

Ağır Preeklampitik ve Sağlıklı Gebelerde İnsulin, İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri ve İnsulin Direnç İndekslerinin Karşılaştırılması

Oluş Api, Ali Osman Koyuncuoğlu, Bülent Kars, Yasemin Karageyim Karşıdağ, Birol Cengizoğlu, Cem Turan, Orhan Ünal

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Ağır preeklampitik ve sağlıklı gebelerde serum insulin benzeri büyüme-faktörü (1) (IGF-1), insulin değerleri ve insulin direnç indeksleri olan açlık kan şekeri/açlık insulin oranı ve Homeostatik Model Assessment (HOMA) indekslerini karşılaştırmak.

Yöntem: Gerçekleştirilen bu prospektif çalışmada, 3. trimesterde 20 sağlıklı ve 20 ağır preeklampitik gebe araştırıldı. Açlık kan şekeri (AKŞ), İnsülin, AKŞ/insülin oranı, IGF-1, HOMA-insulin direnci (HOMA-IR) ürik Asit, SGOT, SGPT, üre, kreatinin, total protein, albumin, LDH çalışılan parametrelerdi. Çalışılan parametrelerin ortalama/ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında, gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde, Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Her iki grup arasında plazma IGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ağır preeklampsi grubunda plazma seviyeleri daha düşük bulunmuştur (IGF-1 çalışma grubu : 50 ± 103 µgr/l, IGF-1 kontrol grubu : 145 ± 102 µgr/l, $p=0.005$). Plazma insülin düzeyleri ve AKŞ/insulin oranları karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.275$, $p=0.402$). Benzer olarak, HOMA-IR düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.317$). IGF-1 ve HOMA-IR indeksi arasında korelasyon olup olmadığı, Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldığında ise anlamlı ancak orta kuvvette korelasyon olduğu ortaya konmuştur ($r=0.406$, $p=0.009$).

Sonuç: Ağır preeklampitik gebelerin serum IGF-1 düzeylerinin, sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Buna karşın, preeklampitik gebelerde insulin direncine rastlanmamıştır. Her ne kadar olgu sayımız az olsa da, implantasyonda önemli bir rolü olan IGF-1'nin preeklampitik hastalarda literatürle uyumlu olarak düşük seviyelerde bulunması, bu hastalığın etyopatogenezinde bulunan implantasyon başarısızlığının bir kanıtı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsi, IGF-1, İnsulin, Homeostatik model assessment (HOMA)-insulin direnç indeksi.

Comparison of serum insulin, insulin-like growth-factor-1 concentrations and insulin resistance indices in severe preeclamptic and healthy pregnant patients

Objective: To compare the serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin resistance indices which are fasting glucose/insulin ratio and Homeostatic model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) in women with severe pre-eclampsia and healthy control subjects.

Methods: In this prospective study, we investigated 20 severe pre-eclamptic, and 20 healthy pregnant women in the third trimester. Serum levels of insulin, fasting glucose and IGF-1 were measured; fasting glucose/insulin ratios and HOMA-IR indices were calculated. Serum uric acid, SGOT, SGPT, urea, creatinine, total protein, albumin, LDH were also investigated. Mann-Whitney U test was used to test the level of significance between the mean/median values of the study parameters. Spearman correlation coefficient was used for bivariate correlation analysis. p (0.05) was taken as the level of statistical significance.

Results: In patients with severe pre-eclampsia, serum levels of IGF-1 were lower than the control group (50 ± 103 µgr/l vs. 145 ± 102 µgr/l, $p=0.005$). There was no statistically significant difference between the fasting insulin levels, glucose/insulin ratios and HOMA-IR levels; respectively ($p=0.275$, $p=0.402$, $p=0.317$). A statistically significant correlation was found between IGF-1 and HOMA-IR levels ($r=0.406$, $p=0.009$).

Conclusion: Serum concentrations of IGF-1 was found to be lower in severe pre-eclamptic women than the healthy pregnant women but there was no difference between the groups, in terms of insulin resistance. Despite the small number of the study sample, low levels of IGF-1 detected in the pre-eclamptic patients may suggest an effective impact of implantation in the pathogenesis of disease.

