

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

138732

**PREEKLAMPTİK GEBELİKLERDE LEPTİN  
DÜZEYİ VE LEPTİNİN İNSÜLİN REZİSTANSI  
İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Naziye GÜRKAN

138732

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erdal MALATYALIOĞLU

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

SAMSUN-2003

## **TEŞEKKÜR**

Bu tezin oluşturulmasında yaptıkları çok değerli katkılarından dolayı Sayın hocam Prof. Dr. Erdal Malatyalıoğlu'na, laboratuvar çalışmalarındaki desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Abdülkerim Bedir hocama ve istatistiksel değerlendirmelerindeki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevgi Canbaz'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca olgularım ile ilgili verilerin toplanmasında desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ediyorum.



## İÇİNDEKİLER

|                                                 | Sayfa |
|-------------------------------------------------|-------|
| TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....                  | IV    |
| ÖZET.....                                       | V     |
| ABSTRACT.....                                   | VII   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                           | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                          | 3     |
| 2.1. İnsidans.....                              | 3     |
| 2.2. Sınıflama.....                             | 4     |
| 2.2.1. Gestasyonel hipertansiyon .....          | 5     |
| 2.2.2. Preeklampsi.....                         | 6     |
| 2.2.3. Eklampsi.....                            | 8     |
| 2.2.4. Süperempoze Preeklampsi.....             | 10    |
| 2.2.5. Kronik HT.....                           | 11    |
| 2.3. Etiyoloji ve Patogenez.....                | 12    |
| 2.4. Preeklampsinin Prediktif Testleri.....     | 28    |
| 2.4.1. Standart testler ve antenatal bakım..... | 28    |
| 2.4.2. Biyofizik testler.....                   | 29    |
| 2.4.3. Biyokimyasal testler ve belirteçler..... | 29    |
| 2.4.4. Doppler ultrason.....                    | 30    |
| 3. MATERYAL VE METOD.....                       | 31    |
| 4. BULGULAR.....                                | 34    |
| 5. TARTIŞMA.....                                | 55    |
| 6. SONUÇLAR.....                                | 62    |
| 7. KAYNAKLAR.....                               | 63    |

## **TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ**

### **TABLOLAR:**

**Tablo I.** Hasta ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

**Tablo II.** Hasta ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulguları.

**Tablo III.** Hafif Preeklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

**Tablo IV.** Hafif Preeklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulguları.

**Tablo V.** Şiddetli Preeklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

**Tablo VI.** Şiddetli Preeklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulguları.

**Tablo VII.** Eklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

**Tablo VIII.** Eklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulguları.

**Tablo IX.** Hafif Preeklampsi ve Şiddetli Preeklampsi Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

**Tablo X.** Hafif Preeklampsi ve Şiddetli Preeklampsi Olgularının Laboratuvar Bulguları.

**Tablo XI.** Hafif Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

**Tablo XII.** Hafif Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Laboratuvar Bulguları.

**Tablo XIII.** Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

**Tablo XIV.** Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Laboratuvar Bulguları.

**Tablo XV.** Hafif Preeklampsi, Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Laboratuvar Bulguları.

### **ŞEKİLLER:**

**Şekil 1.** Şiddetli Preeklampsi Grubunda Leptin ile Ürik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki.

**Şekil 2.** Şiddetli Preeklampsi Grubunda Leptin ile Kreatinin Düzeyleri Arasındaki İlişki.

**Şekil 3.** Kontrol Grubunda Leptin ile İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki.

**Şekil 4.** Hafif Preeklampsi Grubunda Leptin ile İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki.

**Şekil 5.** Eklampsi Grubunda Leptin ile İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki.

**Şekil 6.** Kontrol Grubunda Leptin ile HOMA IR Arasındaki İlişki.

**Şekil 7.** Hafif Preeklampsi Grubunda Leptin ile HOMA IR Arasındaki İlişki.

**Şekil 8.** Eklampsi Grubunda Leptin ile HOMA IR Arasındaki İlişki.

**Şekil 9.** Kontrol Grubunda HOMA IR ile Gebelik Haftası Arasındaki İlişki.

**Şekil 10.** Hasta Grubunda HOMA IR ile İnsülin Düzeyi Arasındaki İlişki.

**Şekil 11.** Kontrol Grubunda HOMA IR ile İnsülin Düzeyi Arasındaki İlişki.

## ÖZET

### Çalışmanın Amacı:

Bu çalışmanın amacı, preeklampsideki leptin artışının insülin rezistansı ile olan ilişkisini değerlendirmek ve leptin düzeyi ile insülin rezistansının, hastalığın patogenezi ve şiddeti ile ilişkisini ortaya koyabilmektir.

### Uygulanan Yöntemler:

Bu çalışma Mayıs 2000-Haziran 2001 tarihleri arasında, 85 preeklampsili (36 hafif preeklampsisi, 39 şiddetli preeklampsisi, 10 eklampsisi) gebe olgu ve hasta grubu olguların gebelik haftalarına uygun olacak şekilde, toplam 85 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu üzerinde yapıldı.

Leptin ölçümleri Active Human Leptin IRMA DSL-23100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Texas/USA) leptin kiti ile, insülin ölçümleri Immulite 2000 analizör kullanılarak yapıldı. İnsülin rezistansının derecesi HOMA (homeostasis model assesment) katsayısı ile ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmede, Kolmogorov-Smirnov Testi , Student T, Ki-kare, Kruskal Wallis ve Mann Whitney U, Tek Yönlü Varyans Analizi (=ANOVA, Post Hoc Tukey), Pearson ve Spearman korelasyon analizi testleri kullanıldı.

### Çalışmanın Bulguları:

Serum leptini preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $46,1 \pm 31,1$  ve  $27,7 \pm 21,1$ ;  $p < 0,001$ ). Serum leptini ile gebelik haftası arasında belirgin bir korelasyon bulunmadı. İnsülinin, sağlıklı gebe olgularımızda serum leptininin önemli bir belirleyicisi olduğu saptandı ( $r=0,31$ ;  $p < 0,01$ ). Ancak aynı ilişki hafif preeklampsisi ( $r=0,46$ ;  $p < 0,01$ ), eklampsisi ( $r=0,70$ ;  $p < 0,05$ ) ve eklampsinin kontrol grubunda ( $r=0,86$ ;  $p < 0,01$ ) gözlenmesine rağmen şiddetli preeklampsili ( $p > 0,05$ ) hasta grubunda gözlenmedi. Leptin ile HOMA IR değerleri arasında da hafif preeklampsisi ( $r=0,42$ ;  $p < 0,05$ ), eklampsisi ( $r=0,80$ ;  $p < 0,01$ ) ve eklampsiye karşılık gelen kontrol grubunda ( $r=0,82$ ;  $p < 0,01$ ) anlamlı korelasyon vardı. Preeklampitik olgularda HOMA IR nin gestasyonel yaş ile ilişkisi belirlenemedi. Maternal

serum leptin düzeyi ile bebek doğum kilosu arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı.

### **Sonuç:**

Preeklampside yükselmesine rağmen serum leptini preeklampsinin şiddetinin belirlenmesi için bir belirteç değildir. Ancak tanının desteklenmesinde bir gösterge olarak kullanılabilir. İnsülin, sağlıklı gebelerde serum leptininin önemli bir belirleyicisidir. Ancak çalışmamızda, toplam hasta ve şiddetli preeklampsi grubunda leptin ve HOMA IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaması, insülin rezistansının preeklampsi patogenezinde rol alabileceği fikrini desteklememektedir. Öte yandan serum leptin artışı, preeklampsili hastalarda renal fonksiyonların bozukluğuna bağlanmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, gebelik, leptin.



## **ABSTRACT**

### **Objective:**

The aim of this study is to determine the relation between the serum leptin levels in preeclamptic patients and insulin resistance, and to investigate whether the serum leptin levels and insulin resistance are related to the pathogenesis and the severity of the disease.

### **Study Design:**

This research was carried out on a study group of 85 pregnant women with preeclampsia (36 mild preeclamptic, 39 severe preeclamptic and 10 eclamptic cases) and a control group of 85 healthy pregnant women who attended the Obstetrics and Gynecology department between May 2000 and June 2001. The control group was similar to study group in respect of the gestational age. Serum leptin levels were determined by using the Active Human Leptin IRMA DSL-23100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Texas/USA) kit. The serum insulin levels were tested by the Immulite 2000 analyzer method. The degree of insulin resistance was demonstrated by HOMA coefficient. The data were analyzed by Kolmogorov-Smirnov test, Student T,  $\chi^2$ , Kruskal Wallis ve Mann Whitney U, Post Hoc Tukey tests, Pearson and Spearman correlation analysis.

### **Results:**

The serum leptin levels of the preeclamptic group were significantly higher than the control group ( $46,1 \pm 31,1$  ve  $27,7 \pm 21,1$ ;  $p < 0,001$  respectively).

There was no significant correlation between serum leptin levels and gestational age.

Insulin is an important predictor of serum leptin in the healthy pregnant women ( $r=0,31$ ;  $p < 0,01$ ). Although above-mentioned relation was observed in the mild preeclampsia ( $r=0,46$ ;  $p < 0,01$ ), eclampsia ( $r=0,70$ ;  $p < 0,05$ ) and its control group ( $r=0,86$ ;  $p < 0,01$ ), the same correlation was not found in the severe preeclampsia group ( $p > 0,05$ ).

There was a significant correlation between leptin and HOMA IR in the mild preeclampsia ( $r=0,42$ ;  $p < 0,05$ ), eclampsia ( $r=0,80$ ;  $p < 0,01$ ) and its control group ( $r=0,82$ ;  $p < 0,01$ ) as well.

A relation between HOMA IR and gestational age was not determined in the preeclamptic group.

Maternal leptin concentrations were not closely related to fetal birth weight.

**Conclusion:**

Although serum leptin levels increase in preeclampsia, it is not an indicator in determining severity of the disease. However, leptin can be used to support the diagnosis of the disease as a marker. In our study, it has been found that insulin is an important predictor in the healthy pregnant women. However, since a significant correlation between leptin and HOMA IR has not been found out, the idea that insulin resistance has a role in preeclampsia pathogenesis can not be supported. On the other hand, the increase in serum leptin levels are not related to the renal functional disorders.

**Key Words:** Preeclampsia, pregnancy, leptin.

# **PREEKLAMPTİK GEBELİKLERDE LEPTİN DÜZEYİ VE LEPTİNİN SERUM İNSÜLİNİ VE İNSÜLİN REZİSTANSI İLE OLAN İLİŞKİSİ**

## **1. GİRİŞ VE AMAÇ**

Gebeliğin sık patolojilerinden biri olan preeklampsisi, halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde fetal ve maternal morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir<sup>(31,33)</sup>. Tüm gebelikler içindeki prevalansı %2.6-7.3 tür<sup>(113)</sup>. Bu prevalans farklılığı coğrafik ve toplumsal farklılıklardan ziyade farklı ya da şüpheli tanı kriterlerinin kullanılmasından kaynaklanır.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (Pregnancy Induced Hypertension=PIH) terimi gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsinin her ikisini de içerir ve hafif veya şiddetli kan basıncı yüksekliği ile birlikte seyreden ve çeşitli organ disfonksiyonlarına kadar gidebilen geniş bir spektrumu kapsar<sup>(132)</sup>. Özellikle ağır preeklampsinin ve eklampsinin önlenmesi, tanısı, takip ve tedavisi maternal ve fetal prognozunu iyileşmesinde son derece önemlidir. Preeklampsisi ve eklampsinin fizyopatolojisinin bilinmesi yanında, erken tanımlayıcı metodların bulunması maternal mortalite ve morbiditede iyileşmeler sağlayabilir<sup>(32)</sup>.

Proteinüri ve hipertansiyon ile karakterli olmasına rağmen bu hastalık şiddetli vazokonstriksiyon ve maternal vasküler endotelial hücre aktivasyonunun eşlik ettiği bir multisistem sendromu olarak kabul edilmektedir<sup>(55,113,117)</sup>. Plasentanın şüpheli bir rol oynadığı düşünülse de preeklampsinin orijini tam olarak aydınlatılamamıştır. Spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun kötü olması sonucu ortaya çıkan zayıf plasantasyon yüksek rezistanslı uteroplental dolaşımın devamına yol açmakta ve bu preeklampsisi gelişimi için predispozan faktör olmaktadır<sup>(113)</sup>. Yetersiz plasental perfüzyon ve vazokonstriksiyon sonucu hipertansiyon, nöbetler, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır<sup>(113)</sup>. Zayıf plasantasyon; oksidatif stres artışı ve maternal dislipidemideki artan lipid peroksidleriyle de ilişkili olabilir<sup>(113,112)</sup>. Bu metabolik bozukluklar endotelial hücre aktivasyonunu provoke eder. Endotelial dilatörlerin sentezindeki azalma, lökosit aktivasyonu ve maternal kanda prokoagülan yüzeyin ortaya çıkması ile hipertansiyon ve protrombotik durum ortaya çıkabilir<sup>(119)</sup>.

Moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde bu alandaki bilgilerimiz giderek artmış olmasına rağmen, henüz gebelikteki hipertansif sendromların mekanizmaları net olarak aydınlatılamamıştır<sup>(92)</sup>.

İnsan plasentasında ve endometriumda leptin ve reseptörlerinin gösterilmesi ve endometrial leptin sekresyonunun viabl blastokist varlığında artması, leptinin implantasyonda rol almasına yol açmıştır<sup>(53)</sup>. Bu süreç, ekstrasvillöz sitotrofoblastların invaziv özelliklerinin regülasyonunda matriks metalloproteinazların leptin aracılı modülasyonunu içerebilir ve bir otokrin ve parakrin regülatör olarak leptinin yeni bir rolünü ifade eder<sup>(53)</sup>.

Yağ doku yanında plasentadan da salgılandığı gösterilen leptinin preeklampitik gebe kadınlarda kan düzeylerinin yükseldiğinin gösterilmesi bu hormonun, hastalığın patofizyolojisinde yer almasına neden olmuştur. Öte yandan preeklampside lipid profilindeki anormalliklerin de rol aldığı gösterilmesi leptinin rolünü desteklemektedir<sup>(113)</sup>. Ayrıca preeklampsi, insülin rezistansı ile de ilişkilidir<sup>(78)</sup>. Yapılan araştırmalarda esansiyel hipertansiyon ile bağlantısı gösterilen hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, PIH ta da rol oynayabilir<sup>(143)</sup>. İnsülin rezistans artışıyla ilişkili durumlar- gestasyonel diabet, polikistik over sendromu (PCO), obezite- hipertansif gebeliğe predispozisyon oluşturabilir<sup>(143)</sup>.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insülin rezistans sendromunun plazminojen aktivatör inhibitörü (plasminogen-activator inhibitor=PAI-1), leptin, tümör nekroz faktör (tumor necrosis factor=TNF $\alpha$ ) gibi başka metabolik anormalliklerle de birlikte olabileceği gösterilmiştir<sup>(1,39,113)</sup>. Bu markırlarla PIH riski arasında birlikteliklerin gözlenmesi daha sonra PIH gelişiminde insülin rezistansının bir rolü olabileceğini düşündürmüştür<sup>(78,97)</sup>.

Preeklampside insülin rezistansı ile ilgili pekçok retrospektif çalışma yapılmış ve insülin rezistansının preeklampsinin patogenezinde mi rol aldığı yoksa hastalığın bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı henüz belirlenememiştir. Preeklampsideki leptin artışının insülin rezistansını yansıtmaları mümkün müdür? İnsülin rezistansı olan bireylerde leptin artışının gözlenmesi bu iki faktörün preeklampsi patogenezinde birlikte değerlendirilmelerine yolaçabilir.

Bu çalışmanın amacı, preeklampsideki leptin artışının insülin rezistansı ile olan ilişkisini değerlendirmek ve leptin düzeyleri ile insülin rezistansının hastalığın patogenezi ve şiddeti ile ilişkisini ortaya koyabilmektir.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, gebelik, leptin.

## 2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte oluşan ve PIH olarak adlandırılan klinik tablo; gebeliğin en önemli komplikasyonlarından biri olup hafif veya şiddetli kan basıncı yüksekliği ile birlikte seyreder ve çeşitli organlarda fonksiyon bozukluklarına kadar gidebilen geniş bir hastalık spektrumunu kapsar<sup>(132)</sup>.

Hipertansiyon, proteinüri ve/veya ödemin saptanması ile gebelikte tanısı kolayca konabilen preeklampsiye, konvülsiyonun eklenmesiyle oluşan klinik tablo, eklampsi olarak adlandırılır. Bu klinik tablo, önemli maternal mortalite nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi, gebelikte anne ölümlerinin % 30'undan sorumlu tutulmaktadır<sup>(43)</sup>. Öte yandan maternal ölüm nedenlerinin arasında kanama ve enfeksiyondan sonra yer alan şiddetli preeklampsi ve eklampsi nedeniyle, her yıl yaklaşık 50.000 kadın yaşamını yitirmektedir<sup>(37)</sup>.

PIH genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar. Ancak, molar dejenerasyon sonucu oluşan mol hidatidiform olgularında 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. Maternal ölüm nedeni olan preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda perinatal mortalite, gelişme geriliği, erken doğum eylemi sonucu prematürite gibi önemli fetal komplikasyonlara da neden olmaktadır<sup>(66)</sup>. Ayrıca ablasyo plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akut renal yetmezlik ve serebral hemoraji gibi maternal komplikasyonların oluşmasında da artmış risk mevcuttur<sup>(9,69)</sup>.

### 2.1. İnsidans

PIH tüm doğumların % 5-10'unda görülmektedir<sup>(113)</sup>. Preeklampsi sadece insan gebeliklerine özgü bir hastalıktır. Ayrıca primatlarda da çok seyrek olarak görülebileceği rapor edilmiştir<sup>(10)</sup>. Nulliparların bir hastalığı olarak bilinen preeklampsinin, primigravidalarda % 10-14, multiparlarda %5,7-%7,3 oranında görüldüğü rapor edilmiştir<sup>(88,154)</sup>. Eklampsi ise, preeklampitik hastaların %1'inde ve tüm doğumların %0,1-0,5'inde görülür<sup>(116,136)</sup>.

Daha önce geçirilmiş preeklampsi hikayesi olanlarda ve çoğul gebeliklerde preeklampsi insidansı önemli derecede artmaktadır. İkiz gebeliklerde preeklampsinin hem insidansı hem de şiddeti tek gebeliği olanlara oranla artmaktadır<sup>(77,89)</sup>. İkiz gebeliklerde gestasyonel hipertansiyon %13, preeklampsi %13 oranında görülürken, tek gebeliklerde bu oranlar sırasıyla %6 ve %5 olarak bulunmuştur<sup>(27,132)</sup>.

Onbeş yaşın altındaki gebelerde preeklampsi gelişme riski, 30-40'lı yaşlara oranla 2.8 kat artış gösterir. Yine 35 yaş üzerindeki gebeliklerde preeklampsi insidansı yüksektir<sup>(89)</sup>. Bu yükseklik muhtemelen 35 yaş üzerinde tanı konmamış kronik hipertansiyonun superempoze olmasına bağlanmaktadır<sup>(50)</sup>.

Preeklampsi ve eklampsideki risk faktörleri şunlardır<sup>(27,43,66,92,131)</sup>.

- \*15 yaş altında ve 35 yaş üstündeki gebeler,
- \*Siyah ırk,
- \*Düşük sosyoekonomik durum,
- \*Birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsü,
- \*Çoğul gebelik,
- \*Mol hidatidiform,
- \*Daha önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü,
- \*Hidrops (izoimmün veya nonimmün) fetalis oluşu,
- \*Class F diabet oluşu,
- \*28-32. haftada anjiotensin sensitivitesinde artış,
- \*28-32. haftalarda pozitif roll-over testi,
- \*Anormal uterin arter Doppler ölçümleri,
- \*Daha önceki gebeliklerde intrauterin ölüm veya büyüme geriliğinin oluşu,
- \*Büyük bir plasenta ile birlikte seyreden gebelikler,
- \*Obezite (riski 3,5 kat artırır).

İlginç bir bulgu ise; preeklampsi insidansının gebelik sırasında sigara içenlerde azaldığının bildirilmiş olmasıdır<sup>(27)</sup>. Platelet aktivör faktör (PAF) kuvvetli vasodilatatör ve platelet aktive edici bir maddedir. Bu madde PAF-asetilhidrolaz enzimiyle aktivitesini yitirir. Sigara içen kadınlarda bu enzimin etkinliği azalmaktadır. Dolayısıyla plazma PAF düzeyi artmakta ve vasodilatasyona neden olmaktadır. Bundan dolayı sigara içmenin PIH insidansını azalttığı rapor edilmiştir. Normal gebelerde de PAF-asetilhidrolazda azalma tespit edilirken, plazma PAF ve vasodilatasyonda artış olduğu bilinmektedir<sup>(71,91,101)</sup>.

## **2.2. Sınıflama**

Gebelikte görülen hipertansiyonun klinik sınıflanması konusunda bir görüş birliği olmamasına rağmen, Ulusal HT Eğitim Çalışma Grubu (NHBPEP:National High Blood Pressure Education Program 2000) tarafından ana hatları belirlenen ve

otörlerce adapte edilen son sınıflama sistemine göre, gebeliği komplike eden hipertansif hastalıklar 5 tiptir<sup>(27)</sup>:

- 1.Gestasyonel hipertansiyon
- 2.Preeklampsi
- 3.Eklampsi
- 4.(Kronik HT zemininde) Süperempoze preeklampsi
- 5.Kronik HT

Hipertansiyon (HT) tanımı olarak; diastolik basınç belirteci olarak Korotkoff V kullanılmak üzere, kan basıncının 140/90mmHg ve üzerinde bulunması kabul edilir. Ancak faz V seslerin gebelikte duyulması çok zor olduğundan standartizasyon için korotkoff faz IV önerilmektedir<sup>(136)</sup>.

Eskiden KB 140/90 mmHg'nın altında olsa bile sistolik kan basıncında (SKB) 30, diastolik kan basıncında (DKB) 15mmHg'lık yükselme de tanı kriteri olarak kabul ediliyordu. Ancak bu grup kadınlarda çok kötü gebelik sonuçları ile karşılaşılmadığından pek kullanılmamaktadır. Yine de bu tür hastaların yakın gözlem altında tutulması tavsiye edilir<sup>(27)</sup>. Öte yandan KB ölçüm tekniğiyle ilgili olarak da gruplar arasında düşünce ayrılıkları vardır. NHBPEP'ye göre oturur pozisyonda istirahat halindeki koldan ölçüm yapılmalıdır.

Başka bir problem de proteinürinin saptanmasıdır. İdrarla proteinüri gün içinde değişiklikler gösterdiğinden ve dipstick yöntemlerinin sensitivite ve spesifisitelerinin düşük olması nedeniyle hastaları klasifiye etmek için 24 saatlik idrar toplanması zorunludur<sup>(27)</sup>.

Ödem ise artık tanımlamadan çıkarılmıştır. Çünkü pek çok normal gebe kadında da ödem bulunabilir. Chesley eklamptiklerin %40'nda ödemin görülmediğini; öte yandan komplikasyonsuz gebeliklerin %50 ve daha fazlasında periferik ödemin bulunduğunu ve preeklampsi tanımında ödemin bulunmayabileceğini rapor etmiştir. Bununla beraber preeklampsi ve normal gebelikte gözlenen ödemlerin farklı oluşları akıldan çıkartılmamalıdır<sup>(92)</sup>. Preeklampsideki ödem elde, yüzde, karın cildinde ve sakrum üstünde daha belirgindir.

### 2.2.1. GESTASYONEL HT

Bu durum; ilk kez gebeliğin 20. haftasından sonra KB'nın 140/90mmHg'ya ulaştığı ancak proteinürinin gelişmediği gebelikleri tanımlamaktadır.

6 saat ara ile ölçülen iki ayrı kan basıncının 140/90 mmHg (ortalama arter basıncı=MAP  $\geq 106$  mmHg) ve üzerinde olduğu durumlarda gebelikte hipertansiyondan sözedilir. [Ortalama arter basıncı (MAP)= (diastolik kan basıncı x 2 + sistolik kan basıncı)/3<sup>(136)</sup>].

