

PLAZMA APELİN DÜZEYİ VE PRE-EKLAMPSİ VAKALARI ARASINDAKİ BAĞLANTININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA APELIN LEVEL AND PRE-ECLAMPSIA CASES

Rahim KOCABAŞ¹, Melike GEYİK BAYMAN², Fatih ZEYTİN³, Ercan KARABULUT⁴, Mehmet AKÖZ³

¹ Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Karaman, TÜRKİYE

² Konya Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya, TÜRKİYE

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

⁴ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Kocabaş R, Geyik Bayman M, Zeytin F, Karabulut E, Aköz M. Plazma Apelin Düzeyi ve Pre-Eklampsi Vakaları Arasındaki Bağlantının Araştırılması. Med J SDU 2023; 30(2): 211-216.

Öz

Amaç

Gebelikte gelişen ve multi-sistemik bir hastalık olan pre-eklampsi, yılda en az 42.000 anne ölümüne sebep olan bir patolojidir. Pre-eklampsi patofizyolojisine ilişkin teoriler, temel olarak yüzeysel plasentasyon ile ilişkili olduğu düşünülen maternal-fetal immün malperfüzyona dayanmakta ve pre-eklampsinin nedeni ise henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Apelin, kan basıncı regülasyonu ve vasküler fonksiyonları etkileyen, ayrıca çeşitli fizyolojik görevleri olan bir peptittir. Bu çalışmada, pre-eklampsi gelişiminde apelin-13'ün rolünün olup olmadığını değerlendirmek amacıyla normal ve erken başlangıçlı pre-eklampsi vakalarında, plazma apelin-13 seviyeleri çalışıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu vaka kontrol prospektif çalışma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine başvuran gebelerin içerisinde toplam 60 gebe çalışmaya dahil edildi. Projedeki gruplar sağlıklı gebe kontrol (n:30) ve erken başlangıçlı pre-eklampsi gebe (n:30) olarak dizayn edildi. Erken başlangıçlı pre-eklampsi grubu 30. haftada

pre-eklampsi tanısı konan erken başlangıçlı pre-eklampsi gebelerden oluşmakta idi. Katılımcılardan 30. hafta alınan kan örneklerinden trombosit, serum albümin, ALT, AST, üre, kreatinin ve plazma apelin-13 değerleri ölçüldü.

Bulgular

Sağlıklı gebe kontrollere göre, erken başlangıçlı pre-eklampsi gebelerdeki trombosit, serum albümin, seviyelerindeki azalma ve ALT, AST, üre ve kreatinin parametrelerindeki artma, istatistiksel değerlendirme açısından anlamlı bulundu ($p=0,011$; $p=0,001$; $p=0,006$; $p=0,05$; $p=0,001$; $p=0,003$; sırasıyla). Plazma apelin-13 değeri sağlıklı ve erken başlangıçlı pre-eklampsi gebeler arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç

30. haftadan sonra gelişen erken başlangıçlı pre-eklampsinin teşhisinde Apelin-13'ün tanısal değeri bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apelin, Apelin 13, Gebelik, Hipertansiyon, Pre-eklampsi.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: R.K. / drrahim42@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.01.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.05.2023

ORCID IDs of the authors: R.K: 0000-0001-8006-284X; M.G.B: 0000-0003-0008-2205;

F.Z: 0000-0002-2581-4938; E.K: 0000-0001-6733-2497; M.A: 0000-0003-2748-5493

Abstract

Objective

Pre-eclampsia, a multi-systemic disease that develops during pregnancy, is a pathology that causes at least 42.000 maternal deaths per year. Theories regarding the pathophysiology of pre-eclampsia are mainly based on maternal-fetal (paternal) immune malperfusion, which is thought to be associated with superficial placentation, and the cause of pre-eclampsia has not yet been fully elucidated. Apelin is a peptide that affects blood pressure regulation and vascular functions, and also has various physiological functions. In this study, plasma apelin-13 levels were studied in normal and development of early-onset pre-eclampsia pregnant women to evaluate whether apelin-13 has a role in the development of early-onset pre-eclampsia.

