

# Erken Başlangıçlı Preeklampsi Patofizyolojisi

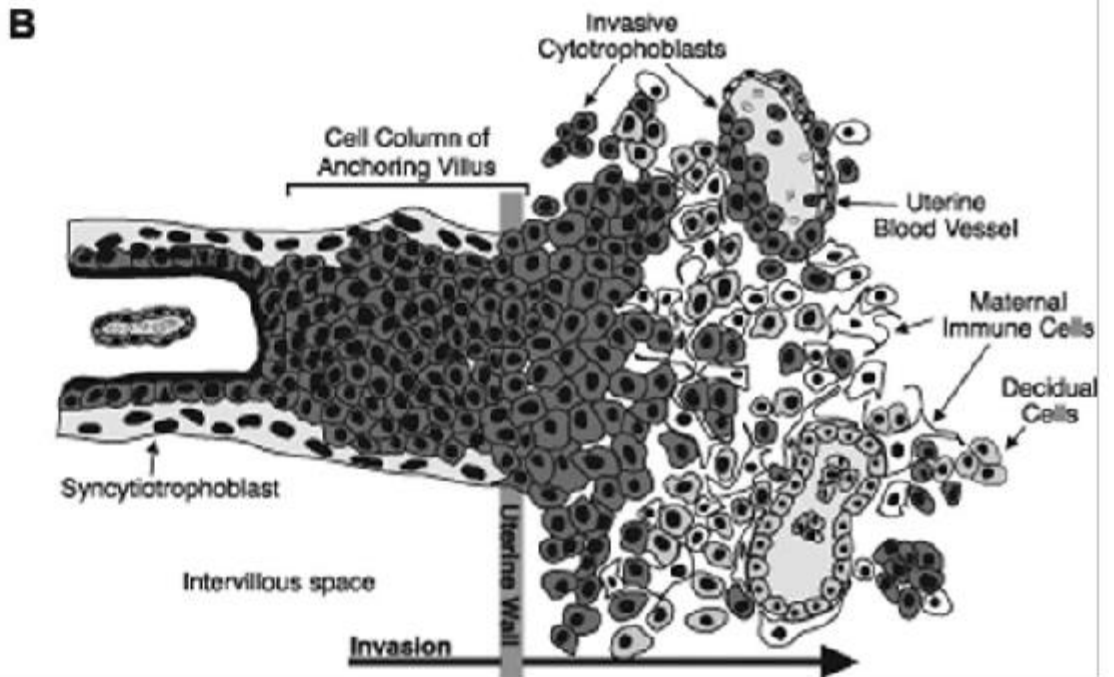
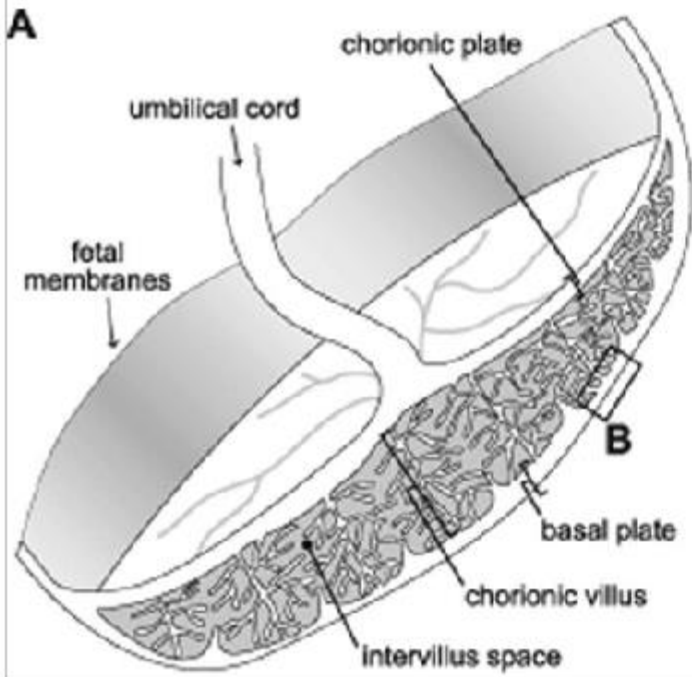
**Dr. Füsün Varol**  
**Trakya Üniversitesi**  
**Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD**

# Patogenezi anlamak niçin önemli?

- **Tarama** oluşturabilecek biobelirteç geliştirme oluşturabilecek biobelirteç geliştirme
- **Önlem**de basit ve pahalı olmayan modaliteler
- **Tedavi**ye yaklaşımlar

# Maternal-Fetal Etkileşim: Plasentada bazal plak

- Sitotroblast
- Yüzen villuslarda sinsitiotroblast: Hormon transport
- Destek sağlayan villuslerde interstisiyel sitotroblastlar spiral arteriol değişiminde



