından üretilen GnRH spermin ovumun zona pellüsidasına bağlanmasını artırır. Ovum sadece 12-24 saat hayatta kalır. Spermin ovuma ejakülasyonunu izleyen yaklaşık 48 saat içinde erişmesi zorunludur (66). Ovumun yeterli sayıda spermle karşılaşması tümüyle rastgele bir olay değildir. Ovum tarafından salınan kimyasal çekiciler spermi ovuma doğru çekmekte ve sperm zarındaki almaçlarla etkilemektedir (66).

Sperm ovumun zona pellüsidasına bir kez sıkıca yapıştıktan sonra akrozomal tepkimeye uğrar. Akrozomal tepkime ve zonaya penetrasyon türe özgül zona almaçları tarafından uyarılır. Zonaya çok sayıda sperm önce geçici olarak daha sonra sıkıca bağlanmaktadır. Tek bir başarılı sperm, akrozimin adlı proteolitik enzimi salarak bu engeli penetre olur. Zona pellüsida ilk spermin penetre olması diğer spermilerin girişine karşı bir blok oluşturur. Yumurtaya girer girmez, spermin baş kısmı iker ve erkek öncekerde iker olur. Daha sonra, erkek öncekerdeindeki 23 kromozom ile dikey öncekerdeindeki 23 kromozomu bir araya gelerek, döllenmiş yumurtanın birbirini bütünleyen 46 kromozomunu oluştururlar (66, 67).

Döllenme sonrasında, yumurtanın fallop tüplerinden uterus boşluğuna taşınabilmesi için 3-5 gün daha gereklidir (68). Taşınma olayında en önemli etken, tüpleri döşeyen silyer epitelyum hücrelerinde silyanın daima uterusu doğru hareket etmesidir (69). Ovum, fallop tübündeki transportu süresince, birçok bölünme amaçları geçirir ve yaklaşık 100 hücreden oluşan bir blastosist halinde uterusu girer. Bu süreçte, fallop tüplerinin salgılayıcı hücreleri fazla miktarda salgısalır. Salgı sıvıları özellikle gelişen blastosistin beslenmesi için gereklidir (70).

Geli mekte olan blastosit uterusu ula tıktan sonra, endometriyuma implante olmadan önce 1-3 gün kadar daha uterus bo lu unda kalır. Böylece implantasyon genellikle ovulasyondan yakla ık 5-7 gün sonra gerçekleşir. mplantasyondan önce blastosist “uterus sütü” adı verilen endometriyum salgısıyla beslenir. mplantasyon blastosistin yüzeyinde geli en trofoblast hücrelerinin faaliyeti sonucu gerçekleşir. Bu hücreler endometriyum yüzeyindeki hücreleri sindirip, sıvıla tıran proteolitik enzimler salgılar. Serbestleyen sıvı ve besinler aynı trofoblast hücreleriyle, aktif olarak blastosistlere ta ınarak büyümeyi daha çok destekler. mplantasyon gerçekleştikten sonra, trofoblastlar ile birlikte di er kom u hücreler hızla proliferer olarak plasenta ve çe itli gebelik zarlarını olu tururlar (70).

### **2.2.2. Plasenta**

Plasenta, anne ve fetus arasındaki besleyici maddeler ve gaz de i iminin yapıldı ı ba lıca yerdir. Plasenta iki elemanı bulunan, anne ve fetuse ait bir organdır. Koryon kesesinden geli en bir fetal kısım, endometriumdan köken alan bir maternal kısım. Plasenta gebeli in ba langıcından do um sonuna kadar anne ve fetusdaki de i ikliklerden sürekli olarak etkilenir (70, 71).

#### **2.2.2.1. Plasenta Anatomisi**

Gebelik endometriumu olan desidua, implantasyon bölgesinde desidua bazalis, geli mekte olan embriyonun implantasyon bölgesi dı ında kalan ve kaviteye do ru uzanan bölümünde, desidua kapsüllaris ve di er bölgelerde ise desidua parietalis olarak adlandırılır. Desidua hücrelerinin önemi tam olarak anla ılamasada hücrelerin sinsisyotrofoblastların kontrol edilemeyen saldırılarına kar ı anneye ait dokuları korudukları ve hormon yapımıyla ilgili oldukları ileri sürülmektedir (72).

#### **2.2.2.2. Plasentanın Geli imi**

Döllenmeden yakla ık bir hafta sonra implantasyon gerçekleşmi tir. Trofoblastların hızla ço alması ile üç tabaka ekillenir. Sinsityotrofoblast (dı tabaka), sitotrofoblast (iç tabaka) ve ince bir ba dokusu olan mezoblast tabakası. Sinsityotrofoblast hücrelerden embriyonun beslenmesi için glikoz ve protein sentez edilir. Ayrıca hCG hormonu da bu hücre dizisinden salgılanır (73). Mezoblast tabakasından plasentanın destek dokuları ve damar sistemi ekillenir. Sitotrofoblast

desiduaya do ru yayılırlar ve anne ile embriyo arasında ili kiyi sa layan koryonik villi denilen parmak ekinde çıkıntılı olu umları meydana getiriler (72, 73).

Bu olu umlardan ilerde plasenta ekillenecektir. Dördüncü haftanın sonunda bu çıkıntılıların içinde fetüse ait kırmızı kan hücreleri ve plasental kan damarları görülmeye ba lar. Desidua bazalis ile temas eden koryonik villiler a ırı bir geli me gösterir ve Koryon Frondosum adını alırlar ve 14. hafta ile beraber Koryon Frondosum geli mesinden fetal plasenta, desidua bazalisin geli mesinden ise maternal plasenta ortaya çıkar. Her ikiside beraber plasentayı olu tururlar. Ayrıca, sinsityotrofoblast, sitotrofoblast ve mezoblast tabakaları koryon zarını olu tururlar. Koryon zarı ekillenirken, amniyon zarı ve amniyotik kavite de geli meye ba lar (71-73).

Embriyoblast adı verilen hücre grubu hızla ço alarak iki tabakalı embriyonik bir disk olu tururlar. Bu tabakalardan üstte olanı amniyon zarı ve embriyo olarak geli imine devam ederken alt tabaka ise Yolc Sac adı verilen olu umu meydana getirir. Amniyotik kavite geli tikçe, fetal membranlar olan amniyon zarının dı yüzeyi ile koryon zarının iç yüzeyi bitir. Bu iki membran plasentanın fetal yüzüne tutunmuşlardır. Amniyotik mayiyi, içindeki fetüs ile sararlar (71). Embriyonik disk üzerinde ince bir hücre tabakasının ortaya çıkması gastrulasyon adı verilen devreye gelindi ini belirler. Bu i lemin sonunda embriyonun üç katmanı; ektoderm, endoderm, mezoderm olu ur (73).

### **2.2.2.3 Plasentanın Yapısı**

Genelde do umda plasenta 20-22 cm çapında disk ekinde bir yapıdır, 2-2,5 cm kalınlı ında ve yakla ık 500 gr a ırlığındadır. Bununla birlikte plasenta boyutları çok de i kenlik gösterebilir. Amniyon ve koryon membranları ile kaplı yüzüne fetal yüz denir. Ortasında umblikal kord tutunur. Umblikal kordon gelen damarların, membranların altında dallandıkları gözlenir. Parlak ve gri bir görünümü vardır. Kırmızı ve düzensiz yüzüne ise maternal yüz denir. Maternal yüz kotiledon adı verilen 15-20 lobdan olu mu tur (71, 74).

### **2.2.2.4. Plasentanın Fonksiyonu**

İlk kez 1559 yılında Realdus Colombus bu geçici organa “yuvarlak kek” anlamına gelen plasenta adını vermiştir. Plasentanın temel görevi geli mekte olan fetüsün gereksinim duydu u besin maddelerini anneden bebe e aktarmak, fetüsün metabolizma neticesi üretti i atık ürünleri annenin dola ımına aktarmak, anne ile bebek



arasında oksijen ve karbondioksit alı veri ini sa lamak ve hormon salgılamaktır. Bebe in kanı ile annenin kanı birbirine temas etmezler. Bebe in kanı ile annenin kanı arasında pek çok tabaka bulunur (72).

Plasenta karma ık bir yapıdır sadece geçirgen bir zar de ildir. Bazı maddeler plasentadan oldu u gibi geçerken bazıları geçi sırasında metabolize olurlar bazıları ise hiç geçemezler. Öte yandan glikoz ve oksijen gibi bazı maddelerin bir kısmı geçi sırasında plasenta tarafından kullanılır (75).

#### **2.2.2.5. Plasenta Zarı**

Plasenta zarı; anne ve fetüs kanını ayıran, fetüs dı ı dokulardan ibaret birle ik bir zardır. Yirminci haftaya kadar plasenta zarı 4 tabaka içerir:

9. Sinsityotrofoblast
10. Sitotrofoblast
11. Koryon villuslarının ba dokusu
12. Fetüs kapiller damar endoteli

Plasenta zarı; molekül yapısı belirli büyüklükte, belirli konfigürasyonda ve heparin ile bakteri gibi belirli yüklerde oldu u zaman, gerçek bir bariyer gibi hareket eder. Bazı metabolitler, toksinler ve hormonlar anne kanında bulunsalar da, embriyo ya da fetusu etkileyecek konsantrasyonlarda plasenta zarından geçemezler (72,75).

#### **2.2.2.6. Amniyon ve Amniyon Sıvısı**

Amniyon embriyo ve fetusu çevreleyen içi su dolu membranöz amniyon kesesini olu turur. Amniyon, embriyonik diskin kenarına tutundu undan embriyo ile olan ba latisı (gelece in göbek ba ı) embriyonun kıvrılmasından sonra ventral yüzü aracılı ıyla olur (72).

Amniyon sıvısı, fetus büyümesinde ve geli mesinde çok önemli bir rol oynar. Ba langıçta az miktarda amniyon sıvısı amniyon hücreleri tarafından salgılanırken; geli me ilerledikçe desidua pariyetalis'den koriyoamniyon zarına diffüzyon yoluyla anne doku sıvısı tarafından olu turulur. On birinci haftanın ba lamasıyla fetus kendi çıkardı ı idrarı amniyon bo lu una girerek amniyon sıvısına katkıda bulunur. Amniyon sıvının içeri i her 3 saate bir de i ir. Büyük miktardaki su, koriyoamniyon zarı aracılı ıyla anne dokusuna katılır ve uterus kapillerine girer. Fetusun kanı ve sıvı de i imi göbek ba ı aracılı ıyla olur ve plasentanın fetal yüzünde, amniyon koryon

plama tutundu u yerde gerçekle ir, boye ce amniyon sıvısı fetal dola ım ile dengededir. Amniyon sıvısı fetüs tarafından yutulur fetusun solunum ve sindirim sistemi tarafından emilir. Fetüs kanındaki a ırı miktardaki su, fetus böbrekleri tarafından atılır ve fetus üriner sistemi aracılı ıyla amniyon kesesine geri dönebilir. Göbek ba ı tarafından asılı tutulan embriyo, sıvısı içinde serbestçe yüzer. Amniyon sıvısı fetusun normal geli iminde kritik i levlere sahiptir (70, 71, 75):

- Embriyo ve fetusun dı tan simetrik bir e kilde büyümesine izin verir
- Enfeksiyonlara kar ı bir bariyer gibi hareket eder
- Normal fetus akci er geli imine izin verir
- Amniyonun embriyo ve fetusa yapı masını önler
- Sıvı elektrolit dengesini sa lar
- Fetusa serbestçe hareket olana ı vererek, ekstremitelerdeki kasların geli imine yardımcı olur

### **2.3. Embriyo Geli iminin Evreleri**

Geli imin 4. haftasından 8. haftasına kadar olan süreç, embriyoner dönemin önemli bir bölümünü olu tursada zigotun yarıklanması (segmentasyon), blastogenezis, sinir ve kardiyovasküler sistemin erken geli mesi gibi kritik olaylar ilk üç haftada gözlenir. Ba lıca i ve dı yapıların olu tu u ama 4.hafta ile 8. hafta arasındadır. Organogenezis döneminin sonunda bütün ana organ sistemleri geli meye ba lasa bile kardiyovasküler sistem dı nda birçok yapının fonksiyonları minimaldir. Doku ve organlar geli tikçe embriyonun dı görünü de de i ikli e u rar ve 8. haftada insan görünümünü kazanır (72).

nsan geli imi bir a amaya kadar birbirleri ile ili kili  evreye ayrılabilir:

- 7) Geli imin birinci evresi büyümedir ve hücre bölünmesi ile hücre ürünlerinin olu masını kapsar.
- 8) Geli imin ikinci evresi morfogenezistir (embriyo e klinin olu ması) ve birçok hücre hareketlerini içerir. Morfogeneziste biririni izleyen e itli karma ık etkile imler belli bir düzen içinde olu ur. Doku ve organların olu umları sırasındaki hücre hareketleriyle kar ılıklı etkile im gerçekle ir.