Key words: Preeclampsia, IGF-1, Insulin, Homeostatic model assessment (HOMA)-IR index.

Giriş

Preeklampsi, maternal hipertansiyon, proteinüri, ödem ve yetersiz plasenta invazyonu ile karakterize bir sendromdur. Maternal desiduada, endometrial stroma tarafından sentezlenen İnsulin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'in (IGFBP-1) trofoblast invazyonunu sınırlayarak; implantasyonda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.^{1,2} Ayrıca, birçok kesitsel çalışmada, preeklampside ve intrauterin büyüme kısıtlılığında (IUGR), gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde maternal dolaşımında, IGFBP-1 düzeylerinin arttığı, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin ise azaldığı bildirilmiştir.³⁻⁵ Buradan yola çıkılarak, IGFBP-1'in IGF-1'in aktivitesini sınırlayarak fetal büyümeyi yavaşlattığı ve trofoblast invazyonunu azalttığı sonucuna varılmıştır.^{6,7}

Diğer yandan, preeklampside insulin direnci olduğu bilinmektedir. İnsulin direncinin nasıl ve ne zaman olduğu ise aydınlatılamamıştır. Gebelik dışında ve sağlıklı gebeliklerde insulin, IGFBP-1'in başlıca negatif regülatörüdür. Preeklampside ise, insulin ve IGFBP-1 arasındaki bu ilişkinin tersine döndüğü görülmüştür.⁸ Preeklampsi gelişen olguların insulin düzeylerinin, preeklampsi gelişmeyen olgulara göre 3. trimesterde daha fazla artış gösterdiği görülmüştür.⁹ Bunun yanısıra, gestasyonel hipertansiyon ve/veya preeklampsi olgularında insulin direncinde görülen birtakım metabolik anormalliklerin varolduğu da ortaya konmuştur.^{10,11} Ancak, son yıllarda insulin direncinin yalnız gestasyonel hipertansiyonun etyolojisinde rol oynadığı, preeklampside ise rolü olmadığına dair yayınların sayısı giderek çoğalmaktadır.^{12,13}

Yaptığımız bu çalışmada, preeklampşik gebeleri sağlıklı gebelerle karşılaştırarak, HOMA-IR indeksi, AKŞ/İnsulin oranı, İnsulin ve IGF-1 düzeylerini değerlendirerek bu parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Yöntem

Çalışmamıza, 01.10.2003-01.03.2004 tarihleri arasında gebe polikliniğine başvuran ve muayeneler sonucu ağır preeklampsi ve eklampsi tanısı alan 3.trimesterde 20 gebe ile maternal herhangi bir hastalık saptanmayan 3.trimesterde 20 sağlıklı gebe dahil edildi.Tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri

alındı, sistemik muayeneleri ve ultrasonografik olarak gebelik kontrolleri yapıldı. Hastalardan tam kan, biokimya ve tam idrar tetkikleri veya 24 saatlik idrarda protein miktarı istendi. Preeklampsi, diastolik kan basıncının dört veya daha fazla saat ara ile 90 mmHg veya tek ölçümde 110 mmHg ve üzerinde olması,üriner enfeksiyon olmaması koşuluyla proteinürinin 0,3 g/gün veya dipstik metoduyla 1+ olması şeklinde tanımlandı. Çalışma grubundaki tüm gebeler ACOG sınıflamasındaki kriterlere göre 'ağır preeklampsi' (20 olgu) olarak tanı aldı.¹⁴ Eklampsi geçiren 2 olgu ve HELLP sendromu olan 1 olgu verileri ağır preeklampsi grubuna dahil edildi. Çalışma grubundaki hastaların hepsine magnezyumsülfat (MgSO₄) tedavisi uygulanmış olup, hepsine en az 1 defa olmak üzere antihipertansif ajan olarak Nifedipine tedavisi verilmiştir. Magnesium-sülfat tedavisi, 4.5 gramlık intravenöz (i.v.) 20 dakikada verilen yükleme dozunu takiben, saatte 1.5 gramlık i.v. idame infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Çalışma grubundaki yalnız 2 hastaya ise eritrosit suspansiyonu ile kan ürünü verilmiştir. Kontrol grubundaki hiçbir hastaya bu medikasyonlar, uygulanmamıştır (Tablo 2).