Winn, 2011

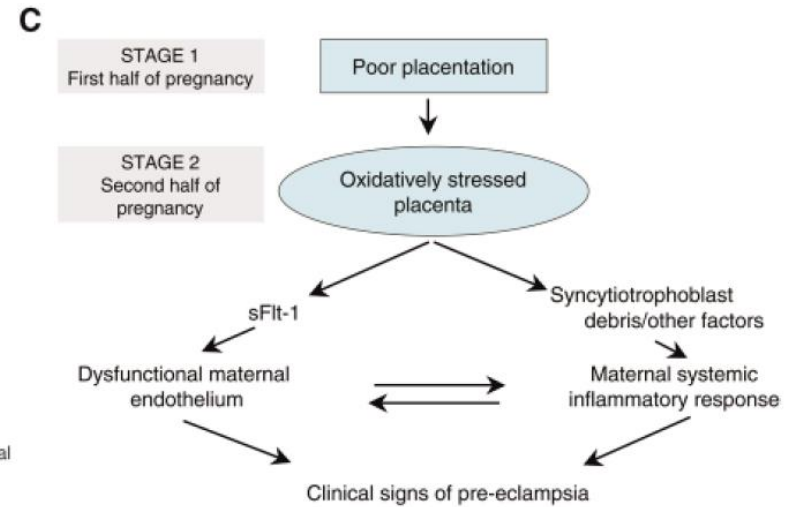
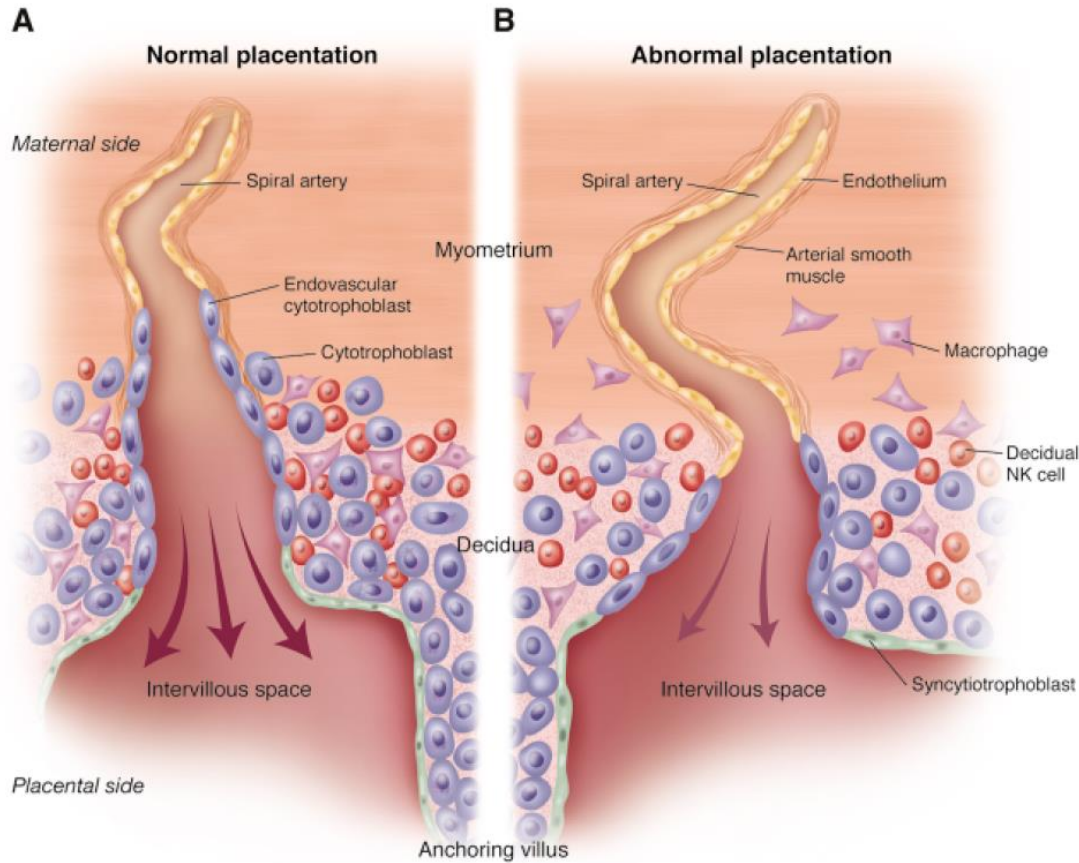
# Plasenta Yerleşim Yeri