- 9) Gelişimin üçüncü evresi farklıdır (fizyolojik yönden olgunlaşma). Farklılaşmanın tamamlanması ile doku ve organlar özelleşmiş hücrelerini gerçekleştireme yeteneğine sahip olurlar.

### 2.3.1. Germ Tabakalarından Gelişen Yapılar

Gastrulasyon sırasında ektoderm, mezoderm, endoderm olmak üzere üç germ tabakası oluşur. Tüm doku ve organlar bu üç tabakadan gelişir. Bu tabakalar, henüz kendine özgü özelliklerini tam olarak kazanamamıştır. Farklı germ tabakalarında bulunan hücreler bölünebilir, göç edebilir, grup oluşturabilir, birleşebilir ya da ayrılabilir. Bu şekilde çeşitli organ sistemleri gelişir. Germ tabakalarından gelişen bazı yapılar şunlardır (72,75):

- Ektoderm; santral sinir sistemi, periferik sinir sistemini, göz, kulak ve burundaki duyu epitelini, epidermis, kıl ve tırnakları, meme bezlerini, hipofiz, deri altı bezlerini ve diş minesini oluşturur.
- Mezoderm; bağ dokusu, kıkırdak dokusu ve kemik dokusunu, çizgili ve düz kas dokusunu, kalp, kan ve lenf damarlarını, böbrekler, ovaryumlar ile testisi, genital kanalları, vücut boşluklarını döşeyen seröz zarları, dalağı ve adrenal bezin korteksini oluşturur.
- Endoderm; gastrointestinal sistem ve solunum yolları epitelini, tonsillaların parankimasını, tiroid ve paratiroid bezlerini, timus, karaciğer ve pankreası, mesane ve üretranın büyük bir kısmının epitelini, timpan boşluğu ve girişinin epitelini ile östaki borusunu oluşturur.

### 2.4. Embriyo/Fetüsün Hafta Hafta Büyüme ve Gelişimi

#### • *Dördüncü hafta*

4. haftada vücut ekinde büyük değişiklikler olmaktadır. Başlangıçta embriyo hemen hemen düzdür ve yüzeyinde 4-12 somit seçilir. 24.günden başlayarak embriyoda, birinci yutak (mandibula) kavis ve ikinci yutak (hiyoid) kavis belirir. Birinci yutak kavisinin büyük bir bölümünde mandibula, ön doğrudan uzantısından ise maksilla oluşur. Bu amaçla embriyo ekli baş ve kuyruk katlanması nedeniyle hafifçe kıvrıktır. Kalp ventralde büyük bir çıkıntı ekinde seçilir ve kan pompalar. Ön beyin, baş bölgesinde oldukça büyük çıkıntı oluşturur ve embriyonun kıvrılması, embriyoya tipik C ekinin kazandırır. Üst ekstremiteler tomurcukları, 26-27. Günlerde vücudun ventrolateral

duvarında küçük ikinlikler ekinde görülmeye ba lar. Bu arada ba ın iki yanında gözün lensini olu turacak ve lens plakları olarak adlandırılan ektodermal kalınlı malar gözlenir. Bu haftada pek çok organ sisteminin, özellikle kardiyovasküler sistemin ilk tasla ı olu mu tur (72, 75,76).

- ***Be inci hafta***

Dördüncü haftaya kıyasla vücut ekindeki de i ikinlikler azdır, ancak ba büyümesi di er bölgelere göre fazladır. Bunun nedeni ba lıca beyin ve yüz taslaklarının hızlı geli mesidir. Yüz kısa zaman sonra kalp çıkıntısına de er. Üst ekstremiteler kürek, alt ekstremiteler ise palet ekline benzemektedir (72, 75).

- ***Altıncı hafta***

Üst ekstremitelerde dirsek ve geni el plakları olu masıyla, bölgesel bir farklıla manın ba ladı ı gözlenir. Alt ekstremitte geli imi, üst ekstremitte geli imine göre daha geç olur. Göz, retinada pigment olu tu u için görülebilir hale gelmi tir. Ba , gövdeye oranla daha büyüktür ve kalp çıkıntısı üzerine e ilmi ekilde durur (75, 76).

- ***Yedinci hafta***

El pla ında parmak taslakları arasında yarıklar olu ur ve artık parmaklar belirgin olarak kaydedilir. Kalp, tüm geli mekte olan organlara kan pompalamaya devam eder. İlk vücut hareketleri de bu haftanın ortasına do ru ba lar (76).

- ***Sekizinci hafta***

Embriyonun dil ve dudaklarının olu umu tamamlanır. Di ve damak yapısı da bu haftanın sonunda olu maya ba lar. Embriyonun iskelet dokusu taslak olarak hazırdır. El ayak parmakları tümüyle olu mu olmakla birlikte henüz perdelerle birbirine bitiktir (75, 76).

- ***Dokuz ve onikinci haftalar arası***

9.haftada yüz geni , gözler genellikle ayırık, kulaklar normal yerlerinden a a ıda, göz kapakları açılmamı tır. 12. haftanın sonunda fetüs iskeletinin özellikle kafatası ve uzun kemiklerin primer kemikle me merkezleri belirir. Göz kapakları bu dönem boyunca kapalıdır. Erkek ve di ilerin di genital organları 9. haftanın sonuna kadar benzer görünür. 10. haftanın ortasına kadar barsak halkaları, göbek kordonunun proksimal sonunda kolayca görülebilir. Fetal dönemin ba langıcında karaci er, eritropoezisin büyük bir kısmını üstlenir. 12.haftanın sonunda fetüs karaci erinin bu

görevi azalır ve dalak devreye girer. drar yapımı 9 ve 12 haftalar arası ba lar ve fetüs idrarı amniotik sıvıya bo alır. Fetüs bu sıvının bir kısmını içtikten sonra reabsorbe eder. Fetal atık materyali plasental membranları geçerek anne kan dola ımına aktarılır (72, 77).

- ***Onüçüncü ve onaltıncı haftalar arası***

Bu dönemde geli me çok hızlıdır. Fetüsün ses telleri olu ur. 13.haftada karaci er safra üretmeye ba lar. nsülin hormonu bu haftadan itibaren üretilmeye ba lanır. Akci erler bu haftalardan itibaren solunum hareketleri yaparak solunum kaslarını çalı tırmaya ba lar. 14. haftada gözler ve kulaklar geli imini sürdürmekte, boyun uzamaktadır. 15. haftada fetüsün kemik ve kas dokusu geli meye ba lar. Cildi bu haftada çok ince effaftır ve cilt yüzeyinde belirgin damar yapıları izlenir. Lanugo adı verilen ipeksi cilt tüyleri de bu haftadan itibaren geli meye ba lar. 16. haftada fetüsün dı görünü ü, insanı daha fazla andırır. Çünkü ba ın yanlarında yer alan gözleri yüzdeki normal yerlerine gelir (72, 75, 77).

- ***Onyedinci ve yirminci haftalar***

17. haftada fetüsün cilt altı ya depoları hızla artmaya ba lar. Deri bu sırada vernix caseosa adı verilen ya lı peynir benzeri bir maddeyle kaplanmı tır. Bu fetal ya bezlerinden salgılanan ya ve ölü epitelyum hücreleri karı ımından olu an bir maddedir. Vernix caseosa, narin fetüs derisini a ınmadan, çatlamadan ve amnion sıvısının yapabilece i hasara kar ı korur. Ka lar ve saçlarda 20. haftada görünür. 18. haftada uterus olu ur ve vagina kanalize olmaya ba lar. Bu sürede ovaryumda oogonyum ta ıyan birçok primordiyal follikül olu ur. 20. haftada testisler skrotuma do ru inmeye ba lar fakat hala di i fetüslerdeki ovaryumlar gibi karın arka duvarında asılıdırlar (72, 75, 77).

- ***Yirmibir ve yirmibe inci haftalar***

Bu dönemde fetüste önemli miktarda a ırlık artı ı olur. Özellikle bu dönemin ba larında fetüs derisi genellikle buru uk ve effaftır. 21. haftada hızlı göz hareketleri ba lar ve 22-23.haftada anne karnından kaynaklanan vibroakustik seslere fetüsün göz kırparak yanıt verdi i bildirilmi tir. 24. haftada akci erde alveol duvarındaki tip 2 pneumosit isimli sekretuar epitelyal hücreler, yüzey aktif bir lipid olan ve akci erlerin geli en alveollerinin yetkinli ini sa layan surfaktanı salgılamaya ba larlar. Aynı zamanda 24. haftada tırnaklar olu mu tur (72, 75, 77).

- ***Yirmialtı ve yirmidokuzuncu haftalar***

Bu dönemde akciğerler ve pulmoner damarlar gaz de i imine uygun yeterli gelişime sahiptir. Buna ek olarak merkezi sinir sistemi, ritmik solunum hareketlerini ve vücut sıcaklığını düzenleyebilecek olgunluğa sahiptir. Gözler 26. haftada açılır. Fetüsün saçları ve lanugo iyi gelişmiştir. Fetal dalak, farklı tipteki kan hücrelerinin ve diğer olgun kan elemanlarının olgunlaşma süreci olan hematopoezisin bu dönemde önemli bir yeri olmuştur. Kemik iliğinin eritropoezis için başlıca yer konumuna geçmesiyle birlikte 28. haftanın sonuna doğru dalaktaki eritropoezis sonlanır. 29. haftada başlıklık sistemi gelişmeye başlar (72, 75, 77).

- ***Otuz ve otuzdördüncü haftalar***

Pupillar başlık refleksi 30. haftada belirlenebilir. Genellikle bu dönemin sonuna doğru deri pembe ve düz olur. 31. haftadan itibaren fetüsün büyüme hızı yavaşlar. Beyin dokusu ilerleyiş gelişimini sürdürmeye devam eder. 33. haftada amniyon sıvı miktarı doğuma kadar sabit kalır. Beyin dokusu hızlı bir şekilde büyüdüğü için baş ölçüleri de hızlı bir şekilde büyür. Testisler skrotuma iner (72, 75, 77).

- ***Otuzbe ve otuzsekizinci haftalar***

35 haftalık fetüsler sıkıca kavrar ve başına karşı kendi kendine uyum gösterebilir. 36. hafta sıralarında baş ve karın çevresi yaklaşık olarak eşittir. 37. haftada fetüs hıçkırma, gerilme, irkilme ve parmak emme hareketlerini yapar. Doğuya hazırlık amacıyla solunum hareketleri hızlanır. 38. haftada fetüsün başırsaklarında mekonyum adı verilen ilk dışkı birikmeye başlar (72,75, 77).

## **2.5. Gebelikte Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler**

### **2.5.1. Kardiyovasküler Değişiklikler**

Gebelik ve puerperium sırasında kalbi ve dolaşımına içine alan belirgin değişiklikler gözlenir. Kardiyak ilerlevlerde meydana gelen en önemli değişiklikler gebeliğin sekizinci haftası içinde olur (78). Kardiyak output gebeliğin ilk beş haftası kadar erken bir dönemde artışı gösterir ve başlangıçtaki bu artışı azaltan sistemik damar direnci ve kalp hızındaki artışı bir fonksiyonudur. 10 ve 20. Haftalar arasında plazma hacminde fark edilir bir artışı olur ve böylece preload artar. Gebelik esnasında ventriküler performans sistemik vasküler dirençte meydana gelen azalma ve pulsatil arteriyel akımda meydana gelen değişikliklerle belirlenir. Vasküler kapasite, kısmen vasküler kompliyansdaki artışa bağlı olarak artar. Çok sayıda faktör maternal kardiyovasküler bütünlüğünü sağlanması esnasında kardiyovasküler sistemin fetusun

fizyolojik ihtiyaçlarını kar ılmasına izin veren hemodinamik fonksiyonlarda meydana gelen de i ikliklere katkıda bulunur (79). Total vücut suyu termde 8,5 lt, plazma volümü 1,2 lt artar, sodyum retansiyonu olur. Kan hacmindeki artı da 34. haftada en yüksek düzeye ula ır. Bu de i iklikler kiloda artı a neden olur. Artan bu kilo sadece sıvı artı ından kaynaklanmaz. Anjiyotensin-2'ye kar ı hassasiyet azalmı tır. Üçüncü trimesterde kalp yukarıya do ru itilir, dinlenmekle birinci kalp sesi sertle ır. Kardiyak debi %30-40 artmı tır. Kan basıncında minimal azalma olur (80).