Material and Method

In this case-control prospective study, a total of 60 pregnant women who applied to the Obstetrics and Gynecology Service were included in the study. The groups in the project were designed as healthy pregnant control (n: 30) and the development of early-onset pre-eclampsia pregnant (n: 30). The development of early-onset pre-eclampsia group

consisted of the development of early-onset pre-eclampsia pregnant women diagnosed with pre-eclampsia at the 30th week. Platelet, serum albumin, ALT, AST, urea, creatinine and plasma apelin-13 values were measured from the blood samples taken from the participants at the 30th week.

Results

Compared to healthy pregnant controls, the decreases in platelet and serum albumin levels, and the increases in ALT, AST, urea, and creatinine parameters in the development of early-onset pre-eclampsia pregnant women were statistically significant ($p=0,011$; $p=0,001$; $p=0,006$; $p=0,05$; $p=0,001$; $p=0,003$; respectively). When the plasma apelin-13 value was compared between healthy and the development of early-onset pre-eclampsia pregnant women, no significant difference was found.

Conclusion

Apelin-13 has no diagnostic value in the diagnosis of development of early-onset pre-eclampsia developing after the 30th week.

Keywords: Apelin, Apelin 13, Hypertension, Pre-eclampsia, Pregnancy.

Giriş

Pre-eklamsi (PE) gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen multi-sistemik bir hastalıktır. PE'nin ortaya çıkış dönemine göre 34 haftanın altında görülen PE'ler erken başlangıçlı pre-eklamsi (E-PE), 34 haftanın üstündekiler geç başlangıçlı PE (L-PE) olarak tanımlanmaktadır. Gebeliklerin %3-5'ini etkileyen PE, yaşamı tehdit eden, yılda en az 42.000 anne ölümüne sebep olan bir patoloji olup, proteinüri ve/veya böbrek yetmezliği, karaciğer tutulumu, nörolojik ve hematolojik komplikasyonların eşlik ettiği de novo hipertansiyon ile karakterizedir (1-3).

PE patofizyolojisinde ana neden, plesentadaki yüzeysel değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Bu değişiklikler sonucu maternal-fetal immun malperfüzyon geliştiği düşünülmektedir (2, 4). Bozulmuş plasental gelişim plesental iskemiye, oksidatif stres oluşumuna ve inflamasyona yol açmaktadır. Bu inflamasyon anti-anjiyogenik faktörlerin artışına, devam eden süreç endotel disfonksiyonuna, çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinin maternal dolaşıma salınmasına yol açar (2, 4). Nor-

mal gebelik sürecindeki fizyolojik süreçlerden farklı olarak, maternal-fetal ara yüzdeki anormallikler sonucu meydana gelen PE'deki biyokimyasal değişiklikler, endotel/maternal disfonksiyonun sonucudur. Böylelikle PE'de gebeliğin ilerleyen süreçlerinde annenin gebeliğe uyumu tam oluşmaz (2, 4). Bununla birlikte PE'nin nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve araştırmalar devam etmektedir.

Apelin, hücre üzerindeki G protein-bağlı APJ (anjiyotensin II reseptörü benzeri 1) reseptörünün endojen bir ligandır. Apelin, aktif fragmanlara (Örn: apelin-13, apelin-17, ve apelin-36...) dönüşen 77 amino asitten oluşan preproapelin kaynaklıdır. Tüm apelin fragmanları, APJ reseptörü üzerinde agonistik aktivite sergiler; bununla birlikte apelin-13, apelinin biyolojik aktivitesinden sorumlu en aktif fragmandır, APJ reseptörü için en yüksek bağlanma afinitesine sahiptir. Apelin, özellikle kan basıncı regülasyonu, anjiyogenez, hücrel farklılaşma ve sıvı dengesi dahil olmak üzere çeşitli vasküler ve kardiyak fonksiyonları etkileyen biyoaktif çok işlevli bir peptittir (5, 6). Memeli çalışmaları apelin ve APJ reseptörünün birçok damarın endotelial hücrelerinde, yağ dokusunda, iskelet kaslarında,

kalpte ve plasentanin sinsiyo trofoblast hücrelerinde ekspresye edildiğini göstermiştir (6–8).

