

# MİDTRİMESTER AMNİYOTİK SIVI LEPTİN VE ENDOTELİN-1 DÜZEYLERİNİN PREEKLAMPSİ GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜSÜNDEKİ ROLÜ

Ahmet TAYYAR<sup>1</sup>, Ahter Tanay TAYYAR<sup>1</sup>, Ümmühan ABDÜLREZZAK<sup>2</sup>, Mustafa KULA<sup>2</sup>, Mustafa TAŞ<sup>1</sup>,  
Mehmet TAYYAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri

## ÖZET

**Amaç:** Genetik amniyosentez örneklerinde leptin ve endotelin-1 düzeylerini inceleyerek bunların preeklampsi gelişimini tahmin etmede kullanıp kullanılamayacağını araştırmak.

**Gereç ve yöntemler:** Genetik amniyosentezle 16-20 haftalık gebelerden alınan amniyotik sıvı (AS) örneklerinde leptin ve endotelin-1 düzeylerini araştırdık. Prospektif yapılan takiplerde preeklampsi gelişen ve sağlıklı doğum yapan hastaları kaydettik.

**Bulgular:** Preeklampsi gelişen grupta AS leptin ve endotelin-1 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

**Yorum:** AS'de henüz preeklampsi bulguları ortaya çıkmadan önce leptin ve endotelin-1'in yüksek düzeyde bulunması nedeniyle bu proteinlerin preeklampsiyi önceden tahmin etmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Böylece preeklampsi takip ve tedavisinin erken başlatılması ile olası komplikasyonların ve bunlara bağlı oluşacak maddi giderlerin azaltılması mümkün olabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** amniyotik sıvı, endotelin-1, leptin

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 1 Sayfa: 37- 41*

## SUMMARY

### THE ROLE OF MIDTRIMESTER AMNIOTIC FLUID LEPTIN AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN PREDICTION OF PREECLAMPSIA

**Objective:** We investigated leptin and endothelin-1 levels of amniotic fluid (AF) which was collected during genetic amniocentesis to use these parameters for prediction of preeclampsia.

**Material and methods:** The level of leptin and endothelin-1 were measured in the samples of AF which were obtained at 16-20 weeks of pregnancy during genetic amniocentesis. We recorded the patients who developed preeclampsia and who had healthy pregnancy and birth.

**Results:** AF leptin and endothelin-1 levels were significantly increased in the preeclamptic group compared to control group.

**Conclusion:** As we detected increased level of AF leptin and endothelin-1 before preeclampsia symptoms develop we think that these proteins can be used to predict preeclampsia. Thus, early follow up and treatment of preeclampsia could decrease possible complications and related financial expense.

**Key words:** amniotic fluid, endothelin-1, leptin

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9 Issue: 1 Pages: 37- 41*

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Ahmet Tayyar, Millet cad. 41/510 Melikgazi, Kayseri

Tel.: (0532) 222 18 88

e-posta: drtayyar@yahoo.com

Alındığı tarih: 06.05.2011, revizyon sonrası alınma: 28.08.2011, kabul tarihi: 20.09.2011, online yayın tarihi: 08.12.2011

## GİRİŞ

Preeklampsinin ortaya çıkmasında plasental kaynaklı antianjiyojenik faktörlerce tetiklenen endotelial disfonksiyonun rol aldığı düşünülmektedir (1). Son yıllarda preeklampsinin yalnız endotelial hastalık olmadığı yaygın sistemik inflamatuvar hastalık olduğu ve bunun hipoksiden ziyade oksidatif stresten kaynaklandığı öne sürülmüştür(2,3).

Endotelin-1 amniyon hücreleri dahil endotelial hücrelerden salınan ve endojen vazokonstriktör etkisi olan bir amino asittir. Hipertansif durumlarda vasküler tonus regulasyonunda rol alır. Endotelin-1'in kandaki konsantrasyon artışının preeklampsi ile ilişkisi saptanmıştır. Ayrıca preeklampsideki primer plasental bozukluk ve iskemik endotelial disfonksiyon ilişkisinde anahtar rol aldığı sanılmaktadır(4).

Leptin periferel adipositlerce üretilir, gebelikte ise amniyon hücrelerinden de salınmaktadır. İnsan plasentasında yüksek miktarda leptin mRNA bulunmaktadır ve fazla leptin salgısının preeklampsi hastalarda hipoksiye cevap olarak ortaya çıktığı sanılmaktadır. Hipoksinin plasental leptin gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir, ayrıca plasental leptin sentezinde artışın preeklampsiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Leptin ayrıca T hücre aktivasyonunda da rol almaktadır(5,6).