- Birçok reseptör ve bu reseptöre bağlı iletişim yollarında değişim göstermektedir (Varol,1989).
- [Neurosci Lett.](#) 2000 Nov 10;294(1):58-62.
- Nerve growth factor (NGF) and NGF mRNA change in rat uterus during pregnancy.
- [Varol FG](#), [Duchemin AM](#), [Neff NH](#), [Hadjiconstantinou M](#).
- [Eur J Pharmacol.](#) 1989 Mar 14;162(1):37-41.
- Angiotensin II stimulates phosphoinositide turnover in the rat myometrium.
- [Varol FG](#), [Hadjiconstantinou M](#), [Zuspan FP](#), [Neff NH](#).
- [Life Sci.](#) 1989;45(19):1739-43.
- Gestational alterations in phospholipase C coupled muscarinic response.
- [Varol FG](#), [Hadjiconstantinou M](#), [Zuspan FP](#), [Neff NH](#)

# PE:Patogenezeze iki evreli yaklaşıım

- Plasentasyon problemi
- İnterstisiel sitotrofoblastların endovasküler yüzeyel invazyonu :yüksek dirençli bir akım
- Plasentada oksidatif stres ortamı
- Maternal cevap : Endotel disfonksiyonu ve çeşitli faktörlerde (angiogenesis ) dengesizlik

# İki evreli patoloji (Redman, 2005)



# Heterojen patofizyoloji

- PE başlama zamanını (Erken- Geç-) etkiler .
- Biobelirteç çeşitliliği (>200) var. Fakat erken tanı veya yerleşmemiş klinik öncesini öngörecekle duyarlılığı düşük yaklaşım....

# PE tanısı ve tedavisinde ön plandaki hipotezler

- Angiogenesis
- İnflamasyon
- Endotel Disfonksiyonu

# Kötü perfüzyon

- Plasenta lezyonları ve maternal angiogenik faktörler ile anti-angiogenik faktörler arasında dengesizliğe neden olur.
- Biobelirteç geliştirilmesi
- **ERKEN BAŞLANGIÇLI PE** de önemli  
Örnek: (antenatal risk F+MAP+Uterine A  
PI+PAPP-A+PlGF>>> DR %93) Geç PE de  
DR %44.9

# Erken- ve geç PE (Raymond,2011)

TABLE 1  
Findings on early-onset and late-onset preeclampsia

Biomarker	Levels in PE	Levels in Early-Onset PE	Levels in Late-Onset PE	Difference in Levels in Early-Onset PE Compared With Late-Onset PE
PlGF	Decreased	Decreased	Decreased	Mixed findings
sFlt1	Increased	Increased	Increased	Mixed findings
sFlt1:PlGF	Increased	No studies	No studies	No studies
Tie-2	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased more in EO
VEGFR	Increased	Increased	Increased	Increased more in EO
Endostatin	Increased	Increased	No studies	No studies
EGF	Decreased	No studies	No studies	No studies
TGF- $\beta$	Increased	No studies	No studies	No studies
Endoglin (ENG)	Increased	Increased	Increased	Mixed
sFLT1 and sENG	Increased	Increased	No studies	No studies
PP-13	Decreased	Decreased	Decreased	Levels of EO found to be better predictor than levels of LO
Natural killer cells	Increased	No studies	No studies	No studies
TNF- $\alpha$	Mixed (increased and decreased)	No studies	No studies	No studies
IL-6	Increased	No studies	No studies	No studies
VCAM	Increased	Increased	Increased	No studies
ICAM	Increased	Increased	Increased	Increased more in EO
TLR-4	Mixed	Increased	No studies	No studies
NF-kB	Increased	No studies	No studies	No studies
PTX3	Increased	Increased	Not significant	Increased
NAD(P)H oxidase is	Increased	Increased	Increased	Increased more in EO

EO indicates early-onset preeclampsia; LO, late-onset preeclampsia; PE, preeclampsia; VEGF, vascular endothelial growth factor; PlGF, placental growth factor; sFLT1, soluble fms-like tyrosine kinase; Tie-2, tyrosine kinase endothelial receptor; EGF, epidermal growth factor; TGF- $\beta$ , transforming growth factor  $\beta$ ; PP-13, placental protein 13; TNF, tumor necrosis factor; IL-6, interleukin-6; VCAM, vascular cell adhesion molecule; TLR, toll-like receptor; NF-kB, nuclear factor-kB; PTX3, plasma pentraxin 3; ICAM, intercellular adhesion molecule 1.

# Klinikte Angiogenesis/Anti-angiogenesis:

- Antiangiogenetik kemoterapiler PE-gibi tablo
- Sflt-1 PE şiddetini gösteren biobelirteç
- Sflt-1/ PlGF PE ERKEN BAŞLANGIÇLI PE öngörüsünde

# PE de genel immunolojik görüntü

- Hücresel immünite cevabının **artması**
- Belirgin IL-17 ve IFN-gamma artışı, IL-10 N gebeliğe göre azalması
- Oksidatif stres altındaki fagositik hücreler patlaması

# PE: Maternal sistemik inflamasyon

- Oksidatif stres altında plasentada **sinsitiotrofoblast debrisinde** artış sistemik inflamasyon cevabını ve PE klinik bulgularını ortaya çıkarır (*Rajakumar,2012*).
- **ERKEN BAŞLANGIÇLI PE** oksijene duyarlılık ve HIF<sub>1</sub>-alpha kontrolu bozuk (VEGF↓ sflt-1↑)
- **Sflt-1/PlGF :Doğum riski taşıyan erken PE** (*Verlohren,2012*)

Severe preeclampsia (PE) vs. gestational age-matched controls.