Gestasyonel HT; eğer preeklampsi gelişmez ve kan basıncı postpartum 12. haftaya kadar normale dönerse geçici hipertansiyon olarak tanımlanır. Asıl tanı preeklampsi gelişmeyen bir kadında postpartum dönemde konacaktır<sup>(27)</sup>. Bunun yanında önemli olarak şuna dikkat edilmelidir ki; gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar baş ağrısı, epigastrik ağrı ve trombositopeni gibi preeklampsi ile ilişkili bulguları da gösterebilirler.

Gebeliğin ikinci yarısından sonra ortaya çıkan kan basıncı yükselmeleri özellikle fetus için tehlikelidir. Chesley, eklamptik konvülsiyonların %10'unun, proteinüri belirginleşmeden ortaya çıktığını göstermiştir. Bu nedenle KB yükselmeye başladığında hem anne hem de fetusun etkilenebileceği açıktır. Proteinüri ise hipertansif hastalığın kötüleştiğinin özellikle de preeklampsinin bir bulgusudur ve belirgin ve persiste bir hal aldığında fetomaternal riskler daha da artacaktır.

### 2.2.2. PREEKLAMPSİ

Vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder organ perfüzyonunun azaldığı gebeliğe özel bir sendromdur<sup>(27)</sup>. Plasental ünite dahil böbrek, beyin, karaciğer gibi çok sayıda organ sistemlerinde bozulmuş perfüzyon belirtileri vardır<sup>(92)</sup>. Genellikle primigravidalarda, 20. gebelik haftasından sonra ödem veya ödem olmaksızın hipertansiyon ve proteinürinin bulunuşu olarak tanımlanır.

Preeklampsi için minimum kriterler; 20.gebelik haftasından sonra KB $\geq 140/90$ mmHg ve proteinürinin  $\geq 300$ mg/24saat ya da  $\geq 1+$  dipstick olmasıdır. Kesin kriterler; KB  $\geq 160/110$ mmHg, proteinüri düzeyinin  $\geq 2$ gr/24saat veya  $\geq 2+$  dipstick olmasıdır. Önceden bilinen başka bir neden olmaksızın serum kreatininin  $>1.2$ gr/dl, trombosit sayısının  $<100.000$  /mm<sup>3</sup> olması, mikroanjiopatik hemoliz (LDH artışı) bulguları, AST veya ALT' de yükselme, persistan baş ağrısı veya diğer serebral veya vizüel rahatsızlıklar ve persistan epigastrik ağrı diğer kesin kriterlerdir.

Proteinüri preeklampsinin önemli bir bulgusudur. Chesley, proteinüri yokluğunda tanının şüphayle karşılanması gerektiğini ifade etmiştir<sup>(27)</sup>. Proteinüri, 24 saatlik idrarda 300mg veya daha fazla protein atılımı ya da rasgele alınan bir idrar

örneğinde 30mg/dl (1+ dipstick) protein miktarı olarak tanımlanır. Ağır vakalarda bile proteinüri derecesi 24 saatlik period boyunca değişkenlik gösterdiğinden tek bir idrar örneğinin tanısal değeri zayıftır. Preeklampside proteinüri ve glomeruler değişiklikler geç dönemde ortaya çıkar. Gerçekte patofizyolojik süreç HT gelişmeden 3-4 ay önce ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon ve proteinürinin daha şiddetli olarak ortaya çıkması; anormal renal, hepatik ve hematolojik laboratuvar bulguları ve baş ağrısı, epigastrik ağrı gibi semptomlar hastalığın tanısının daha da kesinleşmesini sağlar.

ACOG'a göre, aşağıdaki kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunuşu şiddetli preeklampsisi olarak tanımlanır<sup>(5,27,50,143)</sup>:

\*Kan basıncının  $\geq 160/110$  mmHg yada MAP değerinin  $\geq 126$  mmHg oluşu, (Hasta dinlendirildikten sonra 6 saat ara ile ölçülen iki ayrı kan basıncının en az sistolik 160 mmHg veya diastolik 110 mmHg olması)

\*Proteinürinin 24 saatlik idrarda en az 2 gr'ın üzerinde oluşu veya stick testte 2+ ya da daha fazla olması,

\*Oligüri (idrar volümünün 24 saatte 400 ml'den az olması),

\*Trombositopeni ( $<100.000/mm^3$ ),

\*Pulmoner ödem, siyanoz,

\*Görme bozukluğu ve serebral bulgular (skotom, bulanık görme, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı),

\*Şiddetli epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısının mevcut olması (Glisson kapsülünün gerilmesi ve çok nadir olarak karaciğer rüptürü),

\*Karaciğer fonksiyonlarında ve periferik yaymada bozulma (Yüksek AST,ALT ve mikroanjiopatik hemoliz),

\*Anormal umbilikal arter Doppler bulgularıyla beraber intra- uterin büyüme geriliği ve/veya oligohidroamnios.

Unutulmaması gereken bir nokta da hafif preeklampsisi ile şiddetli preeklampsisi arasındaki bu ayırım, yanlışmalara yol açabilir. Çünkü açık bir şekilde hafif preeklampsisi hızla şiddetli preeklampsisiye dönüşebilir<sup>(27)</sup>.

Şiddetli preeklampsinin bir şekli olan HELLP sendromu multisistemik bir hastalık olup, mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni ile karakterizedir<sup>(43,134)</sup>. HELLP sendromu şiddetli preeklampsilerin %4-12'sinde görülür<sup>(43,135)</sup>. Olguların yalnızca %50'sinde şiddetli hipertansiyon vardır. %15'inde ise hipertansiyon ve proteinüri görülmez<sup>(116)</sup>.

Gebelikte HT ve proteinürinin kombinasyonu perinatal morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır. Tek başına HT (DKB $\geq$ 140/90mmHg) fetal ölüm oranını 3 kat artırır. HT'un kötüleşmesi, özellikle proteinürinin de eşlik etmesi halinde durum daha da kötüleşir<sup>(27)</sup>. Buna karşılık HT olmaksızın proteinüri, fetal ölüm üzerine daha az etkili olmaktadır. Proteinürinin 2+ veya daha fazla olması veya 24 saatlik idrarda 2 gr veya daha fazla saptanması halinde şiddetli preeklampsiden bahsedilir. Bu durumda glomeruler filtrasyon bozulup, plazma kreatinini yükselmiş saptanabilir.

Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı Glisson kapsülünü geren hepatosellüler nekroz, iskemi ve ödemin sonucudur. Bu karakteristik ağrı, sıklıkla karaciğer enzimlerinin yükselmesiyle birlikte ve gebeliğin sonlanacağına bir işarettir. Ayrıca hepatik infarktüs ve hemoraji ve subkapsüler hematoma şüphesi de uyandırabilir. Maalesef karaciğer rüptürü sıklıkla yaşlı multipar hastalarda daha sık karşılaşılan nadir bir komplikasyondur.

Trombositopeni de preeklampsinin kötüleştiğinin bir göstergesidir. Büyük olasılıkla platelet aktivasyonu ve agregasyonu ile şiddetli vazospazmın neden olduğu mikroanjiopatik hemoliz sonucudur. Hemoliz kanıtı olan hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi de şiddetli hastalık göstergeleridir.

Şiddetli HT göstergesi olabilecek diğer bulgular, akciğer ödemi ve fetal büyüme geriliği olabilir.

HT preeklampsisi tanımı için gerekli olsa da yalnız başına şiddetinin bir göstergesi değildir. Örneğin zayıf genç bir kadın KB 140/85 olduğu halde 3+ proteinüri ve konvülsiyonlarla görülebilir. KB 180/120mmHg olan pek çok kadın ise konvülsiyon geçirmeyebilir.

Şiddetli preeklampside doğumdan sonra idrar çıkışının artışı genelde düzelmenin erken bir bulgusudur. Proteinüri ve ödem 1 hafta içinde kaybolur. Çoğu vakada kan basıncı, postpartum birkaç gün ile iki hafta içinde normale döner. Uzun sürede kalıcı olursa kronik vasküler ya da renal bir hastalığın sonucu olması muhtemeldir.

### 2.2.3. EKLAMPSİ

Preeklampsisi kriterlerini taşıyan bir kadında beraberinde epilepsi gibi herhangi bir nörolojik hastalık bulunmaksızın veya başka bir nedene bağlı olmaksızın konvülsiyonların ortaya çıkmasıdır. İnsidansı 1/1600 gebeliktir.

Eklampside mortalite oranları; %0.5-14 olup ölümlerin çoğu oluşan komplikasyonlara bağlıdır. En önemlisi intraserebral hemorajidir. Perinatal mortalite %10-28 gibi yüksektir ve prematürite ve fetal büyüme geriliğine bağlıdır.

Konvülziyonlar grand mal olup, eylem sırasında, öncesinde ya da sonrasında meydana gelebilir. %50'si doğumdan önce, %30'u doğum sırasında, %20'si doğumdan sonra görülür. Postpartum konvülziyonların %50'si doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar, ancak en geç postpartum 6. haftaya kadar oluşabilmektedir<sup>(92)</sup>. Postpartum 48 saatten sonra ortaya çıkan konvülziyonlarda diğer nedenler ekarte edilmelidir.

Eklamptik konvülziyonlar hipertansiyon düzeyleri ile korelasyon göstermez. Sibai, eklamptik hastaların sadece %40'nda ağır hipertansiyon ve %20'sinde ise 140/90mmHg'nin altında kan basıncı değeri bulunduğunu rapor etmiştir. Eklamptik hastalarda ödem ve proteinüri değişkendir. Chesley, eklamptik konvülziyonların %10'unun aşikar proteinüri olmadan geliştiğini göstermiştir<sup>(27)</sup>. Konvülziyonların öncesinde bazen ağır preeklampsi semptom ve bulguları gözlenir ancak gerekli değildir.

Konvülziyonların patogenezinin; trombosit trombüsüne, lokalize vazokonstriksiyona, hipoksi veya korteksteki lokal hemorajilere bağlı olabileceği belirtilmektedir.

Konvülziyon ve komaya neden olabilecek epilepsi, intrakranial kanama ve tromboz, serebral anevrizma rüptürü, menenjit, ensefalit, serebral tümörler ve hiperventilasyon sendromu gibi diğer durumlar da düşünülmelidir.

Eklampside birbirini izleyen üç dönem mevcuttur:

- Prodromal dönem
- Tonik-klonik kasılmaların başlaması
- Koma

Buradaki konvülziyonlar serebral korteks kökenlidir, sentripedaldir. Yüzden ve üstten başlayarak bütün çizgili adalelere yayılır. Tonik (kasılma) ve klonik (çarpınma) şeklindedir. Çizgili adalelerin irade dışı kasılmalarına solunum kasları ve diaframın da katılmasıyla ve solunum merkezi depresyonuyla solunum durur, anoksi gelişir. Konvülziyonlar genellikle yüzde veya ağızda seğirme şeklinde başlar, birkaç saniye sonra tüm vücut jeneralize muskuler kontraksiyonla rijid bir hal alır. Bu faz 20-30 saniye sürer. Çene aniden açılıp kapanmaya başlar ve sonra göz kapakları, sonra diğer

yüz kasları ve sonra da tüm kaslar kasılıp gevşer. Bu kasılıp gevşeme periyodu yaklaşık 1 dakika sürer. Sonra hareketler azalır ve kadın hareketsiz kalır. Diafram paralizisiyle solunum durur. Birkaç saniye için kadın ölüyor gibi görünebilir, ancak uzun, derin ve hırıltılı bir solunumla solumaya devam eder. Sonra koma gelişir. Konvülziyonu veya hemen öncesini ve sonraki olayları hatırlamaz. Daha sonra hafızası geri döner. Konvülziyonlar gebelikte, doğumda veya puerperiumda; her ne vakit olursa oluşsun önlenmelidir. Komanın süresi değişkendir. Konvülziyon sonrası solunum hızı 50/dakika'ya dek artar. Siyanoz olabilir. Ateşin 39C olması kötüye işarettir ve olasılıkla santral sinir sistemine olan kanamanın göstergesidir.

Bazı klinik bulgular ve semptomlar örneğin; oksipital baş ağrısı, görme bozukluğu, fotofobi, epigastrik ve sağ üst kadrın ağrısı konvülziyon başlamadan önce önemli potansiyel klinik uyarıcılardır. Ancak konvülziyon oluşması için bu klinik bulgular gerekli değildir. Konvülziyon geçiren hastaların yalnızca %20 'de görülür<sup>(133)</sup>.

Proteinüri hemen daima bulunur. İdrar çıkışı azalır, anüri görülebilir. Hemoglobinüri sık ama hemoglobinemi nadirdir. Ödem genelde massiftir ama olmayabilir de.

Eklampitik konvülziyonlar sonrası akciğer ödemi iki nedenle oluşabilir: 1. Hasta konvülziyon sırasında kusarsa mide içeriğinin aspirasyonu ile gelişen aspirasyon pnömonisi. 2. Şiddetli hipertansiyon ve IV sıvı tedavisinin kombinasyonu ile gelişen kalp yetmezliği<sup>(27)</sup>.

Bazılarında konvülziyon sırasında veya hemen takiben ani ölüm görülebilir. Massif serebral hemoraji sonucudur. Altta kronik hipertansiyon varsa daha sık görülür. %10 görülen körlüğün 2 nedeni vardır: Retina dekolmanı, oksipital lobda iskemi, infarkt ve ödem. Genelde bir haftada normale döner<sup>(27)</sup>.

Nadiren eklampsiyi psikoz takip eder. Genelde birkaç gün ile iki hafta sürer. Prognozu iyi olup mental durum bozulmaz. Bazılarında Klorpromazin yararlı olabilir<sup>(27)</sup>.

#### **2.2.4. SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ**

20. gebelik haftasından önce proteinürisi olmayan hipertansif bir kadında yeni başlayan proteinüri miktarının  $\geq 300\text{mg}/24\text{saat}$  veya

20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi bulunan bir kadında proteinüri ve kan basıncında ani bir artış ya da trombosit sayısının  $<100.000 /\text{mm}^3$  olması süperempoze preeklampsiyi düşündürür<sup>(27)</sup>.

Kronik hipertansiyonlu gebelerin yaklaşık % 13'ünde görülmektedir<sup>(92)</sup>.

Etyolojisi ne olursa olsun tüm kronik hipertansif hastalıklar Süperempoze preeklampsiye (SEP) neden olabilir. Kronik hipertansif bir kadın gebe kaldığında oluşacak en önemli tehlike %25 oranında gelişen süperempoze preeklampsidir. SEP, preeklampsiden daha erken dönemde gelişir. Bunlarda ablasyo olasılığının yüksek olmasından başka fetusta da intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve intrauterin exitus riski artmıştır.

### 2.2.5. KRONİK HİPERTANSİYON

Gebelikten önce ya da trofoblastik hastalık yokluğunda 20.haftadan önce ölçülen kan basıncının  $\geq 140/90\text{mmHg}$  veya 20. gebelik haftasından sonra ilk kez tanı konulan hipertansiyonun postpartum 12. haftadan sonra da sebat etmesi kronik hipertansiyon tanısını koydurur. Kronik hipertansiyonu olan gebelerde proteinüri gözlenmemektedir<sup>(66,90,168)</sup>.

Etyolojik faktörler aşağıda sıralandığı gibidir:

\*Esansiyel HT (%90'ını oluşturur.)

\*Renovasküler nedenler, Aort Koarktasyonu

\*Endokrinolojik nedenler: DM, Cushing sendromu, Primer Aldosteronizm, Feokromositoma, Tirotoksikoz

\*Renal hastalıklar: AGN, KGN, KRY, ARY, DM nefropati, PCBH

\*Konnektif doku hastalıkları (SLE, Skleroderma, PAN)

\*Obezite

Eğer hipertansiyon gebeliğin ikinci yarısına kadar görülmezse kronik hipertansiyon tanısı zordur. Çünkü normotensif ve kronik hipertansiflerin ikisinde de ikinci ve erken üçüncü trimesterde kan basıncı düşer. Bu yüzden kronik hipertansif olan bir kadın ilk kez 20. haftada görüldüğünde kan basıncı normal alınabilir. Ancak üçüncü trimesterde önceki hipertansif değerlere ulaşır. Kronik HT tipik olarak 24. haftadan sonra kötüleşir.

Bunlardan başka bir de atipik preeklampsi vardır ki, preeklampsinin şiddetli bir formu olup multiparlarda, daha çok beyaz kadınlarda genellikle her gebelikte ortaya çıkan bir klinik tablodur<sup>(47)</sup>.

### 2.3. Etyoloji ve Patogenez

Yıllardır çok sayıda ve kapsamlı araştırmalar yapılmasına rağmen hastalığın etyolojisi ve patogenezi kesin ve tam olarak bilinmemektedir<sup>(120,131)</sup>.

Preeklampsinin etyolojisi ve patogenezi ile ilişkili teorilerin başlıcaları şunlardır:<sup>(27,132,135)</sup>

1. İmmünolojik fenomen: Yabancı bir greft (allograft) olarak düşünülen gebeliğin dışlanma ve atılma fenomeni
2. Plasental kan akımının azalması
3. Vazospazm, periferik vasküler rezistansın artması
4. Prostaglandin ve tromboksan arasındaki dengesizlik
5. Glomerüler filtrasyonun azalması, su ve tuz retansiyonu
6. İntravasküler volüm azalması
7. DIC (dissemine intravasküler koagülasyon)
8. Uterin arteriollerin vazospazmı, uterin iskemi
9. Damar endotelinden kaynaklanan yapısal ve fonksiyonel bozukluklar
10. Kardiyovasküler sistem adaptasyon bozukluğu
11. Diyetteki eksiklikler ve fazlalıklar
12. Anormal trofoblast invazyonu
13. Koagülasyon anomalileri
14. Genetik predispozisyon

Preeklampside sorun yaratan temel etken hipertansiyonun gelişmesidir. Kan basıncı, kardiyak output ve total periferik vasküler rezistansın bir ürünüdür. Normal gebelerde kardiyak output ilk trimesterden itibaren artmaya başlayarak gebelik öncesine göre %30-%50 gibi oranlarda yükselir. Bu artış gebelik sonlanıncaya kadar devam eder. Preeklampsili hastalarda bu artış daha da belirgindir. Normal gebelerde total periferik vasküler rezistansda %25 oranında azalma olmaktadır. Preeklampsili gebelerde ise total periferik vasküler rezistansda artış mevcuttur. Preeklampsili hastalarda yüksek kan basıncı, periferik vasküler rezistansın artışı ile birlikte görülür<sup>(50)</sup>.

Plazma renin, angiotensin II ve aldosteron seviyeleri normal gebeliklerde artarken, PIH'da azalmaktadır. Sodyum retansiyonunda, hipertansiyonda veya her

durumda jukstaglomerüler aparatustan renin sekresyonu azalır. Renin, anjiotensinojenin anjiotensin I'e dönüşümünü katalize eder. Anjiotensin I anjiotensin II'nin substratıdır. Reninin azalması durumunda anjiotensin II azalır. Anjiotensin II seviyesinin düşmesi sonucunda aldosteron sekresyonu azalır<sup>(27)</sup>.

Normal bir gebelikte spiral arterlerde çarpıcı morfolojik değişiklikler oluşmaktadır. Normal gebelikte proliferen olan trofoblast, desidua ve myometriumun yakın tabakasını iki şekilde invaze eder. Bunlar interstisyel ve intraarteriel invazyondur. İntertisyel invazyonun plasentanın yerinde tutulmasında rolü olabileceği düşünülmektedir. İntervasküler invazyonda endovasküler trofoblastik hücrelerin maternal spiral arterleri invaze etmesi söz konusudur. Bunu gerçekleştirirken endometriumun yerini alıp arter duvarının elastik ve müküler dokusunu harap ederler ve arter duvarında fibrinoid bir yapının oluşmasına yol açarlar<sup>(43,110,120)</sup>. Bu oluşum, desidua myometrial bileşkeyi kapsayarak 1.trimester sonunda tamamlanır. Bu süreci, myometriumun derinliklerindeki radial arterlerden köken alan spiral arterlerin lümeninde, ikinci bir invazyon dönemi başlayıncaya kadar süren dinlenme fazı takip eder. Daha sonra 14-16. haftalarda ikinci aşama başlayarak, spiral arterlerin elastik ve müküler tabakasındaki fibrinoid değişiklikler devam eder. Sonuçta damar duvarında incelme ve spiral arterlerde kese görünümü meydana gelir<sup>(13)</sup>. Bu değişimler normalde 20-22. gebelik haftalarına kadar tamamlanır<sup>(90,118)</sup>.

Preeklamps, plasenta invazyonundaki parsiyel yetersizlik sonucu ortaya çıkar<sup>(73)</sup>. İlk olarak, plasental yataktaki tüm spiral arterler trofoblastik invazyona uğramaz. İkinci olarak ise, invazyona uğrayan spiral arterlerde ilk faz normal olarak gelişirken, ikinci faz gelişmez ve spiral arterlerin myometrial kısımlarının reaktif müküloelastik duvarları kaybolmaz. Bununla birlikte, preeklampsili hastaların spiral arterlerinin myometrial segmentinde akut ateros gelişir. Bu lezyon, arter duvarının fibrinoid nekrozu, hasarlı duvarda lipid ve lipofaj birikimi, damar çeperinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Akut ateros vasküler lümeni daraltır ve plasental infarkt alanlarında damar obliterasyonuna dek ilerleyebilir. Spiral arterlerde normalde gebelikte olması gereken değişiklikler olmadığından artmış kan akımı gereksinimi karşılanamaz<sup>(42,129)</sup>. Dolayısıyla fetus erken gebelik döneminde daha az intervillöz kan akımına maruz kalır. Bu durum IUGR'a da neden olur<sup>(90)</sup>. Preeklampsik olgularda görülen, trofoblastların spiral arter yataklarına invazyonundaki yetersizliğin, immünolojik ya da genetik nedenlere bağlı olabileceği öne sürülmektedir<sup>(113,141)</sup>.

Öte yandan adezyon molekülleri hakkında artan ilgi, yeni araştırma alanları açmıştır<sup>(108)</sup>. Adezyon moleküllerinin hücreler arası tutunma ve invazyon fonksiyonlarında önemli görevleri vardır. Adezyon moleküllerinin dört major ailesi; integrinler, cadherinler, immunoglobulin super ailesi ve selektinlerdir<sup>(108)</sup>.

İntegrinler, endometrial, desidual ve ekstrasellöz sitotrofoblast hücrelerinde bulunan adezyon molekülleridir. Ekstrasellüler matriks komponentleri ve hücrelerarası adezyonlarda olduğu kadar hücreden hücreye adezyonda da rol alan bu moleküller, implantasyonun ilk basamağında secretuar faz sırasında meydana gelen endometrial fenotipik değişikliklerde önemli bir rol oynar<sup>(100)</sup>. Gebeliğin başlangıcında integrin ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler embriyonun desiduaya invazyonu ile senkronizedir. Preeklampsi ve IUGR ı da içeren birçok hastalıktaki vasküler problemler ve defektif luteal faz, integrin paternlerindeki anormalliklerle açıklanabilir.

Birçok çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde, sitotrofoblast invazyonu sırasında sitotrofoblast hücrelerindeki adezyon moleküllerinde belirgin değişiklikler gösterilmiştir. Preeklampside sitotrofoblast invazyonu yüzeyel desiduada sınırlı kalmakta, spiral arter invazyonunda yetersizlik göstermektedir. Plasental yataktan alınan biopsilerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, preeklampsili hastalarda sitotrofoblast hücrelerinde anormal şekillenen adezyon molekülleri gösterilmiştir. Aynı zamanda bu hücrelerde yetersiz farklılaşma bulunmuştur<sup>(175,176)</sup>. Bu alanda çalışmaları yapılan bazı adezyon moleküllerine örnek olarak;  $\alpha$ -1 ve  $\beta$ -4 integrinler, matrix metalloproteinaz-9, E-cadherin, VE cadherin, platelet endotel adezyon molekülü-1, vasküler endotel adezyon molekülü-1, osteopontin, laminin verilebilir<sup>(175)</sup>. Adezyon molekülleri, lökositlerin endotelial hücrelere yapışmasında ve daha sonra beyaz kürelerin perivasküler dokuya migrasyonunda merkezi rol oynar<sup>(16)</sup>. Adezyon moleküllerinin sellüler formları, lökosit endotelial hücre etkileşiminin spesifik adımlarına aracılık eder ve preeklampsinin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülür. Bu moleküllerin çözünebilir formları plazmada saptanabilir ve konsantrasyonları kendine özel hücre tipinin aktivasyon derecesini yansıtır. Solubl P selektindeki (sP-selectin) yükselmeler platelet aktivasyonunu, solubl L selektindeki (s L-selectin) değişiklikler lökosit aktivasyonunu ve solubl E selektin (s E-selectin), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (s VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü 1 (s ICAM-1), platelet endotelial hücre adezyon molekülü 1 (s PECAM-1) moleküllerindeki artışlar da endotelial hücre aktivasyonunu ya da disfonksiyonunu gösterir.