Wang C ve ark (2017) ve Cheng J ve ark (2019) yaptıkları çalışmaları sonucu endotel disfonksiyonu ile ilişkili hastalıkların tanısını ve tedavisinde apelinin kullanılabileceğini bildirmişlerdir (6, 9). PE'de apelinin araştıran az sayıdaki çalışmada birinden farklı yönde tartışmalı veriler bulunmaktadır (10–19). Çalışmalarında total apelin değerlendirilmeleri yapıldığı gibi apelinin alt fragmanları da değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada, E-PE gelişiminde apelin-13'ün rolünün olup olmadığını değerlendirmek amacıyla normal ve E-PE'li gebelerde, plazma apelin-13 seviyeleri çalışıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu vaka kontrol prospektif çalışmada, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine başvuran gebelerin verileri incelendi. Çalışmadaki gebeler, 20-35 yaş aralığında, 30 hafta üstüydü. Proje için etik onayı (N.E.Ü. Etik kurulu: 04/12/2020, 2020/121) ve katılımcılardan onam alındı, Helsinki deklarasyonuna uyuldu. Toplam 60 gebe, kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kontrol gebe ve PE grubu olarak da 30 E-PE'li gebe şeklinde dizayn edildi. E-PE grubu gebeler 30. haftada E-PE tanısı konan E-PE gebelerden oluşmakta idi. Çoğul gebelikler, fetal konjenital malformasyonlar, fetal kromozomal anormallikler, kardiyovasküler veya renal bozukluklar dahil olmak üzere hipertansiyon ile ilişkili maternal hastalıklar, diabetes mellitus, tiroid bozuklukları, kronik karaciğer hastalıkları, vasküler veya inflamatuvar hastalık öyküsü bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. İlaveten anti-platelet veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlarla tedavi olanlar, erken doğum öyküsü veya erken doğum için risk faktörleri ve sigara veya alkol kullanım öyküsü olanlar, daha önce PE tanısı almış, tedaviye başlanmış veya aktif doğum döneminde olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Pre-Eklampsi Teşhisi

PE tanısı American College of Obstetricians and Gynecologist kriterlerine göre konuldu. Bu kriterlere göre PE tanısı gebeliğin 20. haftasından sonra 4 saat aralığı yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ve proteinüri varlığında (24 saatlik idrarda turbidimetrik metotla protein düzeyi ≥ 300 mg/gün veya spot idrar örneği sribinde +1 protein görülmesi veya en az sistemik tutulum varsa) konuldu (20).

Kan Örneği Alımı ve Apelin-13 Analizi

Katılımcılardan rutin takip sırasında, E-PE tanısı ko-

nulduğunda tedaviye başlamadan önce 30. haftada, analiz için laboratuvara gönderilen kan örneklerinde jelli biyokimya (içerisinde herhangi bir antikoagülan içermeyen) ve EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde testler çalışıldı. Fazladan kan örneği alınmadı. Biyokimya tüpünde serum albumin ALT, AST, üre ve kreatinin testleri çalışıldı. PLT değeri EDTA'lı tüpe alınan hemogram sonucundan elde edildi. Hemogram çalışıldıktan sonra plazma bekletilmeden mikro tüplere aktarılıp -80°C 'de saklandı. Apelin-13 analizleri hemogram testlerinden artan plazma örneklerinden çalışıldı. Serum örnekleri için katılımcılardan alınan kan numuneleri önce 30 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. Ardından numuneler $1800\times\text{g}$ 'de 10 dakika süreyle 8°C 'de santrifüjlendi. Biyokimyasal testler serum eldesi ile birlikte hemen çalışıldı (21). Apelin 13 için elde edilen plazma örnekleri de aynı santrifüj işlemlerine maruz bırakıldı.