### **2.5.2. Hematolojik De i iklikler**

Kan hacmi %40-50 artar (79, 80). Ortalama kırmızı hücre hacmi artmı tır. Gebelikte günlük demir gereksinimi 6-7 mg olup, serum demiri azalır, demir ba lama kapasitesi artar (81, 82,83). Beyaz küre artar, do umda 25-40 bine ula ır ve puerperiumda normale döner (84). Fibrinojen ve sedimantasyon artar. Gebelikte koagülasyon artmı tır. Faktör XI ve XIII dı ında tüm faktörlerin düzeyi, trombosit çapı ve hacmi artar (79,85).

Protrombin, faktör V, protein C ve anti-trombin III seviyeleri de i meden kalır (79). Protein S aktivitesi azalır ve artmı protein C direnci vardır. Plazminojen aktivator inhibitor 1 ve 2'deki artı larla yönlendirilen fibrinolitik sistem aktivitesinde de bir azalma vardır (86).

### **2.6. Gebelik Sırasında Meydana Gelen Anjiyogenez**

lk damar olu umlarının ba ında sekonder villusların mezen iminde, mezen im türevli makrofajlar (Hofbauer hücreleri) bulunmaktadır (87). Hücrelerin bu dönemde burada bulunması vaskülogenezi ba latmak için angiogenik büyüme faktörlerini salgıladıklarını kanıtlar. Ayrıca maternal desidua ve maternal makrofajlar da anjiogenik büyüme faktörleri salgılar. Bu faktörlerin trofoblastik ilerleyi i sa ladı ı belirlenmi tir (88).

mmünositokimyasal çalı malarda erken fetal villuslarda fetal endotel öncülleri olan hemanjioblastikhücrelerin bulundu u gösterilmi tir. Bu hücreler birbirlerine desmozomlar ve sıkı ba lantı bölgeleri ile ba lanarak uzun ip benzeri kümeler ve yo un paketler olu tururlar. Endotel hücreleri arasında hücrelerarası vakuollerin birle mesi ile tüp olu umu ba lar. Damar geli iminin bu evresinde bazal lamina materyalinin gözlenmedi i rapor edilmi tir (89, 90). Damarlanan villusların sıralı ekilde meydana getirdi i olu umlar; mezen imal villi, immature intermediate villi, stem villi, mature

intermediate villi ve terminal villi olarak tersiyer villusların alt ünitelerini oluşturur (91, 92).

Embriyonik gelişimin bu evresinden ilk üç aylık dönemin sonuna kadar olan kısımda villus damarlanmasında ağırlı artış gözlenir. Kılcal damarların içerdikleri kırmızı kan hücresi sayısı artar, var olan kılcallarda filizlenme ve dallanan angiogenesis meydana gelir. Basit kılcal damar ağırlı perisit ile çevrelenir. Kılcal damarların etrafında altıncı haftadan itibaren bazal lamina ekillenmeye başlar. Bu mekanizma, mezodermal villusların immature intermediate villuslara dönüşmesi sırasında kılcalların ağırlı benzeri yapılar oluşturması ile sonuçlanır. Gelişen büyük villus, merkezinde bir kaç endotel tüp (erken villus arter ve venleri) barındırır. Bu tüplerin çapları geniştir (>100 µm) ve alfa ve gama düz kas aktinleri, vimentin ve desmin içeren hücrelerle çevrilidirler. Oluşturan bu büyük villuslar merkezi damar birleşmesiyle stem villusları oluştururlar. Oluşturan bu stem villusların etrafı kasılabilen aktinleri içeren hücreler ile çevrelenmiştir (93). Bu deşimlerle villus ağaçları oluşturulur ve 10-16 parçalı, dallı yapıdaki stem villusların oluşturulmasıyla olgun plasenta meydana getirilmiştir olur (94).

Gebeliğin 26. haftasından sonra meydana gelen villöz damar gelişimi, gaz deşimi için özelleşen mature intermediate villus tipini oluşturmak üzere dallanan angiogenesisden dallanmayan angiogenesisine dönüşmektedir. Bu oluşturma villus ağaçlarının uç kısmında meydana gelir ve bir veya iki uzun, az dallanmış kapiller ilmek içeren uzun (>1000 µm) ve ince (80-120 µm çapında) bir yapıdadır (95). Bu yapı trofoblast proliferasyonundaki azalma ve endotel proliferasyonundaki artıma ile ortaya çıkar. Villuslarda gelişen bu çıkıntılı ve sarmal yapıdaki damarlar çok ince vaskülosinsityal zar ile kaplıdır. Bu özelleşmiş yapı maternal ve fetal dolaşım arasında gaz deşiminin yapıldığı esas yerdir (52).

Omurgalı embriyosunda gelişen ilk fonksiyonel organ sistemi kardiyovasküler sistemdir. Gelişim boyunca kan damarları iki mekanizma ile oluşturulur; vaskülogenez ve angiogenesis. Embriyonik yaşam boyunca kan damarları ilk olarak vaskülogenezin sonucu olarak ortaya çıkar. Örneğin, bir grup mezodermal hücreden farklılaşan endotel hücrelerinden kılcal damarların oluşturulması gibi. Basit kalp ve basit damar ağırlı bu şekilde oluşturulmaktadır. Angiogenesis terimi ise, daha önceki damarlardan kılcal damarların oluşturulması olayını ifade eder (96).

Hematopoietik ve endotel hücrelerinin ortak öncülü sayılan hemanjiyoblastlardan meydana gelen yolk kesesindeki kan adacıkları, vaskülogenezin



en tipik ve ilk olarak olu tu u yerdir. Kan adacıklarınınperiferindekihücreler, kılcal damarlar, arterler ve venlerin olu turdu u ilkin bir a olu turmak için ba lantılar kurar (95). Plasentada ise vaskülogenez sekonder villuslarda yer alan mezen im içindeki hemanjioblast hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Bu olayda birçok büyüme faktörünün rol aldığı bilinmektedir. En çok bilinen büyüme faktörleri; VEGF, FGF, anjiopietin ve integrinlerdir (97-99).

Anjiogenezin ba langıç fazı bazı anjiogenik sitokinler ve di er fizyolojik araçlar ile gerçekleştirilen damar hücrelerinin aktivasyonu ile ba arılır (88).Anjiogenezin ilerlemesini sa ladıkları bilinen büyüme faktörleri arasında VEGF, bFGF, IL-8 (interlökin-8), anjiogenin, anjiotropin, EGF (epidermal growth factor), TGF- (transforming growth factor alpha), TGF- (transforming growth factor beta), PDCGF (platelet-derived endothelial-cell growth factor), TNF- (tumour necrosis factor alpha), PDGF (platelet-derived growth factor) ve PlGF (placental-like growth factor) vardır.Bu sitokinler ve di er anjiyogenik moleküller birçok kaynaktan salınabilirler. Bu kaynaklar arasında yangı hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve tümör hücreleri vardır (93, 100, 101).Bu sitokinler normalde hareketsiz duran damar endotelini kendilerine özgü hücre yüzey tirozin kinaz reseptörlerine ba lanarak aktive ederler. Bu reseptörlerden bazıları, örne in VEGF reseptörleri olan Flt-1 ve KDR/Flk-1 özellikle endotel hücreleri üzerinde daha fazla ifade olur (52).

Endotele özgü tirozin kinaz reseptörlerinin ligandları ile ba lanması damar endotel hücrelerinin aktivasyonunu ba latır. Sinyal hücre yüzeyinden çekirde e gönderilir ve bu sinyal endotel hücresi içinde enzimleri de içeren birçok molekülün üretilmesini tetikler. Bundan sonra, aktive olmu endotel hücreleri; hücrel proliferasyonda artı , hücre adezyon kuvvet moleküllerinin ifadesinde artı , proteolitik enzim sekresyonunda artı , hücrel göç ve invazyonunda artı gibi bir dizi karakteristik özellik kazanır. Bu kompleks hücrel i lemler anjiogenik a amaların invaziv basamaklarına ve büyümenin ilerlemesine yardım eder. Bu bakımdan hücrel proliferasyonu ve invazyonu ilerleten katerinleri, integrinleri, selektinleri ve immünoglobülin süper gen ailesini içeren birçok sayıda farklı molekül bulunmaktadır (52).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalı maya Alibaba Sa lık Oca ın'aNisan 2011 ve Ekim 2011 tarihleri arasında ba vuran,30 sa lıklıgebe ile gebe olmayan 30 kadın (kontrol grubu) dahil edilmi tir.Çalı maya alınan gönüllü deneklere yapılacak i lemler hakkında bilgilendirmeler yapıp, onayları yazılı olarak alınmı tır. Çalı ma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2011-05/33 no'lu kararla izin alınmı ve ara tırma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmü tür.

Çalı ma grubu sa lıklı gebelerden olu turulmu veara tırmaya öyküsünde kronik kalp hastalı 1, obstrüktif akci er hastalı 1, enflamatuvar barsak hastalı 1, kanser, diabetes mellitus, ilaç kullanma, abortus ve preeklampsi olanlardahil edilmemi tir. Çalı maya katılan deneklerin ya ,vücut a ırlı 1, gebelikte alınan kilo, sigara kullanımı ve kan alındı ındagebelik haftası gibi demografik bilgileri ile vücut kitle indeksi (VK ) ölçümleri yapıp ayrı ayrı kaydedilmi tir.

#### 3.1.Kanların Toplanması:

Çalı ma gruplarındaki (1. Trimester, 2. Trimester ve 3. Trimester grubu) her bir gebeden hertrimester için önceden belirlenen gebelik haftalarında bir defa olmak üzere ante kubital bölgeden brakial arterden 3 ml venöz kan örnekleri alındı:

7. Trimester gebede 12-13. haftalar (n=30)
8. Trimester gebede 26-27. haftalar (n=30)
9. Trimester gebede 34-38. haftalar (n=30)

Kontrol grubu (n=30) olarak, sa lıklı gebe olmayanve menstrual siklusun postovulatr fazındabulunan evli kadınlardan da (benzer ya grubu)aynı miktarda venöz kan örne i alındı.Alınan kan örnekleri 20 dakikalık bir zaman süreci içerisinde 1000 g'de 10 dakika santirifüj edildikten sonra, ayrı tırılan serum epindorf tüpe aktarılıp hasta adına kayıt yapıldı. Toplanan serumlar analiz yapılana kadar -70°C'de saklandı. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

#### 3.2.Serum Parametrelerinin Analizi:

Toplanan serum örneklerinden VEGF düzey analizi insan VEGF ölçüm kiti (Biosource, Invitrogen, California, USA Lot no:100811), endostatin düzeyi insan endostatin ölçüm kiti (Assaybio Tech, No: OK-0328) ve sVEGFR ölçümü insan sVEGFR kiti (Human sFlt-1/VEGF-R1, No. SK00114-01) ile üretici firmanın uygulama

kurallarına uyularak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak CHEMWELL marka cihazı ile ölçüldü. Çalışmalar Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Yrd.Doç.Dr Köksal Deveci kontrolünde yapıldı. VEGF ile sVEGFR değerleri pg/ml ve endostatin değerleri ng/ml cinsinden hesaplandı.

### **3.3. istatistiksel inceleme:**

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows version 18.0 (SPSS Inc; Chicago IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (ort $\pm$ SS) ve ortanca olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup ortanca değerlerinin analizi için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılığın nerden kaynaklandığını tespit etmek ve gruplararası ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gebe ve kontrol grubu kadınlara ait demografik özellikler ve ölçümler

Çalı maya alınan 30 gebe ve 30 kontrol grubuna ait toplam 60 kiinin demografik özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Kontrol ve çalı ma gruplarına ait demografik özellikler ve ölçümler.

Parametreler	Kontrol grubu (n=30)	Gebe grubu (n=30)
<b>Yaş (ort±SS)</b> (min-maks)	24,43±12,60 (18-36)	38,18±11,67 (23-35)
<b>Boy (cm)</b>	165,70±6,23 (156-180)	164,63±6,12 (155-178)
<b>Vücut Ağırlığı (VA, kg)</b>	60,16±7,17 (49-74)	64,50±11,20 (46-85)
<b>Vücut Kitle İndeksi (VKİ)</b> (VA/Boy <sup>2</sup> )	21,93±2,56 (18,4-26,7)	23,82±3,66 (18,4-38,3)
<b>Sigara Kullanımı</b>	0,00	1,10±0,30 (3)
<b>Gebelikte Alınan Kilo (kg)</b>	-	9,06±1,55 (5-12)
<b>Gebelik Sayısı</b>	-	1,93±0,78 (1-4)

Tabloda verilen parametreler ortalama (ort.) ± standart sapma (SS) ve minimum-maksimum (min-maks) olarak ifade edilmiştir.

