

İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Gebelik Üzerine Etkisi

Özlem AKIN¹, Yağmur DEMİREL ÖZBEK²

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

Özlem Akın: <http://orcid.org/0000-0001-7210-8756>

Yağmur Demirel Özbek: <http://orcid.org/0000-0003-3877-3183>

Özet

İleri glikasyon son ürünleri, çok çeşitli yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahip, herhangi bir canlı organizmada oluşan ve enzimatik olmayan bileşiklerdir. İleri glikasyon son ürünleri reseptöre veya doğrudan hücre dışı matrikse bağlanır ve hücre dışı moleküllerin istenilen şekilde çalışmamasına yol açar. İleri glikasyon son ürünleri ve reseptör etkileşimleri inflamasyon, oksidatif stres, vasküler hiperpermeabilite ile sonuçlanarak vaskülatürde homeostatik bozulmaya neden olur. Oksidatif bozukluklar ve inflamasyon; gestasyonel diyabet, preeklamsi, erken doğum, erken membran rüptürü ve tekrarlayan gebelik kaybı gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Literatüre bakıldığında inflamasyon fetal membranları zayıflatarak erken rüptüre ve erken doğuma sebep olabilmektedir. İleri glikasyon son ürünleri düzeyinin yüksek olması ve bozulmuş metabolik durumun gebelikte preeklamsinin fizyopatolojisine etki ettiği gestasyonel diabetes mellitus ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir. Çalışmalar, gebelik ve AGE'lerin düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. AGE'ler ve gebelik arasındaki nedensel ilişkiyi bulmak için daha iyi tasarlanmış çalışmalar yapılması literatür açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, gestasyonel diyabet mellitus, ileri glikasyon son ürünleri, oksidatif stres, preeklamsi

The Effect of Advanced Glycation End Products on Pregnancy

Abstract

Advanced glycation end products are non-enzymatic compounds which have a wide variety of structural and functional properties and which occur in any living organism. Advanced glycation end products bind to the receptor or directly to the extracellular matrix and cause the extracellular molecules to malfunction. Advanced glycation end products and receptor interactions result in inflammation, oxidative stress, and vascular hyper permeability, causing homeostatic deterioration in the vasculature. Oxidative disorders and inflammation; gestational diabetes is associated with adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, preterm birth, premature rupture of membranes, and recurrent pregnancy loss. Looking at the literature, inflammation may weaken fetal membranes and cause premature rupture and preterm delivery. It is stated that high levels of advanced glycation end products and impaired metabolic status affect the physiopathology of preeclampsia during pregnancy and are associated with gestational diabetes mellitus and recurrent pregnancy losses. Studies show a strong correlation between pregnancy and the level of AGEs. It is important for the literature to conduct better designed studies to find the causal relationship between AGEs and pregnancy.

Keywords: Advanced glycation end-products, gestational diabetes mellitus, oxidative stress, preeclampsia, pregnancy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Özlem AKIN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 53100/Rize/Türkiye

Telefon/Phone: +90 (464) 214 10 59-3908 E-mail: ozlem.akin@erdogan.edu.tr, akinozleem@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.09.2021 | Kabul Tarihi/Accepted: 15.02.2022

GİRİŞ

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler); protein, lipid, amino asit, nükleik asitlerin amino gruplarının, indirgeyici şekerin karbonil grubu ile bir dizi enzimatik olmayan reaksiyon sonucunda oluşan stabil bileşiklerdir. AGE'ler ilk olarak 1912'de Fransız bilim insanı Louis Camille Maillard tarafından tanımlanmıştır (1). AGE'ler ilk kez gıda kimyasında kullanılmış, daha sonra 1968 yılında glikatlanmış hemoglobin (HbA1c)'in diyabetik hastalarda keşfi ile araştırılmaya başlanmıştır (2). AGE'ler içerisinde, üzerinde en çok durulan türleri N-karboksimetillizin (CML) ve metilglioksaldır (MG) (3).

AGE'lerin oluşumu hem ekzojen hem de endojen olarak gerçekleşir (4). AGE'lerin ekzojen sentezine dışardan alınan besinler etki etmektedir. Ekzojen AGE'lerin ana kaynakları arasında; fırınlama, kızartma ve tavada kızartma gibi yüksek sıcaklıklarda pişirilen besinler yer almaktadır (5). Çerez, bisküvi ve cips gibi kızartılmış besinlerin yüksek seviyelerde AGE içerdiği belirlenmiştir (3). Kızartılmış besin içeriği yüksek batı diyetinde, insan sağlığını etkileyecek düzeylerde daha fazla AGE birikimi olduğu görülmektedir. Modern yaşam tarzı, pro-enflamatuvar ve oksidatif strese neden olan AGE'ler bakımından oldukça zengin, yüksek sıcaklıkta işlenmiş

besin açısından da oldukça elverişli bir ortam oluşturmaktadır (5).