Açlık kan şekeri (AKŞ), insulin, IGF-1, ürik Asit, SGOT, SGPT, üre, kreatinin, total protein, albumin, laktat dehidrogenaz (LDH) çalışılan parametrelerdi. İnsulin direnci, indirekt olarak AKŞ/İnsulin oranı ve HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment İnsulin Resistance Index) = [Açlık Glukoz (mmol/l) x Açlık İnsulin(mIU/l)] ÷ 22.5 ile ölçüldü. Çalışma ve kontrol grubundaki kan örnekleri, sabah 0700-0900 saatleri arasında post partum 1. günde, açlık halinde antekübita venden alındı. IGF-1 dışındaki tüm parametreler için kan örnekleri santrifüj ile serum ayrıldıktan sonra derhal çalışıldı. IGF-1 için toplanan kan tüm kanlar, 5 dakika süreyle 450 devirde santrifüj edildikten sonra -20 °C'de donduruldu. IGF-1 için tüm kan örneklerinin toplanmasından sonra, 40 kan örneği 18-25 °C'de 10 dakika süreyle çözdürüldükten sonra IGF-1 RADIOIMMUNASSAY kiti (IGF-1 ELISA®, HAMBURG, ALMANYA) ile çalışıldı.

Plazma glukoz tayini glukoz oksidaz metodu ile bakıldı. Plazma insulin tayini, radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 for Windows paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışan parametrelerin ortalama/ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında, gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde, Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Yirmi sağlıklı, ve yirmi ağır preeklampatik gebeden oluşan 40 olguya ait demografik veriler, Tablo 1'de gösterilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak yaş, gravida, parite açısından fark bulunmamış olup; gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmuştur (p= 0.001). Gruplar, doğum şekilleri yönünden karşılaştırıldığında ise, istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	P
Yaş (yıl)	28.21±7.2	26.55±5.22	0.542
Gravida	2.3±2.1	2.2±1.3	0.11
Parite	1.2±2.0	0.7±0.7	0.07
Gebelik Haftası	35.390±3.35	38.475±1.73	0.001

Tablo 2. Gruplara uygulanan medikasyonlar.

	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	P
MgSO ₄	20 (%100)	0 (%0)	< 0.001
Nifedipine	20 (%100)	0 (%0)	< 0.001
Kan ve kan ürünleri	2 (%10)	0	< 0.001

Tablo 3. Gruplara ait doğum şekli verileri.

	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)
Spontan vajinal yolla doğum	8 (%40)	12 (%60)
Oksitosin indüksiyonu ile vajinal yolla doğum	9 (%45)	6 (%30)
Sezaryen	3 (%15)	2 (%10)

* Çok gözlü ki-kare testi, X²= 1.6, p=0.049

Plazma hemoglobin, hematokrit, trombosit, AKŞ, üre, kreatinin, ürik Asit, AST, ALT, LDH, total bilirubin, total protein, albumin değerlerinin ortalamaları ve gruplar arası farkın karşılaştırılması aşağı-

da Tablo 4'de yer almaktadır. Gruplar arasında üre, ALT, AST, LDH düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmiş olup, hematolojik değerler açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yirmi sağlıklı ve 20 ağır preeklampatik gebeden oluşan 40 olguya ait, plazma IGF-1 ve insulin değerleri arasında farkın karşılaştırılması aşağıda Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Olguların demografik özellikleri.