Normal gebelikte maternal plazmada s P-selectin artar, s L-selectin azalır; s E-selectin, s VCAM-1, s ICAM-1, s PECAM-1 düzeylerinde ise değişiklik olmaz. Böylece normal gebelikte endotelial hücre ile ilişkili solubl adezyon moleküllerinde değişiklik azdır ve normal gebelik, platelet ve lökosit aktivasyonu ile ilişkilidir. Preeklampside ise s P-selectin, s E-selectin, s VCAM-1 artar; s L-selectin azalır, s ICAM-1 ve s PECAM-1 değişmez. Böylece preeklampsisi, platelet, lökosit ve endotelial aktivasyonla karakterli görünmektedir<sup>(16)</sup>.

Preeklampitik gebelerde bu maddelerin yüksek düzeyleri, preeklampsisi patogenezinde primer endotelial hücre tutulumu görüşünü destekler. Bu konudaki veriler sınırlı olmasına rağmen gebe kadında s ICAM-1 ve s VCAM-1 yüksek düzeyleri, preeklampsisi gelişme riski altındaki kadınları erkenden saptamada yüksek prediktif değer taşır<sup>(76)</sup>.

Yine bir çalışmada dolaşımdaki s VCAM-1, s ICAM-1 ve s E-selectinin anormal seviyelerinin endotel aktivasyonu ve hasarıyla bağlantılı olarak preeklampsisi ve IUGR için prediktif bir değer taşıyabileceği belirtilmiştir<sup>(26)</sup>. Bu yüksek prediktif değer sayesinde, daha sonradan komplikasyon gelişecek olan gebeliklerin %55'inden fazlası saptanabilir<sup>(75)</sup>.

Bir çalışmada PECAM-1 deki yüksek seviyelerin ciddi hastalık gelişimiyle birlikte olduğu bildirilmiştir<sup>(174)</sup>.

Bir başka çalışmada ise solubl hücre adezyon molekülü 1 (s VCAM-1) plazma konsantrasyonlarının TNF $\alpha$ 'nın salınımını yansıttığı ve preeklampside bu sitokinin aşırı salınımının duyarlı bir markırı olabileceğini bildirmişlerdir<sup>(155)</sup>.

Jeneralize endotelial disfonksiyonla birlikte olduğu düşünülen preeklampside bir adezyon molekülü olan P-selectin, monosit-platelet-endotelial hücreler arasındaki etkileşimi düzenler. Normal gebelikte ve preeklampside artmış P-selectin düzeyleri ve lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişiklikler rapor edilmiştir<sup>(4)</sup>. Serum P-selectin konsantrasyonları ağır preeklampsisi grubunda, hafif preeklampsisi, sağlıklı gebeler ve gebe olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hafif preeklampsisi grubundaki değerler de sağlıklı ve gebe olmayan gruptan daha yüksektir. Serum P-selectin ve lipoprotein a seviyeleri preeklampsinin şiddetiyle lineer ve belirgin bir artış gösterir. Aksoy ve arkadaşlarının bu çalışması, P-selectinin preeklampsisi için ilave bir risk markeri olduğunu ve hafif ve ağır preeklampsisi ile normal gebelerin ayrımında yararlı olabileceğini düşündürmektedir<sup>(4)</sup>.

Cut off değeri 60ng/ml alındığında 10-14. haftada P-selectin konsantrasyonunun preeklampsisi için negatif prediktif değeri nerdeyse %99 dur <sup>(12)</sup>. 10-14.haftada ortalama plazma P-selectin konsantrasyonları, daha sonra preeklampsisi gelişen kadınlarda belirgin olarak yükselmiştir. P-selectin düzeyi preeklampsinin ilk trimester klinik markırı olarak belirgin değer taşır.

Preeklampsisi erken başlangıçlı (20-31 hf) ve geç başlangıçlı ( $\geq 32$  hf) olarak ayrılır. ICAM-1 in plasental ekspresyonu geç başlangıçlı tipte daha yüksek iken, umbilikal kord kanındaki konsantrasyonu erken tipte daha yüksek bulunmuştur. ICAM-1 ekspresyonunda tipler arasındaki bu farklılıklar, erken ve geç başlangıçlı preeklampsinin farklı başlangıç mekanizmalarına sahip olduğunu düşündürmüştür <sup>(107)</sup>.

Bir çalışmada ise preeklampsisi ve normotensif grup arasında ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 ve E-selectin adezyon moleküllerinin spiral arter endotelinde ve plasental yatağın trofoblastik hücrelerindeki ekspresyonunda istatistiksel açıdan belirgin bir farklılık bulunmamıştır <sup>(149)</sup>. Buna dayanarak bu moleküllerin preeklampsinin etyolojisinde yer almasının güç olabileceği söylenmiştir.

Adenozin, platelet aktivasyon süpressörüdür. Preeklampside artan plazma adenozin düzeyleri, daha sonradan gelişebilecek aşırı platelet aktivasyonunu önlemeye yöneliktir <sup>(172)</sup>.

Sonuçta preeklampside altta yatan olay her ne ise, yetersiz plasental invazyon sonucunda fetoplasental ünitenin perfüzyonunda azalma meydana gelmektedir. Bu da plasental ünitenden maternal dolaşıma madde veya maddelerin salgılanmasına ve vasküler endotelin aktivasyonuna neden olmaktadır. Öte yandan preeklampitik kadınların serumunun, in vitro ortamda endotel hücreleri için sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Doğumu izleyen 24-48 saat içinde bu sitotoksik aktivite azalmaktadır <sup>(113,120)</sup>.

Endotel hasarının preeklampsinin patofizyolojisinde ana rol oynadığı ileri sürülmektedir <sup>(118,120)</sup>. Endovasküler hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler, yaygın protein sızıntısına yol açan hücre membran bütünlüğünün kaybına neden olur ve proteinüri ile periferik ve pulmoner ödem gibi preeklampsinin klinik bulgularının oluşmasına yol açar <sup>(108,113,141)</sup>.

Sağlam endotelin antikoagülan özelliği mevcuttur. Hasar görmüş endotel hücreleri koagülasyonu arttırmak üzere aktive olur ve vasopressör ajanların sensitivitesini artırır.

Endotelial hasar ve intravasküler koagülasyon , arter spazmı ile birlikte potansiyel olarak bütün organlarda hipoperfüzyona ve nekroza yol açar. Bu değişiklikler önemli boyuta ulaştığında kanda tüketim koagülopatisi, santral sinir sisteminde konvülsiyon veya koma, karaciğer sağ üst kadranda ağrısı ve hepatosit nekrozu; böbreklerde proteinüri veya renal yetmezlik; plasentada yetmezlik; IUGR ve fetal distress gibi durumların gelişmesine neden olur.

Preeklampsideki endotel aktivasyonu hakkındaki diğer deliller arasında; glomerüler kapiller endotel morfolojisindeki karakteristik değişiklikler, kapiller permeabilitedeki artış ve endotel hücre aktivasyonu ile ilişkili ürünlerin kan seviyelerindeki artış yer almaktadır<sup>(132)</sup>.

Endotel hasarını belirlemek ve sebebini bulabilmek için; endotelin-1, Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF), prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), thromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), lipid peroksidleri, antitrombin III, fibronektin,  $\alpha$ -2-anti-plazmin,  $\beta$ -tromboplastin, protein-C, protein-S, lipoprotein(a) ve thrombomodulin gibi birçok faktör üzerinde araştırmalar yapılmıştır<sup>(30,40,65,93,113,121,142,157)</sup>.

Preeklampsinin; koagülasyon sisteminin aktivasyonu, vazospazm ve hematolojik bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada endotel hasarı ve artmış platelet aktivasyonu gösterilmiştir<sup>(121,122)</sup>. Preeklampsili gebelerin hemostatik sistem açısından değerlendirilmeleri sonucunda, preeklampsinin yüksek fibronektin, düşük antitrombin-III ve  $\alpha$ -2-anti-plazmin düzeyleri tespit edilmiştir<sup>(121)</sup>.

Antitrombin-III bir plazma proteinaz ürünü olup, trombinin major inhibitörüdür. Antitrombin-III aktivitesi normal gebelikte değişmez ancak preeklampside azaldığı gösterilmiştir<sup>(162,163)</sup>. Bundan dolayı preeklampsili gebelerde trombin oluşumu artışı sonucunda, platelet aktivasyonu ve tüketiminde artış olabilir<sup>(30)</sup>.

Preeklampsinin, en yaygın olarak ilk gebeliklerde olması, öte yandan multiparalarda yeni eşlerinden veya donor inseminasyonu sonucu gebe kalması ile bu oranın artması immünolojik teoriyi destekleyen bulgulardır<sup>(108)</sup>. Preeklampsili olguları insan lokosit antijeni (HLA) antikor yapımında azalma gösterir<sup>(168)</sup>.

Preeklampsinin genetik temelini olabileceği öne sürülmüştür. Eklampsili kadınların kız çocuklarında, gelinlerine göre daha yüksek risk saptanmış ve tek bir otozomal resesif genle ilişkisi olabileceğinden bahsedilmiştir<sup>(19,108)</sup>. Bununla birlikte multifaktöriyel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir<sup>(19)</sup>. Faktör V Leiden mutasyonu sonucu oluşan protein C rezistansı şiddetli preeklampsili ile ilişkili bulunmuştur<sup>(35)</sup>.

Preeklampsili hastaların anjiotensin II düzeyleri normal gebelerden daha düşük olmasına rağmen verilen cevapta artış saptanmıştır. Gebeliğin 18. haftasından sonra ileride preeklampsinin gelişebileceği gebelerde anjiotensin II'ye refrakterlik kaybolmaktadır<sup>(154,168)</sup>.

Yine yapılan bir çalışmada, eritrosit ve plazma magnezyum, demir, çinko seviyeleri araştırılmış, preeklampsili hastalarda eritrosit içi magnezyum düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir<sup>(2)</sup>.

Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensinde azalma saptanmıştır. Serum ürik asit düzeyinin de preeklampsili hastalarda artış gösterdiği bilinmektedir<sup>(54,84)</sup>. Serum kreatinin seviyeleri ise renal fonksiyonun bozukluğuna bağlı olarak artış göstermektedir<sup>(50,60)</sup>.

Thrombomodulin endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoprotein yapısında bir trombin reseptörüdür<sup>(29)</sup>. Plazma thrombomodulin düzeyinin şiddetli preeklampsili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği gösterilmiştir<sup>(60)</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda maternal lipidlerin endotel disfonksiyonuna neden olarak pre-eklampsia gelişmesinde rol oynayabileceği rapor edilmektedir<sup>(143,113)</sup>. Örneğin lipoprotein(a) dolaşımında bir lipoprotein partikülü olarak bulunmaktadır. Vasküler endotel hücrelerinde ve fibrin pıhtısı üzerinde plazminojen reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarışarak plazmin oluşumunu önler ve plazminin endotel yüzeyindeki fibrin pıhtılarını eritme yeteneğine engel olur. Böylece kanda pıhtılaşmayı artırır. Preeklampsili hastalarda da lipoprotein(a) düzeylerinin artarak endotel hasarına neden olabileceği ve preeklampsinin patogeneğinde rol oynayabileceğine yönelik yayınlar vardır<sup>(62,161)</sup>. Ancak bu konu tartışmalı ve yeterince araştırılmamıştır.

Lipidlerle preeklampsia arasındaki birlikteliklerin ortaya çıkarılması, leptin ve insülin rezistansı ile ilgili araştırmaların gündeme gelmesine neden olmuştur.

Leptin, insan obezite geni tarafından kodlanan 16-kd ağırlığında, 167 aminoasitli polipeptid yapıda bir hormondur. İnsanda obezite geni 7q31 lokusundadır. DNA'sı 15000 baz çiftinden oluşmuştur<sup>(106)</sup>. Leptin, Yunanca zayıf anlamında olan "Leptos" kelimesinden türetilmiştir. İnsanda başlıca yağ dokusundan, plasenta, oosit ve folliküllerin granüloza hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir<sup>(22,53,113,127)</sup>.

Her hormonda olduğu gibi leptin de vücutta etkisini reseptörleri aracılığı ile gösterir. Leptin reseptörleri klas 1 sitokin ailesindendir<sup>(64)</sup>. Bu ailenin diğeri üyeleri IL-2, IFN ve GH reseptörüdür. Primer leptin reseptörleri beyin, yağ hücreleri, hepatosit, hemopoietik hücreler, pankreasın adacık hücreleri, plasenta ve overlerde bulunur<sup>(25,113,130)</sup>. Beyinde hedef organ hipotalamustur. Hipotalamusta arkuat nükleusta, ventromedial hipotalamusta, paraventriküler nükleusta, lateral hipotalamusta, ventral premamiller nükleusta ve dorsomedial nükleusta reseptörleri vardır<sup>(99,126)</sup>. İki tür leptin reseptörü bulunur<sup>(38)</sup>:

1.Uzun izoform (L-RL): Biyolojik olarak aktif olup hipotalamusta arkuat, ventromedial, paraventriküler, dorsomedial nükleusta, lateral hipotalamusta, talamus ve piriform kortekste bulunur. Bu form, hipotalamustan salgılanır ve sinyalizasyonda rol alan esas formdur.

2.Kısa izoform (L-RS): Beynin korteks ve diğeri bölgelerinde bulunur. Periferel dokudaki baskın formdur.

Leptin hormonu hipotalamusa, kan-beyin bariyerini konsantrasyon gradiyentine göre geçerek etki eder. Leptin reseptörünün hücre dışı, membran içi ve intrasitoplazmik bölümleri vardır. Leptin, reseptörün membran dışı parçasına bağlandıktan sonra, reseptörün sitoplazmik kısmında tirozin fosforilasyonu olur. Fosfotirozin, sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü 3, 5 ve 6 proteinlerine bağlanır. Bu proteinler dimer halinde reseptörden ayrılarak nükleusa girerler ve hedef gendeki ilgili bölgede transkripsiyonu başlatırlar<sup>(44,151)</sup>.

Kemiricilerde leptinin nokturnal ve diürnal ritmi vardır. Bu ritim yemek yeme ile yakından ilgilidir. Serum leptin düzeyi gece yüksek olup, pik değerine yaklaşık saat 04.00 de ulaşır, gündüz ise düşük düzeyde seyrederek<sup>(68,3)</sup>. İnsanlarda ise serum leptin düzeylerinin yemek yeme ile ilişkili olduğu bildirilmemiştir<sup>(74)</sup>. Sabah ile öğle arasında bazal seviyede olup, daha sonra sabah erken saatlerinde pik yapacak tarzda yükselir<sup>(138)</sup>. İnsanlarda leptin pulsatil olarak salgılanmaktadır. Puls sıklığı 32 dakikada bir, puls süresi 33 dakika olup, pik yaptığı zamanlar olan saat 04.00 sıralarında ise pulsatilite sıklığı 44 dakikadır. Obezlerde leptinin diürnal ritmi bozulmamıştır. Ancak obezlerde leptinin puls amplitüdü normal kişilerden daha fazladır<sup>(83,139)</sup>.

Leptin adipostatik ve antiobezite hormonudur ve vücut metabolizmasında önemli etkileri vardır. Vücuttaki adipostatik mekanizmaların tümü istemsiz fazla

beslenmeye oluşan cevap sonucunda vücut ağırlığının belli bir seviyede tutulmasına yöneliktir. Dolaşımda leptin seviyesinin artması ile besinlerin sindirimi azalır, termogenez artar ve böylece vücut yağ dokusu ve vücut ağırlığı kontrol edilir<sup>(38)</sup>. Leptin, yağ dokuda depolanan enerji miktarıyla orantılı olarak sekrete edilir ve enerji homeostazı hakkında hipotalamusa bilgi verir<sup>(20)</sup>. Yağ doku ve hipotalamik merkezler arasındaki negatif feed back mekanizmalar sayesinde, leptin doygunluğu ve enerji sarfiyatını arttırarak obezitenin regülasyonuna katkı sağlar<sup>(106)</sup>. Bu mesajın eksikliğinde ise beyin, enerji depolarını yetersiz olarak algılar ve iştah artışı ve enerji tüketiminde azalma meydana gelir.

Yapılan hayvan deneylerinde ve insanlardaki gözlemsel analizlerde leptinin, pübertenin başlaması, ovulasyon ve üreme için gerekli olduğu gösterilmiştir<sup>(20,53)</sup>. Periferel düzeylerdeki artışlarla kadın reprodüktif sisteminin matüritesi<sup>(24,53)</sup> ve menarşın başlaması<sup>(53)</sup> arasında ilişki mevcuttur ve aynı yaş grubu erkeklerinkinden daha yüksek seviyeler saptanır<sup>(53)</sup>. Bu da leptinin dişi gelişimiyle bir ilişkisinin bulunduğunu doğrular.

Plasenta gibi yağ doku dışında üretimi ve SSS dışındaki alanlarda leptin reseptörlerinin keşfedilmesi, leptinin, klasik enerji dengesi rolünden başka etkiler de gösterdiğini düşündürmüştür<sup>(20,57)</sup>. Plasental leptin geni spesifik promotor bir bölge içerir ve böylece adipoz orjinli leptinden farklı olarak regüle edilir<sup>(53)</sup>. Fetüste leptin ve reseptörlerinin saptanması<sup>(52,53)</sup> in utero çevrenin regülatörü olarak rol oynadığını, plasental trofoblastlarda lokalizasyonu da otokrin ve parakrin regülatör fonksiyonlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir<sup>(115)</sup>. Bu regülatör mekanizmalar tam olarak tanımlanmış olmamakla birlikte, fetus-plasenta ve maternal yağ dokular arasında gerçekteştiği düşünölmektedir.

Költüre edilmiş ilk trimester trofoblast hücrelerinin oldukça fazla miktarda leptin ürettiği<sup>(53)</sup> ve recombinant leptinin eklenmesiyle hCG salınımının arttığının gösterilmesi plasental endokrin fonksiyonda leptinin rolüne dair ilk kanıt olarak kabul edilir<sup>(53)</sup>. Spontan abortusa uğrayan kadınlarda ilk trimester leptin düzeyleri anormal olarak düşük bulunmuştur<sup>(53)</sup>. İnsan plasentasında ve endometriumda leptin ve reseptörlerinin gösterilmesi ve endometrial leptin sekresyonunun viabl blastokist varlığında artması, leptinin implantasyonda rol almasına yol açmıştır<sup>(53)</sup>. Bu süreç, sitotrofoblastların invaziv özelliklerinin regülasyonunda matriks metalloproteinazların

leptin aracılı modülasyonunu ve bir otokrin ve parakrin regülatör olarak leptinin yeni bir rolünü içermektedir <sup>(53)</sup>.

Masuzaki ve arkadaşları, leptini kültüre human korio karsinom hücrelerinde ve plasental trofoblast ve amnion hücrelerinde de göstermişlerdir<sup>(53)</sup>. Leptin mRNA'sı insan, rodent, koyun ve domuz plasentalarında gösterilmiştir<sup>(53,113,127)</sup>. Türler arası belirgin farklılıklar olmasına rağmen insan plasentası rodentlerden daha fazla miktarda leptin üretir. Leptinin lokalize olduğu yerler; sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, villöz vasküler endotelial hücrelerdir. Leptin reseptör mRNA'sının kemik, akciğer, kıl follikülü, leptomeninksler, koroid pleksus, böbrek , testisler ve pankreası da içeren çok sayıda fetal fare dokusunda gösterilmesi<sup>(53)</sup>, leptinin, fetal büyüme, tokluk hissi, immün ve proinflamatuvar cevaplar, üreme, besinlerin intestinal absorpsiyonu, angiogenesis ve lipoliz gibi birçok fizyolojik rolünün olduğunu düşündürmüştür.

Gebe kadındaki serum leptin konsantrasyonları gebe olmayan kadınlardakinden daha yüksektir <sup>(53)</sup>. Herhangi bir dikkate değer kilo artışı olmadan önce erken gebelikte artış saptanması, maternal leptin seviyelerini, etkin bir şekilde modüle eden adipozite artışından başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir <sup>(53)</sup>.

Komplikasyonsuz gebeliklerde maternal kan konsantrasyonları 2-4 kat yüksek saptanmış <sup>(97,113)</sup>, II.trimesterde pik yapan değerlerin postpartum 24 saat içinde hızla düştüğü gözlenmiştir <sup>(53,140)</sup>.

18. gestasyon haftasında umbilikal kord kanında saptanan protein, gebelik boyunca anne dolaşımında artış gösterir<sup>(53)</sup>. Gestasyon haftası arttıkça konsantrasyonu artan östrojen, leptin sentezini arttırmaktadır. Erken gebelikte maternal leptin konsantrasyonları östrojenle birlikte artar ve hCG ile koreledir <sup>(53)</sup>. Bu, geç gebelikte leptinin klirensinin artışına bağlı olabilir <sup>(113,140)</sup>. İnsan menstrüel siklusunda leptin ve östrojen benzer salınım profili gösterir <sup>(15,53)</sup>. Östrojen, serum leptin konsantrasyonlarını artırır. Ooferektomi ile serum düzeyleri azalır<sup>(21,53,171)</sup>. Ancak normal siklusta östrojen düzeylerindeki küçük artışlarla leptin arasında direkt korelasyon gösterilememiştir<sup>(14,169)</sup>. Bununla beraber ovulasyon indüksiyonu sırasında östrojen düzeyindeki dramatik artışların leptin konsantrasyonlarını arttırdığı, böylece östrojenin doz bağımlı bir regülatör olduğu düşünülmüştür.

Termde umbilikal kord kanındaki leptin seviyelerinin doğum ağırlığıyla yüksek derecede korelasyon göstermesine rağmen<sup>(53)</sup> maternal ve kord kanı seviyeleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır <sup>(146)</sup>. Böylece kord kanındaki leptin, fetal ve/veya

plasental kaynaklıdır ve konseptusun büyüme ve gelişmesinde rol oynar <sup>(53,115,152)</sup>. Leptin mRNA transkriptlerinin gebelik boyunca plasental dokuda saptanması, plasentanın rolünü destekler <sup>(53,143)</sup>. Benzer şekilde Chen ve arkadaşları gebede domuzlardaki fetal serum leptin düzeyleriyle fetal adipoz dokudaki leptin mRNA'sı arasında korelasyon bulunmadığını, böylece fetal büyümeyle ilişkili leptinin başlıca kaynağının plasenta olduğunu göstermişlerdir <sup>(85)</sup>.

Gestasyonel yaştan ilerlemesiyle maternal leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. Maternal leptin konsantrasyonları annenin vücut ağırlığı ile korele iken fetal ağırlıkla korele değildir<sup>(52)</sup>.

Leptin gebelikte başlıca yağ doku ve plasentadan üretilmektedir. Böylece plasenta gebelikteki leptin için önemli ek bir kaynaktır<sup>(53,127)</sup>. Leptinin normal gebelikte ve gebelik sırasındaki patolojik durumlarda da önemli rolleri vardır. Bunlardan biri, gebelik ürününün büyüme ve gelişiminin regülasyonudur <sup>(53,70)</sup>. Gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age=LGA) infantların leptin seviyeleri, gebelik yaşına göre uygun olanlardan (Appropriate for gestational age=AGA) 3 kat, gebelik yaşına göre küçük olanlardan (Small for gestational age=SGA) 12 kat daha yüksek saptanmıştır <sup>(53)</sup>. Kord kanı leptin konsantrasyonları, doğum kilosu ve plasenta ağırlığı ile yüksek derecede korele bulunmuştur<sup>(53,56)</sup>. Arteriyel konsantrasyonlardan daha yüksek olan venöz kord kanı leptin konsantrasyonları <sup>(53)</sup>, fetal büyümenin idaresinde plasental leptinin direkt rolünü güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Büyüme ve anjiogenez üzerindeki etkilerinden başka, leptin, fetal organ sistemlerinin matürasyonunu da etkilemektedir. Böylece leptin, maternal ve fetal enerji dengesini düzenler ve leptin seviyeleri gebelikteki enerji metabolizmasının anabolik ve katabolik durumuna göre değişir.