Preeklampsi başlamadan önce uteroplental perfüzyonda ve plasentasyonda bozukluk olduğu düşünülmektedir. Amniyotik sıvı (AS)'daki protein düzey değişikliklerinin preeklampsinin erken patofizyolojisini yansıtacağı tahmin edilmektedir(1).

Biz bu çalışmada genetik amniyosentez örneklerinde endotelin-1 ve leptin düzeylerini inceleyerek bunların ileride gelişebilecek preeklampsiyi tahmin etmeğe katkı sağlayıp sağlamayacağını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ekim 2009-Mayıs 2010 tarihlerinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda genetik amniyosentez yapılan hastalarda çalışma gerçekleştirildi. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik ve denetim kurulu onayı alındı. Maddi finansman Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nce karşılandı. Helsinki

anlaşmasında belirlenen insan deneylerine ait ilkelere uyuldu ve çalışmanın yapıldığı insanlardan rıza alındı.

16-20. gebelik haftalarında kombine test, üçlü test veya dörtlü testte kromozom patolojisi saptanma riski artmış olan hastalara genetik amniyosentez uygulandı. Leptin ve endotelin-1 düzeylerinin araştırılması için AS'dan örnek alındı. AS numunesi çalışma yapıncaya kadar -70 Co'de saklandı.

Gebelik seyrinde diabetes mellitus, fetal kayıp, erken membran rüptürü gelişen ve anormal karyotip saptanan olgular çalışmadan çıkartıldı.

Çalışma kapsamına alınan hastaların gebelik takipleri ve doğumları prospektif olarak kaydedildi. Preeklampsi gelişen grup (11 olgu) ve komplikasyonsuz doğum yapan kontrol grubu (52 olgu) oluşturuldu. Preeklampsi tanısı 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik 140 mm Hg ve üzeri, diastolik 90 mm Hg ve üzeri tansiyon ölçümü, ödem ve günlük 300 mg'dan fazla veya dipstik ile 2+ üzeri proteinin bulunması ile konuldu.

Leptin düzeyi radioimmunoassay yöntemiyle Leptin-Ria-CT (DIA source Immunoassay S.A., Belçika) kiti kullanılarak, endotelin-1 düzeyi yine radioimmunoassay yöntemiyle Endothelin-1 RIA (Phoenix Pharmaceuticals. Inc., A.B.D.) kiti kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel incelemelerde Student-t ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmamızda maternal yaş, nulliparite, amniyosentez yapıldığındaki gebelik haftası ve kız fetus oranları preeklampsi ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemişlerdir. Doğum haftası preeklampsi grubunda  $34.6 \pm 2.8$  hafta iken kontrol grubunda  $38.5 \pm 2.1$  hafta olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Doğum ağırlıkları ise preeklampsi grubu ile kontrol gruplarında sırasıyla  $2400 \pm 310$  gr ve  $3010 \pm 320$  gr olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo I).

**Tablo I:** Çalışma gruplarının bazı özellikleri.

|                           | Preeklampsi grubu<br>n: 11 | Kontrol grubu<br>n: 52 | p     |
|---------------------------|----------------------------|------------------------|-------|
| Yaş (yıl)                 | 38.4 ± 4.1                 | 35.1 ± 3.4             | >0.05 |
| Nulliparite (%)           | 11                         | 14                     | >0.05 |
| Amniyosentez yapıldığında |                            |                        |       |
| gebelik haftası           | 18.3 ± 0.8                 | 18 ± 1.0               | >0.05 |
| Kız fetus (%)             | 54                         | 48                     | >0.05 |
| Doğum haftası             | 34.6 ± 2.8                 | 38.5 ± 2.1             | <0.05 |
| Doğum ağırlığı (gr)       | 2400 ± 310                 | 3010 ± 320             | <0.05 |

Preeklampsi grubunda AS leptin düzeyi 16.2 ± 2.1 ng/ml, kontrol grubunda ise 8.4 ± 1.2 ng/ml olarak saptanmıştır. Preeklampsi grubunda AS leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05). AS endotelin-1 düzeyi preeklampsi grubunda 34.1 ± 2.1 pg/ml, kontrol grubunda ise 24.2 ± 1.5 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Endotelin-1 düzeyi preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0.05) (Tablo II).