Günümüzde AGE tüketiminde besinlere uygulanan ısı işlemin payı büyüktür. Bu nedenle besinlerin içerdiği AGE miktarları Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile karboksimetillizin (CML) düzeyi ölçülerek kontrol edilmektedir. Kuru ısıda pişirme yöntemlerinin nemli ısıda pişirme yöntemlerine göre AGE oluşumunu arttırdığı gözlenmektedir (3). AGE oluşumunun yüksek nem, daha kısa pişirme süresi, daha düşük pişirme sıcaklıkları veya limon suyu, sirke gibi asidik bileşenlerin kullanımı ile azaltılabileceği belirtilmektedir (6). Yetişkin bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, diyet kaynaklı AGE'lerin yaklaşık %10'unun emildiğini, emilen AGE'lerin 2/3'ünün vücutta kaldığını, 1/3'ünün sindirim yoluyla veya idrarla birlikte atıldığını göstermektedir (7). Mericq ve arkadaşları (2010), gebelik sırasında tüketilen besinlerin AGE içeriğinin gelişmekte olan fetüse bulaştığını bildirmiştir (8).

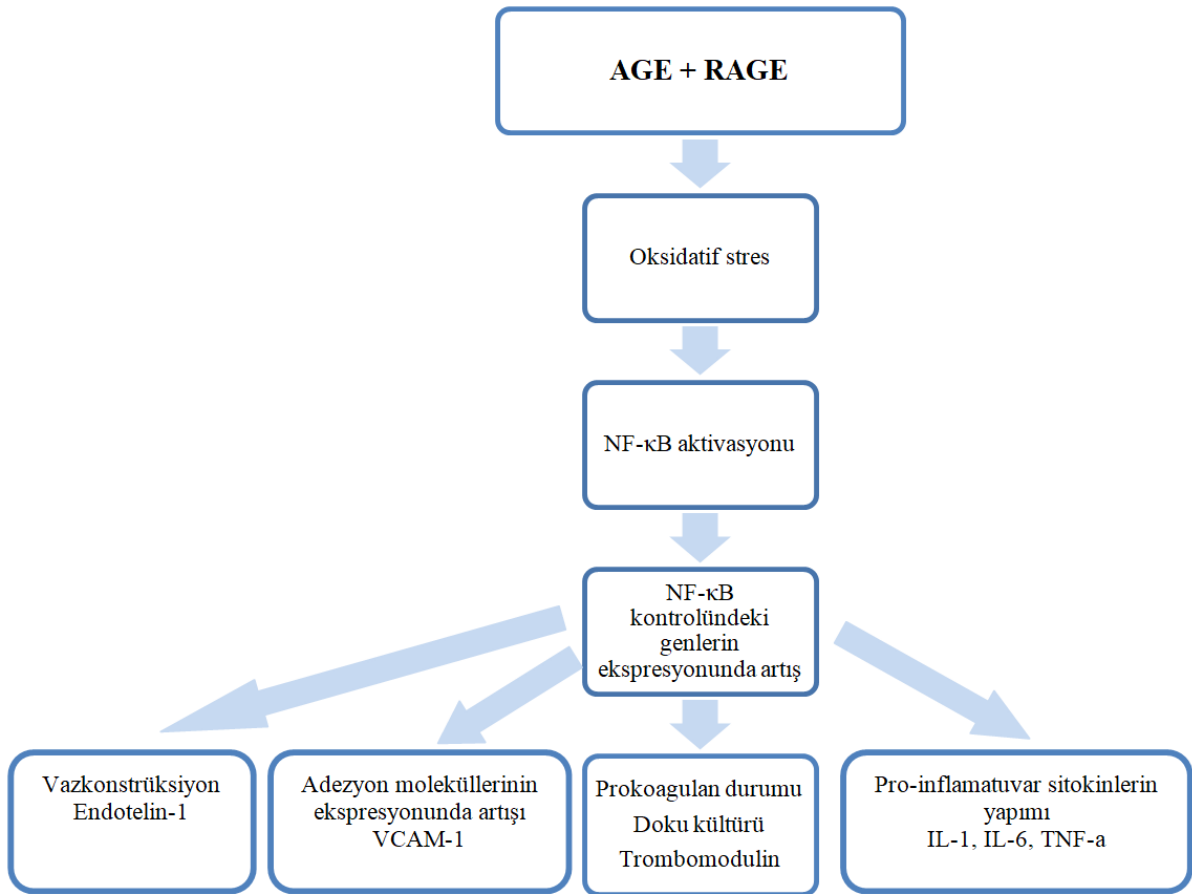
AGE'lerin endojen oluşumu, hiperglisemi ve oksidatif stres varlığında artmaktadır. Ancak aşırı AGE birikimi sadece yaşlanmayı hızlandırmakla kalmaz, aynı zamanda diyabet, kanser, alzheimer ve ateroskleroz gibi birçok kronik dejeneratif hastalığa da neden olmaktadır (5).

AGE'ler, reseptörleri ile etkileşerek, biyolojik, fiziksel ve kimyasal özelliklerde değişime neden olmaktadır (9).

AGE'ler başlıca; ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE), çöpçü reseptörler (Class A, CD36, class B tip1, LOX-1, FEEL-1, FEEL-2), AGE-R1 (oligosakkaril transferaz-48), AGE-R2, AGE-R3 (Galektin-3) isimli reseptörlere bağlanmaktadır. Bu reseptörler içerisinde en çok incelenmiş olanı RAGE'dir. RAGE, AGE'lerin kendilerine özgü reseptörleri olup birçok hücre zarında bulunmaktadır

(10). Makrofajlar, monositler, endotelial hücreler, nöronlar, düz kaslar bunlara örnek verilebilir. AGE'lerin birikmesi, RAGE'nin ekspresyonunu artırabilmektedir. RAGE'nin uyarılması, oksidatif stres oluşumuna ve inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesine neden olmaktadır (11).