	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	P
Hb (g/dl)	10.57±1.80	10.94±1.2	0.498
Htc (%)	32.05± 4.29	33.34±3.28	0.358
plt	172650±90323	204850±50032	0.291
AKŞ (mg/dl)	90.8±24.4	93.95±24.75	0.626
Üre (mg/dl)	27.65±14.61	15.21±5.88	0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.785±0.236	0.742±0.851	0.291
Ürik asit (mg/dl)	5.91±1.37	5.18±1.05	0.121
AST (U/l)	47.34±30.75	24.95±20.02	0.017
ALT (U/l)	30±25.95	13.40±5.63	0.003
LDH (U/l)	890.45±443.12	496±99.37	0.001
T. Bilirubin (mg/dl)	0.46±0.314	0.487±0.222	0.465
T. Protein (g/dl)	6.35±0.85	6.13±0.571	0.176
Albumin (g/dl)	3.3±0.50	3.35±0.42	0.935

Tablo 5. Olguların insulin, IGF-1 düzeyleri, AKŞ/insulin oranları ve HOMA-IR indeksleri.

	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	P
IGF-1 (gr/l)	50±103	145±102	0.005
İnsulin (IU/ml)	14.40±7.76	16.050±21.91	0.275
AKŞ/insulin	6.15±6.93	6.29±4.21	0.402
HOMA-IR	3.16±2.35	3.72±7.79	0.317

Her iki grup arasında plazma IGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, ağır preeklampsi grubunda plazma seviyeleri daha düşük bulunmuş olup; arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.005).

Plazma insülin düzeyleri çalışma ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.275). İnsulin direncini belirlemek için çalıştığımız AKŞ/insulin oranlarını ve HOMA-IR indeksleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p=0.402; p=0.317).

IGF-1 ve HOMA-IR indeksi arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı ile araştırılmış olup; pozitif yönde, anlamlı ancak orta kuvvette korelasyon bulunmuştur. (r_{tüm çalışma grubu}: 0.406, p=0.009, n=40 ve r_{preeklampsi grubu}: 0.668, p=0.001, n=20).

Tartışma

İlk olarak 100 yıldan fazla zaman önce tanımlanan preeklampsi/eklampsi, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olmaya devam etmektedir. Çok yoğun araştırmalara rağmen patofizyoloji ve etyolojiyle ilgili bilgilerimiz halen sınırlıdır.

Son yıllarda IGF-1'nin IVF (in vitro fertilizasyon) sırasında endometriuma embriyonun implantasyonunu kolaylaştırıcı molekül olarak görev aldığı gösterilmiştir. Sağlıklı bir gebeliğin oluşması için iyi ve tam oluşmuş bir implantasyon şarttır. İmplantasyonda, iki farklı dokuya ait epitelin bütünleşmesinde IGF-1'in başlangıç molekülü olduğu düşünülmektedir.¹⁵ İmplantasyonda oluşacak bozukluğun, spontan abortus ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarına yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle, IGF-1 sağlıklı bir gebelik için iyi bir belirteç olarak düşünülebilir. Preeklampsinin, düşük östrojen ve IGF-1 seviyeleri ve artmış progesteron, androjen, HCG, IGFBP-1, kortizol ve insülin ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Ayrıca Giudice ve ark.'nın yaptığı çalışmada ağır preeklampitik hastalarda, sinsitiotrofoblast, sitotrofoblast ve desidual hücrelerde artmış IGFBP-1 ekspresyonu bulmuşlar. Bu bağlayıcı proteinin de preeklampsi patogenezinde rol alan plasantasyon bozukluğunda rol alabileceği bildirilmiştir.⁷ Düşük IGF-1 seviyeleri ve artmış IGFBP-1 seviyelerinin kısıtlanmış plasental ve fetal büyümeye yol açabileceği düşünülmüştür. Diğer yandan, Halhali ve ark tarafından yapılan araştırmada, gebeliği süresince normotansif kalan 40 gebe ve preeklampsi geliştirmiş 10 kadına ait IGF-1 düzeylerini longitudinal olarak 20.7, 27.6 ve 35.5 gebelik haftalarında değerlendirilmiştir.¹⁷ Bu çalışmanın sonucunda da, gebelik süresince IGF-1 düzeylerinde görülen fizyolojik artışın preeklampitik hastalarda azaldığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, preeklampitik hastalarda IGF-1 düzeylerindeki artışın, normotansif kadınlardaki %30'luk artışın aksine %5 oranında olduğu ortaya konmuş olup, preeklampsinin etyopatogenezinde, IGF-1 sentezinde erken dönemde meydana gelen değişimlerin etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Biz de yaptığımız bu çalışmada, ağır preeklampitik gebelerin serum medyan IGF-1 düzeylerini, normal sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığımızda, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha

düşük bulduk. Ancak, çalışma ve kontrol gruplarımız, gebelik haftası yönünden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi. Gruplar arasında gebelik haftası yönünden fark bulunması, serum IGF-1 düzeylerinde ortaya konan farkın, gebelik haftasına bağlı bir değişimden ileri gelip gelmediği sorusunu akıllara getirmiştir. Serum IGF-1 düzeylerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim, kısıtlı sayıda araştırmada ortaya konmuştur. İnsulin-benzeri büyüme faktörü-1, başlıca growth hormone (GH, büyüme hormonu) tarafından regüle edilir. Ancak, gebelik süresince maternal hipofizden büyüme hormonu salgısı inhibe edildiğinden, IGF-1 üretimi plasental büyüme hormonu tarafından regüle edilir. İnsulin-benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri, 3. trimestere kadar değişmemekte; 3. trimesterden itibaren normal gebeliklerde artış göstermektedir.¹⁸ Ancak, plasental invazyonun sınırlandığı ağır preeklampitik kadınlarda, plasental büyüme hormonu üretiminin de kısıtlanarak düşük IGF-1 düzeylerine yol açtığı düşünülmektedir.⁷

Caufriez ve ark tarafından yapılan çalışmada ise normal gebelik süresince ve postpartum dönemde meydana gelen IGF-1 düzeylerindeki değişim incelenmiştir.¹⁹ Bu çalışmanın sonucunda, gebeliğin 29-30. haftalarına kadar IGF-1 düzeylerinin değişmediği ve gebelik öncesi düzeylerde kaldığı görülmüştür. Gebeliğin 29-30. haftalarında, IGF-1 düzeylerinin artmaya başladığı ve 35-36. gebelik haftalarında ise maksimum değerine ulaştığı gösterilmiştir. Gebeliğin 39-40. haftalarındaki ortalama IGF-1 düzeyinin halen yüksek olduğu ve 35-36. haftalardaki değerden istatistiksel anlamda farklılık göstermediği kanıtlanmıştır.¹⁹ Yapılan bu çalışma, her ne kadar 17 yıl öncesine dayansa da, gebelik süresince meydana gelen IGF-1 değişikliklerini araştırması yönünden önemli bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda, çalışma grubunun ortalama gebelik haftası 35.3, kontrol grubunun ortalama gebelik haftası 38.4 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, gebelikte oluşan serum IGF-1 düzeylerindeki fizyolojik değişime ait veriler gözönünde bulundurulduğunda, çalışmamızdaki 2 grubun da, IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasında, gebelik haftası yönünden uygun gruplar olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, eldeki çalışmada gruplar arasındaki farkın, gebelik haftaları arasındaki farktan mı yoksa preeklampsi nedeniyle mi olduğu hususu, daha ileri çalışmaların konusu olacaktır.

Çalışmamızda, vurgulanması gereken diğer bir husus da, serum IGF-1 düzeylerinin postpartum 1. günde neden çalışıldığıdır. İdeal olan, bu düzeylerin gebelik sonlanmadan çalışılmasıdır; ancak gerek insulin benzeri büyüme faktörü-1 gerekse de insulin ve açlık kan şekeri, açlık halinde çalışılması gereken parametrelerdir. Ağır preeklampitik hastalar ise hastanemize acil olarak başvurmuş ve müdahale edilmiş hastalardır. Bu hastaların hemen hepsi nöbet şartlarında hastaneye gelmiştir. Dolayısıyla, hem gebelik halini yansıtmaları hem de açlık halinde yapılması açısından bu parametrelerin, çalışmanın yapıldığı hastane koşullarına en uygun olarak, postpartum 1.günün sabahında çalışılmasına karar verilmiştir. Ayrıca, doğumu takiben serum IGF-1 düzeylerindeki değişim paterni, yine Caufriez ve ark. tarafından ortaya konmuştur.¹⁹ Doğumu takiben, IGF-1 düzeylerinin azalmaya başlayarak, 3. günde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük değerlere ulaşıldığı ispatlanmıştır. Bu literatür bilgisi ışığında, postpartum 1. günde çalışılan IGF-1 düzeylerinin, puerperiumun 1. günü dahi olsa, gebelikte meydana gelen değişiklikleri halen yansıtmakta olduğu düşünülmüştür.