**Tablo II:** Preeklampsi ve kontrol gruplarında AS leptin ve endotelin-1 düzeyleri.

|                     | Preeklampsi grubu<br>n: 11 | Kontrol grubu<br>n: 52 | p     |
|---------------------|----------------------------|------------------------|-------|
| Leptin (ng/ml)      | 16.2 ± 2.1                 | 8.4 ± 1.2              | <0.05 |
| Endotelin-1 (pg/ml) | 34.1 ± 2.1                 | 24.2 ± 1.5             | <0.05 |

## TARTIŞMA

AS fertilizasyondan 12 gün sonra gestasyonel sakı doldurmaya başlar ve bu olay aktif transportla gerçekleşmektedir. Midtrimestere kadar AS'nın major kaynağı fetus değildir. 20. haftaya kadar fetal idrar AS'nin büyük kısmını oluşturmamaktadır. Bu nedenlerle 20. haftaya kadar alınan AS'nın önemli kısmı plasenta kaynaklıdır<sup>(7,8)</sup>.

Preeklampside yaygın endotel disfonksiyon söz konusudur ve bunun plasental kaynaklı antianjiyojenik faktörler aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir. Semptomlar plasenta ayrıldıktan sonra düzelmeye başlamaktadır. Preeklampstiklerde bazı proteinlerin AS'daki düzeyleri erken dönemde farklılaşabilir. Bu

değişimin saptanmasının hastalığın önceden tahmininde kullanılabileceği öne sürülmüştür<sup>(1,9-11)</sup>.

Çalışmamızda preeklampstik olguların ortalama doğum haftası 34.6 ve ortalama doğum ağırlığı 2400 gr olarak bulunmuştur. Wang ve ark.'nın<sup>(1)</sup> araştırmasında doğum haftası 33.6 ve fetal ağırlık 2040 gr bulunmuştur ve bu sonuçlar bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Ancak Margarit ve ark.'nın<sup>(10)</sup> çalışmasında gebelik haftası 38 ve doğum ağırlığı 2864 gr bildirilmiştir, bu rakamların preeklampsi olguları için oldukça yüksek olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda preeklampstik olguların ortalama yaşı 38.4 ve nulliparite oranı %11 idi. Wang ve ark.'nın<sup>(1)</sup> leptin ve endotelin-1 incelemesi yaptığı benzer çalışmada maternal yaş ortalaması 35, nulliparite oranı ise %17 olarak bulunmuştur. Chan ve ark.'nın<sup>(11)</sup> yalnız leptin araştırdığı benzer çalışmada maternal yaş ortalaması 35.3, nulliparite oranı %25 olarak saptanmıştır. Margarit ve ark.'nın<sup>(10)</sup> yine benzer konuda yalnız endotelin düzeyini araştırdığı çalışmada maternal yaş 36.2 olarak bulunmuş, parite ise bildirilmemiştir. Maternal yaş ortalamamız diğer çalışmalardakine benzemektedir. Paritenin ise araştırılan leptin ve endotelin-1 düzeylerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

Araştırmamızda preeklampstik olgularda amniyosentez yapıldığında gebelik haftası ortalama 18.3 olarak bulunmuş, kız fetus oranı ise %54 olarak saptanmıştır. Wang ve ark.'nın<sup>(1)</sup> araştırmasında ortalama gebelik haftası 17.3 olarak bildirilmiş ancak fetal cinsiyet konusunda bilgi verilmemiştir. Chan ve ark.'nın<sup>(11)</sup> çalışmasında ise ortalama gebelik haftası 18.3, kız fetus oranı ise %50 olarak saptanmıştır. Margarit ve ark.'nın<sup>(10)</sup> araştırmasında amniyosentez haftası 16-17 olarak verilmiş, cinsiyetle ilgili bilgi bildirilmemiştir. Ortalama gebelik haftası ve cinsiyet bulgularımız literatürdeki paralel çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Cagnacci ve ark.'nın<sup>(12)</sup> araştırmasında 16. haftada AS leptin düzeyinin kız fetuslarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim araştırmamızda cinsiyet oranları birbirine çok yakındır (Tablo I) ve bu nedenle ortalama leptin düzeyini etkilemediğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızda preeklampstik olgulardaki AS leptin düzeyini kontrol gruplarına nazaran daha yüksek saptadık (Tablo II). Chan ve ark.<sup>(11)</sup> ile Wang ve ark.<sup>(1)</sup> yaptıkları çalışmada benzer bulgular elde etmişlerdir. Preeklampsi etyolojisinde erken gebelik döneminde sitotrofoblastların endovasküler invazyonu yetersiz yapması rol almaktadır. Buda plasental hipoksiye sebep olur, hipoksi ise

trofoblastlardan leptin salgısını artırmaktadır<sup>(5)</sup>. Diğer yandan, leptin akut inflamasyon esnasında salınmaktadır. Bazı çalışmalarda tümör nekrotize edici faktör (TNF) alfa ve interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin leptin gibi preeklampitik hastalarda arttığı gösterilmiştir. İnflamasyonunda preeklampsi patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir<sup>(13)</sup>.