Bu derlemenin amacı; AGE'nin oluşumu ile gebelikte oksidatif stres ve inflamasyon ilişkisine dair etkileri konusunda literatüre katkı sağlamaktır.

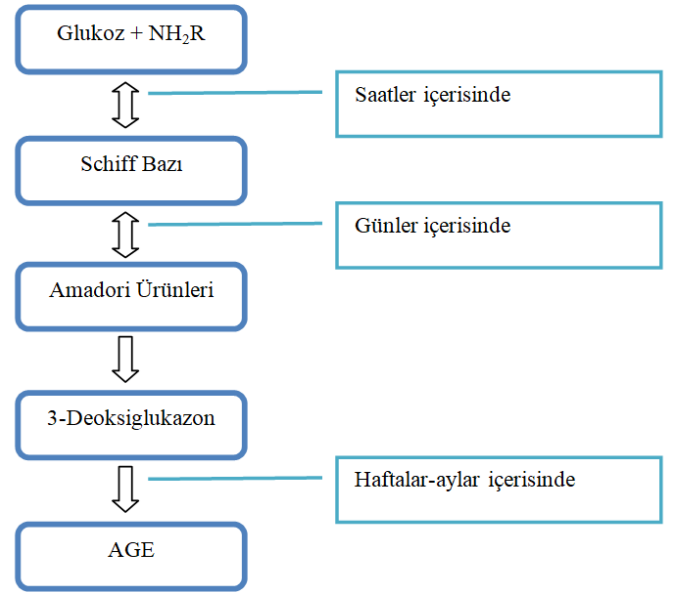


Şekil 1: AGE Mekanizması (13)

1. AGE Oluşum Mekanizması

AGE'lerin RAGE'ye bağlanması, nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna yol açmaktadır. AGE-RAGE sinyalleme ayrıca, NADPH oksidazı aktive ederek oksidatif stresin ve reaktif oksijen türlerin artmasına yol açmaktadır (12). NF-κB hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu sonucunda sitokinler [interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi], büyüme faktörleri (TNF-a, PDGF, IGF) ve adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) artışı gözlenmektedir (Şekil 1) (13). Sitokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin artışı sonucunda; makrofajların göçünün indüksiyonu, hücre proliferasyonunun uyarılması, pro-trombotik yolların regülasyon ve kolajen IV sentezinde artış söz konusudur (11). Proteinin amino grubu, schiff bazları oluşturmak için indirgeyici şekerin karbonil grubu ile etkileşime girmektedir. Schiff bazları günler içerisinde stabil amadori ürünlerine dönüşmektedir. Her iki reaksiyon da tersine dönebilmektedir. Artan glikoz konsantrasyonu ile amadori ürün miktarı artabilmektedir. Bu nedenle hiperglisemi, AGE'lerin oluşumunu ve birikimini hızlandırmaktadır. Amadori, oksidatif koşullar altında daha da kararlı AGE'lere dönüşebilir (14). AGE'ler, çapraz bağlanan yapıları oluşturmak için kovalent bağ yoluyla uzun ömürlü

proteinlerin amino grupları ile birleşebilmektedir. Bu ürünler çok kararlı ve geri dönüşümsüzdür (Şekil 2) (13,15). AGE oluşumu haftalar süren bir süreç olduğu için genellikle uzun ömürlü proteinleri etkilemektedir (15). Proteinlerdeki lizin, histidin, arginin amino asitleri glikasyona daha hassastır. İndirgeyici şekerler içerisinde glukoz en düşük glikasyon yapma oranına sahipken fruktoz, treoz, gliseraldehit-3-fosfat ve glukoz-6-fosfat gibi şekerler daha yüksek glikasyona neden olma oranına sahiptir (13).



Şekil 2: AGE Oluşumu (13)

2. Gebelik ve İleri Glikasyon Son Ürünleri

RAGE ve AGE'ler tarafından oluşturulan AGE-RAGE sinyal yolu, glikoz metabolizması bozukluklarının oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkilidir. Aynı

zamanda inflamatuvar reaksiyonları ve oksidatif stresi aktive edebilmekte (16), insülinin sinyal iletiminde bozukluklara neden olup insülin direncine yol açmaktadır (17,18). AGE'ler beta hücre fonksiyonunu bozup insülin sekresyonunu etkilemekte (19), beta hücre apoptozunu indükleyebilmektedir. Vücudun oksidatif savunması ile serbest radikal oluşumu arasındaki denge bozulduğunda, hedef doku zarar görmekte ve oksidatif stres oluşturmaktadır (20).

Gebelik sırasında kadında birçok fizyolojik, hormonal ve metabolik değişiklik meydana gelmektedir. Dokulardaki belirli düzeydeki inflamasyon, homeostazın sürdürülmesinde gerekli rol oynamakta ancak, inflamasyonun yüksek düzeyde olması doku hasarına neden olabilmekte ve hastalığa yol açabilmektedir (21). Yüksek düzeydeki inflamasyon; preeklamsi, erken doğum, tekrarlayan gebelik kayıpları ve intrauterin büyüme kısıtlaması gibi çeşitli gebelik patolojileri ile ilişkilendirilmektedir (22).