Gerçekten de yüksek leptin düzeyleri normal fizyolojiyi yansıtabileceği gibi preeklampsi gibi patofizyolojik durumları da gösterebilir. En belli başlı soru şudur: Preeklampsi gebede annelerin kanlarındaki leptin konsantrasyonu anormal midir? Bu konuda yapılan çalışmalarda <sup>(8,18,78,80,97,113,123,148,156,165)</sup> hastalığın tanımı için ACOG ya da ISSHP kriterleri kullanılmış, bazı araştırmacılar kan örneklerini klinik hastalığın başlamasından önce <sup>(8,18,165)</sup>, bazıları doğum eylemi başlamadan önce<sup>(97)</sup>, bazıları da doğum sırasında almıştır<sup>(80)</sup>. Çalışmalarda hastalığın şiddetine bağlı değişkenlikler de saptanmıştır. İki araştırma dışında çalışmaların tümünde preeklampsi kadınlarda leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Örneğin Lam ve arkadaşlarının çalışmasında 40 haftalık hafif preeklampsi olgularda doğumda alınan kan değerleri daha düşük

saptanmış<sup>(80)</sup> ve bu durumun muhtemelen doğum esnasında, stresle artan glukokortikoidlerden kaynaklandığı düşünülmüştür<sup>(113)</sup>. Sattar ve arkadaşları ise preeklampsi ve kontrol grubu arasında bir farklılık saptamamışlar, preeklampsinin leptin düzeylerini etkilemediğini düşünmüşlerdir ancak bu çalışmada az sayıda hasta kullanılmıştır<sup>(123)</sup>.

Preeklampsi azalmış renal klirens ve intravasküler volüm azlığı ile karakterizedir. Bunların her ikisi de hiperleptinemi nedeni olabilir. Leptinin diğer olası kaynakları ise preeklampsinin sonucundan ziyade nedeni olabilir. Bu yüzden leptin ve preeklampsi arasındaki neden-sonuç ilişkisini ortaya koyacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik hastalık başlamadan önce leptin seviyesindeki yükselmeler<sup>(8,18,165)</sup> leptin klirensindeki azalmadan ziyade bu hormonun patofizyolojik rolünü düşündürmektedir. Renal fonksiyon bozukluğu preeklampsiye eşlik edebilir ancak kreatinin klirensindeki azalma klinik başlamadan önce çok nadirdir.

#### Leptin Preeklampside Neden Artar?<sup>(113)</sup>

Gebeliğin en sık komplikasyonlarından biri olan preeklampsi, hastalığın klinik başlangıcını haber veren leptin konsantrasyonlarının maternal kanda artışı ile ilişkilidir. Muhtemelen plasenta, leptinin yükselmesine katkıda bulunur ve plasental hipoksi ve inflamatuvar mediatörler bu konuda önemli uyaranlar olabilir.

Preeklampside, leptinin maternal kan konsantrasyonundaki artışın başlıca iki kaynağı vardır: Bunlardan birincisi maternal adiposittir. Gebe olmayanlarda leptin ve adiposite ilişkili bulunmuş ve leptinin plazma konsantrasyonları ile BMI arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır. Gebelikte, BMI, sadece adipoz dokudaki artışları değil aynı zamanda gebelik ürünleri ve volüm artışından kaynaklanan değişiklikleri de yansıtır. Bu nedenle pek çok araştırmacı leptinin maternal kan konsantrasyonları ile gebelik öncesi BMI arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bazıları dışında<sup>(97)</sup>, genel olarak maternal BMI ile leptin arasında ilişki bulunmuştur<sup>(113)</sup>. McCarthy ve arkadaşları, preeklampsi ve kontrol grupları arasında gebelik öncesi BMI açısından bir farklılık olmamasına rağmen preeklampsi grubunda leptinin yükseldiğini bulmuşlardır<sup>(97)</sup>. Buna göre preeklampside plazma leptini, BMI'ten bağımsız olarak artış göstermektedir. Williams ve arkadaşları, preeklampside, gebelik öncesi BMI ile leptin arasında zayıf ve belirsiz bir ilişki saptamışlar ve bu ilişki normal gebe kadınlardakinden de zayıf bulunmuştur<sup>(165)</sup>. Bu çalışmada preeklampsideki leptin konsantrasyonlarına BMI'ten başka faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüş; gerçekten de daha sonra preeklampsi gelişen yalnızca düşük ya da normal BMI'li

kadınlarda ikinci trimester leptin konsantrasyonları yükselmiştir. Yine bir başka çalışmada ise BMI, normal ve preeklampitik olgulardaki serum leptin düzeylerindeki farklılığa etkili bulunmamıştır<sup>(18)</sup>. Genel olarak yağ doku artışı, preeklampside maternal leptin konsantrasyonlarındaki artışın bir nedeni olarak görülmemektedir. Bununla birlikte yağ dokudan leptin sentezinin uyarılmasının bir katkısı olabilir.

Yağ doku artışı ya da insülin rezistansı, preeklampsideki yüksek leptin düzeylerini açıklamaya yetmemektedir. Bu konuda belirlenmiş diğer kaynak plasentadır. Mise ve arkadaşları, preeklampitik kadın plasentalarında, normallerle karşılaştırıldığında leptin mRNA düzeylerinin artmış olduğunu bulmuşlardır<sup>(113)</sup>. Dötsch ve arkadaşları, preeklampitik kadın placentada örneklerinde leptin- $\beta$  actin oranını kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır<sup>(36)</sup>. İlginç bir şekilde leptin geninin ortaya çıkışındaki artış, nöropeptid Y (NPY)'de bir azalma ile bağlantılı bulunmuştur. Fare hipotalamusunda leptin, NPY'nin ortaya çıkışını baskılamaktadır. NPY, güçlü bir vazokonstriktör olup, plasentada NPY sentezinin azalması, zaten perfüzyonu azalmış durumdaki organlara bir yarar sağlayabilir. Böylece bu çalışmalar, preeklampside plazma leptinindeki artışın kaynağı olarak kısmen de olsa plasentayı gösteren kanıtlar sunmaktadır. Bununla birlikte özellikle erken başlangıçlı ve ağır preeklampside plasental kitle genellikle azalmaktadır. Bu nedenle plasental kitle ile leptin sentezi arasında basit bir ilişki kurmak doğru değildir. Öyleyse, preeklampside plasental leptinin ortaya çıkışını arttıran uyaran nedir?

Leptin sentezinin preeklampsideki potansiyel uyaranları; lökosit aktivasyonu ve TNF $\alpha$  gibi sitokinler, plasental hipoksi ve iskemi ve maternal adiposite olabilir. Mise ve arkadaşlarına göre hipoksi; plasental trofoblastlardan derive bir hücre dizisi olan BeWo hücrelerinden leptin sentezi için güçlü bir stimülatördür<sup>(113)</sup>. Grosfeld ve arkadaşları daha sonra hipoksiye cevaptan sorumlu olan promotor bölgeyi BeWo hücrelerindeki ob geni üzerinde göstermişlerdir<sup>(113)</sup>.

Preeklampsideki endotelial hücre aktivasyonu, hastalığın inflamatuvar özelliğini yansıtır<sup>(113)</sup>. Preeklampsi, embriyo ve plasentanın varolmasına karşı ortaya çıkan maternal cevabın ekzazerbasyonu olarak görülmektedir. Lökosit ve endotelial hücre aktivasyonunun her ikisi de meydana gelir ve dolaşımdaki sitokinlerin konsantrasyonu artar. TNF $\alpha$ , interlekin-6 (IL-6) gibi leptin de sitokin ailesinin bir üyesidir ve başlıca benzerlik üçüncül yapılarındadır<sup>(113)</sup>. Preeklampsideki artışlar, sitokin stimülasyonu sonucu adiposit veya trofoblastlardan leptin sentezini yansıtmaktadır.

Preeklampside artan maternal leptin konsantrasyonunun sonuçları olumlu ya da olumsuz olabilir.

#### Preeklampitik Gebelerde Leptin Artışının Potansiyel Yararlı Etkileri:

Normal gebelerde leptin yüksekliği iştahı ve yağ metabolizmasını azaltır. Preeklampsideki artışlar plasental besin ihtiyacını düzenler. Bir başka teoriye göre anjiogenik bir faktör olan leptin, anjiogenezi ve plasental büyümeyi artırır <sup>(53,113)</sup>. Bununla birlikte plasentadaki vasküler endotelial hücrelerde leptin reseptörleri bulunamamış, bu nedenle de bu etkisini indirekt olarak diğer anjiogenik faktörler yoluyla yaptığı (VEGF,PlGF) düşünülmüştür.

Leptin apoptozise karşı da koruyucudur <sup>(113)</sup>. Preeklampside plasental apoptozis artar <sup>(113)</sup> ve artan leptin düzeyleri, hipoksi gibi diğer apoptotik uyarılara cevabı köreltmede yardımcı olur. Leptin tarafından endotelial nitrik oksit sentezinin artırılması da ek yarar sağlar <sup>(113)</sup>. Bununla birlikte nitrik oksit sentezini uyarmada leptinin fizyolojik konsantrasyonlarının yeterli olup olmadığı konusunda şüpheler vardır. Preeklampside yüksek leptin konsantrasyonları, TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerle meydana getirilen hasara karşı koruyucu bir role sahiptir.

#### Preeklampitik Gebelerdeki Yüksek Leptin Düzeylerinin Potansiyel Zararlı Etkileri:

Preeklampsi sempatik aktivitede artışla birlikte <sup>(113)</sup>, leptin santral yolla sempatik aktiviteyi artırır <sup>(49)</sup>.

Leptin ayrıca T hücre aracılı inflamasyonun regülasyonu ile akkiz immün cevapta rol oynar. Leptin yokluğunda T hücrelerini aktive eden uyarılara duyarlılık azalır.

Leptin matriks metalloproteinazların oluşumunu arttırmaktadır<sup>(113)</sup>. Preeklampside uterin spiral arterlerde aterosiz kanıtı olabilecek yağ infiltrasyonu ve fibrozis gözlenmiştir. Leptinin matriks yapısına etkiyle bu vasküler bozuklukta bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Leptin kültüre endotelial hücrelerde mitokondrial süperoksid sentezini artırır <sup>(113)</sup>. Bu şekilde plasental ve endotelial disfonksiyonla oksidatif stres oluşturarak preeklampside rol oynar <sup>(112,113)</sup>. Vitamin C ve E gibi antioksidanların verilmesiyle hastalığın insidansının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca antioksidan alanlarda plazma leptin konsantrasyonlarında düşme saptanmıştır<sup>(113)</sup>. Antioksidanlarla lipid

peroksidasyonunun azalması daha az hipoksiye ve sonuçta leptin sentezinde azalmaya yolaçar. Leptindeki düşmeyle endotelden daha az reaktif oksijen ürünleri sentezlenir. Ayrıca antioksidanlar lökositlerden de sitokin sentezini azaltır<sup>(113)</sup>. Böylece dolaşımdaki sitokin konsantrasyonunun azalmasıyla trofoblast ve adipositlerden leptin sentezi azalır.

#### Preeklampside Kord Kanı Leptin Konsantrasyonları: Fetal Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkileri

Komplike olmamış gebeliklerde genelde kord kanı leptin konsantrasyonları fetal ağırlık ve fetal yağ kitlesi ile koreledir ve bu bulgu leptinin fetal büyümede rol oynadığını düşündürür<sup>(86)</sup>. Umbilikal vende umbilikal arterden daha yüksek konsantrasyonlarda saptanması, plasentanın önemli bir kaynak olduğunu doğrular<sup>(85,113)</sup>. Lam ve arkadaşları ise 52 preeklampitik hastada kord kanı konsantrasyonu ile doğum kilosu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve preeklampitik gebelerde kord kanı leptin düzeyleri, doğum ağırlığı ile pozitif korele bulunmuştur<sup>(79)</sup>.

Term gebelikte maternal serum ve bebek kord kanı leptin seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır<sup>(146)</sup>. Aynı şekilde maternal leptin düzeyi ile bebek doğum ağırlıkları arasında da belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Buna göre gebelikteki maternal leptin konsantrasyonu fetal büyümenin doğru bir indikatörü değildir<sup>(53)</sup>.

Preeklampitik olgularla ilgili olarak az sayıda veri mevcuttur. Preeklampsisi SGA'lı bebek riskini arttırır. Büyüme geriliği infantlar subcutan yağ dokularını boşa harcama eğiliminde olduklarından preeklampitiklerin umbilikal kanlarında normotensiflerinkinden daha düşük leptin seviyeleri beklenir. McCarthy ve arkadaşları preeklampitik olgularda, kontrollerinden farklı olarak, maternal plazma ve kord kanı leptin düzeyleri arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır<sup>(97)</sup>. Hytinentti ve arkadaşları 24-32 haftalar arasındaki prematüre infantlarda yaptıkları bir çalışmada leptin konsantrasyonları ile gebelik yaşı ve preeklampsisi arasında bağımsız bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir<sup>(63)</sup>. Özellikle de preeklampitik bebekler daha düşük ponderal indekse sahipken preeklampsideki yüksek kord leptin düzeylerini fetal üretime bağlamak zordur. Leptinin plasental dokudan aşırı üretimi, tüm güçlüklerle karşı fetus büyümesini devam ettirmede preeklampsiiye karşı bir başka kompensatuar cevap olarak düşünülebilir.

Preeklampsia fetal büyüme geriliği için güçlü bir risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki; IUGR'lı bebekler sonraki yaşamlarında obezite ve insülin rezistans sendromu ile ilişkili olan kardiyovasküler hastalık riskine sahiptirler<sup>(106)</sup>. Eğer intrauterin leptin, sonraki yaşamdaki leptin için önemli bir belirteç ise preeklampsideki yüksek umbilikal leptin düzeyleri, erişkin dönemdeki insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile de ilişkili olabilir.

Preeklampitik gebelerde leptinin maternal konsantrasyonlarının arttığı görülmektedir. Preeklampsinin inflamatuvar süreci ile maternal sempatik aktivite artışı arasındaki potansiyel ilişkiler, gelecekteki klinik ve laboratuvar araştırmalarının başlıca konusu olmalıdır.

Preeklampsia, insülin rezistansı<sup>(143)</sup> ve lipid profilindeki anormalliklerle de ilişkilidir<sup>(113)</sup> ve TNF $\alpha$  nın da insülin rezistansı ile bağlantısı insan, hayvan çalışmaları ve in vitro olarak gösterilmiştir<sup>(58,153)</sup>. Leptin ve inflamatuvar sitokinler arasındaki bağlantılar, preeklampsia patogenezinin inflamatuvar ve metabolik teorilerle bağlantılı olabileceğini düşündürür. İnsülin plasental leptinin ortaya çıkışını direkt olarak düzenler<sup>(81)</sup>. Regülatör mekanizmaların daha iyi anlaşılması, perinatal mortalite ve morbidite artışına neden olan gestasyonel diabetes ve preeklampsia gibi durumlarla leptin ilişkisini daha iyi ortaya koyacak ve bu patolojilere yeni terapötik yaklaşımlar getirecektir.

İnsülin rezistansı hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi ile birliktedir<sup>(114)</sup>. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insülin rezistans sendromunun PAI-1, leptin, TNF $\alpha$  gibi başka metabolik anormalliklerle de birlikte olabileceği gösterilmiştir.<sup>(1,39,113)</sup> Bu markırlarla PIH riski arasında birlikteliklerin gözlenmesi daha sonra PIH gelişiminde insülin rezistansının bir rolü olabileceğini düşündürmüştür<sup>(78,97)</sup>.

Preeklampsideki leptin artışının insülin rezistansını yansıtması mümkün müdür? Bir çalışmada OGTT ile değerlendirilen preeklampitik kadınlarda insülin rezistansı ve leptin arasında bir ilişki bulunamamıştır<sup>(78)</sup>. Bununla birlikte maternal insülin konsantrasyonu, normotensif ve preeklampitik gebelerin her ikisinde de plazma leptin düzeyi ile korele bulunmuş ve gebelikte preeklampsiden bağımsız olarak leptin sentezi için bir stimulus olabileceği düşünülmüştür.

Preeklampsia ve gestasyonel hipertansiyonun nedenleri olasılıkla multifaktöriyel olmasına karşın her ikisinin de patogenezinde insülin rezistansı olduğunu savunan yayınlar çıkmıştır. Bir prospektif çalışmada gösterilmiştir ki; ilk trimester insülin

rezistansı ile sonradan preeklampsi gelişimi arasında belirgin bir ilişki vardır. Bu ilişki, kan basıncı yüksekliği, BMI ve fertilite tedavisinden bağımsızdır<sup>(167)</sup>.

Böylece insülin rezistansı preeklampsinin patogeneğinde rol alabilir. Gebelikten önce aşırı insülin rezistansının saptanması terapötik yaklaşımlar için önemlidir. Birincisi; erken gebelikte veya öncesinde yüksek riskli kadınlarda insülin sensitivitesinin düzeltilmesi preeklampsi riskini azaltabilir. İkincisi, eğer preeklampsi insülin rezistans artışı ile birlikte ise preeklampsi hikayesi olan kadınlarda uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskinde artış için potansiyel risk vardır<sup>(143)</sup>. İnsülin rezistansının preeklampsi patogeneğine katkısı ve preeklampsi riskini azaltmaya yönelik potansiyel stratejiler için ileri intra ve postpartum çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon arasındaki klinik örtüşmeden dolayı farklı subgruplarda insülin rezistansının olası rolünü daha iyi anlamak için daha fazla veri gereklidir.

#### **2.4.Preeklampsinin prediktif testleri**

Preeklampsi-eklampsi tanısı, klinik belirtilerle oldukça kolaydır. Ancak preeklampside sorumlu olabilecek patofizyolojik mekanizmaların 8-18. gebelik haftaları arasında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle de hastalığın erken göstergelerinin araştırılması çok daha mantıklı olup bu amaçla da çok sayıda test önerilmiştir<sup>(92,108)</sup>. Testlerden bazıları preeklampsi gelişimini tahmine bazıları ise prognozu belirlemeye yöneliktir.

Ancak bu patolojiye aday gebelerin henüz klinik tablo oluşmadan belirlenmesinde önerilen çok sayıda test olmasına rağmen bunların içinde halihazırda ideal olanı yoktur<sup>(108,132)</sup>.

Pek çok yayın preeklampsi tanı ve tedavisinde maternal kan ve idrarda ölçülebilen biyokimyasal maddelerin değerlerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmaların sonuçları tutarsız ve çelişkilidir.

Bu testlerden bazıları şunlardır<sup>(27,108,166)</sup>.

##### **2.4.1. Standart testler ve antenatal bakım**

Kan basıncı ölçümü ve idrar tetkiki antenatal bakımın standart komponentleridir. İkinci trimester diastolik kan basıncı ölçümünün potansiyel erken prediktif test olarak değeri geniş çapta araştırılmıştır. İkinci trimester ortalama arteriel kan basıncı ölçümünün prediktif değeri, gelişecek preeklampsi için zayıf bulunmuştur.

#### **2.4.2. Biyofiziksel testler**

Roll-Over Testi (Supin pressör testi): 28-32. gebelik haftalarında yapılır. Hasta önce sol tarafına, daha sonra da sırt üstü yatırılıp kan basıncı ölçülür. Diastolik basınçta en az 20 mmHg'lık bir artma preeklampsinin gelişebileceğinin göstergesidir. Ancak bu testin de yüksek oranda yalancı pozitif sonuçları vardır, pozitif prediktif değeri %33'tür.

#### **2.4.3. Biyokimyasal testler ve belirteçler**

Angiotensin-II infüzyon testi: 28-32. gebelik haftalarında yapılır. Normal gebede diastolik kan basıncını 20 mmHg yükseltmek için gerekli olan angiotensin-II miktarı, gebe olmayanların 2.5 katı olup, 8ng/kg/dk üzerindedir. Bu dozun altında yapılan anjiotensin II infüzyonuna pressör yanıt alınması (DKB'nda 20mmHg'lık artış) olgunun gelecekte preeklampsi için bir aday olduğunu gösterir. Ancak pratikte bu testin uygulanmasının nispeten zor olması ve yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlar vermesi klinik yararlanımını kısıtlamaktadır. Pozitif prediktif değeri %20-40'tır.

Plazma volümü: Bir çok çalışma preeklampside plazma volümünün azaldığını ve bu azalmanın kan basıncının yükselmesinden önce olduğunu göstermiştir<sup>(166)</sup>.

Ürik asit: Yüksek serum ürik asit seviyelerinin klinik olarak şiddetli preeklampsi ve kötü perinatal sonuçlarla birlikte olduğu gösterilmiştir<sup>(166)</sup>.

Koagülasyon ve trombositler: Koagülasyon faktörleri ve trombosit aktivasyon değişiklikleri ve tüketimlerinin preeklampsi ile birlikte olduğu bilinmektedir. Ancak preeklampside koagülasyon çalışmalarının prediktif değeri bulunamamıştır<sup>(166)</sup>.

Human chorionic gonatropin (hCG) ve maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP): ikinci trimesterde nöral tüp defekti ve anöploidiler için yüksek riske sahip kadınların biyokimyasal taraması için kullanılmaktadır. Bir çok çalışmada yüksek maternal hCG ve MSAFP seviyelerine sahip hastalarda preeklampsi olduğu gösterilmiştir. İkinci trimesterde yüksek maternal hCG ve MSAFP seviyeleri ile daha sonra gelişecek PIH arasında ilişkinin olduğu biyokimyasal tarama programlarında rapor edilmiştir. Ancak PIH'ın prediktivitesi için bu biyokimyasal testlerin sensitivite ve spesifisitelerinin zayıf olduğu kabul edilmiştir. İkinci trimesterde spina bifida ve Down sendromu taraması için elde edilen maternal hCG ve MSAFP'den birinin

yüksekliğinde ve fetal anomalinin olmadığı durumlarda klinisyenin gelişebilecek geç gebelikteki yüksek preeklamps riski açısından tetikte olması önerilmektedir<sup>(166)</sup>.

Endotelial aktivasyon belirteçleri: Endotelial hücre hasarının, preeklamps gelişmesinde erken bulgular arasında olduğu gösterilmiştir. Plazma proteinlerinin endotelial hücrelerde yapıldığı veya salındığı bilinmektedir. Bunlardan; fibronektin, von Willebrand factor, doku plasminojen aktivatörü, plasminojen aktivatör inhibitörü, trombomodulin, endotelin ve laminin preeklampsili kadınların plazmalarında yükseldiği rapor edilmiştir<sup>(166)</sup>.

Kalsiyum atılımı: Preeklampsili olgularda, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı dikati çeker bir şekilde azalmıştır. Az sayıda çalışmada 24-34. haftalar arasında idrar kalsiyum/kreatinin oranının preeklamps prediktivitesi için sensitif ve spesifik olduğu görülmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalarda bu bulguları doğrulamamıştır<sup>(166)</sup>.

#### **2.4.4. Doppler ultrason**

Yapılan Doppler çalışmalarında, uterin arter rezistansındaki artışının preeklampsili ve IUGR gösteren kadınlarda myometriuma olan trofoblast migrasyonunda azalma ve spiral arterlerin yetersiz fizyolojik değişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemin sensitivitesi %68, pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %42 ve %87 olarak saptanmıştır<sup>(108,166)</sup>.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Biyokimya Anabilim Dalı ve Merkez Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmasıdır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına Mayıs 2000-Haziran 2001 tarihleri arasında başvuran toplam 170 gebe olgu çalışmaya dahil edildi. PIH olarak kabul edilen 85 gebe olgu ile kontrol grubunu oluşturan 85 sağlıklı gebe, yani toplam 170 gebe olgudan, biyokimya tüplerine leptin, insülin ve glukoz için kan alındı. Ayrıca hemoglobin, hemotokrit, platelet, beyaz küre, kreatinin, BUN, ürik asit, AST, ALT, idrarda protein, idrar kreatinini, kolesterol ve lipid paneli için hastaların tümünden doğum yapmadan önce kan ve idrar örnekleri alındı. Kontrol grubu ise, PIH olarak kabul edilen hastaların gebelik haftalarına uygun düşecek haftalardaki gebelerden, kendilerinde ve birinci derece akrabalarında hiçbir sistemik sorunu olmayanlar arasından birebir olarak seçildi. Hasta ve kontrol grubu olgularına, alınan örneklerinin neden alındığı açıklandı ve araştırmayı kabul edenler çalışmaya alındı.