Çalışma ve kontrol grupları arasındaki diğer bir farklılık da, uygulanan medikasyonlardır. Çalışma grubundaki hastaların hepsine magnezyumsülfat (MgSO₄) tedavisi uygulanmış olup, hepsine en az 1 defa olmak üzere antihipertansif ajan olarak Nifedipine tedavisi verilmiştir. Kontrol grubundaki hiçbir hastada bu medikasyonlar uygulanmamıştır. Bu medikasyonlardan, MgSO₄'ın maternal metabolik etkileri arasında hiperglisemi veya hipoglisemi yönünde bir etkisi bulunmamaktadır. Nifedipine ile ilgili olarak, bazı yayınlarda geçici ve hafif hiperglisemi etkisinden bahsedilmektedir.²⁰ Ancak, bu medikasyonların, IGF-1 değerlerini etkileyip etkilemediği hususunda henüz veri bulunmamaktadır. Ayrıca, gruplar arasında uygulanan medikasyon farklılığından kaynaklandığı düşünülen diğer bir sonuç da, beklenilenin aksine, gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, trombosit, total protein ve albumin parametreleri açısından farklılık bulunmayışı olmuştur. Bu durumun nedeni preeklampsi grubu gebelerin, hastaneye başvurduktan doğuma ve kan örnekleri alınmaya kadar magnezyum ile birlikte sıvı alımları olabilir. Ancak, uygulanan sıvı tedavisinin, serum IGF-1 düzeyleri üzerindeki etki-

si bilinmemektedir. Bu da çalışmamızdaki, sonuçların değerlendirilmesinde, kısıtlayıcı faktörlerden birisidir.

Ayrıca preeklampside insülin direnci de geliştiği bildirildiği için yaptığımız çalışmamızda, preeklampitik ve sağlıklı gebelerde açlık insülin değerlerini, AKŞ/insülin oranlarını ve HOMA-IR karşılaştırarak; preeklampitik gebelerde insülin direncinin varlığını araştırdık. Gestasyonel hipertansiyon ve/veya preeklampsi olgularında insulin direncinde görülen birtakım metabolik anormalliklerin var olduğu da ortaya konmuştur.^{10,11} Ancak, son yıllarda insulin direncinin yalnız gestasyonel hipertansiyonun etyolojisinde rol oynadığı, preeklampside ise rolü olmadığına dair yayınların sayısı çoğalmaktadır.^{12,13} İkibiniki yılında Bartha ve ark. yaptıkları çalışmada, insülin direncinin gestasyonel hipertansiyonda geliştiğini ancak preeklampside bulunmadığını ortaya koymuşlardır.²¹ Ayrıca insülin direncinin IGF-1 ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediğini bulmuşlardır. IGF-1 ve insülin hassasiyeti arasında bir ilişki mevcuttur. IGF-1'in insülinin doku etkisini iyileştirdiği bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyonda dolaşımdaki IGF-1'in insülin hassasiyeti regülasyonunda önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir.²² Yaptığımız bu çalışmada, normal sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerde açlık insülin düzeyinin farklı olmadığını ortaya koyduk. Gruplar arası AKŞ/İnsülin karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Dolayısı ile ağır preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre artmış insulin direnci olmadığını ortaya koyduk.