2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

İnsülin 51 amino asitli bir polipeptit (küçük protein) hormonudur. Pankreasın β hücrelerinde üretilir ve depo edilir. Dolaşıma salınmasının ardından yaklaşık bir saat içinde bozulmaktadır. Vücuttaki karbonhidrat ve yağ metabolizmasını

düzenlemede görev alır. Normalde glikozu fetüsün kullanması için gebelik sırasında insülin direncinde bir artış görülür (15).

Fiziksel insülin direnci, normal bir gebelik sırasında ortaya çıkar ve pankreasın β hücreleri, glikoz homeostazını korumak için daha fazla insülin salgılar. İnsülin sekresyonundaki yetersiz artış, Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) yol açar (23). GDM, daha önce diyabet geçmişi olmayan kadınların gebelik sırasında, özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde yüksek kan glikoz seviyeleri sergilediği, spontan hipergliseminin geliştiği yaygın bir gebelik komplikasyonudur (24). Perinatoloji Uzmanları Derneği (PUDER) gebelik ve diyabet kılavuzunda; gebeliğin ikinci yarısından itibaren diyabetojenik hormonların etkisinin giderek belirginleşmeye başlaması sebebiyle tüm gebelere, 24-28. haftalar arasında GDM taraması önermektedir. Kılavuzda, gebelikte DM tanı kriterleri; rastgele bakılan açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L), tokluk kan şekeri (TKŞ) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ve HbA1C $\geq 6,5$ olarak bildirilmektedir. Ayrıca gebelikte birinci trimesterde bakılan AKŞ ≥ 92 mg/dL olarak saptandığında gestasyonel DM olarak kabul edilmesi, antenatal takiplerin yapılmasının önemi vurgulanmaktadır (25).

GDM'li kadınların yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde tip 2 diyabet geliştirme riski önemli ölçüde artmıştır. Çalışmalar, GDM'den sonra kadınların diyabet geliştirme olasılığının 7 kat daha fazla olduğunu ve GDM'li annelerin yaklaşık %50'sinde 10 yıl içinde diyabet gelişeceğini ve GDM'yi tip 2 diyabetin en güçlü belirleyicilerinden biri haline getirdiğini bildirmiştir (26). GDM için risk faktörleri obezite, ileri anne yaşı, genetik faktörleri içermektedir. GDM, annede kardiyovasküler hastalık riskinin artmasını ve tip 2 diyabeti; bebekte makrozomi ve doğum komplikasyonlarını içermektedir. Ayrıca bebeklerde, kronik obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski de oluşmaktadır (27). GDM, anne ve bebek üzerinde olumsuz etkilere neden olacak yüksek riskli bir gebelik olup, GDM'nin preperinatal mortalitenin yaklaşık %40, anne mortalitesinin ise %27-30'a kadar arttırdığı belirtilmektedir (28,29). Gebelik sırasında kalıcı hipergliseminin neden olduğu AGE birikimi, anormal fetal gelişime yol açmaktadır. Ayrıca doğum asfiksi, konjenital malformasyonlar veya ölü doğum gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirilmektedir (30).

Gebelik normalde bir oksidatif stres durumu olarak kabul edilse bile, GDM'nin varlığı oksidatif durumu yükseltir. Reaktif oksijen türlerinin seviyelerindeki artış, doğum sonrası tip 2 diyabette rol oynayan

makromoleküllerin (karbonhidrat, lipid ve protein) enzimatik olmayan glikasyonu ile ilişkilendirilmektedir (31,32). GDM hastalarında peroksidasyon durumunda doku hücrelerinin ve adacık β hücrelerinin işlevleri ciddi şekilde etkilenmekte, bu nedenle hücre hasarına veya apoptoza neden olmaktadır (33). Literatürde, az sayıda klinik çalışma, AGE'ler ve GDM arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Sisay ve arkadaşlarının (2020) AGE seviyesi ile GDM arasındaki ilişkinin araştırıldığı meta analiz çalışmasında; GDM'li kadınlarda AGE'lerin seviyelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve kadınların beden kitle indekslerinde anlamlı bir farklılık görüldüğü saptanmıştır (4). Bartakova ve arkadaşları (2016); dolaşımdaki bir AGE olan N ϵ -(karboksimetil) lizin (CML) düzeylerinin GDM'li kadınlarda sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur (34). Atina'da yapılan Boutzios ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında; GDM'li kadınlarda dolaşımdaki AGE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (35). Benzer şekilde Li ve Yang (2018); dolaşımdaki AGE'lerin seviyesinin 24-29. gebelik haftalarında inflamasyon ve GDM ile ilişkili olduğunu göstermekte, bu da AGE'lerin GDM'nin altında yatan patolojide önemli rol oynayabileceğini ve inflamatuvar reaksiyonların da bu sürece katılabileceğini

düşündürmektedir (23). Tang ve arkadaşları (2015); GDM'li gebe sıçanların serumundaki ortalama AGE düzeyinin kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve GDM'li sıçanların yavrularında fetal gelişimde anomali insidansının serum AGE'lerinin düzeyi ile anlamlı korelasyona sahip olduğunu saptamıştır (36). AGE'lerin gebelerde sadece metabolik bozukluklara yol açmayacağı, aynı zamanda çeşitli erken neonatal hastalıklara da yol açabileceği yönünden önem taşımaktadır.