Çalı maya katılan kontrol grubundaki kadınların ya ortalaması 24,43±12,60 ve gebe grubunun ya ortalaması 38,18±11,67 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun boy ortalaması 165,70±6,23 ve gebe grubunun boy ortalaması ise 164,63±6,12 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda vücut a ırlı ı ortalaması 60,16±7,17 ve gebe grubunda vücut a ırlı ı ortalaması 64,50±1,20 bulunmuştur. Kontrol grubunun VK ortalaması (21,93±2,56) ile gebe grubu VK ortalaması (23,82±3,66) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Kontrol grubunda sigara kullanımı sıfır, gebe

grubunda ise üç ki idir. Gebelikte alınan kilo ortalaması ise  $9,06\pm 1,55$  olarak tespit edilmiştir.

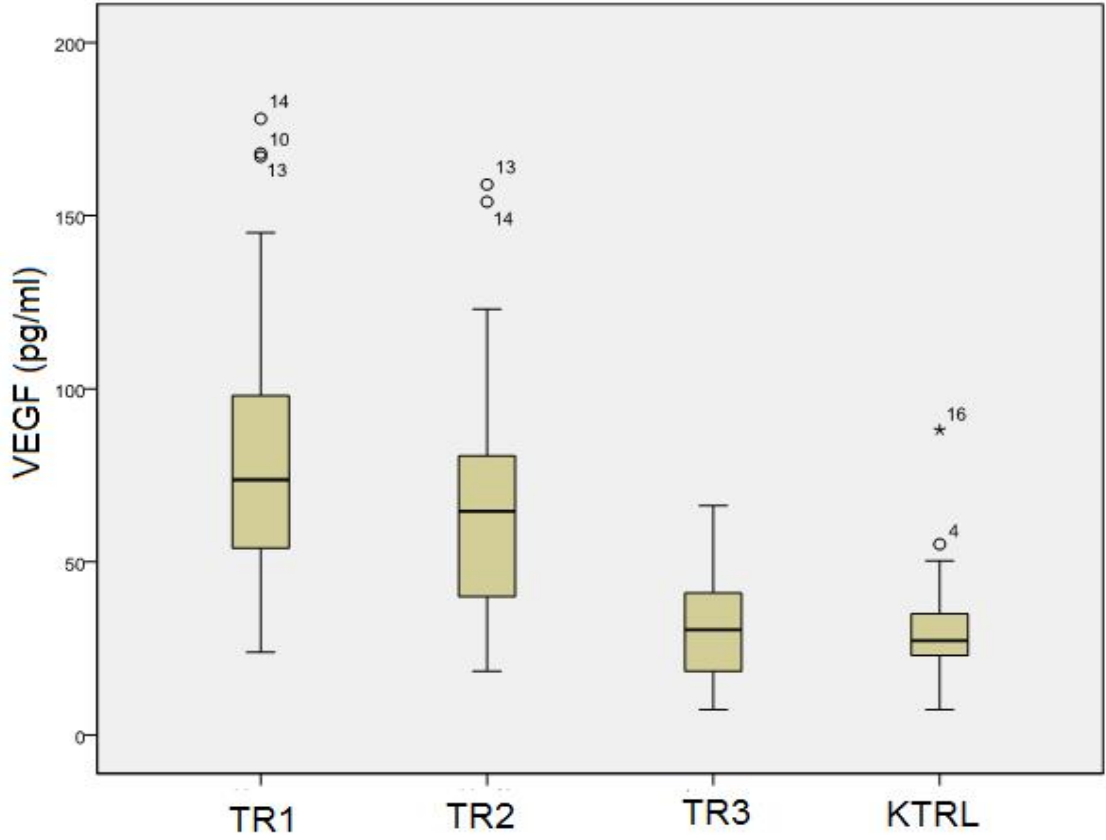
#### 4.2. Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF, endostatin ve sVEGF de erleri

Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erlerinin ortalama, ortanca ve min-maks olarak ifadesi Tablo 5’de gösterilmiştir. Buna göre çalı maya katılan gebelerin VEGF de erlerinin (pg/ml) 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 79,00 ve 64,65) kontrol grubuna (27,25) göre kar ıla tırıldı ında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ). 3. trimester VEGF ortanca de eri (30,38) kontrol grubuyla (27,25) kar ıla tırıldı ında ise aradaki fark anlamlı olarak tespit edilememiştir ( $p=0,430$ ; ekil 3).

**Tablo 5.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen VEGF de erleri.

VEGF (pg/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
7. trimester	82,07±41,39 79,00* (23,90-193,00)	0,000
8. trimester	65,56±34,46 64,65* (18,40-187,00)	0,000
9. trimester	31,25±15,86 30,38 (7,30-66,20)	0,430
Kontrol	30,75±15,08 27,25 (7,30-88,109)	0,000

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında \*  $p<0,01$



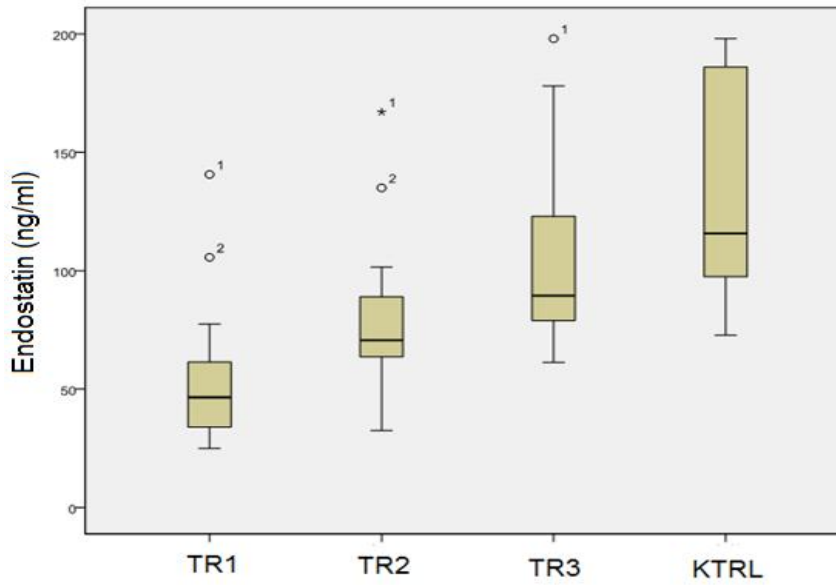
**ekil 3.** VEGF de erlerinin kutu-nokta (box-plot) grafi i. TR1; 1. trimester, TR2; 2. trimester, TR3; 3. trimester ve KTRL; kontrol grubu.

Gebe kadınların endostatin de erlerinin (ng/ml) 1. trimester ve 2. trimester ortancaları (sırasıyla, 80,97 ve 92,29) kontrol grubuna (115,68) göre kar ıla tırıldı nda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur (Tablo 6;  $p < 0,01$ ). 3. trimester endostatin ortanca de eri (98,88) kontrol grubuyla kar ıla tırıldı nda ise  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir artı oldu u tespit edilmi tir( ekil 4).

**Tablo 6.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen endostatin de erleri.

Endostatin (ng/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
7. trimester	52,69±25,09 80,97* (25,00-140,65)	0,000
8. trimester	77,48±25,51 92,29* (32,59-167,00)	0,000
9. trimester	102,78±36,17 98,88 (61,27-198,00)	0,020
Kontrol	131,86±42,68 115,68 (72,75-198,00)	0,000

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenmiş \* p<0,01



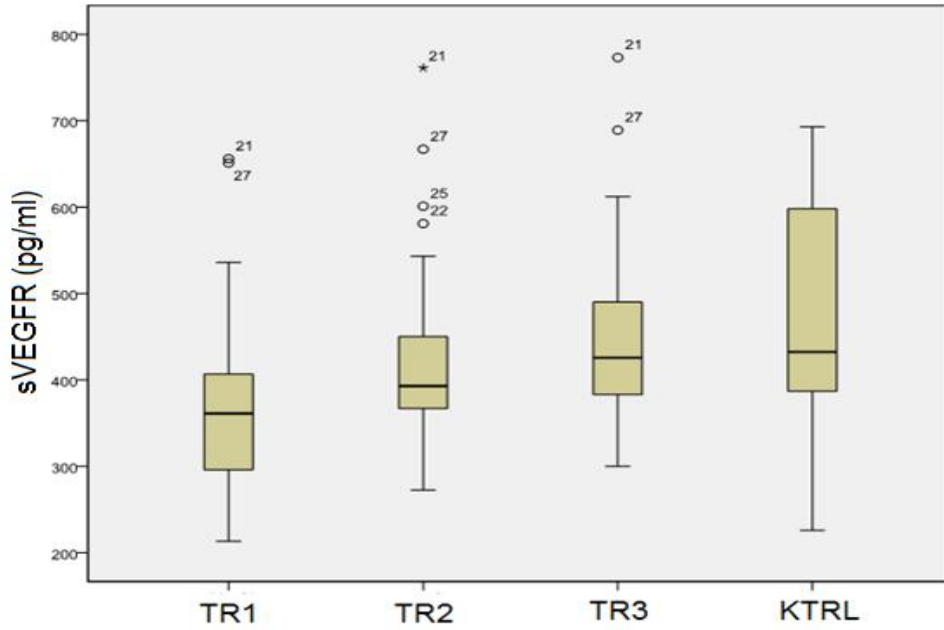
**ekil 4.** Endostatin de erlerinin kutu-nokta grafi i.

Gebe kadınlardaki antianjiyogenik faktör sVEGFR'in (pg/ml) 1. trimester ortanca de eri (390,78) kontrol grubuna (465,28) göre karşılaştırıldı. İndirgenmiş aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01; Tablo 7). 2. ve 3. trimester sVEGFR ortanca de erleri (sırasıyla, 411,76 ve 430,26) kontrol grubuyla (465,28) karşılaştırıldı. İndirgenmiş anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( ekil 5).

**Tablo 7.** Gebelerde her üç trimesterde ve kontrol grubunda ölçülen sVEGFR de erleri.

sVEGFR (pg/ml)	Ort±SS Ortanca (min-maks) (n=30)	P
7. trimester	367,22±106,46 390,78* (213,16-656,00)	0,001
8. trimester	425,56±110,08 411,76 (272,37-767,00)	0,197
9. trimester	451,59±103,89 430,26 (300,00-773,00)	0,970
Kontrol	484,83±126,98 465,28 (226,00-693,00)	0,456

Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenmiş \* p<0,01



**ekil 5.** sVEGFR de erlerinin kutu-nokta grafi i.



#### 4.3. Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ntı analizi.

Gebe kadınlarda her üç trimesterde ölçülen toplam VEGF, endostatin ve sVEGF de erleri Tablo 8’de gösterilmi tir. VEGF için ölçülen minimum de er 7,30 ve maksimum de er 193,00 olup ortalama  $52,55 \pm 24,96$ ’dir. Endostatinin minimum de eri 25,00 maksimum de eri 198,00 olup ortalaması  $69,73 \pm 17,04$ ’tür. Son olarak sVEGFR için ölçülen minimum de er 213,16 ve maksimum de er 773,00 olup ortalama  $423,67 \pm 95,07$ ’dir.