Apelin-13 seviyeleri, human apelin-13 (Bioassay Technology Laboratory apelin-13 kiti, Cat No: E1273Hu, China) ticari kiti kullanılarak belirlendi. Bu testin prensibi, insan Apelin 13 proteinine bağlanan iki anti-Apelin 13 poliklonal antikorunu kullanarak çalışan sandviç ELISA yöntemidir. Kitin intra-assay ve inter-assay CV değerleri sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$ 'dur. Apelin-13 değerleri ng/L olarak ifade edildi. ALT, AST, üre, kreatinin ve albümin seviyeleri tespiti rutin ölçümlerde kullanılan Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak üreticinin belirlediği yöntemlerle ölçüldü (Abbott Laboratories, USA). Trombosit, ölçümü Sysmex XN-1000 tam kan sayım otoanalizörü ile gerçekleştirildi. Test sonuçları ($103/\mu\text{L}$, U/L, U/L, mg/dl, mg/dl ve g/L; sırasıyla) olarak ifade edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov kullanıldı. Apelin-13 değerlerinin, biyokimyasal testlerin ve demografik değerlerin istatistiksel değerlendirilmesinde; normal dağılım gösterenler Student's t-testi, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama değerleri \pm standart sapma (SD) olarak, ayrıca güven aralığı değerleri verildi. Her bir gruptaki minimum katılımcı sayısı power analizi (0,05 alfa / 0,10 beta) yapılarak 30 olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmada gruplar oluşturulur iken benzer yaş ve vücut kitle indekslerine sahip bireyler seçildiği için iki grup arasında hem gebelik yaşı hem de vücut kitle indekslerinde istatistiksel değerlendirme açısından an-

lamli fark görülmedi. Sağlıklı gebe kontrol grubuna göre E-PE gebe grubunda kan trombosit, serum albümin değerlerindeki azalma, serum ALT, AST, üre ve kreatinin değerlerindeki artma istatistiksel değerlendirme açısından anlamlı bulundu ($p=0,011$; $p=0,001$; $p=0,006$; $p=0,05$; $p=0,001$; $p=0,003$; sırasıyla). Demografik değerler açısından sağlıklı gebe kontrol grubuna göre E-PE gebe grubunda doğum haftası, doğum ağırlığı ve ilk Apgar Skoru parametrelerindeki azalma istatistiksel değerlendirme açısından anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$; sırasıyla) Çalışmada sağlıklı kontrol gebe ve E-PE gebe grupları plazma apelin-13 değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel değerlendirmeye göre iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,186$). Daha detaylı değerler tablo 1'de verilmektedir.

Tartışma

Bu çalışmada sağlıklı gebe kontrol grubuna göre E-PE gebe grubunda serum apelin-13 seviyeleri arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Sağlıklı gebe kontrol grubuna göre E-PE gebe grubunda doğum haftası, doğum ağırlığı ve ilk Apgar skoru (1.dakika) parametrelerindeki azalma anlamlı bulundu. E-PE'deki bu anlamlı azalmalar beklediğimiz bir durum olup plasental kan akımının pre-eklampitik durumdan etkilenmesin-

den kaynaklanmaktadır (11, 12, 14, 15). Ayrıca laboratuvar testlerinde sağlıklı gebe kontrol grubuna göre E-PE gebe grubunda kan trombosit, serum albümin değerlerindeki anlamlı azalma, serum ALT, AST, üre ve kreatinin değerlerindeki anlamlı artma olması E-PE gelişimi destekler şekildedir (10, 11, 13). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz asıl parametre olan serum apelin-13 seviyeleri açısından sağlıklı gebe kontrol grubu ile E-PE grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Literatürdeki şu ana kadar olan apelin çalışmalarında, birbiriyle çelişen ve hatta kısmen kendi içinde çeliştirdiğini düşündüren sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmalarda; Bortoff ve ark. (2012) doğum esnasında alınan numunelerden total apelin seviyelerini ölçmüşler ve PE grubunda anlamlı şekilde apelin seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir (12). Yine Deniz ve ark. (2019) kordon kanından aldıkları numunelerde total apelin ve nitrik oksit seviyelerini değerlendirmişler, bu sonuçları PE ve ağır PE gruplarında kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (13). Bu sonuçları destekler şekilde Temur ve ark. (2020)'de PE tanısını belirledikten sonra alınan numunelerde total apelin analizini gerçekleştirmişler, ağır PE'de apelin seviyelerinin hafif olanlara göre daha da azaldığını, sistolik kan basıncı ile apelin seviyeleri aralarında güçlü, negatif

Tablo 1

Sağlıklı ve Pre-eklampitik gebelerde biyokimyasal, demografik parametreler ve Apelin-13 değerleri.