2.2. Erken Membran Rüptürü

Erken membran rüptürü (EMR), doğum eyleminin başlamasından önce fetal membranların spontan rüptürü olarak tanımlanır. Gebeliklerin yaklaşık %3'ü erken membran rüptürü ile komplikedir (37). Membran yırtılması karmaşık ve çok faktörlü bir zincirden kaynaklanır ve bu da fetal membranların zayıflamasına yol açar. Bu patolojinin kökeninde annenin sigara kullanması, ilaç tüketimi, etnik polimorfizmler, anne beslenmesi etkili olabilirken, çoğul gebelik, enfeksiyon, erken doğum, kurşun gibi çevresel faktörler veya amniyosentez gibi iyatrojenik durumlar da rol oynayabilmektedir (38,39,40). Fetus 37. hafta veya daha fazla gebelikte term erken membran rüptürü veya 37. gebelik haftasından önce preterm erken membran rüptürü ortaya çıkabilir (41).

AGE'ler, makrofajlar, monositler, endotel hücreleri, nöronlar ve düz kas hücreleri gibi birçok hücre yüzeyinden salgılanan RAGE'ye bağlanarak hem doğrudan hem de dolaylı olarak doku hasarına neden olabilir. Bu etkileşim, oksidatif stres, TNF alfa, IL-1beta ve IL-6 gibi sitokinlerin genlerinin ekspresyonu, NF-kappaB aktivasyonu, kronik inflamatuvar yanıtlar ile hücrel ve vasküler fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Bu nedenle, RAGE ligandları ve ardından gelen sinyalleşme, uterus kontraktilesini, servikal olgunlaşmayı ve erken membran rüptürünü (EMR) başlatabilir (42,43). Dutta ve arkadaşları (2016); oksidatif stresin fetal membran oksidatif hasarı ile ilişkili olarak erken membran rüptürü ve spontan erken doğum için önemli faktörler olduğunu belirtmiştir (44).

Preterm erken membran rüptürü inflamasyon ekseninin önemli rol oynadığı karmaşık, çok yönlü patofizyolojik yollardan kaynaklanır (45). İnflamasyon fetal membranları zayıflatarak erken rüptür olmalarına ve erken doğuma sebep olabilir. Bu hipotezi destekler şekilde, negatif amniyotik sıvı kültürü varlığında histolojik koryoamniyonitin erken doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (46). Romero ve arkadaşları (2015); preterm erken membran rüptürünün fetal membranlarda steril inflamasyon ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (47). Romero ve arkadaşlarının

(2014) başka bir çalışmasında ise steril intraamniyotik inflamasyonu olan hastaların %58'inin histolojik koryoamniyotit özelliklerine sahip olduğu saptanmıştır (48). Steril inflamasyon sırasında, yaşlanan, stresli veya nekrotik hücreler yüksek düzeyde inflamatuvar hasarla ilişkili moleküler patern belirteçleri (DAMP'ler) salgılar (45). Yüksek mobilite grup kutusu 1 (HMGB1), doğumla bağlantılı DAMP'lerden biridir (49). HMGB1, RAGE'ler için bilinen bir reseptör ligandıdır ve RAGE sistemi, preeklamsi veya preterm erken membran rüptürü gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (50,51). Bouvier ve arkadaşları (2020); fetal membranların erken rüptürünün HMGB1 ligandı tarafından RAGE aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (52).

Literatüre bakıldığında Kansu-Çelik ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında; gebeliğin ilk trimesterinde maternal serum AGE düzeyi için kan alınarak, doğum süreci gözlenmiştir. Çalışma sonucunda, gebelerin ilk trimesterde serum AGE düzeylerinin erken doğum grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (53). Germanova ve arkadaşları (2010); sağlıklı gebe kadınlara kıyasla erken doğum yapan hastaların RAGE düzeylerinin daha düşük olduğunu belirtmiştir (11).

2.3. Preeklamsi

Preeklamsi temel olarak gestasyonun 20. haftasından itibaren meydana gelen kan basıncı yüksekliği (>140/90 mmHg) ve proteinüri (24 saatlik idrar örneğinde 300 mg veya üzeri) ile tanımlanır ve hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir (54). Preeklamsi patogenezinde maternal obezite, artmış insülin direnci, inflamasyon ve anormal yağ asidi metabolizmasının rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır (55,56). Preeklamsinin nedeni henüz net olarak anlaşılmasa da oksidatif stresin rolünün büyük olduğu görülmektedir. Preeklamside artan dolaşımdaki AGE'ler, sistemik vasküler dolaşımda RAGE ekspresyon seviyelerini etkileyebileceğini ayrıca preeklamside endotelin oksidatif hasarına ve disfonksiyonuna neden olabileceği belirtilmektedir (10).

Preeklamsili kadınların spiral arterlerinde yetersiz bir trofoblast invazyonu ve düşük kan perfüzyonu vardır. Hipoksik koşullar endotelial hücre disfonksiyonuna ve daha fazla lokal hipoksiye yol açmaktadır. Ayrıca inflamatuvar reaksiyona ve oksidatif stresi destekleyen monosit ve nötrofillerin gelişine yol açan damar tıkanıklığının bir nedeni olmaktadır. AGE'lerin diyabetik komplikasyonlardaki rolleri vasküler düzensizliği beraberinde getirirken annenin

dolaşımını etkileyen preeklemsi ile ilişkili olabilmektedir (57).

