



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya

[Yüksek Lisans Tezi]

**PLAZMA APELİN DÜZEYİ VE PREEKLAMPSİ VAKALARI ARASINDAKİ
BAĞLANTININ ARAŞTIRILMASI**

Fatih ZEYTİN
ORCID: 0000-0002-2581-4938

Danışman
Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK
ORCID: 0000-0002-6281-8807

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Kordinatörlüğü tarafından 191318005 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya –2023



ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, güler yüzünü ve samimiyetini hiçbir zaman esirgemeyen, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım tez danışmanım değerli hocam Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK hocama, eğitimimde desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen ve mesleki eğitimime büyük katkıları olan saygı değer hocalarıma ve Dr. Öğretim Üyesi İbrahim KILINÇ hocama teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca numune toplanması aşamasında yardımlarından dolayı Kadın Doğum ve Hastalıkları bölümü Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ' e, Uzm. Dr. Melike GEYİK BAYMAN ve Kadın Doğum ve Hastalıkları Bölümünde görev yapan Asist. Dr. arkadaşlara teşekkür ederim.

Tıbbi Biyokimya ve Hematoloji Laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma ve desteğini hep yanı başımda hissettiğim sevgili eşime teşekkür ediyorum.

Fatih ZEYTİN

Temmuz 2023

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ (TEŞEKKÜR).....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI.....	vii
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	viii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Apelin	3
2.2. Apelin Reseptörü (APJ)	5
2.3. APJ Lokalizasyonu.....	6
2.4. ApelininEtkileri.....	7
2.4.1.Kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri.....	7
2.4.1.1.Kardiyak etkileri.....	7
2.4.1.2.Kan basıncı ve vasküler tonus üzerindeki etkileri.....	7
2.4.1.3.Apelin ve angiogenesisiz	10
2.4.1.4.Kontraktıl etkileri	10
2.4.1.5.Aterosklerozda etkileri	11
2.4.1.6. Hipertansiyonda etkileri	11
2.4.2.Sıvı elektrolit dengesi üzerindeki etkileri.....	12
2.4.3. Sindirim sistemi üzerindeki etkileri	12
2.4.4. Besin alımı üzerindeki etkileri	13
2.4.5. Üreme sistemi üzerindeki etkileri	13
2.4.6.Solunum sistemi üzerindeki etkileri	14
2.5. Gebelik ve Hipertansiyon.....	15
2.5.1.Preeklampsi	16
2.5.2.Eklampsi.....	18

3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Gereç	19
3.1.1. Çalışma gruplarının oluşturulması	19
3.1.2.Human apelin 13 ELİSA kit kesinliği	19
3.1.3.Human apelin 13 ELİSA kit içeriği.....	19
3.1.4. Kullanılan cihazlar ve laboratuvar araçları	20
3.2. Yöntem	20
3.2.1. Plazma eldesi.....	20
3.2.2.Apelin 13 ölçümü	20
3.2.2.1.Hazırlık.....	20
3.2.2.2.Çalışma protokolü	21
4.BULGULAR	23
4.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	25
5.-TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR	33
8. EKLER	39
EK.1. Etik Kurul Kararı	39



TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Fatih ZEYTİN**'in “**Plazma Apelin Düzeyi ve Preeklampsi Vakaları Arasındaki Bağlantının Araştırılması** ” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 13.07.2023

Tez Danışmanı Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Doç. Dr. Öznur KÖYLÜ
Sağlık Bil. Üni. Konya Şehir Hast.
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 09 / 08 / 2023 tarih ve 19 / 06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL
Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Plazma Apelin Düzeyi ve Preeklampsi Vakaları Arasındaki Bağlantının Araştırılması başlıklı tez çalışmamın toplam **33** sayfalık kısmına ilişkin, 23.06.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%17** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