Kan basıncı ölçümleri hasta 10 dakika dinlendikten sonra, oturur pozisyonda, kol kalp seviyesinde olacak şekilde, manşet tam olarak şişirilerek yapıldı. Diastolik kan basıncı ölçümünde Korotkoff faz 4 kullanımı tercih edildi<sup>(28)</sup>.

Hafif preeklampsi için aşağıdaki tanı kriterleri kullanıldı<sup>(113)</sup>:

\*Kan basıncı: 20. gebelik haftasından sonra, en az 6 saat arayla ölçülen iki ayrı değer 140/90 mmHg ile 160/110 mmHg arasında olması.

\*Proteinüri: 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla veya dip-stikle bakıldığında idrarda 1+ (>75 mg/dl-<300 mg/dl) olması.

\*Ödem: 24 saatlik yatak istirahatini takiben  $\geq 1+$ 'lik ödem veya haftada  $\geq 2250$  gr'lık bir kilo artışının varlığı<sup>(88)</sup>.

Aşağıdaki kriterlerden bir veya birden fazlasının varlığı halinde şiddetli preeklampsi tanısı kondu<sup>(33,27)</sup>:

\*Kan basıncı: İstirahat halinde en az 6 saat arayla iki kez ölçülen kan basıncı değerlerinden sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg veya diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg üzerinde olması.

\*Proteinüri: 24 saatlik idrarda 2 gr'dan fazla veya dip-stikle bakılan idrarda 2+ (>300 mg/dl) protein olması.

\*Oligoüri: 24 saatlik idrar çıkışının 400 ml'den az olması

\*Serebral ve görmeyle ilgili bozukluklar: Bilinç değişikliği, baş ağrısı, skotom, görmede bulanıklık vb.

\*Pulmoner ödem ve siyanoz.

\*Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı

\*Karaciğer fonksiyonları ve periferik yaymada bozukluk: Bilinen bir etiyoloji olmadan karaciğer fonksiyonlarının bozulması, aspartat aminotransferazın (AST) 70 U/L düzeyinden yüksek olması, yüksek bilirubin (1,2 mg/dl veya üzeri) veya yüksek laktat dehidrogenaz ( $\geq 600$  U/L) düzeyleri ile seyreden mikroanjiopatik hemolitik anemi varlığı.

\*Trombositopeni: Trombosit sayımının  $100.000 \text{ mm}^3$  den az olması

\*Anormal umbilikal arter Doppler ölçümleri ile birlikte intrauterin gelişme geriliği ve/veya oligohidroamnios oluşu.

PIH tanısı kriterlerine uyan ve kliniğine konvülsiyon eklenen veya geçirme öyküsü olan hastalar eklampsi olarak kabul edildi.

Hafif preeklampsi grubunda 36, şiddetli preeklampsi grubunda 39, eklampsi grubunda ise 10 hasta mevcuttu. Hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve eklampsi grupları için eşit sayıda, gebelik haftaları birbirine uygun olacak şekilde kontrol grupları oluşturuldu. Kontrol grubu 85 sağlıklı gebeden oluşmakta idi. Ayrıca kontrol grubu olguları, kendisinde ve birinci derecede akrabalarında hiç bir gebelik komplikasyonu ve sistemik sorunu olmayan normal gebe olguları.

Leptin, insülin ve glukozun plazmadaki düzeyi için biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3000 rpm'de santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar  $-70^\circ\text{C}$ 'de saklandı. Saklanan tüm serum örnekleri aynı anda çözündürüldü. Leptin ölçümleri Active Human Leptin IRMA DSL-23100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Texas/USA) leptin kiti ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda IRMA tekniği kullanılarak yapıldı. IRMA nonkompetitif bir metodtur. Yöntemde iki antikor kullanılır. Birinci antikor tüp duvarlarına bağlı şekildedir. Diğer antikor ise ölçüm için radyoaktif madde ile işaretlenmiştir. Numune içerisindeki analit her iki antikora sandviç kompleksini oluşturmak üzere bağlanır. Bağlanmayan tüm reaktifler yıkanarak temizlenir. Bizim çalışmamızda her bir tüpe kontrol ve hasta serumlarından pipetle  $100\mu\text{L}$  örnek alındı. Her tüpe  $200\mu\text{L}$  I- 125 ile işaretli anti-Leptin reaktifi ilave edildi. İki saniye vortekslendi. Tüm tüpler oda

sıcaklığında 24 saat inkübe edildi. Total sayım tüpü dışındaki tüm tüplere 3mL yıkama solüsyonu ilave edildi. Bu işlemler yedi kez tekrarlandı. Tüm tüpler 1 dk içinde gama sayacında değerlendirildi ve ng/mL olarak ifade edildi. İntra-assay varyasyon katsayısı üç insan serumunun her birinin 12 kez çalışılarak ortalamalarının alınmasıyla %3.7 olarak belirlendi. İnter-assay varyasyon katsayısı ise 3 numuneden her biri 10 kez çalışılarak elde edildi ve %5.2 olarak belirlendi.

İnsülin ölçümleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Immulite 2000 analizör kullanılarak yapıldı. Hasta serum örnekleri ratlardan elde edilen monoklonal anti-İnsülin antikoru ile kaplı kuyucuklarda 20 dakika inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra üzerine kemilüminesan substrat ile işaretli poliklonal tavuk anti-İnsülin antikoru tampon içerisinde 18.5mL alkalin fosfataz ile konjuge edilmiş halde ilave edildi. İkinci inkübasyon ve yıkama aşamalarından sonra kuyucuklar TMB(tetramethylbenzidine) substratı ile inkübe edildi. Asidik durdurucu solüsyon eklendi. Enzim aktivitesi ölçümü yapıldı. Sonuçlar enzim aktivitesinin spektrofotometrik olarak belirlenmesi (450-620nm) ve bunun bir standart eğri ile karşılaştırılması ile elde edildi ve  $\mu\text{U/mL}$  olarak ifade edildi. İntra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları sırasıyla %4.2 ve %5.6 olarak belirlendi. Çalışma tek aşamada yapıldı.

Glukoz düzeyleri mg/dl cinsinden ölçüldü 0.0555 katsayısı ile çarpılarak mmol/L cinsinden hesaplandı. İnsülin rezistansının derecesi HOMA ( homeostazis model assesment) katsayısı ile ifade edildi.

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Açlık serum insulini}/\mu\text{U/ml} * \text{Açlık serum glukozu/ mmol/L}}{22.5}$$

Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov Testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uymayan verilere logaritma 10 tabanında düzeltme uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde, Student T, Ki-kare, Kruskal Wallis ve Mann Whitney U, Tek Yönlü Varyans Analizi (=ANOVA, Post Hoc Tukey), Pearson ve Spearman korelasyon analizi testleri uygulandı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, uymayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi Kruskal Wallis sonrası yapılan Mann Whitney U Testinde “0.05/grup sayısı=0.05/3=0.016”, diğer testlerde “p<0.05” olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Hafif preeklampsisi grubunda 36, şiddetli preeklampsisi grubunda 39, eklampsisi grubunda 10 hasta (toplam 85 hasta) mevcut olup, kontrol grubunu sırasıyla 36, 39 ve 10 (toplam 85 gebe) olgu teşkil ediyordu. Kontrol grubundaki gebeler benzer gebelik haftalarında, birinci derece akrabalarında hipertansiyon öyküsü olmayan, hiçbir gebelik komplikasyonu ve sistemik sorunu bulunmayan olgulardı.

Preeklampsisi (hasta) ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Hasta (Pre-eklampsisi) ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özellikleri.

| Tanımlayıcı Özellikler |          | Hasta (n=85) | Kontrol (n=85) | P     |
|------------------------|----------|--------------|----------------|-------|
| Yaş (yıl)              |          | 26,7 ± 6,1   | 27,8 ± 6,3     | >0,05 |
| Gebelik Haftası        |          | 34,6 ± 4,0   | 35,2 ± 3,9     | >0,05 |
| Parite                 | Nullipar | 43           | 31             | >0,05 |
|                        | Multipar | 42           | 54             | >0,05 |

Hasta (preeklampsisi-eklampsisi) grubunda yaş ortalaması 26,7±6,1 yıl (range 16-45) iken, kontrol grubunda 27,8±6,3 yıl (16-48) idi. Gebelik haftaları hasta grubunda ortalama 34,6±4,0 (26-40) olup, kontrol grubunda 35,2±3,9 (26-40) idi. Hasta grubunun %51'i nullipar %49'u multipar iken, kontrol grubunun %36'sı nullipar, %64'ü multipardı. Her iki grup arasında yaş, gebelik haftası ve parite yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo I).

Hasta ve kontrol grubu olgularının laboratuvar bulguları tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Hasta ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulguları.

| Laboratuvar Bulguları        | Hasta(n=85) | Kontrol<br>(n=85) | P      |
|------------------------------|-------------|-------------------|--------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  | 158,6±21,9  | 108,5±13,3        | <0,001 |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 102,7±7,3   | 68,1±9,6          | <0,001 |
| Proteinüri                   |             |                   |        |
| ≥150 mg/dl                   | 25          | -                 |        |
| ≥300mg/dl                    | 13          | -                 | -      |
| ≥500mg/dl                    | 47          | -                 |        |
| Ürik Asit (mg/dl)            | 6,1±1,7     | 3,9±1,2           | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl)            | 0,8±0,6     | 0,6±0,1           | <0,01  |
| Leptin (ng/ml)               | 46,1±31,1   | 27,7±21,1         | <0,001 |
| İnsülin (µU/ml)              | 18,1±12,8   | 20,0±15,0         | >0,05  |
| HOMA IR                      | 3,9±3,3     | 4,2±3,3           | >0,05  |

Hasta grubunda sistolik kan basıncı ortalaması 158,6±21,9mmHg (110-240 mmHg) iken, kontrol grubunda 108,5±13,3mmHg (90-180 mmHg) idi. Diastolik kan basıncı ise hasta grubunda ortalama 102,7±7,3 mmHg (80-160 mmHg) iken, kontrol grubunda 68,1±9,6 mmHg (60-120 mmHg) idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (t=18,00; p<0,001; ve t=19,50; p<0,001) (Tablo II).

Hasta grubunda idrar protidi, olguların %29'unda 150 mg/dl, %15'inde 300 mg/dl ve %55'inde 500 mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubunu teşkil eden gebelerin idrarlarında protein saptanmadı (Tablo II).

Hasta grubunda ortalama serum ürik asit değeri 6,1±1,7 mg/dl (3,6-11,7 mg/dl) iken, kontrol grubunun ortalama serum ürik asit değeri 3,9±1,2 mg/dl (1,6-7,7 mg/dl) idi. Her iki grup arasında serum ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (t=9,31; p<0,001) (Tablo II).

Hasta grubunda ortalama serum kreatinin değeri 0,8±0,6 mg/dl (0,3-6,0 mg/dl) olup, kontrol grubu ortalama serum kreatinin değeri 0,6±0,1 mg/dl (0,4-1,0 mg/dl) idi.

Bu iki grup arasında serum kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $t=2,75$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo II).

Hasta grubunda ortalama serum leptin değeri  $46,1\pm31,1$  ng/ml (2,9-134,0 ng/ml) olup, kontrol grubu ortalama değeri  $27,7\pm21,1$  ng/ml (3,4-140,3 ng/ml) idi. Her iki grup arasında serum leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $t=4,52$ ;  $p<0,001$ ) (Tablo II).

Hasta grubunda ortalama serum insülin düzeyi  $18,1\pm12,8$   $\mu$ U/ml (2,0-84,2  $\mu$ U/ml) iken, kontrol grubunun ortalama serum insülin düzeyi  $20,0\pm15,0$   $\mu$ U/ml (2,0-88,5  $\mu$ U/ml) idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum insülin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (TabloII).

Hasta grubunda hesaplanan ortalama HOMA IR değeri  $3,9\pm3,3$  (0,3-22,4) ve kontrol grubunun ortalama HOMA IR değeri  $4,2\pm3,3$  (0,3-18,1) idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında HOMA IR değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (TabloII).

Hafif preeklamps ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Hafif Preeklamps ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.

| Tanımlayıcı Özellikler |          | Hafif Preeklamps<br>(n=36) | Kontrol<br>(n=36) | P       |
|------------------------|----------|----------------------------|-------------------|---------|
| Yaş (yıl)              |          | $27,3\pm6,4$               | $28,4\pm6,9$      | $>0,05$ |
| Gebelik Haftası        |          | $36,0\pm3,6$               | $36,1\pm3,6$      | $>0,05$ |
| Parite                 | Nullipar | 19                         | 12                | $>0,05$ |
|                        | Multipar | 17                         | 24                | $>0,05$ |

Hafif preeklamps olgularında yaş ortalaması  $27,3\pm6,4$  yıl (16-45) iken, kontrol grubunda  $28,4\pm6,9$  yıl (16-48) idi. Gebelik haftaları hafif preeklampsili grupta ortalama  $36,0\pm3,6$  (29-40) iken, kontrol grubunda  $36,1\pm3,6$  (29-40) idi. Hafif preeklampsili hastaların %53'ü nullipar %47'si multipar iken, kontrol grubu hastalarının %33'ü nullipar, %67'si multipardı. Hafif preeklamps grubu ile kontrol

grubu arasında yaş, gebelik haftası ve parite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo III).

Hafif preeklampsi ve kontrol grubu olgularının laboratuvar bulguları tablo IV’de gösterilmiştir.

Tablo IV. Hafif Preeklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulguları.

| Laboratuvar Bulguları       | Hafif Preeklampsi<br>(n=36) | Kontrol<br>(n=36) | P      |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|--------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 155,3±18,4                  | 111,9±18,3        | <0,001 |
| Diastolik Kan Basıncı(mmHg) | 99,7±10,8                   | 70,5±12,6         | <0,001 |
| Proteinüri                  |                             |                   |        |
| ≥150 mg/dl                  | 25                          | -                 |        |
| ≥300 mg/dl                  | 11                          | -                 | -      |
| ≥500 mg/dl                  | -                           | -                 |        |
| Ürik Asit (mg/dl)           | 5,5±1,6                     | 4,3±1,3           | <0,01  |
| Kreatinin (mg/dl)           | 0,8±0,1                     | 0,6±0,1           | >0,05  |
| Leptin (ng/ml)              | 46,1±35,4                   | 22,9±16,5         | <0,01  |
| İnsülin (µU/ml)             | 16,1±7,4                    | 14,0±7,5          | >0,05  |
| HOMA IR                     | 3,3±1,6                     | 2,8±1,5           | >0,05  |

Hafif preeklampsi grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 155,3±18,4 mmHg (130-230 mmHg) olup, kontrol grubunun 111,9±18,3 mmHg (90-180 mmHg) idi. Diastolik kan basıncı ortalamaları hafif preeklampsili grupta ortalama 99,7±10,8 mmHg (90-140 mmHg) iken, kontrol grubunda 70,5±12,6 mmHg (60-120 mmHg) idi. Hafif preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında hem sistolik ve hem de diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo IV).

Hafif preeklampsi grubundaki hastaların %69’unda idrar proteini 150 mg/dl olarak tespit edildi. Geriye kalan %31’inde idrar proteini değeri 300 mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubu hastalarının idrarlarında protein yoktu (Tablo IV).

Hafif preeklampsi grubunda ortalama serum ürik asit değeri 5,5±1,6 mg/dl (3,6 mg/dl-10,0 mg/dl) olup, kontrol grubu hastalarının ortalama serum ürik asit değeri 4,3±1,3 mg/dl (1,7 mg/dl-7,7 mg/dl) idi. Hafif preeklampsi grubu ile kontrol grubu

arasında serum ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $t=3,62$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo IV).

Hafif preeklampsili hastalarda ortalama serum kreatinin değeri  $0,8\pm0,1$  mg/dl ( $0,3-6,0$  mg/dl) olup, kontrol grubu hastalarının ortalama serum kreatinin değeri  $0,6\pm0,1$  mg/dl ( $0,4-0,9$  mg/dl) idi. Hafif preeklampsisi grubu ile kontrol grubu hastalarının serum kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo IV). Hafif preeklampsisi grubunda ortalama serum leptin değeri  $46,1\pm35,4$  ng/ml ( $4,8-134,0$  ng/ml) olup, kontrol grubu ortalama değeri  $22,9\pm16,5$  ng/ml ( $3,4-73,7$  ng/ml) idi. Her iki grup arasında serum leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $t=3,55$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo IV).

Hafif preeklampsisi grubunda ortalama serum insülin düzeyi  $16,1\pm7,4$   $\mu$ U/ml ( $6,1-32,8$   $\mu$ U/ml) iken, kontrol grubunun ortalama serum insülin düzeyi  $14,0\pm7,5$   $\mu$ U/ml ( $2,5-38,7$   $\mu$ U/ml) idi. Hafif preeklampsisi grubu ile kontrol grubu arasında serum insülin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo IV).

Hafif preeklampsisi grubunda hesaplanan ortalama HOMA IR değeri  $3,3\pm1,6$  ( $1,0-7,5$ ) ve kontrol grubunun ortalama HOMA IR değeri  $2,8\pm1,5$  ( $0,5-7,5$ ) idi. Hafif preeklampsisi grubu ile kontrol grubu arasında HOMA IR değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo IV).

Şiddetli preeklampsisi ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri tablo V’de verilmiştir.

Tablo V. Şiddetli Preeklampsisi ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.

| Tanımlayıcı Özellikler |          | Şiddetli Preeklampsisi<br>(n = 39) | Kontrol<br>(n=39) | P       |
|------------------------|----------|------------------------------------|-------------------|---------|
| Yaş (yıl)              |          | $26,8\pm6,1$                       | $28,0\pm6,0$      | $>0,05$ |
| Gebelik Haftası        |          | $33,8\pm4,1$                       | $34,9\pm4,0$      | $>0,05$ |
| Parite                 | Nullipar | 18                                 | 13                | $>0,05$ |
|                        | Multipar | 21                                 | 26                | $>0,05$ |

Şiddetli preeklampsi grubunun yaş ortalaması  $26,8 \pm 6,1$  yıl (16-38) iken, kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması  $28,0 \pm 6,0$  yıl (19-40) idi. Gebelik haftaları şiddetli preeklampsili grupta ortalama  $33,8 \pm 4,1$  (26-40) olup, kontrol grubunda  $34,9 \pm 4,0$  (26-40) idi. Şiddetli preeklampsili hastaların %46'sı nullipar, %54'ü multipar iken, kontrol grubunun %33'ü nullipar, %67'si multipardı. Şiddetli preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında yaş, gebelik haftası ve parite yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo V).

Şiddetli preeklampsi ve kontrol grubu olgularının laboratuvar bulguları tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. Şiddetli Preeklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulguları.

| Laboratuvar Bulguları        | Şiddetli Preeklampsi<br>(n = 39) | Kontrol<br>(n=39) | P        |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  | $159,7 \pm 25,6$                 | $105,1 \pm 6,8$   | $<0,001$ |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | $103,1 \pm 13,8$                 | $65,6 \pm 5,9$    | $<0,001$ |
| Proteinüri                   | $\geq 150$ mg/dl                 | -                 | -        |
|                              | $\geq 300$ mg/dl                 | -                 | -        |
|                              | $\geq 500$ mg/dl                 | -                 | -        |
| Ürik asit (mg/dl)            | $6,3 \pm 1,5$                    | $3,8 \pm 1,0$     | $<0,001$ |
| Kreatinin (mg/dl)            | $0,8 \pm 0,2$                    | $0,6 \pm 0,1$     | $<0,001$ |
| Leptin (ng/ml)               | $47,7 \pm 27,9$                  | $27,9 \pm 17,3$   | $<0,001$ |
| İnsülin ( $\mu$ U/ml)        | $20,7 \pm 17,0$                  | $24,5 \pm 18,6$   | $>0,05$  |
| HOMA IR                      | $4,6 \pm 4,3$                    | $5,1 \pm 3,9$     | $>0,05$  |

Şiddetli preeklampsi grubunda sistolik kan basıncı ortalaması  $159,7 \pm 25,6$  mmHg (110-240 mmHg) iken, kontrol grubunda ise  $105,1 \pm 6,8$  mmHg (90-120 mmHg) idi. Diastolik kan basıncı şiddetli preeklampsi grubunda ortalama  $103,1 \pm 13,8$  mmHg (80-160 mmHg) olup, kontrol grubunda ise  $65,6 \pm 5,9$  mmHg (60-80 mmHg) idi. Şiddetli preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo VI).

Şiddetli preeklampsia grubundaki hastaların tümünde idrarda protein değeri 500 mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubu hastalarının idrarlarında protein saptanmadı (Tablo VI).

Şiddetli preeklampsili hasta grubunda ortalama serum ürik asit değeri  $6,3 \pm 1,5$  mg/dl ( $4,1-11,7$  mg/dl) olup, kontrol grubunun ortalama serum ürik asit değeri  $3,8 \pm 1,0$  mg/dl ( $1,6-5,6$  mg/dl) idi. Şiddetli preeklampsia grubu ile kontrol grubu arasında serum ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $t=8,45$ ;  $p<0,001$ ) (Tablo VI).

Şiddetli preeklampsili hastaların ortalama serum kreatinin değeri  $0,8 \pm 0,2$  mg/dl ( $0,5-1,8$  mg/dl) olup, kontrol grubu ortalama serum kreatinin  $0,6 \pm 0,1$  mg/dl ( $0,4-1,0$  mg/dl) idi. Şiddetli preeklampsia grubu ile kontrol grubu arasında serum kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $t=4,73$ ;  $p<0,001$ ) (Tablo VI).

Şiddetli preeklampsia grubunda ortalama serum leptin değeri  $47,7 \pm 27,9$  ng/ml ( $9,4-126,5$  ng/ml) olup, kontrol grubu ortalama değeri  $27,9 \pm 17,3$  ng/ml ( $5,6-69,8$  ng/ml) idi. Her iki grup arasında serum leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $t=3,75$ ;  $p<0,001$ ) (Tablo VI).

Şiddetli preeklampsia grubunda ortalama serum insülin düzeyi  $20,7 \pm 17,0$   $\mu$ U/ml ( $2,0-84,2$   $\mu$ U/ml) iken, kontrol grubunun ortalama serum insülin düzeyi  $24,5 \pm 18,6$   $\mu$ U/ml ( $2,0-88,5$   $\mu$ U/ml) idi. Şiddetli preeklampsia grubu ile kontrol grubu arasında serum insülin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo VI).

Şiddetli preeklampsia grubunda hesaplanan ortalama HOMA IR değeri  $4,6 \pm 4,3$  ( $0,3-22,4$ ) ve kontrol grubunun ortalama HOMA IR değeri  $5,1 \pm 3,9$  ( $0,3-18,1$ ) idi. Şiddetli preeklampsia grubu ile kontrol grubu arasında HOMA IR değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo VI).

Eklampsia ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII. Eklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.

| Tanımlayıcı Özellikleri |          | Eklampsi (n=10) | Kontrol (n=10) | P     |
|-------------------------|----------|-----------------|----------------|-------|
| Yaş (yıl)               |          | 24,4±5,3        | 25,1±4,6       | >0,05 |
| Gebelik Haftası         |          | 32,6±3,7        | 32,6±3,7       | >0,05 |
| Parite                  | Nullipar | 6               | 6              | >0,05 |
|                         | Multipar | 4               | 4              | >0,05 |

Eklampsi olgularının yaş ortalaması 24,4±5,3 yıl (18-36) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 25,1±4,6 yıl (19-32) idi. Gebelik haftası eklampsi grubu hastalarda ortalama 32,6±3,7 (26-39) iken, kontrol grubu gebelerde 32,6±3,7 (26-39) idi. Hem eklampsili hem de kontrol grubu hastaların %60'ı nullipar %40'ı multipardı. Eklampsi grubu ile kontrol grubu arasında yaş, gebelik haftası ve parite bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ) (Tablo VII).