Parametreler	Sağlıklı Gebe Kontrol (n= 30)	Erken Başlangıçlı Pre-eklampitik Gebe (n= 30)	p değerleri
	mean±SD / CI	mean±SD / CI	
Trombosit (10 ³ /μL)	243±80,4 / 211-276	193±59,5 / 170-215	0,011**
Albümin (g/L)	36,3±3,59 / 34,9-37,8	32,1±5,33 / 30,1-34,1	0,001**
ALT (U/L)	11,4±2,9 / 10,3-12,6	18,8±13,3 / 13,9-23,8	0,006**
AST (U/L)	18,1±5,4 / 15,9-20,3	22,0±9,0 / 18,7-25,4	0,050**
Üre (mg/dl)	16,2±3,8 / 14,6-17,7	25,5±12,3 / 20,1-30	0,001**
Kreatinin (mg/dl)	0,58±0,12 / 0,53-0,63	0,73±0,22 / 0,64-0,80	0,003**
Anne yaşı (yıl)	27,4 ± 4,7 / 25,3-29,4	29,7 ± 4,8 / 27,8-31,5	0,102*
VKİ (kg/m ²)	30,2 ± 3,3 / 28,8-31,6	30,3 ± 4,5 / 28,6-32,0	0,908**
Doğum Haftası	38,3 ± 1,4 / 37,7-38,9	34,3 ± 2,5 / 33,4-35,2	0,001*
Doğum Ağırlığı (g)	3184 ± 397 / 3012-3356	2204 ± 493 / 2017-2391	0,001**
İlk Apgar Skoru	6,83 ± 0,7 / 6,5-7,1	5,62 ± 1,7 / 5,0-6,3	0,003*
Apelin-13 (ng/L)	0,262 ± 0,27 / 0,162-0,363	0,384 ± 0,42 / 0,227-0,541	0,186*

Not: CI: Mean için %95 güven aralığında alt ve üst değerler. *: Mann-Whitney U testi, **: Student t-testi.

korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (22). Ayrıca Inuzuka et al. (2013) apelin mRNA seviyelerini plasenta örneklerinde PE grubunda kontrole göre anlamlı azaldığını bulmuşlar, fakat aynı çalışmada serum apelin 36 seviyelerinin kontrole göre PE grubunda anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar aynı çalışmada kontrol grubunda 1. 2. ve 3. trimesterde apelin 36 seviyelerinin gittikçe azaldığını ölçmüşler, bu sonucu apelinin implantasyon veya plasentasyonda fonksiyonel bir rolü olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Fakat kontrole göre PE grubunun plasenta örneklerinde apelin mRNA seviyelerinin azalmış olarak bulunup, apelin 36 fragmanlarının artmış bulunması açıklanması gereken bir husustur (14). Yamaleyeva et al. (2015) koriyonik vilüs örneklerinde normal ve PE gebelerde 36-38. gebelik haftasında apelin içeriğinin ekspresyonunu belirlemişler. Apelin seviyelerinin PE'li gebelerde kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar apelin alt tiplerini incelemişler, sağlıklı ve PE'li gebelerde apelin-36 veya apelin-17 ekspresyonlarının çok az olduğunu, Apelin-13 formunun baskın olduğunu bildirmişlerdir (18). Fakat Gürlek ve ark. (2020) çalışmalarında paragrafın ilk cümlelerinde bahsi geçen Deniz ve ark. (2019)'dan farklı olarak serum apelin düzeyinin gebeliğin ortasında düşerken, sağlıklı bir gebelikte son trimesterde yükselme eğilimi göstereceği şeklinde açıklama getirmişler, PE'li gebelerde serum apelin-13 ve apelin-36 konsantrasyonlarını kontrole kıyasla anlamlı şekilde daha düşük seviyede tespit etmişlerdir (11). Aynı şekilde Liao et al. (2007) hafif ve ağır PE'de dereceli olarak apelin mRNA ve apelin 36 değerlerinin azaldığını bildirmişlerdir (19). Buradaki sonuçlara göre Inuzuka et al. apelin 36 seviyelerini PE grubunda artmış bulması diğer çalışmalarla çelişmektedir.

Yukarıda geçen verilerden zıt yönde Kucur ve ark. (2014) ise erken ve L-PE'lerde total apelin seviyelerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar kontrol grubuna göre E-PE grubunda artış gösteren apelin seviyelerinin anlamlı olduğunu, bu durumu apelinin kan basıncında da görevli olduğunu, dolayısıyla erken ve geç plasenta içindeki kan akışındaki değişikliklerle birlikte fetal büyüme kısıtlaması ile ilişkili olduğuna dair kanıtlara dayanarak apelinin E-PE ve L-PE arasında ayırt edici bir belirteç olabileceğini düşünmüşlerdir. E-PE'den farklı olarak L-PE'de genellikle umbilikal arterlerin kan akışında herhangi bir değişiklik olmaksızın normal bir fetal büyüme ile ilişkili olduğunu, maternal serum apelin seviyeleri ile diyastolik kan basıncı arasında da anlamlı bir pozitif korelasyon göstermekte olduğunu ve hastalık şiddeti ile apelin seviyeleri arasında pozitif

bir ilişki olduğu yönünde açıklama getirmişlerdir (23). Çölçimen ve ark. (2017) benzer şekilde PE'nin şiddeti ile apelin immünoreaktivite skorunda arttığını ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış olduğunu bildirmişler. Araştırmacılar 20. haftadan sonra PE gelişen hastalarda apelin değerlendirmesi yapmışlar, PE'de artan vasküler epidermal büyüme faktörü ile birlikte apelin seviyelerinin de arttığını bildirmişlerdir (17). Cobellis ve ark. (2007)'de Çölçimen ve ark.'nin bulgularıyla aynı yönde değerlendirme yapmıştır (24).

Hamza et al. (2021) ise diğer çalışmalardan farklı olarak deneysel modelde PE indükleyip, tedavi amaçlı apelin-13 enjeksiyonları gerçekleştirmişler. Gebeliğin 6. gününden 20. gününe kadar günde iki defa apelin-13 uygulamışlar. PE indüklenen grupta apelinin PE'ye ve PE'nin komplikasyonlarına (yüksek tansiyon, üre, kreatinin yüksekliği...) karşı koruyucu olduğunu, bu etkiyi anti-enflamatuvar ve antioksidan mekanizmayı etkileyerek gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir (10). Araştırmacıların çalışmaları umut verici olsa da, PE gelişmeden apelin-13 uygulanmaya başlamışlar ve PE'ye karşı koruyucu olduğunu bildirseler de sonuçlarının destekleyen, örneğin klinik araştırmaları da içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda apelin ve diğer fragmanların analizi gebeliğin farklı zamanlarında alınan farklı numunelerden gerçekleştirildiği dikkat çekmektedir. Kimi çalışmada doğum anında apelin çalışılmış, kimisinde ise belli bir haftada apelin değerleri ölçülmüştür. Sonuçların birbirlerinden zıt yönde olması gebeliğin değişik dönemlerinde apelin ölçülmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda her ne kadar E-PE gelişen gebelerde 30. haftada apelin-13 analizi gerçekleştirilse de bireysel farklılıktan ve/veya E-PE şiddetinin farklılığından, kaynaklanan sebeplerden gruplar arası beklenen muhtemel farklılık oluşmamış olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şunlardır. E-PE grubu kendi içinde E-PE şiddetinin de dikkate alınarak fazla sayıda grubun olduğu, daha geniş çapta hastanın dahil edilmemesidir. Yine gruplar da başlangıç ve ara zamanlardaki Apelin-13 değerleri çalışılmamıştır. Son olarak PE şiddeti ile korele edilecek enflamatuvar belirteçler çalışmaya dahil edilmemiştir. Üstünlükleri ise E-PE'de Apelin-13 değerlendirmesini gerçekleştiren literatürdeki az sayıdaki çalışmalardan biridir ve E-PE kriterlerini tam karşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak, bulgularımıza göre 30. haftadan sonra gelişen E-PE'nin teşhisinde Apelin-13'ün tanısasal değeri bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu araştırma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar etik kurulundan 04/12/2020 tarih ve 2020/121 sayısı ile onay alındı.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 191318005 proje numarası ile desteklenmiştir.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

R.K: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

M.G.B: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Araştırma; Makalenin yazımı.