Chen ve arkadaşları (2017); son trimesterde preeklemsi grubunun anne kanındaki AGE'lerin konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamıştır. (58). Garcia-Gomez ve arkadaşları (2020); preeklemsili hastalarda dolaşımdaki AGE seviyelerinin yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca AGE seviyeleri ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, aşırı glikasyonun ve bozulmuş metabolik durumun preeklemsinin fizyopatolojisine etki ettiğini belirtmiştir (59). Xian ve arkadaşları (2015); şiddetli preeklemsi grubunda serum ve plasentalardaki AGE ve RAGE seviyelerinin ve TNF- α ekspresyonunun yüksek olduğunu belirtmiştir. Bulgular, AGE ve RAGE'nin plasentalarda sistemik ve lokal inflamatuvar yanıtta rol oynayabileceğini ve ardından preeklemsiye neden olabileceğini göstermiştir (60). Cooke ve arkadaşları (2003); preeklemsili hastalarda yoğun RAGE ekspresyonu olduğunu saptamıştır (61). Preeklemside belirtilen AGE seviyesinin, preeklemsinin oksidatif stresinde rol alması muhtemeldir.

2.4. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları / Spontan Düşük

Tekrarlayan gebelik kaybı, Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG) kılavuzlarına göre, gebeliğin ilk 12

haftasında ve üç kez veya daha fazla meydana gelen spontan düşük olarak tanımlanmaktadır (62). İnsidansı yaklaşık %5'tir ve ilerleyen anne yaşı ve çoklu düşük öyküsü yüksek risk faktörleridir (7). Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların yaklaşık yarısında, düşüklerin nedeni bilinmemektedir (63). Preeklemsi, GDM, erken doğum ve intrauterin büyüme geriliği gibi gebelik komplikasyonları annede akut ve kronik sağlık sorunlarına neden olabilir ve fetal kayıplara veya bebek fizyolojisinde düzensizliğe yol açabilir (22). Spontan düşük, tekrarlayan gebelik kaybı ve preeklemsi gibi gebelik komplikasyonları da oksidatif strese yanıt olarak gelişebilir (64).

Endotel hücre hasarı, uterusu kan akımı bozukluklarına ve iskemik değişikliklere neden olabilir (65) RAGE'nin uyarılması, oksidatif strese ve inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesine neden olmaktadır. Yüksek serum RAGE seviyeleri, uterus kan akışını azaltarak ve ardından inflamatuvar ve trombotik reaksiyonlar yoluyla fetüste iskemiye, tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır (66). Ota ve arkadaşlarının çalışmasında (2014); RAGE seviyeleri, tekrarlayan gebelik kayıpları yaşayan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (66). Literatürde bu sonuçları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmakta, yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi gebelik

kayıplarının doğru teşhisi ve yönetimi için önem taşımaktadır.

SONUÇ

AGE'ler, biyolojik yapılarını ve fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirerek doğrudan ya da reseptörler ile doku hasarına neden olabilen geniş bir heterojen bileşikler grubu olarak karakterize edilir. Bulgular, gebelik ve AGE'lerin düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. AGE'ler gebelik sürecinde oldukça önemli bir yere sahiptir. AGE'ler, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtları indükleyen RAGE ile etkileşime girebilir, bu da hücrel işlev bozukluğu veya apoptoz ile sonuçlanmaktadır. Bu biyobelirteçlerin erken tespiti, gebelik komplikasyonlarını kontrol etmede önemli rol oynayabilir. Gebelikte AGE'lerin kullanımını azaltılarak anne ve yenidoğan sağlığı korunabilmektedir. Özellikle gebelikte AGE oluşumunu önlemek için gebelerin pişirme yöntemlerine, pişirme sürelerine ve pişirme sıcaklıklarına dikkat edilmesi gerekir. Aynı zamanda asidik bileşenlerin (limon suyu ve benzeri) eklenmesi diyet kaynaklı AGE oluşumunu azaltabilmektedir.

Sonuç olarak vücuttaki yüksek ileri glikasyon son ürünlerinin gebelikte yarattığı patolojik durumun kapsamlı bir şekilde anlaşılması için ileri glikasyon son ürünleri ve gebelik arasındaki ilişkiye

odaklanan kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Zhu JL, Cai YQ, Long SL, Chen Z, Mo ZC. The role of advanced glycation end products in human infertility. *Life Science*. 2020;255:117830. doi:10.1016/j.lfs.2020.117830
2. Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes. *Pathologie Biologie (Paris)*. 2006;54:405-419.
3. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110(6):911-16.e12. doi:10.1016/j.jada.2010.03.018
4. Sisay M, Edessa D, Ali T, Mekuria AN, Gebrie A. The relationship between advanced glycation end products and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240382. doi:10.1371/journal.pone.0240382
5. Jud P, Sourij H. Therapeutic options to reduce advanced glycation end products in patients with diabetes mellitus: A review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;148:54-63. doi:10.1016/j.diabres.2018.11.016