	Controls	PE	<i>p</i> value
Maternal age (years), mean $\pm$ standard deviation	29.5 $\pm$ 8.3	30.2 $\pm$ 8	0.842
Median parity (range)	0 (0–3)	0 (0–4)	0.897
Gestational age at delivery (weeks), mean $\pm$ standard deviation	34 $\pm$ 5.7	33.8 $\pm$ 3.7	0.492
Birth weight (grams), mean $\pm$ standard deviation	2422.9 $\pm$ 1086.2	2083.3 $\pm$ 797.9	0.161
# Cesarean deliveries (%)	11 (39.3)	19 (73)	0.013
# Antenatal steroids (%)	11 (39.3)	12 (46.2)	0.613
% Treg (median)	2.54	0.76	0.143
% CD8 <sup>+</sup> (median)	9.26	18.19	0.026

*Quinn, J Reproductive Immunology, 2011.*

# ERKEN BAŞLANGIÇLI PE

- T ve B lenfosit artışının tetiklediği otoantikolarlar
- Sonuçta

**ATII Tip 1 reseptör aktivasyonu**

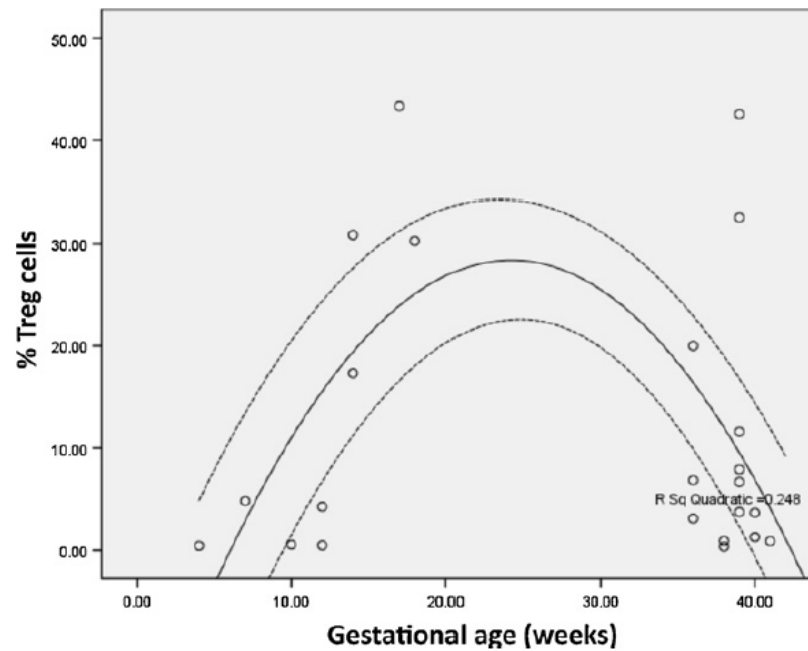
# Erken Başlangıçlı PE

- Hatalı immünoregülasyon, plasenta yerleşim yerinde vasküler ve trofoblast hasarı ile birlikte
- Yüksek sflt-1
- Plasental yetersizlik
- Yüksek apoptotik indeks vardır.

*Quinn, J Reproductive Immunology, 2011*

Late- and early-onset severe preeclampsia, vs. term normal controls.

	Term normal	Late-onset severe preeclampsia	Early-onset severe preeclampsia	p value
Maternal age (years), mean $\pm$ standard deviation	28.3 $\pm$ 6.9	29.1 $\pm$ 8.1	31.4 $\pm$ 8.0	0.743
Median parity (range)	1 (0-3)	0.5 (0-4)	0 (0-1)	0.86
Gestational age at delivery (weeks), mean $\pm$ standard deviation	38.5 $\pm$ 1.6	36.4 $\pm$ 1.6	30.8 $\pm$ 3.0	<0.001
Birth weight (grams), mean $\pm$ standard deviation	3279 $\pm$ 552	2561 $\pm$ 589	1467 $\pm$ 543	<0.001
# Cesarean deliveries (%)	5 (35.7)	10 (71.4)	9 (75)	0.092
Antenatal steroids (%)	0 (0)	1 (7.1)	11 (91.7)	<0.001
% Treg cells (median)	5.21	3.34	0.46	<0.001
% CD8+ cells (median)	8.87	12.04	25.15	0.101
sFlt score (median)	1	2	4	0.005
Placental insufficiency score (median)	0	0	1	0.023
% apoptosis (median)	2.26	3.17	9.75	<0.001

