

# Preeklampitik Gebelerde Maternal Plazma ve Kordon Kanı Leptin Konsantrasyonları

Neşe Yücel, Fikret Gökhan Göynüner, Ergün Bilgiç, Cengiz Omurcan, Tonguç Arslan

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Preeklampitik ve normal gebelerde, gebelikte ve gebelik sonrasında maternal plazma leptin değerleri ile her yenidoğan kordon kanı leptin değerlerini karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Gebelikte maternal plazma, doğumda kordon kanı, postpartum dönemde maternal plazma kanı leptin değerleri, örnekleme zamanındaki gestasyonel yaşa ve gebelik vücut indeksine göre denkleştirilmiş preeklampsi grubu (n=40) ile normal gebelik grubu ile (n=32) karşılaştırıldı. İstatistiklerde student t ve Mann Whitney U testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Maternal plazma leptin konsantrasyonu gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermektedir. Preeklampitik grupta leptin konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.048). Kordon kanı ve doğum sonrası leptin değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0.05).

**Sonuç:** Preeklampside maternal plazma leptin konsantrasyonu artarken, kordon kanı ve doğum sonrası leptin değerleri farklı bulunmamıştır. Ölçümlerdeki dağılım farklılığı daha geniş serilerde çalışmayı gerekli kılmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Preeklampsi, leptin, obezite.

## *Preeklampitik gebelerde maternal plazma ve kordon kanı leptin konsantrasyonları*

**Objective:** To compare the maternal plasma and umbilical cord blood leptin values in the prenatal and postnatal periods of women with normal pregnancies and pregnant women with preeclampsia.

**Methods:** The prenatal and postnatal maternal plasma and umbilical cord blood leptin values in the preeclampsia group (n=40) with the patients selected to have similar body mass indexes and to be at the similar gestational weeks were compared with those of the normal pregnancy group (n=32).

**Results:** We found a significant difference in the maternal plasma leptin concentrations between the groups. The leptin concentration in the preeclampsia group was significantly high ( p=0.048) . No difference in the umbilical cord blood leptin concentrations was detected (p>0.05).

**Conclusion:** We detected an increase in maternal plasma leptin concentrations in preeclamptic women independent from the pregnancy body-mass index. We found remarkable but non statistical difference of leptin values in the postnatal maternal plasma and the umbilical cord blood between the preeclampsia group and the matched control group. However, our knowledge about leptin is limited, and more studies are needed to explain the reason for the increase in leptin in such patients.

**Keywords:** Preeclampsia, leptin, obesity .

## Giriş

Leptin, obezite geni tarafından kodlanan ve adipositler tarafından üretilen bir proteohormondur. Leptin mRNA her ne kadar insan plasentasında gösterilebilse de esas olarak yağ dokusunda bulunur.<sup>1</sup> Gebelikte plasental trofoblastik hücrelerden maternal dolaşıma önemli miktarlarda leptin salgılanır.<sup>2</sup> Leptin konsantrasyonları hamile kadınlarda hamile olmayanlara göre 3-4 kat daha yüksektir.<sup>3</sup> Leptin preeklampside, özellikle de ağır preeklampside, anlamlı olarak yükselir, bu yükselik plasental leptin mRNA ekspresyonu ile paralellik gösterir ve plasentanın doğumunu takiben hemen beklenen değerlere düşer. Laboratuvar şartlarında; hipoksida, leptin sekresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Preeklampside plasental leptin üretiminin artmasının hipoksiye cevap olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.<sup>4</sup> Preeklampitik kadınlarda leptin değerlerinin yükseldiği diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>5,7</sup> Artmış leptin düzeyinin, maternal yağlanmanın ve plasental yetersizliğin göstergesi olduğu düşünülmektedir. Leptin ayrıca serbest yağ asidi oksidasyonunu artırarak endotel disfonksiyonuna da katkıda bulunabilir.<sup>8</sup>

Bu çalışmadaki amacımız; normal gebelerin, gebelikte ve gebelik sonrası maternal plazma leptin değerleri ile preeklampitik gebelerin, gebelik ve gebelik sonrasında maternal plazma leptin değerlerini ve her iki grupta kordon kanı leptin değerlerini karşılaştırmaktır.