F.Z: Çalışmanın planlanması; Formal analizler; Metodoloji.

E.K: Görselleştirme; Makalenin yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

M.A: Proje yönetimi; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

1. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011.
2. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021;398(10297):341–54.
3. Abraham C, Kushiheva N. Management of preeclampsia and eclampsia. *Oxymag*. 2019;23(15):10832.
4. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:1–15.
5. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*. 2005;107(2):198–211.
6. Cheng J, Luo X, Huang Z, Chen L. Apelin/APJ system: A potential therapeutic target for endothelial dysfunction-related diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12149–60.

7. Castan-Laurell I, Masri B, Valet P. The apelin/APJ system as a therapeutic target in metabolic diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(3):215–25.
8. Hamza RZ, Diab AAA, Zahra MH, Asalah AK, Moursi SMM, Al-Baqami NM, et al. Correlation between Apelin and Some Angiogenic Factors in the Pathogenesis of Preeclampsia: Apelin-13 as Novel Drug for Treating Preeclampsia and Its Physiological Effects on Placenta. *Int J Endocrinol*. 2021;2021.
9. Wang C, Liu X, Kong D, Qin X, Li Y, Teng X, et al. Apelin as a novel drug for treating preeclampsia. *Exp Ther Med*. 2017;14(6):5917–23.
10. Hamza RZ, Diab AAA, Zahra MH, Asalah AK, Attia MS, Moursi SMM. Ameliorative effect of apelin-13 against renal complications in L-NAME-induced preeclampsia in rats. *PeerJ*. 2021;9:1–17.
11. Gürlek B, Yılmaz A, Durakoğulugil ME, Karakaş S, Kazaz İM, Önal Ö, et al. Evaluation of serum apelin-13 and apelin-36 concentrations in preeclamptic pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(1):58–65.
12. Bortoff KD, Qiu C, Runyon S, Williams MA, Maitra R. Decreased maternal plasma apelin concentrations in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(4):398–404.
13. Deniz R, Baykus Y, Ustebay S, Ugur K, Yavuzkir Ş, Aydın S. Evaluation of elabela, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venules of newborns. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2019;39(7):907–12.
14. Inuzuka H, Nishizawa H, Inagaki A, Suzuki M, Ota S, Miyamura H, et al. Decreased expression of apelin in placentas from severe pre-eclampsia patients. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(4):410–21.
15. Simsek Y, Celik O, Yılmaz E, Karaer A, Dogan C, Aydın S, et al. Serum levels of apelin, salusin-alpha and salusin-beta in normal pregnancy and preeclampsia. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(9):1705–8.
16. Lee DL, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*. 2000;74(1):34–41.
17. Colcimen N, Bulut G, Erkeç ÖE, Ragbetli MÇ. Investigation of role of vascular endothelial growth factor, Annexin A5 and Apelin by immunohistochemistry method in placenta of preeclampsia patients. *Cell Mol Biol*. 2017;63(11):42–5.
18. Yamaleyeva LM, Chappell MC, Bridget Brosnihan K, Anton L, Caudell DL, Shi S, et al. Downregulation of apelin in the human placental chorionic villi from preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2015;309(10):852–60.
19. Liao Y-M, Qiao F-Y. Expression of Apelin in placentas of patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(6):382–5.
20. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obs Gynecol*. 2013;122(5):1122–31.
21. Kocabas R, Akoz M. The effects of vitamin D supplementation on healthy and hypercholesterolemic rabbits on levels of OSI and paraoxonase. *Turk J Biochem*. 2018;43(5):549–56.
22. Temur M, Yılmaz Ö, Taşgöz FN, Kume T. The evaluation of serum apelin levels in patients complicated with preeclampsia. *J Matern Neonatal Med*. 2022;35(10):1848-1852.
23. Kucur M, Tuten A, Oncul M, Acikgoz AS, Yuksel MA, Imamoglu M, et al. Maternal serum apelin and YKL-40 levels in early and late-onset pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(4):467–75.
24. Cobellis L, De Falco M, Mastrogiacomo A, Giraldo D, Dattilo D, Scaffa C, et al. Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia-complicated placentas. *Histol Histopathol*. 2007;22(1–3):1–8.