11.07.2023

Fatih ZEYİN

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 22.06.2023

FATİH ZEYTİN



SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

C : Karboksil

N : Amino

Ca (*Calcium*) :Kalsiyum

Na (*Sodium*) :Sodyum

NO :Nitrik Oksit

MgSO₄ : Magnezyum sülfat

H :Hidrojen

KISALTMALAR

SON (*SupraopticNucleus*) : Supraoptik Çekirdek

PVN (*ParaventricularNucleus*) :Paraventriküler Çekirdek

APJ (*G-protein coupledreceptor*) :G protein kenetli Apelin Reseptörü

ISV (*intracerebroventricular*) :İntraserebroventriküler

IP (*Intraperitoneal*) :İntraperitonal

mRna : Mesajcı Ribonükleik Asit

ADH : Antidiüretik Hormon

cAMP :Siklik Adenozin Mono Fosfat

cGMP : Siklik Guanozin Mono Fosfat

FSH: FolikülSitümilan Hormon

LH :Lüteinleştirici Hormon

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Apelin 13 Değerleri	24
Tablo 2. Apelin 13 Ranks Değerler	25
Tablo 3. Apelin 13 Grup Z değerleri	25
Tablo 4. Sağlıklı ve Pre-eklampitik gebelerde demografik parametreler ve Apelin-13değerleri.	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Apelinin Moleküler YapısıApelinin ve Bazı Canlılardaki Proapelin Amino Asit Dizilim Farklılıkları	4
Şekil 2. Apelinin APJ reseptörüne bağlanması, sinyal yolları ve etkileri	6
Şekil 3. Apelinin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri	9
Şekil 4. Apelinin Vasküler Düz Kas Üzerindeki Etkileri	9
Şekil 5. Kardiyak Kas Kontraktilitesinde Apelinin Etkileri	11
Şekil 6. Hafif Preeklampatik Hastalarda Takip ve Tedavi Algoritması.....	17
Şekil 7. Şiddetli PreeklampatikHastalarda Takip ve Tedavi Algoritması	17
Şekil 8. Sağlıklı Gebe Apelin 13 Absorbans Grafiği	23
Şekil 9. Preeklampatik Gebe Apelin 13 Absorbans Grafiği	23
Şekil 10. Apelin 13 İstatiksel Değerler Grafiği	26

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya
[Yüksek Lisans Tezi]

PLAZMA APELİN DÜZEYİ VE PREEKLAMPSİ VAKALARI ARASINDAKİ BAĞLANTININ ARAŞTIRILMASI

Fatih Zeytin

Konya-2023

Apelin ve APJ reseptörünün, supraoptik çekirdek (SON) ve paraventricüler çekirdek (PVN) gibi beyin alanlarında, insan, fare ve sıçanların testis ve ovaryum dokularında yaygın olarak bulunması, apelinin üreme sistemi üzerinde etkileri olabileceğini ve bazı reproduktif süreçlerin apelin ve reseptörü APJ tarafından düzenlenebileceğini düşündürmüştür. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fetüs ve plasenta apelin konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Bu araştırmalar ışığında yüksek tansiyona bağlı sıvı-elektrolit denge bozukluğu ile seyreden gebeliğin 20. haftasında sonra proteinüri ile birlikte hipertansiyon gelişmesi olarak tanımlanan preeklampşik vakalarda Apelinin 13 proteininin etkisi olabileceği doğrultusunda bu çalışma şekillenmiş, erken ve ölü doğum olaylarının önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem olarak 30 hafta üstü sağlıklı ve preeklampşik gebelerden (n:30) alınan tam kanlardan elde edilen plazma, ELISA yöntemiyle analiz edilmiş ve apelin 13 düzeyleri belirlenerek veriler karşılaştırılmıştır.

Bulgular, sağlıklı ve preeklampşik gebelerdeki apelin 13 proteini ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar apelinin üreme sistemi üzerinde etkileri olduğunu göstermesine rağmen, bizim yapmış olduğumuz çalışma preeklampşik hastalarda apelinin 13 proteinin önemli bir rolü olmadığını göstermiştir. Ancak apelin proteinin farklı formlarında ve farklı hasta gruplarında yapılacak olan çalışmaların tedavide farklı yollar açabileceği düşüncesindeyiz. Bu protein üzerinde yapılan çalışmaların kısıtlı olması sebebiyle bu proteinin mekanizmasını aydınlatmaya yönelik çalışmaların artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : Apelin, APJ, ELISA, PVN, Preeklampsi, SON.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Biochemistry
Medical Biochemistry
[Master Thesis]

INVESTIGATION OF THE CONNECTION BETWEEN PLASMA APELIN LEVEL AND CASES OF PREECLAMPSIA

Fatih Zeytin

Konya-2023

The widespread presence of apelin and its APJ receptor in brain areas such as the supraoptic nucleus (SON) and paraventricular nucleus (PVN), testis and ovary tissues of humans, mice and rats suggested that apelin may have effects on the reproductive system and that some reproductive processes may be regulated by apelin and its receptor APJ. In studies on humans, fetal and placental apelin concentration was found to be high. In the light of these studies, this study was shaped in line with the effect of Apelin 13 protein in preeclamptic cases defined as the development of hypertension with proteinuria after the 20th week of pregnancy, which progresses with fluid-electrolyte balance disorder due to high blood pressure, and it is aimed to prevent premature and stillbirth events.

As a material and method, plasma obtained from whole blood taken from healthy and preeclamptic pregnant women (n:30) over 30 weeks of age was analyzed by ELISA method and apelin 13 levels were determined and data were compared.

Results, no statistically significant difference was observed in apelin 13 protein measurements in healthy and preeclamptic pregnant women.

In conclusion, although studies have shown that apelin has effects on the reproductive system, our study has shown that apelin 13 protein does not have an important role in preeclamptic patients. However, we think that studies to be conducted in different forms of apelin protein and in different patient groups may open up different avenues for treatment. Since the studies on this protein are limited, it is necessary to increasethestudiesto elucidate the mechanism of this protein.

