



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR.LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPTİK GEBELERDE SERUM ADİPOMYOKİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba YAY
(Uzmanlık Tezi)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Eğitim ve İdari Sorumlusu & Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU

İSTANBUL 2017



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR.LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPTİK GEBELERDE SERUM ADİPOMYOKİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba YAY
(Uzmanlık Tezi)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Eğitim ve İdari Sorumlusu & Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU

İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR

Oldukça zorlu, yorucu ama bir o kadar da zevkli olan bu maratonda, asistanlık eğitimim boyunca her konuda arkamda duran, bilgi ve tecrübelerinden azami derecede faydalanma imkanı bulduğum, her konuda olduğu gibi tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU'na;

İlk başladığım günden bugüne kadar geçen sürede usta-çırak ilişkisinin mesleğimizin icrası noktasında ne kadar önemli olduğunu gösteren, yeri geldiğinde tüm sorunlarımızı paylaşıp bizlere destek olan, zaman zaman yorgunluk hissettiğimizde hep arkamızda durup bize itici güç olan kliniğimizin değerli uzmanlarından olan başta Op. Dr. Önder SAKİN olmak üzere, Op. Dr. Mehmet Salim KORUCU'ya; Op. Dr. Doğan VATANSEVER'e; Op. Dr. Kadir GÜZELMERİÇ'e; Op. Dr. Nilüfer ERÇİN'e; Op. Dr. Zeynep KADI ÖZ'e; Op. Dr. Yakup SOLAK'a; Op. Dr. Özlem ÖZYILMAZ'a;

Bu zorlu yolculuğun başından sonuna kadar bir arada çalıştığım burada tek tek isimlerini sayamasam da her birinin kalbimde ayrı bir yeri olduğunu bilmesini istediğim asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hiç beklemediğim bir anda karşıma çıkıp hayatımı değiştiren ve beni dünyanın en mutlu insanı yapan, en sıkıntılı dönemlerimde bana destek olan sevgili eşim Adnan YAY'a; asistanlığımın son zamanında hayatımıza girip bize apayrı bir renk katan, dünyanın en güzel duygusunu yaşamama vesile olan biricik oğlum İhsan Efe YAY'a ve beni büyütüp bu günlere gelmemi sağlayan sevgili annem Sahibe İLERİ ve babam Mustafa İLERİ'ye ve dertlerimi sıkıntılarımı rahatça paylaşabildiğim değerli kardeşim İbrahim İLERİ ve eşi Şule İLERİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba YAY

ÖZET

PREEKLAMPTİK GEBELERDE SERUM ADİPOMYOKİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş - Amaç: Preeklampsisi; etyolojisi hala daha kesinlik kazanmamış olan, ciddi maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen bir multi-sistemik gebelik patolojisidir. Genellikle 20. gebelik haftasından sonra görülmektedir. Özellikle preeklampsisi açısından risk taşıyan gebelerin takibinde hastalığın erken tanısı oldukça önemlidir. Bunun için değişik testler önerilmektedir. Fakat bu testlerdeki çelişkili sonuçlar nedeni ile preeklampsinin erken tanısında kullanılabilecek, yol gösterici olacak bir molekül bulunmamaktadır.

Biz de bu çalışmamızda preeklampitik gebelerde daha önceden çalışılmamış olan irisin, betatrofin ile düzeyleri ölçümü ile beraber çelişkili sonuçları bulunan serum leptin düzeylerinin araştırılmasını amaçladık.

Materyal – Metod: Kesitsel ve vaka kontrollü olarak dizayn edilen çalışmamız, 34 preeklampitik gebe ile 34 sağlıklı normotansif gönüllü gebe üzerinde yapılmıştır. Preeklampitik gebeler ve sağlıklı normotansif gebelerden serum örnekleri alındı. Alınan serum örneklerinden; irisin, betatrofin, leptin ölçümleri ile beraber; açlık kan şekeri, lipid profili hemogram, demir parametreleri, folik asit, vitamin B₁₂ değerlerine bakıldı.

Bulgular: Araştırmaya katılan sağlıklı normotansif gebeler ile preeklampitik gebelerin serum irisin, betatrofin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark saptanmadı. ($p>0.05$) Pearson korelasyonuna göre serum irisin ve leptin değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. ($r:0.873$, $p<0.001$)

Sonuç: Preeklampsisi gibi etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir hastalığın erken tanısı oldukça önemlidir. Bizim çalışmamızda preeklampitik hastalarda sağlıklı gebeler arasında serum adipomyokinleri düzeyleri arasında fark çıkmasa da bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsisi, etyoloji, irisin, betatrofin, leptin, adipomyokin

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM ADIPOMYOKINE LEVELS IN PREECLAMPSIA

Background – Aim: Preeclampsia etiology is still less certain. Preeclampsia is a multi-systemic pregnancy pathology that can result in severe maternal and fetal morbidity and mortality. It is usually seen after the twentieth of gestation. Early diagnosis of the disease, especially in the management of pregnant women at risk for preeclampsia is very important. Different tests are recommended for early diagnosis of preeclampsia. But the contradictory results in these tests can not be used as a guiding molecule for early diagnosis of preeclampsia.

In this work, we aimed to investigate that have not been previously studied the measurement levels of betatrophin and irisin and also have contradictory results of leptin levels in preeclamptic pregnancies.

Material- Method: We designed a cross sectional case-control study and enrolled 34 women diagnosed with preeclampsia and 34 healthy pregnant controls. Serum samples were obtained from women diagnosed with preeclampsia and healthy pregnant controls. In the serum samples irisin, betatrophin and leptin were studied. Nevertheless however gluucose, lipid profile, blood count, iron parameters, folic acid, vitamin B₁₂ were studied.

Results: There was no statistically significant difference between healthy normotensive pregnancies and in preeclamptic pregnancies participated in the study and serum irisin, betatrophine and leptin levels. ($p>0.005$) There was a significant positive correlation between serum irisin and leptin values. ($r:0.873$, $p<0.001$)

Conclusion: Early diagnosis of a disease, such as preeclampsia, which can cause serious morbidity and mortality, which is not fully understood etiology is very important. Although there is no difference in serum adipomyokines levels among healthy pregnancies in our study, there is a need for extensive studies to be conducted in this area.

Key Words: Preeclampsia, etiology, irisin, betatrophin, leptin, adipomyokine

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	IX
GRAFİKLER LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GEBELİK VE HİPERTANSİYON	3
2.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3
2.1.2. KRONİK HİPERTANSİYON.....	4
2.1.3. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ	4
2.1.4. PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİ.....	5
2.1.4.1. PREEKLAMPSİ İNSİDANS ve TANI:	5
2.1.4.2. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.1.4.3. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİ	7
2.1.4.4. PREEKLAMPSİNİN PLASENTASYON VE İMMÜNOLOJİK TEORİLERİ.....	8
2.1.4.5. PLASENTAL DEBRİS VE SİNSİTYOTROFOBlastLARIN DÖKÜLME TEORİLERİ	9
2.1.4.6. ENDOTELYAL HÜCRE AKTİVASYONU VE İNFLAMASYONU TEORİLERİ	10
2.1.4.7. GENLER VE GENETİK ETKİLENME TEORİLERİ.....	11

2.1.4.8. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.	12
2.1.4.9. PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLAR	15
2.1.4.10. ERKEN ve GEÇ PREEKLAMPSİ TANIMI.....	19
2.1.4.11. PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ	20
2.1.4.12. PREEKLAMPSİ YÖNETİMİ	21
2.1.4.13.GEBELİK HİPERTANSİYONU VE HAFİF PREEKLAMPSİDE YÖNETİM	21
2.1.4.14. AĞIR PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİDE YÖNETİM.....	22
2.1.4.15. EKLAMPSİDE YÖNETİM	26
2.2. ADİPOKİN VE MİYOKİNLER	28
2.2.1. İRİSİN	30
2.2.2. BETATROFİN	38
2.2.3. LEPTİN	44
2.2.3.1. LEPTİN TARİHÇESİ	44
2.2.3.2. LEPTİN YAPISI VE RESEPTÖRLERİ:.....	45
2.2.3.3 LEPTİN SEKRESYONU ve FİZYOLOJİK ETKİLERİ.	47
2.2.3.4. LEPTİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ	49
2.2.3.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİSİ	49
2.2.3.6. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ETKİSİ	51
2.2.3.7. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ.....	51
2.2.3.8. HEMATOPOİETİK VE İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ.....	51
2.2.3.9. KAS-İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	53
2.2.3.10. REPRODÜKTİF SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	53
2.2.3.11. LEPTİN ve GEBELİK	54
2.2.3.12. LEPTİN ve PREEKLAMPSİ	54
3. GEREÇ ve YÖNTEM	57
3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ, YERİ VE ZAMANI.....	57
3.2. ARAŞTIRMA FORMU	57
3.3. ARAŞTIRMA EVRENİ	57

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	58
3.5. VERİLERİN ANALİZİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	59
3.6. YÖNTEM	59
3.6.1. SERUM İRİSİN DÜZEYİNİN ELİSA YÖNTEMİ İLE TAYİNİ	59
3.6.2.SERUM BETATROFİN DÜZEYİNİN ELİSA YÖNTEMİ İLE TAYİNİ....	60
3.6.3. SERUM LEPTİN DÜZEYİNİN ELİSA YÖNTEMİ İLE TAYİNİ.....	60
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	76

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1: ESC 2013 Göre Ofis Kan Basıncı Değerlerinin Tanımları ve Sınıflaması (mmHg).....	3
Tablo-2: Preeklampsi Risk Faktörleri	7
Tablo-3: Preeklampsi Teori Grupları	8
Tablo-4: Preeklampsinin Maternal ve Fetal Komplikasyonları.....	15
Tablo-5: HELLP Sendromu Belirti ve Bulguları	16
Tablo-6: HELLP Sendromu Komplikasyonları	16
Tablo-7: Antihipertansif İlaç Tedavisi	23
Tablo-8: Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler	49
Tablo-9: Araştırma Grubunun Yaş Dağılımı	61
Tablo-10: Araştırma Grubunun Gebelik Yaşı (Hafta-Gün) Dağılımı	62
Tablo-11: Araştırma Grubunun Boy, Kilo, Vücut Kitle İndeksi Dağılımı	62
Tablo-12: Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi -1.....	64
Tablo-13: Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi -2	65
Tablo-14: Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi -3	65
Tablo-15: Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Serum İrisin, Betatrofin ve Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	66
Tablo-16: Serum İrisin, Betatrofin ve Leptin Düzeylerinin Antropometrik Verilerle Korelasyonu	69
Tablo-17: Serum İrisin, Betatrofin ve Leptin Düzeylerinin Karaciğer Fonksiyon Testleriyle Korelasyonu	70

GRAFİKLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Grafik-1: Yaş ve Artan HbA _{1c} Düzeyi ile Betatrofin Korelasyonu	41
Grafik-2: Araştırmaya Katılan Gebelerin Yaş Dağılımı	61
Grafik-3: Araştırma Grubunun Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Dağılımı...	63
Grafik-4: Gruplara Göre LDH Seviyesi Dağılımı	64
Grafik-5: Gruplara Göre RBC Seviyesi Dağılımı	66
Grafik-6: Gruplara Göre Serum İrisin Seviyesi Dağılımı	67
Grafik-7: Gruplara Göre Serum Betatrofin Seviyesi Dağılımı	67
Grafik-8: Gruplara Göre Serum Leptin Seviyesi Dağılımı	68
Grafik-9: Serum İrisin ve Leptin Seviyesi Korelasyon Grafiği	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1: Plasentanın Anormal Gelişimi (Borzychowski 2006 ve Redman 2009)...	8
Şekil-2: Normal ve Preeklampsideki Plamenta	10
Şekil-3: Preeklampsia Oluşum Mekanizması	12
Şekil-4: Erken Ve Geç Klinik Bulgu Veren Preeklampsia Olgularının Özellikleri	20
Şekil-5: Antihipertansif Tedavi Endikasyonları	23
Şekil-6: Myosit- Adiposit Bağlantısı	29
Şekil-7: Egzersiz Sonucu PGC-1- α Ekspresyonu ve İrisin Oluşumu.....	31
Şekil-8: İrisin Şematik Gösterimi.....	32
Şekil-9: Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengi Yağ Dokusuna Dönüşümü	33
Şekil-10: Sağlıklı ve Obez Bireylerde Dolaşımdaki İrisin Düzeyleri	34
Şekil-11: Betatrofin Sekresyonu	39
Şekil-12: İnsülin Direnci Artışı ve Betatrofin Sekresyonu.....	40
Şekil-13: Betatrofin Sekresyonu ve Beta Hücre Replikasyonu.....	43
Şekil-14: p38 MAP-Kinaz – İrisin - Betatrofin Yolağı.....	44
Şekil-15: Leptinin Kilo Üzerine Etkisi.....	45
Şekil-16: Leptinin Yapısı.....	46
Şekil-17: Leptinin Fizyolojik Etkileri.....	48
Şekil-18: Leptin Direnci ve Sonuçları.....	50
Şekil-19: Leptinin Aterogenez ve Anjiyogenez Üzerindeki Etkileri.....	52

KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AGRP	: Agouti Related Peptid
AMPK	: Activated Protein Kinase
ANGPTL-4	: Anjiyopoetin like 4 protein
ARDS	: Yetişkin Respiratuar Distres Sendromu
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
c GMP	: Siklik GMP
DİC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
FGF-21	: Fibroblast Growth Factor-21
FNDC 5	: Fibronektin tip III domain içeren 5
GnRH	: Gonadotropik Releasing Hormon
HbA_{1c}	: Hemoglobin A _{1c}
HBF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
HDL	: High Density Lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijen subgrupları
ICSI	: İntra stoplazmik sperm enjeksiyonu
IFN-α	: İnterferon alfa
IFN-β	: İnterferon beta
IGF-1	: İnsülin like growth factor-1
IL-2	: İnterlökin 2
JAK	: Janus Kinaz
L	: Litre
LDL	: Low Density Lipoprotein
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
mg	: Miligram
MgSO₄	: Magnezyum Sülfat
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre

NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
ng	: Nanogram
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksid
NRY	: Nöropeptid Y
p-38 MAPK	: p-38 mitojen aktive edilmiş protein kinaz
PI-3	: Fosfotidil İnozitol-3
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PGC-1α	: PPAR- γ ko-aktivatör 1- α
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POMC	: Proopiomelanocortin
PPAR-γ	: Proliferatör Peroxisom Activated Receptor-gama
PTH	: Paratiroid Hormon
sEng	: Soluble endoglin
sFlt-1	: Soluble fm like trosin kinaz-1
SGOT	: Serum glutamik oxaloasetik transaminaz
SGPT	: Serum glutamik pirüvik transaminaz
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription Factors
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- alfa
TRH	: Tiroid Releasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
UCP-1	: Uncoupling protein-1
VEGF	: Vasculer Endotelyal Growth Factor
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Preeklampsi; genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon, proteinüri ve/veya ödem birlikteliği ile seyreden, daha çok nulliparlarda sık görülen, etyolojisi hala daha kesinlik kazanmamış olan, ciddi maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen bir multi-sistemik gebelik patolojisidir. Görülme sıklığı %6-8 olarak bildirilmektedir. (1) Preeklampsi, çoğul gebeliklerde, hidrops fetalisde, gestasyonel trofoblastik hastalıklarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilmektedir. (2,3) Preeklampsi hafif ve ağır preeklampsi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ağır preeklampsi diyebilmek için gerekli olan kriterler ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından belirlenmiştir. (4) Preeklampsi tanı ve tedavi yönetimi uygun yapılmazsa ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Preeklampsinin meydana getirdiği fetal komplikasyonlar; fetal gelişme geriliği, prematüre doğum, fetal asfiksi, oligohidramnios, perinatal ölüm (plasenta dekolmanına bağlı); maternal komplikasyonlar; akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, intrakranial kanama, konvülsiyon, körlük, trombositopeni, karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü, HELLP Sendromu, DIC (Dissemine İntravasküler Koagülasyon) olarak sayılabilir. (5) Riskli grupta preeklampsi öngörüsünde kullanılabilen literatürde yaklaşık yüze yakın test önerilmektedir. Ancak elde edilen veri sonuçları ve testler arasındaki uyumsuzluk nedeni ile bu testlerin hiçbirisi klinik pratikte tarama testi olarak kullanılması için yeterli güvenilirlikte değildir. (6,7,8) Sonuç olarak bu kadar ciddi komplikasyonlara neden olabilen preeklampsi tanısında günümüzde maalesef erken tanı ve takibi sağlayabilecek bir tetkik bulunmamaktadır.

İrisin; iskelet kası ve beyaz-kahverengi yağlı dokuyu da içeren egzersiz metabolizmasını düzenleyen yeni keşfedilmiş bir çeşit adipomyokindir. Bostrom ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiş ki; yapılan egzersiz PPAR- γ ko-aktivatör 1- α (PGC-1 α) uyarmakta. Bu da kendi alt hedefi olan fibronektin tip III domain içeren 5 (FNDC 5) oluşumunu arttırmaktadır. Daha sonra FNDC 5'in C terminali ayrılmasıyla 112 aminoasitten oluşan bir peptid olan irisin ortaya çıkmaktadır. (9) Son zamanlarda irisin ile ilgili yapılan çalışmalarda; irisin düzeyinin tip II diyabetes mellitus olan olgularda diyabet olmayanlara göre oldukça düşük olduğu (10); morbid obez hastalarda serum irisin seviyesinin normal kilolulara göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. (11,12) Salgılanan irisin aynı zamanda, beyaz yağ dokusunda olan hücreleri uyarak p-38 mitojen aktive edilmiş protein kinaz aracılığıyla (p-38 MAPK) uncoupling protein-1

(UCP-1) ekspresyonunu uyarmaktadır. Artan UCP-1'de betatrofin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. (13)

Preeklampitik gebelerde serum irisin düzeyi ile ilgili literatürde sadece 10 hafif preeklampitik gebenin alındığı gebelikteki irisin seviyelerinin araştırıldığı ve preeklampsideki değişikliğin bakıldığı bir çalışma bulunmaktadır. Sadece 10 hafif preeklampitik gebenin alındığı bu çalışmada; serum irisin seviyesi normal gebelerde preeklampitik gebelere göre daha yüksek bulunmuştur. (14) Ancak bu çalışmada sadece 10 hafif preeklampitik gebe değerlendirmeye alınmış ağır preeklampsisi olan olgularda serum irisin düzeyi ile ilgili bir araştırma yapılmamıştır.

Leptin sitokinlere benzeyen ve yapısında ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Başlıca deri altı, adipoz dokuda kahverengi yağ hücrelerinde üretilse de bir miktar gastrik epitel, meme bezleri, hipofiz, iskelet kası, plasenta ve diğer dokularda da üretildiği gösterilmiştir. (15) Literatürde preeklampside serum leptin düzeyi ile ilgili farklı görüş belirten çalışmalar bulunsa da çalışmaların birçoğunda preeklampside serum leptin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Hatta bu çalışmalarda serum leptin düzeyinin yükselmesinin preeklampsisi klinik belirtilerinin başlamasından çok daha önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. (16,17,18,19)

Son derece ciddi fetal ve maternal komplikasyonlara yol açabilen preeklampsinin etyopatogenezi hala net olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogeneizde; immatür-yetersiz plasantasyon, anormal trofoblastik invazyon, endotelial inflamasyon ve hasar, hiperinsülinemi gibi birçok mekanizma ileri sürülmektedir. (20,21)

Biz de bu çalışmamızda şu ana kadar literatürde hiç çalışılmamış olan; hafif ve şiddetli preeklampsisi olan gebelerde serum irisin ve betatrofin düzeyleri ölçümü ile beraber; literatürde farklı bilgiler bulunan serum leptin düzeylerini ölçerek hastalık etyopatogenezindeki rolünü tartışmak ve preeklampsisi erken tanısı ve takibinde rol gösterecek bir belirteç olup olmadığını sağlıklı gebelerle karşılaştırarak tartışmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Hipertansiyon; sistolik kan basıncının ≥ 140 mmhg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmhg olması olarak tanımlanmaktadır.

Tablo-1: ESC 2013 Göre Ofis Kan Basıncı Değerlerinin Tanımları ve Sınıflaması (mmHg)

<u>Kategori</u>	<u>Sistolik</u>	<u>ve/veya</u>	<u>Diastolik</u>
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre II Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre III Hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	110
İzole Sistolik Hipertansiyon	>140	ve	<90

Hastanın kan basıncı ölçümü en ideal şartlarda yapılması için; hasta 10 dakika veya daha fazla dinlendikten sonra oturur pozisyonda yapılmalıdır. Ölçümden en az yarım saat öncesine kadar da sigara ve kahve içilmemiş olmamalıdır. (22)

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, tüm gebeliklerin yaklaşık %12-15'inde görülebilen ve oldukça ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara, morbidite ve mortaliteye yol açabilen; erken tanı ve tedavi yönetimi gerektiren bir hastalık grubudur. (23,24)

Gebelikte %12-15 oranında görülebilen hipertansif hastalıkları ile ilgili kavram karmaşasını ortadan kaldırmak için Uluslararası Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu tarafından gebelikte görülen hipertansif hastalıkları 2000 yılında dört sınıfa ayırmıştır. (25)

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde superempoze preeklampsi
4. Preeklampsi, eklampsi

2.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar içinde en sık görülen grup gestasyonel hipertansiyondur. Gebelik öncesi ve gebeliğin yirminci haftasından önce kan basıncı ölçümünün normal olduğu bilinen gebelerde; en az altı saatlik ara ile yapılan kan basıncı ölçümünde; sistolik kan basıncının ≥ 140 mmhg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmhg olması ve beraberinde proteinürinin olmadığı duruma gestasyonel hipertansiyon denilir. (26)

BM Sibai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm doğumların %5-10'unda; sağlıklı nullipar doğumların %6-17 sinde; sağlıklı mutipar doğumların da %2-4'ünde görüldüğü bildirilmiştir. (27) Gestasyonel hipertansiyonda kan basıncı en geç post partum 12. Hafta sonunda normale döner. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı doğrulamasını yapmak için hastaları post partum 12. Hafta sonuna kadar izlemek gerekir. Yine Barton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta otuzuncu gebelik haftasından daha önce gestasyonel hipertansiyon tanısı alan hastaların yarısında daha sonradan preeklampsisi geliştiği gösterilmiştir. (26) Gestasyonel Hipertansiyonu olan hastalarda baş ağrısı, epigastrik hassasiyet ve trombositopeni gibi belirti ve bulgular görülebilir. Bu belirti ve bulguların bulunduğu hastalarda preeklampsisi gelişme riski daha yüksektir. (27)

2.1.2. KRONİK HİPERTANSİYON:

Gebelikten önce de kan basıncı $\geq 140/90$ mmhg olan olgulara; gestasyonel trofoblastik hastalık olmadan yirminci gebelik haftasından önce kan basıncı 140/90 mmhg veya üzerinde olduğu durumlarda; yada yirminci gebelik haftasından sonra ilk kez tanı almış hastalarda post- partum dönemde 12. Hafta da da kan basıncının yüksek olarak devam ettiği hasta grubu kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Kronik hipertansiyon özellikle ileri yaşlarda olan, ek komorbid hastalığı olan (Diyabetes Mellitus, Böbrek Yetersizliği, Sistemik Lupus Eritematosus...), multigravida, obez olan hastalarda daha sıktır. (28) Gebelikte kronik hipertansiyonu olan hastalarda prematür doğum riski, intrauterin gelişme geriliği, plasental yapışma anomalileri ve kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsisi riski daha fazladır.(29)

2.1.3.KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ:

Yukarıda da belirtildiği gibi kronik hipertansiyon zemininde preeklampsisi gelişme riski %10-25 arasında değişmektedir. (30) Kronik hipertansiyon zemininde superempoze preeklampsisi; gebelik öncesi ve gebeliğin yirminci haftasından önce hipertansiyonu olup proteinürisi olmayan bir gebede; yirminci gebelik haftasından sonra proteinüri eklenmesi ile ortaya çıkan klinik duruma denilir. Bunun yanı sıra yirminci gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan gebe kadında yirminci gebelik haftasından sonra kan basıncında ani artış (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmhg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmhg) olması ve epigastrik hassasiyet, baş ağrısı, görme bozukluğu gibi belirtiler ve/veya trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları eşlik ederse kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsisi akla gelmelidir. (31) Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsisi gelişen hastalarda fetal gelişme geriliği

insidansı daha fazla olduğu gösterilmiştir. (28) Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi saf preeklampsiye göre daha erken haftalarda da gelişebilir. Maternal ve fetal morbidite ve mortalite açısından daha kötü prognoza sahiptir.

2.1.4. PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİ:

Preeklampsi genellikle başlangıç zamanı yirminci gebelik haftasında olan; 24 saatlik idrarda bakılan kantitatif proteinüri ≥ 300 mg/gün olan {veya bunun yerine en az 4-6 saat arayla rastgele bakılan en az iki idrar örneğinde protein konsantrasyonu ≥ 300 mg (dipstikle en az +1 olmalı)} uygun manşon kullanılarak bakılan; en az 4-6 saatlik iki ölçümde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg; ve bu anormalliklerin hepsi doğum sonrasında 6 haftadan önce sonlanırsa preeklampsi tanısı koyulur.(32) American College of Obstetricians and Gynecologists 2013 yılında tanı için gerekli kriterler arasından proteinüriyi çıkartmıştır. (33) Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlarda preeklampsi hastalarda yirminci gebelik haftasından da önce ortaya çıkabilir. (2,34)

2.1.4.1. PREEKLAMPSİ İNSİDANS ve TANI:

Ülkelerin sağlıkta gelişmişlik derecelerini gösteren kriterlerin en önemlilerinden biri olan anne ölümleri nedenlerine bakıldığında bunun %10-15 oranında preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (35) Yapılan sistematik derlemede gebeliklerin %4,6'sında preeklampsi görüldüğü bildirilmiştir. (36) Yine Amerika'da 1980-2010 yılları arasında yapılan kohort analizde; preeklampsi prevalansı %3,4; ilk gebeliği olan hastalarda bu oranın %1,5-2 daha fazla olduğu saptanmıştır. (37) Avrupa'da nulliparlar arasında yapılan değerlendirmede preeklampsi insidansı %2-7 arasında değiştiği gösterilmiştir. (27)

Preeklampsi tanı kriterleri ile ilgili arada küçük farklar da olsa genel olarak tanı kriterleri benzerdir. “American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013” rehberine göre belirlenmiş preeklampsi kriterleri şu şekildedir. (38)

Preeklampsi kriterleri;

- De novo ölçülen kan basıncı $> 140/90$ mmHg (gebeliğin 20 haftasından sonra)

VE

- Proteinüri > 300 mg/1/24 sa ve/veya spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 ve/veya protein dipstikte $\geq +1$ (en az 2 defa en az 4 saat arayla ölçüldüğünde)

VEYA

- Trombositopeni (Platelet $< 100.000/\mu l$)

- Renal yetmezlik (Kreatinin >1.1 mg/dl)
- Karaciğer katılımı (Serum transminaz değerlerinin referans limitin üst sınırının iki katını geçmesi)
- Serebral semptomlar (Baş ağrısı, görme bozuklukları, konvülsiyon)
- Pulmoner ödem olarak sıralanabilir.

Bunun dışında; American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013" rehberine göre ciddi preeklampsii diyebilmek için aşağıdaki kriterlerden birisi yeterlidir.

- En az dört-altı saat arayla ölçülen kan basıncı sistolik değerinin; ≥ 160 mmhg, diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmhg olması;
- Ciddi trombositopeni olması (Platelet $<100.000/\mu\text{l}$)
- Karaciğer katılımı (Serum transminaz değerlerinin referans limitin üst sınırının iki katını geçmesi); ciddi kalıcı sağ üst kadranda ağrısı veya tıbbi tedaviye yanıt vermeyen epigastrik hassasiyet hissi,
- Serebral semptomlar (Baş ağrısı, görme bozuklukları, konvülsiyon)
- Renal yetmezlik (Kreatinin >1.1 mg/dl)
- Pulmoner ödem şeklindedir.

Daha önceden şiddetli preeklampsii kriterleri arasında bulunan oligüri (<400 ml/24 saat) American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından 2013 yılında kriterler arasından çıkartılmıştır.

Bazı gebelerde; preeklampsinin temelini oluşturan hipertansiyon veya proteinüri; yada her ikisi olmadan da diğer bütün özellikleri barındırabilen atipik preeklampsii vakaları görülebilir. 20. gebelik haftasından önce gelişen şiddetli preeklampsinin karakteristik bulgularını içeren yada içermeyen; hipertansiyon veya proteinüri gelişmesi; veya gecikmeli postpartum başlangıç ve hastalığın alevlenmesi (postpartum 2 günden sonra) şeklinde ortaya çıkan tablo atipik preeklampsii olarak adlandırılır. (39,40)

2.1.4.2. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ:

Preeklampside hastalığın sık görülmesine neden olan ve altta yatan fizyopatoloji ile ilişkilendirilmiş bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; normalde preeklampsii daha çok genç nullipar gebelerde gözlenirken, ileri yaş gebelerde hipertansiyon zemini varsa daha sık görülmektedir. Sibai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nullipar gebelerde preeklampsii insidansı %3-10 arasında bulunmuştur. (41) Günümüzün önemli sağlık problemlerinden biri olan ve prevelansı her geçen gün artan obezite ve vücut kitle indeksi

artışı ile beraber riskin belirgin olarak arttığı da yapılmış çalışmalarda ortaya konmuştur. (42,43) Ayrıca pregestasyonel diyabetes mellitus, çoğul gebelik, önceki gebeliklerde geçirilmiş preeklampsisi öyküsü, kronik hipertansiyon, trombofili oluşturan hastalıklarda ve önceki gebeliklerinde intrauterin büyüme geriliği, fetal ölüm, ablasio plasenta hikayesi olanlarda preeklampsisi insidansı ve şiddeti ve belirgin olarak artmaktadır. (44,45,46,47) Aşağıdaki tabloda bu risk faktörleri görülmektedir.

Tablo-2: Preeklampsisi Risk Faktörleri

İlk Gebelik
Önceki Gebeliklerde Preeklampsisi Öyküsü
Kronik Hipertansiyon ve/veya Kronik Böbrek Yetmezliği
Trombofili Öyküsü
İn Vitro Fertilizasyon
Çoğul Gebelik
Preeklampsisi Aile Hikayesi
Tip I Diyabetes Mellitus veya Tip II Diyabetes Mellitus
Obezite
Sistemik Lupus Eritematozus
İleri Anne Yaşı (40 yaş üzeri)

2.1.4.3. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİ:

Preeklampsinin patofizyolojisine bakıldığında hem maternal hem de fetal plasental faktörleri barındırdığı görülmektedir. Hastalığın patofizyolojik mekanizmaları üzerine yirminci yüzyıl başlarından beri değişik teoriler üretilse de hala tam olarak kesinlik kazanmış olan tümüyle açıklayabilen bir teori ortaya konamamıştır. Örneğin yirminci yüzyıl başlarında J. Whitridge Williams hastalığın kanda dolaşan zehirli bir maddeye bağlı ortaya çıktığını, bu zehirli maddenin çeşitli organların damarlarına giderek oralarda tromboza yol açtığını ve bunun sonucunda da dejeneratif nekroz nedeni ile ortaya çıkan tablo olduğunu ileri sürmüştür. (48) Hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce erken gebelik haftalarında; myometrium ve desidua tabakadaki spiral arterlerde anormal trofoblast invazyonu olduğu bilinmektedir. (49,50)

Preeklampsinin patofizyolojisi ile ilgili her ne kadar aydınlatılamamış olsa da ortaya konan teorileri genel olarak dört grup altında toplanabilir.

Tablo-3: Preeklampsia Teori Grupları

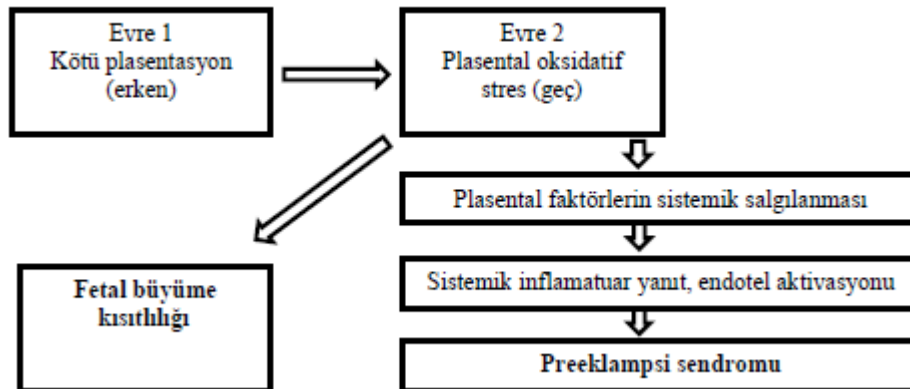
1-)	Preeklampsinin plasantasyon ve immünolojik teorileri
2-)	Plasental debris ve sinsityotrofoblastların dökülme teorileri
3-)	Endotelial hücre aktivasyonu ve inflamasyonu teorileri
4-)	Genler ve genetik etkilenebilirlik teorileri

2.1.4.4. PREEKLAMPSİNİN PLASENTASYON VE İMMÜNOLOJİK TEORİLERİ:

Preeklampsinin patofizyolojik mekanizmaları ile ilgili bu zamana kadar yapılan çalışmalar sonucunda; plasantasyon sonucunda artan sitokinlerin inflamasyonu arttırdığı ve böylelikle preeklampsiye zemin oluşturduğu belirtilmektedir. Bu sitokinlerin fetal genlere sitokin cevabının ise maternal genlere göre farklılık gösterdiği ifade edilmektedir. (51)

Preeklampsia gelişimi için aslında fetusun gerekli olmadığı sadece oluşan plasenta varlığında bile hastalarda preeklampsia gelişebildiği gösterilmiştir.(52) Bu durumu gösteren bir diğer kanıt ise plasentanın doğurtulmasından sonra her zaman kür olmasıdır.