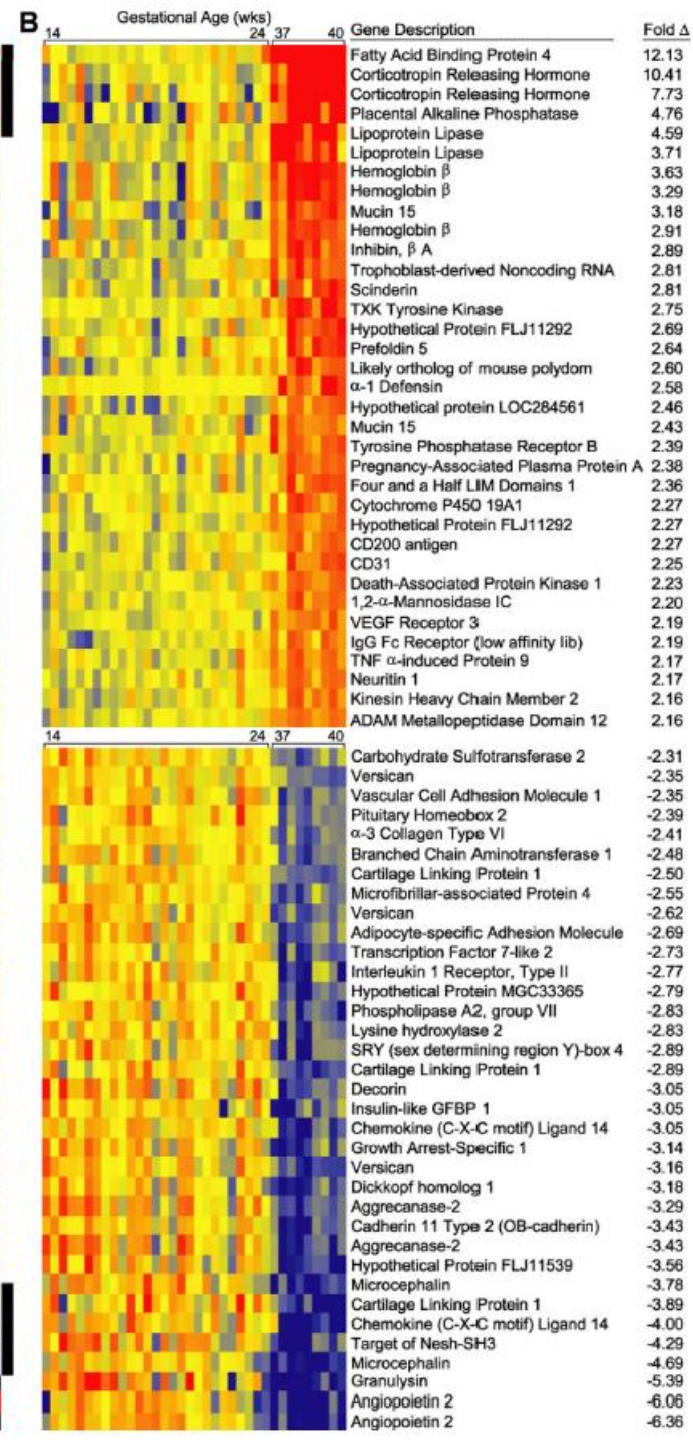
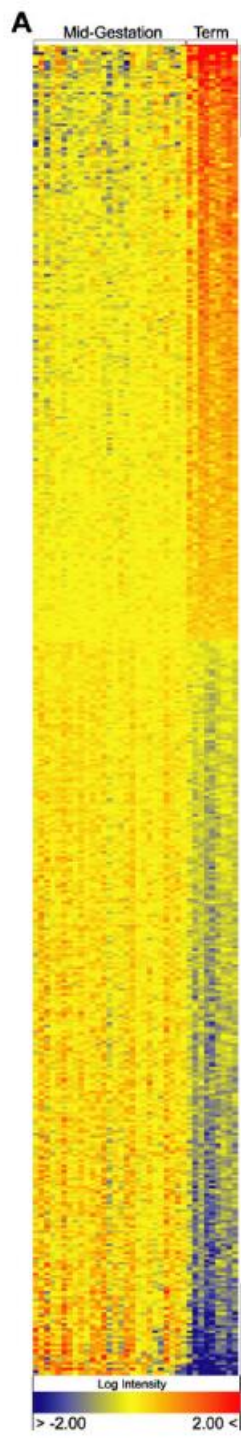


Quinn, *J Reproductive Immunology*, 2011.