Periferik insulin direncinin değerlendirilmesinde son yıllarda daha standart bir ölçüm tekniği olarak kabul edilen HOMA-IR indekslerinin medyan (ortanca) değerlerini her iki grup arasında karşılaştırdığımızda, gruplar arası anlamlı farklılık tespit edemedik. Her ne kadar iki grup arasında açlık insulin, AKŞ/insulin ve HOMA-IR indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmesek de tüm gruplarda, IGF-1 ve HOMA-IR indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koyduk. Elde edilen korelasyon katsayıları pozitif yönde olup, orta kuvvette bir ilişkiyi göstermektedir. Ağır preeklampsi grubundaki korelasyon ise daha kuvvetli olup istatis-

tiksel olarak anlamlıdır. Dolayısıyla, serum IGF-1 düzeyleri ile periferik insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada, ağır preeklampitik gebelerin serum IGF-1 düzeylerinin, sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Buna karşın, preeklampitik gebelerde artmış insülin direncine rastlanmamıştır. İmplantasyonda önemli bir rolü olan IGF-1'nin preeklampitik hastalarda, düşük seviyelerde bulunması, bu hastalığın etyopatogenezinde bulunan implantasyon başarısızlığının bir kanıtı olabilir.

Kaynaklar

- Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2680-93.
- Pekonen F, Suikkari AM, Makinen T, Rutanen EM. Different insulin-like growth factor binding species in human placenta and decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1250-7.
- Iino K, Sjöberg J, Seppala M. Elevated circulating levels of a decidual protein, 12, in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 58-60.
- Howell RJ, Economides D, Tiesner B, Farkas AG, Chard T. Placental proteins 12 and 14 in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol* 1989; 68: 237-40.
- Wang HS, Lim J, English J, Irvine L, Chard T. The concentrations of insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin-like growth factor-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991; 129: 459-64.
- De Groot CJM, O'Brien TJ, Taylor RN. Biochemical evidence of impaired trophoblastic invasion of decidual stroma in women destined to have pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 24-9.
- Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 751-7.
- Anim-Nyame N, Hills FA, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MR. A longitudinal study of maternal plasma insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations during normal pregnancy and pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2215-9.
- Malek-Khosravi S, Kaboudi B. Insulin changes in preeclamptic women during pregnancy. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 434-6.
- Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 353-6.
- Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 614-20.
- Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, Lucchese A, Lanzone A, De Santis L, Paradisi G. Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* 1999; 14: 219-23.
- Romero-Gutierrez G, Malacara JM, Amador N, Fierro-Martinez C, Munoz-Guevara LM, Molina-Rodriguez R. Homeostatic model assessment and risk for hypertension during pregnancy: a longitudinal prospective study. *Am J Perinatol* 2004; 22: 455-62.
- ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 159-67.
- Lighten AD, Moore GE, Winston RM, Hardy K. Routine addition of human insulin-like growth factor-1 ligand could benefit clinical in-vitro fertilization culture. *Hum Reprod* 1998; 13:3144-50.
- Innes KE, Byers TE. Preeclampsia and breast cancer risk. *Epidemiology* 1999; 10: 722-32.
- Halhali A, Villa AR, Madrazo E, Soria MC, Mercado E, Diaz L, Avila E, Garabedian M, Larrea F. Longitudinal changes in maternal serum 1,25-dihydroxyvitamin D and insulin-like growth factor I levels in pregnant women who developed preeclampsia: comparison with normotensive women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 553-6.
- Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GH) in pregnant and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1171-80.
- Caufriez A, Frankenne F, Englert Y, Golstein J, Cantraine F, Hennen G, Copinschi G. Placental growth hormone as a potential of maternal IGF-1 during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990; 258: E1014-9.
- Iams JD, Creasy RK. Preterm Labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD (Eds). *Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice*. 5th ed. USA, Elsevier Inc; 2004; p: 841-8.
- Bartha JL, Romero-Carmona R, Torrejon-Cardoso R, Comino-Delgado R. Insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin resistance in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 735-40.
- Laviades C, Gil MJ, Monreal I, Gonzalez A, Diez J. Tissue availability of insulin-like growth factor I is inversely related to insulin resistance in essential hypertension: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1998; 16: 863-70.