Uteroplasental kan akımındaki bozulma sonucunda; spiral arter yapılanması ve trofoblast invazyonunda ortaya çıkan patolojik süreçler klinikte karşımıza iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi gebeliğin hipertansif bozukluğu fetusa bakan yönünde ise intrauterin gelişme geriliği olmasıdır. Bu iki farklı klinik tabloya yol açan nedenin; bozulmuş plasantasyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan bozulmuş plasental iskemiye neden olduğu düşünülen plasenta kaynaklı sistemik endotelial disfonksiyon oluşturan sitokinler olduğu gösterilmiştir. (53)



Şekil-1: Plasentanın Anormal Gelişimi (Borzychowski 2006 ve Redman 2009)

Preeklampsia patogenezi için yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; sperm maruziyeti mukozal alloimmünizasyona neden olmaktadır. Bu durum sınırlı sperm maruziyeti

olan gençlerde neden preeklampsinin daha sık görüldüğüne ışık tutmaktadır. (54) Cedergren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; azospermisi olup cerrahi olarak sperm alınarak intra stoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan hastalarda, mastürbasyonla sperm toplanıp klasik intra stoplazmik sperm enjeksiyonu yapılan hastalara göre preeklampsi riski 3 kat daha fazla olarak görülmüştür. Burdan hareket edilerek de tekrarlayan antijen maruziyetinin çevresel sitokinlerin de etkisiyle mukozal tolerans için gerekli olduğu düşünülmüştür. (55,56)

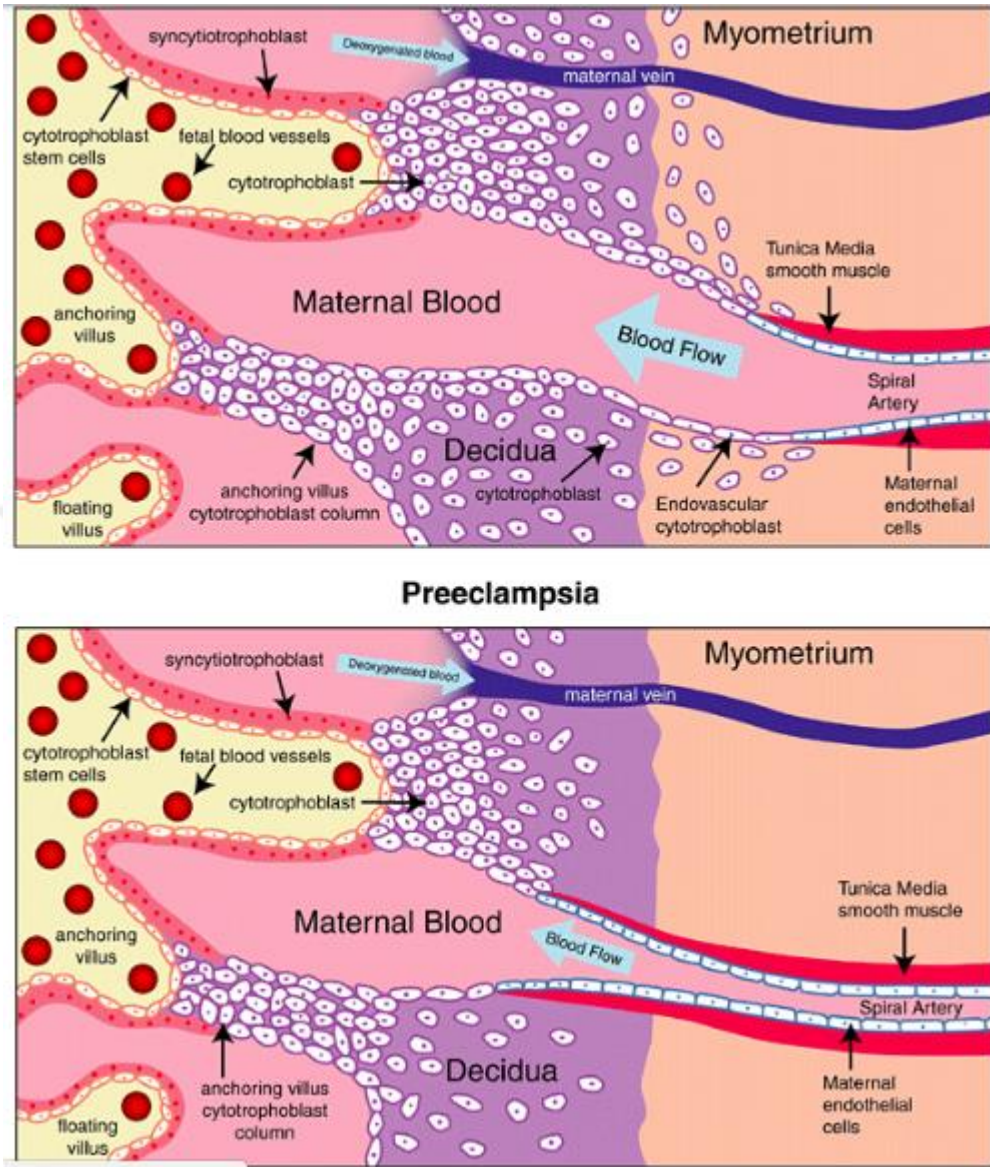
Preeklampsi patogenezinde immün maladaptasyon teorisinin bütünüyle karşılayamayacağını belirten çalışmalarda T lenfositlerin uniform olduğu ve preeklampside bu hücreler arasında karşılıklı etkileşim bulunmadığı belirtilmiştir. Desidua tabakasında bulunan lenfoid hücrelerin çoğunluğunu Natural Killer (NK) hücrelerin oluşturduğu gösterildikten sonra bu görüş daha da kuvvet kazanmıştır. NK hücrelerin sitokin salgılama ve öldürme fonksiyonları yine sitokinler tarafından sağlanmaktadır. Bu sitokinler arasında İnterferon alfa (IFN- α), interferon beta (IFN- β), interlökin 2 (IL-2), interlökin 12 ve interlökin 15 yer almaktadır. NK hücrelerin bu sitokinler yolu ile bazı insan lökosit antijen subgrupları (HLA) ile etkileşerek preeklampsi patofizyolojisinde rol aldığı savunulmaktadır. (57)

2.1.4.5.PLASENTAL DEBRİS VE SİNSİTYOTROFOBLASTLARIN DÖKÜLME TEORİLERİ

Sinsityotrofoblastların dökülmesi rejenerasyon için fizyolojik bir süreç olup, bütün gebelerde görülmekle beraber preeklampside artmış olarak belirtilmektedir. Sinsityal düzeydeki dökülme apoptozis mekanizması ile kontrol altında tutulduğu için burdan hareketle pek çok araştırmacı apoptozis ile preeklampsi arasında ilişki olduğunu ifade etmektedir. (58)

Apoptozisi arttıran tetikleyen mekanizmalar hala daha tartışma konusu olmakla beraber; iskemi ve reperfüzyon atakları, buna bağlı oluşan oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri ana tetikleyici mekanizma olarak düşünülmektedir. Plasental iskemi ve infarktın diğer nedenleri arasında akut ateros ve spiral arter trombozu sayılabilir. Özellikle birinci trimesterde plasental debris ve burada oluşan rölatif hipoksi önemli olabilir çünkü yapılan bir çalışmada; gebeliğin 7-13 haftaları arasında artmış inhibin A ve normal leptin düzeyinin preeklampsi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. (59,60)

Plasental debris proliferasyonunun inflamatuvar cevaba ikincil veya spesifik immün hatırlama yolu ile olduğu düşünülmektedir. İmmün yolaktaki önemli sitokinlerden olan, monosit ve makrofajlardan kaynaklanan IL-12; preeklampside T Helper 1 fonksiyonları için önemli olmakla beraber; IL-12'nin TNF salgısını arttırıcı etkisi ile beraber preeklampitik olan hastalarda ani kötüleşmeyi arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır. (61)



Şekil-2: Normal ve Preeklampsideki Plasenta

2.1.4.6. ENDOTELYAL HÜCRE AKTİVASYONU VE İNFLAMASYONU TEORİLERİ

Preeklampsinin özelliklerine bakıldığında endotelyal hücrelerin patofizyolojide önemli roller aldığı ortaya konmuştur. Endotelyal hücre geçirgenliğinde artış, trombosit agregasyonunu içeren endotelyal hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu belli başlı komponentlerdendir. (62)

Endotelyal hücre disfonksiyonu sonucunda; normalde endotelden salınan nitrik oksit (NO), Prostoglandin E₂ ve Prostoglandin I₂ gibi bazı vazodilatatör mediatörlerin salınması

bozulabilir. Bu mediatörlerin salınmasının bozulması sonucunda; örneğin Tromboksan A₂ Prostaglandin I₂ oranının artışının uteroplasental kan akımının azalmasına neden olması , spiral arterlerde tromboz ve infarktlara neden olması gibi sonuçlar doğurduğu ortaya konmuştur. (63) Yine yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki; gebeliğin 23 ile 25. Haftalarında olan asimetrik dimetil arjinin artışının daha sonra preeklampsi gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu da endotelden salınan mediatörlerden olan NO ve siklik GMP (c GMP) nin önemini ortaya koymaktadır. (64)

Preeklampsi patofizyolojisi değerlendirildiğinde trombofili preeklampsiye katkıda bulunan faktörlerden biri olduğu kesinlikle yadsınamaz bir gerçektir. Çift vuruş hipotezine trombofili preeklampsiyi açığa çıkarıyor (Birinci Vuruş), veya ortaya çıkmış hastalığı sürdürüyor (İkinci Vuruş) olabilir.

Her ne kadar fetal trombofilinin plasental vaskülopati yaptığına dair iddia edilen savlar olsa da bu konuda daha detaylı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. (65)

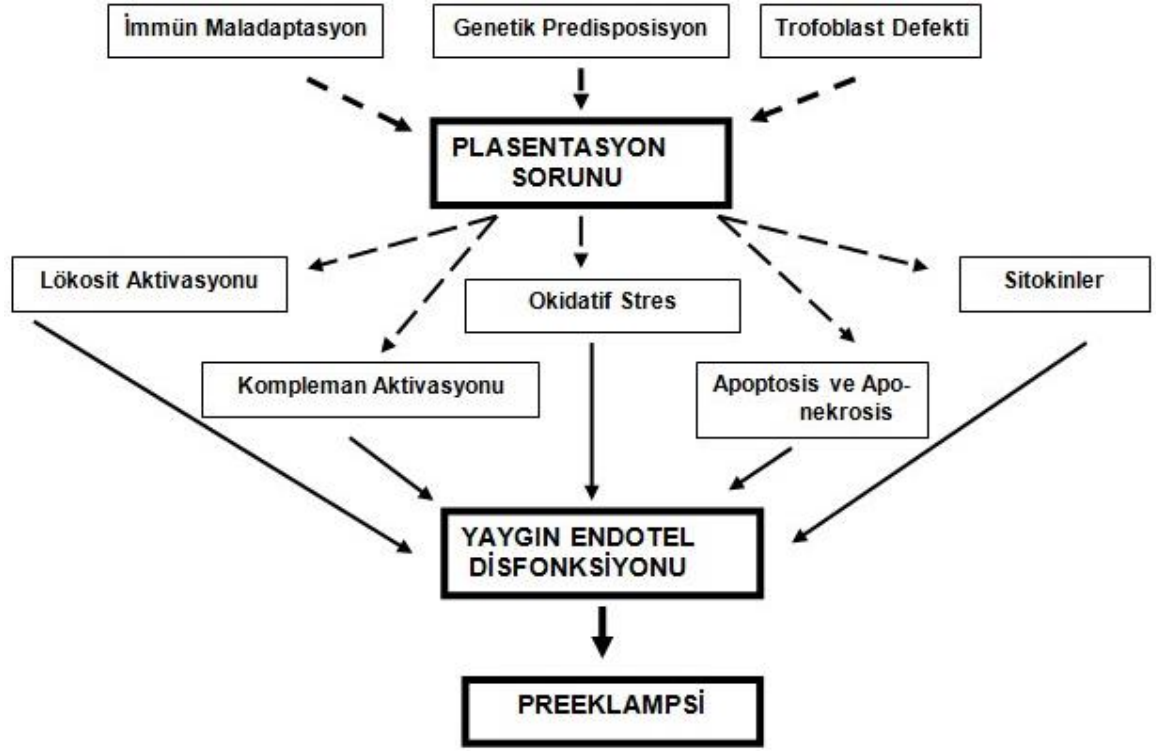
2.1.4.7. GENLER VE GENETİK ETKİLENME TEORİLERİ

Genetik teoriyi öne sürenlere göre; fetal genler; gelen besinleri ve maternal kan basıncını artırıcı; maternal genler ise uygun şartları sağlamaya yetecek şekilde besinleri sınırlandırıcı ve kan basıncını azaltıcı etkisine göre seçilirler. Uteroplasental kan akımı yetersiz olduğu zaman, endotelial disfonksiyon plasental olmayan kan akımını artırarak fetüsü koruyan bir değişim geçirir. (66)

Yapılan bir diğer çalışmada preeklampsi olan hastaların %31'inin, gestasyonel hipertansiyon olan hastaların %20'sinin herediter olduğu ileri sürülmüştür. (67) Yalnız şimdiye kadar preeklampsi için tek başına etkili olabilen bir gen ortaya konamamıştır. Eğer gerçekten böyle bir gen varsa da reproduktif olarak büyük bir avantaj sağlamadıkça hatalı genin evrimsel olarak yok edileceği varsayılmaktadır. Bugün için bir çok genin anneye ait inflamatuvar cevabı oluşturarak hematopoetik sistemi etkilediği savunulmaktadır. Genetik çalışmalarda saptanan son üç preeklampitik lokus, 2p12, 2p25 ve 9p13 olarak bildirilmiştir. (68)

Preeklampsi patogenezinde bir çok gen bulunmasına rağmen bu lokuslardaki sekresyonlar bazı popülasyonlarda preeklampsinin küçük bir bölümünü açıklamada kullanılabileceği düşünülmektedir. Epigenetik özellikler preeklampsi çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Örneğin Oudejans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10q.22.1 lokusun şüpheli olduğunu ileri sürmüşlerdir. (69) Yapılan haplotip analizleri ile bu genlerin ailesel geçişinin farklılık gösterdiği savunulmaktadır. Etkilenen hastalarda geçişin anneye ait genlerle olduğu, babaya ait genlerin bu geçişte rol oynamadığı düşünülmektedir.

Genel olarak preeklampsi oluşum mekanizmalarını aşağıdaki tablodaki gibi özetleyebiliriz.



Şekil-3: Preeklampsi Oluşum Mekanizması

2.1.4.8. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Bu kadar kompleks patofizyolojik mekanizmalara sahip ve önemli fetal ve maternal komplikasyonlara neden olan preeklampsinin öngörüsünde ve erken tanısında neler kullanılabileceği ile ilgili de çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Günümüzde preeklampsi öngörüsünde kullanılan molekül ve yöntemleri şu şekilde sıralayabiliriz.

- 1- Kan Basıncı Ölçümü: Preeklampsi tanısında kullanılan başlıca parametrelerden olan kan basıncı ölçümü; daha önceden de ifade edildiği gibi ölçülen manşon tipi ve uygunluğu, ölçen kişi, ölçüm yapılan kişi anksiyetesi, dinlenme süresi, pozisyon, sigara içimi gibi birçok faktörden etkilense de; 9-20. Gebelik haftaları arasında 983 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmhg ve üzeri olan gebeler ele alındığında spesifite %95 ve pozitif prediktif değer % 39 olarak saptanmıştır. Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır. (70)
- 2- Anjiyotensin İnfüzyon Testi: Her ne kadar günlük pratik hayatta kullanılmayan testlerden birisi olsa da; bu testte hastaya diastolik kan basıncında 20 mmhg artış oluşuncaya kadar anjiyotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk dan daha az

infüzyona ihtiyaç duyan hastalar preeklampsisi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri olduğu belirtilmiştir. (48)

- 3- Serum Ürik Asit Tayini: Preeklampitik hastalarda olan renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağlı maternal kanda serum ürik asit seviyesi artar. Serum ürik asit yüksekliği preeklampsisi şiddeti ile koreledir fakat perinatal sonuçlarla ilişkili değildir. Serum ürik asit yüksekliği fetal ve maternal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir belirteç değildir. (71,72)
- 4- Roll-Over Testi: 28-32 haftalarında olan gebelerin sol yanına yatırılarak daha sonra sırt üstü yatar pozisyona getirildiklerinde diastolik kan basınçları ölçülmüş, 20 mmhg ve üzeri artış olan hastalar pozitif olarak kabul edilmiş. Pozitif olarak sınıflandırılan hastaların çoğunda ilerleyen dönemlerde gebeliğe bağlı hipertansiyon ortaya çıktığı saptanmış. Sensitivite %0-90, spesifite %24-91, preeklampsisi gelişen kadınlarda pozitif prediktif değeri %33 olan günümüzde pek kullanılmayan bir testtir. (48)
- 5- Serum Fibronektin Düzeyi: Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile düzeyi artan bir maddedir. Preeklampsisi patogenezinde de endotel hasarına bağlı olarak düzeyi arttığı düşünülmektedir. Plazma fibronektin düzeyi özellikle fetal büyüme geriliği ve organ tutulumu olan olgularda belirgin yükseldiği gösterilmiştir. (73)
- 6- İdrar Kalsiyum Ölçümü: Preeklampsisi ile hipokalsiüri birlikteliği saptanmış ve bunda da diyetle kalsiyum alım yetersizliği suçlanmış olsa da bu konuda geniş kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (74)
- 7- Plazma Antitrombin III Düzeyi: Karaciğerde sentezlenen serin proteaz inhibitör ailesine ait bir moleküldür. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojene etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12 yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Preeklampitik gebelerde serum anti trombin III düzeyi belirgin olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir. Bu düşüş hastalığın belirlenmesinde geç bir bulgu olduğu için preeklampsisi ön görüşünde kullanılmaya uygun bir molekül değildir. (48)
- 8- Üriner Kallikrein Atılımı: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir polipeptiddir. Her ne kadar çelişkili sonuçlar olsa da kallikreinin azalmış atılımının preeklampsisi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.
- 9- Atrial Natriüretik Peptid (ANP) Düzeyi: Atrial natriüretik atriyumların myokardiyal hücrelerinden salınarak, tuz ve su atılımını artırarak renin aldosteron

sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstriksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde ANP artışını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (75)

10- İmmünolojik Faktörler: Preeklampitik kadınlarda allograftın reddini önlemeye yönelik olan birçok sitokin ve mediatörlerin arttığı gösterilmiştir. Örneğin preeklampitik hastalarda; TNF- α , İnterlökin 1 ve İnterlökin 10 gibi sitokinlerin yükseldiği, bu yüksekliği endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu ve fetal hipoksiye yol açtığı gösterilmiştir. (76)

11- Oksidatif Stres Markerlarının Aktivitesi ve Düzeyi: Gebelik süresince fizyolojik olarak plasental mitokondrial aktivite artarak, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışı izlenmektedir. Preeklampsi olan hastalarda bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artış bulunmaktadır. (77)

12- Homosistein Düzeyi: Preeklampitik kadınlarda plazma homosistein düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir fakat henüz preeklampsi tanısında taram testi olarak kullanılmamaktadır. (78,79,80)

13- Plasental Peptidler: Placenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. İnhibin A ve Aktivin A plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir. Bu moleküllerin preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan hastalarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmasına karşın sadece fetal büyüme geriliği olan olgularda yüksek saptanmıştır. (81,82,83,84,85,86)

14- Serum Leptin Düzeyi: Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Ayrıca plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi körele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklampitik gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklampitik gebelere göre düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ama yapılan çalışmalarda leptin düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir. (87,88)

15- Doppler Ultrasonografi: Noninvaziv tekrarlanabilir bir yöntem olan doppler ultrasonografi gebelik sırasında uteroplacental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişimlerin saptanmasında oldukça kullanılmaktadır. Böylelikle yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplacental kan akımındaki azalma saptanabilmektedir. Uterin arter doppler inceleme, preeklampsi, fetal gelişme geriliği ve placenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını belirlemede önemli bir kullanım alanına sahiptir. (89,90)

16- Antianjiyogenik ve Proanjiyogenik Proteinler: Soluble fñ like trosin kinaz-1 (sFlt-1) soluble endoglin (sEng) gibi antianjiyogenik proteinler ve plasenta growth faktör, vasküler endotelyal growth faktör gibi anjiyogenik proteinlerin serum değışimleri potansiyel biyomarker olarak preeklampside kullanılabileceği ifade edilmiştir. (91) Ayrıca birçok çalışmada gösterilmiştir ki sflt-1 erken preeklampsisi tanısında potansiyel biyomarker olarak kullanılabilir.(91,92)

Bütün bu prediktif yöntemlerin teorik kullanılabileceği ifade edilmesine rağmen bu yöntemlerin kombinasyonu da kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin; ikinci trimesterde doppler ultrasonografi ile plasental büyüme faktörü (PIGF) / soluble endoglin (sEng) gibi anjiyogenik faktörler ve sFlt-1 kombinasyonu preeklampsiyi tahmin için kullanılmaya başlanmıştır. (93)

2.1.4.9. PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLAR:

Preeklampsii önceden tahmin edilmesi gereken, önemli komplikasyonlara ve ciddi fetal ve maternal mortalite ve morbiditeye neden olabilen multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsiden öncelikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve genitoüriner sistem olmak üzere tüm sistemler etkilenir. Preeklampitik gebelerde perinatal mortalite %5-14 arasında olurken, eklampitik gebelerde bu oran %13-37,9 arasında değışmektedir. (94)

Tablo-4: Preeklampsinin Maternal ve Fetal Komplikasyonları

HELLP Sendromu	DİC (Dissemine İntravasküler Koagölasyon)
Eklampsii, Eklampitik Konvülsiyon	Fetal İntrauterin Gelişme Geriliği
İntrakranial Hemoraji	Oligohidramnios
Kortikal Körlük	Fetal Asfiksi
Retina Dekolmanı	Perinatal Ölüm
Kalp Yetmezliği	Plasenta Dekolmanı
Akciğer Ödemi	Prematürite (Prematüriteye sekonder Respiratuvar Distres Sendromu, Bronkopulmoner Displazi, İntraventriküler Hemoraji,Nekrotizan Enterokolit)
Akut Böbrek Yetmezliği	
Karaciğer Hematomu/Rüptürü	
Maternal Exitus	

MATERNAL KOMPLİKASYONLAR:

HELLP SENDROMU: HELLP Sendromu hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni ile karakterize tüm preeklampitik gebelerin %2-12'sinde, ağır preeklampitik ve eklampitik gebelerin %20'sinde görülebilen bir tablodur. (95) Ayırıcı tanısında mutlaka, gebeliğin akut yağlı karaciğerii, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve viral hepatitler düşünölmelidir. HELLP Sendromu'nda mikrovasküler endotel hasarına sekonder gelişen intravasküler trombosit aktivasyonu ve hemoliz tabloya hakimdir. Periferik

yaymada şistosit, fragmente eritrosit gibi anormal hücrelerin görülmesi, hiperbilirubinemi (serum bilirubin >1,2 mg/dl), serum aminotransferaz düzeylerinde yükselme (>70 U/L), trombosit sayısının <100.000/ml³ görülebilmektedir. Bazı vakalarda LDH yüksekliği de eşlik edebilmektedir. (96) Aşağıdaki tabloda HELLP Sendromu belirti ve bulguları görülme sıklığı belirtilmiştir.

Tablo-5: HELLP Sendromu Belirti ve Bulguları

BULGU	SIKLIK %
Hipertansiyon	85
Proteinüri	87
Sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı	40-90
Bulantı,kusma	29-84
Baş ağrısı	33-60
Görme bozuklukları	10-20
Mukozal kanama	10
Sarılık	5

HELLP Sendromu olgularının çoğu 27-36. Gebelik haftalarında olmakla beraber postpartum ilk hafta içinde de ortaya çıkabilmektedir. En ciddi ve mortalitesi yüksek olan komplikasyonlardan biri de karaciğer subkapsüler hematoma ve/veya rüptürüdür. Şiddetli omuz ağrısı, asit gelişimi, plevral effüzyon ve şok gibi durumlarda mutlaka akla gelmelidir. HELLP Sendromu gelişen hastaların hemen hemen hepsinde kompanse bir DİC tablosundan bahsedilmektedir. (Azalmış Antitrobin-III, Azalmış Protein C, Normal Pıhtılaşma) (97) Aşağıdaki tablo da HELLP Sendromu'nun yol açtığı komplikasyonlar ve sıklığı görülmektedir.

Tablo-6: HELLP Sendromu Komplikasyonları

KOMPLİKASYON	SIKLIK %
Maternal Ölüm	1
Erişkin Respiratuvar Distress Sendromu	1
Larengeal Ödem	1-2
Karaciğer Yetersizliği ve Kanama	1-2
Akut Böbrek Yetersizliği	3
Akciğer Ödemi	6-8
Plevral Effüzyon	10-15
Plasenta Dekolmanı	10-15
Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİC)	10-15
Belirgin Asit	10-15
Perinatal Ölüm	7-20
Erken Doğum	70

EKLAMPSİ ve EKLAMPTİK KONVÜLSİYONLAR:

Preeklampitik hastada tonik klonik konvülziyonların eklenmesiyle ortaya çıkan; hastaların %1'inde görülen; %0,5-14 mortalite seyredabilen bir tablodur. Yapılan çalışmalarda sıklığı 1/110-3500 arasında değiştiği gösterilmiştir. (28) Genellikle üçüncü trimesterde ve antepartum dönemde meydana gelmektedir. Etyolojide kan basıncı yüksekliği suçlansa da hastaların %20'sinde kan basıncı 140-90 mmhg ve/veya altındadır. (95)

Eklampitik konvülziyonlar gelmeden önce görülen en sık belirtiler arasında; baş ağrısı, vizüel bozukluklar, fotofobi, ödem, proteinüri, hipertansiyon, geçici mental değişiklikler, bulantı ve kusmadır. Fakat bu prodromal belirtilerin hastaların ancak yarısında görüldüğü konvülziyonların aniden de başlayabileceği unutulmamalıdır. En sık rastlanan ölüm sebebi intrakranial hemorajidir. Eklampsinin diğer ağır komplikasyonları arasında kardiyovasküler kollaps ve mide içeriğinin aspirasyonu sayılabilir. Eklampside perinatal mortalitenin en önemli nedenleri arasında ablasyo plasenta, fetal intrauterin gelişme geriliği ve prematürite gelir. Eklampsisi doğum indüksiyonu için endikasyon teşkil eder. Konvülziyonlar sırasında veya hemen sonrasında gözlenebilen fetal bradikardi devam etmediği sürece tek başına acil sezaryen endikasyonu oluşturmaz. (95) Gebeliğin otuzuncu haftasından önce ağır preeklampsisi veya eklampsisi geçirenlerin, sonraki gebeliklerinde preeklampsisi veya eklampsisi geçirme riski; otuzuncu gebelik haftasından sonra geçirenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ikinci gebelikte preeklampsisi riski %1,4 olarak bulunmuştur. (98)

KALP YETMEZLİĞİ

Preeklampitik gebelerde genellikle normal kalp atım hızı görülür. Santral venöz basınç ve pulmoner kapiller basınç ölçümlerini karşılaştıran çalışmalarda ikisi arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmadığı görülmüştür. (99) Kolloid osmotik basınç ile pulmoner kapiller yatak basınç ilişkisi ise tersine dönmüştür. Plazma volümü normal gebelere göre preeklampitik gebelerde %9 azalmakla beraber hatta bazı ağır vakalarda %30-40' a varan oranlarda azaldığı gösterilmiştir. (100) Tedavi almayan ağır preeklampitik hastalar incelendiğinde son aşama olarak sol ventrikül fonksiyonunda yetersizlikle ortaya çıkan plazma volümünde belirgin azalma ve artmış sistemik vasküler rezistans saptanmıştır. (101)

AKCİĞER ÖDEMİ

Hipertansiyona bağlı olarak artmış afterload nedeni ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulur ve sol atriyum basıncı artar. Sol atriyum basıncındaki artış geriye doğru yansıyarak pulmoner kapiller basıncı arttırır. Sonuç olarak artmış pulmoner kapiller basınç, azalmış onkotik basınç artmış kapiller permeabilite nedeni ile pulmoner ödem gelişir.

Preeklampitik hastalarda sıvı resüsitasyonu yapılarak denge takibi iyi yapılmalı, çünkü mevcut mekanizma nedeni ile pulmoner ödem gelişim riski fazladır.

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Normal bir gebelikte fizyolojik olarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artmaktadır. Ancak preeklampitik hastalarda renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı ise %32 daha azdır. Yetersiz kanlanma nedeni ile oluşan akut tübüler nekroz nedeni ile oligüri meydana gelir, bu genellikle reversible bir hadisedir. 24 saatte 400 ml den az idrar çıkışı olur ise intravasküler volüme dikkat edilmelidir. Çünkü renal iskeminin şiddetli olması glomerüler hasarı daha da arttıracaktır. Glomerüler kapiller endotelinde şişme, oluşan iskemi sonucunda meydana gelen glomerulopati büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı geçirgenlikte artış ve proteinüriye neden olur. Glomerulopatinin şiddeti arttıkça albümine ek olarak globülin, hemoglobin ve transferrin gibi diğer proteinler de idrara çıkabilir. Oligüri ve azotemi ile karakterize tablo genellikle post-partum bir hafta içinde düzelmektedir.

KARACİĞER HEMATOMU/RÜPTÜRÜ

Preeklampside serum transaminazlarında yükselme sık karşılaşılan bir durumdur. Endotel hasarına bağlı olarak periportal fibrin çökmeleri oluşur. Bunun sonucu olarak; karaciğer lobüllerinin etrafında oluşan periportal hemorajik nekroz alanları nedeni ile serum transaminazlarında artış gözlenir. Karaciğer kapsülünün gerilmesi nedeni ile hastada epigastrik ağrı oluşabilir. Bu subkapsüler kanama ve hayatı tehdit eden oldukça mortal seyredabilen, intraperitoneal kanamaya yol açabilen karaciğer rüptürüne de neden olabilir.

DİC (DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON)

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının yaklaşık %7'sinde görülmektedir. DİC'de intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı end organ hasarı vardır. Azalmış fibrinojen, artmış protrombin zamanı ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu preeklampsideki hiperkoagülabilité ile beraberdir. (102)

PLASENTA DEKOLMANI

Preeklampitik olguların yaklaşık %2'sinde görülür. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi olgularında daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Fetal ve maternal morbidite ve mortalite üzerine; hem kan kaybına neden olarak hem de DİC gelişimine neden olarak ciddi etkisi bulunmaktadır. (103)

FETAL KOMPLİKASYONLAR

Preeklampsi olgularında uteroplental kan akımında ciddi oranda azalma görülmektedir. Diyastolik kan basıncı 95 mmhg ve üzeri olan olgularda; fetal mortalitenin yaklaşık dört kat; hipertansiyona proteinürinin eşlik ettiği olgularda ise yaklaşık yedi kat

arttığı bilinmektedir. Uteroplasental kan akımındaki yetmezlik nedeniyle ağır preeklampitik olan olgularda belirgin olarak intrauterin gelişme geriliği izlenmektedir.

Perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan etkenlerden biri de şiddetli preeklampsisi nedeni ile tedavi uygulanan hastalara verilen antihipertansif tedavi yüzünden plasental perfüzyon basıncında meydana gelen ani ve aşırı düşüşlerdir. Yetersiz kanlanma fetal distrese neden olabilmektedir.

Şiddetli preeklampitik ve/veya eklampitik olan olgularda tedavi seçeneği olarak doğum yapılması ve bu doğumun geciktirilememesi nedeni ile prematürite oranlarını arttırmakta ve buna bağlı olarak fetusta; respiratuar distress sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolit gibi hastalıkların daha sık görülmesine neden olmaktadır.

2.1.4.10. ERKEN ve GEÇ PREEKLAMPSİ TANIMI

Preeklampside ortaya çıkan patofizyolojik dikkate alınarak; erken (gebeliğin 34 hafta ve öncesi) ve geç (gebeliğin 34 haftasından sonra) preeklampsisi olarak da sınıflandırmaktadır. (104) Aslında preeklampside mevcut patoloji gebeliğin başından itibaren bulunmaktadır. Fakat klinik bulgular (hipertansiyon, proteinüri) gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkmaktadır. Altta yatan patoloji ne kadar ağır ise klinik bulguların ortaya çıkış zamanı da o kadar erken olmaktadır. Normale göre defektif oluşmuş bir plasenta ile gebelik fazla ilerleyemez ya fetüs veya annede birtakım komplikasyonlar ortaya çıkar. Bakıldığı zaman 32 gebelik haftasından daha erken doğurtulmak zorunda kalınan preeklampitik hastalarda maternal mortalitenin yirmi kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. (105) Perinatal sonuçlar açısından da değerlendirildiğinde doğum haftası fetal morbidite ve mortalite üzerine en önemli faktör olarak gösterilmiştir. (104) Bütün bu veriler göz önüne alındığında erken ve geç preeklampsinin aslında etyolojide kısmen birbirinden ayrıldığı söylenebilir.

Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsisi tablosu; fetüs ve/veya anneyi riske sokan, plasenta oluşum sürecinde ortaya çıkan sorunlar nedeni ile meydana gelen bir tablodur. Geç gebelik haftalarında (özellikle 36 hafta ve üzeri) ortaya çıkan preeklampsisi tablosu ise plasentanın düzgün olmasına rağmen daha çok annenin gebeliğe karşı verdiği normalden farklı reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. (104,106) Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsisi olgularının özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Şekil-4 : Erken Ve Geç Klinik Bulgu Veren Preeklampsi Olgularının Özellikleri

	Erken	Geç
Klinik semptomlar	<34 hafta	>34 hafta
Sıklık (%)	20	80
Olumsuz sonuçlar	Yüksek	İhmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	Yüksek	İhmal edilebilir
Aile öyküsü	Var?	Yok?
Plasenta morfolojisi	Anormal	Normal
Etyoloji	Plasental	Maternal
Risk Faktörleri	Aile hikayesi	Diabet Çoğul gebelik BMI Maternal yaş

2.1.4.11. PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ

Bu kadar önemli fetal ve maternal morbidite ve mortaliteye neden olan preeklampsiyi önleme ve insidansını azaltmak için birçok klinik araştırma ve çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöryel olması ve tam olarak aydınlatılamaması nedeni ile tam olarak etkili bir tedavi seçeneği bulunamamıştır. (66)

Ama yine de preeklampsi önlenmesi için yapılan çalışmalara göz atacak olursak; preeklampsi gelişimini önlemeye dair yapılan en eski yöntem diyetle sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalar göstermiştir ki diyetle sodyum kısıtlaması gebelikte görülen hipertansiyonu engellemekte etkisizdir.

Protein kalori desteği çalışmalarının preeklampsi oranları üzerinde hiçbir etkisi bulunamamıştır. (107) Diyetle günlük askorbik asit alımı 85 mg'ın altında olan gebelerde preeklampsi riski arttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra vitamin E ve vitamin C gibi antioksidan vitamin desteğinin sağlanmasıyla preeklampsi görülme oranlarında bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. (107,108) Diyetle düşük kalsiyum alımı olan kadınlara kalsiyum replasmanı yapılması ile preeklampsi görülme oranlarında bir değişiklik saptanmamıştır, fakat şiddetli preeklampsinin komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. (109) Bunun yanı sıra preeklampsi gebelerde düşük selenyum düzeyi ile korelasyon gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır. (110,111) Yine bir başka çalışmada diyetle omega-3 balık yağı kapsülleri verilerek prostoglandinlerin dengesini prostosiklinlerin yönüne doğru çevrilmesi amaçlanmış ancak bu çalışmalarda başarılı olamamıştır. (112)

Asetilsalisilik asit düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A₂ sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenaz enzimini irreversible inhibe ederek yapmaktadır. Günlük 60-100 mg asetilsalisilik asit alımının preeklampsiyi önlemede hem etkili hem de etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalar incelendiğinde düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş fakat yüksek risk grubundaki hastalarda etkili olduğu ve bu hastalarda kullanılabileceği gösterilmiştir. (1,28)

2.1.4.12. PREEKLAMPSİ YÖNETİMİ

Aslında gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon tablosunun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi yaklaşımları semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir. Doğum tek kesin tedavi seçeneği olmakla beraber burda değerlendirilmesi gereken iki nokta vardır. Birincisi; anne sağlığı, ikincisi fetüs sağlığı. Gebeliğin erken sonlandırılması her zaman annenin faydasına olsa da fetüs için erken doğum oldukça önemli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Doğumun geciktirilmesi ise anne sağlığı açısından pozitif katkıda bulunmasa da fetüs sağlığı açısından oldukça önemli kazanımlara neden olabilir. Burada verilecek karar da iki tarafında minimum etkilenmesini sağlayacak şekilde yönetimde bulunmak gereklidir. Şimdi kısaca hafif ve şiddetli preeklampside yönetimde nelere dikkat etmek gerektiğine kısaca bir bakalım.

2.1.4.13. GEBELİK HİPERTANSİYONU VE HAFİF PREEKLAMPSİDE YÖNETİM

Gebelik hipertansiyonu olan olguların bir kısmında takiplerinde preeklampsi geliştiği ve preeklampsi gelişme olasılığının tanının konduğu gebelik haftası ile yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Otuzuncu gebelik haftasından önce tanı konulan olguların yaklaşık yarısı takipte preeklamptik olur. (26) Gebelik hipertansiyonu olan olguların perinatal ve maternal sonuçları karşılaştırıldığında normotansif gebelere oranla anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. (27) Hafif preeklampsi olgularında da; perinatal kayıp, erken doğum, ablasyo plasenta oranları normotansif gebeliklerden farklı değildir fakat bu grupta sezaryen ile doğum oranları artmış bulunmaktadır. (27) Hafif preeklamptik olgularda konvülsiyon gelişme olasılığı %1'in altındadır. (27) Hafif gruptaki olguların yönetiminde şu prensiplere dikkat etmek gerekir.

1. Altta yatan patoloji hafiftir.
2. Annenin hayatı tehlikede değildir.
3. Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır.

Bu konuda yapılan çalışmalarda ayakta antenatal takip ile yatak istirahati ile hastanede takip arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. (113) Bu yüzden sürekli yatak istirahati, hastanede takibin derin ven trombozu, hastane enfeksiyonları gibi olası riskler ve maliyet hesabı düşünüldüğünde hastaların ön planda ayakta takibi önerilmektedir.

Antihipertansif tedavinin ise faydası tartışmalıdır. Bu konuda; sistolik kan basıncı 140-169 mmhg; diyastolik kan basıncı 90-109 mmhg arasında olan 4282 olguyu içeren 48 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde antihipertansif ilaç kullanımının ağır hipertansiyon gelişme riskini yarı yarıya azalttığı, ancak diğer maternal ve perinatal sonuçlar açısından bir faydasının olmadığı ortaya konulmuştur. (114) Bu yüzden bu noktada genel yaklaşım; hafif grupta antihipertansif tedavi verilmemesi, gebenin yakından izlemi; böylelikle kan basıncı yüksekliğinin maskelenmesini engelleyerek ağır preeklampsia tanısı konulmasında gecikmenin önüne geçilmesi şeklindedir.

Antenatal takipte;

- Evde her gün kan basıncı ölçümü;
- Haftada bir veya iki kere dipstick ile idrarda proteinüri takibi;
- Haftada bir kere kanda; ürik asit, SGOT,SGPT,bilirubin ve tam kan sayımı yapılması;
- Fetus gelişimi, amniyon sıvı miktarı ve fetal iyilik halinin yakından takip edilmesi önerilmektedir. Bu takiplerde fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir.

Bu hastalarda otuzsekiz hafta dolunca doğum gerçekleştirilmelidir, kırk haftayı aşmasına izin verilmemelidir. Vaginal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Post-partum altı hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa kronik hipertansiyon etyolojisi açısından araştırılmalıdır.

2.1.4.14. AĞIR PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİDE YÖNETİM

ANTİHIPERTANSİF TEDAVİ

Maternal ölüm ve komplikasyonlardan sorumlu faktörlerin başında ağır hipertansiyon gelir. Antihipertansif tedavi ağır hipertansiyona bağlı komplikasyonların gelişmesinin önlenmesinde etkilidir. (115,116) Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli kabul edilen sınırlar arasında (sistolik kan basıncı<160 mmhg, diyastolik kan basıncı < 110 mmhg) tutulmasının sağlanmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilmesi gereken temel nokta; maternal serebrovasküler hasarı ve konjesitif kalp yetmezliği gelişimini önlemek; aynı zamanda da serebral perfüzyonu ve yeterli uteroplental kan akımını sağlamaya çalışmak olmalıdır. Kan basıncında olan ani yükselme (diyastolik kan basıncı>120 mmhg) intraserebral

kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına sebep olabilir. Preeklampside ortaya çıkan kan basıncı yüksekliği akut hipertansiyondur, bu yüzden uygulanacak tedavi de akut antihipertansif tedavi olmalıdır. Aşağıdaki tabloda antihipertansif tedavi endikasyonları bulunmaktadır.

Şekil-5 : Antihipertansif Tedavi Endikasyonları

A- Antepartum ve İntrapartum

- Sürekli (en az 1 saat) kan basıncı yüksekliği
Sistolik KB ≥ 180 mmHg
Diastolik KB ≥ 110 mmHg
MAP ≥ 130 mmHg
- Sürekli (en az 30 dakika) kan basıncı yüksekliği
Sistolik KB ≥ 200 mmHg
Diastolik KB ≥ 120 mmHg
MAP ≥ 140 mmHg
- Trombositopeni ve Konjestif Kalp Yetmezliği varsa
Sistolik KB ≥ 160 mmHg
Diastolik KB ≥ 105 mmHg
MAP ≥ 125 mmHg

B- Postpartum

Sistolik KB ≥ 160 mmHg
Diastolik KB ≥ 105 mmHg
MAP ≥ 125 mmHg

Preeklampsi tedavisinde antihipertansif tedavide kullanılan ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir. Burada ilaç seçimi klinisyenin tecrübe ve kullanım yatkınlığına bağlıdır. Aşağıdaki tabloda antihipertansif tedavide kullanılan ilaçlar gösterilmektedir.

Tablo-7: Antihipertansif İlaç Tedavisi

İlaç	Etki	Doz	Etki Başlama	Etki Süre	Yan Etki	Gebe Kullanım
<i>1. seçenek</i>	<i>İlaçlar</i>					
Hidralazine	Arterioller Vazodilatör	5-10mg iv her 20 dk.	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi Baş ağrısı Flushing Anjina	C
Labetalol	Alfa-beta Blokör	20-80mg iv her 10 dk	5-10 dk	3-6 saat	Kusma Kalp blok	C
Nifedipin	Ca kanal Blokör	10 mg oral her 30 dk	5-10 dk	3-6 saat	Taşikardi	C
<i>2. seçenek</i>	<i>İlaçlar</i>					
Nitroprusid	Vena Dilatör	0.25-5 mcg/kg/dk	Hemen	1-2 dk	Bulantı Kusma Siyanid toksikasyon Kas kramp	C
Nicardipin		5-15 mg/s iv	5-10 dk	1-4 saat	Taşikardi Baş ağrısı Flebit	C
Nitrogliserin		5 mg/dk iv				C

ANTİKONVÜLSİF TEDAVİ:

Magnezyum sülfatın ($MgSO_4$) konvülsiyon profilaksisinde plasebo ve fenitoin gibi diğer ilaçlara oranla daha etkili olduğu saptanmıştır. (116) Magnezyum sülfat ağır preeklampside konvülsiyon profilaksisi ve eklampside konvülsiyon tedavisi ve tekrarının önlenmesi için kullanılır. Konvülsiyonların önlenmesinin yanı sıra maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılması bu tedaviden beklenen ilave faydalardır. Ağır preeklampsi olgularında magnezyum sülfat profilaksisinin konvülsiyonları önlemedeki etkinliğini değerlendiren dört büyük randomize kontrollü çalışmanın sonucuna göre; magnezyum sülfat alan 6343 hastanın 49'unda (% 0,6) kullanmayan 6330 hastanın 128'inde (%2) konvülsiyon oluşmuştur. (116)

AĞIR PREEKLAMPSİDE YÖNETİM:

Ağır preeklampsi anne hayatını tehdit eden gerçek obstetrik acillerden olan bir durumdur. Bu şekildeki gebeler yoğun bakım ihtiyacı gerektirebilecek ciddi hayati tehlikesi olan kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Hastanın tüm klinik ve laboratuvar bulgularının ortaya konması ve hemodinamik stabilitenin sağlanması gerekmektedir. Anne ve çocuk için maksimal olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu gebelerin multidisipliner yaklaşımla ekip olarak (en azından kadın doğum uzmanı ve anestezi uzmanı) takip edilebileceği merkezlerde izlenmesi gerekmektedir. Bu hastalarda yapılması gerekenleri aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

- 1- Sıvı Dengesinin Sağlanması: Ağır preeklampsi olan hastalarda damar içi sıvı hacminde azalma vardır. Tedavide perfüzyon şeklinde kullanılması gereken ilaçlar mevcuttur. Bu yüzden hastaya intravenöz sıvı verilmesi gerekir. Fakat bunu yaparken sıvı yüklenmesi ve akciğer ödemi riski nedeni ile oldukça dikkatli olunmalıdır. Kristaloid sıvı uygulaması, kolloid onkotik basınçta azalmaya neden olabilir ve 1-2 ml/kg/saat gidecek şekilde infüze edilmelidir. (117) Konvülsiyon profilaksisinde kullanılan magnezyum sülfat yada doğum indüksiyonu için oksitosin ile beraber magnezyum sülfat verilmesi aşırı sıvı yüklenmesine neden olabilir. Bu nedenle sıvılar otomatik kontrollü damla sayıcılar ile verilmeli ve gebenin hemodinamik durumu yakından takip edilmelidir.
- 2- Antihipertansif Tedavi: Daha önceden de bahsedildiği gibi antihipertansif tedavideki amaç kan basıncının güvenli ve kabul edilebilir değerlerde (sistolik kan basıncı<160 mmhg; diyastolik kan basıncı<110 mmhg) tutulmasının sağlanmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi akut antihipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprusit yükselmiş kan basıncının akut

tedavisinde parenteral olarak kullanılabilen antihipertansif ilaçlardır. Oral yolla kullanılan etkili ilaç ise nifedipindir. Kan basıncı bu hastalarda monitörize edilmeli ve yakın takip altında tutulmalıdır.

- 3- Konvülsiyon Profilaksisi: Ağır preeklampsi olan hastalarda; baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı görülmesi, görme bozuklukları (bulanık görme yada lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani yada kontrol altına alınamayan yükselmeler olması konvülsiyonun habercisi yada ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalara profilaksi uygulanmalıdır. Bu amaçla 4-6 gr magnezyum sülfat yükleme dozu olarak intravenöz bolus olarak verilmelidir. Ardından saatte 2-3 gr gidecek şekilde intravenöz infüzyona devam edilmelidir. Antenatal dönemde magnezyum sülfat tedavisinin 24 saatten uzun sürdürülmesinin bir anlamı yoktur. Eğer daha uzun süreli magnezyum sülfat kullanımı gerekiyorsa bu durumda doğum gerçekleştirilmesi tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir.
- 4- Kortikosteroid Uygulaması: Otuzdört gebelik haftasından önce olan gebelerde respiratuar distress sendromu sıklığını azaltmak için 12 saat arayla toplamda iki doz 12 mg maternal kortikosteroid uygulanmasında yarar vardır. (118)
- 5- Doğumun Gerçekleştirilmesi: Annenin durumu stabil hale getirildikten sonra en kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir. Doğumun şekline; gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilmelidir. Serviksin uygun olduğu durumlarda; fetal kalp sesi ve uterus aktivitesinin sürekli takibiyle indüksiyon denenmelidir. Ağır preeklampsi kendi başına sezaryen endikasyonu değildir, fakat serviksin uygun olmadığı koşullarda doğum çoğunlukla sezaryen ile gerçekleştirilmektedir. Ağır preeklampitik gebelere anestezi verilmesi ile ilgili yaklaşım özel bilgi birikim ve deneyim gerektiren bir durumdur.

AĞIR PREEKLAMPSİDE AGRESİF VEYA KONSERVATİF YAKLAŞIM

Daha önceden de ifade edildiği gibi ağır preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Anne hayatını tehdit eden bir hastalık olmasından dolayı genel yaklaşım gebelik haftasını dikkate almaksızın gebeliğin sonlandırılması şeklindedir. Fakat erken gebelik haftalarında (32-34 gebelik haftasından önce) fetusa zaman kazandırmaya yönelik konservatif yaklaşım seçeneği de tartışılmaktadır. Konservatif tedavi yaklaşımları uygulanarak kazanılan süreye bakıldığında 1 ile 89 gün (ortalama 10 gün) arasında değişmektedir. Konservatif tedavide kaygı duyulan esas faktör anne hayatını tehlikeye atmaktır. Yapılan çalışmalarda literatür

incelendiğinde; 1677 olgudan sadece 1'inde takipte maternal mortalite gelişmiştir. (119) Yine yapılmış olan bir Cochrane derlemesine göre konservatif yaklaşımla agresif yaklaşımı kıyaslayan kanıta dayalı bir sonuca ulaşılmasını sağlayacak yeterli veri yoktur. (120)

EKLAMPSİDE YÖNETİM:

Eklampsi, preeklampsi semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum veya postpartum dönemde; epilepsi veya diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyon ve/veya koma olarak tanımlanır. Eklampside oluşan konvülsiyonların tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte etyolojide; serebral ödem, iskemi, kanama veya geçici vazospazm suçlanan faktörlerdir.

Eklampsi gebelikte görülebilen hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Beyin kanaması, pulmoner ödem, renal, hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenlerindendir. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi azaltabilmek için acil tedavi gereken bir durumdur. Eklampitik hastalarda yapılması gerekenleri aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

- 1- Maternal Vital Fonksiyonların Desteklenmesi: Nöbet esnasında bu hastalarda ivedilikle yapılması gereken; hastanın kendisine zarar vermesini engelleyici tedbirlerin alınması ve hastanın solunum yolunun açık tutulmasının sağlanmasıdır. Bu amaçla nöbet esnasında hastanın dilini ısırması için varsa 'airway', tahta spatül veya sert kauçuk hastanın dişlerinin arasına yerleştirilmelidir. Kafa travmasını ve etrafta çarpma sonrasında oluşabilecek travmaları engelleyecek şekilde tedbir alınmalıdır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanmalı, gerekirse nazal kanül yada maske ile oksijen desteği sağlanmalıdır. Hastanın tükürük veya kusmuklarının aspire edilmesini engellemek için hasta yana yatırılıp, ağızda biriken sekresyonlar sonda ile aspire edilir, gerekirse nazotrakeal aspirasyon yapılmalıdır. Bunların yanı sıra hastaya damar yolu açılarak, kalıcı idrar sondası takılmalıdır.
- 2- Konvülsiyonların Kontrol Altına Alınıp Tekrarının Önlenmesi: Konvülsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesinde ilk tercih edilecek ilaç magnezyum sülfattır. İntramüsküler enjeksiyonları oldukça ağrılı ve %0,5 oranında abse oluşumuna neden olduğu için intravenöz yolla verilmelidir. Tekrarlayan ataklarda 2 gr bolus magnezyum sülfat yapılmalıdır. Magnezyum sülfat tedavisine rağmen ataklar kontrol altına alınamıyorsa diazem (10 mg I.V.) veya thiopentone (50 mg I.V.) denenebilir. Buna rağmen konvülsiyon durmuyorsa son çare olarak genel anestezi ve entübasyon denenebilir. (116)

- 3- Hipertansiyonun Kontrol Altında Tutulması: Bu hastalarda akut antihipertansif tedavi ile ağır hipertansiyonun kontrol altında tutulması gereklidir. Daha önceden de ifade edildiği kan basıncının kontrolünün sağlanmasında kullanılacak ilaçlar arasında herhangi bir üstünlük bulunmamakta, seçim klinisyenin tecrübesi ve kullanım yatkınlığına bağlıdır.
- 4- Sıvı Tedavisi: Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli çalışma yoktur. Kristaloitler 85 ml/saat veya saatlik idrar miktarı + 30 ml olarak verilmelidir ama bu sürede kalp yetmezliği, akciğer ödemi gibi kliniklere neden olabilecek yüklenme bulguları oluşması açısından da hasta yakın takip edilmelidir.
- 5- Maternal Hipoksinin Düzeltilmesi: Maternal konvülsiyonlar kontrol altına alındıktan sonra hastanın arteriyel kan gazı alınmalıdır. Alınan arteriyel kan gazına bakarak maternal hipoksemi ve/veya asidemi varlığı kontrol edilmelidir. Çünkü tekrarlayan konvülsiyonlar, aspirasyonlar, kullanılan antikonvülsif ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkisi nedeni ile maternal hipoksemi ve/veya asidemi gelişebilir. Özellikle myokard üzerinde depresif etkiye sahip olan anestezi ilaçların kullanımından önce maternal hipoksemi ve/veya asidemini düzeltilmesi gerekmektedir.
- 6- Tetkikler: Eklampsi birçok organı ve sistemi etkileyebilen bir hastalıktır. Eklampsi seyrinde HELLP Sendromu (%3), Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİC) (%3), Yetişkin Respiratuar Distres Sendromu (%3) ve böbrek yetmezliği (%4) gelişebilir. (121) Bu hastalarda hemoglobin, trombosit sayısı, transaminazlar, üre, kreatinin ve oksijen saturasyonu sık kontrol edilmelidir. Hastalarda fokal nörolojik defisit veya uzun süreli koma hali varsa beyin manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılmasında fayda vardır.
- 7- Doğum: Eklampsinin kesin tedavisi mutlak acil doğumdur. Fetusun gelişimi için gebeliğin uzatılmasında yarar yoktur. Ancak öncelikle gebenin genel durumunun ve vital bulgularının stabil hale getirilmesi gerekir. Konvülsiyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınmalı, ve varsa hipoksi düzeltilmelidir. Vaginal doğum tercih edilen doğum şekli olmakla beraber serviksin uygun olmadığı koşullarda genellikle sezaryen ile doğum uygulanmaktadır. Doğum sonrasında da eğer mümkünse en az yirmi dört saat yoğun bakım takibi devam etmelidir. Eklampside tercih edilecek anestezi şekli epidural anestezi olmalı ve mümkünse tecrübeli kişilerce yapılmalıdır.

Eklampsia maternal ve fetal moratlite ve morbiditenin en önde gelen sebepleri arasındadır. Maalesef her zaman için öngörülebilir ve önlenabilir bir klinik tablo değildir. Uygun şartlara sahip merkezlerde hospitalize edilerek; konvülsiyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınmasının sağlanması, hipoksinin önlenmesi ve uygun zamanda doğumun gerçekleştirilmesinin sağlanması ile eklamptik hastalarda en iyi yönetim sağlanabilir.

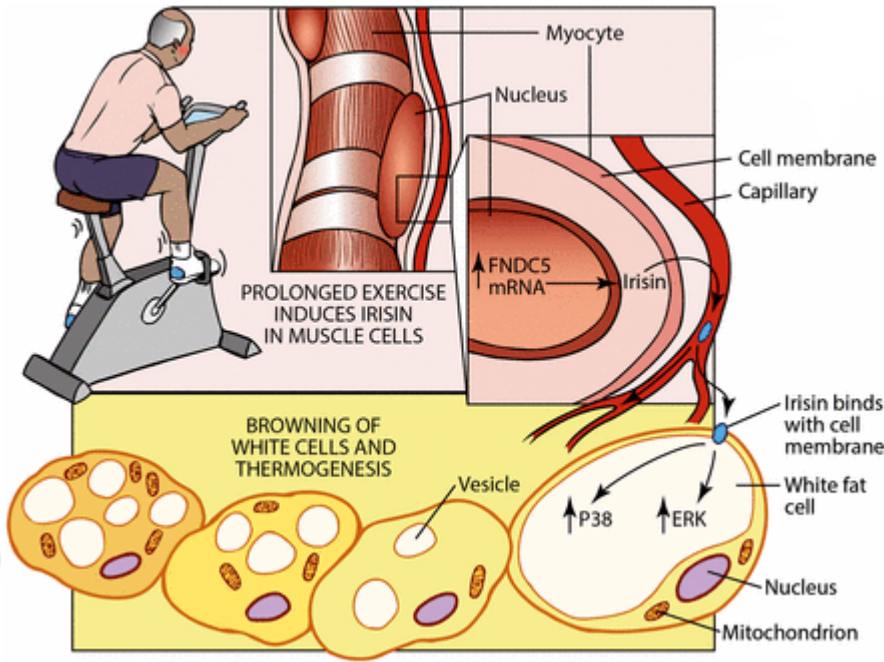
2.2. ADİPOKİN VE MİYOKİNLER:

Son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde metabolizmanın hormonal regülasyonu ile ilgili görüşlerde oldukça değişiklik ve yenilikler oluşmuştur. Bunların arasında özellikle adipoz doku üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda; ilk olarak adipoz dokudan salınan adipsin sonrasında beyin ile adipoz doku arasında haberleşmeyi sağlayan leptin tanımlanmıştır. Daha sonrasında bu listeye adiponektin, resistin ve visfatin gibi pek çok sayıda adipomyositokin eklenmiştir. (122,123,124)

Bu moleküller incelenirken metabolik olarak aktif durumdaki kas dokusu üzerine olan etkileri de araştırılmış, sonuç olarak egzersizle bu adipomyokin düzeylerinde değişiklik olduğu görülmüştür. Buradan hareketle de kas dokusunun da metabolizmayı regüle eden endokrin etkisi olan moleküller salgılayabilir olabileceği değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra adipoz dokudan salgılanan çoğu molekülün proinflamatuvar etkinliği olduğu (adiponektin hariç) potansiyel olarak obeziteye neden olarak buna ikincil metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur. Bunun karşılığında da adipoz dokunun proinflamatuvar etkinliğine karşı duran ve onu dengeleyen bir doku veya sistem varlığı irdelenmeye başlanmıştır. (125)

Fiziksel aktivite azalması durumunda insülin sensitivitesinde azalma, post-prandial kan şekerinde yükselme, kas kitlesinde azalma ve visseral yağ dokusunda artış olduğu bilinmektedir. (126,127) Tüm bunların bir sonucu olarak da fiziksel inaktivite ile beraber kronik hastalık progresyonunda ve erken ölümlerde artış görülmektedir. Sedanter yaşam, fiziksel inaktivite ile birlikte tip II diyabetes mellitus, kronik iskemik kalp hastalığı, meme kanseri, kolon kanseri postmenopozal osteoporoz riskinde artış olduğu da bilinmektedir. (128, 129, 130, 131) Sonuç olarak egzersiz yapılması ile kas dokusundan adipoz dokunun gösterdiği proinflamatuvar etkilere karşı koruyucu etkisi olan bir takım koruyucu proteinler salgılandığı görüşü oluşmuştur. Aşağıdaki şekilde myosit-adiposit ve egzersizle birlikte myositlerden salgılanan koruyucu maddeler gösterilmektedir.

Şekil-6 : Myosit- Adiposit Bağlantısı



İskelet kası normal kiloya sahip olan kişilerde vücut ağırlığının %40'ını oluşturan en büyük organdır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; iskelet kası yüksek sekretuar kapasiteye sahiptir. (132) 2003 yılında endokrin etkileri de olan, kas dokusu ile yağ dokusu, karaciğer, pankreas hücreleri arasındaki bağlantıyı sağlayan; salınımları kontraksiyonla düzenlenen sitokin ve peptidlerin 'myokin' olarak isimlendirilmesi önerilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar neticesinde Anjiyopoetin like 4 protein (ANGPTL-4), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Fibroblast Growth Factor-21 (FGF-21), İnterlökin 6 (IL-6) , İnterlökin-15 (IL-15), Vasculer Endotelyal Growth Factor (VEGF) ve irisin gibi çeşitli myokinler bulunmuştur. (132,133) Myokin terimi için iskelet kas hücrelerinden daha çok iskelet kas dokusundan sentezlenen protein tabiri daha çok kabul görmektedir. Myokinlerin tanımlanmasının başlangıcını iskelet kasında mRNA ekspresyonu yada protein lizatların immün tanınması ile birlikte oluşan gen ekspresyonu oluşturur. Yaşanan teknolojik gelişmeler ışığında yapılan çalışmalar neticesinde iskelet kasının sekresyon yapan bölümü kalitatif ve kantitatif olarak analiz edilebilmiştir, bu sayede tarif edilen myokin sayısı hızla artmıştır. (134)

Bu konuda yapılan çalışma ve araştırmalarda son zamanlarda oldukça yoğun bir artış olmuştur. Örneğin yapılan bir çalışmada insülin stimülasyonu ve TNF- α tedavisi sonrasında sıçan iskelet kası hücrelerinden myokin sekresyonu ve regülasyonu incelenmiştir. (135) Yapılan bir diğer çalışmada obez olan ve sağlıklı obez olmayan kadınlarda iskelet kasının sekresyon yapan kısmı karşılaştırılmıştır, bu çalışmada iskelet kasından salgılanan yüzlerce

protein bulunmuştur ve bu proteinlerin bazılarının salınımının insülin ve TNF- α aracılığıyla sağlandığı görülmüştür. Miyokinler enerji metabolizması, anjiyogenez, kan damarlarının regülasyonu ve miyogenez gibi katkıda bulundukları işlevlerine göre gruplandırılırlar. (136) Sıçanlarda yapılan bir çalışmada iskelet kası hücrelerinin; rekombinant BDNF tedavisi sonrasında iskelet kası hücrelerinin otokrin etkiyle yağ asidi oksidasyonunun olduğu hücrelerde Activated Protein Kinase (AMPK) ve ACC fosforilasyonuna yol açarak yağ asidi oksidasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir. (137) Kersten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insanlarda ANGPTL-4 seviyelerinin uzun süreli açlığa ve kronik kalori kısıtlamasına karşı önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada oral glukoz verilmesiyle beraber, plazma insülin seviyelerinin yükselmesiyle, plazma serbest yağ asitlerinin düşmesini takiben ANGPTL-4 seviyelerinin düştüğü görülmüştür. (138) Yine yapılan başka bir çalışmada; hiperglisemi sırasında FGF-21'in iskelet kası mRNA düzeyi ve plazma seviyesinin hiperglisemiye yanıt olarak oluşan hiperinsülinemi tarafından arttırıldığı gösterilmiştir. (139)

2.2.1. İRİSİN:

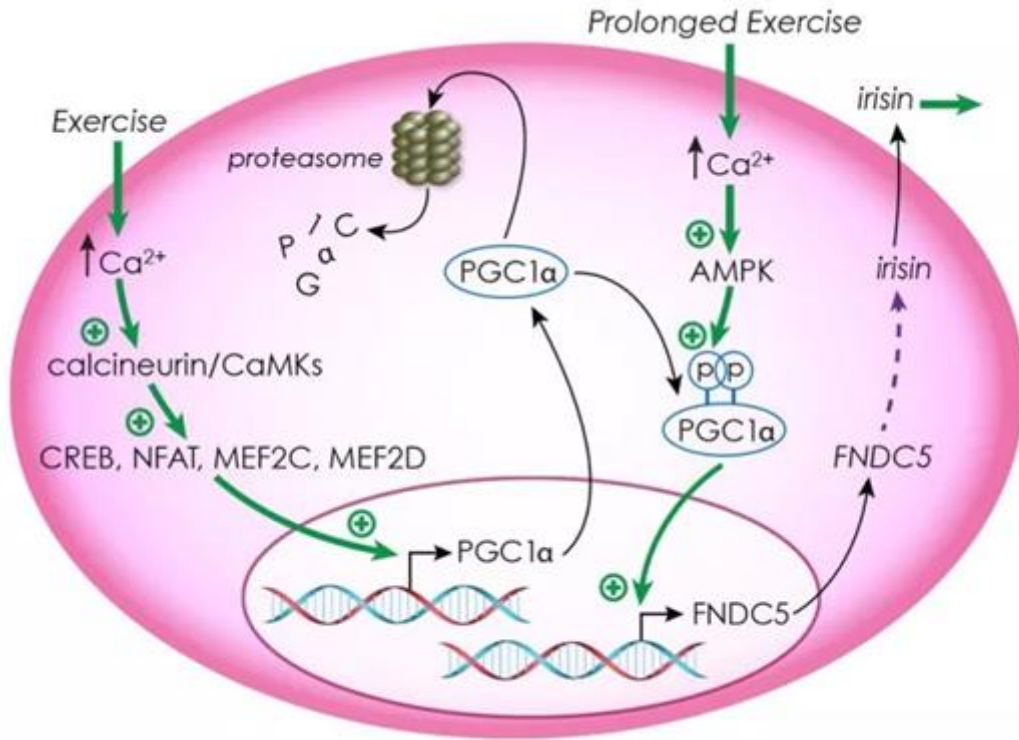
Son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde iskelet kasının sadece metabolik açıdan önemli olan hormonları içermesi değil; bunun yanı sıra başka organ ve dokularla bağlantı kuran, metabolizmada değişikliğe yol açan, egzersiz sonrasında dolaşıma salınan adipomyokin olarak bilinen salgıladığı madde ve hormonlarla başlı başına bir endokrin organ olarak kabul edilmiştir. (140)

PPAR gama-co-aktivatör-1 alfa (PGC-1- α), iskelet kasından salınan ve egzersiz ile miktarı artan, beslenme ve fizyolojik işaretlere gen yanıtını düzenleyen bir transkripsiyonel kofaktördür. PGC-1- α ; Proliferatör Peroxisom Activated Receptor-gama (PPAR- γ)'nın koaktivatörü olarak tanımlanmıştır. (141) PPAR- γ iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda uncoupling protein-1 (UCP-1) artışını sağlayarak termogenezde rol oynar. Bu konuda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki; devamlı egzersiz kas dokusunda PGC-1- α ekspresyonunu sağlar, buna karşın tip II diyabetes mellitus ve sedanter yaşam tarzında bu ekspresyon azalmıştır. (142) Farelerde yapılan bir araştırmada; PGC-1- α ekspresyonunu artışı kilo almaya, sistemik hastalıklardaki kronik inflamasyona, oksidatif strese, kas ve kemik kaybına karşı koruduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra artmış PGC-1- α ekspresyonu insülin duyarlılığı ve insülin sinyalizasyonu gibi parametreleri de düzeltir. (143)

İrisin, miyositlerden salgılanan metabolizmada egzersizin faydalı etkilerini düzenleyen yeni keşfedilmiş bir adipomyokindir. (9) İrisin PGC-1- α aktivasyonu ile kas dokusundan salınan, kas dokusu ile yağ dokusu arasında haberleşmeyi sağlayan bir moleküldür. Daha

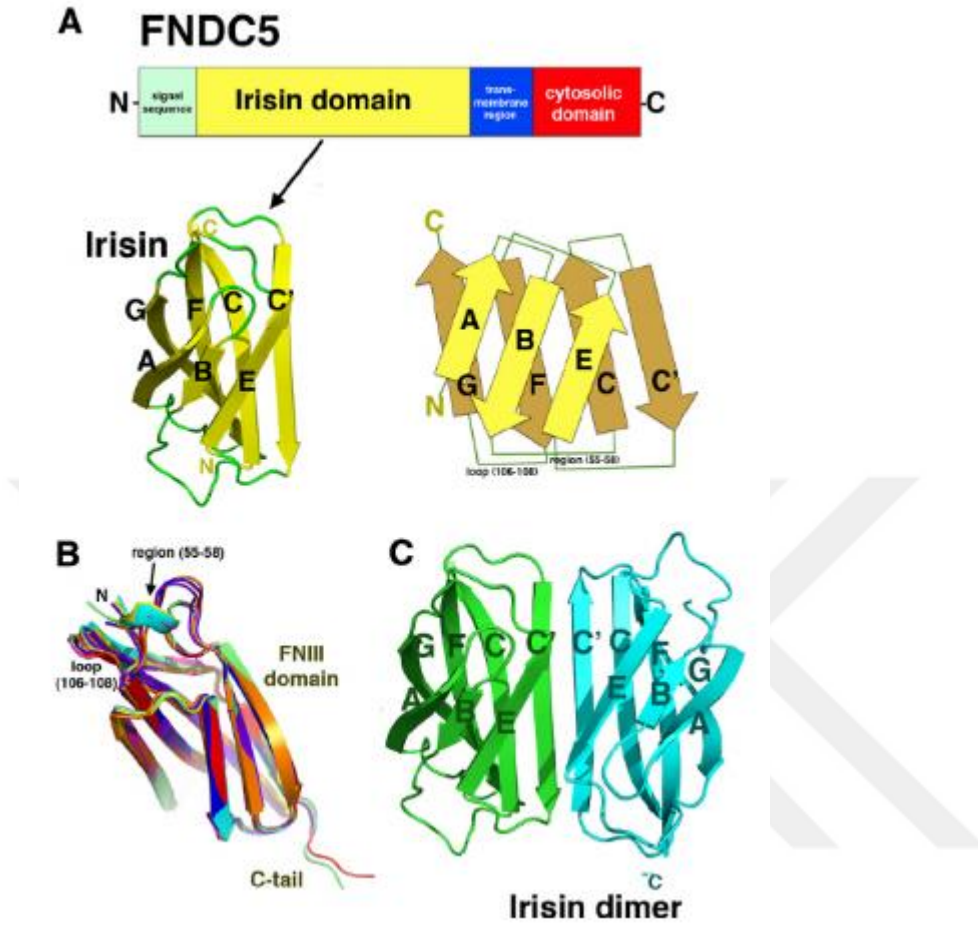
önceden de ifade edildiği gibi egzersizin bir transkripsiyon kofaktörü olan PGC-1- α aracılığı ile enerji metabolizması ve bununla ilişkili daha bir çok süreci düzenlediği gösterilmiştir. Egzersiz sonucu kas hücresinde PGC-1- α ekspresyonu artması sonucunda; Fndc5 geninin aktive olduğu ve bunun sonucunda fibronektin tip III domain içeren 5 (FNDC 5) proteininin kas hücrelerinden bir hormon olarak kana salındığı gösterilmiştir. Aşağıdaki şekilde egzersiz sonucunda PGC-1- α ekspresyon artışı ve bunun sonucu oluşan irisin gösterilmektedir.

Şekil-7 : Egzersiz Sonucu PGC-1- α Ekspresyonu ve İrisin Oluşumu



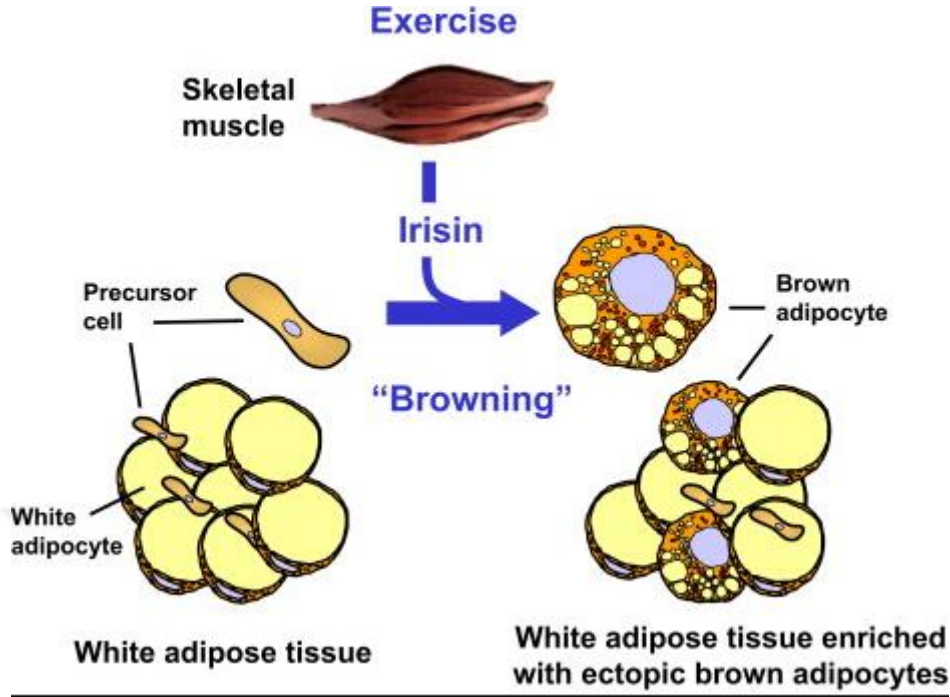
Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini sağlayan enerji metabolizmasında etkisi olan 112 aminoasitten oluşan bu protein irisin olarak adlandırılmıştır. (9,144) Aşağıdaki şekilde irisinin şematik gösterimi yer almaktadır.

Şekil-8 : İrisin Şematik Gösterimi



Tip I hücre membran proteini olan FNDC 5 egzersiz ile birlikte iskelet kası hücresinden irisin üretimi için bölünür ve dolaşıma salınır. Kan yoluyla irisin kahverengi ve beyaz yağ dokusuna ulaşır. Beyaz yağ dokusu irisin bağlanması öncesinde kendisinde bulunan leptin etkisiyle enerji depolar ve bu durum obezite ile sonuçlanır. İrisinin beyaz yağ dokusu hücre düzeyinde bir reseptöre bağlanması ile birlikte Proliferatör Peroxisom Activated Receptor gama (PPAR- γ) salgılanması stimüle olur. PPAR- γ artması sonucunda uncoupling protein-1 (UCP-1) artışı meydana gelir. UCP-1 artışı ile de beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi sağlanır, mitokondri miktarı ve oksijen tüketimi artar. Özetleyecek olursak; irisinin beyaz yağ doku hücresine bağlanması ile başlayan süreç enerji harcanması artmasına yol açar, bu da kilo kaybı, düzelmiş glukoz homeostazisi ve azalmış insülin direncini sağlar. (145) Aşağıdaki şekilde irisin ile beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü göstermektedir.

Şekil-9 : Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengi Yağ Dokusuna Dönüşümü

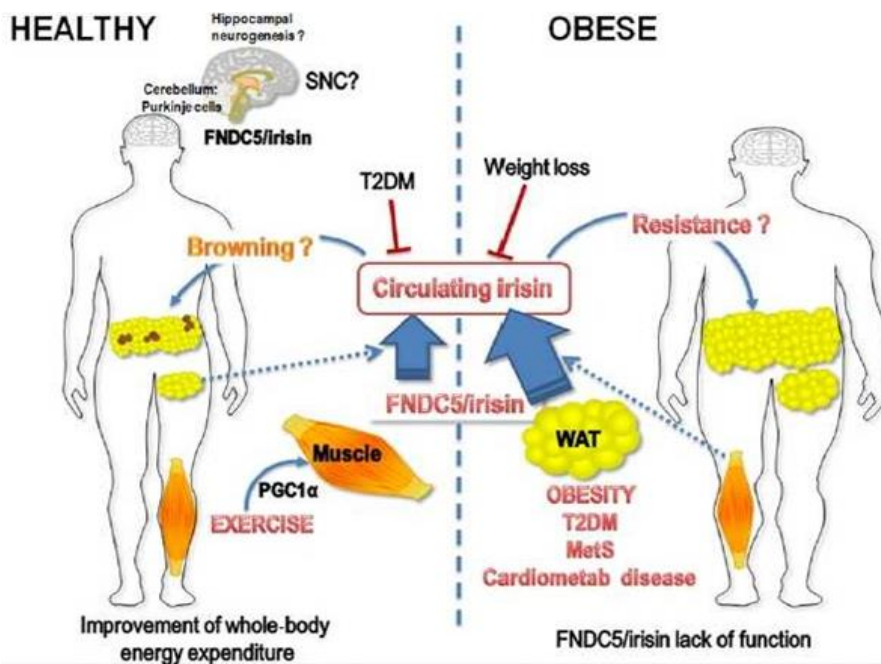


Vücudumuzda başta kahverengi yağ dokusunda olmak üzere çok sayıdaki hücre grubunda mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenleyen UCP-1, PPAR- γ koaktivatörü olan PGC-1- α uyarısı ile salınmaktadır. Daha önceden ifade edildiği gibi kas dokusu ile yağ dokusu arasındaki iletişim PGC-1- α uyarısı ile kana salınan irisin sayesinde olmaktadır. Yağ dokudaki UCP-1 düzeylerinin artması ile hem oksidatif metabolizma düzenlenmekte, hem de beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücresi gibi davranması sağlanmaktadır. Bilindiği gibi kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu yüzden kahverengi yağ dokusunda mitokondriyal yağ asit beta oksidasyon enzim seviyeleri oldukça yüksek düzeyde bulunmaktadır. (146,147) Vücutta kahverengi yağ dokusunun miktarının artışı kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Beyaz yağ hücrelerinin pro-inflamatuar özellikteki adipokin salınımının azalmasını ve obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır.

Bu konuda farelerle yapılan çalışmaların birinde; yağ dokusunda PGC-1- α eksikliği olması durumunda insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada irisin düzeyi ile; biceps kas çapı, vücut kitle endeksi, ghrelin, glukoz düzeyi ve insülin like growth factor (IGF-1) ile pozitif korelasyon bulunmuşken, buna karşın yaş, insülin, kolesterol ve adiponektin düzeyi ile aralarında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu da muhtemelen irisinin metabolik regülasyondaki kompensatuar rolüne bağlı olarak bu şekilde saptanmıştır. (11)

Yapılan başka bir çalışmada yeni tanı almış diyabetik hastalarda serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. (148) Obezite, obezite ile birlikte sık görülen hastalıklarla savaşmada irisin yeni bir molekül olarak büyük ilgi uyandırmaktadır. Bu konuda yani obezite, vücut kitle indeksi, irisin düzeyleri arasında bir çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalardan bir tanesinde vücut kitle indeksi (VKİ) 20.0-47.7 kg/m² arasında olan 117 sağlıklı orta yaşlı bayanla yapılan kesitsel bir araştırmada irisinin yağsız kitle ve vücut kitle indeksi üzerinde pozitif etki ile bağlantıları olduğu saptanmıştır. (11) Stengal ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada anoreksiya nervoza hastaları, obez hastalar ve normal kilodaki kontrol olguların olduğu geniş bir vücut kitle indeksi spektrumuna sahip araştırmada, obez hastalarda normal kilolu yetişkin ve anoreksiya nervoza hasta grubuna göre daha yüksek serum irisin seviyelerinin bulunduğunu göstermiş ve vücut kitle indeksi ile serum irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğunu göstermiştir. (12) Yine benzer grupta dizayn edilmiş 145 kadınla yapılan bir çalışmada da anoreksiya nervozası olan ve obez olan hastalar karşılaştırılmış, obez olan hastalarda normal kilolu ve anoreksiya nervozası olan hastalara göre serum irisin düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir. (149) Tip II diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği olan olgularda serum irisin düzeylerinin, vücut yağ kitlesi, yağ kitlesi yüzdesi ve vücut kitle indeksi ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan diğer araştırmalarda irisinin vücut kitle indeksi ve kilo dışında, kalça çevresi ve yağ kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği de ortaya konmuştur. (150,151,152) Aşağıdaki şekilde sağlıklı ve obez bireylerde dolaşımdaki irisin düzeyleri şematize edilmiştir.

Şekil -10 : Sağlıklı ve Obez Bireylerde Dolaşımdaki İrisin Düzeyleri



Buraya kadar olan çalışmalarda obezite ile serum irisin düzeyleri arttığı gösterilmişse de bunun aksini iddia eden çalışmalar da vardır. Örneğin vücut kitle indeksi $27.68 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ olan 69 kişide yapılan araştırmada obezite ile serum irisin düzeylerinin azaldığı ve bal-kalça oranı ile vücut yağ yüzdesi ile negatif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Yine bir başka normal glisemik regülasyona sahip 104 kişi ve yeni başlangıçlı tip II diyabetes mellitusu olan 104 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada serum irisin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. (153,154)

Yapılan bu çalışmalardaki farklı sonuçlar çıkması, değişik popülasyonların dahil edildiği çalışmalarda plazma irisin düzeyini etkileyebilecek obezite dışında diğer komorbid hastalıklar varlığına bağlı olarak düşünülmüştür.

Obezite nedeni ile bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki serum irisin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Gastrik bantlama yada sleeve gastrektomi, gastrik by-pass cerrahisi uygulanan 14 obez hastanın pre-op ve post-op altıncı ayda yapılan değerlendirilmesi sonucunda; serum irisin düzeylerinin operasyondan altı ay sonra kilo kaybı ile belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir. Yine metabolik sendrom olan 93 kafaşlı erişkin hastada 8 haftalık hipokalorik diyet uygulanması ile ortaya çıkan kilo kaybı ile birlikte serum irisin düzeylerinin belirgin olarak azaldığı başka bir çalışmada gösterilmiştir. (155)

Düşük yağ kitlesi daha düşük irisin seviyelerine katkıda bulunabilir. Obez hastalarda salgılanan irisin düzeyleri yağ doku kitlesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. (156,157) Tüm bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde özetle; irisinin obezite ile pozitif korelasyon gösterdiğine inanılmıştır. Bu her ne kadar irisinin anti-obezite ilişkisine dair bir çelişki doğursa da buna ilişkin bir açıklama, irisinin beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine karşın fizyolojik bir koruma faktörü olarak davrandığı böylece artan vücut kütlelerinin kompanzasyonunda artması nedeniyle şeklinde yapılmaktadır. Aynı şekilde metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda bazal irisin düzeylerinin karşılaştırılması ile yapılan çalışmalara bakıldığında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda metabolik sendromu olan olgularda serum irisin düzeylerinin yüksek olduğu bazı çalışmalarda ise metabolik sendromu olan hastalarda serum irisin düzeyinin düşük bulunduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda ortaya konan farklı sonuçlar çıkması da farklı özellikte popülasyonların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle ortaya çıkmıştır şeklinde açıklanmaktadır. (157,158)

İrisin ve glukoz hemostazisi üzerine yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; yine metabolik sendrom ve obezitedeki gibi çelişkili sonuçlar literatürde karşımıza çıkmaktadır.

Örneğin yeni tanı tip II diyabetes mellitusu olan hastalarda serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna oranla belirgin düşük olduğu gösterilmiştir. Yine tıbbi beslenme tedavisi ile izlenen tip II diyabetik hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. (159,160)

Gestasyonel diyabetes mellitus ile ilgili yapılan; 20 gestasyonel diyabetes mellitusu olan ve 20 normal gebenin karşılaştırıldığı çalışmada; gestasyonel diyabetes mellitus'u olan gebelerde maternal serum irisin düzeyleri doğum esnasında normal gebelerinkine göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. Ancak kord kanı irisin düzeylerinde fark bulunamamış. (161) Bunu destekleyen bir başka çalışmada; serum irisin düzeyinin normal glukoz toleransına sahip olan gebelere kıyasla gestasyonel diyabetes mellitus olan gebelerde belirgin oranda düşük olduğu gösterilmiş, fakat bu fark doğumdan üç ay sonra ortadan kalkmıştır. (162) Buna karşın literatürde yine çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yapılan bir başka çalışmada; gestasyonel diyabetes mellitusu olan hastalarla aynı yaş grubunda gebelik yaşı eşleştirilmiş kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda; gestasyonel diyabetes mellitusu olan hastalarda serum irisin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin oranda yüksek olduğu gebelik boyunca değişmediği gösterilmiştir. (163) Yine bir diğer çalışmada; elektif sezaryen uygulanan gestasyonel diyabetes mellitusu olan ve obez gebelerde; serum irisin düzeyinin kontrol gruba göre lipid ve kan şekeri düzeyine göre düzeltildikten sonra belirgin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (164)

Serumda dolaşan irisin düzeyleri ile ilgili, yeni tanı yada uzun dönem tip II diyabetes mellitusu olan hastalarda tip II diyabetes mellitus için bir prediktör olduğunu düşündürecek şekilde düşük olduğu görüşü hakimdir. İrisin düzeylerindeki azalmanın daha düşük PGC-1- α ekspresyonu olmasına bağlı olabilir. Ancak gestasyonel diyabetes mellitusu olan hastalardaki sonuçlar oldukça tutarsızdır. Bunun nedeni olarak da irisin ölçümünün gebelikte farklı dönemlerde yada gebelik sonrasında ölçülmesi nedeni ile olabilir. İrisin ve glukoz homeostazisi arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiş olsa bile irisinin diyabetes mellitus prediktörü olarak kullanılabilmesi için bu konuda negatif yada pozitif korelasyonu doğrulayacak randomize kontrollü geniş vaka serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

İrisin ile ilgili obezite ve diyabetes mellitus dışında da birçok metabolik bozukluklar ile ilgili de çalışma yapılmıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda polikistik over sendromu (PKOS) ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) metabolik sendrom ve onun komponentleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik Sendromlu hastalarda kilo kaybettirici diyet uygulanmasından sonra, serum irisin seviyelerindeki azalmanın; total kolesterol, total kolesterol/HDL kolesterol oranı, LDL kolesterol ve apolipoprotein B değişimleri ile vücut ağırlığındaki değişimlerden bağımsız bir şekilde belirgin körele olduğu

gösterilmiştir. Yine bir başka çalışmada yaşa, cinsiyete ve ırka göre düzeltilince yüksek kardiyovasküler riske sahip hastalarda irisinin HDL kolesterol ve büyük HDL partikülleri ile negatif korele olduğu ortaya konmuştur. (155, 165) Bir diğer çalışmada, non alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) olan hastalarda serum irisin seviyesinin intrahepatik trigliserid içeriğindeki artışla korele olarak azaldığı gösterilmiştir. (166) Yapılan bir diğer çalışmada; non alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) ve non alkolik steatohepatit (NASH) olan hastalarda zayıf kontrol grubuna göre serum irisin düzeyinin belirgin olarak azaldığı ancak, NASH ve NAYKH olan hastalar arasında belirgin fark görülmediği gösterilmiştir. (167) Diğer gruplarda olduğu gibi literatürde bu noktada farklı sonuçlar bulunmaktadır. Aksi yönde sonuç içeren 355 kişilik sağlık taraması içeren bir çalışmada; NAYKH'lı vakalarda NAYKH'sız vakalara göre daha yüksek serum irisin düzeyinin olduğu ortaya konmuştur. (168) Bu sonuçlar bize irisinin lipit metabolizmasında da önemli rolü olduğunu fakat bu rolün aydınlatılması için altta yatan mekanizmaları ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir.

Polikistik Over Sendromu (PKOS) olan hastalarda yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre serum irisin seviyesinin belirgin olarak arttığı ortaya konmuştur. Serum açlık irisin düzeyleri PKOS'un metabolik risk faktörleri olmayan ve ideal kiloda olan PKOS'lularda kontrol grubuna göre belirgin yüksek olarak kalmıştır. Bu da bize irisinin PKOS gelişimi için bağımsız bir faktör olabileceğini aynı zamanda bir prediktör olabileceğini göstermektedir. (169)

Böbrek yetmezliği olan hastalarda serum irisin düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda, serum irisin düzeyinin evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir. Yine bir başka çalışmada; evre 1'den evre 5'e kadar olan kronik böbrek yetmezliği olan hastalar alınmış, evre yükseldikçe serum irisin seviyesindeki düşüşün daha belirgin olduğu, en düşük seviyenin evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan vakalarda olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki; irisin renal fonksiyonlarla da ilgili olup, muhtemel renal ekskresyona uğramamaktadır. Burdaki muhtemel mekanizmayı da; myositler üzerine artmış serum kreatinini nedeni ile olan negatif feedback mekanizma ile serum irisin seviyesinde olan düşme oluşturmaktadır. (170,171)

Serum irisin seviyesi ve kemik metabolizması üzerine yapılan araştırmalarda; serum irisin seviyesinin post menopozal kemik kitlesi düşük olan ve olmayan kadınlarda belirgin değişiklik göstermediği, 3 ay boyunca verilen teriparatid ve denosumab tedavisinden etkilenmediği gösterilmiştir. Ancak serum irisin düzeyinin önceden osteoporotik kırığı olanlarda olmayan hastalara göre daha düşük olduğu ve serum paratiroid hormonu (PTH) ile

negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Fakat yine de kemik metabolizması üzerine etkileri değerlendirilmesi için daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. (172,173)

Preeklampitik gebelerde serum irisin düzeyi ile ilgili literatürde sadece 10 hafif preeklampitik gebenin alındığı gebelikteki irisin seviyelerinin araştırıldığı ve preeklampsideki değişikliğin bakıldığı bir çalışma bulunmaktadır. Sadece 10 hafif preeklampitik gebenin alındığı bu çalışmada; serum irisin seviyesi normal gebelerde preeklampitik gebelere göre daha yüksek bulunmuştur. (14) Ancak bu çalışmada sadece 10 hafif preeklampitik gebe değerlendirmeye alınmış ağır preeklampsisi olan olgularda serum irisin düzeyi ile ilgili bir araştırma yapılmamıştır.

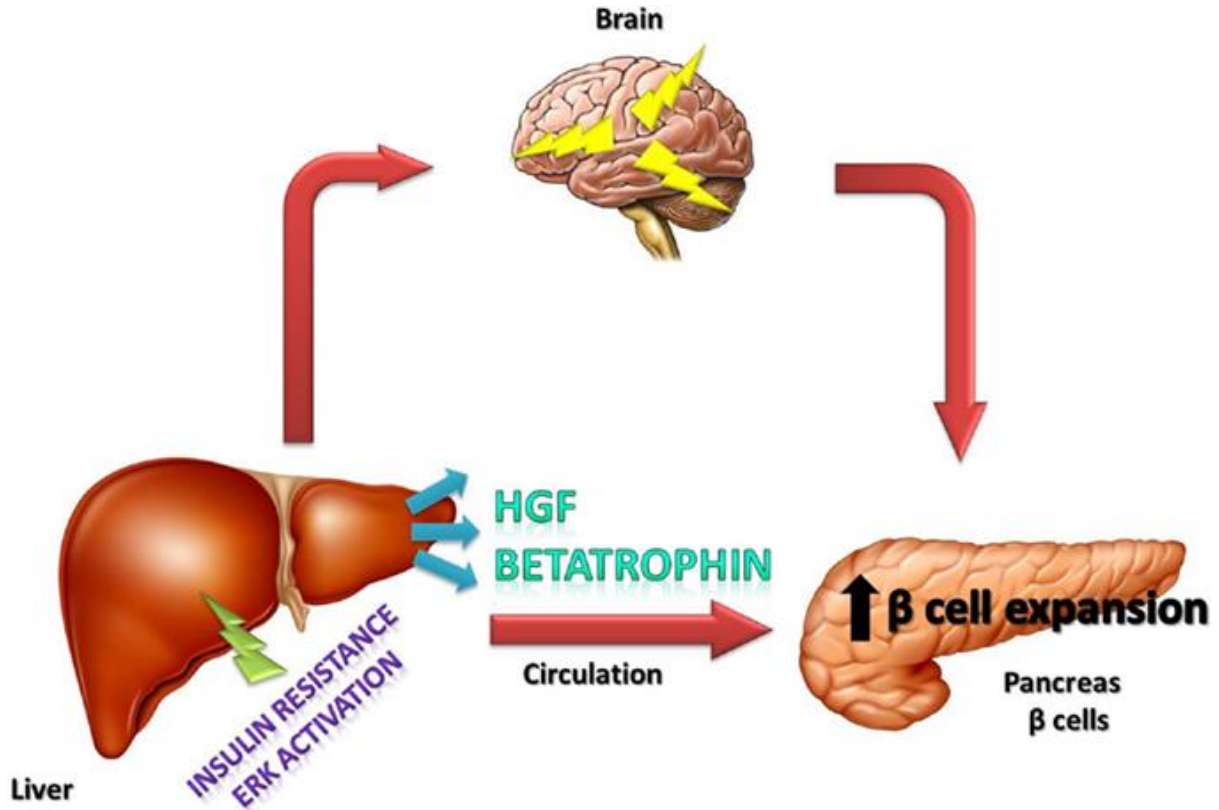
Sonuç olarak irisinin gerek metabolik hastalıklardaki etkisi gerekse de preeklampitik hastalarda düzeyi ile ilgili daha çok sayıda geniş vaka serilerinden oluşan, randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

2.2.2. BETATROFİN:

Özellikle diyabetes mellitusu olan bireylerde en doğal ve etkin glisemik kontrol sağlanması için gerekli olan beta hücre rejenerasyonu sağlanması için yapılan araştırmalar neticesinde; karaciğer tarafından insülin direnci olan durumlarda sekrete edilen, özellikle fareler üzerinde yapılan çalışmalarda artmış fonksiyonel beta hücre kitlesini oluşmasına neden olan beta hücre replikasyonu yapan bir protein tanımlanmıştır. Betatrofin adı verilen bu molekülün diyabetes mellitusta rejeneratif tedavi sağlanması ile ilgili umut verici bir aday olduğu ortaya konmuştur. Farelerde betatrofini kodlayan genin resmi ismi GM6484'tür. Fakat zamanla EG24219, RIFL, ANGPTL8 ve betatrofin olarak da isimlendirilmiştir. (174, 175)

Yapılan çalışmalarda karaciğer ile endokrin organ pankreasın kompleks interorgan sinyal mekanizmaları ile sıkıca bağlantılı olduğu fikri daha da önem kazanmıştır. İnsülin direnci ile olan ERK sinyalizasyonunun karaciğerden santral sinir sistemine sinyal ilettiğini ve pankreasa nervus vagusun efferent kolu ile geçip beta hücre proliferasyonuna yol açtığını göstermişlerdir. (176) Aşağıdaki şekilde betatrofin sekresyonu ve etki yolağı şematize edilmiştir.

Şekil - 11: Betatrofin Sekresyonu



Yapılan hayvan çalışmalarında karaciğer spesifik glukagon reseptör knockoutlarının (reseptör çıkartılmış farelerin) artmış alfa proliferasyonu ve hiperplazisine daha önce global glukagon reseptör knockoutlarına benzer biçimde yol açtığı raporlanmıştır. Glukagon reseptörü eksik olan farelerin yada karaciğer sepesifik knockoutlara sahip farelerin böbrek kapsülüne transplante edilen bu vahşi tip adacıkların alfa hücre proliferasyonunu arttırdığı görülmüştür. Bütün bu veriler glukagon dirençli durumlarda alfa hücre proliferasyonunu pankreasa vagus sinir sinyalininden bağımsız olarak indükleyen dolaşımda başka bir faktörün olduğunu göstermektedir. (177,178) Bu bulgular değerlendirildiğinde; karaciğer ve endokrin pankreasın birlikte hareket ettiğini ve karaciğer kaynaklı dolaşımdaki faktörlerin farelerde pankreatik endokrin kütleyi etkilediğini göstermektedir. Ama yine de bu çalışmaların hiçbirisi pankreatik endokrin kütleyi doğrudan bir molekülün varlığını gösterememiştir.

Karaciğerden salınan hepatosit büyüme faktörü (HBF) denilen molekülün insülin direnci olan durumlarda daha da arttığı gösterilmektedir. Farelerde rekombinant hepatosit büyüme faktörü uygulanması ile beta hücre proliferasyonu ve beta hücre kütle artışı yaptığı gösterilmiştir. Her ne kadar bu durum diyabet tedavisi açısından gündeme gelse de

Son zamanlarda yapılan çalışmalardan olan; Douglas Melton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin direnci olan farelerde beta hücre proliferasyonunu harekete geçiren bir gen olarak betatrofini tanımlamışlardır. (174) Farelere verildiğinde ağır insülin direncine yol açan, daha önceden De Lange Schaffer tarafından bulunan S961 adlı bir peptid insülin reseptör antagonistini oluşturan iyi bir insülin direnci modeli oluşturdular. Burada miniosmotik pompalarla sürekli doz ayarlaması yapılarak verilen S961'in düşük dozlarda kan glukoz düzeylerini etkilemeden dahi dramatik ve doz bağımlı bir biçimde beta hücre replikasyonuna yol açtığını fark etmişlerdir. En yüksek dozda S961, proliferasyonda yaklaşık 12 katlık bir artışı indüklemiştir ve artmış proliferasyonun izole adalarda kantitatif RET-PCR'la uygun hücre siklusu belirteçlerinin düzenlenmesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. S961 invitro olarak denendiğinde beta hücre proliferasyonunu artırmamıştır. Bu da indirekt olarak beta hücrelerini etkilediği hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. S961 infüzyonundan sonra betatrofin karaciğer ve beyaz yağ dokusunda spesifik olarak upregüle edildiği ifade edilmiştir. Aşağıdaki şekilde insülin direnci artışı ile betatrofin sekresyonu gösterilmiştir.

Increased Insulin Resistance
(e.g., pregnancy, insulin-receptor ablation, S961 treatment)

White adipose tissue

Liver

Betatrophin

Stomach

Pancreas

Islet

Beta cell

Non-beta cell

Beta-cell hyperplasia

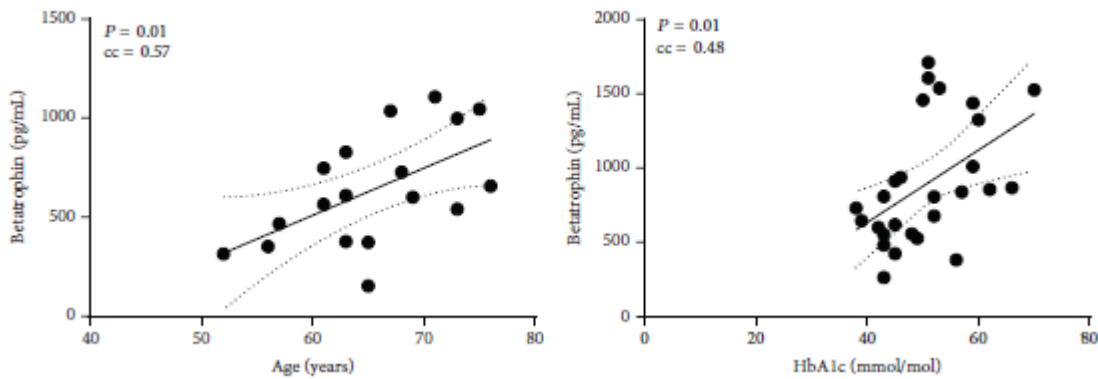
Cyclins, CDKs, E2Fs

Cell-cycle progression

Cell-cycle inhibitors

Betatrofin tahmini bir N terminal sekresyon sinyali içerir. Aslında betatrofin kodlayan ekspresyon plazmidleri ile transfekte edilen hücrelerin proteini kültür ortamına salgıladığı açıklanmıştır. Fare karaciğerinde ektopik betatrofin ekspresyonunun fark edilebilir düzeyde serum betatrofin düzeyleri salgıladığı ve betatrofinin doğal dolaşan bir molekül olduğunu gösteren endojen betatrofin düzeyleri olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında betatrofinin leptin sinyali defekti olan farelerde; gebelikte ve insülin direnci olan modellerde upregüle edildiği gösterilmiştir. Bu görüşe karşıt olarak da beta hücre proliferatif cevabına yol açan parsiyel beta hücre ablasyonunun betatrofin ekspresyonunda değişmeyen cevaba yol açması, betatrofinin fizyolojik bir cevabı başlattığı ancak akut beta hücre hasarını takiben rejenerasyonda rol almadığını gösterir. Yalnız uzun süreli tip I diyabeti olan hastalarda betatrofin düzeyinin ikiye katlanması da dikkat çeken bir bilgi olarak literatürde yer almaktadır. (180) Tip II diyabetes mellitusu olan hastalarda da serum betatrofin düzeyinin yükseldiği ile ilgili 27 tip II diyabetes mellitusu olan ve 18 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmada yaşla ve artmış HbA_{1c} düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.(181)

Grafik-1 : Yaş ve Artan HbA_{1c} Düzeyi ile Betatrofin Korelasyonu



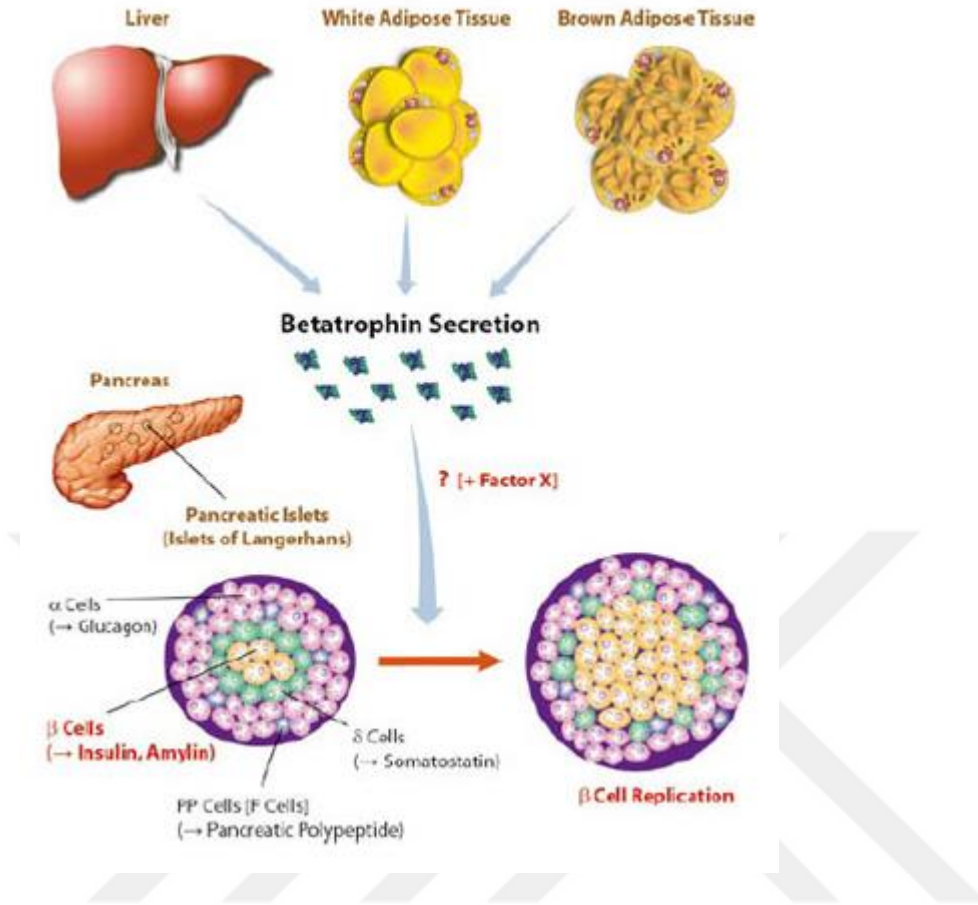
Betatrofinin *invivo* etkisinin değerlendirilmesi için; fare ve insan betatrofinini kodlayan, ekspresyonunu sağlayan plazmidler hidrodinamik enjeksiyon yöntemi ile enjekte edilmiştir. Yaklaşık sekiz günlük takip sonrasında, enjekte edilen kontrol grubu olan hayvanlarda beta hücre kitlesinde yaklaşık üç kat, pankreatik insülin içeriğinde iki kat artış sağlanmış; olgu grubunda beta hücre replikasyonunda on yedi kat artış sağlanmıştır. Betatrofin enjekte edilen hayvanlarda artmış glukoz toleransı sağlanmıştır.

2010 yılında yapılan çalışmada; betatrofin sekrete edilen, transmembran protein kaybının fenotipik taramasında E0624219 olarak açıklanan bir madde homolog rekombinasyonla çıkartılmıştır. Bu veri sonrasında Anjiopoitein Like-3 (ANGPTL3) ile

benzer geni RIFL tanımlamak için kullanılmıştır ve yağ dokusu üzerine olan etkileri araştırılmıştır. (182,183) Bazı kaynaklar tarafından lipasin olarak da adlandırılan bu gen beyaz yağ dokusunda nutrisyonel olarak regüle edilmiştir ve lipasinin adenoviral gen transferi artmış serum trigliserid düzeylerine yol açmıştır. Bu serum trgliserid düzeylerinin düştüğü knock outlara karşı görülen zıt bir etkidir, bu da bize serum trigliserid düzeylerinin düzenlenmesi için lipasin etkisinin gerekli olduğunu göstermektedir. (184) Bu konuda yapılan son dönemdeki araştırmalardan birinde; betatrofini eksik olan farelerin, normal insülin duyarlılığına sahip farelerde fonksiyonel bir beta hücre kitlesini sağlamak için betatrofine ihtiyaç duyulmadığını destekler şekilde normal glukoz metabolizmasına sahip olduğunu belirtmiştir. İnsülin direnci olan durumda betatrofinin beta hücre kitle artışı için gerekip gerekmediği noktasında ise henüz literatürde bir çalışma bulunmamaktadır.

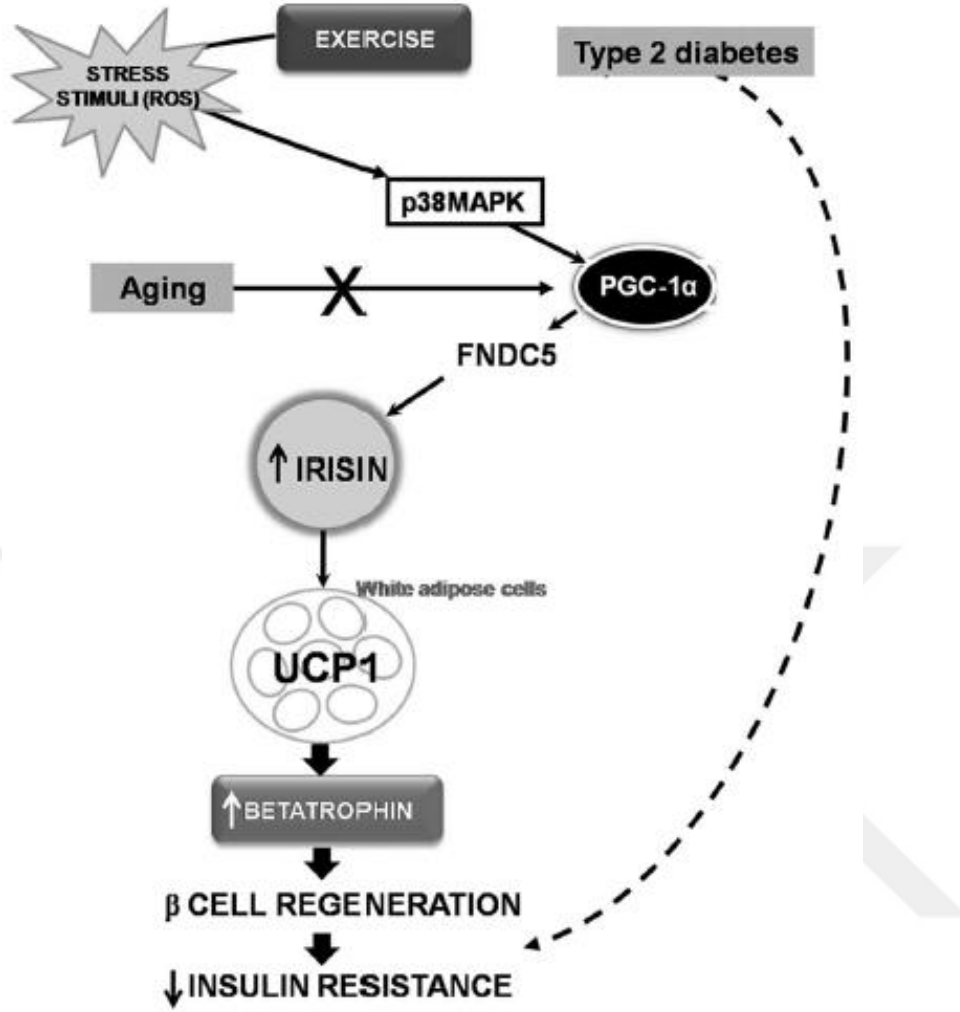
S961 indüklü; insülin direnci yapılarak çalışılan bir hayvan modelinde; S961 indüklü insülin direncinin hepatik betatrofin ekspresyonu ve pankreatik beta hücre proliferasyonu artışıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada böbrek kapsülü altına enjekte edilen fare adacıklarının; S961 farelerinin pankreatik içeriğinden bağımsız bir şekilde proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Fakat aynı farelere insan adacık transplantasyonu yapıldığında, 4-53 yaş arasındaki donör yaşından bağımsız artmış hücre proliferasyonu görülmemiştir. Bu da betatrofinin insan tedavisinde kullanılabilecek bir protein olduğuna işaret etse de bu konuda yapılması gereken ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (185) Yapılan bu çalışmalarla gözlemlenmiştir ki; karaciğer ve pankreas alfa ve beta adacık hücrelerindeki etkileşim, dolaşan gıdaların düzeylerini betatrofinin etki biçimine alternatif olarak algılaması, düzenlemesi indirekt olabilir; ve dolaşımdaki gıda ve minerallerde S961/betatrofin indüklü değişikliklere bağlı olabilir. Aşağıdaki şekilde betatrofin sekresyonu ile beta hücre replikasyonu görülmektedir.

Şekil -13 : Betatrofin Sekresyonu ve Beta Hücre Replikasyonu



Literatür incelendiğinde; insülin direnci azaltılmasında betatrofin ve irisin birlikteliğinin görüldüğü yolak olarak tanımlanmıştır. Burada artmış reaktif oksijen radikalleri ile birlikte p38 MAP kinaz yolağı aktiflenerek, bu da PGC-1- α 'yı o da FNDC5'i aktive ederek serum irisin seviyelerinin artmasını sağlamakta. İrisin de beyaz yağ dokudan UCP-1 protein yapımını arttırmakta ve serum betatrofin düzeyinin yükselmesini sağlayarak beta hücre rejenerasyonunu arttırmakta ve insülin direncini azaltılmasını sağlamakta olarak değerlendirilmektedir. (186) Aşağıdaki şekilde p38 MAP-kinaz, irisin, betatrofin yolağı görülmektedir.

Şekil - 14 : p38 MAP-Kinaz – İrisin - Betatrofin Yolağı



Diyabetes mellitusta betatrofinin rejenaratif potansiyelinin değerlendirilmesi için daha bir çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ama yine de farelerde yapılan çalışmalar bu noktada oldukça umut vericidir. Fakat bunların insan modelleri üzerinde uygulanıp sonuçlarının değerlendirilmesi daha zaman alacak gibi görünmektedir.

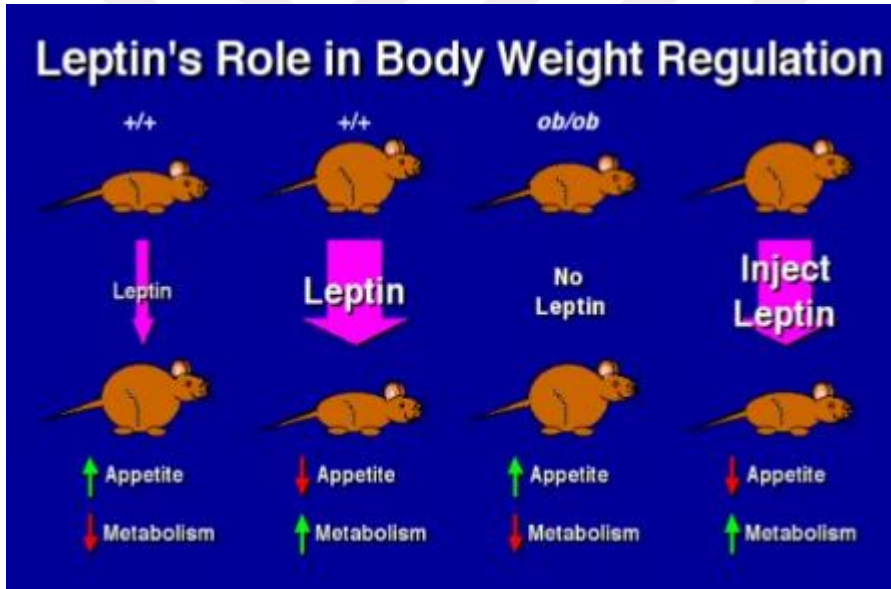
2.2.3. LEPTİN:

2.2.3.1. LEPTİN TARİHÇESİ:

Leptin etimolojik köken olarak bakıldığında Yunanca ‘Leptos’ ince, zayıf kelimesinden türetilmiştir. Bakıldığında tarihçesi 1950’li yıllara dayanmaktadır. 1953 yılında Kennedy ve arkadaşları tarafından, vücuttaki yağ depolarının durumunu beyine bildirerek enerji alımını regüle eden, yağ dokusunda sentezlenen ve dolaşıma verilen bir maddenin olduğu ortaya atılmıştır. 1958’li yıllarda yağ dokusundan sentezlenen ve vücut ağırlığını düzenlemeye yardımcı olan bir hormon deneysel olarak gösterilmeye çalışılmıştır. (187,188)

1960'lı yıllara gelindiğinde obezitenin genetik mekanizmasını açıklamak için yapılan çalışmalarda kullanılan ob/ob fareler resesif kalıtmalı genetik obeziteye sahiptir. Bu genetik yapıdaki fareler erişkinlikte sterildir ve benzer türlerine göre %50 yağ fazlasına sahiptirler. Daha sonra keşfedilen db/db fareler ise obezdir ama aynı zamanda hiperglisemiktirler. Ob/ob farelerde yapılan araştırmada bu farelerin yağ dokusundan sentezlenen ve kana salınan bir maddeyi yapamadıkları ama beyinlerinin bu maddeye cevap verdiği, bu farelere bu maddenin dışardan verilmesiyle yemelerinin ve iştahın azaldığı; db/db farelerinin ise bu maddeyi yağ dokuda sentezledikleri fakat beyinlerinin buna yanıt veremedikleri ortaya konmuştur. Adı daha sonradan yapılan araştırmalar neticesinde o dönemde varılan sonuçta; ob/ob fareler obezdir çünkü leptin üretememektedir, db fareler obezdir çünkü leptine yanıt yoktur ve bu db farelerin kanında leptin seviyesi yüksektir şeklinde çıkarımda bulunulmuştur. (189,190) Aşağıdaki şekilde leptinin farelerde kilo üzerindeki etkisi gösterilmiştir.

Şekil -15 : Leptinin Kilo Üzerine Etkisi



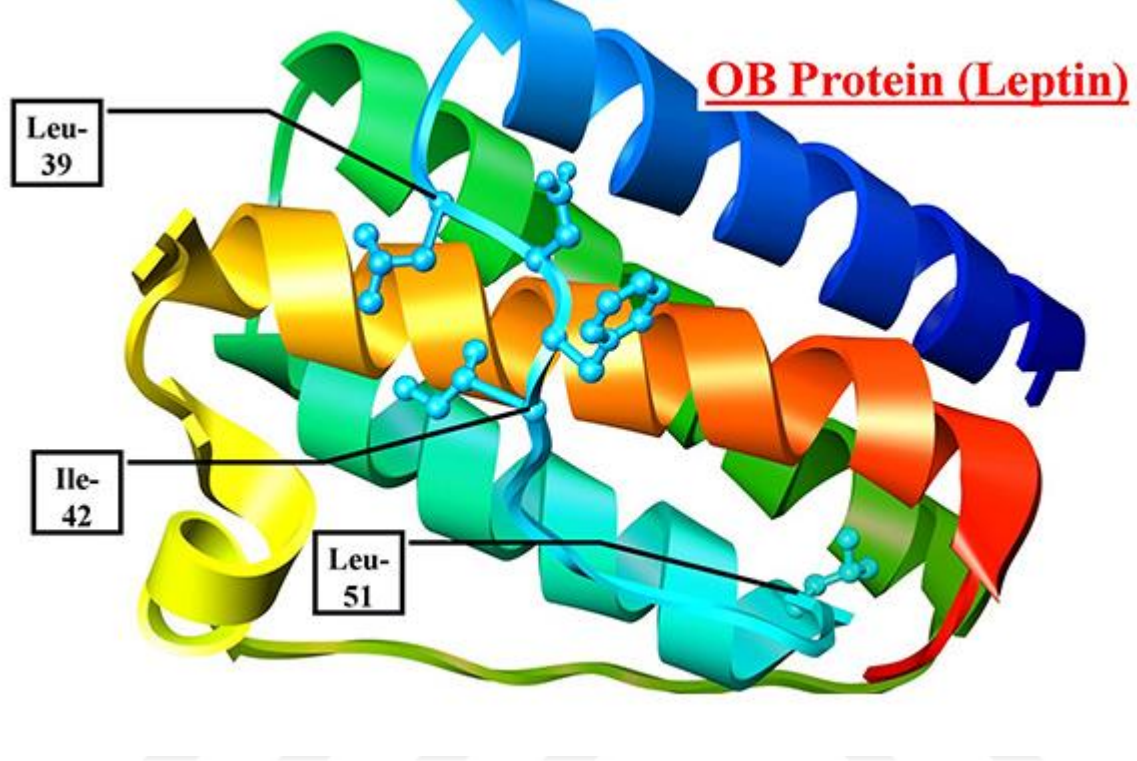
1994 yılında ob/ob farelerdeki genetik defekt Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortaya konmuştur. Sonrasında bu konuda yapılan araştırmalarda ob gen ürünü olan leptin açıkça gösterilmiştir. (123,191,192) Yapılan araştırmalar neticesinde hiçbir mutasyon tipi obezitenin hiçbir tipini tam olarak ortaya koyamamıştır. Bu da obezite etyolojisinde çeşitli genetik mutasyonların olduğu fikrini öne çıkarmıştır.

2.2.3.2. LEPTİN YAPISI ve RESEPTÖRLERİ:

Leptin; sitokinlere benzeyen, 16 kDa ağırlığında, 167 aminoasitten oluşan protein yapıda bir hormondur. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob-gen tarafından messenger RNA (mRNA) kodlanarak üretilir. Başlıca deri altı, visseral ve

kahverengi yağ doku hücrelerinde ve adipoz dokuda üretilse de bir miktar; gastrik epitel, hipofiz, iskelet kası, meme bezleri, plasenta ve diğer çeşitli dokular da üretildiği gösterilmiştir. (15) Aşağıdaki şekilde leptinin yapısı şematize edilmektedir.

Şekil - 16: Leptinin Yapısı



Pek çok dokuda bulunan leptin reseptörleri 1995 yılında klonlanabilmiştir. Uzun formları özellikle hipotalamusta (arkuat, lateral, ventromedial, dorsomedial) nukleuslarda bulunur. Bu reseptörler leptinin santral etkisinden sorumludur. Uzun formları başka dokularda pek bulunmazken, kısa formlar bir çok dokuda eksprese olabilmektedir. Bazı reseptörleri de kanda taşınması ve kan beyin bariyerini geçmesine aracılık eder. (193,194)

Leptin reseptörleri vücutta oldukça yaygın bulunur. Reseptörlerin en çok bulunduğu yerler arasında hipotalamustan sonra, pankreas, over, testis, kumulus ooforusun granüler tabaka hücreleri, uterus, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, sürrenal bezler, hematopoietik kök hücreler ve iskelet kasları yer alır. (195)

Leptin reseptörleri sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Kısa form (OB-R_S) ve uzun form (OB-R_L) olmak üzere iki büyük formu bulunur. Sinyal reseptörü barındıran form uzun formudur. Uzun formun ait olduğu sınıf I sitokin reseptör ailesi; bağlandıktan sonra reseptörü fosforile eden proteinler ve fosforilasyondan sonra aktive olan STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription Factors) proteinleri yoluyla etkisini gösterir. Ligand reseptör bağlanması ve reseptör agregasyonunu takiben fosforilasyon olayları janus kinazların (JAK)

aktivasyonu ile sonuçlanır. JAK, spesifik reseptör tirozin rezidülerini fosforiller, bu da STAT ailesi için bağlanma bölgeleri sağlar. Bu transkripsiyon faktörlerinin JAK tarafından fosforillenmesi sonucunda dimerizasyonu ve regülatuar olaylar için nükleusa translokasyonları sağlanır ve böylelikle gen transkripsiyonu stimüle olur. JAK-STAT yoluyla oluşan leptin sinyalleri uzun leptin reseptör formu ile ilişkilidir. (OB-R_L)

Yukarıda ifade edildiği gibi uzun reseptör formu STAT proteinleri yoluyla çalışır fakat STAT proteinleri için spesifik gen problemlerinde obezite görülmez. Bu da obezitede daha farklı etyolojik yolların olduğunu gösterir. Sınıf I sitokin reseptör ailesi üyeleri tarafından gerçekleştirilen sinyal transdüksiyonu JAK-STAT sistemi ile sınırlı değildir. Bu reseptörlerden bazıları mitojen activated protein kinaz (MAPK) yada fosfotidil inozitol-3 (PI-3) yollarına bağlanırlar.(197)

2.2.3.3. LEPTİN SEKRESYONU ve FİZYOLOJİK ETKİLERİ:

Adipoz dokudaki adipositlerden sentezlenen ve kana salınan leptin metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme gibi bir çok fizyolojik olayda rol oynamaktadır. (198) Bir dönem insülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünüldükçe doygunluk hormonu olarak adlandırılrsa da; insanlarda yapılan in vivo çalışmalar sonucunda; insülinin serum leptin konsantrasyonunun yükselmesinde akut bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Sadece kronik olarak yüksek insülin seviyelerinin serum leptin konsantrasyonunu yükselttiği gösterilmiştir. (199,200) Beslenme esnasında leptin sekresyonu belirgin şekilde baskılanmaktadır. Ancak bu etkinin nasıl gerçekleştiği henüz ortaya konamamıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi daha önceden beyaz yağ dokusunun leptinin sentezlendiği ana yer olduğu bildirilmiş olsa da; sonradan yapılan araştırmalar neticesinde daha bir çok yerde sentezlendiği ve etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

İnsanlarda leptinin yarı ömrü yaklaşık 25 dakika kadardır. (201) Diğer hormonların çoğunda olduğu gibi leptin plazma konsantrasyonu sabit değildir, sekresyonunda diüurnal ritim gözlenmektedir. Serum leptin seviyeleri öğleden sonra yükselmeye başlar, gece yarısından sonra pik yapar; gün doğumuna doğru en alt seviyelere iner. Serum düzeyi bakılan kitlelere göre kısmi farklılık içersede 5-20 ng/mL veya 1-10 ng/mL arasında değişir. Leptin insanlarda büyük ölçüde böbrekler tarafından bunun yanı sıra karaciğer gibi splanknik organlar tarafından itrah edilir. (202)

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde leptinin fizyolojik etkileri şu şekilde sıralanabilir. (203,204,205,206,207,208)

1. Enerji harcanmasını uyarır ve enerji harcanmasının devamlılığını sağlar.

2. Doygunluk oluşturarak yiyecek alımını azaltır.
3. Üreme sisteminde fertilite üzerinde olumlu etkileri bulunur.
4. Puberteye geçişi hızlandırır.
5. Pankreasda langerhans beta hücre adacıklarına etki ederek insülin salgılanmasını inhibe eder.
6. Glikoz yıkımını artırır.
7. İmmün sistemde rol alır, inflamatuvar sitokin yapımını artırır.
8. Overde steroidogenezi etkiler.
9. Hematopoiezi uyarır.
10. Yağ hücrelerinde lipolizi uyarır, trigliserid sentezini azaltır.
11. Anjiyogenezisi stimüle eder.
12. Termoregülasyonda rol alır.
13. Otonom sinir sisteminin aktivitesini ayarlar.

Aşağıdaki şekilde leptinin değişik sistemler üzerine olan etkileri görülmektedir.

Şekil – 17 : Leptinin Fizyolojik Etkileri



Yağ dokuda leptin üretimini değişik faktörler arttırıp-azaltırlar. Aşağıdaki tabloda bu faktörler gösterilmektedir.

Tablo – 8 : Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Leptin Sentezini Arttıran	Leptin Sentezini Azaltan
Açlık	İnsülin
Serbest Yağ Asitleri	Glukokortikoidler
Büyüme Hormonu	Besin Alımı
Tiroid Hormonları	Prolaktin
Somatostatin	Deksametazon
Katekolaminler	Ateş
Soğuğa Maruziyet	Tümör Nekrozing Faktör Alfa (TNF- α)

2.2.3.4. LEPTİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ:

2.2.3.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİSİ:

Leptin, vücudun sahip olduğu enerji deposu ve beslenme durumuna göre yağ dokusu kitlesi ile orantılı olarak salgılanıp, ihtiyaca göre iştahı arttırıp veya azaltıp enerji tüketimini düzenleyerek vücut ağırlığının kontrolünü sağlar. (209) Leptin beslenme dengesini santral sinir sisteminde arkuat nükleusta bulunan nöronları etkileyerek sağlar. Arkuat nükleusta temelde iki çeşit nöron grubu bulunmaktadır. Bunlardan bir grubu oroksigenik (iştah arttırıcı) grup olan Nöropeptid Y (NRY) ve Agouti Related Peptid (AgRP) oluşturur. Diğer grubu ise daha çok iştah azaltıcı olan; Proopiomelanocortin (POMC) oluşturur. (210) Burada bulunan nöronlardaki reseptörleri vasıtası ile POMC salgılayan nöronların uyarılmasını kolaylaştırırken, NRY ve AgRP salgılayan nöronların uyarılmasını zorlaştırır.

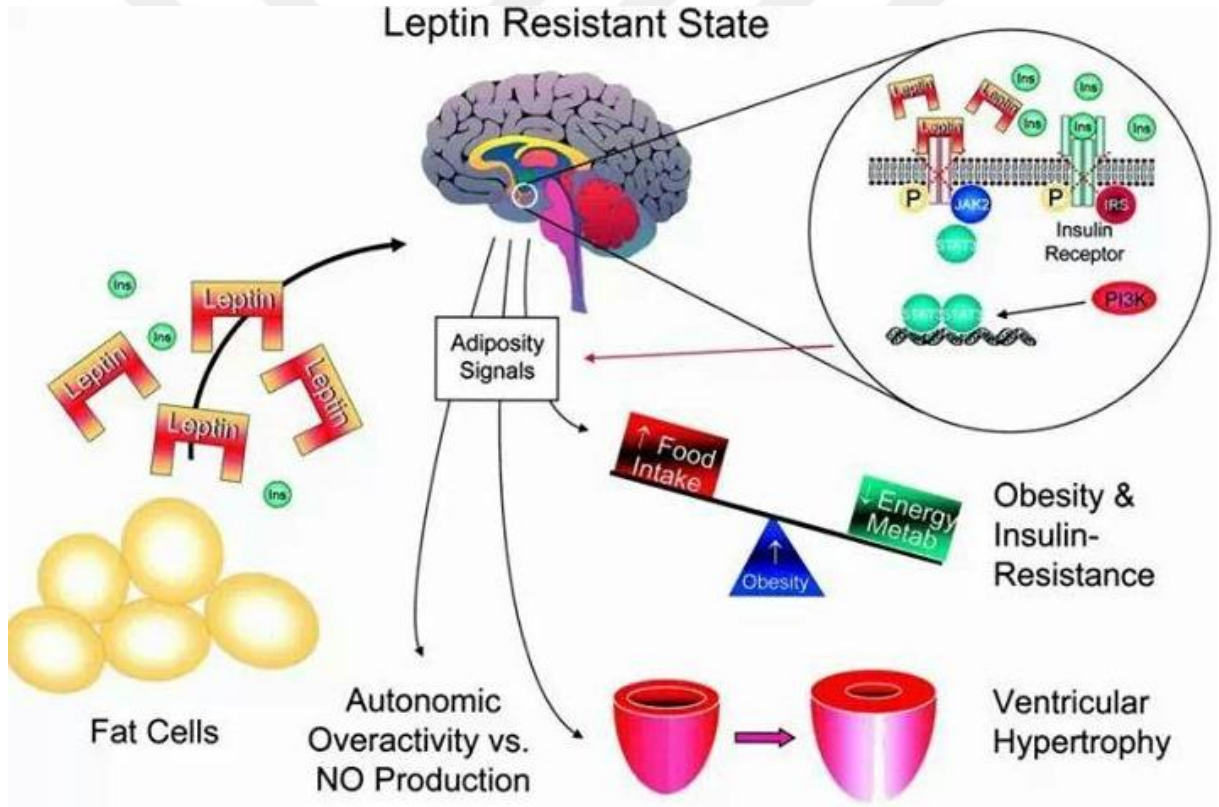
POMC iştah azaltan ve enerji tüketimini steroid hormonları ile arttıran bir hormondur. Leptin talamusta arkuat nükleusta bulunan NRY ve AgRP salgılayan nöronları hiperpolarize ederek uyarılmasını zorlaştırır. Bu hormonlar iştah arttıran hormonlardır. Leptin bu hormonların salgılanmasını azaltarak iştah azaltılmasını sağlamış olur.

Leptin temel olarak etkilerini santral sinir sisteminde bulunan arkuat nükleustan yapmasına rağmen bunun yanı sıra hipotalamus içinde ve dışında başka bölgelerde de etkilidir. Örneğin beyin sapında bulunan tractus solitariusu etkileyerek iştah dengesini düzenlemektedir. (211,212) Yapılan çalışmada leptinin santral sinir sisteminden sempatik deşarji arttırarak yağ dokusunda serbest yağ oksidasyonunu arttırır. (213) Aynı zamanda leptin; hipotalamustan gonadotropinlerin TRH (Tiroid Releasing Hormon), büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını düzenler; TRH ve gonadotropik releasing hormon (GnRH) salgılanmasını arttırır. (214)

Leptin santral sinir sisteminde beslenme ile ilgili bölgeler dışında da değişik bölgeleri etkileyerek farklı etkilerde bulunmaktadır. Örneğin; kortikal ve hipokampal bölgelerde nöronal sinaptik iletileri etkileyerek nöronlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak da; öğrenme, hafıza, algılama ve bilinç durumu üzerine çeşitli etkilerde bulunmaktadır. (211)

Leptine bağlı santral rezistans nedeni ile oluşan obeziteden iki faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan birincisinde yüksek leptin seviyeleri leptin reseptörünün güçlü bir inhibitörü olan SOCS-3'ü arttırmakta; artan SOCS-3'de leptin reseptörünü inhibe etmektedir. Bu sistem daha çok iştah merkezi olan arkuat nükleusta oluşmakta, diğer beyin bölgelerinde ise görülmemektedir. Diğer faktör ise; leptinin santral sinir sistemine taşınamamasıdır. Aşağıdaki şekilde leptinin direnç durumu şematize edilmiştir.

Şekil – 18 : Leptin Direnci ve Sonuçları



Literatürde yapılan bir diğer çalışmada ise; leptinin santral sinir sisteminde amiloid depolanmasını azaltarak Alzheimer Hastalığı'na karşı koruyucu rolü olduğu bildirilmiştir. Leptinin bilişsel fonksiyonların korunmasında yardımcı olduğu, ileri yaşlı bireylerde plazma leptin seviyesi ile bilişsel fonksiyonların arasında yakın bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. (215)

2.2.3.6. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ETKİSİ:

Leptin santral sinir sisteminin ventromedial bölgesini aktive ederek sempatik deşarjı artırır. Plazma epinefrin ve norepinefrin seviyelerinde artışa neden olur. Obezite nedeni ile serumda yüksek dozlarda bulunan leptin iştah üzerine olan etkisini kaybederken sempatik sinir sistemi üzerine olan uyarıcı etkisi devam eder. Böylelikle kan basıncında yükselme ve renal sempatik aktivitede artışa neden olur. Kan basıncı yüksekliği dışında sempatomimetik aktivite artışı kardiyomyositlerde büyüme ve sol ventrikül hipertrofisine neden olur. (216,217)

Bu etkilerinin yanı sıra leptin periferik olarak endotel hücrelerinden endotelin-1, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) salgılanmasını artırır. Bu etkiler de endotelde proliferasyona, ilerleyen dönemlerde kalsifikasyona ve ateroskleroza neden olur. Leptin aynı zamanda kardiyak myositlerden nitrik oksit (NO) salgılanmasını arttırarak hem kontraksiyon disfonksiyonuna hem de myositlerde hipertrofiye neden olur. (218,219)

Leptin serbest oksijen radikallerinin salınımını, TNF- α , IL-6 salınımını arttırarak zaman içerisinde hipertansiyon ve ateroskleroza da neden olur. Perivasküler yağ dokusundan da salgılanan leptin koroner ateroskleroza zemin oluşturmaktadır. Leptin eksikliği veya fazlalığı kardiyomyositlerde apoptozise neden olmakta ve ileri dönemlerde kalp yetmezliği kliniği ile karşımıza çıkmasına sebep olmaktadır.