Eklampsi ve kontrol grubu olgularının laboratuvar bulguları tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tablo VIII. Eklampsi ve Kontrol Grubu Olgularının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.

| Laboratuvar Bulguları        |            | Eklampsi (n=10) | Kontrol (n=10) | P      |
|------------------------------|------------|-----------------|----------------|--------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  |            | 166,0±17,1      | 109,0±7,4      | <0,001 |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) |            | 112,0±14,7      | 70,0±6,6       | <0,001 |
|                              | ≥150 mg/dl | -               | -              |        |
| Proteinüri                   | ≥300 mg/dl | 2               | -              | -      |
|                              | ≥500 mg/dl | 8               | -              |        |
| Ürik Asit (mg/dl)            |            | 7,4±2,1         | 3,5±1,2        | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl)            |            | 0,7±0,2         | 0,6±0,1        | >0,05  |
| Leptin (ng/ml)               |            | 39,9±28,4       | 43,7±38,1      | >0,05  |
| İnsülin (μU/ml)              |            | 14,5±6,6        | 24,3±13,2      | >0,05  |
| HOMA IR                      |            | 3,3±2,5         | 5,5±3,7        | >0,05  |

Eklampsili hasta grubunda sistolik kan basıncı ortalaması  $166,0 \pm 17,1$  mmHg (140-180 mmHg) iken, kontrol grubu olgularında  $109,0 \pm 7,4$  mmHg (100-120 mmHg) idi. Diastolik kan basıncı eklampsili grupta ortalama  $112,0 \pm 14,7$  mmHg (90-140 mmHg) iken, kontrol grubunda  $70,0 \pm 6,6$  mmHg (60-80 mmHg) idi. Eklampsili hasta grubu ile kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $t=9,66$ ;  $p<0,001$ ; ve  $t=8,20$ ;  $p<0,001$ ) (Tablo VIII).

İdrar protein düzeyleri eklampsili hasta grubunun %20'sinde 300 mg/dl seviyesinde iken, %80'ninde 500 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu hastaların idrarında protein yoktu (Tablo VIII).

Eklampsili grubunda ortalama serum ürik asit değeri  $7,4 \pm 2,1$  mg/dl (4,7-11,7 mg/dl) olup, kontrol grubunda bu değer  $3,5 \pm 1,2$  mg/dl (2,1-5,7 mg/dl) idi. Eklampsili hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $t=5,02$ ;  $p<0,001$ ) (Tablo VIII).

Eklampsili hastalarda ortalama serum kreatinin değeri  $0,7 \pm 0,2$  mg/dl (0,3-1,2 mg/dl) olup, kontrol grubu hastalarının ortalama serum kreatinin değeri  $0,6 \pm 0,1$  mg/dl (0,4-0,7 mg/dl) idi. Eklampsili hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo VIII).

Eklampsili grubunda ortalama serum leptin değeri  $39,9 \pm 28,4$  ng/ml (2,9-90,8 ng/ml) olup, kontrol grubu ortalama değeri  $43,7 \pm 38,1$  ng/ml (10,9-140,3 ng/ml) idi. Her iki grup arasında serum leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo VIII).

Eklampsili grubunda ortalama serum insülin düzeyi  $14,5 \pm 6,6$   $\mu$ U/ml (7,7-27,6  $\mu$ U/ml) iken, kontrol grubunun ortalama serum insülin düzeyi  $24,3 \pm 13,2$   $\mu$ U/ml (11,4-56,9  $\mu$ U/ml) idi. Eklampsili grubu ile kontrol grubu arasında serum insülin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo VIII).

Eklampsili grubunda hesaplanan ortalama HOMA IR değeri  $3,3 \pm 2,5$  (1,4-9,5) ve kontrol grubunun ortalama HOMA IR değeri  $5,5 \pm 3,7$  (2,7-15,1) idi. Eklampsili grubu ile kontrol grubu arasında HOMA IR değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo VIII).

Çalışmamızda hasta grupları kendi aralarında da karşılaştırıldı. Hafif preeklampsisi ve şiddetli preeklampsisi olgularının tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX. Hafif Preeklampsisi ve Şiddetli Preeklampsisi Olgularının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.

| Tanımlayıcı Özellikler |          | Hafif Preeklampsisi<br>(n=36) | Şiddetli<br>Preeklampsisi<br>(n=39) | P     |
|------------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Yaş (yıl)              |          | 27,3±6,4                      | 26,8±6,1                            | >0,05 |
| Gebelik Haftası        |          | 36,0±3,6                      | 33,8±4,1                            | <0,05 |
| Parite                 | Nullipar | 19                            | 18                                  | >0,05 |
|                        | Multipar | 17                            | 21                                  | >0,05 |

Hafif preeklampsili hastaların %53'ü nullipar %47'si multipar iken, şiddetli preeklampsili hastaların %46'sı nullipar, %54'ü multipardı. Hafif preeklampsisi ile şiddetli preeklampsisi grupları arasında gebelik haftası yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (  $p<0,05$  ). (Tablo IX). Aynı zamanda bu iki grup arasında bebek kiloları açısından da anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ).

Hafif preeklampsisi ve şiddetli preeklampsisi grubu olgularının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X. Hafif Preeklampsi ve Şiddetli Preeklampsi Olgularının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.

| Laboratuvar Bulguları        | Hafif Preeklampsi<br>(n=36) | Şiddetli<br>Preeklampsi<br>(n=39) | P     |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  | 155,3±18,4                  | 159,7±25,6                        | >0,05 |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 99,7±10,8                   | 103,1±13,8                        | >0,05 |
| Proteinüri                   | ≥150 mg/dl                  | 25                                | -     |
|                              | ≥300 mg/dl                  | 11                                | -     |
|                              | ≥500 mg/dl                  | -                                 | 39    |
| Ürik Asit (mg/dl)            | 5,5±1,6                     | 6,3±1,5                           | >0,05 |
| Kreatinin (mg/dl)            | 0,8±0,1                     | 0,8±0,2                           | >0,05 |
| Leptin (ng/ml)               | 46,1±35,4                   | 47,7±27,9                         | >0,05 |
| İnsülin (µU/ml)              | 16,1±7,4                    | 20,7±17,0                         | >0,05 |
| HOMA IR                      | 3,3±1,6                     | 4,6±4,3                           | >0,05 |

Hafif preeklampsi ile şiddetli preeklampsi grupları arasında hem sistolik ve hem de diastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hafif preeklampsi grubundaki hastaların %69'unda idrar proteini 150 mg/dl, geriye kalan %31'inde idrar proteini değeri 300 mg/dl olarak tespit edildi. Şiddetli preeklampsi grubundaki hastaların tümünde idrarda protein değeri 500 mg/dl olarak tespit edildi (Tablo X).

Hafif preeklampsi ile şiddetli preeklampsi grupları arasında serum ürik asit, kreatinin, leptin, insülin düzeyleri ve HOMA IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo X).

Hafif preeklampsi ve eklampsi grubu olgularının tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması tablo XI'de gösterilmiştir.

Tablo XI. Hafif Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.

| Tanımlayıcı Özellikler |          | Hafif Preeklampsi<br>(n=36) | Eklampsi<br>(n=10) | P     |
|------------------------|----------|-----------------------------|--------------------|-------|
| Yaş (yıl)              |          | 27,3±6,4                    | 24,4±5,3           | >0,05 |
| Gebelik Haftası        |          | 36,0±3,6                    | 32,6±3,7           | <0,05 |
| Parite                 | Nullipar | 19                          | 6                  | >0,05 |
|                        | Multipar | 17                          | 4                  | >0,05 |

Hafif preeklampsili hastaların %53'ü nullipar %47'si multipar iken, eklampsili hastaların %60'ı nullipar %40'ı multipardı. Hafif preeklampsi ile eklampsi grupları arasında yaş ve parite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen ( $p>0,05$ ) iki grup arasında gebelik haftaları yönünden anlamlı farklılık izlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo XI). Aynı zamanda bu iki grup arasında bebek kiloları açısından da anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Hafif preeklampsi ve eklampsi grubu olgularının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması tablo XII'de gösterilmiştir.

Tablo XII. Hafif Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.

| Laboratuvar Bulguları        |            | Hafif Preeklampsi<br>(n=36) | Eklampsi<br>(n=10) | P      |
|------------------------------|------------|-----------------------------|--------------------|--------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  |            | 155,3±18,4                  | 166,0±17,1         | >0,05  |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) |            | 99,7±10,8                   | 112,0±14,7         | <0,016 |
| Proteinüri                   | ≥150 mg/dl | 25                          | -                  | -      |
|                              | ≥300 mg/dl | 11                          | 2                  |        |
|                              | ≥500 mg/dl | -                           | 8                  |        |
| Ürik Asit (mg/dl)            |            | 5,5±1,6                     | 7,4±2,1            | <0,01  |
| Kreatinin (mg/dl)            |            | 0,8±0,1                     | 0,7±0,2            | >0,05  |
| Leptin (ng/ml)               |            | 46,1±35,4                   | 39,9±28,4          | >0,05  |
| İnsülin (µU/ml)              |            | 16,1±7,4                    | 14,5±6,6           | >0,05  |
| HOMA IR                      |            | 3,3±1,6                     | 3,3±2,5            | >0,05  |

Hafif preeklampsisi ile eklampsisi grupları arasında diastolik kan basıncı ( $p<0,016$ ), ürik asit düzeyi ( $p<0,05$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Hafif preeklampsisi grubundaki hastaların %69'unda idrar proteini 150 mg/dl, geriye kalan %31'inde idrar proteini değeri 300 mg/dl olarak tespit edildi. Eklampsisi grubundaki hastaların %20'sinde 300 mg/dl seviyesinde iken, %80'ninde 500 mg/dl olarak saptandı. (Tablo XII).

Hafif preeklampsisi ile eklampsisi grupları arasında sistolik kan basıncı, serum kreatinin, leptin, insülin düzeyleri ve HOMA IR değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo XII).

Şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi grubunun tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması tablo XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII. Şiddetli Preeklampsisi ve Eklampsisi Olgularının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.

| Tanımlayıcı Özellikler |          | Şiddetli Preeklampsisi<br>(n = 39) | Eklampsisi<br>(n=10) | P     |
|------------------------|----------|------------------------------------|----------------------|-------|
| Yaş (yıl)              |          | 26,8±6,1                           | 24,4±5,3             | >0,05 |
| Gebelik Haftası        |          | 33,8±4,1                           | 32,6±3,7             | >0,05 |
| Parite                 | Nullipar | 18                                 | 6                    | >0,05 |
|                        | Multipar | 21                                 | 4                    | >0,05 |

Şiddetli preeklampsili hastaların %46'sı nullipar, %54'ü multipar iken, eklampsili hastaların %60'ı nullipar %40'ı multipardı. Şiddetli preeklampsisi ile eklampsisi grupları arasında yaş, gebelik haftası ve parite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo XIII).

Şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi grubu olgularının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması tablo XIV'de gösterilmiştir.

Tablo XIV. Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.

| Laboratuvar Bulguları        | Şiddetli Preeklampsi<br>(n = 39) | Eklampsi<br>(n=10) | P     |
|------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  | 159,7±25,6                       | 166,0±17,1         | >0,05 |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 103,1±13,8                       | 112,0±14,7         | >0,05 |
| Proteinüri                   |                                  |                    |       |
| ≥150 mg/dl                   | -                                | -                  |       |
| ≥300 mg/dl                   | -                                | 2                  | -     |
| ≥500 mg/dl                   | 39                               | 8                  |       |
| Ürik asit (mg/dl)            | 6,3±1,5                          | 7,4±2,1            | >0,05 |
| Kreatinin (mg/dl)            | 0,8±0,2                          | 0,7±0,2            | >0,05 |
| Leptin (ng/ml)               | 47,7±27,9                        | 39,9±28,4          | >0,05 |
| İnsülin (µU/ml)              | 20,7±17,0                        | 14,5±6,6           | >0,05 |
| HOMA IR                      | 4,6±4,3                          | 3,3±2,5            | >0,05 |

Şiddetli preeklampsi ile eklampsi grupları arasında hem sistolik ve hem de diastolik kan basınçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Şiddetli preeklampsi grubundaki hastaların tümünde idrarda protein değeri 500 mg/dl, eklampsi grubundaki hastaların %20'sinde 300 mg/dl ve %80'ninde 500 mg/dl olarak saptandı (Tablo XIV).

Şiddetli preeklampsi ile eklampsi grupları arasında serum ürik asit, kreatinin, leptin, insülin düzeyleri ve HOMA IR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo XIV).

Tablo XV. Hafif Preeklampsi, Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi Olgularının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.

| Laboratuvar Bulguları        | Hafif<br>eklampsi (n=36)<br>(ortalama ±SD) | Şiddetli<br>eklampsi (n=39)<br>(ortalama ±SD) | Eklampsi<br>(n=10)<br>(ortalama ±SD) | P     |
|------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  | 155,3±18,4                                 | 159,7±25,6                                    | 166,0±17,1                           | >0,05 |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 99,7±10,8                                  | 103,1±13,8                                    | 112,0±14,7                           | <0,05 |
| Proteinüri                   |                                            |                                               |                                      |       |
| ≥150 mg/dl                   | 25                                         | -                                             | -                                    |       |
| ≥300 mg/dl                   | 11                                         | -                                             | 2                                    | -     |
| ≥500 mg/dl                   | -                                          | 39                                            | 8                                    |       |
| Ürik asit (mg/dl)            | 5,5±1,6                                    | 6,3±1,5                                       | 7,4±2,1                              | <0,01 |
| Kreatinin (mg/dl)            | 0,8±0,1                                    | 0,8±0,2                                       | 0,7±0,2                              | >0,05 |
| Leptin (ng/ml)               | 46,1±35,4                                  | 47,7±27,9                                     | 39,9±28,4                            | >0,05 |
| İnsülin (µU/ml)              | 16,1±7,4                                   | 20,7±17,0                                     | 14,5±6,6                             | >0,05 |
| HOMA IR                      | 3,3±1,6                                    | 4,6±4,3                                       | 3,3±2,5                              | >0,05 |

Hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve eklampsi grupları birlikte ele alındığında gruplar arasında, yaş, sistolik kan basıncı, kreatinin, leptin, insülin düzeyleri ile HOMA IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ( $p>0,05$ ). Ancak gebelik haftaları ( $f=4,58$ ;  $p<0,05$ ), bebek kilosu ( $f=7,58$ ;  $p<0,01$ ), diastolik kan basıncı ( $p<0,05$ ) ve ürik asit düzeyleri ( $f=5,35$ ;  $p<0,01$ ) açısından üç hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulundu (Tablo XV).

Üç grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler ikişerli gruplarda karşılaştırıldığında; hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasında gestasyonel yaş ve bebek kilosu açısından anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo IX). Hafif preeklampsi ve eklampsi grupları arasında ise gestasyonel yaş ( $p<0,05$ ), diastolik kan basıncı ( $p<0,016$ ), ürik asit düzeyleri ( $p<0,05$ ) ve bebek kilosu açısından ( $p<0,05$ ) anlamlı farklılık vardı (Tablo XI-XII). Ağır preeklampsi ve eklampsi grupları arasında ise bu dört parametrenin herhangi biri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo XIII-XIV).

Leptin düzeyi ile maternal yaş arasında hem pre-eklamptik hem de kontrol grubu gebelerde anlamlı korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ). Ancak hafif preeklampsi

grubuna karşılık gelen kontrol grubunda leptin ile anne yaşı arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ).

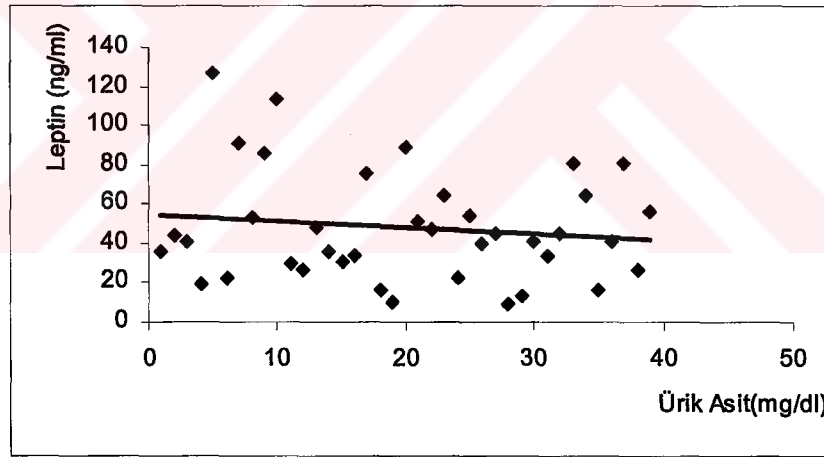
Leptin düzeyleri ile gebelik haftaları arasında hem pre-eklamptik gebelerde hem de kontrol grubu gebelerde anlamlı bir korelasyon saptanamadı ( $p>0,05$ ).

Leptin düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında hasta ve kontrol grubu gebelerde anlamlı korelasyon saptanamadı ( $p>0,05$ ), ancak eklamptik hasta grubunda bu iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon vardı ( $r=0,81$ ;  $p<0,01$ ).

Leptin düzeyleri ile diastolik kan basıncı arasında hasta ve kontrol grubu gebelerde anlamlı korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ).

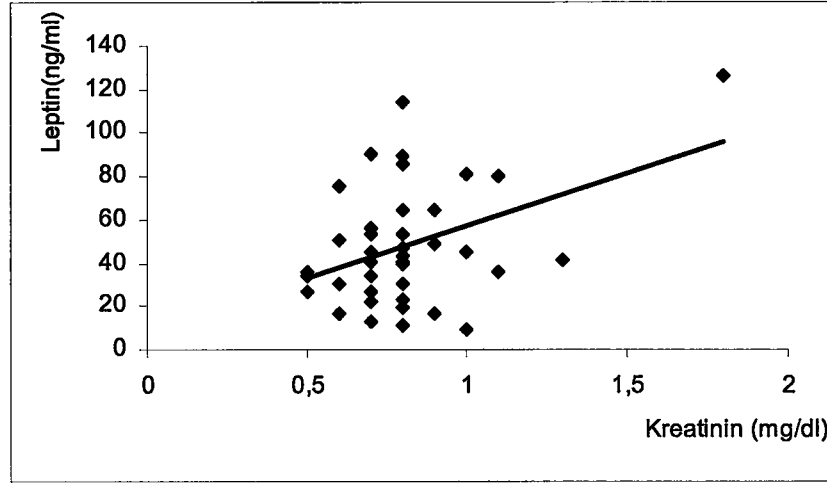
Leptin ile ürik asit düzeyleri arasında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı bir korelasyon izlenemedi ( $p>0,05$ ). Ancak şiddetli preeklampsi grubu yalnız başına ele alındığında leptin ile ürik asit arasındaki ilişki anlamlı bulundu ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 1).

Şekil 1. Şiddetli Preeklampsi Grubunda Leptin ile Ürik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki.



Leptin ile kreatinin düzeyleri arasında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ( $p>0,05$ ). Ancak şiddetli preeklampsi grubu yalnız başına ele alındığında leptin ile kreatinin arasındaki ilişki anlamlı idi ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 2).

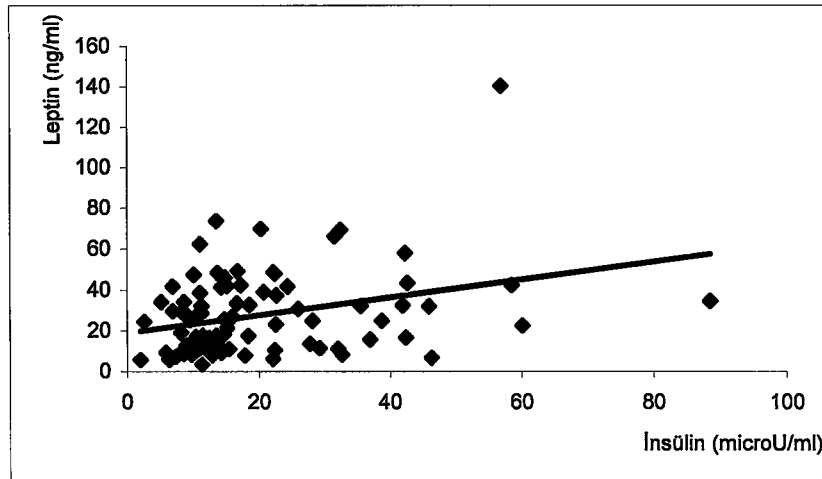
Şekil 2. Şiddetli Preeklamps Grubunda Leptin ile Kreatinin Düzeyleri Arasındaki İlişki.



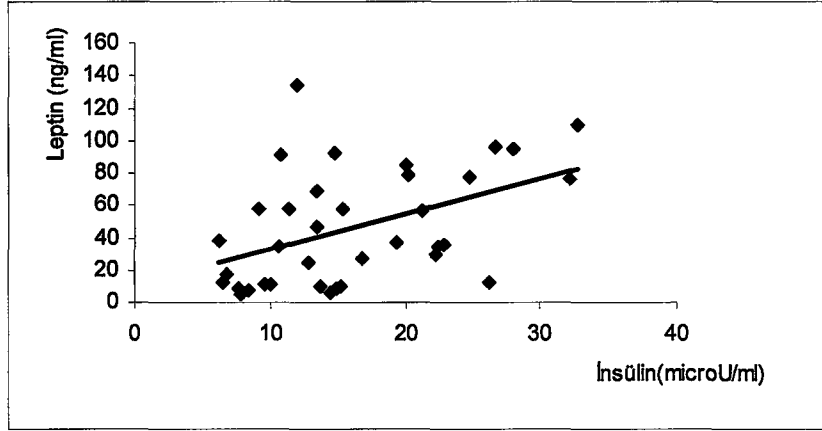
Leptin ile bebek kilosu arasında hasta ya da kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Leptin ile insülin düzeyleri arasında hasta grubunda anlamlı bir korelasyon izlenmezken ( $p>0,05$ ) kontrol grubunda korelasyon anlamlı bulundu ( $r=0,31$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 3). Hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı incelendiğinde; hafif preeklamps grubunda ( $r=0,46$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 4), eklamps grubunda ( $r=0,70$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 5) ve eklampsinin kontrol grubunda ( $r=0,86$ ;  $p<0,01$ ) leptin ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

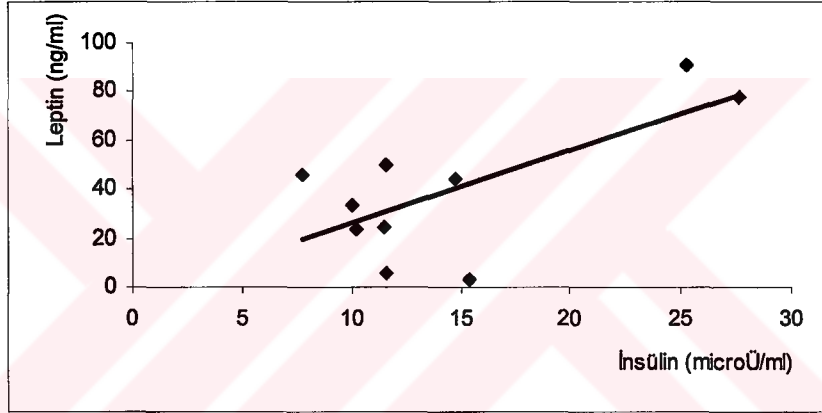
Şekil 3. Kontrol Grubunda Leptin ile İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki.



Şekil 4. Hafif Preeklampsi Grubunda Leptin ile İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki.