6. Yılmaz B, Karabudak E. Besinlerdeki ileri glikasyon son ürünleri ve azaltma yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2016;44(3):280-288.
7. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13:35. doi:10.1186/s12958-015-0028-x
8. Mericq V, Piccardo C, Cai W, et al. Maternally transmitted and food-derived glycotoxins: a factor preconditioning the young to diabetes? *Diabetes Care*. 2010;33(10):2232-2237. doi:10.2337/dc10-1058
9. Palanissami G, Paul SFD. RAGE and its ligands: Molecular interplay between glycation, inflammation, and hallmarks of cancer-a review. *Horm Cancer*. 2018;9(5):295-325. doi:10.1007/s12672-018-0342-9
10. Chekir C, Nakatsuka M, Noguchi S, et al. Accumulation of advanced glycation end products in women with preeclampsia: possible involvement of placental oxidative and nitrative stress. *Placenta*. 2006;27(2-3): 225-233. doi:10.1016/j.placenta.2005.02.016
11. Germanová A, Koucký M, Hájek Z, Parížek A, Zima T, Kalousová M. Soluble receptor for advanced glycation end products in physiological and pathological pregnancy. *Clin Biochem*. 2010;43(4-5):442-446. doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.11.002
12. Verma N, Manna SK. Advanced glycation end products (AGE) potentially induce autophagy through activation of RAF protein kinase and nuclear factor κ B (NF- κ B). *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(3):1481-1491. doi:10.1074/jbc.M115.667576
13. Parmaksız İ. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri. *Marmara Medical Journal*. 2011; 24(3). doi:10.5472/MMJ.2011.0.2037.1
14. Harsem NK, Braekke K, Torjussen T, Hanssen K, Staff AC. Advanced glycation end products in pregnancies complicated with diabetes mellitus or preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(4):374-386. doi:10.1080/10641950802000968
15. Aziz ZNE, Baban RS, Al-Habib MFM. Advanced Glycation End Products (AGEs) level and insulin resistance in women with gestational diabetes. *International Journal of Advance Research*. 2015;3(4):416-23.
16. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: An updated view. *Endocr Rev*. 2017;38(5):379-431. doi:10.1210/er.2017-00073

17. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. 2010;2(12):1247–1265. doi:10.3390/nu2121247
18. Edeas M, Attaf D, Mailfert AS, Joubert R. Maillard reaction, mitochondria and oxidative stress: Potential role of antioxidants. *Pathologie Biologie (Paris)*. 2010;58(3):220–225. doi:10.1016/j.patbio.2009.09.011
19. Hachiya H, Miura Y, Inoue K, Park KH, Takeuchi M, Kubota K. Advanced glycation end products impair glucose-induced insulin secretion from rat pancreatic beta-cells. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(2):134–141. doi:10.1002/jhbp.12
20. Orr SK, Dachner N, Frank L, Tarasuk V. Relation between household food insecurity and breastfeeding in Canada. *CMAJ*. 2018;190(11):E312-E319. doi:10.1503/cmaj.170880
21. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reproductive Sciences*. 2009;16(2):206–215. doi:10.1177/1933719108329095
22. Cuffe JS, Xu ZC, Perkins AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomarkers in Medicine*. 2017;11(3):295-306. doi:10.2217/bmm-2016-0250
23. Li S, Yang H. Relationship between advanced glycation end products and gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(17):2783-2789. doi:10.1080/14767058.2018.1449201
24. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes care*. 2018;41(1):S13-S27
25. Perinatoloji Uzmanları Derneği. (2019) (PUDER). <http://puder.org.tr/kilavuzlar/>
26. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*. 2016;59(7):1396-1399. doi:10.1007/s00125-016-3985-5
27. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):3342. doi:10.3390/ijms19113342
28. Vargas-Terrones M, Nagpal TS, Barakat R. Impact of exercise during pregnancy on gestational weight gain and birth weight: An overview. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(2):164–169. doi:10.1016/j.bjpt.2018.11.012

29. Poprawski G, Pietryga M, Zawiejska A, Iciek R, Wender-Ozegowska E, Brazert J. Wpływ wyrównania metabolicznego na parametry krążenia maciczno-łożyskowego w ciąży powikłanej nadciśnieniem ciążowym i stanem przedrzucawkowym u ciężarnych z cukrzyca przedciążowa [The impact of metabolic control on uteroplacental circulation parameters in pregnancies complicated by gestational hypertension and/or preeclampsia in pregnant women with pregestational diabetes]. *Ginekol Pol.* 2015;86(11):811-820. doi:10.17772/gp/59271
30. Guosheng L, Hongmei S, Chuan N, Haiying L, Xiaopeng Z, Xianqiong L. The relationship of serum AGE levels in diabetic mothers with adverse fetal outcome. *J Perinatol.* 2009;29(7):483-488. doi:10.1038/jp.2009.12
31. Bernea EG, Antohe F, Mihaï A, Ionescu-Tirgoviste C. Oxidative stress and gestational diabetes mellitus. The effects of supplements on oxidative stress. *Proc Rom Acad Ser B.* 2018;20(2):121-131.
32. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced glycation end products (AGEs): Biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020;3818196:18. doi:10.1155/2020/3818196
33. Wells JCK, Figueiroa JN, Alves JG. Maternal pelvic dimensions and neonatal size: Implications for growth plasticity in early life as adaptation. *Evol Med Public Health.* 2018;2017(1):191-200. doi:10.1093/emph/eox016
34. Bartakova V, Kollarova R, Kuricova K, Sebekova K, Belobradkova J, Kankova K. Serum carboxymethyllysine, a dominant advanced glycation end product, is increased in women with gestational diabetes mellitus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(1):70-75. doi:10.5507/bp.2015.045
35. Boutzios G, Livadas S, Piperi C, et al. Polycystic ovary syndrome offspring display increased oxidative stress markers comparable to gestational diabetes offspring. *Fertil Steril.* 2013;99(3):943-950. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.10.050
36. Tang X, Qin Q, Xie X, He P. Protective effect of sRAGE on fetal development in pregnant rats with gestational diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(2):549-556. doi:10.1007/s12013-014-0233-9
37. Assefa NE, Berhe H, Girma F, et al. Risk factors of premature rupture of

- membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):1-7. doi:10.1186/s12884-018-2016-6
38. Bouvier D, Forest JC, Blachon L, et al. Risk factors and outcomes of preterm premature rupture of membranes in a cohort of 6968 pregnant women prospectively recruited. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11):1987. doi:10.3390/jcm8111987
39. Forde B, Mounira H. Unique considerations: Preterm prelabor rupture of membranes in the setting of fetal surgery and higher order pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(4):653-669. doi:10.1016/j.ogc.2020.08.008
40. Modi BP, Teves ME, Pearson LN, et al. Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2017;5(6):720-729. doi: 10.1002/mgg3.330
41. Mishra S, Joshi M. Premature rupture of membrane-risk factors: A clinical study. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2017;4(1),146-148.
42. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: A common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology*. 2005;15(7):16R–28R. doi:10.1093/glycob/cwi053
43. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1498(2–3):99–111. doi:10.1016/s0167-4889(00)00087-2
44. Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(2):143-157. doi:10.1093/molehr/gav074
45. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(7):409-419. doi:10.1053/j.semperi.2017.07.012
46. Park JW, Park KH, Jung EY. Clinical significance of histologic chorioamnionitis with a negative amniotic fluid culture in patients with preterm labor and premature membrane rupture. *PloS One*.

- 2017;12(3);e0173312.
doi:10.1371/journal.pone.0173312
47. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1394-1409. doi:10.3109/14767058.2014.958463
 48. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(5):458-474. doi:10.1111/aji.12296.
 49. D'Angelo G, Marseglia L, Granese R, et al. Different concentration of human cord blood HMGB1 according to delivery and labour: A pilot study. *Cytokine.* 2018;108:53-56. doi:10.1016/j.cyto.2018.03.019
 50. Naruse K, Sado T, Noguchi T, et al. Peripheral RAGE (receptor for advanced glycation endproducts)-ligands in normal pregnancy and preeclampsia: Novel markers of inflammatory response. *J Reprod Immunol.* 2012;93(2):69-74. doi:10.1016/j.jri.2011.12.003
 51. Rzepka R, Dołęgowska B, Rajewska A, et al. Soluble and endogenous secretory receptors for advanced glycation end products in threatened preterm labor and preterm premature rupture of fetal membranes. *Biomed Res Int.* 2015;568042. doi:10.1155/2015/568042
 52. Bouvier D, Giguère Y, Blanchon L, et al. Study of sRAGE, HMGB1, AGE, and S100A8/A9 concentrations in plasma and in serum-extracted extracellular vesicles of pregnant women with preterm premature rupture of membranes. *Front Physiol.* 2020;11:609. doi:10.3389/fphys.2020.00609
 53. Kansu-Celik H, Tasci Y, Karakaya BK, Cinar M, Candar T, Caglar GS. Maternal serum advanced glycation end products level as an early marker for predicting preterm labor/PPROM: A prospective preliminary study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(16):2758-2762. doi:10.1080/14767058.2018.1449202
 54. Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension.* 2013;62:666-673. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00588
 55. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension.* 2004;44(5):708-714.

- doi:10.1161/01.HYP.0000143849.67254.ca
56. Von Versen-Hoeynck FM, Powers RW. Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2457-2470. doi:10.2741/2247
 57. Guedes-Martins L, Matos L, Soares A, Silva E, Almeida H. AGEs, contributors to placental bed vascular changes leading to preeclampsia. *Free Radic Res.* 2013;47(1):70-80. doi:10.3109/10715762.2013.815347
 58. Chen W, Zhang Y, Yue C, et al. Accumulation of advanced glycation end products involved in inflammation and contributing to severe preeclampsia, in maternal blood, umbilical blood and placental tissues. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(4):388–397. doi:10.1159/000448141
 59. García-Gómez E, Bobadilla-Bravo M, Díaz-Díaz E, et al. High plasmatic levels of advanced glycation end products are associated with metabolic alterations and insulin resistance in preeclamptic women. *Curr Mol Med.* 2020;20(9):751-759. doi:10.2174/1566524020666200220141414
 60. Xian N, Chen W, Zhang Y, Li J, Zhang N, Ye Y. Correlation of the expressions of advanced glycation end products and its receptor in serum and placenta with the pathogenesis of preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015;50(7):493-499.
 61. Cooke CL, Brockelsby JC, Baker PN, Davidge ST. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is elevated in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:173–84. doi:10.1081/PRG-120021068.
 62. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. 2011. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf (Erişim tarihi: 23 Ağustos 2021).
 63. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: Evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):117–34. doi:10.1016/j.ogc.2014.10.002
 64. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:49. doi:10.1186/1477-7827-10-49
 65. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: A disease of inflammation and coagulation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*

Research. 2009;35(4):609–622.

doi:10.1111/j.1447-0756.2009.01079.x

66. Ota K, Yamagishi S, Kim M, et al.

Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in recurrent pregnancy losses

(RPL): Possible participation of RAGE in RPL. *Fertility and Sterility*.

2014;102(3):782-789.

doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.010