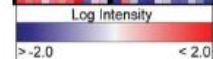
*Pregnancy Hypertens.* 2011 January 1; 1(1): 100–108. doi:10.1016/j.preghy.2010.12.001.

## **The Impact of Preeclampsia on Gene Expression at the Maternal Fetal Interface**

**Virginia D. Winn, MD, PhD,**

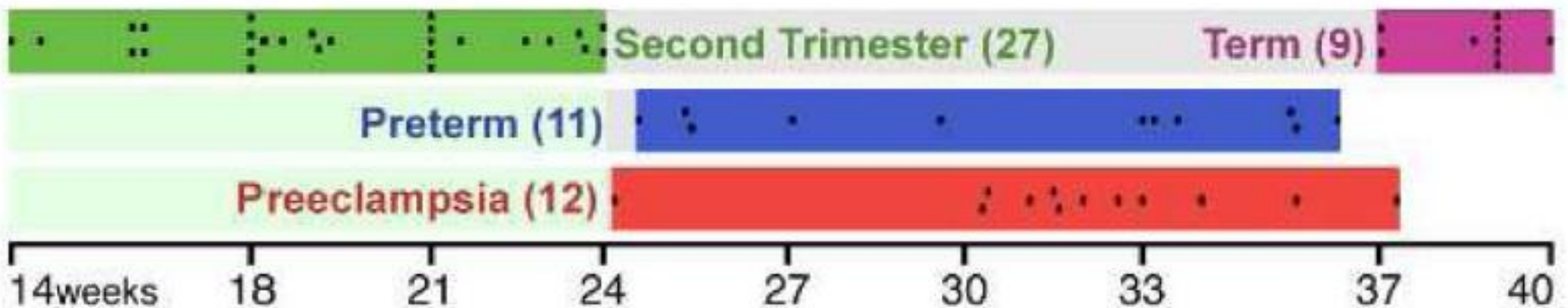


PTL	PE	Affymetrix ID	Symbol	Gene Description	Fold $\Delta$
		207092_at	LEP	Leptin	11.79
		205629_s_at	CRH	Corticotropin releasing hormone	6.36
		210511_s_at	INHBA	Inhibin, b A	3.89
		205630_at	CRH	Corticotropin releasing hormone	3.43
		205387_s_at	CGB	Chorionic gonadotropin b	3.32
		221200_at	NA	PP3227 mRNA	3.29
		222033_s_at	FLT1	Fms-related tyrosine kinase 1 (VEGF receptor)	2.87
		227140_at	NA	Predicted: Inhibin bA, transcript variant 2	2.81
		210287_s_at	FLT1	Fms-related tyrosine kinase 1 (VEGF receptor)	2.81
		210796_x_at	SIGLEC6	Sialic acid binding Ig-like lectin 6	2.73
		214471_x_at	LHB	lutinizing hormone beta polypeptide	2.62
		203140_at	BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6 (zinc finger protein 51)	2.60
		210141_s_at	INHHA	Inhibin a	2.60
		204926_at	INHBA	Inhibin, b A	2.57
		206520_x_at	SIGLEC6	Sialic acid binding Ig-like lectin 6	2.50
		211918_x_at	PAPPA2	Pappalysin 2	2.46
		228237_at	PAPPA2	Pappalysin 2	2.38
		201809_s_at	ENG	Endoglin (Osler-Rendu-Weber syndrome 1)	1.97
		219888_at	SPAG4	Sperm associated antigen 4	1.92
		225467_s_at	RDH13	Retinol dehydrogenase 13 (all-trans/9-cis)	1.91
		222646_s_at	ERO1L	ERO1-like (S. cerevisiae)	1.91
		215990_s_at	BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6 (zinc finger protein 51)	1.84
		203087_s_at	KIF2A	Kinesin heavy chain member 2A	1.84
		210732_s_at	LGALS8	Lectin, galactoside-binding, soluble, 8 (galectin 8)	1.83
		219911_s_at	SLCO4A1	Solute carrier organic anion transporter family, member 4A1	1.82
		221665_s_at	EPS8L1	EPS8-like 1	1.79
		213236_at	SASH1	SAM and SH3 domain containing 1	1.77
		218779_x_at	EPS8L1	EPS8-like 1	1.75
		214396_s_at	MBD2	Methyl-CpG binding domain protein 2	1.71
		228758_at	BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6 (zinc finger protein 51)	1.69
		91826_at	EPS8L1	EGF receptor kinase substrate 8-like protein	1.68
		221655_x_at	EPS8L1	EGF receptor kinase substrate 8-like protein	1.66
		215812_s_at	SLC6A8	Solute carrier family 6 (Creatine transporter 1)	1.65
		210589_s_at	GBA	Glucosidase, b	1.64
		201185_at	HTRA1	HtrA serine peptidase 1	1.61
		224817_at	SH3PXD2A	SH3 and PX domains 2A	1.60
		41644_at	SASH1	SAM and SH3 domain containing 1	1.58
		213332_at	PAPPA2	Pappalysin 2	1.57
		240055_at	NANOG	Nanog homeobox	1.56
		44702_at	SYDE1	Synapse defective 1, Rho GTPase, homolog 1 (C. elegans)	1.55
		209093_s_at	GBA	Glucosidase, b	1.54
		204368_at	SLCO2A1	Solute carrier organic anion transporter family, member 2A1	1.53
		201819_at	SCARB1	Scavenger receptor class B, member 1	1.53
		214180_at	MAN1C1	Mannosidase, alpha, class 1C, member 1	1.49
		219764_at	FZD10	Frizzled homolog 10 (Drosophila)	1.48
		207169_x_at	DDR1	Discoidin domain receptor family, member 1	1.46
		219542_at	NEK11	NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 11	1.46
		228740_at	NA	CDNA clone IMAGE:5276765	1.42
		210749_x_at	DDR1	Discoidin domain receptor family, member 1	1.39
		202734_at	TRIP10	Thyroid hormone receptor interactor 10	1.39
		1007_s_at	DDR1	Discoidin domain receptor family, member 1	1.37
		204254_s_at	VDR	Vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor	1.34
		208200_at	IL1A	Interleukin 1, alpha	1.32
		205325_at	PHYHIP	Phytanoyl-CoA 2-hydroxylase interacting protein	1.32