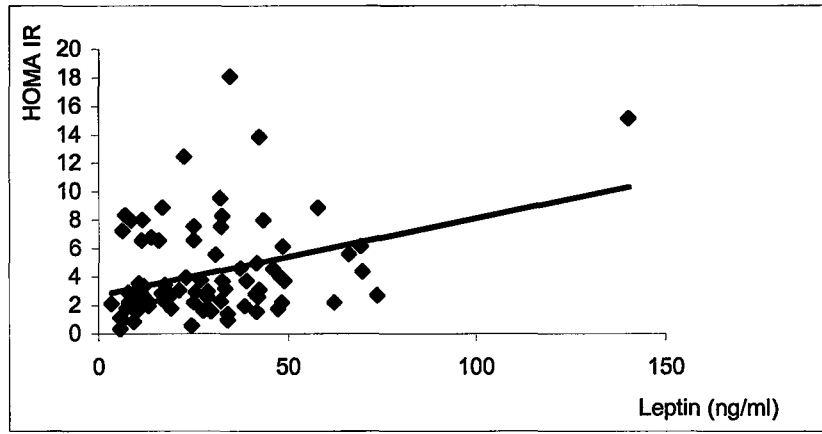


Şekil 5. Eklampsi Grubunda Leptin ile İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki.

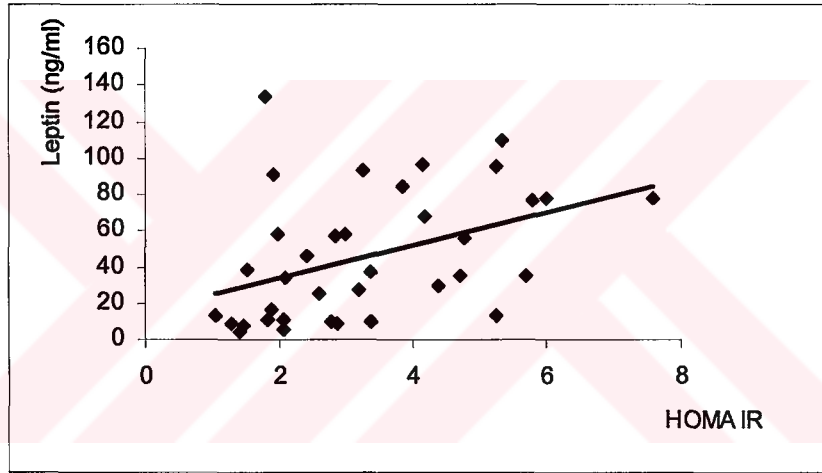


Leptin ile HOMA IR değerleri arasında; hasta grubunda anlamlı bir korelasyon izlenmezken ( $p>0,05$ ) kontrol grubundaki korelasyon anlamlı bulundu ( $r=0,35$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6). Hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı ele alındığında; hafif preeklampsi grubunda ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 7), eklampsi grubunda ( $r=0,80$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 8) ve eklampsinin kontrol grubunda ( $r=0,82$ ;  $p<0,01$ ) leptin ile HOMA IR değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

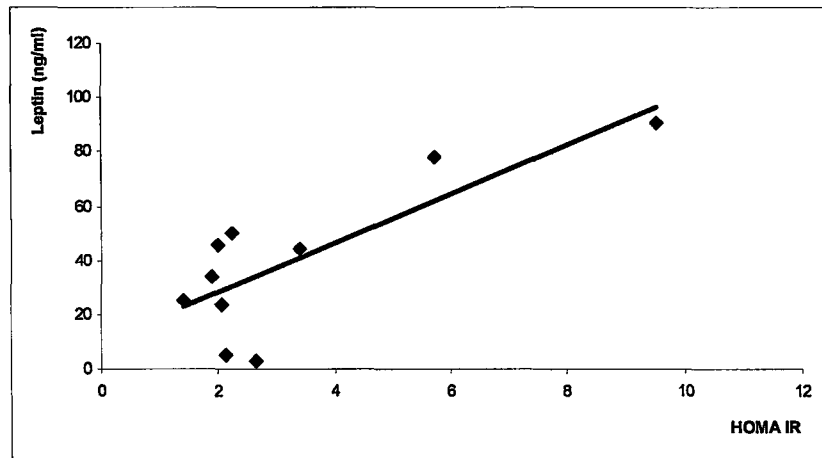
Şekil 6. Kontrol Grubunda Leptin ile HOMA IR Arasındaki İlişki.



Şekil 7. Hafif Preeklampsisi Grubunda Leptin ile HOMA IR Arasındaki İlişki.



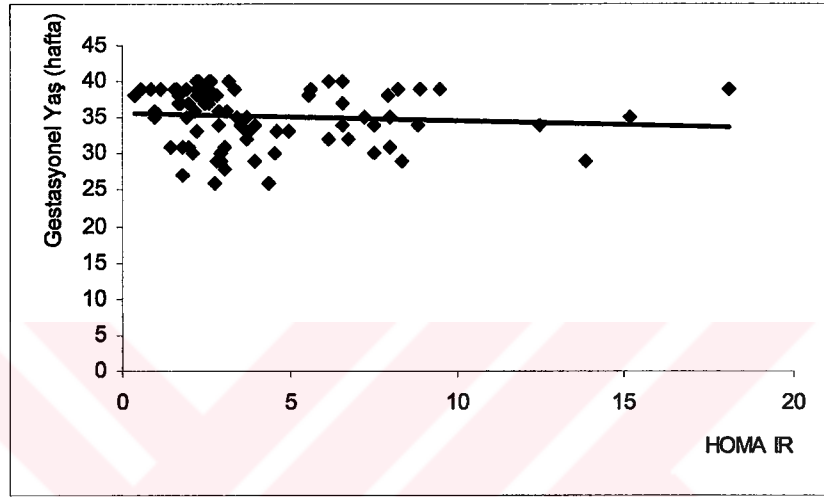
Şekil 8. Eklampsisi Grubunda Leptin ile HOMA IR Arasındaki İlişki.



HOMA IR değeri ile maternal yaş arasında hasta ya da kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon izlenemedi ( $p>0,05$ ).

HOMA IR değeri ile gebelik haftaları arasında hasta grubunda anlamlı bir korelasyon izlenmedi ( $p>0,05$ ). Sadece kontrol grubunda bu iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,22$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 9).

Şekil 9. Kontrol Grubunda HOMA IR ile Gebelik Haftası Arasındaki İlişki.



HOMA IR değerleri ile sistolik kan basıncı arasında yalnızca eklampsinin kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptanamadı ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ )

HOMA IR değerleri ile diastolik kan basıncı arasında hasta ya da kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon izlenemedi ( $p>0,05$ ).

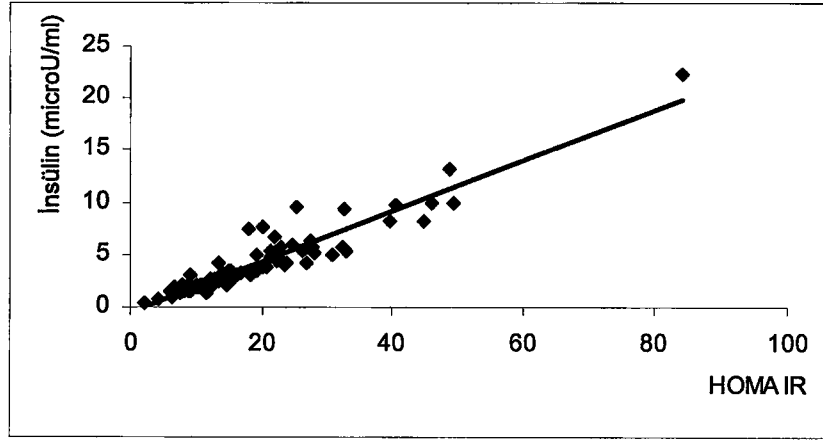
HOMA IR değerleri ile ürik asit düzeyleri arasında sadece hafif preeklampsi grubunda anlamlı bir korelasyon bulundu ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ).

HOMA IR değerleri ile kreatinin düzeyleri arasında hasta ya da kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon izlenemedi ( $p>0,05$ ).

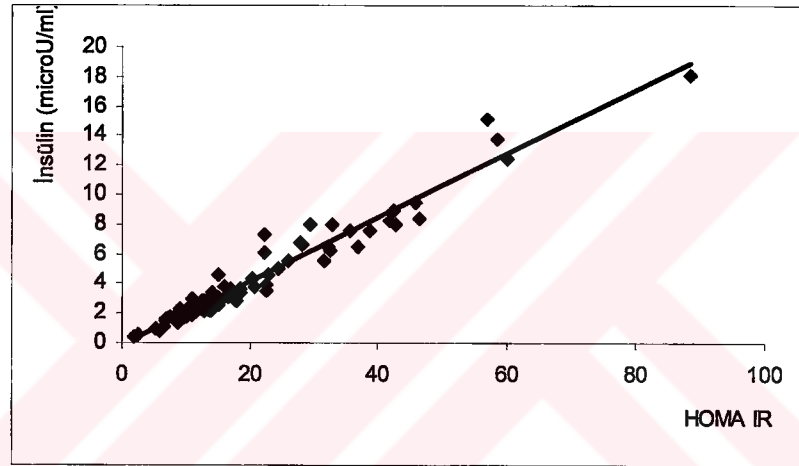
HOMA IR değerleri ile bebek kilosu arasında sadece kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon bulundu ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ).

HOMA IR değerleri ile insülin düzeyleri arasında; hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Hasta grubunda ( $r=0,94$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 10), kontrol grubunda ( $r=0,97$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 11).

Şekil 10. Hasta Grubunda HOMA IR ile İnsülin Düzeyi Arasındaki İlişki.



Şekil 11. Kontrol Grubunda HOMA IR ile İnsülin Düzeyi Arasındaki İlişki.



## 5. TARTIŞMA

Preeklampsinin primer nedeni kesin olarak bilinmemekte ise de, son birkaç yıldır biriken kanıtlar, bu hastalık sürecinde başlangıç bulgularından birinin anormal plasentasyon olabileceğine işaret etmektedir<sup>(119)</sup>. Bu nedenle de anormal plasentasyonun belirlenmesi ile ilgili birçok belirteç üzerinde çalışma yapılmıştır ve halen yapılmaya devam edilmektedir.

Gebelikte hipertansiyonun klinik sınıflaması çok net tanımlanmış olmasına rağmen preeklampsisi gelişimini gösteren biyokimyasal testlerde halen bir boşluk bulunmaktadır. Bu durum kullanılan testlerin büyük oranda yüksek sensitivite ve spesifisite eksikliğinden kaynaklanmaktadır<sup>(102)</sup>.

Yapılan çalışmalarda preeklampsili olgularda serum ürik asit düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir<sup>(50,54,84)</sup>. Çalışmamızda serum ürik asit düzeyi; hafif preeklampsisi, şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi gruplarında, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Bu bulgu literatür verileriyle uyumaktadır. Çalışmamızda leptin düzeyleri ile serum ürik asit değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında, sadece şiddetli preeklampsisi grubunda bu iki parametre arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (Şekil 1). Ancak yaptığımız literatür taramasında gebelerde bu ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Öte yandan çalışmamızda serum kreatinin düzeylerinde; yine şiddetli preeklampsisi olguları ile kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık ( $t=4,73$ ;  $p<0,001$ ). Ancak hafif preeklampsisi ile şiddetli preeklampsisi arasında serum kreatininini açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Bu bulgu, serum kreatinin düzeyinin, hafif ve şiddetli preeklampsisi ayırıcı tanısında duyarlı bir parametre olamayacağını göstermektedir. Öte yandan plazma leptini ile serum kreatinin arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; anlamlı korelasyonun yalnızca şiddetli preeklampsisi olgularında olduğu görülmektedir ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$ ). Tüm bu verilerin ışığında düşünüldüğünde leptin ile serum ürik asit ve kreatinin düzeyleri arasında bir korelasyon varlığında leptin düzeyi yüksekliği preeklampsinin şiddetini göstermede yardımcı olabilir. Ancak bu durumda leptin yüksekliğinin renal fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği sorusu da akla gelmektedir. Leptin, başlıca böbreklerden elimine edilir<sup>(98,145)</sup> ve preeklampsisi en azından histolojik renal değişikliklerle karakterizedir<sup>(144)</sup>. Bu çalışmada şiddetli preeklampsisi grubunda serum leptini ile ürik asit ve kreatinin düzeyleri arasındaki korelasyon; serum leptinindeki

yükselme ile preeklampsideki renal değişiklikler arasındaki direkt ya da indirekt bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Ancak çalışmaya alınan hastaların renal fonksiyonlarının normal olması preeklampsideki yüksek leptin seviyelerinin böbrek disfonksiyonundan çok plasental hipoksemiye sekonder <sup>(113)</sup> olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan hafif preeklampsisi ile şiddetli preeklampsisi arasında serum ürik asit ve kreatinini açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olması renal disfonksiyona bağlı ürik asit ve kreatinin yüksekliğini ekarte ettirmektedir. Ayrıca preeklampsisi azalmış renal klirens ve intravasküler volüm azlığı ile karakterizedir ve bunların her ikisi de hiperleptinemi nedeni olabilir. Daha önce yapılmış çalışmalarda klinik hastalık başlamadan önce leptin seviyesinde yükselmelerin saptanmış olması <sup>(42,45,51)</sup> leptin klirensindeki azalmadan ziyade bu hormonun patofizyolojik rolünü düşündürmektedir. Renal disfonksiyon preeklampsie eşlik edebilir ancak kreatin klirensindeki azalma klinik başlamadan önce çok nadirdir. Sonuç olarak bu durum, preeklampsili olgularda hastalığın kliniğinin takibinde, serum ürik asit ve plazma leptin düzeylerinin bilinmesinin anlamlı olacağını düşündürebilir. Daha kesin veriler için leptin ve preeklampsisi arasındaki neden-sonuç ilişkisini ortaya koyacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebe olmayanlarda daha önce yapılmış çalışmalarda hipertansiyon, leptin yüksekliği ile korele bulunmuştur<sup>(78)</sup>. Çalışmamızda grupların hiçbirinde leptin düzeyleri ile diastolik kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sadece eklampitik hasta grubunda leptin ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon mevcuttu.

Kültüre edilmiş ilk trimester trofoblast hücrelerinin oldukça fazla miktarda leptin ürettiği<sup>(53)</sup> ve recombinant leptinin eklenmesiyle hCG salınımının arttığının gösterilmesi plasental endokrin fonksiyonda leptinin rolüne dair ilk kanıt olarak kabul edilir <sup>(53)</sup>. Fetüste leptin ve reseptörlerinin saptanması <sup>(52,53)</sup>, in utero çevrenin regülatörü olarak rol oynadığını, plasental trofoblastlarda lokalizasyonu da otokrin ve parakrin regülatör fonksiyonlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir<sup>(115)</sup>. Bu regülatör mekanizmaların, tam olarak tanımlanmış olmamakla birlikte fetus-plasenta ve maternal yağ dokuları arasında gerçekleştiği düşünülmektedir. Böylece kord kanındaki leptin, fetal ve/veya plasental kaynaklıdır ve konseptusun büyüme ve gelişmesinde rol oynar<sup>(53,115,152)</sup>. Leptinin 3.trimester ortalarından terme doğru artış göstermesi fetal adipoz dokunun gelişimiyle aynı zamana rastlamaktadır. Yapılan çalışmalarda kord kanı

leptininin doğumdaki fetal adipozite ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir<sup>(53,128)</sup>. Öte yandan leptin mRNA transkriptlerinin gebelik boyunca plasental dokuda saptanması plasentanın rolünü destekler<sup>(53,127)</sup>. Benzer şekilde Chen ve arkadaşları gebe domuzlardaki fetal serum leptin düzeyleriyle fetal adipoz dokudaki leptin mRNA'sı arasında korelasyon bulunmadığını, böylece fetal büyümeyle ilişkili leptinin başlıca kaynağının plasenta olduğunu göstermişlerdir<sup>(85)</sup>.

Term gebelikte maternal serum ve bebek kord kanı leptin seviyeleri arasındaki korelasyon ile ilgili olarak az sayıda veri mevcuttur. Tamas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>(146)</sup> bir korelasyon saptanamazken McCarthy ve arkadaşları böyle bir korelasyon varlığını saptamışlardır<sup>(97)</sup>. Preeklampsi, SGA'lı bebek riskini artırır. Büyüme geriliği bulunan infantlar, subkutan yağ dokularını boşa harcama eğiliminde olduklarından preeklampitik gebelerin umbilikal kanlarında normotensif olanlardan daha düşük leptin seviyeleri beklenir. McCarthy ve arkadaşları preeklampitik olgularda, kontrollerinden farklı olarak, maternal plazma ve kord kanı leptin düzeyleri arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır<sup>(97)</sup>. Öte yandan bir başka çalışmada maternal leptin düzeyi ile bebek doğum ağırlıkları arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır<sup>(53)</sup>. Bizim çalışmamızda da maternal serum leptin düzeyleri bebek doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu bulgulara göre gebelikteki maternal leptin konsantrasyonunun fetal büyümenin doğru bir indikatörü olmadığı görüşüne katılınabilir<sup>(53)</sup>.

Gebe kadındaki serum leptin konsantrasyonları gebe olmayan kadınlardakinden daha yüksektir<sup>(53)</sup>. Herhangi bir dikkate değer kilo artışı olmadan önce erken gebelikte artış saptanması, maternal leptin seviyelerini etkin bir şekilde modüle eden adipozite artışından başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir<sup>(53)</sup>. Gebelikte leptin, başlıca adipoz doku ve plasentadan üretilmektedir<sup>(53,113)</sup>. Gerçekten de plasenta, gebelikteki leptin için ek bir kaynaktır<sup>(127)</sup>. Plasental leptin geni, spesifik promotor bir bölge içerir ve böylece adipoz orjinli leptinden farklı olarak regüle edilir<sup>(53)</sup>. Plasental leptin üretimi, doğumdan sonra 24 saat içinde serum leptinindeki hızlı düşmenin nedenini açıklayabilir<sup>(53,140)</sup>. Çalışmamızda postpartum plazma leptin düzeylerine bakılmadı.

Komplikasyonsuz gebeliklerde leptinin maternal kan konsantrasyonları 2-4 kat<sup>(97,113)</sup> artar ve 20-30. haftalar arasında pik değerlere ulaşır<sup>(123,140)</sup>. Normal gebelerde yapılan çalışmalarda leptin düzeylerinin gebelik haftaları ile doğru orantılı olarak arttığı belirlenmiştir. Bu gestasyonel artışın nedeni tam bilinmese de tekrarlayan

abortuslardaki düşük leptin konsantrasyonları, gebeliğin başarıyla sonuçlanmasında leptinin bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir<sup>(113)</sup>.

Leptinin maternal BMI ile ilişkisini belirlemek üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Williams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>(165)</sup> leptinin maternal BMI ile korele olmasına rağmen preeklampside bu korelasyonun azaldığı bulunmuştur. Bu yüzden preeklampsideki leptin konsantrasyonlarını adipositeden başka faktörler de etkilemektedir. McCarthy ve arkadaşları, preeklampsi ve kontrol grupları arasında gebelik öncesi BMI açısından bir farklılık olmamasına rağmen preeklampsi grubunda leptinin yükseldiğini bulmuşlardır<sup>(97)</sup>. Buna göre preeklampside plazma leptini, BMI'ten bağımsız olarak artış göstermektedir. Bu konuda yapılmış diğer bir çalışmada da<sup>(72)</sup> aynı şekilde preeklampitik olgularda leptin ile BMI arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuçlardan dolayı bizim çalışmamızda gebelerde leptin- BMI korelasyonuna bakılmadı.

Yüksek leptin düzeyleri normal fizyolojiyi yansıtabileceği gibi preeklampsi gibi patofizyolojik durumları da gösterebilir. En belli başlı soru şudur: Preeklampitik gebe annelerin kanlarındaki leptin konsantrasyonu anormal midir? (8,18,78,80,97,113,123,148,156,165). Bu çalışmalarda çelişkili veriler mevcuttur. Örneğin bazı araştırmacılar kan örneklerini klinik hastalığın başlamasından önce<sup>(8,18,165)</sup>, bazıları doğum eylemi başlamadan önce<sup>(97,113)</sup>, bazıları da doğum sırasında almıştır<sup>(80)</sup>. Hastalığın şiddetine bağlı değişkenlikler de saptanmıştır. İki araştırma dışında tümünde preeklampitik kadınlarda leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Lam1 ve arkadaşlarının çalışmasında 40 haftalık hafif preeklampitik olgularda doğumda alınan kan değerleri daha düşük saptanmış<sup>(80)</sup> ve bunun muhtemelen doğum esnasında stresle artan glukokortikoidlerden aynaklandığı düşünülmüştür<sup>(113)</sup>. Sattar ve arkadaşları proteinürik preeklampsili 9 kadın ve 12 kontrol olgusu ile yaptıkları çalışmada preeklampsi ve kontrol grubu arasında bir farklılık saptamamışlar ve preeklampsinin leptin düzeylerini etkilemeyeceği sonucuna varmışlardır<sup>(123)</sup>. Buna karşılık diğer çalışmalarda preeklampside maternal leptin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir<sup>(148,165)</sup>. Yaptığımız çalışmada serum leptin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,001$ ;  $t=4,52$ ). Ancak gruplar tek tek ele alındığında eklampsi grubu ile kontrol grubunun plazma leptin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Gerçekten de preeklampsinin ağırlığı ile leptin düzeyi arasındaki ilişkiye dair önceki veriler çelişkilidir. Şiddetli proteinürik preeklampside dolaşımdaki leptin

düzeylerinin ya normal <sup>(123)</sup>, ya da yükselmiş <sup>(113)</sup> olduğu rapor edilmiştir. Mise ve arkadaşları proteinürik ağır preeklampsi 18 kadında yüksek leptin düzeyleri bulmuşlar fakat tüm hasta grubunda benzer sonuca ulaşmamışlardır <sup>(113)</sup>. 26 hafif preeklampsi, 27 şiddetli preeklampsi, 6 süperempoze preeklampsi, 7 kronik hipertansif ve 30 kontrol gebeyi içeren bir başka çalışmada <sup>(6)</sup>; şiddetli preeklampsi grubunda leptin düzeyi düşük bulunurken, hafif preeklampsi, kronik hipertansif ve süperempoze preeklampsi grubunda yüksek bulunmuştur. Buna göre leptin düzeyinin hipertansiyonun farklı tiplerinin belirlenmesinde yararlı bir metabolik parametre olabileceği belirtilmiştir. Bu konuda yapılmış bir başka çalışmada ise <sup>(94)</sup>; 14 hafif preeklampsi, 12 şiddetli preeklampsi ve 32 normotensif gebe karşılaştırılmış ve üç grup arasında serum leptini açısından fark bulunmamıştır. Bu farklı sonuçların nedenleri bilinmemektedir. Ancak bu bulgular, farklı ülkelerdeki farklı çalışma popülasyonlarına veya preeklampsi için varolan tanı kriterlerinin uniform olmamasına bağlı olabilir. Çalışmamızda plazma leptin düzeyinin hem hafif hem de şiddetli preeklampsi grubunda, kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması, ancak eklampsi grubu ile kontrol grubunun plazma leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması plazma leptin düzeyinin preeklampsinin belirlenmesinde bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak hafif ve şiddetli preeklampsi olgularında plazma leptin düzeyinin yüksek bulunmasına rağmen bu iki grup arasında plazma leptin seviyesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ( $p>0,05$ ); leptin düzeyinin, hastalığın teşhisinde destekleyici bir belirteç olmasına rağmen; şiddetinin belirlenmesinde bir belirteç olarak anlam ifade etmediği sonucuna götürmektedir.

Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı normal gebeliğin yapıtaşlarıdır. İnsülin rezistansı gebelikte artar ve 3. trimesterde pik yapar ve doğumdan sonra gebelik öncesi düzeylere hızla geri döner.<sup>(143)</sup> Normal gebelikteki insülin rezistansından HPL,kortizol,progesteron ve östrojen gibi çeşitli hormonal değişiklikler sorumlu tutulmuştur<sup>(143)</sup>.

Yapılan çalışmalarda preeklampsi, insülin rezistansının arttığı bir durum olarak görünmektedir <sup>(67,143)</sup>. Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonun nedenleri, olasılıkla multifaktöriyel olmasına karşın, her ikisinin de patogenezinde insülin rezistansı olduğunu savunan yayınlar çıkmıştır. Bir prospektif çalışmada gösterilmiştir ki; ilk trimester insülin rezistansı ile sonradan preeklampsi gelişimi arasında belirgin bir ilişki vardır. Bu ilişki, kan basıncı yüksekliği, BMI ve fertilité tedavisinden bağımsızdır<sup>(167)</sup>.