**Tablo 8.** Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF, Endostatin ve sVEGF de erleri.

	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ort±SS</b>
VEGF(pg/ml)	7,30	193,00	$52,55 \pm 24,96$
Endostatin(ng/ml)	25,00	198,00	$79,73 \pm 17,04$
sVEGFR(pg/ml)	213,16	773,00	$423,67 \pm 95,07$

Verilen parametreler ort.  $\pm$  SS ve min-maks olarak ifade edilmi tir

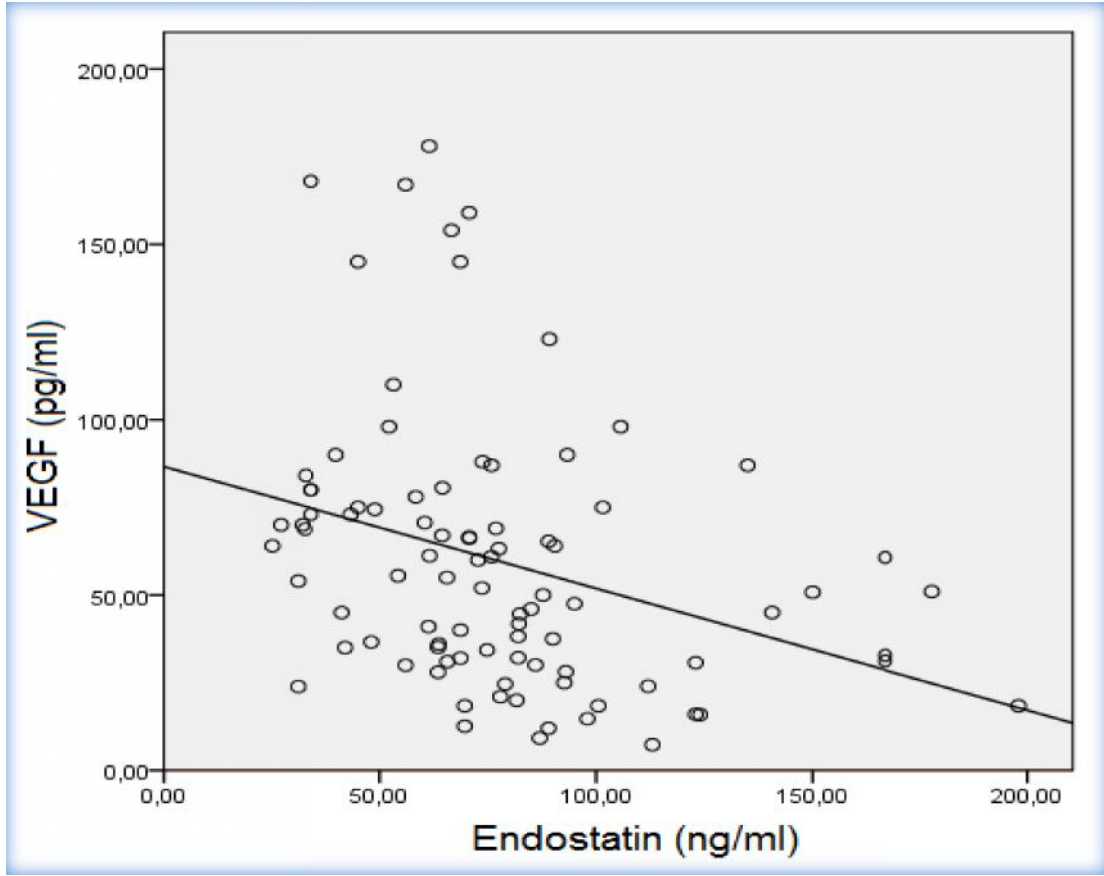
Gebe kadınlarda ölçülen VEGF, endostatin ve sVEGFRde erleri arasındaili kiyi belirlemek için Spearman korelasyonanalizi yapıldı (Tablo 9). Buna göre VEGF ile endostatin de erleri arasında negatif yönlü veistatistiksel olarak anlamlı ili ki saptandı (r=-0,409 ve p=0,000). Benzer ekilde, VEGF ve sVEGFR de erleri arasındaki ili ki negatif yönlü ve anlamlı idi (r= -0,290 ve p=0,006). Buna kar ın, endostatin ve VEGFRde erleri arasındaki ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (r= 0,170 ve p= 0,109).

**Tablo 9.** Gebelerde her üç trimesterde ölçülen VEGF,Endostatin ve sVEGF de erleri arasındaki ba ıntı analizi.

<b>Ka ıla tırılan Gruplar</b>	<b>Ba ıntı Katsayısı (r de eri)</b>	<b>p de eri</b>
VEGF - Endostatin	-0,409	0,000*
VEGF - sVEGFR	-0,290	0,006
Endostatin - sVEGFR	0,170	0,109

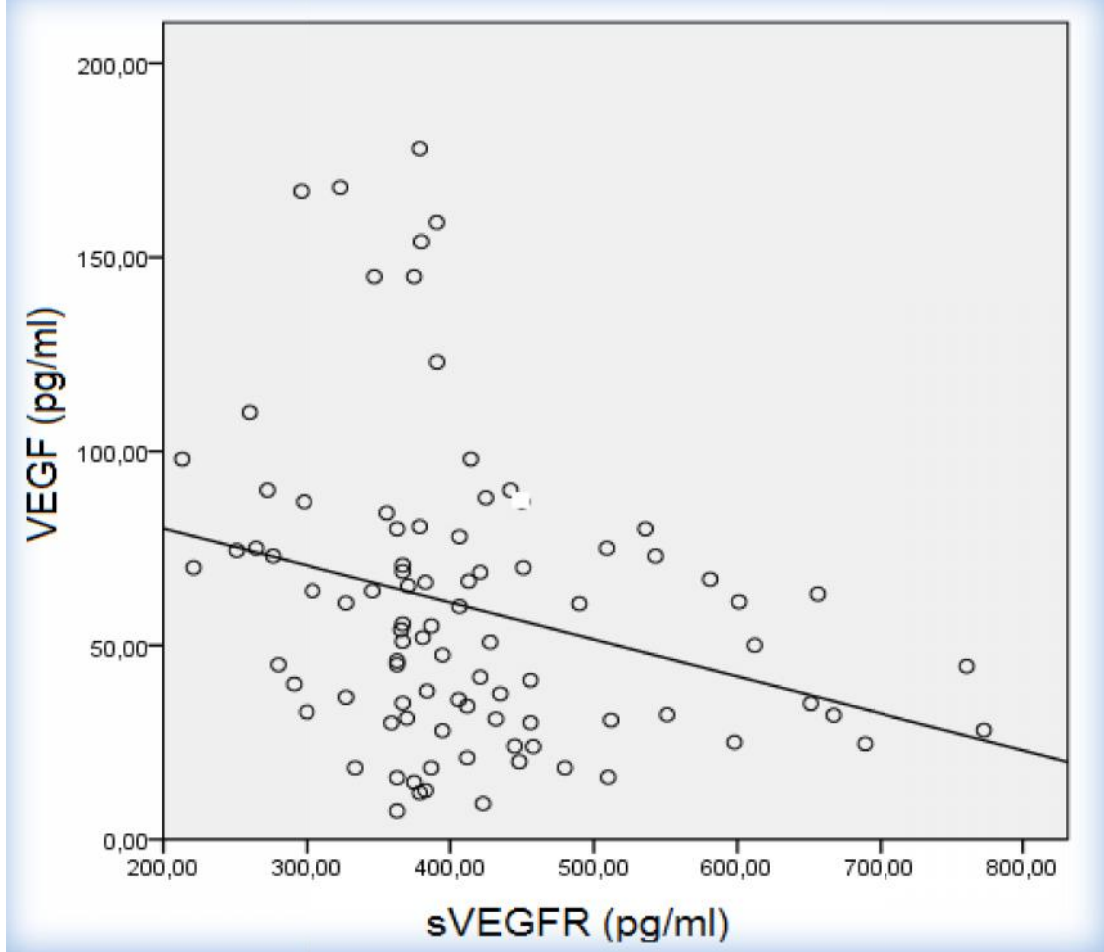
Nonparametrik Spearman korelasyon analiz testine göre \*p<0.001

Çalı maya katılan kadınlarda VEGF ve endostatin de erleri kar ıla tırıldı ında aralarında negatif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır ve anlamlı bir farklılık görülmü tür. ( $r = -0.409$ ,  $p < 0,01$ ; ekil 6).



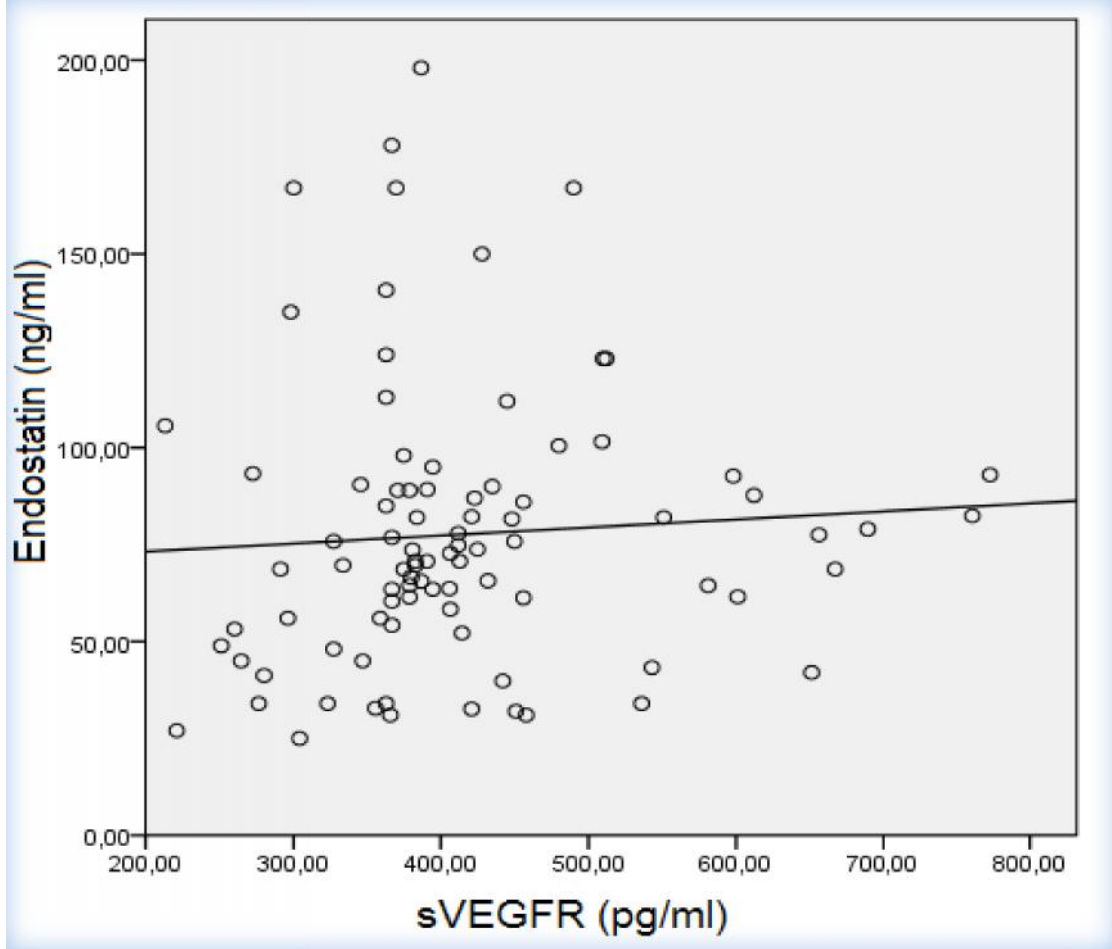
**ekil 6.** VEGF ve endostatin düzeyleri arasında saçılım (scatter plot) grafi i.

Çalı maya katılan kadınlarda VEGF ve sVEGFR de erleri kar ıla tırıldı ında aralarında negatif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır ve bu negatif ili ki istatistik olarak anlamlı bulunmu tur ( $r = -0.290$ ,  $p < 0,01$ ; ekil 7).



**ekil 7.** VEGF ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.

Çalı maya katılan kadınlarda endostatin ve sVEGF grafi i kar ıla tırıldı ında aralarında pozitif yönde bir ili ki oldu u saptanmı tır, ancak bu pozitif ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır ( $r = 0.170$ ,  $p > 0,05$ ; ekil 8).



**ekil 8.**Endostatin ve sVEGF düzeyleri arasında saçılım grafi i.

## 5.TARTI MA

Anjiyogenez, yeni kapiller kan damarlarının olu um sürecidir. Yeti kinlerde endotelial hücrelerin proliferasyon hızı, di er birçok hücre tipine göre çok daha yava tır. Fizyolojik olarak sıkı bir regülasyonaltında ve nadiren gerçekleşen anjiyogenez, yara iyile mesi esnasında ve di i üreme sisteminde meydana gelmektedir (102). Bunların dı nda anjiyogenezin indüksiyonu potansiyel bir tehlike i aretidir. Yenidamar yapımı (anjiogenez, neovaskülarizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyile mesi; embriyogenez, menstrüel siklus vb. durumlarda söz konusudur. Patolojik anjiogenez ise ba ta tümörler olmak üzere kollajen doku hastalıkları (romatoidartrit vb.), retinopatiler ve psöriasis gibi hastalıklarda mevcuttur (103).