## Yöntem

Bu çalışma prospektif, kontrollü randomize bir çalışma olarak planlandı. Nisan 2004-Ekim 2004 tarihleri arasında, kadın hastalıkları ve doğum kliniğine gebeliğinin üçüncü trimesterinde preeklampsi tanısı ile yatırılan 40 tekil gebe ile gebeliğin üçüncü trimesterinde, muayene ve tetkikleri sonucunda sağlıklı olduğu ve kronik hastalığı (diyabet, kalp hastalığı, tiroid hastalığı) olmadığı tespit edilen 32 tekil normotansif gebe çalışmaya dahil edildi. Altı saat ara ile en az iki

kez ölçülen arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'nin üstünde olması, 24 saatlik idrarda 500 mg üzerinde proteinüri veya rastgele alınan bir idrar örneğinde dipstick'le proteinürinin en az 2(++) olması, preeklampitik gruba seçilme kriterleri olarak kabul edildi.<sup>9</sup> Bu kriterleri sağlayan preeklampitik olgulardan önceden tedavi almamış olanları çalışmaya dahil edildi. Plazma leptin konsantrasyonuna etki edebilme ihtimali göz önünde bulundurularak seçilen tüm gebelerde sigara içmeme şartı arandı. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan bütün gebelerden açlık ve istirahat durumunda iken sabah saat 08.00-11.00 arasında antekübital venden venöz kan örneği alındı. Doğum veya sezaryanı takiben göbek kordonu plasental tarafına ikinci bir klemp konarak göbek kordonundan arter veya venden kan örnekleri alındı. Doğum sonrası ilk 24 saat içinde, sabah saat 08.00-11.00 arasına denk gelecek şekilde kan örnekleri alındı. Hem çalışma hem de kontrol grubunu oluşturan bütün gebelerin ilk muayeneleri sırasında kilo ve boyları ölçülerek, [kg/m<sup>2</sup>] formülüyle vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı.<sup>10</sup>

Randomizasyonda gruplar anne yaşına, gestasyonel yaşa ve vücut kütle indeksine göre tabakalandırıldı. Gruplardaki vakalar basit rastgele örnekleme ile seçildi. Maternal plazma, kordon kanı ve postpartum maternal plazma kanı leptin konsantrasyonları, örnekleme zamanındaki fetal gestasyonel yaşa ve gebelik vücut kütle indeksine göre denkleştirilmiş preeklampsi grubu (n=40) ile normal gebelik grubu (n=32) arasında karşılaştırıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Preeklampitik grupta örnekleme zamanı gebelik yaşı 38.40±1.90 hafta iken, normal gebeliği

olan grupta örnekleme zamanı gebelik yaşı  $39.00 \pm 1.75$  hafta bulunmuştur. Örnekleme zamanındaki gebelik haftası ve maternal plazma leptin konsantrasyonu için kan alınmasından doğuma kadar geçen süreye göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ( $p > 0.05$ ). Preeklampitik grupta VKİ:  $28.11 \pm 3.88$  kg/m<sup>2</sup>, normal gebelik olan grupta VKİ:  $26.76 \pm 3.38$  kg/m<sup>2</sup> bulundu. VKİ, serum kreatinin düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ( $p > 0.05$ ). Maternal plazma leptin konsantrasyonu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Ortalama leptin konsantrasyonları preeklampitik grupta ( $196.8 \pm 190.8$  ng/ml) normal gebelik grubundan ( $60.3 \pm 45.2$  ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Her iki grupta kordon kanı leptin konsantrasyonları ve doğum sonrası leptin düzeyleri 2 ve 2.5 kat farklı bulunmakla birlikte dağılımın çeşitliliği nedeni ile istatistiksel anlamda bir farklılık göstermemiştir ( $16.7 \pm 17.2$  ng/ml ve  $8.2 \pm 5.2$  ng/ml,  $P > 0.05$ ), ( $77.5 \pm 109.2$  ng/ml ve  $31.3 \pm 23.5$  ng/ml  $P > 0.05$ ). Doğum öncesi ve sonrasındaki leptin düzey farkları gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermiştir ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