Bu konuda yapılmış bir başka çalışmada; erken gebelikteki insülin rezistans artışı, sonradan preeklampsisi gelişimiyle bağımsız olarak ilişkilidir. İlk trimester SHBG düzeyleri preeklampsisi için yararlı bir marker olabilir. Karaciğerden SHBG üretimi, insülinle inhibe edilir ve bu yüzden azalmış SHBG seviyeleri hiperinsülinemi ve insülin rezistansının bir göstergesidir <sup>(48,167)</sup>. Böylece ilk trimesterdeki azalmış düzeyler, sonrasında preeklampsisi gelişimi ile ilişkilidir.

İnsülin rezistansının gözlemlendiği başlıca yer kas dokusudur. Bununla birlikte adipositler de etkilenir. Preeklampsideki leptin artışının insülin rezistansını yansıtmaması mümkün müdür? Preeklampside serbest yağ asitlerinin yükselmesi, insülinin antilipolitik etkisindeki azalmayı gösterir <sup>(113)</sup>. Leptin, hem preeklampside, hem de normotensif gebelerde bazal insülin düzeyi ile ilişkilidir ve bu veri plasental leptin üretiminin regülasyonunda insülinin rolünü destekler<sup>(81)</sup>. Bir araştırmada OGTT ile değerlendirilen preeklampside kadınlar, insülin rezistansı ve leptin arasında bir ilişki bulunamamıştır<sup>(78)</sup>. Bununla birlikte maternal insülin konsantrasyonu, normotensif ve preeklampside gebelerin her ikisinde de plazma leptin düzeyi ile korele bulunmuş ve gebelikte preeklampsiden bağımsız olarak leptin sentezi için bir stimulus olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grupları arasında insülin düzeyleri ve HOMA IR değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Leptinin HOMA IR ile korelasyonu ise kontrol grubu gebelerle, hafif preeklampsisi ve eklampsisi grubunda anlamlı olarak saptandı. Ancak toplam hasta grubu ve şiddetli preeklampsisi grubunda leptin ile HOMA IR değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Bu bulgu, insülin rezistansının preeklampsisi patogenezinde rol alabileceği fikrini<sup>(143)</sup> desteklememektedir. Yine de hafif preeklampsisi ve eklampsisi hasta grubunda serum leptini ile HOMA IR değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış olması bu fikre katkıda bulunabilir. Bu konuda kesin yargılara varabilmek için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

PIH'ın geç gebelikteki klinik bulguları, gebeliğin insülin rezistansı özelliğinin ortaya çıktığı zamana rastlar ve bu, olası ilişkiyi destekler<sup>(143)</sup>. İnsülin rezistansının kan basıncı artışına neden olduğuna dair olası mekanizmalar: Esansiyel hipertansiyonda olduğu gibi sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renal sodyum retansiyonu, artmış katyon transportu ve endotelial disfonksiyondur<sup>(114,143)</sup>. Ek olarak preeklampsisi ve/veya gestasyonel hipertansiyon için artmış riskler, gestasyonel diabet, PCO, obezite ve artmış kilo alımı gibi insülin rezistans sendromu ile ilişkili birkaç durumla birliktedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insülin rezistans sendromunun PAI-

1,leptin,TNF $\alpha$  gibi başka metabolik anormalliklerle de birlikte olabileceği gösterilmiştir<sup>(1,39,113)</sup>. Hiperleptinemi, maternal leptin rezistansının gelişimine yol açabilir ki bu da endotelial disfonksiyonu başlatan insülin rezistansının bir komponentidir<sup>(7)</sup>. Öte yandan leptin ve inflamatuvar sitokinler arasındaki bağlantılar, leptinin preeklampsisi patogenezindeki inflamatuvar ve metabolik teorilerle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Leptin ve inflamatuvar sitokinler arasındaki bağlantılarla ilgili daha önce yapılmış çalışmalar da mevcuttur<sup>(11,113)</sup>. Preeklampsinin inflamatuvar süreci ile maternal sempatik aktivite artışı arasındaki potansiyel ilişkiler gelecekteki klinik ve laboratuvar araştırmalarının başlıca konusu olmalıdır.

Preeklampsisi; lipid ve lipoproteinlerde değişiklik, hiperinsülinemi ve hiperürisemi gibi değişikliklerle insülin rezistans sendromuna benzer metabolik özellikler gösterir<sup>(67,143)</sup>. Buradaki verilere göre hiperleptinemi de preeklampstiklerdeki insülin rezistans sendromu ile ilişkili metabolik ve endokrin değişiklikler listesine eklenebilir.

Çalışmamızda hasta grupları ile kontrol grupları arasında serum insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark olmaması, bize preeklampsinin patogenezinin açıklanmasında insülin düzeylerinin önemli olmadığını düşündürmektedir. Ancak leptin düzeyleri preeklampstik ve normotensif kadınlar arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Ayrıca hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı incelendiğinde, hafif preeklampsisi ve eklampsisi grubunda ve eklampsisiye karşılık gelen kontrol grubunda; serum leptini ile insülin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Daha önceden yapılmış çalışmalarda da insanlarda leptin sentez ve salınımının regülasyonu tam olarak anlaşılamamıştır<sup>(53)</sup>. Ancak insülinin leptin sekresyonunu düzenlediğine dair birkaç kanıt vardır<sup>(11,143)</sup>. İnsülin rezistansı adipoziteden bağımsız olarak yüksek plazma leptin konsantrasyonu ile ilişkili görünmektedir ki hiperleptinemisinin insülin rezistans sendromunun bir parçası olup olmadığı halen bir soru olarak kalmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

1. Serum leptini preeklampside yükselir.
2. Serum leptini ile gebelik haftası arasında belirgin bir korelasyon yoktur.
3. İnsülin, sağlıklı gebelerde serum leptininin önemli bir belirleyicisidir. Ancak aynı ilişki hafif preeklampsi ve eklampsi grubunda gözlenmesine rağmen şiddetli preeklampsili hasta grubunda gözlenmedi.
4. HOMA IR, hiperinsülinemi ile doğru orantılıdır. Leptin düzeyi ile insülin düzeyi arasındaki korelasyon, leptin ile HOMA IR değerleri arasında da aynı şekilde hafif preeklampsi, eklampsi ve eklampsiye karşılık gelen kontrol grubunda anlamlı olarak saptandı.
5. Sağlıklı gebelerde insülin rezistansının bir belirteci olan HOMA IR gebelik haftası arttıkça artar. Ancak preeklampitik olgularda HOMA IR nin gestasyonel yaş ile ilişkisi belirlenemedi.
6. Maternal serum leptin düzeyi ile bebek doğum kilosu arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı.
7. Maternal serum leptin düzeyi ile plasental ağırlık arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı.
8. Preeklampside yükselmesine rağmen serum leptini preeklampsinin şiddetinin belirlenmesi için bir belirteç değildir. Ancak tanının desteklenmesinde bir gösterge olarak kullanılabilir. Yine de şiddetli preeklampsi grubunda leptin ile ürik asit ve kreatinin düzeyleri arasındaki korelasyonun varlığı, leptinin hastalığın şiddetine olan katkısını düşündürmektedir.
9. Plazma leptin artışı preeklampsili hastalarda renal fonksiyonların bozukluğuna bağlanmamalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Yeni-Komshian H, Tanaka A, Wang T, Nakajima K, Reaven GM. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1 concentration in insulin-resistant versus insulin-sensitive healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2818-2821.
2. Adam B, Malatyahoğlu E, Alvur M, Talu C. Magnesium, zinc and iron levels in pre-eclampsia. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 246-250.
3. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250.
4. Aksoy H, Kumtepe Y, Akçay F, Yıldırım AK. Correlation of P-selectin and lipoprotein(a), and other lipid parameters in preeclampsia. *Clin Exp Med* 2002; 2: 39-43.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Technical Bulletins. Hypertension in Pregnancy. ACOG Technical Bulletin 1996; 219: 1-8.
6. Anato V, Garmendia JV, Bianco NE, De Sanctis JB. Serum leptin levels in different types of hypertension during pregnancy. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000; 108: 147-153.
7. Anderson CM, Ren J. Leptin, leptin resistance and endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Cell Mol Biol.* 2002; 48: 323-329.
8. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MR. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2033-2036.
9. Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. *Obstet Gynaecol* 1990 ;76: 1055-1060.
10. Baird Jn Jr. Eclampsia in lowland gorilla. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:345-346.
11. Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompart M, Comino-Delgado R. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia. *BJOG.* 2001; 108: 1272-1276.

12. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* 2001; 108: 709-15.
13. Brosens IA. Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 583-593.
14. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril*. 1998; 70: 472-477.
15. Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol*. 2000 ;142:174-178.
16. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K, Kalache K, Edwin S, Bujold E, Gomez R. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 19-27
17. Chang JK, Roman C, Heymann MA. Effect of endothelium-derived relaxing factor inhibition on umbilical-placental circulation in fetal lambs in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 727-734.
18. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet AI, Poston L. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 127-136.
19. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia in the descendants of emphysematous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:898-908.
20. Christou H, Serdy S, Mantzoros CS. Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 123-130.
21. Chu SC, Chou YC, Liu JY, Chen CH, Shyu JC, Chou FP. Fluctuation of serum leptin level in rats after ovariectomy and the influence of estrogen supplement. *Life Sci*. 1999; 64: 2299-2306.
22. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 467.

23. Clark BA, Halvorson L, Sarhs B, Epstein FH. Plazma endothelin levels in preeclampsia: Elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 962-968.
24. Clayton PE, Trueman JA. Leptin and puberty. *Arch Dis Child* 2000; 83: 1-4.
25. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185.
26. Coata G, Pennacchi L, Bini V, Liotta L, Di Renzo GC. Soluble adhesion molecules : marker of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 28-34.
27. Cunningham FG, Gant FN, Leveno KJ, et al. *Williams Obstetrics*. 21st ed. New York Mcgraw-hill; 2001:567-618
28. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291-1298.
29. Curtis LC, Nelson G, Robert S, Christine D. Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Am J of Pathology*. 1992; 141: 827-833.
30. De Boer K, Tencate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:95-100.
31. De Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 760-766.
32. Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertension and disorders: A Clinical and Pathophysiologic Study Erasmus University 1989: 18-21.
33. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1037-1037.
34. Dewolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 164-168.
35. Dizon-Townson D, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902-905.
36. Dötsch J, Nüsken K-D, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for

- similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2755-2758.
37. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 547-553.
38. Erel CT, Kaleli S. Leptin ve Reprodüksiyon *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1999; 13: 132-140.
39. Fernandez-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J, Richat C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance. *Diabetes*. 1998; 47: 1757-1762.
40. Fickling SA, Williams D, Vallance P, Nussey SS, Whitley GS. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and pre-eclampsia. 1993; 342: 242.
41. Friedman SA. Preeclampsia: A review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988; 71:122-137.
42. Frusca T, Morassi L, Pecorell S, Gringolata P, Gastaldi A. Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birthweight. *Br Obstet Gynaecol* 1989; 96:835-839.
43. Geijin HP, Dekker GA. Hypertensive disease in pregnancy, *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 10-28.
44. Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates janus kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 393.
45. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Bransh RA. Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 817-822.
46. Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A. Complement, neutrophil and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 19-26.
47. Haesslein HC. Hypertensive disease. In: Niswander KR. (ed.) *Manual of Obstetrics Diagnosis and Therapy* (3 rd ed). Boston, Little Brown and Co, 1986; 238-248.

48. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, et al. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism* 1988; 37: 683-688.
49. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2001; 14: 103-115.
50. Hallak M. Hypertension in pregnancy. In: *High Risk Pregnancy Management Options* 1999; 37: 639-663.
51. Hemmer CJ, Bierhaus A, Riedesel JV, Gabat S, Liliensiek B, Pitronik P. Elevated thrombomodulin plasma levels as a result of endothelial involvement in plasmodium falciparum malaria. *Thromb Haemost* 1994; 7: 457-464.
52. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod*. 2000; 63: 1219-1228.
53. Henson MC, Castracane VD. Leptin: roles and regulation in primate pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2002; 20: 113-122.
54. Herrasti SM, Ruiz RA, Teran VL. Variations in the uric acid levels in pregnancy hypertension. *Ginecol Obstet Max* 1997; 65: 59-63.
55. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131-135.
56. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans*. 2001; 29: 57-63.
57. Holness MJ, Munns MJ, Sugden MC. Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*. 1999; 157: 11-20.
58. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107: 119-125.
59. Hoyu T, Masaharu H, Ken W, Wataru T. Circulating Thrombomodulin in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J of Hematology*. 1991; 38: 174-177.
60. Hsu CD, Iriye B, Timoty RB. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 148-149.
61. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rojers GM, McLeughin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspective on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 1025-1034.

62. Husby H, Roald B, Schjetlein R, Nesheim B, Berg K. High levels of Lp(a) lipoprotein in a family with cases of severe preeclampsia. *Clin Genet* 1996; 50: 47-49.
63. Hytinen T, Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Rutanen EM, Andersson S. Increased leptin concentration in preterm infants of pre-eclamptic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 ; 83: 13-16.
64. Ihle JN. STATs: signal transducers and activators of transcription. *Cell* 1996; 84: 331.
65. Ishii H, Majerus PW. Thrombomodulin is present in human plasma and urine. *J Clin Invest* 1985; 76: 2178-2181.
66. Joanel S, Lockwood CJ, Berkowitz SG, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynaecol* 1994; 83:357-361.
67. Kaaja R: Insulin resistance syndrome in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998; 16: 41-46.
68. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Review* 1999; 20: 68-70.
69. Kelling JW, McCaw, Ashley DE, Goldin J. Maternal mortality in Jamaica: Health Care provision and causes of death. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;35: 19-27.
70. Kiess W, Siebler T, Englert P, Kratzsch J, Deutscher J, Meyer K, Gallaher B, Blum WF. Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11: 483-496.
71. Klonoff-Cohen H, Edelstein S, Savitz D. Cigarette smoking and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 81:541-544.
72. Kokot F, Wiecek A, Adamczak M, Ulman I, Spiechowicz U, Cieplak J, Mesjasz J. Pathophysiological role of leptin in patients with chronic renal failure, in kidney transplant patients, in patients with essential hypertension, and in pregnant women with preeclampsia. *Artif Organs.* 1999; 23: 70-74.
73. Kong TY, DeWolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:1049-1059.

74. Korbonits M, Trainer PJ, Little JA, Edwards R, et al. Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clin Endocrinol* 1997; 46:751-753.
75. Krauss T, Emons G, Kuhn W, Augustin HG. Predictive value of routine circulating soluble endothelial cell adhesion molecule measurements during pregnancy. *Clin Chem* 2002; 48: 1418-1425.
76. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am j Obstet Gynecol* 1997; 177: 443-449.
77. Kupferminc M, Silver R, Russell T, Adler L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1013-1017.
78. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S, Koivisto V, et al. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* 2000; 49: 259-263.
79. Laml T, Hartmann BW, Preyer O, Ruecklinger E, Soeregi G, Wagenbichler P. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2000; 14: 442-447.
80. Laml T, Preyer O, Hartmann BW, Ruecklinger E, Soeregi G, Wagenbichler P. Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2001; 8: 89-93.
81. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Hauguel-de Mouzon S. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*. 1998 ; 47: 847-850.
82. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2409-2413.

83. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3: 575-579.
84. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1067-1071.
85. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum WF, Schneider H, Fusch C. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4298-4301.
86. Linnemann K, Malek A, Schneider H, Fusch C. Physiological and pathological regulation of feto/placento/maternal leptin expression. *Biochem Soc Trans.* 2001; 29: 86-90
87. Lockwood CJ, Peters JH. Increased plasma levels of ED1+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:358-362
88. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Parity and preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1979; 19:203-206.
89. Long PA, Oat JN. Preeclampsia in twin pregnancy: severity and pathogenesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987;27:1-5
90. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy In: *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 1991; 18: 373-383.
91. Maki N, Magness RR, Miyaura S, Gant NF, Johnston JM. Platelet-activating factor-acetylhydrolase activity in normotensive and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:50-54.
92. Malatyaloğlu E. Preeklampsi-Eklampsi. In: Arık N. Gebelik böbrek ve hipertansiyon. *Nefroloji Seminerleri 3. Knoll Alman.* 1997; 25-51.
93. Malatyaloğlu E, Adam B, Yanık FF, Kökçü A, Alvur M. Levels of stable metabolites of prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> and their ratio in normotensive and preeclamptic pregnant women during the antepartum and postpartum periods. *The J Matern Fetal Med* 2000; 9: 173-177.
94. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Pascoe-Gonzalez S. Serum leptin levels of severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264:71-73.

95. Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoit R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1711-1716.
96. Matejevic D, Neudeck H, Graf R, Muller T, Dietl J. Localization of hyaluronan with a hyaluronan-specific hyaluronic acid binding protein in the placenta in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52: 257-259.
97. McCarthy JF, Misra DN, Roberts JM. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 731-736.
98. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 847-850.
99. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, et al. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996; 387: 113.
100. Merviel P, Challier JC, Carbillon L, Foidart JM, Uzan S. The role of integrins in human embryo implantation. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 364-71.
101. Miyaura S, Eguchi H, Johnson JM. Effect of a cigarette smoke extract on the metabolism of the proinflammatory autocoid, platelet activating factor. *Circ Res* 1992; 70:341-347.
102. Moodley D, Moodley J, Buck R., et al. Free alpha-subunits of human chorionic gonadotropin in preeclampsia. *International Journal of Gynecology and obstetrics* 1995; 49: 283-287
103. Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of preeclampsia. *Br J Anesth* 1996; 76: 133-148.
104. Myatt L, Brewer AS, Langdon G, Brockman DE. Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:224-230.
105. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 724-727.

106. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Umbilical cord plasma leptin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 ;186: 427-432.
107. Oyama R. The relationship between the level of expression of intercellular adhesion molecule-1 in placenta and onset of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27: 147-54.
108. Ozkınay E, Mert K. Preeklampsi. In: Beksaç, MS, Demir N, Koç A (eds). *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medical Network, 2001:625-652.
109. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cell synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333:664-669.
110. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Ress A, Tiltman A, Vercruyssel V, Assche A. Placental bed spinal arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 648-655
111. Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cell of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:507-513.
112. Poston L. Oxidative stress, pre-eclampsia, and antioxidants. *Reprod Vasc Med* 2001; 1: 107-113.
113. Poston L. Leptin and preeclampsia. *Semin Reprod Med*. 2002; 20: 131-138.
114. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996; 334: 374-381.
115. Reitman ML, Bi S, Marcus-Samuels B, Gavrilova O. Leptin and its role in pregnancy and fetal development: an overview. *Biochem Soc Trans*. 2001; 29: 68-72.
116. Reubinooff BE, Schenker JG. HELLP syndrome: a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 360: 95-102.
117. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
118. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204.

119. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:401-412.
120. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cell. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 908-914.
121. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen MK. Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331-336.
122. Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF. Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 719-722.
123. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77: 278-283.
124. Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF, Triep K, Kiess W. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:199-204.
125. Schwartz RB; Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B. Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases *ARJ* 1992; 159: 379-383.
126. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98:1101-1105.
127. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, Dieguez C, Casanueva FF. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4504.
128. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, McCormick KL. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res.* 1998;43:338-343.

129. Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 695-705.
130. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4637-4643.
131. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. In: *Gynecology and Obstetrics*. 1985; 2: 1-10.
132. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: *Obstetrics Normal And Problem Pregnancies* 2001;28: 945-1004.
133. Sibai BM: Eclampsia VI. Maternal perinatal outcome in 254 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;163:1049-1052.
134. Sibai BM: The HELLP syndrome (hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:311-315
135. Sibai BM, Taslimi MM, EL Nazer A. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:501-509.
136. Silver H. Hypertensive disorders. In: *Manual of Obstetrics*, 1996; 283-295.
137. Simon P, Fauchet R, Pilorge M, Calvez C, Le Fiblec B, Cam G, Ang KA, Genete B, Cloup B. Association of HLA-DR4 with the risk of recurrence of pregnancy hypertension. *Kidney Int* 1988; 34: 125-128.
138. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and noninsulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97:1344.
139. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens TW, Heiman ML. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 733-737.
140. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, Boden G. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179: 1128-1132.

141. Smarson AK, Sargent IL, Redman CWG. Endothelial cell proliferation is suppressed by plasma but not serum from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 787-793.
142. Socol ML, Weiner CP, Louis G, Rehnberg K, Rossi EC. Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 494-497.
143. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37: 232-239.
144. Spargo BH, Lichtig C, Luger AM, Katz AI, Lindheimer MD. The renal lesion in preeclampsia. *Perspect Nephrol Hypertens*. 1976;5:129-137.
145. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 1321-1325.
146. Tamas P, Sulyok E, Szabo I, Vizer M, Ertl T, Rascher W, Blum WF. Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;46:169-171.
147. Taylor RM, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casol DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 895-901.
148. Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism*. 2000; 49: 1043-1048.
149. Tziotis J, Malamitsi-Puchner A, Vlachos G, Creatsas G, Michalas S. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia. *BJOG* 2002; 109: 197-201.
150. Uotila JT, Tuinaala RJ, Aarnis TM, Pyyko KA, Ahutugo MD. Finding on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:270-276.
151. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, et al. Leptin activation of stat3 in the hypothalamus of wildtype and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 1996; 14: 95-99.

152. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 ;50:177-183.
153. Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, Pasparakis M, Kollias G, Moller DE. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes*. 1997; 46: 1526-1531.
154. Villar MA, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynaecol* 1989; 160:419-423.
155. Visser W, Beckmann I, Knook MA, Wallenburg HC. Soluble tumor necrosis factor receptor II and soluble cell adhesion molecule 1 as markers of tumor necrosis factor-alpha release in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 713-719.
156. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Kouskouni E, Salamalekis E, Creatsas G. Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 96: 59-62.
157. Walsh SW. Lipid peroxidation in pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 13:1-7.
158. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placenta prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:335-340.
159. Walsh SW, Parisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. *Semin Perinatol* 1986; 10:334-355.
160. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1888-1893
161. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang XL. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 146-149.
162. Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J obstet Gynecol* 1982; 142:275-281.
163. Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, Poul M, Burmeister L, Houck W. Antithrombin III activity in women with hypertension with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:301-306.

164. Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, Herrig JE. Endothelium-derived relaxing factor indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1171-1178.
165. Williams MA, Havel PJ, Schwartz MW, Leisenring WM, King IB, Zingheim RW, Zebelman AM, Luthy DA. Pre-eclampsia disrupts the normal relationship between serum leptin concentrations and adiposity in pregnant women. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999 ;13: 190-204.
166. Willy V, Henk C.S. Prediction and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders. In: *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1999; 13: 131-156
167. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1563-1568.
168. Worley RJ. Pregnancy-induced hypertension. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds.). *Danforth Obstetrics and Gynecology* (6 th ed). Ch 23 Philadelphia, JB Lippincott Company 1990: 433-460.
169. Yamada M, Irahara M, Tezuka M, Murakami T, Shima K, Aono T. Serum leptin profiles in the normal menstrual cycles and gonadotropin treatment cycles. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 49: 119-123.
170. Yanik FF, Amanvermez R, Yanik A, Çelik Ç, Kökçü A. Pre-eclampsia and eclampsia associated with increased lipid peroxidation and decreased serum E levels. *Int J Gynecology Obstet.* 1999; 64; 27-33.
171. Yoneda N, Saito S, Kimura M, Yamada M, Iida M, Murakami T, Irahara M, Shima K, Aono T. The influence of ovariectomy on ob gene expression in rats. *Horm Metab Res.* 1998; 30: 263-265.
172. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Kiyokawa Y, Power GG, Araki T. Plasma adenosine levels and P-selectin expression on platelets in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 366-70 Comment in: *Obstet Gynecol* 2001; 98: 354-355.
173. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:317-337.
174. Zeisler H, Livingston JC, Schatten C, Tempfer C, Knofler M, Husslein P. Serum levels of adhesion molecules in women with pregnancy-induced hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 588-592.

175. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1992; 89: 210-222.
176. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1996; 97: 540-550.



THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY