



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİDE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yuliya DOSTER

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2012



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİDE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yuliya DOSTER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN

BURSA 2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gebelik ve Hipertansiyon.....	2
Preeklampsi.....	2
Leptin.....	8
Gereç ve Yöntem.....	15
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	27
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	44
Özgeçmiş	45

ÖZET

Adipositokinlerin, özellikle bu hormon sınıfının bir mensubu olan leptinin, preeklampsi (PE) etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, preeklampitik gebeler ve sağlıklı gebeler arasındaki serum leptin düzeylerini karşılaştırmak ve PE etyopatogenezindeki yerini tartışmaktır.

Nisan 2009–Mayıs 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine üçüncü trimesterde başvuran 29 ağır preeklampitik (APE), 23 hafif preeklampitik (HPE) ve 28 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar demografik değişkenler, kan basıncı, doğum şekli, fetal doğum ağırlığı, apgar skoru, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum leptin düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Serum leptin düzeyleri normotansif kontrol grubunda 8,43 ng/ml (2,36-43,48), HPE grubunda 10,77 ng/ml (1,55-49,33) ve APE grubunda 13,40 ng/ml (2,07-46,35) olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,377$). Korelasyon analizi sonucunda normotansif olgu grubunda VKİ ve serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak doğrusal bir ilişki saptandı ($r=0,661$; $p<0,001$). Preeklampsi gruplarında bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (HPE: $p=0,120$; APE: $p=0,128$).

Sonuç olarak serum leptin düzeyleri, normotansif grupta ve hafif ve ağır preeklampitik gruplarda benzer bulundu. Daha önce yapılan çalışmaların aksine, bizim popülasyonda serum leptin düzeyleri ile preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, leptin.

SUMMARY

Investigation of Serum Leptin Levels in Preeclampsia

It is thought that adipocytokines (especially leptin) play an important role in the etiology of preeclampsia (PE). The aim of this study is to compare serum leptin levels between preeclamptic and healthy pregnancies.

29 severe preeclamptic (SPE), 23 mild preeclamptic (MPE) and 28 uncomplicated pregnancies were included in this study. All women delivered between May 2009 and April 2011. Demographic characteristics, blood pressure, fetal birth weight, apgar score, laboratory parameters, body mass index (BMI), and serum leptin levels were compared between the groups.

Median serum leptin level was 8,43 ng/ml (2,36-43,48 ng/ml) in healthy group, 10,77 ng/ml (1,55-49,33) in MPE group, and 13,40 ng/ml (2,07-46,35) in the SPE group. The difference was not statistically significant ($p=0,377$). While serum leptin levels were found to be significantly correlated with BMI values in uncomplicated pregnancies ($r=0,661$; $p<0,001$), it was not the case in pregnancies complicated with preeclampsia (MPE: $p=0,120$; SPE: $p=0,128$).

In conclusion, we found that serum leptin levels are similar in normotensive, mild preeclamptic and severe preeclamptic pregnancies. Contrary to some earlier reports, we did not observe a significant correlation between serum leptin levels and preeclampsia status in our population. Further studies are needed.

Key words: Preeclampsia, leptin.

GİRİŞ

Preeklampsi (PE), proteinüri ve hipertansiyona neden olan gebeliğin ciddi komplikasyonlarından biridir ve tüm gebeliklerin % 3-5'ini etkilemektedir (1). Preeklampsinin etiyojisi hala belirsiz olup, hastalığın patogenezinde anormal trofoblastik invazyon, yetersiz plasentasyon, hiperinsülinemi, endotelial inflamasyon ve hasar gibi birden fazla mekanizma sorumlu tutulmaktadır (2, 3). Preeklampsi hastalarında görülebilen hiperinsülinemi, obezite, maternal metabolik sendrom ve anormal plasentasyon arasındaki patofizyolojik mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Son yıllarda popülerite kazanan, adipoz dokudan salgılanan ve insüline karşı duyarlılığı ve enerji metabolizmasını düzenleyen bir grup hormon olan adipositokinlerin, preeklampsi patofizyolojisinde rol oynayabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Adipositokinlerden biri olan leptinin de son yıllarda preeklampsideki rolü araştırmalara konu olmaktadır.

Adipoz dokuda üretilen protein olan leptin, yıllarca enerji homeostazisi ve vücut yağ doku miktarı ve dağılımı düzenleyicisi olarak bilinmektedir. Son yıllarda araştırmalarda gebelikte leptinin yükseldiği, yükselen bu leptinin kaynağının fetoplazental ünite olduğu gösterilmiştir. Bu yeni bilgiler ışığında gebelikte leptinin rolü üzerinde çok yönlü çalışmalar devam etmektedir.

Plasentada tüm gebelik boyunca leptin yapımı devam eder (4, 5). Plasental leptin, insan yağ dokusundan sentezlenen leptin ile aynı yapı, moleküler ağırlık (16 kDa) ve immün reaktiviteye sahiptir (6). Leptin plasentada maternal kan ile ilişkide olan sinsiyo trofoblast hücrelerinden ve fetal kan ile ilişkide olan fetal vasküler endotel hücrelerinden salınır (7, 8). Sentezlenen leptinin % 95'i maternal kompartmana, % 5'i ise fetal kompartmana verilir. Gebelik süresince serum leptin düzeyini arttıran faktör veya faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Fetal büyüme ve gelişmenin patolojik olduğu gebeliklerde leptin mekanizmasının düzenlenmesi normal gebeliklerden farklıdır. Literatürde plasental leptin yapımının hipoksi ile uyarıldığı yönünde veriler mevcuttur (9,

10). PE'de bildirilen maternal hiperleptineminin ve artmış plasental leptin üretiminin önemi henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmadaki amacımız preeklampitik gebeler ve sağlıklı gebeler arasındaki serum leptin düzeylerini karşılaştırmak ve PE etyopatogenezindeki yerini tartışmaktır.

Gebelik ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, 140/90 mm Hg'dan yüksek devam eden kan basıncı olarak tanımlanır. Hipertansiyon erişkinlerin % 20-30'unu etkilenmesine karşın gebelerde % 5-8 sıklıkla rastlanır ve maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olur. Maternal ölümlerin yaklaşık % 15'inden sorumludur. Şiddetli hipertansiyon, annedeki kardiyak atak, kalp yetmezliği, serebrovasküler yaralanma ve böbrek yetmezliği riskini artırır. Fetüs ve yenidoğan da yetersiz plasental oksijen transferi, fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, ablasyo plasenta, ölü doğum ve neonatal ölüm gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır.

Gebelikte hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılmıştır (11, 12):

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi – Eklampsi
3. Kronik hipertansiyon
4. Süperempoze preeklampsi

Preeklampsi

PE gebeliğe spesifik, endotel disfonksiyonuna ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Klasik tanı triadı 20. gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Renal hastalık, kronik hipertansiyon, trofoblastik hastalık gibi durumlarda daha erken ortaya çıkabilir. Ödemin PE'nin bir parçası olarak görülmemesi konusunda günümüzde evrensel bir fikir birliği bulunmaktadır (12-14). Ödem, normal gebelikte de sık görülen bir

bulgu olup, eklampitik kadınların üçte birinde görülmemektedir (14). Sonuç olarak günümüzde tanı kriterleri hipertansiyon ve proteinüridir.

Hipertansiyon; gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal iken, 20. gebelik haftasından sonra (6 saat içinde en az 2 kez ölçülen) sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve diastolik kan basıncının 90 mm Hg veya üzerinde olması durumudur.

Proteinüri; idrar yolu enfeksiyonu olmaksızın, en az iki kez rastgele, 4 saat veya fazla ara ile alınan, idrar örneğinde 0,1g/L protein kaybı (1+) veya 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla protein bulunması durumudur (12, 14).

Proteinüri yokluğunda gestasyonel hipertansiyon ile birlikte inatçı serebral belirtiler, epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı, bulantı, kusma, fetal büyüme kısıtlılığı, trombositopeni ve artmış karaciğer enzimleri PE sendromunu düşündürmelidir (15,16).

PE kendi içinde hafif (HPE) ve ağır (APE) olarak iki sınıfa ayrılabilir. Bu ayırım hipertansiyon ve proteinürinin derecesi ve diğer organ ve sistemlerin tutulumu ile yapılır. PE olguların %15'i ağır PE şeklindedir.

Ağır Preeklampsia Kriterleri (16):

1. Sistolik kan basıncın ≥ 160 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncın ≥ 110 mm Hg olması.
2. Proteinürinin 24 saatlik idrarda 2 gr ve üzerinde veya rastgele alınmış idrar örneğinde 3+ ve üzeri protein olması.
3. Artmış serum kreatinin değeri ($>1,2$ mg/l olması).
4. Trombositopeninin varlığı ($<100000/mm^3$) ve/veya mikroanjiyopatik hemolitik anemi varlığı (Laktik Asit Dehidrogenaz (LDH) değerinin artması).
5. Hepatik enzim düzeylerinin (Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) veya her ikisinin de) artmış olması.
6. Tekrarlayan inatçı baş ağrısı veya serebral ya da vizüel rahatsızlıklar.
7. Kalıcı epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısı.

Hem hafif hem ağır PE'de yakın takip önerilmektedir. Olguların çoğunda klinik tablonun ilerlemesi oldukça yavaştır ve HPE'den ileriye gidemez. Bazı olgularda ise PE'nin progresyonu dramatiktir ve orta ağırlıktaki tablodan ağır hastalığa ilerleme günler ve hatta saatler içinde olabilir. Sonuçta, her iki form da fulminan hastalığa dönüşebilir.

PE için birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo-1).

Tablo-1: Preeklampsi risk faktörleri (17).

1. Nulliparite
2. Kronik veya vasküler hastalıklar (Diyabet, bağ doku hastalıkları, kronik hipertansiyon, böbrek hastalıkları, otoimmün ve romatoid hastalıklar)
3. Molar gebelik
4. Hidrops fetalis
5. Çoğul gebelik
6. Obezite ve İnsülin direnci
7. PE öyküsü
8. Antifosfolipid sendromu ve trombofili
9. PE ve Eklampsi açısından aile öyküsü, maternal yatkınlık genlerinin olması
10. Fetal anöploidi
11. Anne yaşının küçük veya ileri olması (< 20 veya > 35)
12. Yardımcı üreme tekniklerin kullanıldığı gebelikler
13. Partner ile ilişkili faktörler (ilk defa baba olması, donör inseminasyon)

PE: Preeklampsi.

Etyoloji ve Patofizyoloji:

Sağlıklı nulliparlarda PE oranı %2-7 arasında değişir. Oran ikiz gebeliklerde (%14) ve daha önceden PE hikayesi olanlarda (%18) belirgin derecede daha yüksektir. Artmış oranda genç nulliparlarda görülse de, frekans dağılımı bimodaldır ve ikinci pik 35 yaş üstü multipar kadınlardır.

Multiparlarda %3-4 oranında görülür. Preeklamptik kadınların kızlarında PE riski genel populasyona göre anlamlı derecede daha yüksektir.

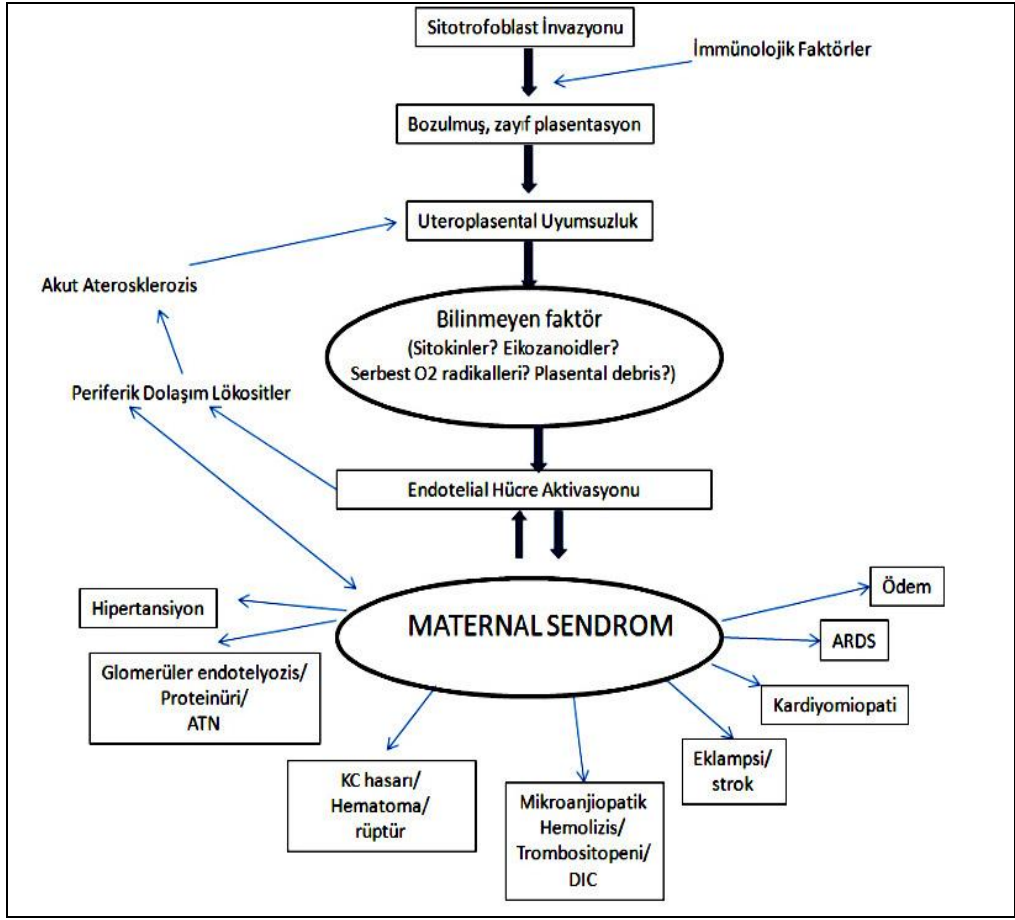
PE gelişiminden sorumlu etyolojik neden hala bilinmemektedir.

Etyolojik teoriler arasında:

- Anormal veya artmış immün cevap;
- Genetik yatkınlık;
- Anormal koagülasyon veya trombofililer;
- Endotel hücre hasarı;
- Nitrik oksit seviyelerindeki değişmeler;
- Artmış serbest oksijen radikalleri;
- Anormal sitotrofoblast invazyonu;
- Anormal kalsiyum metabolizması;
- Diyetteki bazı vitamin ve mineral eksiklikleri bulunmaktadır

Tamamı bilinmeyen PE etyolojisinde maternal endotelial hasarın önemli rol oynadığına dair kanıtlar vardır.

PE'de görülen multiorgan sistem disfonksiyonun endotelial hasar sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Ancak endotelial hasarın mekanizması tartışmalıdır. Bir teoriye göre 2 aşamalı patogenezis modeli mevcuttur: 1. aşama, plasental iskemi ile sonuçlanan trofoblastların spiral arterlere bozulmuş invazyonudur ve 2. aşama, hipoperfüze plasentanın maternal endotel disfonksiyonuna sebep olan veya gelişen bu disfonksiyonu aktive eden bilinmeyen faktörlerin serbestleştirilmesidir (17-21) (Şekil-1).



Şekil-1: Preeklampsi patofizyolojisi. ATN: akut tübüler nekroz; KC: karaciğer; DIC: dissemine intravasküler koagülasyon; ARDS: akut respiratuar distres sendromu (21).

Normal gebelikte endojen vazopresörlere azalmış duyarlılık görülür. Bu etki erken gebelikte maternal intravasküler alanın genişlemesine, gebeliğin ilk yarısında kan basıncında azalmaya ve gebeliğin orta döneminde en alt seviyeye inmesine yol açmaktadır. PE geliştirecek olan kadınlar endojen vazopresörlere normal yanıtınlık geliştirmezler. Sonuç olarak intravasküler alanın normal genişlemesi oluşmaz ve gebeliğin ilk yarısındaki normal kan basıncı düşüşü azalır veya yok olur.

Normal bir gebeliğin birinci trimesterinde proliferen olan trofoblastlar maternal spiral arterlerin desidual bölümlerini invaze ederek endotelin yerine geçer ve arteriyel duvarın medial elastik ve muskular dokularını yok ederler. Arter duvarı fibrinoid madde ile dolar. İkinci trimesterde ikinci bir endovasküler trofoblastik invazyon myometriyumun derinliklerine spiral

arterlerin lümenlerine doğru uzanır. Spiral arterlerin endoteli ve muskuloelastik yapısı bozulur ve arterler dilate, ince duvarlı, huni şekilli damarlar haline alarak gebeliğin artmış uteroplasental kan akımının pasif kanalları haline gelir. PE geliştirecek bazı kadınlarda endovasküler trofoblastik invazyonun birincisi inkomplet olup ikincisi hiç oluşmayabilir. Sonuç olarak spiral arterlerin derin kısımları yeniden şekillenmemiştir, tersine muskuloelastik yapılarını korurlar ve endojen vazokonstriktörlere yanıtı devam eder. Bu, plasentanın maternal perfüzyonunu azaltır ve gebeliğin ileri dönemlerinde rölatif plasental hipoksiye neden olur.

Endovasküler trofoblastik invazyonun bazı gebeliklerde anormal olarak oluşmasının sebebi tam olarak aydınlatılmamıştır. Birçok faktör invazyon anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir.

İmmünolojik veya genetik faktörlerin de PE gelişmesine neden olabileceği düşünülmüştür. PE'nin primipaternite ile ilişkili olması, eşlerin birlikte yaşama süresi ile PE insidansının arasında ters ilişkinin olması, paternal antijenlere karşı maternal duyarlılaşmanın hastalıktan koruyucu olması immünolojik teoriyi desteklemektedir. Bazı ailelerde PE'ye daha sık rastlanması genetik nedenleri düşündürmektedir. HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde PE'nin daha sık görülmesi ve preeklampitik anneden doğan erkeklerin eşlerinde de PE'ye daha sık rastlanması genetik teoriyi desteklemektedir (22, 23). Chesley ve ark.'ları (24) da hastalığın genetik temelini öne sürmüşler ve resesif bir genden bahsetmişlerdi. Bununla birlikte multifaktöriyel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdi.

PE, artmış sistemik inflamatuvar cevap ile karakterizedir. Plasentasyonun hemokoryal olması dökülen trofoblast debrisinin anne dolaşımına katılmasını kolaylaştırmaktadır. Maternal dolaşıma katılan trofoblastlar veya debrisi endotelyal inflamatuvar cevabına neden olabilir ve endotelyal fonksiyonun değişimine katkıda bulunabilir (25). Birçok çalışmada preeklampitik gebelerde proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (26, 27). Sitokin stimülasyonu sonrası endotelin protrombotik ve proinflamatuvar aktivasyonu meydana gelmektedir (28). Aktive endotel,

adezyon moleküllerini ve kemoatraktanları eksprese eder ve lökositlerin damar yatağını işgal etmesine neden olur. PE'de normal gebeliklerine göre lökosit infiltrasyonu artmıştır. PE, spiral arterlerin myometrial kısımlarında damar duvarı hasarı, fibrinoid nekroz, lipid depolanması ve damar duvarlarını çevreleyen dokuların makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu değişiklikler histolojik olarak ateroskleroza benzer ve akut atherosis adını alarak vasküler lümen obliterasyonuna ve plasental infarkta yol açabilir. Sonuçta, maternal dolaşımdaki sitokinlerin PE'de görülen endotelial değişikliğin sebeplerinden biri olduğu sonucuna varılabilir (29).

Leptin, proinflamatuvar sitokin sınıfı içinde ele alınabilir (tip 1 sitokin ailesi) ve yapısal olarak IL-6'ya benzerlik göstermektedir (30). Bulgular, leptinin doğal ve adaptif immün cevapta ve inflamasyonda rol aldığını düşündürmektedir (31).

Leptin

Leptin, adını Yunanca 'Leptos' (İnce) kelimesinden alır ve 'zayıflatıcı' anlamına sahiptir. Tarihçesi 1950'li yıllara dayanmaktadır. 1953 yılında Kennedy (32) besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde Lipostatik Teori'yi açıklarken yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığından ilk defa bahsetti. 1958'de Harvey (33) vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonu ve bu hormonun yağ dokusundan salgılandığını deneylerle göstermeye çalıştı. Çalışmalarında, ventromedial hipotalamus lezyonu oluşturulan fareler (lezyon sonucu aşırı yemek yeme nedeni ile gelişen obez fareler) ve normal fareler kullanılmıştı. Hipotalamus lezyonu olan farenin plazması normal fareye enjekte edildiğinde, normal farenin zayıfladığını ve açlıktan öldüğünü gözlenmişti (33, 34).

1960'lı yıllarda, çalışmalarda obezitenin genetik mekanizmasını açıklamak için obez fare modelleri tanımlandı. Ob/ob (genetik obez) farelerin obeziteyi engelleyen maddeyi (leptini) üretmediğini, fa/fa (hipotalamik obez)

farelerin ise leptini ürettiğini, fakat leptin reseptör mutasyonunun olduğu ve merkezi sinir sisteminin (MSS) hassasiyetinin kaybolduğu ileri sürülmüştü.

1994'te Fridman ve Zhang (35) yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob-genini izole ettiler ve leptinin ob-geni tarafından yağ hücresinde üretildiğini ve serumda da belirli bir kan seviyesinde olduğunu bildirdiler . Aynı yıl Flier (36) tarafından leptinin vücut yağ miktarı ile orantılı serum seviyesini gösterdiği ve hipotalamusu etkileyerek tokluk duyusuna yol açtığı bulundu.

Leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob-gen tarafından messenger RNA (m RNA)'ya kodlanarak üretilir. Başlıca deri altı, visseral ve kahverengi yağ hücrelerinde adipoz dokuda üretilse de, bir miktar gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz, meme bezleri, plasenta ve diğer çeşitli dokularda da salgılandığı gösterilmiştir (37). Yağ hücresinden salgılanması beta-3-adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur. Organizmadan idrar ile atılır, bir miktar da karaciğerde metabolize edilir.

Leptin etkisini hem periferde hem de MSS'nde bulunan ve transmembran protein olan özel reseptörleri aracılığı ile gösterir. Sitokin sınıfı içinde yer alan bu reseptörler Lp 31 (LEPR) kromozomunda tek bir gen tarafından kodlanırlar. Leptin reseptörleri farklı birkaç bağlantı yeri olan izoformlara sahiptir. Reseptörler en çok MSS'inde, özellikle hipotalamusta (OB-Ra ve OB-Rb) bulunurken, ayrıca pankreas, böbrek, karaciğer, dalak, iskelet kası, adrenal medulla ve korteks, endotel, üreme organları ve hematopoetik dokularda da bulunur (OB-Rc, OB-Rd, OB-Re).

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

İnsanda vücut yağ yüzdesi ve serum leptin düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon vardır (32, 38-40). Serum leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, metabolik hormonlar, cinsiyet, farmakolojik ajanlar, alınan günlük besin miktarı ve harcanan günlük enerji gibi birçok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. Yağ dokusunda leptin üretimini çeşitli faktörler etkiler (Tablo-2).

Tablo-2: Yağ dokusunda leptin üretimini etkileyen faktörler.

Sentezini azaltanlar	Sentezini arttıranlar
Besin alımı	Açlık
İnsülin	Serbest yağ asitleri
Glukokortikoidler	Büyüme hormonu
Prolaktin	Tiroid hormonları
Dexamethasone	Somatostatin
Ateş	Katekolaminler
Tümör nekroz faktör-alfa	Soğuğa maruziyet

Leptinin İnsan ve Memelilerde Fonksiyonu:

1. Beslenme davranışını düzenler.
2. Metabolizma hızını ayarlar.
3. Otonom sinir sisteminin aktivitesini ayarlar.
4. Anjiyogenezisi stimüle eder.
5. Termoregülasyonunda rol alır.
6. Büyüme ve gelişmede rolü vardır.
7. Üremede ve hematopoeziste etkindir.
8. İnflamatuvar cevapta rol alır.

Kana geçtikten sonra leptin kan-beyin baryerini aşarak MSS'ne ulaşır ve enerji harcamasını arttırarak etkisini gösterir. Leptin, hipotalamusta arkuat nöronlarında besin alımını arttıran Nöropeptit Y (NPY) salgılamasını inhibe ederek ve alfa-melanosit uyarıcı hormon (alfa-MSH) yapımını stimüle ederek besin alımını azaltır (33, 41, 42). Hipotalamusun paraventricüler nöronları aracılığı ile otonom sistemini aktive ederek enerji harcanmasını arttırır ve hipofizin ön ve arka lob fonksiyonunu arttırır. Leptin enerji dengesi değişikliklerine duyarlıdır. Açlık ve tokluk sinyalleri oluşturup vücut yağ miktarını belirleyen mekanizmada önemli rol alır.

Leptinin plazma glukoz, kolesterol ve trigliserit düzeylerini azalttığı saptanmıştır (43). MSS aracılığı ile glukoz metabolizmasına katkıda bulunur.

Serum leptin konsantrasyonu ve insülin seviyesi arasında bir ilişki vardır ve leptin, açlık insülin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda uzun süren hiperinsülinemide serum leptin düzeyinin arttığı bulunmuştur (44). Her ne kadar hiperleptineminin leptin direnci ve obezite ile birlikte olduğu uzun zamandan beri bilinmekte ise de, bu biyolojik durumlarda leptinin nedensel bir rolü olup olmadığı konusu açıklığa kavuşmamıştır (45).

Yapılan çalışmalarda; leptinin, umbilikal ve aortik endotel hücrelerinde OB-Rb reseptörünü etkileyen güçlü bir anjiyogenik ajan olduğu gösterilmiştir. Serum leptini yüksek olan obezlerde sempatik aktivite artışı ve buna bağlı alfa-adrenerjik vazokonstriksiyon, renin-anjiyotensin sisteminin stimülasyonu ve daha çok sistolik kan basıncı artışı sonucu hipertansiyon görülür. Leptin ile ortalama kan basıncı arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (46).

Leptinin her iki cinste de üreme sistemi hormonlarının (östrojen, progesteron ve testosteron gibi) salgılanmasını stimüle eden, pubertenin başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda ilk östrojen siklusunda lüteinizan hormon ve östrojen seviyelerinde değişiklikleri başlatan etkenlerden birinin leptin olduğu bildiren çalışmalar vardır (47). Serum leptin düzeyi vücut yağ oranı ve dağılımından etkilenir ve daha çok deri altı yağ miktarı hakkında bilgi verir. Kadınlarda, vücut yağ oranı ve dağılımı farklı olması nedeniyle, erkeklere göre leptin düzeyi yaklaşık iki kat kadar yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür. Serum leptin düzeyi menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir. Matür overyan foliküllerde de üretilen leptin, ovülasyon zamanında en yüksek seviyelere çıkarken lüteal fazda yüksek kalır ve menstrüasyondan önce düşer.

Leptin serumda ve diğer dokularda radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile ölçülebilir. Sağlıklı erişkin kadınlarda serum leptinin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeyindedir (32, 41). Serbest / total leptin oranı açlık ve tokluk gibi fizyolojik durumlardan bağımsızdır, fakat bağlayıcı proteinler ve serbest

leptin arasında dinamik bir denge vardır ve bu denge metabolik olaylardan etkilenebilir. Leptinin yarı ömrü insanda yaklaşık 25 dakikadır (48). Serum konsantrasyonu sirkadiyen varyasyon göstermektedir. Seviyeler öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece yarısından sonra pik yaparak sabah en alt seviyelerine iner.

Normal Gebelikte Leptin:

Gebelikte serum leptin düzeyi yükselir ve gebe olmayanlara göre 2–3 kata çıkarak 28.-30. gebelik haftasında pike ulaşır. Normal gebeliklerde 2. trimesterden sonra leptin düzeylerinin plato çizdiği veya önemsiz yükseldiği raporlanmaktadır (4, 49). Gebeliğin erken dönemlerinde maternal leptin konsantrasyonunun artışı sadece maternal kilo artışı ile ilişkili değildir (50). Gebelikte leptinin önemli bir kısmı plasentada sentezlenir. Bu sentezin büyük bölümü trofoblastlar tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. Serum leptin düzeyinin gestasyonel trofoblastik tümörlerde daha yüksek seviyelerde saptanması bu bilgiyi desteklemektedir (51).

İnsan plasental leptin geni kendine özel bir promotör region içermektedir. Bu bulgu, plasental leptin üretiminin adipoz doku kaynaklı leptin üretiminden farklı bir regülasyon mekanizmasının olduğunu göstermektedir (52). Plasental leptinin % 95'i maternal dolaşıma geçer (53-57), böylece plasental leptin, maternal enerji kullanımını ve metabolizmayı düzenler (58). Daha önceki çalışmalarda plasentanın ayrıca fonksiyonel leptin reseptörlerini de ürettiği gösterilmişti (59). Leptin reseptörü, koryon ve amniyonda da bol bulunmaktadır (4, 5). Bu bilgilerin ışığında plasental leptinin merkezi etkisinin yanında plaseenta üzerinde otokrin bir etkisi de olduğu düşünülebilir. Leptin, sinsityotrofoblastlardan insan koryonik gonadotropin (HCG) üretimini indükler, plasental büyümeyi regüle eder, mitozu artırır ve plasental hücrelere aminoasit girişini stimüle eder (58, 60). Leptinin, angiyojenезisin kontrolünde ve trofoblastik invazyonun düzenlenmesinde de rol aldığı bildirilmektedir (61-64).

Fetüsün kendisi de erken 2. trimesterde leptin üretimine başlar ve plasentadan çok daha az miktarda olsa da, leptin üretimine katkıda bulunur

(65). Umbilikal kord leptin konsantrasyonunun yenidoğan ağırlığı ile pozitif korelasyonu olduğu bildirilmiştir (66).

Gebelikte leptin direncinin geliştiğini kabul edilmektedir. Bu direnç hipotalamusta bozulmuş leptin sinyalizasyonu ile ilişkilidir. Farelerde yapılan çalışmalarda gebelikte hipotalamusun ventromedial nükleusunda leptin reseptör sentezinin azaldığı, koroid pleksusta da leptin reseptör yoğunluğunun azaldığı görülmüştür (67). Gebelikte MSS'ne leptin transportu azalır, bu da gelişen dirence katkıda bulunur. Direnç ile birlikte artmış maternal serum leptin düzeylerinin olası fonksiyonlarından biri maternal yağ depolarının kullanılabilirliğini artırarak yağ asitlerinin mobilizasyonunu arttırmak ve transplasental lipid substratların transferini desteklemektir (58).

Preeklampside Leptin:

PE'de maternal serum leptin düzeyleri ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. PE'de plasental leptin yapımının arttığını ve serum leptin düzeylerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır. Dahası, preeklampitik gebeliklerde serum leptin düzeylerinin yükselmesi, PE'nin klinik başlangıcından da daha erken meydana geldiği bildirilmektedir (68-71). PE'nin klinik başlangıcından önce renal klirensin azalması nadir olduğu düşünülürse, bulgular leptin yükselmesinin sadece azalmış renal klirensinden kaynaklanmadığını göstermektedir ve leptinin PE patofizyolojisinde bir rolünün olabileceği desteklemektedir.

PE'de artmış plasental leptin yapımını bildiren çalışmalar, bunun muhtemelen, hipoksiye sekonder olduğunu raporlamışlardı (72-74). Moore ve ark.'ları (75) PE'deki plasental hipoperfüzyonun imitasyonu için ratları kullanmışlardı. Aort ve overyan arterlere klip konularak arteriyel akım %35 oranında azaltılmıştı. Kan akımı azaltılmış olan 'preeklampitik' ratlarda serum leptin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür (64 ng/ml +/- 2,21' e karşın 38 ng/ml +/- 1,66). Bu bulgu, PE'deki yükselmiş plasental leptin yapımının perfüzyon azalmasına ve hipoksiye sekonder olan adaptif bir cevap olduğunu desteklemektedir. Bu adaptif cevabın fetusa yeterli besin maddesinin ulaşmasını amaçladığı düşünülmektedir (75-79).

Hipoksik plasental dokuda ayrıca TNF-alfa, interlökin-1 alfa, interlökin-1 beta gibi çeşitli sitokinlerin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF beta) gibi anjiyogenik faktörlerin yapımının arttığı izlenmiştir. Anjiyogenik olduğu belirtilen leptinin diğer anjiyogenik faktörler ile birlikte artmış yapımının hipoksiye kompensatuvar bir cevap olduğu ve bu mekanizmaların da PE etyopatogenezinde rol aldığı düşünülebilir (80).

Bu bulguların yanında, leptinin preeklampside değişmediğini ve hatta azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (17, 44, 49, 81, 82).

Preeklampsii gelişiminde rol alan faktörlerin bilinmesi ve oluşturulan maternal ve fetal adaptif cevap mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile maternal ve fetal mortalite ve morbidite azaltılabilir. Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan normotansif gebelerde ve çalışma grubunu oluşturan hafif ve ağır preeklampitik gebelerde serum leptin düzeylerinin karşılaştırılması ile biz de leptinin PE'deki rolün olup olmadığını açığa çıkartmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Nisan 2009–Mayıs 2011 tarihleri arasında üçüncü trimesterde (28. Gebelik haftasının üzerinde), başvuran 29 ağır preeklampitik, 23 hafif preeklampitik ve 28 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 80 gebe üzerinde yapılmıştır. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi tanısını alan olgular çalışma grubunu, sağlıklı gebeler de kontrol grubunu oluşturdu.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan 3 Mart 2009 tarih ve 2009-3/27 no'lu kararı ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı.

Çalışmaya katılan tüm gebelerden antekübital venöz kan standart biyokimya tüplerine 10 cc alındı. Kan örnekleri alınırken, çalışmaya alınan tüm gebelerde doğum eylemi başlamamıştı. Örnekler 3000 RPM'de 10 dakika süre ile santrifüj edildi, elde edilen serum örnekleri -80 C° ortamında analiz edilene kadar saklandı.

Serum leptin düzeylerinin analizi Leptin ELİSA DIASOURCE Kiti kullanarak solid phase Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay- Katı Faz Enzim Amplifiye Duyarlı İmmünoassay-(DIAsource Immuno Assays S.A. Ruedu Bosquet, 2, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium) teknolojisi ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

Çalışma grubunu oluşturan gebelerde hafif preeklampsi tanısı, 140/90 mm Hg veya daha yüksek kan basıncı ve bununla beraber rastgele alınan bir idrar örneğinin dipstiğinde 1+ veya daha yüksek protein konsantrasyonu veya 24 saatlik idrarda 300 mg veya üzeri proteinüri olarak tanımlanırken, ağır preeklampsi tanısı 160/110 mm Hg veya daha yüksek kan basıncı ve bununla birlikte proteinüri görülmesi, veya 20. Gebelik haftasından sonra tespit edilen hipertansiyon ile birlikte rastgele alınan idrar örneğinin dipstiğinde 3+ veya üzeri protein konsantrasyonu veya 24 saatlik idrarda 2gr'dan fazla proteinüri olarak tanımlandı (14, 83). Kan basıncı 10 dakika

veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü, sistolik basınç Korotkof 1. öskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkof 5. öskültasyon sesi esas alınarak değerlendirildi (14).

Kontrol grubu mevcut gebeliğinde veya daha önceki gebeliklerinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş olan, sistemik hastalığı ve / veya gestasyonel diabetes mellitusu olmayan, normotansif, gebeliklerinin son trimesterinde bulunan ve herhangi bir obstetrik problemi olmayan gebelerden seçildi.

Kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, bağ doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı, tiroid hastalığı olanlar, sigara içen gebeler veya çoğul gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm gebelerden obstetrik anamnezi, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisini içeren anamnez ve özgeçmiş anamnezi alındı. Kilo ve boy kayıt edildi, VKİ hesaplandı. Genel fizik muayene ve fetal kalp monitorizasyonunu takiben ultrasonografik olarak fetal ölçümler, plasenta lokalizasyonu, prezentasyon bakıldı. Gebelik yaş tayininde ultrasonografi bulguları ile verifiye edilmiş olan son adet tarihi esas alındı. Tüm gebelerden, hastaneye yatışta rutin istenen tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tetkiği sonuçları kaydedildi. Preeklampsi tanısı alan gebelerde acil yönetim gerektirmeyen durumlarda 24saatlik idrarda ESBACH yöntemi ile protein miktarı belirlendi. Gebeliğin sonlandırılmasına karar verilen gebeler; eylem süresi boyunca sürekli fetal elektronik monitorizasyon ve kontraksiyon takibinde izlendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada, sürekli ve kesikli değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Sürekli ve kesikli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmış olup alt grup analizlerinde Mann Whitney testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası

karşılaştırmaları Pearson ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmış ve Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hafif PE tanısı alan 23 hasta, ağır PE tanısı alan 29 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 28 normotansif hasta çalışmaya dahil edildi.

HPE grubunda yaş ortalaması $25,74 \pm 4,33$ (yaş dağılımı ise 19-33 ve ortanca 26 idi), APE grubunda yaş ortalaması $27,41 \pm 5,08$ (dağılım 19-43 ve ortanca 26) ve kontrol grubunda yaş ortalaması $30,25 \pm 4,24$ (dağılım 22-39, ortanca 30) olarak hesaplandı. Değişkenlerin geniş dağılımı göz önüne alınarak ortanca değerleri verildi.

Yaş, gravida ve parite değişkenlerinde 3 grup arasında anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda, kontrol grubu ile HPE grubu arasında ve kontrol grubu ile APE grubu arasında yaş anlamlı farklı bulunurken, preeklampatik gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Gravida ve parite değerleri açısından kontrol ve APE grubu arasında anlamlı fark bulundu. Kontrol ve HPE grubu ile HPE ve APE grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-3).

VKİ kontrol grubunda $28,71 \text{ kg/m}^2$ (21,83–45,17), HPE grubunda $28,84 \text{ kg/m}^2$ (16,6–44,44) ve APE grubunda $28,76 \text{ kg/m}^2$ (22,76–41,45) olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,442$).

Preeklampatik hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arter kan basınçları kontrol grubuna göre beklendiği gibi anlamlı olarak yüksekti (Tablo-4). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi.

Tablo-3: Grupların demografik özellikleri.

Parametreler	Kontrol (n=28)	HPE (n=23)	APE (n=29)	p	Gruplar arası p	
Yaş	30 (22-39)	26 (19-33)	26 (19-43)	<0,05	K-HPE	p<0,05
					K-APE	p<0,05
					HPE-APE	p=0,305
Gravida	2 (1-5)	1 (1-4)	1 (1-5)	<0,05	K-HPE	p=0,111
					K-APE	p<0,05
					HPE-APE	p=0,367
Parite	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-4)	<0,05	K-HPE	p=0,263
					K-APE	p<0,05
					HPE-APE	p=0,154

K: normotansif kontrol grubu; HPE: hafif preeklampsi grubu; APE: ağır preeklampsi grubu

Son adet tarihine göre gebelik süreleri kontrol grubunda 39 hafta (36–41), HPE 36 hafta (28–38) ve APE grubunda 31 hafta (28–40) olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi ($p<0,001$) (Tablo-4). Gebelerin hastaneye yatış haftaları kontrol grubunda 39 hafta (36–41), HPE grubunda 34 hafta (28–38) ve APE grubunda 30 hafta (28–39) hafta olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

Bebeklerin doğum ağırlıkları kontrol grubunda 3300 gr (1920-4400), HPE grubunda 2150 gr (780-3950) ve APE grubunda 1280 gr (670-4850) olarak hesaplandı. Kontrol grubuna göre hem HPE, hem de APE grubunda bebeklerin doğum ağırlıkları anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,001$ ve $p<0,001$), ayrıca preeklampitik hasta gruplarında da bu fark anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo-4).

Birinci dakika apgar skorları kontrol grubunda 10 (7-10), HPE grubunda 8 (3-10) ve APE grubunda 4 (0-10) olarak tespit edildi. Birinci ve beşinci dakika apgar skorları farkı ise kontrol grubunda 0 (0-2), HPE grubunda 1 (0-4) ve APE grubunda 2 ((-1)-6) olarak hesaplandı. Birinci dakika apgar skorları ve birinci dakikaya göre beşinci dakikadaki olan değişimini gösteren fark skoru kontrol grubuna göre HPE ve APE

gruplarında anlamlı olarak farklı izlendi ($p<0,001$). 1. Dakika Apgar, HPE ve APE grupları anlamlı olarak farklı iken ($p<0,05$), skorların değişimine göre bu gruplarda anlamlı fark izlenmedi ($p=0,179$) (Tablo-4).

Tablo-4: Gruplarda kan basıncı değerleri, gebelik süreleri, doğum ağırlıkları ve Apgar skorları, hemogram, AST, ALT, üre ve kreatinin değerleri.

Parametreler	Kontrol (n=28)	HPE (n=23)	APE (n=29)	p	Gruplar arası p	
Sistolik KB (mm Hg)	110,00 (85,00– 130,00)	150,00 (130,00- 190,00)	170,00 (140,00- 200,00)	$p<0,001$	K-HPE	$p<0,001$
					K-APE	$p<0,001$
					HPE- APE	$p<0,05$
Diastolik KB (mm Hg)	70,00 (60,00- 90,00)	100,00 (90,00- 120,00)	100,00 (90,00- 120,00)	$p<0,001$	K-HPE	$p<0,001$
					K-APE	$p<0,001$
					HPE- APE	$p<0,05$
Ortalama Arter KB (mm Hg)	97,00 (77,00- 113,00)	133,00 (120,00- 166,00)	146,00 (123,00- 166,00)	$p<0,001$	K-HPE	$p<0,001$
					K-APE	$p<0,001$
					HPE- APE	$p<0,05$
Gebelik Süresi (hafta)	39 (36-41)	36 (28-38)	31 (28-40)	$p<0,001$	K-HPE	$p<0,001$
					K-APE	$p<0,001$
					HPE- APE	$p=0,001$
Doğum Ağırlığı (gram)	3300 (1920- 4400)	2150 (780-3950)	1280 (670-4850)	$p<0,001$	K-HPE	$p<0,001$
					K-APE	$p<0,001$
					HPE- APE	$p<0,05$
Apgar 1. Dakika	10 (7-10)	8 (3-10)	4 (0-10)	$p<0,001$	K-HPE	$p<0,001$
					K-APE	$p<0,001$
					HPE- APE	$p<0,05$
Apgar Skorları Farkı (1. Ve 5. Dakika)	0 (0-2)	1 (0-4)	2 ((-1)-6)	$p<0,001$	K-HPE	$p<0,001$
					K-APE	$p<0,001$
					HPE- APE	$p=0,179$

K: normotansif kontrol grubu; HPE: hafif preeklampsi grubu; APE: ağır preeklampsi grubu; KB: kan basıncı

Kontrol grubunda gebelerin 14'ü (%50), HPE grubunda gebelerin 16'sı (%69,6), APE grubunda ise gebelerin 26'sı (%89,7) sezaryen ile doğum yaptı. Sezaryen oranları kontrol grubu ile APE grubu arasında anlamlı iken ($p<0,05$), kontrol-HPE ve HPE-APE grupları arasında anlamlı değildi (kontrol-HPE $p=0,260$ ve HPE-APE $p=0,087$). APE grubunda 2 peripartum fetal kayıp mevcuttu (Apgar 1-0 ve Apgar 0-0).

Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, 3 grup arasında hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,760$; $p=0,950$ ve $p=0,310$), ancak lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Gruplar lökosit düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığında APE grubunun HPE ve kontrol grubuna göre yüksek lökosit düzeylerine sahip olduğu saptandı (APE-HPE $p<0,05$ ve APE-kontrol $p<0,05$) (Tablo-5). Trombosit sayısına göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ağır preeklampitik gebe grubunda AST ve ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunurken ($p<0,001$), Hafif preeklampitik ve kontrol grupları arasında bu değerlere göre fark gözlenmedi. APE ve HPE grubu kendi arasında bu değerleri açısından karşılaştırıldığında da AST için $p<0,001$ ve ALT için de $p<0,05$ olmak üzere anlamlı fark saptandı (Tablo-5).

Üre ve kreatinin değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi. Kontrol grubuna göre hem APE, hem HPE grubunda üre değerleri anlamlı olarak yükseldi (APE-kontrol $p<0,001$ ve HPE-kontrol $p<0,05$). İki preeklampitik grup arasında da üre değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p<0,05$). Kreatinin değerleri kontrol grubuna göre HPE ve APE grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklı iken (HPE-kontrol $p<0,05$ ve APE-kontrol $p<0,001$), her iki preeklampitik grup arasında ise fark anlamlı değildi ($p=0,610$) (Tablo-5).

Tablo-5: Grupların hemogram ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerin değerleri.

Parametreler	Kontrol (n=28)	HPE (n=23)	APE (n=29)	p	Gruplar arası p	
Hemoglobin (g/dl)	12,05 (8,21 – 15,80)	12,10 (7,36 – 14,70)	12,20 (7,61 – 16,60)	p=0,760	K- HPE	
					K- APE	
					HPE- APE	
Hematokrit (%)	35,70 (28,30 – 42,30)	35,90 (21,70 – 44,20)	35,05 (21,20 – 46,40)	p=0,955	K- HPE	
					K- APE	
					HPE- APE	
Lökosit (/ mm ³)	12.150 (7.580- 18.800)	10.900 (5.760- 30.400)	15.200 (6.230- 28.900)	p<0,05	K- HPE	p=0,432
					K- APE	p<0,05
					HPE- APE	p<0,05
Trombosit (/ mm ³)	203.000 (30.000- 304.000)	195.000 (116.000- 412.000)	178.000 (31.900- 465.000)	p=0,301	K- HPE	
					K- APE	
					HPE- APE	
AST(U/ml)	18,00 (13,00 – 71,00)	19,00 (12,00- 77,00)	36,00 (16,00- 1486,00)	p<0,001	K- HPE	p=0,740
					K- APE	p<0,001
					HPE- APE	p<0,001
ALT(U/ml)	12,00 (7,00 – 77,00)	12,00 (6,00 – 44,00)	26,00 (9,00 – 753,00)	p<0,001	K- HPE	p=0,809
					K- APE	p<0,001
					HPE- APE	p<0,05
Üre(mg/dl)	15,50 (9,50 – 31,00)	23,00 (12,50 – 36,00)	27,00 (13,00 – 102,60)	p<0,001	K- HPE	p<0,05
					K- APE	p<0,001
					HPE- APE	p<0,05
Kreatinin(mg/dl)	0,60 (0,44 – 0,90)	0,70 (0,55 – 1,10)	0,78 (0,60 – 3,21)	p<0,001	K- HPE	p<0,05
					K- APE	p<0,001
					HPE- APE	p=0,061

K: normotansif kontrol grubu; HPE: hafif preeklampsi grubu; APE: ağır preeklampsi grubu

Hafif preeklampitik grubunda 16 hastanın ve ağır preeklampitik grubunda 21 hastanın 24 saatlik idrarlarında kaybettikleri protein miktarı ESBACH yöntemi ile ölçüldü. Sırası ile 585,54 mg/dl (0-14490) ve 5022 mg/dl (1100-41200) saptanan değerler anlamlı olarak farklı idi ($p<0,001$).

Serum leptin düzeyleri kontrol grubunda 8,43 ng/ml (2,36-43,48), HPE grubunda 10,77 ng/ml (1,55-49,33) ve APE grubunda 13,40 ng/ml (2,07-46,35) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmadı ($p=0,377$) (Tablo-6).

Tablo-6: Çalışma ve kontrol grupların serum leptin düzeyleri.

Grup	N	Medyan	Minimum	Maksimum
Kontrol	28	8,43	2,36	43,48
Hafif PE	23	10,77	1,55	49,33
Ağır PE	29	13,40	2,07	46,35
Total	80	11,20	1,55	49,33

PE: preeklampsi

Serum leptin düzeyleri ile VKİ, yatış haftası (leptin örneklerin alındığı hafta), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

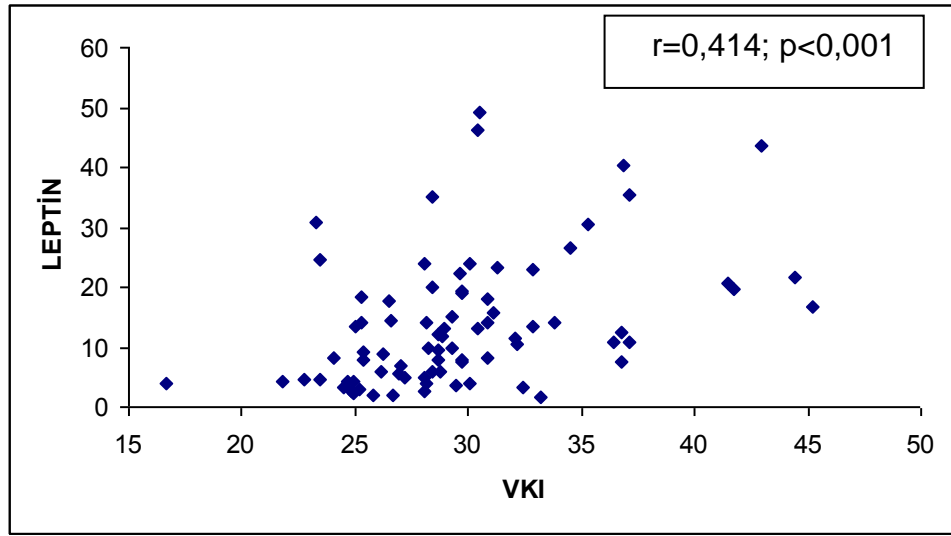
Sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel KB değerleri ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi ve herhangi bir grupta serum leptin düzeyleri ile KB değerleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo-7).

Tablo-7: Serum leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi, yatış haftası(leptin örneklerin alındığı hafta), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri arasındaki korelasyon değerleri.

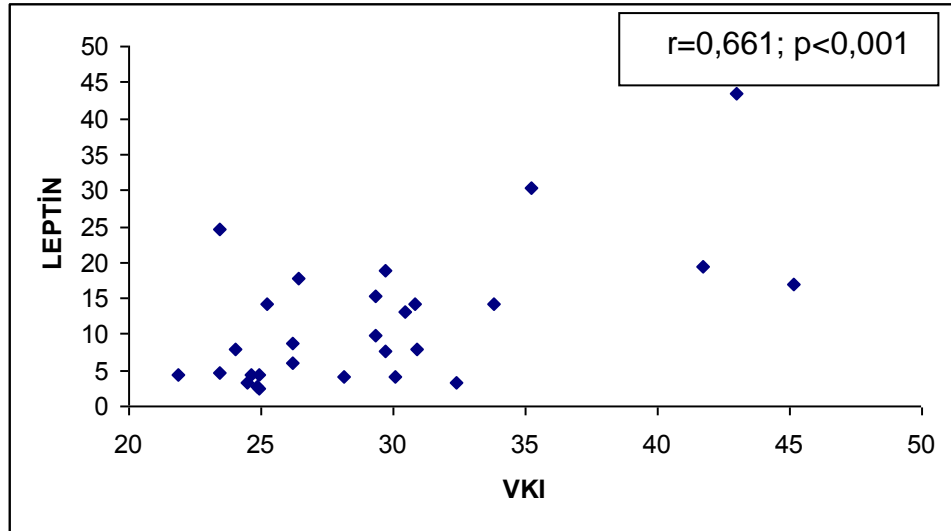
		LEPTİN			
		Tüm olgular	Kontrol	Hafif PE	Ağır PE
VKİ	<i>p</i>	0.001	0.001	0.120	0.128
	<i>r</i>	0.414	0.661	—	—
YATIŞ (ÖRNEKLEME) HAFTASI	<i>p</i>	0.441	0.557	0.178	0.126
	<i>r</i>	—	—	—	—
SİSTOLİK KB	<i>p</i>	0.278	0.832	0.783	0.929
	<i>r</i>	—	—	—	—
DİYASTOLİK KB	<i>p</i>	0.305	0.556	0.278	0.774
	<i>r</i>	—	—	—	—
ORTALAMA ART KB	<i>p</i>	0.337	0.818	0.625	0.916
	<i>r</i>	—	—	—	—

VKİ: Vücut kitle indeksi; Yatış (örnekleme) haftası: serum leptin düzeylerin ölçüldüğü hafta; KB: kan basıncı; ART: Arteriyel

Tüm olgular değerlendirildiğinde VKİ ve serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki saptandı ($r=0,414$; $p<0,001$) (Şekil-2). Ancak, gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece kontrol grubunda serum leptin düzeyi ve VKİ arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişkinin olduğu saptandı ($r = 0,661$; $p<0,001$) (Şekil-3).



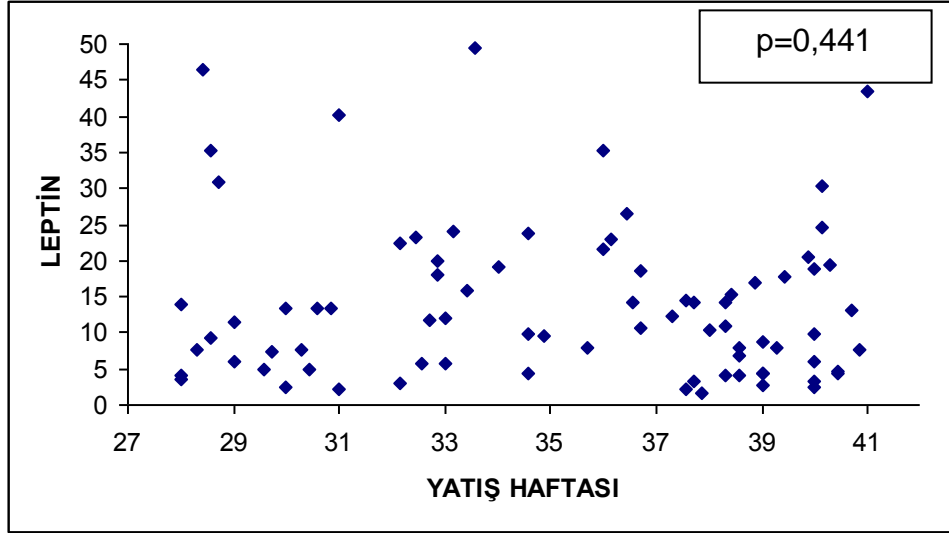
Şekil-2: Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda serum leptin düzeyleri ile VKİ arasındaki korelasyon. Serum leptin düzeyleri: ng/ml; VKİ: vücut kitle indeksi kg/m^2



Şekil-3: Kontrol grubunda serum leptin düzeyleri ile VKİ arasındaki korelasyon. Serum leptin düzeyleri: ng/ml; VKİ: vücut kitle indeksi kg/m^2

Preeklampsi gruplarında ise Leptin ve VKİ arasındaki korelasyonun azaldığı izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (HPE için $p=0,120$ ve APE için $p=0,128$).

Leptin düzeyleri ile kan örneklerinin alınma haftası olan yatış haftası arasında anlamlı bir ilişki olmadığı izlendi (Şekil-4).



Şekil-4: Yatış haftası ile serum leptin düzeyleri arasındaki korelasyon. Yatış haftası: leptin örneklerin alındığı hafta; Serum leptin düzeyleri: ng/ml.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olup, tüm gebeliklerin % 3–5'ini etkilemekte ve yüksek perinatal mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Genetik, plasental, metabolik ve immün faktörler gibi değişik etkenler, anormal plasental damar yapılanması, iskemi ve endotelyal disfonksiyona yol açarak PE etiyopatogenezinde rol oynarlar, ancak PE etyolojisi henüz tam anlaşılmamıştır. Adipositokinlerin, ve özellikle bu hormon sınıfının bir mensubu olan leptinin, PE etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Biz preeklampitik gebeler ve sağlıklı gebeler arasındaki serum leptin düzeylerini karşılaştırdık ve PE ile ilişkisini tartıştık.

Çalışmamızda gebelerin son adet tarihine göre gebelik süreleri kontrol grubunda 39 hafta (36–41), HPE grubunda 36 hafta (28–38) ve APE grubunda 31 hafta (28–40) olarak hesaplandı. Gebelik süreleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı idi ($p<0,001$). Gebelerin hastaneye yatış haftaları kontrol grubunda 39 hafta (36–41), HPE grubunda 34 hafta (28–38) ve APE grubunda 30 hafta (28–39) olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Leptin serum örnekleri yatış sırasında alındığından gebelik sürelerinin serum leptin düzeylerine bir etkisi olup olmadığını saptamak için yapılan korelasyon analizleri sonucunda gebelik sürelerinin serum leptin düzeyleri üzerinde istatistiksel etkisinin bulunmadığı saptandı.

Teppa ve ark.'larının (77) 18 normotansif, 18 preeklampitik ve 18 gebe olmayan kadın ile yaptığı çalışmada serum leptin örnek alma zamanı normotansif gebelerde ortalama $38,2\pm 0,3$ gebelik haftası iken, PE grubunda $36,6\pm 0,4$ gebelik haftası idi ve anlamlı olarak farklı idi. Teppa, gebelik haftası ile serum leptin düzeyleri arasında korelasyon izlenmediği belirtmiştir. Kafulafula ve ark.'larının (51) çalışmasında, leptin örnekleri normotansif kontrol grubunda $35,5\pm 4,6$ gestasyonel haftada, preeklampsi grubunda ise $34,4\pm 8,3$ haftada alınmış ve leptin değerlerinin gestasyonel hafta ile

ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar da bu hafta aralıklarında serum leptin düzeylerinin değişmediği raporlamıştı (4, 84). Çalışmamızda preeklampitik grupta ve özellikle APE grubunda leptin örneklerinin alındığı gebelik süreleri normotansif gruba göre daha kısa idi. Dolayısıyla örnekler farklı gestasyonel haftalarda alınmıştı. Ancak, leptin ile gestasyonel hafta arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Daha önce yapılan birçok çalışmada VKİ'nin gebelikte saptanan serum leptin düzeylerine etkisi değerlendirilmişti. Gebe olmayan bireylerde leptin, adipoz doku miktarının belirteci ve VKİ ile korelasyon gösterir (77). Ancak gebelikte VKİ vücut yağ oranını doğru olarak yansıtmaz. Bunun yanında fetüs, plasenta ve ekleri, amniyotik sıvı ve artmış plazma volümü ile ekstrasvasküler sıvı miktarı maternal kiloyu ve VKİ'ni etkiler. Buna karşın birçok araştırmada normotansif sağlıklı gebeliklerde, tıpkı gebe olmayan bireylerdeki gibi, leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu raporlanmıştır (29, 85).

Çalışmamızda VKİ kontrol grubunda 28,71 kg/m² (21,83–45,17), HPE grubunda 28,84 kg/m² (16,65–44,44) ve APE grubunda 28,76 kg/m² (22,76–41,45) olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,442). Bununla beraber, leptin ile VKİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizinde ise serum leptin düzeyi ve VKİ arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki saptandı (r=0,414; p<0,001). Gruplar içinde değerlendirilme yapıldığında da sadece normotansif gebelerde leptin ve VKİ arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişkinin olduğu görüldü (r=0,661; p<0,001). Kafulafula (51) ve Sattar (49) ise, hem normotansif hem de preeklampitik gebe gruplarında serum leptin düzeyinin VKİ ile korelasyonu göstermiştir.

Vücutta sıvı retansiyonu, PE'nin önemli özelliklerindedir. Özellikle preeklampitik gebelerde vücutlarındaki ekstrasvasküler alanlarındaki sıvı retansiyonu VKİ'ni etkilemektedir. Teppa ve ark.'ları (77) preeklampitik ve kontrol gruplarında gebelik öncesi ve serum leptin örneklerinin alındığı zamanlardaki VKİ'lerini ve serum leptin düzeylerindeki artış oranlarını karşılaştırmışlar. VKİ'nde artış oranları farklı olmamasına rağmen leptin

düzeylerindeki preeklampitik grup lehine olan artış oranları anlamlı olarak farklı bulunmuştu. Çalışmacılar, PE'de leptin regülasyonundan VKİ dışındaki faktörlerin de sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardı.

Vitoratos ve ark.'ları (86) gestasyonel hipertansiyon (GHT) tanılı, preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında benzer VKİ'ne rağmen PE'de serum leptin düzeylerini yüksek saptamıştı ve preeklampitik hastalarda leptinin adipoz doku dışındaki faktörler ile düzenlendiği öne sürmüştü.

Molvarec ve ark.'larının (29) çalışmasında gebe olmayan kadınlarda ve sağlıklı gebe grubunda VKİ ve serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki ve pozitif korelasyon izlenmiştir. PE grubunda ise bu ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışma sonucumuz da bu çalışma ile uyumludur. Adalı (87), Dalamaga (17) ve Martinez-Abundis (81) ise hem preeklampitik hem normotansif olgularda serum leptin düzeyinin VKİ ile ilişkisinin olmadığını raporlamışlardı.

Çalışmamızda preeklampitik gruplarda serum leptin düzeyi ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (HPE için $p=0,120$ ve APE için $p=0,128$). Bu bulgu, çalışmaların çoğunda raporlanan preeklampitik gruplardaki serum leptin düzeyinin VKİ'lerinden bağımsız olduğu bulgusu ile uyumludur.

Preeklampitik kadınlarda sempatik deşarjin arttığı bilinmektedir. Serum leptin düzeyleri ile kan basıncı ilişkisi inceleyen çalışmalarda serum leptin düzeylerinin yükselmesi, beyin adipoz dokularında noradrenalin döngüsündeki artışa neden olduğu raporlanmıştır. Bu bilgi, leptinin sempatik aktiviteyi etkilediğini ve sempatik deşarjı arttırdığını düşündürmektedir (88, 89). Ratlarda yapılan çalışmada intraserebroventriküler leptin infüzyonun artmış kan basıncı ile sonuçlandığı raporlanmıştır (90). Bu etkinin Renin – Anjiotensin – Aldosteron sistemi ile meydana geldiğini bildirilen çalışmalar mevcuttur (91, 92). Villareal ve ark.'ları (93), ratlarda leptinin renal etkisini incelemişler ve ekzojen leptin uygulaması ile sodyum kaybının arttığını göstermişlerdi. Bu bulgular, leptinin kan basıncı regülasyonunda rol aldığını düşündürmektedir. Ancak Vitoratos'un (86) çalışmasında GHT ve normotansif grupta serum leptin düzeylerinin benzer olduğunu saptanması,

GHT'da ve PE'de KB yükselmesini etkileyen faktörlerin farklı olabileceğini de ortaya koymaktadır. Aynı zamanda Vitoratos (86), leptinin hipertansiyon gelişimindeki rolünün sınırlı olabileceğini ifade etmişti.

Molvarec ve ark.'ları (29) sağlıklı gebe grubunda sistolik kan basıncı ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin ve pozitif korelasyonun olduğu raporlamıştı. Buna karşın, aynı çalışmada PE grubunda böyle bir ilişki gösterilememişti.

Çalışmamızda gruplar arasında serum leptin düzeylerinin farklı bulunmamasına rağmen preeklampitik hastaların sistolik, diastolik ve ortalama arter kan basınçları kontrol grubuna göre beklendiği gibi anlamlı olarak yüksekti. Sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel KB değerleri ile serum leptin düzeyleri arasında herhangi bir grupta korelasyon saptanmadı.

Günümüzde leptinin hipertansiyon gelişimindeki rolü açık değildir. Bazı çalışmalarda leptinin kan basıncı değerleri ile korelasyonu bildirilmesine rağmen, bazı çalışmalarda da bu ilişkinin saptanmaması, multifaktoriyel bir sendrom olan PE'de KB'nın yükselmesinin, leptin-empatik aktivasyon ilişkisini de içeren bir çok farklı faktörlerin etkileşimine bağlı kompleks bir olay olduğunu düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda normotansif ve preeklampitik grup arasında bildirilen serum leptin düzeyi farkı, PE'nin bir komponenti olan hemokonsantrasyonun sonucu olabileceği raporlanmıştı (94). Vitoratos ve ark.'ların (86) ile Teppa ve ark.'ların (77) çalışmalarında PE olgularında serum leptin düzeyinin yükselmiş bulunmasına rağmen, kontrol grubuna göre hematokritin farklı bulunmaması, hemokonsantrasyon fikrinden uzaklaşmamıza neden olmaktadır. Teppa'nın çalışmasında (77) serum leptininin total fraksiyonu ölçülerek, serbest ve bağlı fraksiyonlar kromatografi ile ayrılarak hesaplanmış ve PE'de leptinin serbest fraksiyonunun daha fazla yükseldiği tespit edilmiştir. Bu bulgu da hemokonsantrasyon teorisi ile çelişmektedir. Hemokonsantrasyon serum leptin düzeylerindeki yükselmenin sebebi olsa idi, hem serbest hem de bağlı leptin fraksiyonlarının yükselmesi beklenirdi.

Çalışmamızda 3 grup arasında hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,760$; $p=0,950$ ve $p = 0,310$),

ancak lökosit düzeyleri arasında anlamlı fark raporlandı ($p<0,05$). Gruplar lökosit düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığında APE grubunun HPE ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek lökosit düzeylerine sahip olduğu saptandı (APE-HPE $p<0,05$ ve APE-kontrol $p<0,05$). Bu bulgu, preeklampside mevcut olan enflamatuvar duruma işaret ediyor olabilir. Normal gebeliğin 3. Trimesteri için karakteristik olan sistemik inflamasyon, dolaşımdaki değişen leptin değerlerine katkıda bulunuyor olabilir. Bununla beraber, PE'de benzer ilişki konusunda çelişkili veriler mevcuttur. PE'nin kompleks bir sendrom olması ve leptin yükselmesine bir çok faktörün etkisi olabileceğinden inflamasyon – leptin ilişkisinin belirlenmesi zordur.

Bozulmuş renal fonksiyon PE'nin patofizyolojik komponentlerinden biridir. PE'de bazı çalışmacıların artmış olarak raporladığı leptinin, azalmış renal klirensi yansıtabileceği fikri ortaya atılmıştır (94, 95). Teppa ve ark.'ların (77) çalışmasında gruplar arasında leptin düzeylerinin istatistiksel anlamlı farklılığı saptanmış, buna karşın gruplar arasında kreatinin düzeylerinde istatistiksel fark bulunamamıştır. Kreatinin düzeyleri renal itrahi yansıttığından, gruplar arasındaki itrahin farklı olmadığı, ve serum leptin düzeylerinin farklılığının renal klirens kısıtlılığından kaynaklanmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında serum leptin düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına rağmen, üre ve kreatinin değerlerine göre gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı. Kontrol grubuna göre hem APE, hem HPE grubunda üre değerleri anlamlı olarak yüksekti (APE-kontrol $p<0,001$ ve HPE-kontrol $p<0,05$). Her iki preeklampitik grup arasında da üre değerleri farklı idi ($p<0,05$). Kreatinin değerleri kontrol grubuna göre HPE ve APE grubunda anlamlı farklı iken (HPE-kontrol $p<0,05$ ve APE-kontrol $p<0,001$), her iki preeklampitik grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,610$). Çalışmamızda preeklampsi gruplarında gösterilen azalmış renal itraha rağmen leptin değerlerinin artmaması, renal fonksiyonun serum leptin düzeylerini anlamlı olarak etkilemediğini düşündürmektedir.

PE etiyolojisinde erken gebelik döneminde sitotrofoblastların yetersiz endovasküler invazyonu rol almaktadır. Yetersiz vasküler invazyon plasental

hipoksiye yol açar. Hipoksinin ise trofoblastlardan leptin salınımını arttırdığı düşünülmektedir(72). Plasental hipoksi ile leptinin yükselmesi arasındaki olası ilişki Mise ve ark.(96) tarafından rapor edilmiştir. Vitoratos ve ark.'ları (86) da yaptığı çalışmada serum leptin düzeyinin hipoksi ile arttığını ve hipoksi derecesinin serum leptin düzeylerini etkileyebileceğini ifade etmiştir. Bu bilgiler ışığında serum leptin düzeyinin fetal stresin indeksi olabileceği, plasental inflamatuvar cevabın ve plasental disfonksiyonun derecesinin belirteci olabileceği savunulmuştur (53). Bazı araştırmacılar, hipoksik şartlarda trofoblast hücre grupları ile deney yaparak, PE şartları oluşturmuş ve bu, artmış leptin üretimi ile sonuçlanmıştı. Grosfeld ve ark.'ları (55) in-vitro çalışmada dana trofoblast kaynaklı Be-Wo hücre kültürü kullanarak oluşturdukları hipoksik şartlardaki leptin m-RNA yapımı ve sekresyonunun, normal oksijenasyon şartlarına göre arttığını tespit etmişlerdi. Bu etkinin, leptin promoter gen aktivasyonu ile meydana geldiğini raporlamışlardı (55). McCarthy ve ark.'ları (76) PE'de hipoksi altındaki plasentadan maternal seruma artmış leptin transportunun olduğunu ifade etmişlerdi. Bu bulgular, plasentanın bozulmuş perfüzyonuna fetal adaptif cevap olarak leptin üretiminde artış olduğunu düşündürebilir. Plasentadan maternal dolaşıma artmış leptin geçişi, artmış glukoz ve serbest yağ asidi düzeyi ile sonuçlanmaktadır. Bununla beraber, maternal kanda artan substrat düzeyleri de, azalmış olan plasental perfüzyonu kompanse edip, fetal metabolik ihtiyacın karşılanması ile fetüse gerekli besin ve esansiyel madde transportunu amaçlıyor olabilir (76-79). Ancak, PE'de serum leptin düzeyin arttığını söyleyen çalışmaların çoğunda gene de preeklampatik grupta yenidoğan ağırlıklarının anlamlı derecede daha düşük olması ve genelde intrauterin gelişme geriliği oranlarının normotansif gebe grubuna göre daha yüksek bulunması, leptinin fetal nutrisyonun düzeltilmesine önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda da bu fikir ile uyumlu olarak kontrol grubuna göre hem HPE, hem de APE grubunda bebeklerin doğum ağırlıkları anlamlı olarak düşük bulundu (Normotansif grupta 3300 gr (1920–4400), HPE'de 2150 gr (780–3950) ve APE'de 1280 gr (670–4850), (p<0,001). Gruplar arasında

farklı doğum haftaları olduğu ve serum leptin düzeylerinin haftasından bağımsız saptandığı göz önüne alındığında, preeklampatik gruplarda adaptif cevap olarak leptinin yükselmesi beklenirdi. Çalışmamızda gruplar arasında farklı bulunmayan leptinin, hipoksiye karşı fetal kompensatuvar cevapta rol olsa da, bu mekanizmanın birçok durumda yetersiz kaldığı ve serum leptin düzeyinin hipoksi derecesinin ve fetal adaptif cevabın anlamlı bir belirteci olmadığı görülmektedir.

PE'de leptin regülasyonunda bir çok farklı mekanizma rol alıyor gibi görünmektedir. Yapılan araştırmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Mise ve ark.'ların (96), çalışması, PE'de anlamlı yüksek serum leptin düzeylerini bildiren ilk çalışmadır. Mise ayrıca, HPE ve APE grupları arasında da anlamlı bir serum leptin düzeyi farkı bildirerek, leptinin PE'nin ağırlığını gösteren bir belirteç olabileceğini ifade etmiştir. Çalışmaların çoğu PE'de serum leptin düzeyinin yükseldiği ifade etse de (72, 76, 85-87, 97 – 103), bazı çalışmacılar leptinin değişmediğini (17, 44, 51, 81) ve hatta azaldığını (82) raporlamışlardır (Tablo-8).

Vitoratos ve ark.'ların (86) GHT tanılı 15 gebe, 18 preeklampatik gebe ve 17 normotansif gebe olmak üzere 50 primigravida ile yaptıkları çalışmada PE grubunda ortalama maternal serum leptin düzeyi $16,04 \pm 3,26$ ng/ml, normotansif gebe grubunda ise $10,61 \pm 1,47$ ng/ml olarak bulunmuş ve anlamlı fark olduğu tespit edilmişti ($p < 0,001$). Buna karşın GHT ve normotansif gruplarda anlamlı fark izlenmemiştir.

Teppa ve ark.'larının (77) 18 gebe olmayan, 18 preeklampatik ve 18 normotansif gebe kadın ile yaptığı çalışmada, serum leptininin total fraksiyonu ölçülmüş, serbest ve bağlı fraksiyonlar kromatografi ile ayrılarak hesaplanmıştır. PE grubunda total serum leptin düzeyi $48,1 \pm 5,6$ ng/ml ve normotansif gebe grubunda $33,8 \pm 4,1$ ng/ml olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmişti ($p < 0,05$). Çalışmanın ilginç olan bulgusu, PE grubunda leptinin daha çok biyolojik aktif serbest fraksiyon olarak bulunması, buna karşın normotansif gebelerde daha çok bağlı formda olarak saptanmasıdır. Çalışmacı, PE'de serum leptin düzeyinin yükseldiği, ve bu

yükselmenin total fraksiyonunun artışı ile birlikte daha çok biyolojik aktif serbest fraksiyonun yükselmesi ile meydana geldiği sonucuna varmıştı.

Tablo-8: Normotansif gebelik ve preeklampside leptin çalışmaları ve sonuçları.

Çalışma	Gruplar	n	Leptin (ng/ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
Sattar N, 1998	K	12	37,10		Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	PE	9	45,30	-	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Martinez-Abundis E, 2000	K	32	12,50		Ø	-	-	-	-	Ø	Ø
	HPE	14	13,60	-	-	-	-	-	-	Ø	Ø
	APE	12	14,80	-	-	-	-	-	-	Ø	Ø
Teppa R, 2000	K	18	33,80		Ø	-	-	-	Ø	-	-
	PE	18	48,10	+	Ø	+	-	-	Ø	-	-
Vitoratos N, 2000	K	17	10,61	+	Ø	-	-	-	Ø	Ø	Ø
	PE	18	16,04	+	Ø	-	-	-	Ø	Ø	Ø
Laml T, 2001	K	36	20,00		Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	-
	PE	36	8,30	+	Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	-
Kafulafula G.E, 2002	K	92	25,89		Ø	+	Ø	Ø	+	-	Ø
	PE	68	26,66	-	Ø	+	Ø	Ø	+	-	Ø
Adalı E, 2009	K	22	15,57		Ø	-	-	-	Ø	Ø	-
	HPE	30	22,88	+	+	-	+	+	Ø	Ø	-
	APE	20	26,44	+	+	-	+	+	Ø	Ø	-
Dalamaga M, 2011	K	262	23,80		Ø	-	-	+	+	Ø	-
	PE	106	21,00	-	Ø	-	-	-	-	Ø	-
Molvarec A, 2011	K	60	42,52		Ø	+	+	-	Ø	Ø	+
	HPE	39	71,22	+	-	-	-	-	Ø	Ø	-
	APE	21	80,55	+	-	-	-	-	Ø	Ø	-
Doster Y, 2012	K	28	8,43		-	+	-	-	-	-	-
	HPE	23	10,77	-	-	-	-	-	-	-	-
	APE	29	13,40	-	-	-	-	-	-	-	-

K:Kontrol; PE:Preeklampsi; HPE:Hafif preeklampsi; APE:Ağır preeklampsi;

1: Leptin düzeylerinde istatistiksel fark kontrol grubuna göre

2: Leptin düzeylerinde istatistiksel fark diğer PE grubuna göre

3: Leptin – VKİ korelasyon

4: Leptin – Sistolik KB korelasyon

5: Leptin – Diyastolik KB korelasyon

6: Leptin – Ortalama arteriyel KB korelasyon

7: Leptin – Örneklerin alındığı gebelik haftası korelasyon

8: Leptin – Doğum ağırlıkları korelasyon

+: İstatistiksel fark var

-: İstatistiksel fark yok

Ø: Veri yok

Bir çok çalışmada ise, hipertansiyon ile komplike olmayan gebelikler ile preeklampitik gebelikler arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (49).

Dalamaga ve ark.'ların (17) 106 preeklampitik ve 262 sağlıklı gebe ile yaptığı büyük vaka-kontrol çalışma sonucunda iki grup arasında serum leptin düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştı. Değerleri, sırası ile $21,0 \pm 15,9$ ng/ml ve $23,8 \pm 18,1$ ng/ml olarak ölçülmüştü. APE ve HPE grupları arasında da leptin düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştı. Bu çalışmayı diğerlerinden ayıran özellik, çalışmanın iyi tasarımı edilmiş olup olgu ve kontrol gruplarının geniş tutulması ve dışlama kriterlerinin sıkı uygulamasıdır.

Martinez-Abunis ve ark.'ların (81) 32 normotansif sağlıklı gebe, 14 hafif preeklampitik ve 12 ağır preeklampitik gebe ile yaptıkları çalışmada kronik hastalık, sigara içimi ve obezite gibi leptin düzeylerini etkileyebilen özellikler dışlandı. APE grubunda serum leptin düzeyi $14,8 \pm 11,5$ ng/ml, HPE grubunda $13,6 \pm 11,2$ ng/ml ve kontrol normotansif gebe grubunda $12,5 \pm 7,9$ ng/ml olarak ölçülmüştü. Bu çalışmada da gruplar arasında serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kafulafula ve ark.'larının da (51), 32 normotansif gebe olmayan kadın, 92 normotansif sağlıklı gebe ve 68 preeklampitik gebe ile yaptığı çalışmada serum leptin düzeyleri normotansif gebelerde $25,89 \pm 1,65$ ng/ml, PE grubunda ise $26,66 \pm 1,66$ ng/ml olarak ölçülmüştü. Preeklampitik grupta normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yukardaki araştırmaların sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızda normotansif ve preeklampitik grup ile hafif ve ağır preeklampitik grup arasında serum leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmayıp, serum leptin düzeyleri ile preeklampsi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Serum leptin düzeylerinin, örneklerin alındığı gebelik haftasından bağımsız olduğu izlendi. Serum leptin düzeylerinin sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel KB değerleri ile veya yenidoğan ağırlıkları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı izlendi. Sadece normotansif grupta serum leptin

düzeyleri ile VKİ arasında pozitif doğrusal ilişki izlenirken, preeklampitik gruplarda bu ilişkinin olmadığı saptandı.