## Tartışma

Gebe olmayanlarda, leptinin ana üretim yeri adipoz dokudur.<sup>1</sup> Obezitede karşılaşılan glukoz intoleransı, insulin rezistansı gibi metabolik

olaylar preeklampside de görülür. Leptinin, hem obezitede hem de preeklampside artmış olması anlamlı bir bulgudur. Mise ve ark'ın<sup>4</sup> yaptıkları çalışmada, ilk defa preeklampitik gebelerde özellikle de ağır preeklampsi olgularında serum leptin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>4</sup> Bu hastalarda plasental leptin mRNA ekspresyonunun serum leptin düzeyleri ile orantılı olarak arttığı, doğum sonrası plasentalın çıkışını takiben serum leptin düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Bu durum, preeklampitik kadınlardaki leptin artışının plasental üretimle ilgili olduğuna işaret etmektedir. Plasental leptin üretiminin artışı plasental hipoperfüzyon ve/veya hipoksiyi yansıtmaktadır. Hipoksi trofoblastik hücrelerdeki bir grup plasental geni indükleyerek plasental leptin üretimini arttırmaktadır. Böylece artmış leptin düzeyinin trofoblastik hücrelerin hipoksiye genel bir reaksiyonu olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Ağır preeklampside; leptin, plasental hipoksiyi yansıtan bir göstergedir.<sup>11</sup> McCarty ve ark,<sup>5</sup> Ouyang ve ark,<sup>12</sup> Sharma ve ark,<sup>13</sup> Mise'nin çalışmasına benzer olarak preeklampitik olgularda plazma leptin değerlerinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda preeklampitik grubun leptin konsantrasyonunun ortalaması, normal gebelik grubunun 3.26 katıydı.

Hipertansiyon etyopatogenezi ile plazma leptin değerlerinin artması arasındaki ilişkiyi irdeleyen çok sayıda çalışma bildirildiyse de sadece kan basıncının artmış olması leptin düzeyi

**Tablo 1.** Gruplara göre leptin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Preeklampitik (n:40)		Kontrol (n:32)		p
	Ort.± SD	Medyan	Ort.± SD	Medyan	
Anne plazma leptin (ng/ml)	196.8±190.8	124	60.3±45.2	40.5	Z=-1.751; 0.048*
Kordon plazma leptin (ng/ml)	16.7±17.2	12	8.2±5.2	8.5	Z=-1.146; 0.252
Doğum sonrası plazma leptin (ng/ml)	77.55±109.2	35	31.3±23.5	22.2	Z=-0.478; 0.633
Doğum öncesi- sonrası leptin farkı (ng/ml)	119.2±126.7	83	29.0±40.6	16.1	Z=-2.308; 0.021*

\* $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı  
Z: Mann-Whitney U testi

artışını açıklamaya yeterli değildir.<sup>14-17</sup> Çalışmamızda, erken postpartum dönemde, kan basıncının yüksek olduğu dönemde, preeklampatik maternal plazma leptin değerlerinin, normotansif olgularla benzer olması yukarıdaki satırda bahsedilen görüşü desteklemektedir.

Preeklampatik gebelerdeki patofizyolojik bulgulardan biri olan bozulmuş renal fonksiyon, dolayısıyla azalmış renal klirens preeklampatik gebelerdeki yüksek leptin düzeyinden sorumlu olabilir. Çalışmamızda preeklampatik ve kontrol grubunda kreatinin klirensi hesaplanmadı; ama kreatinin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu da leptin düzeylerindeki preeklampatik ve kontrol grubu arasındaki farklılığın renal fonksiyon farklılığı ile açıklanamayacağını göstermektedir. Preeklampside söz konusu olabilen azalmış plazma volümü, hemokonsantrasyona yol açarak serum leptin düzeyindeki artışta sorumluluk payına sahip olabilir.

Gebe olmayan kadınlarda leptin düzeyleri vücut kütle indeksi ile korelasyon gösterir. Halbuki gebelikte, vücut kütle indeksi vücut yağ miktarını doğru olarak yansıtmayabilir çünkü; fetüs, plasenta, amniyon mayi, artmış plazma volümü ve değişken miktarlarda ekstraselüler sıvı toplanması maternal ağırlığı artırır.<sup>5</sup> Preeklampatik gebelerde ekstraselüler sıvı dağılımı belirgindir. Çalışmamızda preeklampatik grup ile normal gebe grubu arasında vücut kütle indeksi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Gebeliğin ilk iki üçayındaki plazma leptin değerleri ile VKİ arasındaki ilişki üçüncü trimesterde gözlenmez.<sup>16</sup> Çalışmamızda olgular üçüncü trimesterde bir kez görülerek vücut kütle indeksleri saptanmıştır. Bu nedenle vücut kütle indeksi değişimi saptanamamıştır. Normal gebelikte maternal ve kordon kanı leptin konsantrasyonları arasındaki korelasyon yokluğuna dayanarak fetoplazental leptin regülasyonunun non-kommunike, çift-kompartman modeline uygun olduğu söylenebilir.<sup>5</sup> Halbuki, preeklampside, maternal ve fetal leptin konsantrasyonları arasındaki güçlü korelasyon, iki kom-

partman arasında iletişimle sonuçlanan değişimi gösterir.<sup>5</sup>

McCarthy ve ark.<sup>5</sup> preeklampatik gebelerin maternal plazma leptin konsantrasyonu ile kordon kanı leptin konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Çalışmamızda da kordon kanı leptin değerleri kontrollerden yüksek bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır. Buradaki en önemli etkenin leptin değerlerindeki geniş dağılım yelpazesi olduğunu düşünmekteyiz.

## Sonuç

Sonuç olarak eşleştirilmiş kontroller ile preeklampatik gebelerin gebeliğin son döneminde karşılaştırılmasında, maternal plazma leptin konsantrasyonunun maternal vücut kütle indeksinden bağımsız olarak arttığını saptadık. Leptin düzeyinde kordon kanı ve doğum sonrası değerlerde de istatistiksel olmayan bir artış mevcuttur. Ancak leptin değerlerindeki dağılım çeşitliliği leptinin gruplar arasındaki farklılığını vurgulamada yetersiz kalmıştır. Preeklampatiklerdeki plazma leptin düzeylerindeki artışın ana nedeni bulabilmek için daha geniş serilerde çalışmalara gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. Louis AT. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6.
2. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med* 1997; 3: 1029-33.
3. Schubring C, Kiess W, Englard P, Rascher W, Blum F. Leptin concentration in amniotic fluid, venous and arterial cord blood and maternal serum: high leptin synthesis in the fetus and inverse correlation with placental weight. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 830.
4. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itah H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: Possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3225-9.
5. 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.

6. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MR. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Human Reprod* 2000;15: 2033-6.
7. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Kouskouni E, Salamalekis E, Creatas G. Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 59-62.
8. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001; 276: 25096-100.
9. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-67.
10. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A nomograph method for assessing body weight. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 302-4.
11. Benyo DF, Miles TM, Conrad KP. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1582-8.
12. Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 98: 110-4.
13. Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 21-30.
14. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 2040-43.
15. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14.
16. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996; 380: 677.
17. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia - a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1480-85.
18. Stock SM, breme KA. Elevation of plasma leptin levels during pregnancy in normal and diabetic women. *Metabolism* 1998; 47: 840-43.