2.2.3.7. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ:

Leptin karaciğerde yağlanmayı engeller. Karaciğer hücrelerinden ve makrofajlardan enfeksiyon ajanlarına karşı verilen immün cevabı arttırarak hepatitlere karşı koruyucu rol oynar. Tüm bu olumlu etkilerinin yanı sıra anjiyogenezi arttırdığı için hepatoselüler karsinom oluşumunu da arttırdığı ifade edilmektedir.

2.2.3.8. HEMATOPOİETİK VE İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ:

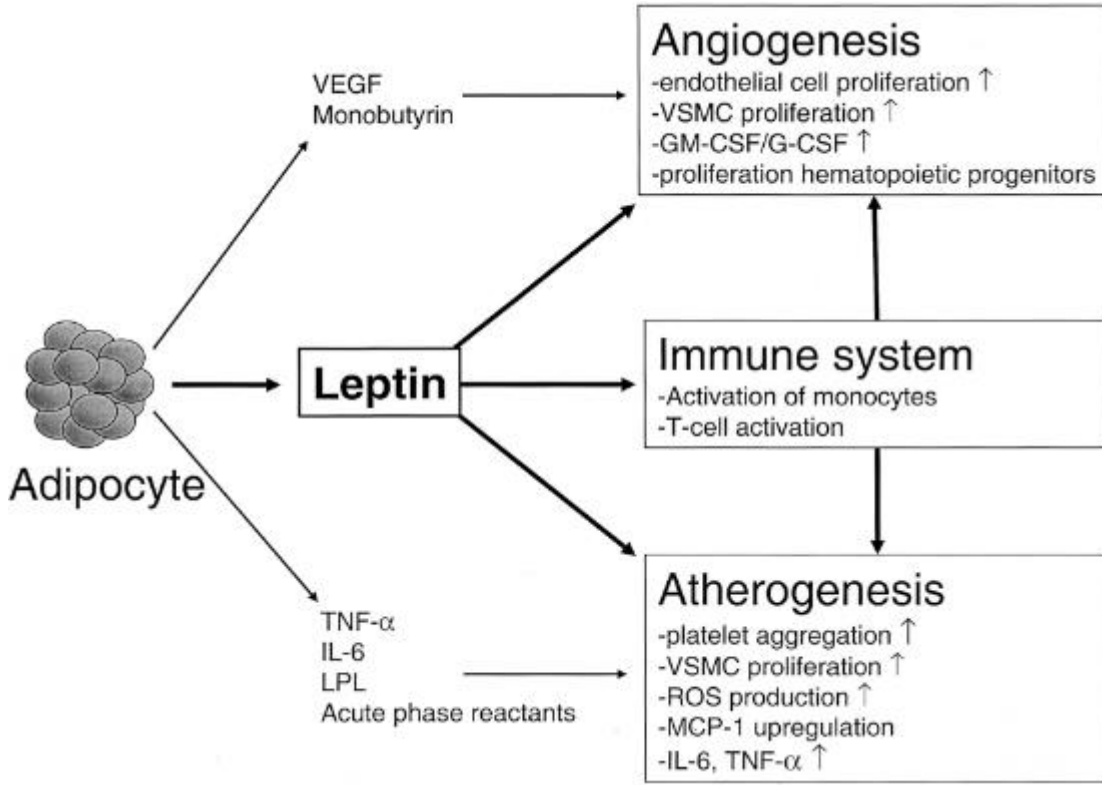
Leptinin biyokimyasal yapısının sitokin ailesi ile benzer yapıda olması nedeni ile leptinin immün sistem üzerine etkisi ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Leptin hematopoiezisi ve lenfopoiezisi indüklemektedir. Leptin monosit, makrofaj ve dendritik hücreler üzerine proliferatif etki göstermekte ve bu hücrelerden TH₁ tipinde sitokin salgılanmasına neden olmaktadır. Leptin aynı zamanda dendritik hücrelerin proliferasyonunda ve matürasyonunda da görev almaktadır. (220,221)

Yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki; leptin aynı zamanda nötrofilleri ve natural killer hücreleri aktive etmektedir. Leptin TH₁ hücrelerinde İnterferon gama (IFN- γ) ve IL-2 salınımını arttırmakta ve humöral immüniteyi indüklemektedir. Leptin başta tip I diyabetes mellitus olmak üzere, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, multiple skleroz gibi T hücre kökenli otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur. (222) Leptin reseptöründe

bulunan STAT-3 ileti, makrofajların aktivasyonunu sağlamakta, lenfositlerin ve mononükleer hücrelerin yaşam süresini uzatmaktadır.

Hematopoietik kök hücrelerin ve progenitor B hücrelerinin çoğunun üzerinde leptin reseptörü bulunmaktadır. Kök hücrenin leptin tarafından uyarılması, lenfoid, eritroid ve myeloid serinin çoğalmasına neden olmaktadır. Leptinin bu çoğalmayı kök hücrede yaptığı değişikliğe bağlı olarak oluşturduğu düşünülmektedir. Leptin doğal immünite fonksiyonu üzerine de etkilidir. Makrofajları aktive etmekte, monositlerin kemotaksisini sağlamakta, nötrofillerden hidrojen radikallerinin salınmasını sağlamaktadır. Leptin IL-12 ve TNF- α salgılanmasını da artırarak TH₁ hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak kazanılmış immünitenin sağlanmasında da katkıda bulunur. Leptin T ve B lenfositlerin yaşam süresini bu hücrelerdeki apoptozisi engelleyerek uzatmaktadır. Artmış serum leptin seviyesi TH₁ TH₂ hücreler arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak otoimmün hastalıkların artışına sebebiyet vermektedir. Özellikle romatoid artrit artmış plazma leptin seviyesi ile ilişkilidir. Bu hastalarda kilo verme sağlanarak serum leptin seviyelerinin düşmesi ile birlikte hastalığın şiddetinde belirgin azalma gözlenmektedir. Aşağıdaki şekilde leptinin aterogenez ve anjiyogenez üzerindeki etkileri görülmektedir.

Şekil – 19 : Leptinin Aterogenez ve Anjiyogenez Üzerindeki Etkileri



2.2.3.9. KAS-İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ:

Leptinin başlangıçta yüksek seviyelerde olması kemik üzerine olumlu etki gösterirken; uzun süreli yüksek seyretmesi durumunda rezorptif etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda düşük plazma leptin seviyesinin azalmış kemik kitlesi ile beraber olduğu gösterilmiştir. Leptinin kemik dansitesi üzerine etkisi aksiyel ve apendiküler kemik kitlesinde farklılık göstermektedir. Düşük leptin seviyesi trabeküler kemikte artışa neden olurken, kortikal kemiklerde azalmaya neden olmaktadır. Trabeküler kemikten zengin olan lomber vertebralarda düşük leptin seviyesi azalmış kemik mineral yoğunluğu ile beraberken, kortikal kemikten zengin bölgeler artmış kemik mineral yoğunluğu ile birliktelik gösterir. Leptinin santral sinir sistemindeki etkisi ile kemik dansitesini de indirekt olarak etkilemektedir. Bu etkisini çeşitli hormonları regüle ederek oluşturmaktadır. (223)

Leptin kemik iliğindeki osteoblastları ve osteoklastları etkileyerek kemik mineral yoğunluğunu düzenler. Osteoblastik aktiviteyi artırırken osteoklastik aktiviteyi azaltır. Leptin reseptörlerinin kıkırdak dokuda da gösterilmesi kıkırdak üzerine etkilerini de düşündürmekte olsa da net etkisini gösterir çalışma bu konuda yoktur.

2.2.3.10. REPRODÜKTİF SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ:

Leptinin reproduktif sistem üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda; leptin eksikliği olan insan ve hayvan çalışmalarında bu bireylerin aynı zamanda infertil olduğu tespit edilmiştir. Bu infertilitenin hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle olduğu tespit edilmiştir. Yine bu bireylerde pubertal gelişim olmamakta, FSH-LH pulsatilitesi ortadan kaybolmaktadır. (200,224) Bu hastalarda leptinin yerine konması sonrasında gonadal fonksiyonların geri döndüğü gösterilmiştir.

Obez bireylerdeki yüksek leptin seviyesi yine santral nedenlerle ortaya çıkan bozulmuş gonadal fonksiyonlarla birlikte bulunur. GnRH salgılayan nöronlarda ve hipotalamusta GnRH salgılayan nöronları kontrol eden merkezlerde leptin reseptörleri bulunmaktadır. Bütün bu veriler değerlendirildiğinde leptinin vücudun sahip olduğu enerji durumuna göre üreme fonksiyonlarını kontrol ettiği düşünülmektedir.

Ovaryan folikül hücreleri ve testiküler leydig hücreleri de leptin reseptörü bulundurmaktadır. Ayrıca granuloza hücreleri ve kumulus ooforus hücreleri de leptin reseptörü barındırmaktadır. Leptin gonadal hücrelerde İnsülin like Growth Faktör-1 (IGF-1), insülin, glukokortikoid ile uyarılmış steroid sentezini engellemektedir. Bununla beraber yüksek dozlarda santral etki ile gonadların uyarılmasını engelleyerek steroidegenezi

baskılamaktadır. Leptinin hem yüksek serum konsantrasyonu hem de düşük serum konsantrasyonu gonadal steroid sentezini engellemektedir. (224)

Adölesan çağda puberteye girişte de leptinin rolü bulunmaktadır. Pubertenin başlaması için vücudun kritik bir yağ deposuna ulaşması gerekmektedir. Vücutta artan yağ kitlesi ile beraber serum leptin seviyesi de artmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; puberte öncesinde leptin miktarında belirgin artış saptanmıştır. Ayrıca kız çocuklarında menarşın başlamasında da etkilidir. Leptinin pubertal LH-FSH salgısının kontrolü üzerine santral düzeyde etkisi olduğu düşünülmektedir. (225,226,227)

2.2.3.11. LEPTİN ve GEBELİK:

Yapılan çalışmaların çoğunda gebelik döneminde gebe olmayan döneme göre serum leptin konsantrasyonu yüksek olarak saptanmıştır. Maternal leptin seviyeleri özellikle gebeliğin sonuna doğru artış göstermektedir. Leptin plasenta ve bir miktar da fetal dokudan salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda gebelerde leptin düzeyinin ikinci trimesterde 22-27. haftalar arasında zirve seviyeye ulaştığı ve doğuma kadar yüksek kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca fetal kord kanında leptinin 18. hafta gibi erken bir dönemde oluştuğu, fetal yağ kitlesinin artışı destekler tarzda 34. haftaya kadar kademeli olarak yükseldiği gösterilmiştir. (87,228)

Leptinin amniyon sıvısında, plasentada, koryonik villuslarda, koryon leavede gösterilmesi bu dokulardan salınan hormonlarla birlikte fetal-maternal yapı arasında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda leptinin insan plazmasında özellikle sinsityotrofoblastların sitoplazmasında varlığı gösterilmiştir. (229,230,231) Leptinin prenatal hayatta büyüme hormonu (GH) ve Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1) ile birlikte büyümede rolü olduğu düşünülmektedir. (232)

Amniyon sıvısında bulunan leptin düzeylerinin serum maternal leptin seviyesi ile orantılı olması amniyon sıvısındaki leptin kaynağı olarak büyük oranda anneden geldiğini düşündürmüştür. (229) Çalışmaların bir kısmında umbilikal kord arterinde bakılan leptin seviyesinin venöz kandan yüksek olduğunun saptanması ile fetal leptin sentezinin plasental sentezden daha fazla olacağı sonucu çıkartılmıştır. (233) Fakat çoğu çalışmada ise venöz kandaki leptin seviyesi arteriyel kanda olandan daha yüksek seviyede bulunmuştur. (87) Kord kanı leptinine, fetal adipositlerin ve plasantanın ne oranda katkıda bulunduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Doğumdan sonraki 5.günde yenidoğan kanında bakılan leptin seviyesinin oldukça düşük seviyede bulunması da leptinin önemli bir kısmının plasenta kaynaklı olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. (234) Leptin geninin fetal kan ile direkt

kontakt halinde olan villöz vasküler endotelial hücrelerde de eksprese edildiği gösterilmiştir. (231)

Serum leptin seviyesinin mol hidatiform ve koryokarsinomda yükseldiği saptanmıştır. (87) Bunun yanısıra gestasyonel hormonların özellikle östradiol ve kortizolün adipoz dokudan leptin salınımını uyardığı, gebe kadına steroid verilmesinin fetal leptin seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir. (235) Gebelikte görülen yüksek leptin seviyeleri; artmış plasental üretim, adipoz dokudan artmış salınım veya düşük serum bağlayıcı proteinler nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Maternal serum leptin seviyesinde placentanın çıkışından sonra ani bir düşüş olması, maternal vücut kitle endeksi ile serum leptin seviyesinde bir korelasyon olmaması, maternal serum leptin konsantrasyonlarının adipöz doku artışından önce artmaya başlaması nedeni ile maternal serum leptin seviyesindeki yüksekliğin daha çok fetal placentaya kaynaklı olduğu düşünülmektedir. (87,231)

Gebelik artmış maternal vücut yağ oranı, kilosu ile birlikte nöroendokrin ortamdaki değişiklikler nedeniyle hipermetabolik bir durumdur. Gebelik süresince; maternal enerji depolarını koruyabilmek için artmış yiyecek alımı ile birlikte pozitif bir enerji dengesi vardır. Yüksek leptin seviyeleri hipotalamik seviyede olan leptin rezistansını düşündürmektedir. Fizyolojik leptin rezistans durumu hipotalamik leptin reseptör ekspresyonunda olan değişiklikler nedeni ile olabilir. Yiyecek alımının azaltılması da maternal hiperleptinemi açısından bir değişiklik oluşturmaması da leptin rezistansını göstermektedir.

Gebelikte leptinin olası görevleri arasında; gebeliğin endokrin cevaplarının kolaylaştırılması, maternal glukoz dengesinin korunması, maternal insülin salınımının düzenlenmesi, maternal yakıt depolama ve kullanımının regülasyonu ve fetal büyüme ve gelişmenin sağlanması sayılabilir. Leptin gebeliğin devamı için önemli bir hormondur. Gebeliği abortusla sonuçlanan kadınlarda düşük leptin seviyeleri, diyabetik ve preeklampşik gebelerde ise yüksek leptin seviyelerine rastlanmıştır. (87) Yapılan bir diğer çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda maternal leptin seviyesi ölçülmüş ve bu değer normal gebelerle karşılaştırılmış, sonuçta tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda serum leptin seviyesi daha düşük saptanmıştır. (236)

Leptinin glukoz ile uyarılan insülin salgılanmasını baskılayabildiğine dair de kanıtlar vardır. Yapılan araştırmalarda gestasyonel diyabetes mellitusu olan kadınlardaki leptin seviyesinin tip I diyabetes mellitusu olanlardan ve normal glukoz regülasyonu olanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. (234)

Gebe popülasyonda leptin ile ilgili yapılan bir çok çalışmada leptin ile diğer parametreler arasında (doğum ağırlığı, ürik asit, kreatinin düzeyi, diyastolik kan basıncı)

pozitif yada negatif korelasyon olduğu gösterilmişse de gebelikte leptinin fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır.

2.2.3.12. LEPTİN ve PREEKLAMPSİ:

Preeklampitik hastalarda maternal serum leptin seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Ama yine de preeklampsi de maternal leptin yapımının arttığını ve serum leptin seviyelerinin yükseldiğini belirten çalışmalar çoğunluktadır. Hatta bazı çalışmalarda preeklampsinin klinik belirtileri başlamasından çok daha önce serum leptin seviyelerinin yükseldiği bildirilmektedir. (16,17,18,19) Preeklampsinin klinik başlangıcında renal klirens azalmasının nadir olduğu düşünüldüğünde, serum leptin seviyesinin yükselmesinin renal klirens azalmasından bağımsız olduğu ve leptinin preeklampsi patogenezinde katkısının olabileceğine dair bir kanıt oluşturmaktadır.

Preeklampitik hastalarda artmış serum leptin seviyesinin olduğunu gösteren çalışmalar incelendiğinde bunun muhtemelen hipoksiye sekonder olarak ortaya çıktığı ifade edilmektedir. (237,238,239) Preeklampside plasental hipoperfüzyon modeli ile ilgili ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, aort ve ovaryen artere klips konularak arteriyel akım %35 oranında azaltılmış, kan akımı azaltılmış olan bu preeklampitik ratlarda serum leptin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yükseldiği gözlenmiştir. Buradan hareketle de preeklampitik hastalardaki artmış plasental leptin yapımının perfüzyon azalması dolayısı ile oluşan hipoksiye sekonder bir cevap olarak yükseldiği ifade edilmiştir. Bu sekonder cevabında fetusa yeterli besin maddesi taşıyabilme amacıyla ortaya çıkan adaptif bir yanıt olduğu düşünülmektedir. (88,228,241,242) Preeklampside anormal yüksek serum maternal leptin seviyelerinin plasental hipoksiyi gösterdiği düşünülmüştür. Maternal adipositlerin yanı sıra plasentada da üretilen leptinin preeklampside olan maternal leptin yüksekliğine katkıda bulunduğu bunun da maternal adipoz yağ dokusundan bağımsız ölçüde gerçekleştirildiği ifade edilmektedir. (17,229)

Leptinin plasental hipoksi göstergesi olarak kabul edilmesinden hareketle leptinin aynı zamanda preeklampsi prediktörü olarak kullanılabileceği de ifade edilmiştir. Leptinin sempatik aktivite stimülasyonu gibi fizyolojik bir etkisi bilindiğine göre, preeklampside görülen sempatik aktivite artışından da leptinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Hipoksik plasental dokuda ayrıca hipoksi ile beraber bazı sitokinler ve büyüme faktörlerinin yapımının arttığı da bilinmektedir. Bu sitokin ve büyüme faktörleri arasında; TNF- α , İnterlökin-1- α , İnterlökin-1- β , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) bulunmaktadır. Anjiyogeneze katkısı olduğu bilinen leptinin diğer anjiyogeneik faktörlerle birlikte artmış yapımının hipoksiye

kompanzatuvar bir cevap olduğu ve bu mekanizmanın preeklampsi etyolojide rol oynadığı düşünölmektedir. (243)

Giriş kısmında ifade edildiğı gibi bu çalışmalarda belirtilenin aksine serum leptin seviyesinin preeklampside değışmediğini hatta azaldığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğın Martinez-Abundis ve arkadaşlarının yaptığı preeklampitik gebelerle normotansif gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada leptin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. (230,244,245,246,247)

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ, YERİ ve ZAMANI:

Bu araştırmamız kesitsel, olgu-kontrol grup içeren şekilde tasarlanmıştır. Araştırmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğı ve Polikliniğine; 10 Ağustos 2015 ve 31 Ocak 2016 tarihleri arasında müracaat eden 20-40 hafta arasında olan preeklampsi tanısı almış gebeler ve hiçbir medikal problemi olmayan sağlıklı gebeler dahil edildi. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Etik Kurulu'ndan yapılan müracaat sonunda alınan etik kurul onayından sonra başlandı.

3.2. ARAŞTIRMA FORMU:

Araştırma kayıt formunda; hastaya ait ad-soyad, yaş, iletişim bilgileri, gebelik özgeçmişı (gebelik sayısı, doğum sayısı, yaşıyan sayısı, düşük sayısı), boy, kilo,vücut kitle indeksi bilgileri, gebelik haftası, son adet tarihi, kan basıncı ölçüm bilgisi, fetusa ait sonografik veriler (biparietal çap, baş çevresi, karın çevresi, femur uzunluğu) bilgileri ile araştırmamızda bakılan parametreler ve preeklampsi rutinde değeriendirilen biyokimyasal tetkikler ve idrar tetkiki sonuç bilgileri bulunmaktadır.

3.3. ARAŞTIRMA EVRENİ:

Araştırma evrenini; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğı ve Polikliniğine; 10 Ağustos 2015 ve 31 Ocak 2016 tarihleri arasında müracaat eden 20-40 hafta arasında olan preeklampsi tanısı almış gönüllü gebeler ve hiçbir medikal problemi olmayan sağlıklı gönüllü gebeler oluşturmaktadır. Araştırmaya otuzdört preeklampsi tanısı konulmuş gebe ile otuzdört sağlıklı gönüllü normotansif gebe dahil edildi.Araştırmamıza katılan tüm hasta ve sağlıklı gebelerden öncelikle gönüllü olur formu alındı.

Hastalardan kan basıncı ölçümü en az on dakika istirahat sonrasında; oturur pozisyonda yapıldı. Kan basıncı ilk ölçümde yüksek saptanan gebeler istirahat ettirilerek 4-6 saat sonra kontrol ölçümleri alınarak değerlendirilmeleri yapıldı. Preeklampşik hasta seçimi için daha önceden ifade edilen “American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013” rehberine göre belirlenmiş preeklampşik kriterleri kullanıldı. Araştırmaya “American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013” rehberine göre preeklampşik tanısı alan gebeler ile kontrol grubu ise takiplerinde başka bir patoloji saptanmamış sağlıklı gebelerden yaş, gestasyonel hafta, ağırlık ve parite bakımından hasta grubu ile eşleştirilerek uygun olanlar ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu kabul edenler dahil edildi.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ve DIŞLANMA KRİTERLERİ:

Dahil Edilme Kriterleri:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013” rehberine göre preeklampşik tanısı alan gebeler.
2. Yaş, gestasyonel hafta, ağırlık ve parite bakımından hasta grubu ile benzerlik gösteren sağlıklı gönüllü gebe katılımcılar.

Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak,
2. Daha önceden bilinen diyabet hastalığı olması,
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus olması,
4. Kronik inflamatuvar barsak hastalığı olması,
5. Var olan kontrollü ve/veya kontrolsüz hipertansiyonu olması,
6. Herhangi bir renal hastalık öyküsü olması,
7. Kronik karaciğer hastalığı olması,
8. Polikistik Over Sendromu tanısı olması
9. Herhangi bir otoimmün ve/veya romatolojik hastalık öyküsü olması,
10. Akut inflamatuvar hastalık bulunması (tonsillitis, idrar yolu enfeksiyonu, koriyoaminiyonit, vs),
11. Malignite öyküsü olması,
12. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olması,
13. Son 6 ayda kortikosteroid, beta agonist, beta bloker, immünsupresif tedavi alma öyküsü olması

Araştırmamıza dahil edilen hastalardan, tedavi öncesinde sabah 08.00-10.00 saatleri arasında; 8-10 saat açlık süresini takiben maternal kan örneği alındı. Sağlıklı gönüllü gebelerden ise yine aynı şartlar altında rutin kontrol için gerekli tetkikler alınırken kan örnekleri alındı. Hastalardan kanlar oturur pozisyonda ante-kubital bölgedeki venden gerekli sterilizasyon sağlandıktan sonra alındı. Ölçümler için kuru tüplere alınan kanlar santrifüj cihazında 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma örnekleri ayrıştırılmıştır. Ayrılan plazma ve serumlar rutin gerekli parametreler çalışıldıktan sonra kalan kısmı mikrosantrifüj tüplerine konularak -80⁰C' de çalışma tarihine kadar saklanmaya başlanmıştır. Ayrıştırılan serumlardan lipemik ve/veya hemolizli olanlar incelemeye dahil edilmemiştir.

3.5. VERİLERİN ANALİZİ ve DEĞERLENDİRİLMESİ:

Araştırmamızda elde ettiğimiz bütün verilerin değerlendirilmesinde; Statistical Package for the Social Science® software v21.0 istatistik programı kullanıldı. Elde olan verilerin dağılım özelliğinin incelenmesinde, One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılım özelliği görülen verilerin istatistiksel analizinde Student's T testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Parametreler arasındaki verilerin arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Araştırmamızda p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. YÖNTEM:

3.6.1. SERUM İRİSİN DÜZEYİNİN ELİSA YÖNTEMİ İLE TAYİNİ:

Serum örneklerinden irisin seviyesi ölçümü ELİSA yöntemi ile Sunred İrisin Elisa Kiti (Sunred Biological Technology Co. Ltd., Çin) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde kit içerisindeki tüm solüsyonlar ve örnekler oda ısısına getirilerek vortekslenip karıştırılmıştır. Kullanılan standart solüsyonlar kit protokolüne göre 64, 32, 16, 8, 4 ve 2 ng/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Yıkama solüsyonu distile su ile 1:20 dilüe edilerek hazırlandı. Standart dilüsyon, kontrol ve reaktif körlerin her birinden 50 µL kuyucuklara pipetlendi. Diğer bütün numune kuyucuklarına 40 µL örnek pipetlendi. Sadece çalışılan numune kuyucuklarına 10 ul irisin antikoru eklendi. Tüm kuyucuklara standart 50 µL konjugat(Streptavidin-HRP) eklenip üstü kapatılarak hafifçe çalkalandı. 37⁰C de etüvde 1 saat inkübe edildi. Dilüe yıkama solüsyonu ile 5 kere 350 µL yıkama uygulandı. Tüm kuyucuklara 50 µL kromojen A ardından 50 µL kromojen B eklenip hafifçe çalkalandı. Ardından 37⁰C'de karanlıkta 10 dakika kadar inkübe edildi. Ardından bütün kuyucuklara 50 µL Stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda ELİSA okuyucunda okuma yapılmıştır. Bu okuma 3 kere ardarda tekrarlanarak değerler alındı. Ölçüm aralığı olarak 0,2 ng/mL-60 ng/mL olarak alındı.

3.6.2. SERUM BETATROFİN DÜZEYİNİN ELİSA YÖNTEMİ İLE TAYİNİ:

Serum örneklerinden betatrofin seviyesi ölçümü ELİSA yöntemi ile Elabscience Betatrofin (Human Angipoinetin Like Protein 8) Elisa Kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde en az yarım saat kit içerisindeki tüm solüsyonlar ve örnekler oda ısısına getirilerek vortekslenip karıştırılmıştır. Kullanılan standart solüsyonlar kit protokolüne göre 64, 32, 16, 8, 4 ve 2 ng/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Yıkama solüsyonu distile su ile 1:25 dilüe edilerek hazırlandı. Standart dilüsyon, kontrol ve reaktif körlerin her birinden 100 µL kuyucuklara pipetlendi. Ardından üzeri kapatılarak 37°C de etüvde 90 dakika inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklardaki sıvı alınarak üzerine 100 uL 'Biotinylated Detection Ab' eklendi. Ardından üzeri kapatılarak 37°C de etüvde 60 dakika inkübe edildi. Dilüe yıkama solüsyonu ile 3 kere 350 µL yıkama uygulandı. Tüm kuyucuklara 100 µL HRP conjugate pipetlendi. 37°C de etüvde 30 dakika inkübe edildi. Ardından dilüe yıkama solüsyonu ile 5 kere 350 µL yıkama uygulandı. Ardından bütün kuyucuklara 90 µL substrat solüsyonu eklendi. 37°C de etüvde 15 dakika inkübe edildi. Stop solüsyonu tüm kuyucuklara 50 µL eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda ELİSA okuyucunda okuma yapılmıştır. Bu okuma 3 kere ardarda tekrarlanarak değerler alındı. Ölçüm aralığı olarak 0,2 ng/mL-60 ng/mL olarak alındı.

3.6.3. SERUM LEPTİN DÜZEYİNİN ELİSA YÖNTEMİ İLE TAYİNİ:

Serum örneklerinden leptin seviyesi ölçümü ELİSA yöntemi ile Sunred Leptin Elisa Kiti (Sunred Biological Technology Co. Ltd., Çin) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde kit içerisindeki tüm solüsyonlar ve örnekler oda ısısına getirilerek vortekslenip karıştırılmıştır. Kullanılan standart solüsyonlar kit protokolüne göre 64, 32, 16, 8, 4 ve 2 ng/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Yıkama solüsyonu distile su ile 1:20 dilüe edilerek hazırlandı. Standart dilüsyon, kontrol ve reaktif körlerin her birinden 50 µL kuyucuklara pipetlendi. Diğer bütün numune kuyucuklarına 40 µL örnek pipetlendi. Sadece çalışılan numune kuyucuklarına 10 ul leptin antikorı eklendi. Tüm kuyucuklara standart 50 µL konjugat(Streptavidin-HRP) eklenip üstü kapatılarak hafifçe çalkalandı. 37°C de etüvde 1 saat inkübe edildi. Dilüe yıkama solüsyonu ile 5 kere 350 µL yıkama uygulandı. Tüm kuyucuklara 50 µL kromojen A ardından 50 µL kromojen B eklenip hafifçe çalkalandı. Ardından 37°C'de karanlıkta 10 dakika kadar inkübe edildi. Ardından bütün kuyucuklara 50 µL Stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda ELİSA okuyucunda okuma yapılmıştır. Bu okuma 3 kere ardarda tekrarlanarak değerler alındı. Ölçüm aralığı olarak 0,2 ng/mL-60 ng/mL olarak alındı.

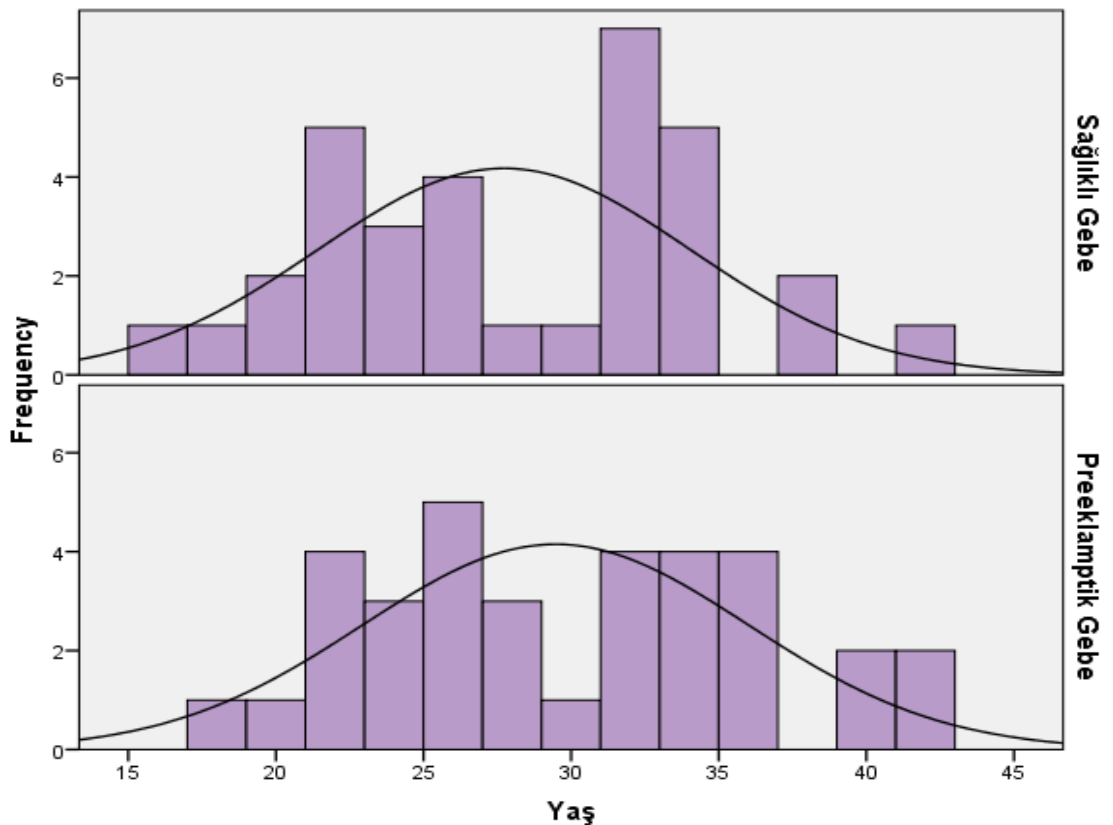
4. BULGULAR

Tablo – 9 : Araştırma Grubunun Yaş Dağılımı

		SAYI	EN BÜYÜK	EN KÜÇÜK	ORTALAMA	STD. SAPMA
YAŞ	HASTA	34	42	18	29.47	6.54
	SAĞLAM	34	42	16	27.73	6.31

Araştırma grubuna dahil edilen popülasyonun yaş dağılımı yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Araştırmamız 45 sağlıklı normotansif 45 preeklampitik gebe üzerinde gerçekleştirilmiş olup, elde edilen verilerde uç değerler saptanması üzerine bu veriler analizden dışlanarak toplamda 34 sağlıklı normotansif ve 34 preeklampitik gebe olmak üzere 68 gebenin verisi araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan 34 preeklampitik gebenin yaş ortalaması 29.47 ± 6.54 olup yaş aralığı 18-42 yaş arasındadır. Araştırmaya katılan 34 sağlıklı normotansif gebenin yaş ortalaması 27.73 ± 6.31 olup yaş aralığı 16-42 yaş arasındadır. Araştırmaya katılan preeklampitik gebeler ile sağlıklı normotansif gebeler arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. (p:0.162) Aşağıdaki grafikte çalışmaya katılan gebelerin yaş dağılımı görülmektedir.