Diğer ilginç bir çalışma, Lam1 ve ark.'ların (82) yaptığı çalışmadır. 36 preeklampitik gebe çalışma grubunu ve 36 normotansif gebe kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar pregestasyonel VKİ, doğum öncesi VKİ ve yaş açısından homojendi. Serum leptin düzeyi, normotansif grubunda 20,2 ng/ml (6,0-63,7) ve preeklampsi grubunda ise ilginç olarak daha düşük, (8,3 ng/ml (3,5-20,0)) olarak raporlanmıştır (p<0,001). PE'de serum leptin düzeyinin normal gebeliğe göre daha düşük olduğunu ifade eden tek çalışma olan bu araştırmada, eleştirilmesi gereken birkaç nokta mevcuttur. Her iki grubun leptin örneği, doğum sırasında alınmıştır. Her iki grupta doğum haftaları benzerdir (40-41 gestasyonel hafta). Her iki grupta da yenidoğan ağırlıkları benzerdir (3400-4200 gr). Genelde preeklampitik hastalarda görmeye alışık olmadığımız bu gebelik süreleri ve yenidoğan ağırlık ortalamaları, bu çalışmada preeklampsi grubunun üyelerinin randomize edilmeden seçildiğini düşündürmekte, bu da araştırmanın gücünü azaltıp, güvenilirliğini azaltmaktadır.

Sonuç olarak, PE'de serum leptin düzeyleri ile ilgili halen ortak bir görüş mevcut değildir. Çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkması, serum leptin düzeyini etkileyen faktörlerin değişken olması ile ilişkilidir. Ayrıca çalışmaların tasarımı ve bazı grupların rölatif olarak küçük olması da diğer etkenlerden olabilir. Sonuçta, PE'de serum leptin düzeyini etkileyen mekanizma henüz anlaşılmış değildir. Adipositokinlerin fizyolojik mekanizmalarının ve PE gibi kompleks hastalıklardaki fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Roberts JM, Gammil HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005; 46: 1243–9.
2. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2393-8.
3. 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.
4. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med* 1997; 3: 1029-113.
5. Henson M, Swan K, O'Neil J. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1020-8.
6. Senaris R, Garcia Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine R. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4.
7. Challier J, Galtier M, Bintein T, Cortez A, Lepercq J, Hauguel-de Mouzon S. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2003; 24: 92-9.
8. Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer JG, Wallas JM, Lea RG. Placental leptin. *Rev Reprod* 2000; 5: 18-24
9. McCarthy C, Cotter FE, McElwaine S, et al. Altered gene expression patterns in intrauterine growth restriction: Potential role of hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 71-6.
10. Trollmann R, Klingmüller K, Schild RL, et al. Differential gene expression of somatotrophic and growth factors in response to in vivo hypoxia in human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 601-6.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin No: 219. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996; 53: 175-83.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1-22.
13. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Clark SL. *Williams Obstetrics.* 21. Edition. Connecticut: McGraw-Hill 2001; 567-609.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin No: 33. *Obstetrics. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia.* *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-67.
15. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181.

16. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy. Full consensus statement of recommendations from the Council of the Australian Society for the Study of Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2000; 40:139.
17. 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.
18. Dalamaga M, Sindhu K, Elovitz M, Chamberland J, Mantzoros C. Serum adiponectin and leptin in relation to risk for preeclampsia: results from a large case-control study *Metabolism* 2011; 60: 1539-44.
19. Rinehart, B.K. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 915- 20.
20. Roberts J.M, Taylor R.N, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991; 4: 700- 8.
21. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, Hypertension Guideline Committee *J Obstet Gynaecol Can j* 2008; 206.
22. Dekker G. The partner's role in the etiology in preeclampsia *J Reprod Immunol* 2002; 57: 203-15.
23. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Jonsson Y, Sharma S *Immunology of preeclampsia. Chem Immunol Allergy* 2005; 89: 49-61.
24. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 898.
25. Merchant S.J, Davidge S.T. The role of matrix metalloproteinases in vascular function: implications for normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2004; 111: 931-9.
26. Greer I.A. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994; 84: 937-40.
27. Qiu C. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004; 17: 154-60.
28. Mantovani A. The role of cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Prog Clin Biol Res* 1999; 349: 343-53.
29. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beco G. Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 124.
30. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O: Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005; 579:295-01.
31. Fantuzzi G, Faggioni R: Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68:437-46.

32. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.
33. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Brit Med Bull* 1997; 53: 286-306.
34. Gura T. Obesity sheds its secrets, Leptin's other hormonal links' *Science* 1997; 275:7513.
35. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
36. Flier JS, Flier EM. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-40.
37. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461-4.
38. Considine RV. Invited editorial on Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans *J Appl Physiol* 1997; 83: 3-4.
39. Perusse L, Gcollier, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skynner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83:5-10.
40. Lahlou N, Landais P, DeBoissieu D, Bougneres PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity' *Diabetes* 1997; 46: 989-93.
41. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
42. Mistry AM, Swick AG, Romsos DR. Leptin rapidly lowers food ýntake and elevates metabolic rates in lean and ob/ob mice. *J Nutr* 1997; 127: 2065-72.
43. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Flier EM, Flier J. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250.
44. Despina D.B, Malamitsi-Puchner A. Adipocytokines in Normal and Complicated Pregnancies. *Reprod Sci* 2009; 16: 921.
45. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2006; 88: 249-56.
46. Sennello JA, Fayad R, Morris AM. Regulation of T cell-mediated hepatic inflammation by adiponectin and leptin. *Endocrinology* 2005;146:2157-64.
47. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997; 275: 88-90.
48. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-7.
49. 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.
50. Henson M.C, Castracane V.D. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 2006; 74: 218-29.

51. Kafulafula G.E, Moodleya J, Ojwangc P.J, Kagoro H. Leptin and pre-eclampsia in Black African parturients BJOG 2002; 109: 1256–61.
52. Bi S, Gavrilova O, Gong D.W. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. J Biol Chem 1997; 272: 30583–8.
53. 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.
54. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1010-5.
55. Grosfeld A, Turban S. Transcriptional effect of hypoxia on placental leptin. FEBS Letters 2001; 502: 122-6.
56. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum W.F, Schneider H, Fusch C. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4298-301.
57. Lepercq J, Challier J.C, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-De Mouzon S. J. Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2409-13.
58. Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J. & Catalano, P. The known and unknown of leptin in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2006; 194, 1537–45.
59. Czuba D, Challier J.C, Cauzac M, Pereira M.A, Girard J, Hauguel-De Mouzon S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Diabetes 2001; 50. 2-5.
60. Miehle K., Stepan H., Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. Clin Endocrinol 2012; 76: 211.
61. Sagawa N, Yura S, Itoh H. Possible role of placental leptin in pregnancy: a review. Endocrine 2002; 19: 65-71.
62. Schulz LC, Widmaier EP. The effect of leptin on mouse trophoblast cell invasion. Biol Reprod 2004; 71: 1963-7.
63. Schulz LC, Townsend K, Kunz TH, Widmaier EP. Inhibition of trophoblast invasiveness in vitro by immunoneutralization of leptin in the bat, *Myotis lucifugus* (Chiroptera). Gen Comp Endocrinol 2007; 150: 59-65.
64. Nuamah MA, Yura S, Sagawa N. Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin secretion. J Endocrinol 2004; 51: 177-87.
65. Christou H, Serdy S, Mantzoros C.S. Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. Semin Reprod Med 2002; 20: 123–30.
66. Gross G.A, Solenberger T, Philpott T. Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and nondiabetic mothers. Am J Perinat 1998; 15: 243–7.
67. Ladyman S.R, Grattan D.R. Suppression of leptin receptor Messenger ribonucleic acid and leptin responsiveness in the ventromedial nucleus of the hypothalamus during pregnancy in the rat. Endocrinology 2005; 146: 3868–74.

68. 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.
69. 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.
70. Ning Y, Williams M.A, Muy-Rivera M. Relationship of maternal plasma leptin and risk of pre-eclampsia: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 186–92.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Moore L.E, Wallace K.L, Alexander B.T. Reduced placental perfusion causes an increase in maternal serum leptin. *Placenta* 2003; 24: 877–81.
76. 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.
77. Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 2000; 49: 1043-8.
78. Sitras V, Paulssen R.H, Gronaas H. Differential placental gene expression in severe preeclampsia. *Placenta* 2009; 30: 424–33.
79. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19:160-5.
80. Caniggia I, Mostach H, Winter J, Gassmann M, Lye S.J, Kuliszewski M, Post M. *J Clin Invest* 2000; 105: 577-87.
81. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Pascoe-Gonzalez S. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 71-3.
82. Laml T, Preyer O, Hartmann B.W. Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 89–93.
83. Brown MA, Lindheimer MD, de Sweit M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of

pregnancy: statement from the International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001; 20: 9-14.

84. Sivan E, Whittaker PG, Sinhar D. Leptin in human pregnancy: The relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1128-32.
85. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia *J Reprod Immunol* 2005; 65: 65–75
86. Vitoratos N, Chrystodoulacos E, Salamalekis E, Creatsas G. Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 59-62.
87. Adalı E, Yıldızhan R, Kolusarı A, Kurdoğlu M, Buğdaycı G, ŞahinH. G, Kamacı M. Increased visfatin and leptin in pregnancies complicated by pre-eclampsia *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 873–9.
88. Schobel HP, Fischer T, Heuzer K. Preeclampsia—A state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996; 335:1480-5.
89. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-8.
90. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 2040-3.
91. Bornstein SR, Torpy DJ. Leptin and the renin-angiotensinaldosterone system. *Hypertension* 1998; 32:376-7.
92. Suter PM, Locher R, Hasler E. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens* 1998; 11:1305-1311.
93. Villarreal D, Reams G, Freeman RH. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive, and obese rats. *Am J Physiol* 1998; 275: 2056–60.
94. Cumin F, Baum HP, de Gasparo M. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obes Rel Metab Disord* 1997; 21: 495-504.
95. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Rel Metab Disord* 1996; 20: 1120-6.
96. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: Possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3225-9.
97. Hendler I, Blackwell S.C, Mehta S.H. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 979–83.
98. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2010; 117: 314–20.
99. Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden A.C. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin

- levels in preeclampsia *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 60–6.
100. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wisser A, Schiff E, Sivan E. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy *J Perinatol* 2007; 27: 77–81.
 101. Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia *Int J Gynecol Obstet* 2007; 98: 110–4.
 102. Özkan S, Erel C.T, Madazll R, Aydınli K. Serum leptin levels in hypertensive disorder of pregnancy *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120: 158–63.
 103. Laivori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S, Koivisto V. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* 2000; 49: 259–63.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve değerli bilgilerini paylaşan tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ'ye, Prof. Dr. Candan CENGİZ'e, Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ'ye, Prof. Dr. Ahmet ESMER'e, Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya, Prof. Dr. Hakan OZAN'a, Prof. Dr. Osman DEVELİOĞLU'na, Prof. Dr. Tufan BİLGİN'e, Prof. Dr. Yalçın KİMYA'ya, her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, Uzm. Dr. Aral ATALAY'a, Uzm. Dr. Barış ATA'ya ve Uzm. Dr. Neriman ÇELİK'e, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e, Dr. H. Ebru AÇIKGÖZ'e ve Uzm. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na, rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına, ve her zaman yanımda olan eşime, kızıma ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1975'te Soçi/Rusya'da doğdum. Ortaöğretimimi Rusya'da tamamladım. 1993'te Türkiye vatandaşlığı aldım ve Lise öğrenimimi Açık Öğretim Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında başladığım Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2006 Temmuz döneminde mezun oldum. 2006 Eylül dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile yerleştiğim Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda beş yıllık uzmanlık eğitimimi tamamlamaktayım. Evliyim, Derya adında bir kızım var.