Midtrimesterde AS leptin düzeyinin preeklampitik hastalarda yükselmesi sitotrofoblastların yetersiz invazyonuna cevabın sonucudur. Bu bulgunun preeklampsi klinik belirtileri ortaya çıkmadan saptanması hastalığın önceden tahmininde kullanılabileceği kanısını vermektedir<sup>(11)</sup>.

AS endotelin-1 düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo II). Chan ve ark.<sup>(11)</sup> ile Margarit ve ark.'nın<sup>(10)</sup> araştırmalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgu endotelin-1 salgısının amniyotik kavitede preeklampsi semptomları başlamadan arttığı ve bu peptidin patofizyolojide rol alabileceğini göstermektedir. Endotelin-1'in plasental damarlarda konstrüksiyon yapıp kan akımını ayarladığı bilinmektedir. Ayrıca endotelin-1'in nükleer faktör -kB (NF-kB), c-Jun N-terminal kinaz (JNKs) gibi inflamasyon modüle edici proteinleri aktive ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular inflamasyon yoluyla da preeklampsi patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini göstermektedir<sup>(3,14)</sup>.

Diğer yandan leptin ve endotelin-1'in endotelial nitrik oksid sentezine tesir ederek vasküler tonusa etkili olduğu ve hipertansiyonun böylece geliştiği tahmin edilmektedir<sup>(1)</sup>.

Sonuç olarak gebelerde, yapılan genetik amniyosentez esnasında numune alınarak leptin ve endotelin-1 düzeyi tayin edilebilir. Eğer bu proteinlerin seviyesi yüksek saptanacak olursa preeklampsi gelişebileceği düşünülmelidir. Antenatal takiplerin sıklaştırılması sağlanmalıdır. Seçilmiş olgularda medikal tedavilerin (aspirin, heparin gibi) faydalı olabileceği literatürde bildirilmiştir<sup>(15,16)</sup>. Önceden tahminle takip ve tedavinin erken başlatılması olası komplikasyonları ve bunların neden olacağı maddi giderleri de azaltacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Wang C N, Chang SD, Peng HH, Lee YS, Chang YL, et al. Change in amniotic fluid levels of multiple anti-angiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine

- growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 14321-41.
2. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45: 189- 200.
3. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009; 30 (suppl A): S38- S42.
4. Fiore G, Florio P, Micheli L, Nencini C, Rossi M, Cerradini D, et al. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4205- 10.
5. 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.
6. Grosfeld A, Andre J, Huguel-De MS, Berra E, Pouyssegur J, Guerre-Millo M. Hypoxia-inducible factor1 transactivates the human leptin gene promoter. *J Biol Chem* 2002; 277: 42953- 7.
7. Madena AB, Fieni S. Amniotic fluid dynamics *Acta Biomed* 2004; 75 (suppl): 11- 3.
8. Touboul C, Boulvain M, Picone O, Levailant JM, Frydman R, Senat M. Normal fetal urine production rate estimated with 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 51- 5.
9. Iurio DR, Marinomi E, Anceschi MM, Eamiliani S, Letizia G, Cosmi EV. Amniotic fluid endothelin-1 levels are increased in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 260- 3.
10. Margarit L, Griffiths A, Tsapanos V, Decavalas G, Gumenos D. Second trimester amniotic fluid endothelin concentration. A possible predictor for pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 18- 20.
11. Chan TF, Su JH, Chung YF, Hsu YH, Yeh YT, Yuan SS. Elevated amniotic fluid leptin levels in pregnant women who are destined to develop preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 171- 4.
12. Cagnacci A, Arangino S, Caretto S, Mazza V, Volpe A. Sexual dimorphism in the levels of amniotic fluid leptin in pregnancies at 16 weeks of gestation relation to fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2006; 124: 53- 7.
13. Bartha IL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompant M, Comino Delgado R. The relationship between leptin and inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia. *BJOG* 108: 1272- 6.
14. Fried G, Sand A, Ostlund E, Andersson E, Bystrom B, Stabi B. Endothelin-1 and macrophage colony-stimulating factor

- are co-localized in human amnion membrane cells and secreted into amniotic fluid. *Life Sci Med* 2003; 9: 719- 24.
15. Sergis F, Clara DM, Galbriella F. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: Low molecular weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertension Pregnancy* 2006; 25: 115.
16. Sibai BM, Cunningham FG. Prevention of preeclampsia and eclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG eds. *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009: 215.