Preeklampsi, gebeli in 20. haftasından sonra geli en hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan insan gebeli ine özgü bir sendromdur, maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (104). VEGFve PlGFplasental anjiyogeneziste rol oynayan major moleküllerdendir ve bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri sVEGFR-1tarafından engellenir. Levine ve ark. tarafından yapılan çalı mada preeklamptikhastalarda sVEGFR-1seviyelerinin arttı ı, VEGFve PlGFseviyelerinin ise azaldı ı saptanmı tır (105).Preeklampsili hastalarda dola ımdaki sVEGFR-1ve endoglinseviyelerinin artı ının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu olayda hipoksi, immünolojik ve genetik faktörler rol oynuyor olabilir. Endoglinve sVEGFR-1'in preeklampsideki yükseli i hastalı ın şiddetiyle koreledir ve yükselen bu seviyeler do um sonrasıyla dü er (106-108). Artan seviyelerin do um sonrasıdü ü ü endoglinve sVEGFR-1'inbüyük oranda plasental kaynaklıoldu unu dü ündürmektedir.

Kan hücrelerinin bazılarında da anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin salınabilece i bildirilmi tir. Bunlardan biri de trombositlerdir. Yapılan bir çalı mada trombositlerde sadece anjiyogenik VEGF de ilaynı zamanda anti-anjiyogenik faktör olan endostatinin de bulundu u gösterilmi tir (109). Ço u kanser hastalarında trombosit sayılarının arttı ı gösterilmi tir (110). Bu yüzden trombositler gerek fizyolojik gerekse patolojik anjiyogenezde rol oynayabilir.

Ara tırmacılar kan damarlarının bazı organlarda fazla bazılarında az oldu unu gözlemlerlerdir. Bu gözlemlerden yola çıkarak Sobin ve Tremer organlardaki kan damarlarının basitçe besin gereksinimleri için olan damar a ları (iskelet, kalp ve düz kaslar, merkezi sinir sistemi ve mesane vb) ve belli bir görev için olan damar a ları

(deri, akci er, karaci er, böbrek, endokrin bezler vb) ekinde bu iki ko ula göre olabilece ini bildirmi lerdir (111). Kapiller sayısını ara tıran ilk çalı malardan birinde incelenen dokularda mm<sup>2</sup>'deki kapiller sayısının böbreklerde en fazla, ya dokusunda en az oldu u gözlenmi tir (112). Tümör ve yara iyile mesi gibi konularda olu an fizyolojik ve patolojik anjiyogenezis hakkında ciddi çalı malara ve tartı malar 1970'li yıllarda, özellikle Folkman ve arkadaş larının çalı malarıyla hız kazanmı tır. Sonraki yıllarda da tümör tarafından salınan ve etrafa difüze olabilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörleri (FGF) gibi birçok faktörün oldu u belirlenmi tir (113). Biz de çalı mamızda anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin seviyelerini sa lıklı gebeve gebe olmayan kontrollerde ara tırdık. Çalı mamızın sonunda gebe olan kadınlarda VEGF seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldi ini, endostatinvesVEGFserum seviyelerinin ise dü tü ünübulduk. Buldu umuz sonuçlar istatistiki olarak anlamlıydıve literatürdeki çalı malarla uyumluydu.

Hunter ve ark. yaptı ı çalı mada 20 preeklamsi ve 25 normotansif gebede serum VEGF düzeyleri de erlendirilmi ve preeklamsili gebelerde yüksek bulmu tur. Ayrıca normotansif gebelerde trimesterlere göre serum VEGF düzeylerine bakılmı ve birinci trimesterde en yüksek üçüncü trimesterde ise en dü ük oldu u saptanmı tır (114). Bizim alı mamızda da benzer sonuçlar bulunmu tur, 1. trimesterde enyüksek 3. trimesterde dü ük bulunmu tur. 28 sa lıklı gebe ve 22 gebe olmayan kadınlarda yapılan bir çalı mada VEGF düzeyi gebe olmayan grupta daha yüksek bulunmu ve gebe kadınlarda 2.trimesterde VEGF düzeyinin3.trimesterde göre daha yüksek oldu u saptanmı tır (115). Çalı mamızda ise gebe kadınlarda VEGF düzeyi yüksek kontrol grubunda ise dü ük bulunmu tur.

Romero ve ark. sa lıklı gebeler üzerinde yaptı ıbir çalı mada sVEGF düzeyi 1.trimesterde en dü ük 3.trimesterde en yüksek bulmu lardır (116). Çalı mamızda trimesterler arasında sVEGF düzeyine bakıldı ında Romero ve ark.çalı masına paralel olarak 1.trimesterde en dü ük 3.trimesterde ise enyüksek bulunmu tur.Muy-Rivera ve ark. yaptı ı çalı mada 131 preeklamsili ve 175 sa lıklı gebeler üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF ve sVEGFR düzeylerine bakmı lar ve VEGF düzeyinin sa lıklı gebelerde, sVEGFR düzeyinin ise preeklamsili gebelerde yüksek oldu unu saptamı lardır (117).çalı mamızda sa lıklı gebe kadınlarda VEGFdüzeyinin kontrol

grubuna göre daha yüksek bulunmu tur. SVEGFR seviyelerinin yüksekli inin preeklampsi patogenezinde rol oynadı ıdü ünülmektedir (118,119).

Wallner ve ark. 20 ektopik gebe grubu ve 10 sa lıklı gebe grubu üzerinde yaptı ı çalı mada serum VEGF seviyesinin ektopik gebe grubunda daha yüksek çıktı ını bulmu lar (120).Wallner ve ark. sa lıklı gebe kadınlar ve intrauterin geli me gerili i olan grup üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin sa lıklı gebe kadınlarda daha yüksek oldu u ortaya çıkmı tır (121).Sa lıklı gebeler üzerinde yapılan di er bir çalı mada VEGF seviyesinin 1.trimesterde en yüksek tespit edilmi tir (122).

Lygnos ve ark. sa lıklı gebe olan ve gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin gebe kadınlarda daha yüksek oldu unu saptamı lar ve sa lıklı gebe kadınlarda trimesterlere göre VEGF seviyesine bakıldı nda ise 1.trimesterde daha yüksek çıktı ı ve giderek azaldı ını bulmu lar (123). Bizim çalı mamızda da sa lıklı gebe kadınlarda VEGF seviyesinin yüksek çıktı ı ve trimesterle göre kar ıla tırılma yapıldı nda da 1.trimesterde en yüksek 3.trimesterde ise en dü ük oldu usaptanmı tır. 39 a ır preeklampsili ve 49 sa lıklı gebe üzerinde yapılan bir çalı mada VEGF seviyesinin sa lıklı gebe kadınlarda daha yüksek ve sVEGFR seviyesinin ise daha dü ük oldu u görülmü tür (124).Yine 2003 yılındaPolliottive ark. 20 a ır preeklampitik ve 60 sa lıklı gebede yaptıkları bir çalı mada preeklampsili hastalarda serum PlGFve VEGFdüzeylerininnormotansif gebelere göre anlamlıderecede dü ük bulmu lardır. Bu çalı manın sonucunda erken ba langıçlı, iddetli preeklampitik hastaları önceden tespit etmedeserum PlGFve VEGFseviyelerinin kombine kullanımının faydalıolabilece i vurgulanmı tır (125).

Normal gebelerde sVEGFR-1 seviyelerinin 25. gebelik haftasına kadar sabit oldu u, daha sonra ise terme kadar artı gösterdi i saptanmı tır. Preeklampsili hastalar üzrinde yapılan bir çalı mada sVEGFR-1ve endoglinseviyeleri 11-13.gebelik haftalarında ve 17-20. gebelik haftalarında ölçülmü , 11-13. gebelik haftalarında kontrollerle anlamlıbir farklılık saptanmazken sVEGFR-1ve endoglininher ikisinin de preeklampitik hastalarda kontrol grubundan farklıolarak 17-20. gebelik haftalarında kanda yükselmeye ba ladı ı saptanmı tır (126).Yine ba ka çalı malarda da sVEGFR düzeylerinin gebeli in ikinci yarısından itibaren yükselmeye ba ladı ı gösterilmi tir (127). Evans ve ark. 60 sa lıklı gebe 60 sa lıklı gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada VEGF seviyesinin gebe olan kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek



çıkıtı ı belirtilmi tir (128). Bu çalı maya paralel olarak çalı mamızda da VEGF seviyesinin gebe kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkıtı ı bulunuldu.Sa lıklı gebe, gebe olmayan kadın ve preeklamsili hastalar üzerinde yapılan çalı mada endostatin seviyesinin preeklamsili kadınlarda daha yüksek çıkıtı ı, sa lıklı gebelerde ve gebe olmayanlar kadınlarda ise endostatin seviyesinin birbirine yakın çıkıtı ını bulmu lar (129). Bizim çalı mamızda ise sa lıklı gebe olmayan kadınlarda endostatin seviyesinin daha yüksek çıkıtı ı bulunmu tur.

Romero ve ark. gebe ve gebe olmayan sa lıklı kadınlar üzerinde yaptı ı çalı mada sVEGF düzeyinin trimesterlere göre giderek arttı ı ve gebe olmayan kadınlarda sVEGF düzeyinin daha yüksek çıkıtı ını saptanmı tir (130). Çalı mamızda sVEGF düzeyi1.trimesterde dü ük 3.trimesterdeyüksek bulunmu tur ve kontrol grubunda ise en yüksek çıkmı tir. Erez ve ark. 1.trimesterde ve 2.trimesterde grupları arasında serum sVEGF düzeyine bakmı lar ve 2.rimesterde sVEGF düzeyinin yüksek çıkıtı ını bulmu lar (131).20 sa lıklı gebe olmayan ve 20 sa lıklı gebe olan kadınlar üzerinde yapılan bir çalı mada VEGF düzeyinin gebe olmayan kadınlarda yüksek çıkıtı ı, endostatin düzeyinin de gebe olan kadınlarda yüksek oldu u ortaya çıkmı tir (132). Bizim çalı mamızda ise VEGF düzeyinin gebe kadınlarda yüksek çıkıtı ı, endostatin düzeyinin de kontrol grubunda yüksek çıkıtı ı bulunmu tur. Sa lıklı gebe olan ve gebe olmayan kadınlar üzerinde yapılan bir çalı mada serum VEGF seviyesinin gebe olan kadınlarda daha yüksek oldu usaptanmı tir (133). Çalı mamızda da VEGF seviyesinin gebe kadınlarda yüksek çıkıtı ı bulunmu tur.

## 6. SONUÇ

- Sa lıklı gebe kadınların serum VEGF seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek oldu u tespit edildi.
- Gebe kadınların serum endostatin seviyesinin ise kontrol grubuna göre daha dü ük oldu ubulundu.
- Benzer ekilde gebe kadınların serum sVEGF düzeylerinin de kontrol grubuna göre dü ük oldu u görüldü
- Proanjyogenik bir faktör olan VEGF'in serum düzeyleri trimesterler arasında kar ıla tırılacak olursa 1.trimesterde daha yüksek çıktı ı ve 2. ve 3. trimesterlerde giderek azaldı ı, gebe olmayan kadınlarda ise endü ükdüzeyde oldu u tespit edildi.
- Anti-anjiyogenik faktörler olan endostatin ve sVEGFR seviyeleri trimesterlere göre kar ıla tırılacak olursa 1.trimesterde en dü ük ve 2. ve 3. trimesterlerde giderek yükseldi i, gebe olmayan kadınlarda ise enyüksek çıktı ı bulundu.
- Endometriyal anjiyogenez gestasyon esnasında daha fazladır ve hamileli in ba arılı bir ekilde olu ması için gereklidir. Bu çalı ma ile gebeli e verilen maternal cevaplardan olan ve anjiyogenezi etkileyen proanjyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin trimesterlere göre kar ıla tırılması mümkün olmu tur.
- Ba arılı bir gestasyonda endometrial anjiyogenezin etkinli inin trimesterlere göre de erlendirilmesi mümkün olmu tur.