		206662_at	GLRX	Glutaredoxin (thioltransferase)	1.29
		205977_s_at	EPHA1	EPH receptor A1	1.26
		238682_at	CCDC95	Coiled-coil domain containing 95	1.17
		227231_at	KIAA1211	KIAA1211 protein	-1.27
		221485_at	B4GALT5	UDP-Gal:GalNAc b 1,4-galactosyltransferase, polypeptide 5	-1.27
		201236_s_at	BTG2	BTG family, member 2	-1.36
		238497_at	TMEM136	Transmembrane protein 136	-1.40
		237134_at	NA	cDNA clone IMAGE:2042048	-1.44
		205952_at	KCNK3	Potassium channel, subfamily K, member 3	-1.44
		231029_at	F5	Coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)	-1.44
		228950_s_at	GPR177	G protein-coupled receptor 177	-1.45
		222102_at	GSTA3	Glutathione S-transferase A3	-1.48
		203184_at	FBN2	Fibrillin 2 (congenital contractural arachnodactyly)	-1.54
		220889_s_at	CA10	Carbonic anhydrase X	-1.57
		227915_at	ASB2	Ankyrin repeat and SOCS box-containing 2	-1.66
		205829_at	HSD17B1	Hydroxysteroid (17-b) dehydrogenase 1	-1.84
		220092_s_at	ANTXR1/TEM8	Anthrax toxin receptor 1 / Tumor Endothelial Marker 8 (TEM8)	-1.87



	Second Trimester	Term	Preterm	Preeclampsia	Symbol	Title	$\Delta$
					LEP	leptin	8.2
					CRH	corticotropin releasing hormone	5.1
					FABP4	fatty acid binding protein 4, adipocyte	4.9
					INHBA	inhibin, beta A	4.0
					LPL	lipoprotein lipase	3.6
						not annotated; Affymetrix ID: 221200_at	3.6
					FLT1	fms-related tyrosine kinase 1 (VEGF receptor)	3.1
					SIGLEC6	sialic acid binding Ig-like lectin 6	2.9
						not annotated; Affymetrix ID: 227140_at	2.7
					INHA	inhibin, alpha	2.7
					BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6	2.6
					BHLHE40	basic helix-loop-helix family, member e40	2.4
					PSG11	pregnancy specific beta-1-glycoprotein 11	2.3
					SPAG4	sperm associated antigen 4	2.2
					LIMCH1	LIM and calponin homology domains 1	2.2
					PPL	periplakin	2.2
					LTF	lactotransferrin	2.1
					PLIN2	perilipin 2	2.1
					PAPPA2	pappalysin 2	2.1
					FSTL3	follistatin-like 3 (secreted glycoprotein)	2.0
					HTRA1	HtrA serine peptidase 1	1.9
					EPS8L1	EPS8-like 1	1.9
					DUSP1	dual specificity phosphatase 1	1.8
					EFHD1	EF-hand domain family, member D1	1.6
					SYDE1	synapse defective 1, Rho GTPase, homolog 1 (C. elegans)	1.6
					ANGPT2	angiopoietin 2	-4.0
					CXCL14	chemokine (C-X-C motif) ligand 14	-3.3
					COL6A2	collagen, type VI, alpha 2	-2.7
					LAMA2	laminin, alpha 2	-2.6
						not annotated; Affymetrix ID: 228750_at	-2.7
					SLC26A2	solute carrier family 26 (sulfate transporter), member 2	-2.6
						not annotated; Affymetrix ID: 230130_at	-2.6
					SPP1	secreted phosphoprotein 1	-2.5
					MMP12	matrix metalloproteinase 12 (macrophage elastase)	-2.5
					HAPLN1	hyaluronan and proteoglycan link protein 1	-2.5
					ATP1B1	ATPase, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, beta 1 polypeptide	-2.5
					ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B1	-2.4
					ASB2	ankyrin repeat and SOCS box-containing 2	-2.4
						not annotated; Affymetrix ID: 229554_at	-2.4
					C3orf58	chromosome 3 open reading frame 58	-2.4
					COL1A2	collagen, type I, alpha 2	-2.4
					COL6A3	collagen, type VI, alpha 3	-2.4
					COL6A1	collagen, type VI, alpha 1	-2.3
					COL21A1	collagen, type XXI, alpha 1	-2.3
					AGPAT5	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 5	-2.3
					COL3A1	collagen, type III, alpha 1	-2.3
					COL14A1	collagen, type XIV, alpha 1	-2.3
						not annotated; Affymetrix ID: 227897_at	-2.3
					PLAGL1	pleiomorphic adenoma gene-like 1	-2.2
					COL1A1	collagen, type I, alpha 1	-2.2