Grafik – 2 : Araştırmaya Katılan Gebelerin Yaş Dağılımı



Tablo – 10 : Araştırma Grubunun Gebelik Yaşı (Hafta-Gün) Dağılımı

		EN BÜYÜK	EN KÜÇÜK	ORTALAMA	STD. SAPMA
HASTA	HAFTA	38	22	31.03	8.9
	GÜN	266	154	90.41	29.59
SAĞLAM	HAFTA	39	24	34.14	4.28
	GÜN	273	168	85.5	18.35

Araştırma grubuna dahil edilen örneklemin gebelik haftası ve gün dağılımı yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Araştırmaya katılan preeklampitik gebelerdeki en küçük gebelik haftası 22 en büyük gebelik haftası 38 olarak ortalama preeklampitik hasta gebelik haftası 31.03 ± 8.9 olarak tespit edildi. Araştırmaya katılan sağlıklı gönüllü normotansif gebelerdeki en küçük gebelik haftası 24 en büyük gebelik haftası 39 olarak ortalama sağlıklı gönüllü normotansif gebe gebelik haftası 34.14 ± 4.28 olarak tespit edildi. Araştırmaya katılan preeklampitik gebeler ile sağlıklı normotansif gebeler arasında gebelik haftası ve günü bakımından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. ($p:0.506$; $p:0.255$)

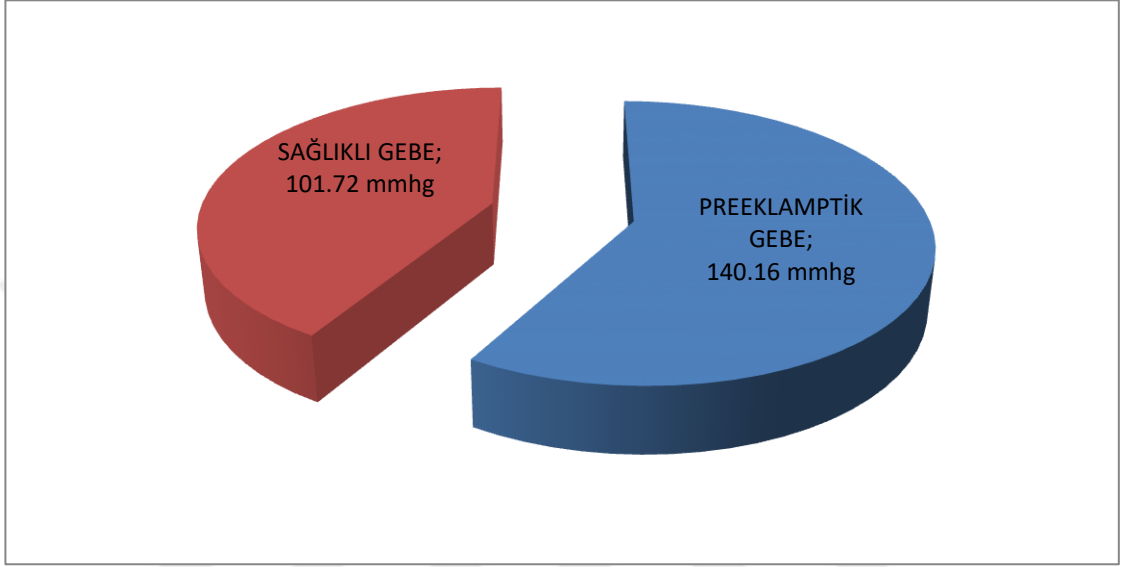
Tablo - 11 : Araştırma Grubunun Boy, Kilo, Vücut Kitle İndeksi Dağılımı

	BOY (cm)	KİLO (kg)	VKİ (kg/m ²)
HASTA	159.75±6.53	80.47±15.25	29.57±8.96
SAĞLAM	158.5±4.8	78.06±12.34	31.07±4.68

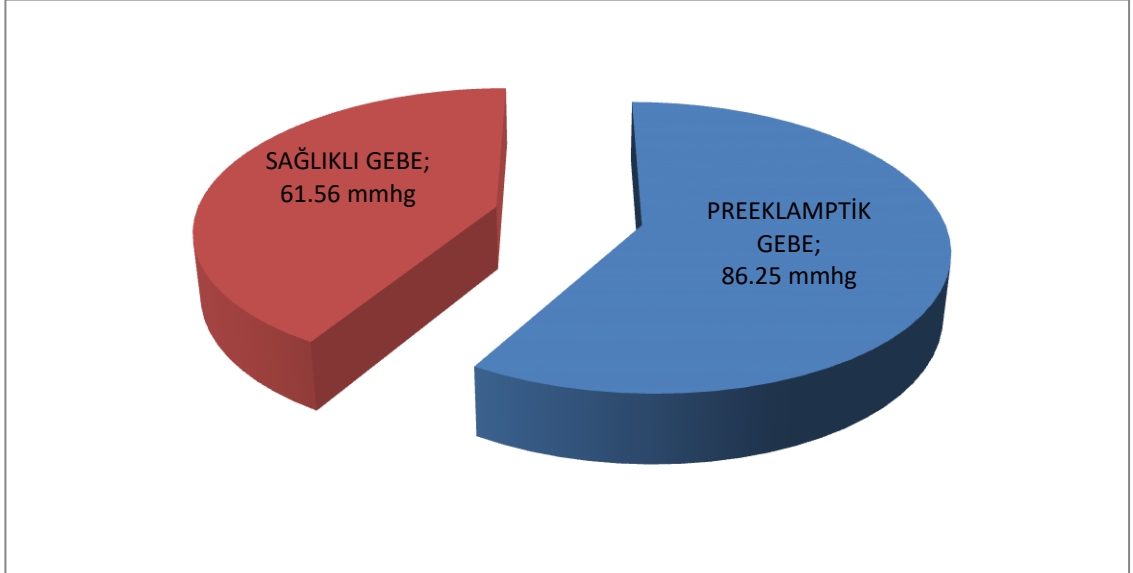
Çalışma grubuna dahil edilen gebelerin boy, kilo ve vücut kitle indeksi dağılımı yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Çalışmaya katılan gebelerin ölçülen boy ortalaması 159.75 ± 6.53 , ağırlık ortalaması 80.47 ± 15.25 olarak ölçülmüştür. Sağlıklı gebelerin ölçülen boy ortalaması 158.5 ± 4.8 , ağırlık ortalaması 78.06 ± 12.34 olarak ölçülmüştür. Çalışmaya katılan preeklampitik gebelerin vücut kitle indeksi ortalaması 29.57 ± 8.96 ; sağlıklı gebelerin vücut

kitle indeksi ortalaması ise 31.07 ± 4.68 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan preeklampitik gebeler ile sağlıklı normotansif gebeler arasında boy, kilo ve vücut kitle indeksi ortalaması bakımından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. (p değerleri sırasıyla p:0.382, p:0.166 ve p:0.601)

Grafik – 3 : Araştırma Grubunun Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Dağılımı
SİSTOLİK KAN BASINCI



DİYASTOLİK KAN BASINCI



Araştırmaya katılan preeklampitik gebelerin sistolik kan basıncı ortalaması 140.16 ± 21.42 mmhg, diyastolik kan basıncı ortalaması 86.25 ± 14.08 mmhg; sağlıklı gebelerin sistolik kan basıncı ortalaması 101.72 ± 41.36 mmhg, diyastolik kan basıncı ortalaması 61.56 ± 24.48 mmhg olarak saptanmıştır. Preeklampitik grubun sistolik ve diyastolik kan basıncı

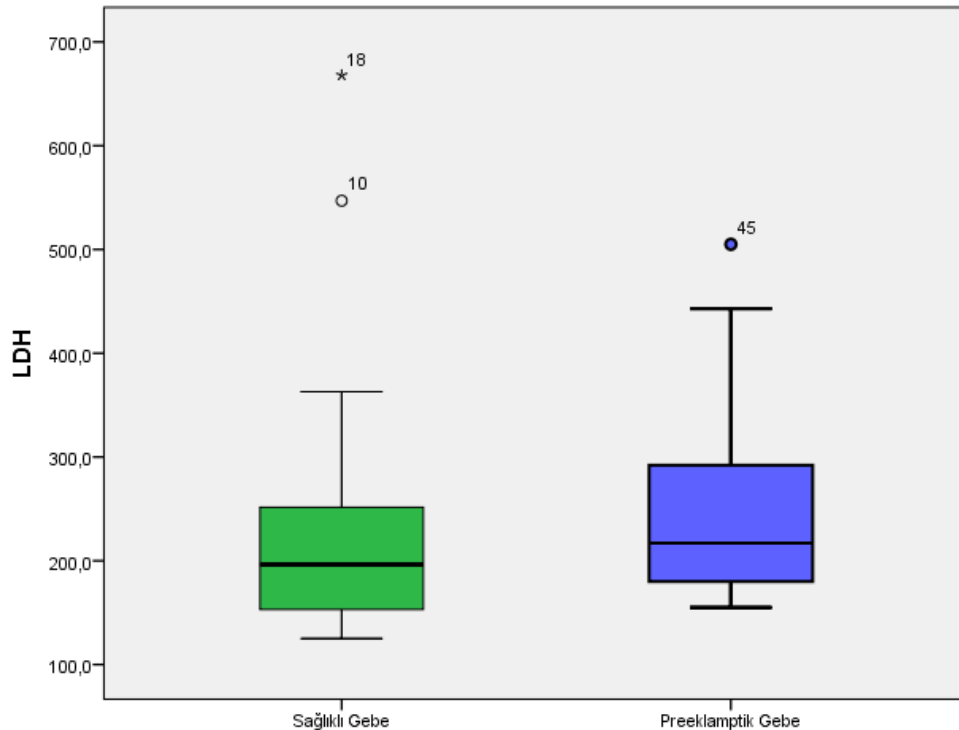
ortalaması sağlıklı gebelerin sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı yüksekti. (p:0.00)

Tablo - 12 : Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi -1

Parametre	Sağlıklı Gebe	Preeklampitik Gebe	p Değeri
Glukoz	85.58±18.35	90.41±29.59	0,078
HbA1c	5,21±0,45	5,13±1,07	0,089
Üre	3,94±9,98	2,15±1,14	0,246
BUN	7,29±3,49	10,52±5,06	0,001
HDL Kol	62,38±19,84	69,14±17,32	0,021
VLDL Kol	48,69±16,5	62,82±20,83	0,173
LDL Kol	129,48±42,77	147,56±49,99	0,726
AST	20,1±13,89	21,06±9,07	0,011
ALT	15,48±16,16	14,68±7,63	0,026
LDH	227,64±123,01	243,94±84,11	0,003
CRP	9,04±10,81	8,54±8,83	0,432

Araştırmaya dahil edilen sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebelerin laboratuvar değerleri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebelerin laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında glukoz, HbA_{1c}, üre, VLDL kolesterol, LDL kolesterol, CRP değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Fakat BUN, HDL kolesterol, AST, ALT, LDH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. (p<0.05) Aşağıdaki grafikde gruplara göre LDH seviyesi dağılımı görülmektedir.

Grafik – 4 : Gruplara Göre LDH Seviyesi Dağılımı



Tablo – 13 : Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi -2

Parametre	Sağlıklı Gebe	Preeklampitik Gebe	p Değeri
Estradiol	7058,35±23629,5	63,71±337,14	0,221
İnsülin	18,58±13,89	18,36±15,19	0,682
Prolaktin	93,22±101,73	62,69±76,26	0,667
Serbest T ₃	4,57±0,85	3,92±0,63	0,016
Serbest T ₄	8,61±1,31	8,67±1,57	0,611
TSH	3,90±9,97	2,15±1,13	0,003
Demir	57,67±40,03	58,14±43,18	0,066
Demir Bağlama Kap.	428±112,38	432,79±93,48	0,025
Ferritin	22,28±40,27	14,54±9,3	0,004
Folik Asit	12,31±6,54	8,01±4,33	0,172
Vitamin B ₁₂	118,47±63,32	128,34±56,34	0,249

Araştırmaya dahil edilen sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebelerin laboratuvarda bakılan hormonal parametreleri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Araştırmaya katılan sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebelerin hormonal parametreleri değerlendirildiğinde; estradiol, insülin, prolaktin, serbest T₄, demir, folik asit, vitamin B₁₂ değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Fakat serbest T₃, TSH, demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p<0.05)

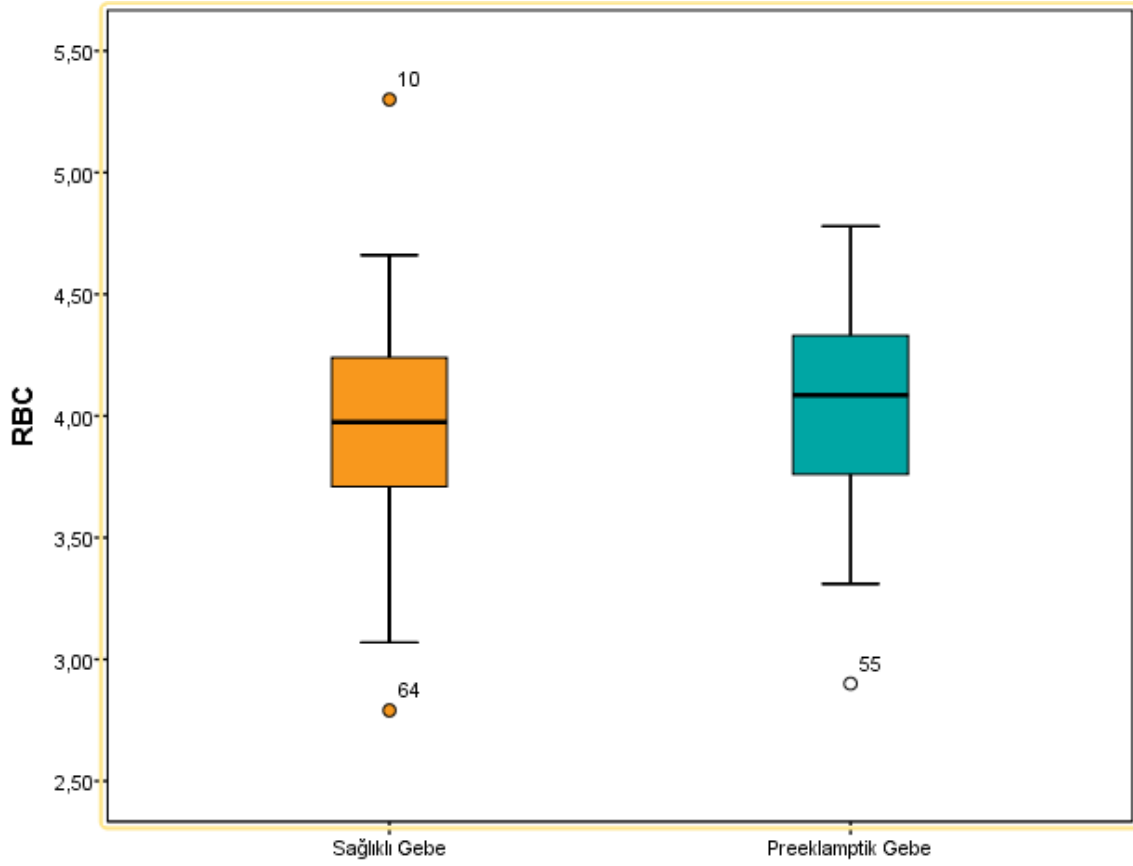
Tablo – 14 : Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi -3

Parametre	Sağlıklı Gebe	Preeklampitik Gebe	p Değeri
WBC	11,13±2,72	12,01±3,44	0,042
RBC	3,99±0,5	4,03±0,42	0,044
HCT	33,96±4,51	33,64±3,26	0,068
MCV	85,54±7,88	83,9±7,82	0,882
PLT	200,88±69,12	236,47±62,73	0,215
MPV	9,37±1,27	10,01±1,88	0,139
RDW	15,23±3,47	16,26±3,75	0,105

Araştırmaya dahil edilen sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebelerin laboratuvarda bakılan hormonal parametreleri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Araştırmaya katılan sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebelerin hemogram parametreleri değerlendirildiğinde; Hct, MCV, Plt, MPV, RDW değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ama WBC ve RBC

değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı. ($p<0.05$) Aşağıdaki grafikde gruplara göre RBC seviyesi dağılımı görülmektedir.

Grafik – 5 : Gruplara Göre RBC Seviyesi Dağılımı



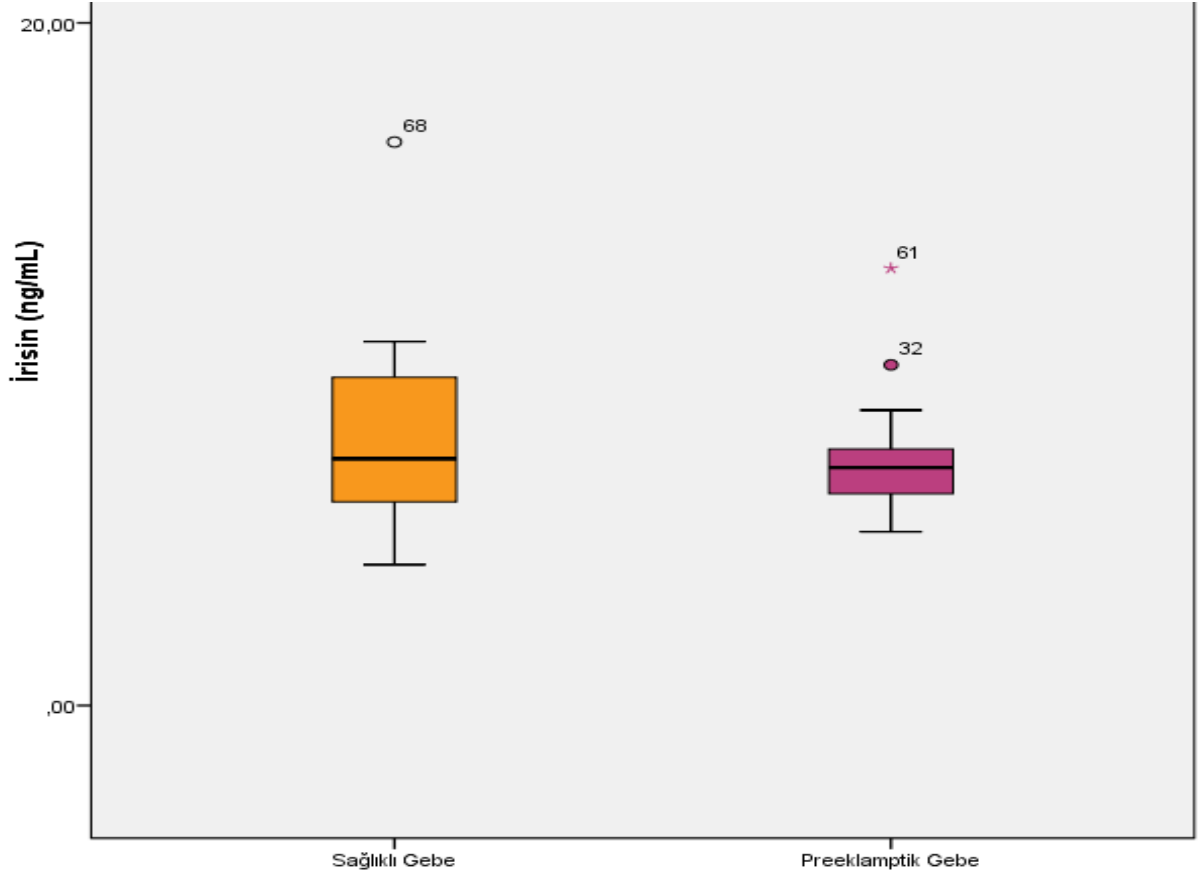
Tablo – 15 : Preeklampitik Gebe Grubu İle Sağlıklı Gebe Grubu Serum İrisin, Betatrofin ve Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Parametre	Sağlıklı Gebe	Preeklampitik Gebe	p Değeri
İrisin (ng/mL)	13,54±15,59	10,48±14,48	0,941
Betatrofin (ng/mL)	13,68±12,91	14,48±8,64	0,427
Leptin (ng/mL)	16,61±15,71	12,45±10,69	0,714

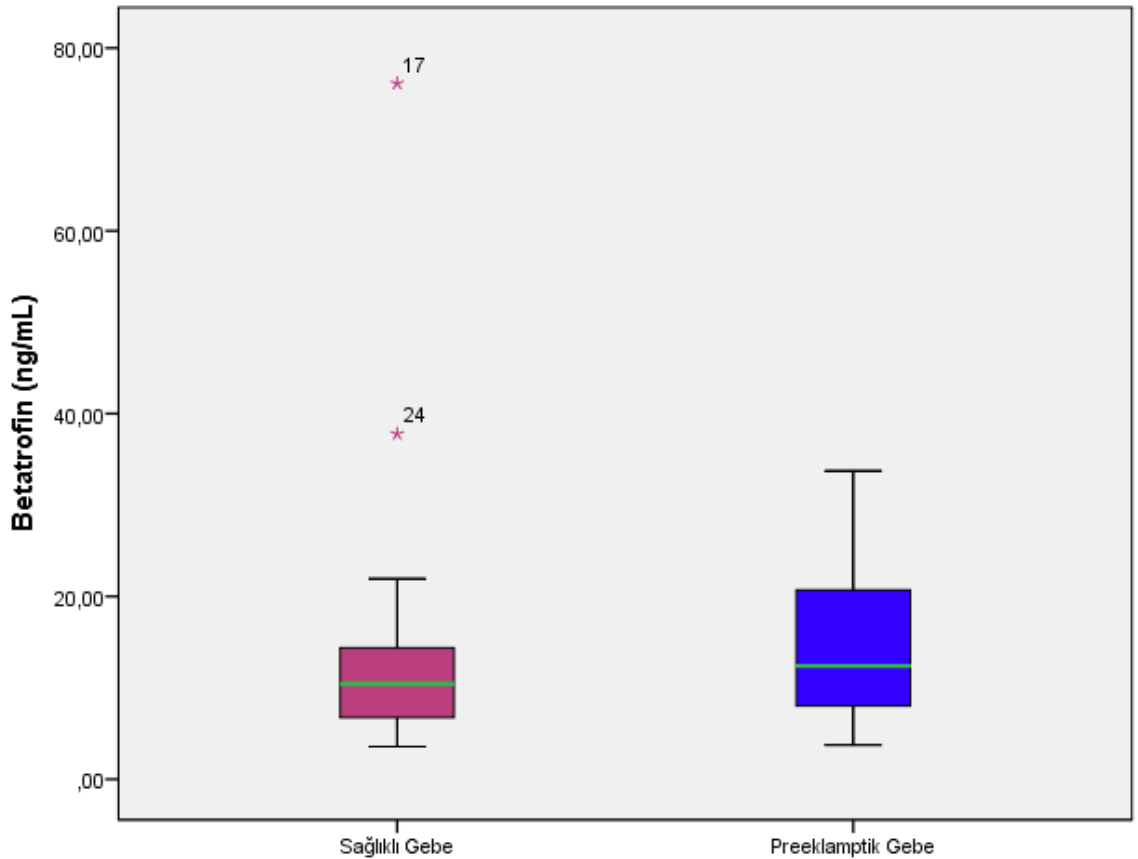
Araştırmaya dahil edilen sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebelerin laboratuarda bakılan serum irisin, betatrofin ve leptin düzeyleri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Araştırmaya katılan sağlıklı normotansif gebeler ile preeklampitik gebelerin serum irisin, betatrofin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark saptanmadı. ($p>0.05$)

Aşağıdaki grafiklerde gruplara göre serum irisin, betatrofin ve leptin seviyesi dağılımı sırasıyla görülmektedir.

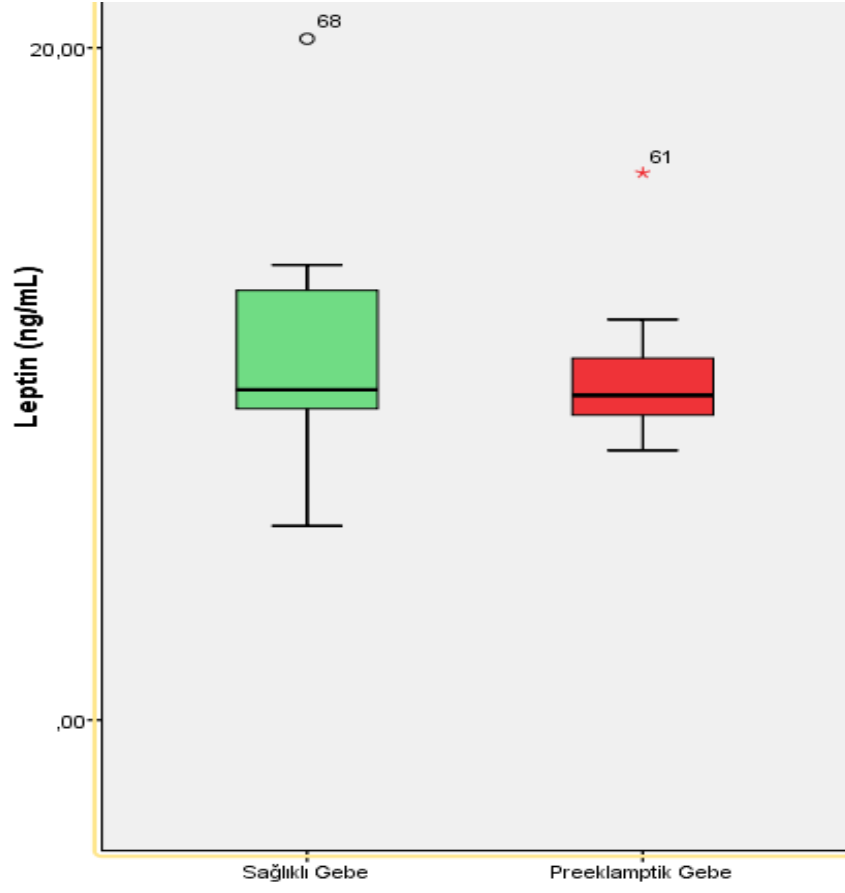
Grafik – 6 : Gruplara Göre Serum İrisin Seviyesi Dağılımı



Grafik – 7 : Gruplara Göre Serum Betatrofin Seviyesi Dağılımı



Grafik – 8 : Gruplara Göre Serum Leptin Seviyesi Dağılımı



Tablo – 16 : Serum İrisin, Betatrofin ve Leptin Düzeylerinin Antropometrik Verilerle Korelasyonu

		Sağlıklı Gebe& Preeklampitik Gebe	Yaş	Leptin (ng/mL)	İrisin (ng/mL)	Betatrofin (ng/mL)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	VKİ (kg/m2)
Sağlıklı Gebe& Preeklampitik Gebe	Pearson Korelasyon								
	p Değeri								
Yaş	Pearson Korelasyon	,135							
	p Değeri	,275							
Leptin (ng/mL)	Pearson Korelasyon	-,142	-,320						
	p Değeri	,396	,053						
İrisin (ng/mL)	Pearson Korelasyon	-,094	-,346*	,873**					
	p Değeri	,576	,036	,000					
Betatrofin (ng/mL)	Pearson Korelasyon	,114	,206	-,162	-,083				
	p Değeri	,355	,094	,333	,622				
Boy (cm)	Pearson Korelasyon	,093	-,125	,324*	,152	-,061			
	p Değeri	,456	,320	,047	,362	,625			
Ağırlık (kg)	Pearson Korelasyon	,064	,196	-,078	-,108	-,004	,455**		
	p Değeri	,611	,119	,641	,520	,974	,000		
VKİ (kg/m2)	Pearson Korelasyon	-,078	,177	-,220	-,200	-,008	,084	,905**	
	p Değeri	,528	,152	,184	,228	,946	,503	,000	

Yukarıdaki tabloda serum irisin, betatrofin ve leptin düzeylerinin antropometrik verilerle korelasyonu görülmektedir. Buna göre yaş ile serum irisin değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. (r:-0.346, p:0.036) Boy ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. (r:0.324, p:0.047) Bunun yanı sıra serum irisin düzeyi ile leptin arasında pozitif yönde yüksek düzeyde (r:0.873, p<0.001); ağırlık ile boy arasında pozitif yönde yüksek düzeyde (r:0.455, p<0.001); vücut kitle indeksi ile ağırlık arasında pozitif yönde yüksek düzeyde (r:0.905, p<0.001) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo – 17 : Serum İrisin, Betatrofin ve Leptin Düzeylerinin Karaciğer Fonksiyon Testleriyle Korelasyonu

		Sağlıklı Gebe & Preeklampitik Gebe	Leptin (ng/mL)	İrisin (ng/mL)	Betatrofin (ng/mL)	AST	ALT
Sağlıklı Gebe & Preeklampitik Gebe	Pearson Korelasyon						
	p Değeri						
Leptin (ng/mL)	Pearson Korelasyon	-,142					
	p Değeri	,396					
İrisin (ng/mL)	Pearson Korelasyon	-,094	,873**				
	p Değeri	,576	,000				
Betatrofin (ng/mL)	Pearson Korelasyon	,114	-,162	-,083			
	p Değeri	,355	,333	,622			
AST	Pearson Korelasyon	,135	-,176	-,062	,359**		
	p Değeri	,284	,311	,724	,003		
ALT	Pearson Korelasyon	,156	-,113	-,004	,341**	,707**	
	p Değeri	,214	,518	,981	,005	,000	

Yukarıdaki tabloda serum irisin, betatrofin ve leptin düzeylerinin karaciğer fonksiyon testleriyle korelasyonu görülmektedir. Buna göre serum AST düzeyi ile betatrofin düzeyi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. (r:0.359, p:0.003) Serum ALT düzeyi ile betatrofin düzeyi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. (r:0.341, p:0.005) Serum ALT düzeyi ile AST düzeyi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. (r:0.707, p<0.001)

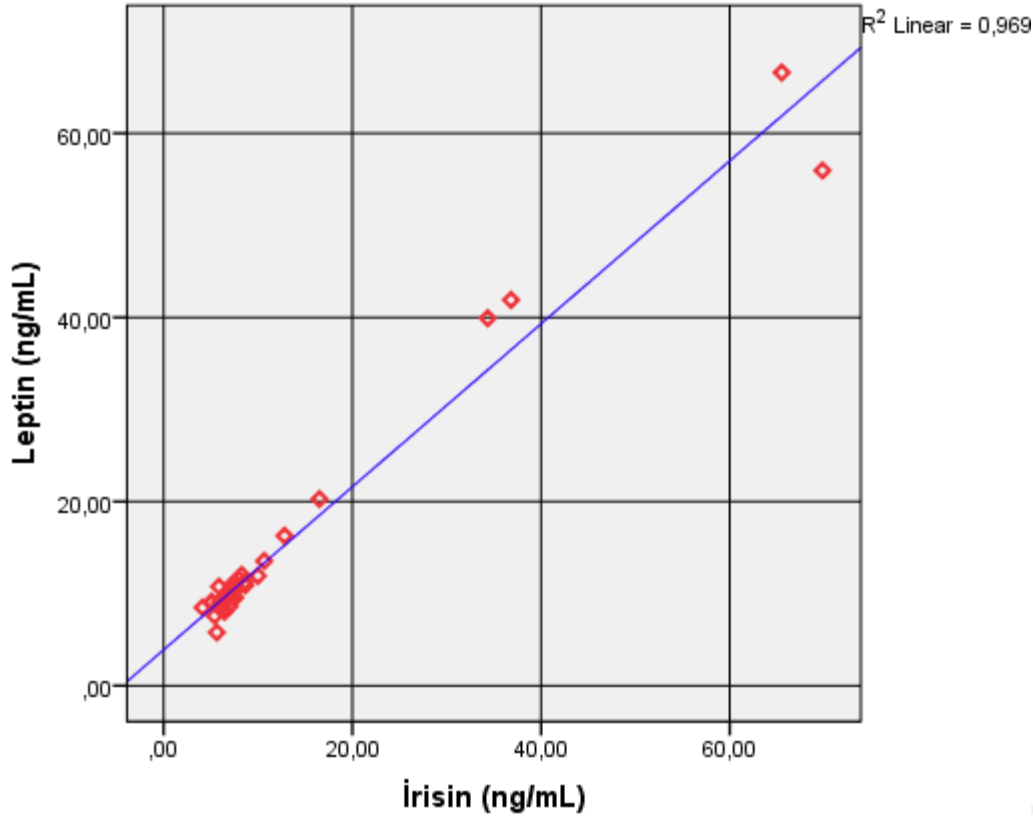
Ayrıca yapılan Pearson korelasyon analizinde; serum irisin düzeyleri ile demir düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon (r:0.458, p:0.011); irisin düzeyleri ile serum demir bağlama kapasitesi arasında negatif yönde yüksek düzeyde (r:-0.478, p:0.008); irisin düzeyleri ile ferritin düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. (r:0.423, p:0.020)

Serum betatrofin düzeyleri ile vitamin B₁₂ düzeyleri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon (r:0.485, p<0.001); Crp düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. (r:0.328, p:0.015)

Serum leptin düzeyleri ile serum demir düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon (r:0.446, p:0.013); leptin düzeyleri ile serum demir bağlama

kapasitesi arasında negatif yönde düşük düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. (r:-0.461, p:0.010)

Grafik – 9 : Serum İrisin ve Leptin Seviyesi Korelasyon Grafiği



Serum irisin ve leptin değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. (r:0.873, p<0.001)

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde özellikle son iki dekat değerlendirildiğinde, ileri maternal yaş, diyabet, obezite, kronik hipertansiyon görülme sıklığı ve yardımcı üreme tetkniklerinin daha fazla kullanılması nedeni ile preeklampsi insidansında da belirgin bir artış olmuştur. (248,249) Giderek görülme sıklığı artan ve ciddi maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olabilen preeklampsinin tanısı ve yönetimi de ortaya çıkabilecek komplikasyonların önceden engellenmesi adına büyük önem arz etmektedir. Bunun sağlanabilmesi adına da preeklampsinin önceden ön görülmesi ve erken tanısı sağlanması için bir çok yöntem ve molekül değerlendirilmiştir ve bunların bir kısmı kombine edilerek preeklampsi öngörüsünde kullanımı değerlendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda her bir molekül ve yöntemin çeşitli kısıtlılıkları nedeni ile preeklampsi erken tanısında kullanılabilecek net bir belirteç bulunamamıştır.