## 7. KAYNAKLAR

267. Olgar ., Yetgin S. (2003). Anjiogenezis. Çocuk Sa lı ı Hastalıkları Dergisi, 46, 139-147.
268. Folkman J., Klagsbrun M. (1987). Angiogenic factors. Science, 442-7.
269. Liotta LA., Steeg PS., Stetler-Stevenson WG. (1991). Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. Cell, 64,327-36.
270. Goldman E. (1907). The growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system. Lancet,2,1236-40.
271. Folkman J., Shing Y. (1992). Angiogenesis. J Biol Chem, 267,10931-10934.
272. Carmeliet P. (2003). Angiogenesis in health and disease. Nat Med,9,653-660.
273. Issa R., Krupinski J., Bujny T., Kumar S., Kaluza J., Kumar P. (1999). Vascular endothelial growth factor and its reseptor, KDR, in human brain tissue after ischemic stroke. Lab Invest,9, 417-425.
274. Yin G., Liu W., An P., Li P., Ding I., Planelles V. et al.(2002). Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenic and pannus formation in inflammatory arthritis. Mol Ther, 5,547-554.
275. Ferrara N. (2000). VEGF: An update on biological and therapeutic aspects. Curr Opin Biotechnol, 11, 517-24.
276. Hudlicka O. (1984). Growth of vessels–Historical review. Prog Appl Microcirc, 4, 1-8.
277. Hudlicka O. (1984). Development of microcirculation: Capillary growth and adaptation. In: Renkin EM, editor. Handbook of Physiology, section 2, the Cardiovascular system Vol IV, part 1, microcirculation. Baltimore, Bethesta, 4, 165-216.
278. Hudlicka O. Brown M. Egginton S. (1992). Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. Physiol Rev, 72, 369-417.
279. Sobin SS., Tremer HM. (1977). Three-dimentional organization of microvascular beds as related to function. In: Kaley G and Altura BM, editör. Microcirculation. Baltimore, MD: University Park, 1, 43-67.
280. Hyder S. M and Stancel G.M. (1999). Regulation of angiogenic growth factors in the female reproductive treat by estrogens and progestind. Mol. Endocrinol, 72, 806-811.

281. Carmeliet P.(2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 6, 389-395.
282. Fayette J., Soria JC.,Armand JP. (2005). Use of angiogenesis inhibitors in tumor treatment. *Eur J Cancer*, 41, 1109-1116.
283. Folkman J.(2003). Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*, 54, 17-28.
284. Lloyd PG., Yang HT., Terjung RL. (2001). Arteriogenesis and angiogenesis in rat ischemic hindlimb: Role of nitric oxide. *Am J Physiol*, 281, 2528-38.
285. Deveci D., Marshall JM., Egginton S. (2001). Relationship between capillary angiogenesis, fiber type, and fiber size in chronic systemic hypoxia. *Am J Physiol*, 281, 241-52.
286. Folkman J. (1995). Angiogenic in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat med*, 1, 27-31.
287. Risau W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386, 671-4.
288. Gustafsson T., Kraus WE. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Frontiers Biosci*, 6, 75-89.
289. Nagashima M., Wauke K., Hirono D., Shigami S., Aono H., Takai M. et al. (2000). Effects of combinations of anti-rheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39, 1255-62.
290. Semenza GL.(2003). Angiogenic in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*, 54, 17-28.
291. Distler O., Neidhant M., Gay RE., Gay S. (2002). The molecular of angiogenesis. *Intern Rev Immune*, 21, 33-49
292. Buschmann I., Schafer W. (1999).Arteriogenesis versus angiogenesis: Two mechanisms of vessel growth. *News Physiol Sci*, 14, 121-5.
293. Asahara T., Bauters C.,Zheng LP., Takeshita S., Bunting S., Ferrara N. et al. (1995). Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation*, 92, 365-71.
294. Cao R., Brakenhielm E., Wahlestedt C., Thyberg J., Cao Y. (2001). Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *PNAS*, 98, 6390-5.

295. Yazır Y. (2009). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 128-136
296. Monocci WT., Merrill MJ., Oldfield EF. (1993). Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. Am J Physiol, 264, 995-1002.
297. Gustafsson T., Kraus WE. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. Frontiers Biosci, 6, 75-89.
298. Zakrzewicz A., Secomb TW., Pries AR. (2002). Angioadaptation: keeping the vascular system in shape. News Physiol Sci, 17, 197-201.
299. Schweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature, 359, 843-5
300. Goodger AM., Rogers PAW. (1995). Blood vessel growth in the endometrium. Microcirc, 2, 329-43.
301. Iruela-Arispe ML., Porter P., Bornstein P., Sage EH. (1996). Thrombospondin-1, an inhibitor of angiogenesis, is regulated by progesterone in the human endometrium. J Clin Invest, 97, 403-12.
302. Klauber N., Rohan RM., Flynn E., D. Amato RJ. (1997). Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. Nat Med, 3, 433-446.
303. Bikfalvi A. (2004). Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. Biochemical Pharmacology, 68, 1017-21.
304. Clark ER., Hirschler WJ., Kirby-Smith HT., Rex RO., Smith JH. (1931). General observations on the ingrowth of new blood vessels into standardized chambers in the rabbit ear, and the subsequent changes in the newly grown vessels over a period of months. Anat Rec, 50, 129-68.
305. Ware JA., Simons M. (1997). Angiogenesis in ischaemic heart disease. Nat Med, 3, 158-64.
306. Scholz D., Cai WJ., Schaper W. (2001). Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. Angiogenesis, 4, 247-57.
307. Ferrara N., Davis-Smyth T. (1997). The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev, 18, 4-25.

308. Shalaby R., Rossant J., Yamaguchi TP., Gertsenstein M., Wu X., Breitman ML. et al. (1995). Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature*, 376, 62.
309. Clauss M. (1998). Functions of the VEGF Receptor-1 (Flt-1) in the Vasculature. *Trends Cardiovasc Med*, 8, 241-57.
310. Byrne AM., Bouchier-Hayes DJ., Harmey JH. (2005). Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med*, 9, 777-794.
311. Ferrara N. (2006). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev*, 25, 581-611
312. Robinson CS., Stringer SE. (2001). The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*, 114, 853-865.
313. Rahimi N. (2006). Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res*, 83, 1005-1016.
314. Kaiser PK. (2006). Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol*, 142, 660-668.
315. Bhisitkul RB. (2006). Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, 90, 1542-1547.
316. Erol N. (2007). Vascüler endotelial büyüme faktörü ve anti- VEGF ajanlar. *Ret –Vit*, 15, 34-40.
317. Sherer DM., Abulafia O. (2001). Angiogenesis during implantation, and Placental and Early Embryonic Development. *Placenta*, 22, 1-13.
318. Çabuk Z., Onur M., Beksaç S. (2005). Plasenta damarlarının oluşumu. *MN Klinik Bilimler ve Doktor*, 11, 217-224.
319. Charnock- Jones Ds., Burton GJ. (2000). Placental vascular morphogenesis. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 14, 953-68.
320. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G., Kaufmann P. (2000). Development of the placenta villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 92, 35-43.
321. Steiling H., Werner S. (2003). Fibroblast growth factors: Key players in epithelial morphogenesis, repair and cytoprotection. *Curr Opin Biotechnol*, 14, 533-537.

322. Friesel RE., Macigog T. (1995). Molecular mechanisms of angiogenesis: Fibroblast growth factor signal transduction. *FASEB J*, 9, 9191-925.
323. Gospodarowicz D., Neufeld G., Schwigerer L. (1987). Fibroblast growth factor: structure and biological properties. *J Cell Physiol (Suppl)*, 5, 15-26,
324. Schwigerer L., Neufeld G., Friedman J. (1987). Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. *Nature*, 325, 257-259.
325. Kandel J., Bossy-Wetzler E., Radvanyi F. (1999). Neovascularization is associated with a switch to the export of Bfgf in the multistep development of fibrosarcoma. *Cell*, 66, 1095-1104.
326. Saarela J., Rehn M., Oikarinen A., Autio-Harmanen H., Pihlajaniemi T. (1998). The short and long forms of Type XVIII collagen show clear tissue specificities in their expression and location in basement membrane zones in humans. *Am J Pathol*, 153, 611-626.
327. O'Reilly MS., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane WS. et al. (1997). Endostatin: an Endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88, 277-85.
328. Abdollahi A., Hahnfeldt J., Maercker C., Gröne HJ., Debus J., Ansorge W. et al. (2004). Endostatin's antiangiogenic signaling network. *Mol Cell*, 13, 649-63.
329. Encan M., Güne Açar R., Cevit Ö., Deveci D. (2007). Aspirin kandaki anjiyojenik vasküler endotelial büyüme faktörü ve anti- anjiyojenik endostatin seviyelerine etkisi. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 29, 56-61.
330. Hajitou A., Grignet C., Devy L. (2002). The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *FASEB J*, 16, 1802-1804.
331. Shibuya M. (2001). Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct*, 26, 25-35.
332. Hytten F.E., Leitch I. (1971). *The Physiology of human pregnancy*. Philadelphia Davis.
333. Cooke J. (1988). The early embryo and the formation of body pattern. *American Scientist*, 76-35.
334. O'Rahilly R., Muller F. (1987). *Developmental stages in human embryos*. Washington, Carnegie Institute of Washington.

335. Cunningham F.G., Norman F.G., Kenneth J.L., Gilstrap III L.C., Hauth J.C., Wenstram K.D. (2005). Williams Do um Bilgisi; Nobel Tıp Ktapevi, 21, 167-200.
336. Guyton&Hall. (2006). Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri ( Çeviri: Çavuşo lu, H.Ye en, B.), stanbul, 1028-1029.
337. Carlson B. M. (2004). Human Embryology and Developmental Biology. 3. Baskı, Elsevier Mosby
338. Moore K., Persaud T. (2002). Klinik Yönleri ile nsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri ( Çeviri: Yıldırım, M., Okar, ., Dalçık, H.), stanbul, 131s.
339. Battistelli M., Burattini S., Pomini F., Scavo M., Caruso A., Falcieri E. (2004). Ultrastructural Study on Human Placenta From ntrauterin Growth Reterdation Cases. Microscopy Research and Technique 65, 150-158
340. Corrêa R.R.M., Gilio D.B., Cavellani C.L., Paschoini M.C., Oliveria F.A., Peres L.C. et al. (2008). Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of Hypertensive Syndromes in Pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics, 277,201-206
341. irinA. (2002). Kadın Sa lı ı, Bedray Basın Yayıncılık, stanbul, 585s.
342. Nishimura H., Takano K., Tanimura T., Yasuda M. (1974). Normal ve Abnormal Development of Human Embryos. Observation of 90 specimens at Carnegie stages 7 to 13. Teratology, 10,1.
343. Ta kın L. (1997). Do um ve Kadın Sa lı ı Hem ireli i, Geni letilmi 2. Baskı, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara.
344. McLaughlinM.K.,Robert J.M., Changes H., Lindhemier M.L., Roberts J.M., Cunningham F.G. (2002). Hypertensive Diseases in Pregnancy. Appleton&Lange,69, 52-56.
345. Cunningham F.G., Norman F.G., Kenneth J.L., Gilstrap III L.C., Hauth J.C.,Wenstram K.D. (2005). Williams Do um Bilgisi; Nobel Tıp Kitapevi; 21.baskı, 167,200.
346. Crapo R. (1996). Normal Cardiopulmonary Physiology during Pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 39, 3-16.
347. Aydo an S. Endokrin Sistem Fizyolojisi, 1,110.
348. Kennedy R.L., Darne J. (1991). The of Hcg in Regulation of the Thyroid Gland in Normal and Abnormal Pregnancy. Obstet Gynecol, 78, 298.



349. Pritchard J.A., Mason R.A. (1964). Iron Stores of Normal Adults and Their Replenishment With Oral Iron Therapy,4, 190-897.
350. Ozanne P., Linderkamp O., Miller F.C., Meiselman H.J. (1983). Erythrocyte Aggregation during Normal Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 147-576.
351. Taylor D.J. ,Phillips P., Lind T. ( 1981). Puerperal Haematological Indices. Br J Obstet Gynaecol, 88-601.
352. Faught W., Garner P., Jones G., Ivey B. (1995). Changes in Protein C and Protein S Levels in Normal Pregnancy. Am J Obstet Gynecol,8, 147-172.
353. Tetikkurt C. (2000). Gebelikte Solunum Fizyolojisi. Cerrahpa a Tıp Dergisi, 31,118-122.
354. Chesley L.C. (1963). Renal Funtion During Pregnancy. Modern Trends in Human Reproductive Physiology, London, 2, 45.
355. Van Gelen J.M., Lemmens W.A.J.G., Eskes T., MartinK.A.B.(1982). The Urethral Pressure Profile in Pregnancy and After Delivery in Healthy Nulliparous Women. Am J Obstet Gynecol, 32, 144-636.
356. Buyru F. Uterus Gebelik için Olu an De i imler, Hormonal Uyarılara Yanıt.
357. Özdemir M., Özdemir S. (2006). Gebelikte Görülen Fizyolojik Deri De i iklikleri; Dermatoz, 5,22-25.
358. Hytten F.E. (1995). Lactation in the Clinical Physiology of the Puerperium. London, 5, 59.
359. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. (2000). Regulation of Placental Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Placenta Growth Factor (PIGF) and Soluable Flt-1 by Oxygen-A Review. Placenta Trophoblast Research, 21,16-24.
360. Bussolino F., Albini A., Camussi G., Presta M., Viglietto G., Ziche M.et al.(1996). Role of Soluable Mediators in Angiogenesis. European Journal of Cancer, 32, 2401-12.
361. Ribatti D.,Vacca A., Nico B., Roncali L., Dammacco F. (2001). Postnatal vasculogenesis. Mechanisms of Development, 100, 157-63.
362. Isner JM. and Asahara T. (1999). Angiogenesis and vasculogenesis as therapathic strategies for postnatal neovascularization. J Clin Invest, 103, 1231-1236.

363. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G., Kaufmann P. (2000). Development of the placenta villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 92, 35-43.
364. A an E., Kaymaz F.F., Çakar N., Da deviren A., Beksaç M.S. (1999). Vasculogenesis in early human placental villi: an ultrastructural study. *Annals of Anatomy*, 181, 549-54.
365. Liekens S., De Clercq E., Neyts J. (2001). Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*, 61, 253-70.
366. Ellis LM., Fidler I.J. (1996). Angiogenesis and Metastasis. *European Journal of Cancer*, 32, 2451-60.
367. Ferrara N. (1996). Vascular Endothelial Growth Factor. *European Journal of Cancer*, 32, 2413-22.
368. Hanahan D. and Weinberg R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
369. Folkman J., Klagsbrun M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, 235, 442-7.
370. Miller DA. (2002). Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF. *Management of common problems in obstetrics and gynecology*. Blackwell Publishing, 112-119.
371. Levine RJ., Maynard SE., Qian C., Lim KH., England LJ., Yu KF., et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 350, 672-683.
372. Staff AC., Braekke K., Johnsen GM., Karumanchi SA., Harsem NK. (2007). Circulating concentrations of soluble endoglin (cd 105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 176.
373. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim YM. et al. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 12, 642-649.
374. Salahuddin S., Lee Y., Vadnais M., Sachs BP., Karumanchi SA., Lim KH. (2007). Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 28.
375. Ma L., Eliot SN., Cirino G., Buret A., Ignarro LJ., Wallace JL. (2001). Platelets modulate gastric ulcer healing: Role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 6470-5.

376. Sun NC., McAfee WM., Hum GJ., Weiner JM. (1979). Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred and eight patients. *Am J Clin Pathol*, 71, 10-6.
377. Sobin SS., Tremer HM. (1977). Three-dimensional organization of microvascular beds as related to function. In: Kaley G and Altura BM, University Park, 1, 43-67.
378. Kety SS. (1951). The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*, 3, 1-41.
379. Maciag T., Mehlman T., Friesel R., Schreiber AM. (1984). Heparin binds endothelial cell growth factor, the principal cell mitogen in bovine brain. *Science*, 225, 932-5.
380. Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C., McCracken G., Wilson D., and McClure N. (2000). Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Preeclamptic and Normotensive Pregnancy. *Hypertension*, 36, 965-969.
381. Bikov A., Bohacs A., Eszes N., Weiszhar Z., Ivancso I., Muller V. et al (2012). Circulating and exhaled vascular endothelial growth factor in asthmatic pregnancy. *Biomarkers*, 17, 648–654.
382. Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O., Tarca A., Kusanovic J.P., Mittal P. et al. (2010). An Imbalance between Angiogenic and Anti-angiogenic Factors precedes Fetal Death in a subset of patients: Results of a Longitudinal Study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23, 1384–1399.
383. Muy-Rivera M., Vadachkoria S., Woelk G.B., Quik C., Mahomed K., Williams M.A. (2005). Maternal Plasma VEGF, sVEGF-R1, and PlGF Concentrations in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Zimbabwean Women. *Physiol. Res*, 54, 611-622.
384. Gilbert J.S., Nijland M.J., Knoblich P. (2008). Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6, 1367-1377.
385. Maynard S.E., Min J.Y., Merckan J., Lim KH., Li J., Mondal S. et al. (2003). Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1(sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 111, 649-658.

386. Daniel Y., Geva E., Lerner-Geva L., Eshed-Englender T., Gamzu R., Joseph B. (1999). Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with ectopic pregnancy: is this a novel marker. *Fertil Steril*, 72, 1013-1016.
387. Wallner W., Sengenberger R., Strick R., Strissel P.L., Meurer B., Beckmann M.W. et al.(2007). Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clinical Science*, 112, 51–57.
388. Wheeler T., Evans P.W., Anthony F.W., Godfrey K.M., Howe D.T. and Osmond C. (1999). Relationship between maternal serum vascular endothelial growth factor concentration in early pregnancy and fetal and placental growth. *Human Reproduction*vol, 14, 1619–1623.
389. Lygnos M.C., Pappa K.I., Papadaki H.A., Relakis C.E., Koumantakis E., Anagnostou N.P. et al. (2006). Changes in Maternal Plasma Levels of VEGF, bFGF, TGF- $\beta$ 1, ET-1 and sK1 During Uncomplicated Pregnancy, Hypertensive Pregnancy and Gestational Diabetes. *In vivo*, 20, 157-164.
390. Yüksel, G. (2009). A ır Preeklampside Vegf, Plgf, Ang-1, Svegfr-1, Endoglin Ve Ang-2 Seviyeleri, Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Do um Anabilim Dalı, Denizli, 27-29.
391. Polliotti BM., Fry AG., Saller DN. (2003). Second trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 101, 1266-1274.
392. Rana S., Karumanchi SA., Levine RJ., Venkatesha S., Rauh- Hain JA., Tamez H. et al. (2007). Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*, 14, 137-142.
393. Powers RW., Roberts JM., Cooper KM., Gallaher MJ., Frank MP., Harger GF. et al.(2005). Maternal serum soluble fms like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 10, 185-191.
394. Evans P., Wheeler T., Anthony F., Osmond C. (1999). Maternal serum vascular endothelial growth factor during early pregnancy. *Clin Sci*, 92, 567-71.
395. Hirtenlehner K., Pollheimer J., Lichtenberger C., Wolschek M.F., Zeisler H., Husslein P. et al (2003). Elevated Serum Concentrations of the Angiogenesis

- Inhibitor Endostatin in Preeclamptic Women. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 9, 412-417.
396. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H. et al. (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF 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*, 21, 9–23.
397. Erez O., Romero R., Espinoza J., Fu W., Todem D., Kusanovic J.P. et al. (2008). The Change In Concentrations Of Angiogenic And Anti-Angiogenic Factors In Maternal Plasma Between The First And Second Trimesters In Risk Assessment For The Subsequent Development Of Preeclampsia And Sga. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 21, 279–287.
398. Mahmoud R.K.L. and Raouf M.A. (2006). Serum endostatin and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 12, 179-185.
399. Muttukrishna S., Swer M., Suri S., Jean A., Calleja-Agius J., Ludlow H. et al (2011). Soluble Flt-1 and PlGF: New Markers of Early Pregnancy Loss. *Plos ONE*. 6, 2-5.

## 8. ÖZGEÇM

### Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Arzuhan ÇET NDA
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 12/06/1986
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bölümü, Sivas
E-posta Adresi	<a href="mailto:arzu_hanc@hotmail.com">arzu_hanc@hotmail.com</a>

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Lisesi, 2002
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2008
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2013

### Tecrübesi

Kızılay Tıp Merkezi	Hemşire 2008-2009
Cumhuriyet Üniversitesi	Hemşire 2009
Şirvanlızade İsmail Hakkı Toprak Huzurevi	Hemşire 2010-2011
Alibaba ASM	Hemşire 2011- .....

## 9. EKLER

### Ek 1: Bilgilendirilmi Olur Formu



#### C.Ü.TIP FAKÜLTESİ

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU KONTROL LİSTESİ

	Var	Yok	Eksik
<b>Araştırmayla ilgili bilgiler:</b>			
- Gönüllünün katıldığı çalışmanın bir araştırma olduğu	İ	İ	İ
- Araştırmanın amacı	İ	İ	İ
- Araştırmadaki tedaviler	İ	İ	İ
- Araştırma sırasında uygulanacak olan ve invaziv işlemleri de içeren yöntemler	İ	İ	İ
- Araştırmanın deneysel kısımları	İ	İ	İ
- Araştırma hakkında ek bilgi alınabilecek kişiler	İ	İ	İ
<b>Gönüllü ile ilgili bilgiler:</b>			
- Gönüllünün sorumlulukları	İ	İ	İ
- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler ve rahatsızlıklar	İ	İ	İ
- Gönüllü için beklenen yararlar	İ	İ	İ
- Uygulanabilecek alternatif işlemlerin de bulunduğu, bunların olası yararları ve riskleri, ancak şimdilik uygulanmayacağı	İ	İ	İ
- Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bunun nasıl tazmin edileceği (Bakanlık'tan izin alınması zorunlu araştırmalar için), tedavinin nasıl yapılacağı	İ	İ	İ
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle, öngörülüyorsa,			

yapılacak ödeme ve/veya karşılanacak masraflar	ı	ı	ı
- Gönüllünün araştırmada yer almasının isteğine bağlı olduğu, herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilme hakkına sahip olduğu	ı	ı	ı
- Gönüllü tıbbi ve kimlik bilgilerinin gizli olduğu	ı	ı	ı
- Araştırma sırasında gönüllüyü ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bunun gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirileceği	ı	ı	ı
- Araştırmaya bağlı bir zarar olduğunda başvurulacak kişiler	ı	ı	ı
- Gönüllünün isteği dışında araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılabileceği ve bu durumların neler olduğu	ı	ı	ı
- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre	ı	ı	ı
- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı	ı	ı	ı

**Çalışmaya katılma onayı:**

- Gönüllünün metni okuduğunu, kendisine yazılı ve sözlü açıklama yapıldığını, araştırmaya kendi isteği ile hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katıldığını gösteren beyan	ı	ı	ı
- Gönüllünün veya yasal temsilcisinin adı-soyadı, imzası, adresi	ı	ı	ı
- Açıklamaları yapan araştırıcının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	ı	ı	ı
- Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	ı	ı	ı

Yürütücülüğün “Normal bir gebelikte trimesterlere göre anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin seviyeleri” başlıklı araştırmaya ait Bilgilendirilmiş Olur Formu’nu, yukarıda bulunan, bir bilgilendirilmiş olur formunda olması gerekli asgari bilgiler doğrultusunda hazırladım.

**Araştırma Yürütücüsü**

**İmza**

**Tarih**



## Ek 2: Etik Kurul Raporu

Karar No: 2011-05/34

Yrd.Doç.Dr.Ercan ÖZDEMİR'in yürütücüsü olduğu yüksek lisans öğrencisi Arzuhan ÇETİNDAG'ın "Normal Bir Gebelikte Trimesterlere Göre Anjiyojenik ve Antianjiyojenik Faktörlerin Seviyeleri" konulu Yüksek Lisans Tez Çalışmasının Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca uygun olduğuna;

Önvanı/Adı Soyadı	Etik Kurul	Uzmanlık Dalı	İmzası
Prof.Dr.Ece KAPTANOĞLU	Başkan	Fiziksel Tıp ve Reh.	
Yrd.Doç.Dr.Gülşay YILDIRIM	Başkan Yrd.	Tıp Tarihi ve Etiği	
Yrd.Doç.Dr.Köksal DEVECİ	Raportör	Tıbbi Biyokimya	
Prof.Dr.Dilara İÇAĞASIOĞLU	Üye	Çocuk Sağ.ve Hast.	
Prof.Dr.M.Kemal YILDIRIM	Üye	Farmakoloji	
Prof.Dr.Ayhan KOYUNCU	Üye	Genel Cerrahi	
Prof.Dr.Esin YILDIZ	Üye	Tıbbi Patoloji	
Prof.Dr.Cemal AĞIRMAN	Sivil Üye	Tem.İslm.Bil.Bölümü	
Doç.Dr.M.Birhan YILMAZ	Üye	Kardiyoloji	
Doç.Dr.Kenan KAYGUSUZ	Üye	Anesteziyoloji ve Rean.	
Doç.Dr.Sadettin KILIÇKAP	Üye	Tıbbi Onkoloji	
Doç.Dr.Hülya TOKER	Üye	Periodontoloji	
Doç.Dr.Havva TEL	Üye	Ruh Sağ.ve Hst Hmş.	
Yrd.Doç.Dr.Ziyet ÇINAR	Üye	Biyostatistik	
Pınar İNAN	Üye	Hukuk Müşaviri	