# PE ve mikroarray ile gen ifadeleri



**KADIN HASTALIKLARI VE  
DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof.Dr. Füsün VAROL

**GEBELİK HİPERTANSİYONUNDA ENDOTEL  
KORUYUCU GEN İFADELERİNİN (GEN ÜRÜNÜ  
PROTEİNLERİN)  
İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Renginaz UZUNOĐLU**

EDİRNE-2012

---

# HİPOTEZİMİZ

- **Gestasyonel Hipertansiyonla** başlayan antiangiogenesis değişmeleri ile **şiddetli preeklampside** anti-apoptotik ve anti- oksidatif stres gen ürünlerinde belirgin azalma ile birlikte dir.

- ÖZET olarak preeklampsi şiddeti, aşırı oksidatif stres ve apoptozis ekspresyonunun nötralize edilememesi halinde anti angiogenetik faktörlerin artışına bağlı olduğunu tahmin etmemiz yanlış olmaz. **Antiangiogenetik faktör olan VEGFR-1 (sflt-1)'in klinik şiddet belirlemede** biobelirteç olarak kullanılmasının mümkün olabileceği, HO-1 ve Bcl-2 nin preeklampsi etiolojisinden çok patogeneze sekonder koruyucu mekanizma olarak arttığı, bundan dolayı biobelirteçten çok tedavi modalitelerinde kullanılması daha uygun olabileceği düşünüldü. Dolayısıyla preeklampsi **tedavi yaklaşımında muhtemelen anti-apoptik ve antioksidan bu iki mekanizmanın güçlendirilmesi** preeklampsi şiddetlenmesini engelleyebileceği yönünde araştırmalarla güçlendirilmelidir.

# Klinik kullanım: Çok değişkenli algoritmalar

- Amaç: Klinik Tablo oturmadan PE yi yakalamak
- Antenatal risk faktörleri
- Klinik parametreler,
- Biyofizik (Uterin Arter Doppleri ) ve Biyokimyasal verilerle

# PE patofizyoloji:Tedavi

# ERKEN Başlangıçlı PE : MgSO<sub>4</sub>

- İnflamasyon cevabını azaltarak, özellikle IL-6 ve ATII Tip1 aktive eden otoantikörleri baskılar.
- Vasküler resistans parametrelerini azaltır.
- Plasental kanlanmayı artırır.

# ASA ve DMAH:Erken başlangıçlı PE

- APS
- Uterin arter Doppler notching

# Erken Başlangıçlı PE:Diğer tedavi modaliteleri

- Statin
- Vitamin D (Vit D ve PlGF birlikte EBPE tanısı)
- Kalsiyum

# ÖZET

- PE çok hızla ilerleyen bir tablodur.
- $>34$  GH da çok büyük problem oluşturmaz.
- Ancak  $< 32$ GH ve altı PREMATÜRİTE NEDENİDİR.
- Önlemede basit ve pahalı olmayan modalitelere (ASA) karşın kişisel ve pahalı tarama yöntemleri?
- Yüksek PE riski taşıyan gebelerin kardiovask hs açısından takipleri nasıl olmalı?
- Fetal programming (IUGR lı fetusların gelecek KV – davranış problemleri?)
- Gebelik sadece bebek taşıma ve doğum olayı değildir gelecek için (KV,meme) risk analizi olanağı sağlar mı?

**Prof. Dr. Lügen Cengiz**



**Saygıyla anıyoruz ...**