İskelet kası, kahverengi-beyaz yağ dokusunu da içeren egzersiz metabolizmasında rolü olan bir çeşit adipomyokin olarak adlandırılan irisin son dönemlerde tanımlanmış bir moleküldür. Aynı zamanda preeklampsie yatkınlığı arttıran, etyolojide sorumlu tutulan obezite, diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi patolojik süreçlerle ilgili rolü noktasında da literatürde bir çok araştırma yapılmıştır. Her ne kadar literatür incelendiğinde irisinin bu hastalıklardaki rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunsa da yapılan çalışmaların çoğunda morbid obez olan ve vücut kitle indeksi ile yüksek olan hastalarda serum irisin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Preeklampsie yatkınlığının oluşmasını arttıran süreçlerle ilgili irisinin rolünü belirten çalışmalar bulunsa da preeklampitik hastalarla ilgili serum irisin düzeylendirmesi değerlendiren literatürde bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada da sadece 10 hafif preeklampitik gebe üzerinde değerlendirme yapılmıştır ve normal gebelerde preeklampitik gebelere göre serum irisin seviyesi daha yüksek saptanmıştır. (14)

Literatürde insülin direnci ile ilgili çalışmalar irdelendiğinde yapılan bir çalışmada iskelet ve yağ dokusundan salgılanan irisin sayesinde artan uncoupling protein-1 (UCP-1) ile birlikte karaciğerden betatrofin salgısının arttığı da gösterilmiştir. (186) Fakat betatrofinle ilgili literatürde preeklampitik hastalarla herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

Başlıca deri altı, adipöz dokuda kahverengi yağ hücrelerinden üretilen ancak plasenta, gastrik epitel, meme bezleri, hipofiz, iskelet kası gibi birçok dokuda daha üretildiği gösterilen 167 aminoasit içeren protein yapıda bir hormon olan leptin ile ilgili preeklampside serum seviyeleri ile ilgili farklı görüş bildiren (azaldığı- değişmediği- arttığı) çalışmalar bulunmaktadır. (16,17,18,19) Ancak yine de bu çalışmaların geneli değerlendirildiğinde preeklampitik hastalarda serum leptin seviyelerinin yükseldiği hatta preeklampsie klinik belirtilerinin çok öncesinde bu yükselmenin gözlemlendiği belirtilmiştir.

Biz de bu çalışmamızda literatürde az sayıda veri olan yada çalışılmamış olan preeklampitik hastalarda serum irisin ve betatrofin düzeylerinin ölçümü ile beraber literatürde çelişkili sonuçlar bulunan serum leptin düzeylerini ölçerek hastalığın etyopatogenezindeki rolünü tartışmayı ve preeklampsie öngörüsünde kullanılabilecek biyobelirteç olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini tartışmayı amaçladık.

Çalışmamızda preeklampitik gebeleri sağlıklı gönüllü normotansif gebelerle demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri ve serum irisin, betatrofin ve leptin düzeyleri bakımından karşılaştırdık. Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gebelik haftası ve gebelik günü gibi parametreleri açısından sağlıklı gebelerle karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta gebeler ve sağlıklı gönüllü gebeler arasında karşılaştırmaya uygun homojen iki grup oluşturulmuştur. (Tablo) Preeklampitik hasta

grubunda beklenildiği üzere arteriyel sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu da preeklampsinin tanı kriterlerinden olan hipertansiyon ile uyumlu olarak ortaya çıkmıştır.

Preeklampitik gebelerle sağlıklı gebelerin laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; preeklampitik gebelerde serum AST, ALT, LDH, BUN düzeylerinde istatistiksel anlamlı olarak belirgin yüksek saptandı. Bu sonuçlarda daha önceden literatürde bildirilen preeklampsi kliniğinde karşılaşılan laboratuvar sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur. (8,36,43,51) Hastaların hormon parametreleri kıyaslandığında sağlıklı normotansif gebelerde TSH ve serbest T₃ oranlarında istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Bunun nedeni irdelendiğinde bu grupta değerlendirilen hastaların gebeliklerinde yapılan kontrol sayesinde hipotiroidi ve hipertiroidi tanısı almaları nedeniyle olduğu görüldü. Sonrasında hastalara bu yönde ileri tetkik ve tedavi başlanması için ilgili kliniğe yönlendirildi. Preeklampitik hastalarda serum ferritin düzeyi sağlıklı gebelere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük, demir bağlama kapasitesi ise artmış olarak saptandı. Bu da literatürdeki bilgiler ile uyumlu olarak saptandı. (250)

Çalışmamızda preeklampitik gebeler ile sağlıklı gönüllü gebe grubu arasında serum irisin, betatrofin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p değerleri sırasıyla; p:0.941, p:0.427, p:0.714) Literatür incelendiğinde bu konuda betatrofin ile ilgili yapılan çalışma bulunmamakla birlikte; irisin ile preeklampitik gebelerde yapılan değerlendirmede sadece 10 hastalık bir çalışmada serum irisin düzeylerinin preeklampitik gebelerde daha düşük olduğu saptanmış.(14) Bizim çalışmamızda ise otuzdört preeklampitik gebe ve otuzdört sağlıklı gebe olmak üzere toplamda altmışsekiz hasta değerlendirilmiştir. Preeklampitik gebeler ile sağlıklı gönüllü gebelerin leptin düzeyleri arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde serum leptin düzeylerinin preeklampitik gebelerde yükseldiğini ve azaldığını belirten çalışmalar olduğu görülmektedir. (16,17,18,19,244,245,246) Ancak bunun yanı sıra bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak Martinez-Abundis ve arkadaşlarının yaptığı preeklampitik gebelerle normotansif gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada leptin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. (247) Bunun yanı sıra 29 ciddi preeklampsi, 23 hafif preeklampsi ve 28 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği bir diğer çalışmada da serum leptin düzeyinin preeklampsi şiddeti ve sağlıklı gönüllülerde istatistiksel anlamlı fark bulunamamış. (251) Serum leptin düzeyleri açısından preeklampitik hastalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmasının nedeni olarak leptin dağılım genişliği, serum leptin düzeyini etkileyen faktörlerin oldukça çeşitli olması, çalışmaya dahil edilen gruplar arasındaki heterojen dağılım olduğu düşünülmektedir.

Ancak bununla beraber preeklampitik gebelerle sağlıklı gönüllü gebelerin serum irisin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte serum irisin seviyeleri Hosmer and Lemeshow testiyle değerlendirilmeye uygun olarak tespit edildi. Hastaların serum irisin değerleri Hosmer and Lemeshow testiyle analiz yapıldığında serum irisin seviyesi preeklampitik gebelerde bir kat daha yüksek olarak saptandı.

Serum betatrofin değerleri de Hosmer and Lemeshow testiyle değerlendirilmek için uygun olarak tespit edildi. Preeklampitik gebelerin serum betatrofin değerleri sağlıklı gebelerin serum betatrofin değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir kat yüksek olarak tespit edildi.

Preeklampitik gebelerin serum leptin değerleri sağlıklı gebelerin serum leptin değerleri ile Hosmer and Lemeshow testiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber; preeklampitik gebelerde serum leptin seviyeleri bir kat daha yüksek olarak tespit edildi. Bu sonuç da literatürde olan birçok çalışmadaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Literatürde irisinin beyaz yağ dokudan UCP-1 protein yapımını arttırmakta olduğu ve serum betatrofin düzeyinin yükselmesini sağlayarak beta hücre rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmişti.(186) Bizim çalışmamızda da serum irisin düzeyleri ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde yüksek derecede anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu konuda da daha fazla hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar neticesinde irisin ve leptin düzeylerinin korelasyonundaki fizyolojik mekanizmalar açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Preeklampsisi ciddi fetal ve maternal morbidite ve mortalitelere neden olabilen, gebeliğe özgü, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış multisistemik bir rahatsızlıktır. Ciddi fetal ve maternal morbidite ve mortalite oluşturabilen preeklampsisi erken tanısı oldukça önem arz etmektedir. Preeklampsisi öngörüsüne ait bir çok tetkik ve yöntem ayrı ayrı veya kombine edilerek kullanılmış olsa da hala daha günümüzde dünyada kabul gören preeklampsisi erken tanısına yönelik bir test bulunmamaktadır.

Biz de çalışmamızda serum irisin, betatrofin ve leptin düzeylerinin preeklampitik hastalarda erken tanıda kullanılabilecek bir belirleyici olup olmadığını araştırmak istedik. Yapılan bu çalışma sonucunda preeklampitik gebelerde serum irisin, betatrofin ve leptin düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı bir yükseklik saptanmadı. Ancak yapılan alt analizlerde istatistiksel anlamlı olmasa da preeklampitik gebelerde serum irisin, betatrofin ve leptin düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koyduk. Burdan hareketle daha

geniş hasta sayılarına ulaşacak araştırmalarla serum irisin, betatrofin ve leptinin preeklampitik hastalarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ortaya konulabilir.

Özetle; preeklampitik hastalarda serum adipomyokinlerinin rolünün belirlenmesi ve erken tanıda bir biyobelirteç olarak kullanılıp- kullanılamayacağını değerlendirilmesi için daha geniş hasta popülasyonuna sahip, vaka-kontrollü daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; hasta ve sağlıklı grup sayısının yapılan power analizine uygun olmakla beraber otuzdört gibi düşük sayıda tutulması; preeklampitik hastaların hafif ve şiddetli preeklampsi olarak ayırıp değerlendirilecek sayı ve dağılıma sahip olmaması olarak sıralanabilir.



7. KAYNAKLAR:

- 1-ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician. 2002 Jul 15;66(2):330-1.
- 2- Villar MA, Siba BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:419- 423.
- 3- Kupferminc M, Silver R, Russel T, Addler L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175: 1013- 1017.
- 4- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002 Apr;77(1):67- 75.
- 5- Steegers EAP. Textbook of perinatal medicine. London: 1998;1889
- 6- Friedman SA, Lindheimer MD: Prediction and differential diagnosis. İnd Lindheimer MD, Robert JM, Cuningham GF (eds):Chesley'Hypertensive Disorders in pregnancy. Stamford,CT,Appleton&Lange,1999,p 201
- 7- Widmer M,Villar J,Benigni A,et al: Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. Obstet Gynecol 109:168,2007.
- 8- Conde Agudelo A,Villar J,Lindheimer M:World Health Organization Systematic Review of Screening Test for Preeclampsia. Obstet Gynecol 104:1367,2004.
- 9- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463–8.

- 10- Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013; 27:365–369.
- 11- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61:1725–1738.
- 12- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity— correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125–130.
- 13- Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes through Mitogen- Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes* 2013.
- 14- María F. Garcés, Jhon J. Peralta, Carlos E. Ruiz-Linares, Ana R. Lozano, et al. Irisin Levels During Pregnancy and Changes Associated With the Development of Preeclampsia; *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):2113–2119
- 15- Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461-4.
- 16- Ning Y, Williams M.A, Muiy-Rivera M. Relationship of maternal plasma leptin and risk of pre-eclampsia: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 186–92.
- 17- Chappell L.C, Seed P.T, Briley A. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 127–36.
- 18- Samolis S, Papastefanou I, Panagopoulos P. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies – role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 338–43.

- 19- AnimNyame N, Sooranna S.R, Steer P.J. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and preeclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2033–6.
- 20- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:1049-59.
- 21-Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2393-8.
- 22-Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*;183:1-22, 2000
- 23- Cunningham Fg, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl Med J* 1992;326:927-932
- 24- Redman CWG. Eclampsia still kills. *Br Med J* 1988;296:1209-1210
- 25-Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:122.
- 26-Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184: 979-83.
- 27-Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003; 102:181- 192
- 28- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567- 609.
- 29- Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med* 1999; 31(4):246-252.

- 30- Ronald S, Gibbs Beth, Y Karlan, Arthur F, Hnaey, Ingrid Nygaard Danforth's *Obstetrik ve Jinekoloji* 2010
- 31- Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(11):1177-84.
- 32- Sibai B: Diagnosis, prevention and management of preeclampsia. *Am J Obstet and Gynecol* 105(2):402-10, 2005
- 33- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy; Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.; *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122
- 34-Kupferminc M, Silver R, Russel T, AddLer L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 1013- 1017.
- 35-Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.*2009; 33 (3):130-7.
- 36- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L; Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):1-7. Epub 2013 Jun 7.
- 37- Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ; Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis; *BMJ.* 2013;347:f6564.
- 38- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- 39- Sibai B.M, Stella CL, Diagnosis and management of atypical preeclampsia eclampsia. *Am. J. Obstet and Gynecology* 2003.481.e1-481.e7.2009

- 40- Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. 359:673. Lancet 2002
- 41- Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, (Third Edition). 2009; 215.
- 42- O'Brien TE, Ray JG, Chan WS : Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. Epidemiology 2003;14:368.
- 43- Duckitt K, Harrington D; Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005;330(7491):565
- 44- Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):254-8.
- 45- Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J. ve ark. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. Am J Obstet Gynecol. 2002 ;186(3):422-6.
- 46- Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD ve ark. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med. 1998 12;338(11):701-5.
- 47- Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C ve ark. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. Hypertension. 2005;46(6):1270-4
- 48- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567-609
- 49- Roberts JM, Redman CW; Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension; Lancet. 1993;341(8858):1447.

- 50- Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A; A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol*. 1994;101(8):669.
- 51- Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia, the placenta, and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta* 2003; 24: 21–27.
- 52- Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2004; 92:708.
- 53- Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69:1.
- 54- Peters B, Whittall T, Babaahmady K, et al. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV–1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518–24.
- 55- Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219–24.
- 56- Robertson SA, Ingman WV, O’Leary S, et al. Transforming growth factor beta—a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 109–28.
- 57- Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656–63.
- 58- Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158–66.
- 59- Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359–72.
- 60- Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1517–22.

- 61- Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 490–97.
- 62- Wang Y, Gu Y, Zhang Y, et al. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 817–24.
- 63- Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990; 323: 478–80.
- 64- Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511–17.
- 65- Schlembach D, Beinder E, Zingsem J, et al. Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. *Clin Sci* 2003; 105: 279–85.
- 66- Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–15.
- 67- Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, et al. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004; 111: 200–06.
- 68- Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168–77.
- 69- Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 589–98.

- 70- Moutquin JW, Rainville C: A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 1985;151:191-192.
- 71- Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990; 59:153.
- 72- Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(8):628-632
- 73-.Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20(1):79-87.
- 74- Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66(3):245-250.
- 75- Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159,27-31
- 76- Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):915-920.
- 77- Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122(4):369-382.
- 78- Raykovic A, Catalano PM, Makinov MR: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet gynecol* 1997; 90:168-171.
- 79- Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preclampsia. *British Journal of Obstet and Gynecol* 2000; 107:935-938.

- 80- Cotter AM, Mooloy AM, Scott JM, Dary ST. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4):781-785.
- 81- Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(1):37–45
- 82- Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16(5):365-372.
- 83- Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(1):7-11.
- 84- D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol* 2000; 165(1):157-162
- 85- Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2):267-274.
- 86- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(6):540-543.
- 87- Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S Role of leptin in pregnancy-a review. *Placenta* 2002; 23 Suppl A: 80-86.
- 88- Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 19(3):160–165.

89- Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ankara Güneş Kitabevi 2004; s:54-55.

90- Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt- Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. Arch Gynecol Obstet 2005; 271(1):46-52.

91- Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. Circulation 2011;123:2856-69

92- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risc of preeclampsia.Hypertension 2005;46:1077-85

93- H. Stepan, A. Geipel, F. Schwarz, T. Kramer, N. Wessel, and R. Faber, “Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion,” American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 198, no. 2, pp. 175.e1–175.e6, 2008.

94- Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004; 33: 283–303.

95- By Steven G. Gabbe, MD, Jennifer R. Niebyl, MD, Henry L Galan, MD, Eric R. M. Jauniaux, MD, PhD, Mark B Landon, MD, Joe Leigh Simpson, MD and Deborah A Driscoll, MD. Obstetrics: Normal and problem pregnancies, 6th edition; 779-824.

96- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 311-6.

97- DeBoer K, Buller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymesand low platelets. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 42-7.

- 98- Sibai BM, El-Nazer A, Gonzales-Ruiz AR. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravidas: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1011-6.
- 99- Newsome LR, Bramwell RS, Curling PE. Severe preeclampsia: hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 31-6.
- 100- Chesley LC, Lindheimer MD. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. In: Rubin PC (ed). *Handbook of hypertensive: Hypertension in pregnancy*. Amsterdam: Elsevier;1988. 38-65.
- 101- Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamics profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 523-9.
- 102- Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146,189
- 103- Dildy GA, Cotton DB. Management of severe preeclampsia and eclampsia. *Crit Care Clin* 1991; 7: 829-50.
- 104- Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia, *Hypertens Pregnancy* 2003; 22:143 -148
- 105- MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97:533–538.
- 106- Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007; 120:607–612
- 107- Kramer MS, Kakuma R Kramer, Michael S. ed."Energy and protein intake in pregnancy". *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): 2003 CD000032. doi :10.1002/14651858.CD000032 . PMID14583 907
- 108- Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS "Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications". *The New England Journal of Medicine* April 2006. 354 (17): 1796–806

- 109- Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women". American Journal of Obstetrics and Gynecology March 2006 194 (3): 639– 49.
- 110- Rayman MP, Bode P, Redman CW Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease pre-eclampsia in women from the United Kingdom". American Journal of Obstetrics and Gynecology November 2003, 189 (5): 1343–9.
- 111- Vanderlelie J, Venardos K, Perkins AV Selenium deficiency as a model of experimental pre-eclampsia in rats". Reproduction November 2004 128 (5): 635–41
- 112- Olsen SF, Secher nNJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107:382-395
- 113- Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. (Cochrane review). In: The Cochrane Library 2005, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd
- 114- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2007, Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- 115- Von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive Medications in Management of Gestational Hypertension– Preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 2005; 48:441-459
- 116- Sibai BM. Magnesium Sulfate Prophylaxis in Preeclampsia: Evidence From Randomized Trials. Clin Obstet Gynecol 2005; 48:478-488
- 117- Hart E, Coley S. The diagnosis and management of pre-eclampsia. Br J Anesth 2003;3:38-42
- 118- Norwitz E. A role for expectant management in severe preeclampsia?. Contemp Obstet Gynecol 2002;12:29-53
- 119- Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:514e1 514e9
- 120- Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2004 Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- 121- Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. Br Med J 1994; 309: 1395-140
- 122- Cook, K.S., et al., Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. Science, 1987. 237(4813): p. 402-5.

- 123- Zhang, Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
- 124- Scherer, P.E., Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 2006. 55(6): p. 1537-45.
- 125- Shetty, S., C.M. Kusminski, and P.E. Scherer, Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci*, 2009. 30(5): p. 234-9.
- 126- Olsen, R.H., et al., Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA*, 2008. 299(11): p. 1261-3.
- 127- Krogh-Madsen, R., et al., A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol*, 2010. 108(5): p. 1034-40.
- 128- Booth, F.W., et al., Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*, 2002. 93(1): p. 3-30.
- 129- Tuomilehto, J., et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001. 344(18): p. 1343-50.
- 130- Nocon, M., et al., Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008. 15(3): p. 239-46.
- 131- Wolin, K.Y., et al., Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2009. 100(4): p. 611-6.
- 132- Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 2008. 88(4): p. 1379-406.
- 133- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*.8(8):457-65.
- 134- Chan XC, McDermott JC, Siu KW. Identification of secreted proteins during skeletal muscle development. *J Proteome Res*. 2007 ve 6(2):698-710.
- 135- Yoon JH, Yea K, Kim J, Choi YS, Park S, Lee H, et al. Comparative proteomic analysis of the insulin-induced L6 myotube secretome. *Proteomics*. 2009;9(1):51-60.
- 136- Yoon JH, Kim J, Song P, Lee TG, Suh PG, Ryu SH. Secretomics for skeletal muscle cells: a discovery of novel regulators? *Adv Biol Regul*.52(2):340-50.
- 137- Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009;52(7):1409-18.

- 138- Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E, Mudde K, Hendriks HF, Hesselink MK, et al. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(6):969-74.
- 139- Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Akerstrom T, et al. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes.* 2009;58(12):2797-801.
- 140- Pedersen, B.K., A muscular twist on the fate of fat. *N Engl J Med*, 2012. 366(16): p. 1544-5.
- 141- Finck, B.N.a.K., D. P., PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J. Clin. Invest*, 2006(116): p. 615-622.
- 142- Handschin, C. and B.M. Spiegelman, The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*, 2008. 454(7203): p. 463-9.
- 143- Wenz, T., Rossi, S. G., Rotundo, R. L., Spiegelman, B. M. and Moraes, C. T., Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009(106): p. 20405-20410.
- 144- Narkar, V.A., et al., AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*, 2008. 134(3): p. 405-15.
- 145- Castillo-Quan, J.I., From white to brown fat through the PGC-1alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*, 2012. 5(3): p. 293-5.
- 146- Komatsu, M., et al., Multiple roles of PPAR alpha in brown adipose tissue under constitutive and cold conditions. *Genes Cells.* 15(2): p. 91-100.
- 147- Guardiola-Diaz, H.M., et al., Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization. *J Biol Chem*, 1999. 274(33): p. 23368-77.
- 148- Choi, Y.K., et al., Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013.
- 149- Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jimenez-Murcia S, Banos R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:857270
- 150- Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2014;28(2):208-13.)
- 151- Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martinez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction- induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol.* 2014;26(2):198-207.

- 152- Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014;63(2):233-41
- 153- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-78.
- 154- Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(1):96-101.
- 155- De La Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):306-11
- 156- Peter PR, Park KH, Huh JY, Wedick NM, Mantzoros CS. Circulating irisin levels are not affected by coffee intake: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(4):e94463
- 157- Hee PK, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899-907
- 158- Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*. 2014;9(4):e94235
- 159- Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014; 592:1091-1107. doi: 10.1113/ophysiol.2013.264655 PMID: 24297848)
- 160- Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):328-33
- 161- Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, et al. (2014) Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 104: 171-175
- 162- Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, et al. (2014) Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 30: 636-639
- 163- Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, et al. (2014) Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine* 65: 153-158
- 164- Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, et al. (2014) The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306: E512-518.)

- 165- Panagiotou G, Mu L, Na B, Mukamal KJ, Mantzoros CS. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014;63(10):1265-71
- 166- Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol*. 2013;59(3):557-562
- 167- Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014;63(2):207-17.
- 168- Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung WJ, et al. Association between Serum Irisin Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Health Screen Examinees. *PLoS One*. 2014;9(10):e110680.
- 169- Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating irisin and GIP are associated with the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):E2539-48.
- 170- Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e64025
- 171- Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):501-506.
- 172- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1633-42.
- 173- Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, Fazeli PK, Clarke H, Lee H, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS One*. 2014;9(6):e100218
- 174- Yi PL, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic p cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747-758. doi: 10.1016/i.cell.2013.04.008 PMID: 23623304)
- 175- Strausberg RL, Feingold EA, Grouse LH, Derge JG, Klausner RD, Collins FS, Wagner L, Shenmen CM, Schuler GD, Altschul SF, et al.; Mammalian Gene Collection Program Team. Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:16899-903; PMID:12477932; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.242603899>
- 176- Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, et al. Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver. *Science* 2008; 322:12504; PMID:19023081; <http://dx.doi.org/10.1126/science.1163971>

- 177- Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, Romer J, Huang H, Cui L, Obici S, Tang B, Holst JJ, Fledelius C, et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:1438-43; PMID:12552113; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0237106100>
- 178- Longuet C, Robledo AM, Dean ED, Dai C, Ali S, McGuinness I, de Chavez V, Vuguin PM, Charron MJ, Powers AC, et al. Liver-specific disruption of the murine glucagon receptor produces α -cell hyperplasia: evidence for a circulating α -cell growth factor. *Diabetes* 2013; 62:1196-205; PMID:23160527; <http://dx.doi.org/10.2337/db11-1605>
- 179- Araújo TG, Oliveira AG, Carvalho BM, Guadagnini D, Protzek AO, Carvalheira JB, Boschero AC, Saad MJ. Hepatocyte growth factor plays a key role in insulin resistance-associated compensatory mechanisms. *Endocrinology* 2012; 153:5760-9; PMID:23024263; <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1496>
- 180- Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; PMID:24078058
- 181- Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased Circulating Betatrophin Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes; *International Journal of Endocrinology* , Volume 2014, Article ID 323407, 6 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/323407>
- 182- Tang T, Li L, Tang J, Li Y, Lin WY, Martin F, Grant D, Solloway M, Parker L, Ye W, et al. A mouse knockout library for secreted and transmembrane proteins. *Nat Biotechnol* 2010; 28:749-55; PMID:20562862; <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1644>
- 183- Flier SN, Kulkarni RN, Kahn CR. Evidence for a circulating islet cell growth factor in insulin-resistant states. *Proc Natl Acad Sci US A* 2001; 98:747580; PMID: 11404474; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.131192998>
- 184- Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 786-792. doi: 10.1016/i.bbrc.2012.07.038 PMID: 22809513)
- 185- Jiao Y, Le Lay J, Yu M, Naji A, Kaestner KH. Elevated mouse hepatic betatrophin expression does not increase human p-cell replication in the transplant setting. *Diabetes* 2014; 63:1283-1288. doi: 10.2337/db13-1435 PMID: 24353178)
- 186- Gomar FS, Quilis CP; The p38–PGC-1 α –irisin–betatrophin axis; Exploring new pathways in insulin resistance; *Adipocyte* 3:1, 67–68; January/February/March 2014; © 2014 Landes Bioscience
- 187- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.
- 188- Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Brit Med Bull* 1997; 53: 286-306.
- 189- Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 1966 Sep 2;153(740):1127-8.

- 190- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973 Aug;9(4):294-8.
- 191- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995 Jul 28; 269(5223):543-6.
- 192- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995 Jul 28;269(5223):540-3
- 193- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. OB-R. *Cell*. 1995 Dec 29; 83(7):1263-71.
- 194- 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 Jun 3;387(2-3):113-6.
- 195- Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M et al. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997 Jun;3(6): 467-72.
- 196- Nakashima K, Narazaki M, Taga T. Leptin receptor (OB-R) oligomerizes with itself but not with its closely related cytokine signal transducer gp130. *FEBS Lett* Feb 10; 403(1):79-82.
- 197- Watowich SS, Wu H, Socolovsky M et al. Cytokine receptor signal transduction and the control of hematopoietic cell development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:91-128.
- 198- Atamer A, Demir B, Bayhan G, Atamer Y, Ilhan N, Akkus Z. Serum Levels of Leptin and Homocysteine in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Its Relationship to Endocrine, Clinical and Metabolic Parameters. *J Int Med Res*. 2008;36(1):96–105.
- 199- Dos Santos E, Serazin V, Morvan C, Torre A, Wainer R, de Mazancourt P, Dieudonné MN. Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. *Fertil Steril*. 2012; 97(3):771-8.
- 200- Blüher S, Mantzoros SC. Leptin in reproduction. *Diabet Obes*. 2007;14:458-464.
- 201- Li L, Lee K, Choi B, Baek K. Relationship between leptin receptor and polycystic ovary syndrome. *Gene*. 2013;527(1):71–4.
- 202- Mancini F, Cianciosi A, Reggiani GM, Facchinetti F, Battaglia C, de Aloysio D. Endothelial function and its relationship to leptin, homocysteine, and insulin resistance in lean and overweight eumenorrheic women and PCOS patients: a pilot study. *Fertil Steril*. 2009;91(6): 2537–44.
- 203- Mann DR, Plant TM. Leptin and pubertal development. *Semin Reprod Med* 2002;20(2):93-102.
- 204- Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):453-9.

- 205- Hendriksen JH, Holst JJ, Moller S, Andersen UB, Bendtsen F, Jensens G. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: Relationship to arteriovenous overflow and extraction of leptin. *Clin Sci* 2000;99:527-34.
- 206- Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Banks WA. Peptides crossing the blood-brain barrier: Some unusual observations. *Brain Research* 1999;848:96-100.
- 207- Wallace AM, Sattor N, McMillan DC. The co-ordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine* 2000;12:1042-5.
- 208- Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*. 2000;141(2):487-97.
- 209- R.E. Ostlund, J.W. Yang, S. Klein and R. Gingerich, Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3909–3913
- 210- S. Luquet, F.A. Perez, T.S. Hnasko and R.D. Palmiter, NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates, *Science* 2005; 310: 683–685
- 211- Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1792(5): 401-8 Review.
- 212- H.J. Grill, M.W. Schwartz, J.M. Kaplan, J.S. Foxhall, J. Breininger and D.G. Baskin, Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake, *Endocrinology* 2002;143: 239–246.
- 213- W.G. Haynes, D.A. Morgan, S.A. Walsh, A.L. Mark and W.I. Sivitz, Receptormediated regional sympathetic nerve activation by leptin, *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
- 214- R.M. Lechan and C. Fekete, The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism, *Prog. Brain Res.* 2006;153: 209–235.
- 215- Gunstad J, Spitznagel MB, Keary TA, Glickman E, Alexander T, Karrer J, Stanek K, Reese L, Juvancic-Heltzel J. Serum leptin levels are associated with cognitive function in older adults *Brain Res.* 2008; 1230: 233-6
- 216- Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*. 1998; 31: 409–414
- 217- Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003; 108: 644–646.
- 218- Ronghua Yang, Lili A. Barouch. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res.* 2007; 101(6): 545-59

- 219- Chebab F, Lim M, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318– 321
- 220- Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol*. 2007; 4(1): 1-13. Review.
- 221- Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *Immunol*. 2005;174(11): 6820-8.
- 222- Cai C, Shi FD, Matarese G, La Cava A. Leptin in non-autoimmune inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009; 8(4):285-91
- 223- Cirmanová V, Bayer M, Stárka L, Zajícková K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res*. 2008; 57:143-51.
- 224- Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144–4148.
- 225- Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066–1070.
- 226- Maqsood AR, Trueman JA, Whatmore AJ, et al. The relationship between nocturnal urinary leptin and gonadotrophins as children progress towards puberty. *Horm Res* 2007; 68: 225–230
- 227- Lassek WD, Gaulin SJC. Menarche is related to fat distribution. *Am J Physiol Anthropol* 2007; 133:1147–1151.
- 228- Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 2000;49(8):1043-8.
- 229- Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(9): 3225-9.
- 230- Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P. Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:43-7.
- 231- Hoggard N, Crabtree J, Allstaff S, Abramovich DR, Haggarty P. Leptin secretion to both the maternal and fetal circulation in the ex vivo perfused human term placenta. *Placenta* 2001;22:347-52.
- 232- Shaarawy M, El-Mallah SY. Leptin and gestational weight gain: Relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:70-3.

- 233- Gómez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Riqué S, Ruiz-Cuevas P, Almar J. Leptin values in placental cord blood of human newborn with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. *Horm Res* 1999;51:10-14.
- 234- Hytinantti TK, Juntunen M, Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Andersson S. Postnatal changes in concentrations of free and bound leptin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F123-F126.
- 235- Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, Creatsas G. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:17-21.
- 236- Laird SM, Quinton ND, Anstie B, Li TC, Blakemore AI. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2001;16(9):2008-13.
- 237- Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 326-33.
- 238- Li RH, Poon SC, Yu MY, Wong YF. Expression of placental leptin and leptin receptors in preeclampsia. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 378-85.
- 239- Lepercq J, Guerre-Millo M, Andre J, Cauzac M, Hauguel-de Mouzon S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 151-5.
- 240- Moore L.E, Wallace K.L, Alexander B.T. Reduced placental perfusion causes an increase in maternal serum leptin. *Placenta* 2003; 24: 877-81.
- 241- 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: 731-6.
- 242- Sitras V, Paulssen R.H, Gronaas H. Differential placental gene expression in severe preeclampsia. *Placenta* 2009; 30: 424-33.
- 243- Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye S.J, Kuliszewski M, Post M. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF beta; *J Clin Invest* 2000; 105: 577-87.
- 244- Fisher, S.J. and Roberts, J.M. Defects in placentation and placental perfusion. In: *Chelsey's Hypertensive Disorders in Pregnancy* 2nd edition. 1999; 377-94.
- 245- Despina D.B, Malamitsi-Puchner A. Adipocytokines in Normal and Complicated Pregnancies. *Reprod Sci* 2009; 16: 921.
- 246- 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: 278-83.

247- Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Pascoe-Gonzalez S. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. Arch Gynecol Obstet 2000; 264: 71-3.

248- Berg CJ, Mackay AP, Qin C, Callaghan WM. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993-1997 and 2001-2005. Obstet Gynecol. 2009 May;113(5):1075–81.

249- Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987- 2004. Am J Hypertens. 2008;21(5):521–6.

250- Lee AI, Okam MM; Anemia in pregnancy. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2011-04-01, Volume 25, Issue 2, Pages 241-259

251- Doster Y, Cetinkaya Demir B, Atalay MA, Durusoy EE, Kucukkomurcu S. The possible role of serum leptin in preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2016;43(1):98-102.