Keywords :Apelin, APJ, ELISA, PVN, Preeclampsia, SON.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yağ dokunun enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenesis fonksiyonlarının yanı sıra, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküller (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu yapılan deneylerle kanıtlanmıştır (Gimble 2003).

Yağ dokusunun endokrin bir organ olarak da görev yapması sebebiyle, yağ hücresinden leptin, apelin, resistin, tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α), adiponektin, adipsin, interlökin 6 (IL-6), plazminojenaktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- α (TGF- α), anjiyotensinojen, asilasyonstimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostaglandin I2 (PG I2), prostaglandin F2 α (PG F2 α) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır.

Malamitsi ve ark. (2007) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda fetüs ve plasentada apelin proteininin yüksek bulunması ayrıca insan, sıçan ve farelerin testis ve ovaryum dokularında bu protein ve reseptörünün yoğun olması apelin proteininin kadın hastalıklarında bir rolü olabileceğini aklımıza getirmiş ve çalışmamız bu alana yoğunlaşmıştır.

Hamileliğin 20. haftasından sonra proteinüri ile birlikte hipertansiyon gelişmesi olarak tanımlanan preeklampsi vakalarındaki sıvı elektronik dengesizliği ve tansiyon yüksekliği olaylarının bu proteinle bir bağlantısı olabilir. Amacımız klinikte bu rahatsızlık için tedavi kapıları açabilmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Apelin

Apelin ters ilaç reaksiyonu ile keşfedilmiş bir adipokindir. İlk olarak 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, daha sonrada 1998 yılında Tatemato ve ark. yaptığı çalışmada sığır mide özsuyunda bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü bulunmuştur.

Apelin, APJ (G-protein kenetli apelin reseptörü) reseptörünün endojen bir ligandır. Etkilerini APJ'ye bağlanarak ortaya koymaktadır (Tatemato ve ark. 1998).

Yapılan çalışmalar, apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, ön hipofiz fonksiyonları, sıvı dengesinin düzenlenmesi, damar formasyonu, hücre poliferasyonunda, apoptozun baskılanmasında görev aldığını ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda ise bir koreseptör olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur. Yakın zamanda apelinin bir adipokin olduğu ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- α sayesinde yükseltildiği tanımlanmıştır.(Cayabyab ve ark. 2000)

Geni, Xq25-26.1 üzerinde bulunan apelin 77 amino asitli bir preproapelinden meydana gelir (Ladeiras ve ark. 2008). Daha sonra farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda amino asitlere sahip fragmanlar oluşturur (apelin-10, apelin-11, apelin-13, apelin-19, apelin-36 gibi).

(A) Proapelin

Cattle	M N L R R C V Q A L L L L W L C L S A V C G G P L L Q T S D	30
Humans	M N L R L C V Q A L L L L W L S L T A V C G G S L M P L P D	30
Rats	M N L S F C V Q A L L L L W L S L T A V C G V P L M L P P D	30
Mice	M N L R L C V Q A L L L L W L S L T A V C G V P L M L P P D	30
▼		
Cattle	G K E M E E G T I R Y L V Q P R G P R S G P G P W Q G G R R	60
Humans	G N G L E D G N V R H L V Q P R G S R N G P G P W Q G G R R	60
Rats	G K G L E E G N M R Y L V K P R T S R T G P G A W Q G G R R	60
Mice	G T G L E E G S M R Y L V K P R T S R T G P G A W Q G G R R	60
Cattle	K F R R Q R P R L S H K G P M P F	77
Humans	K F R R Q R P R L S H K G P M P F	77
Rats	K F R R Q R P R L S H K G P M P F	77
Mice	K F R R Q R P R L S H K G P M P F	77

Apelin 17 (K17F)

(B) Apelin fragments detected *in vivo* in mammals and tissular distribution

Apelin 36	R R G G Q W A G P G T R S T R P K V L -NH ₂	Testis, Lung Colon, Uterus Mammary gland
	K F R R Q R P R L S H G P M P F -COOH	
Apelin 17	NH ₂ -K F R R Q R P R L S H G P M P F -COOH	Brain, Plasma
Pyroglutamyl form of apelin 13 (pE13F)	pE R P R L S H G P M P F -COOH	Brain, Plasma Mammary gland

Şekil 1. Apelinin moleküler yapısı ve bazı canlılardaki proapelin amino asit dizilim farklılıkları (Kleinz ve ark. 2004).

Apelin reseptörünün aktivasyonunu sağlayan apelin formları en az 12 C (karboksil) uç kalıntısı içerir. Bundan daha kısa peptid sırasına sahip olan apelin-10 ve apelin-11 ise inaktiftir. Apelinin etkileri amino asit sayı ve dizilimlerine göre değişiklik göstermektedir. 13 ve 17 amino asitten oluşan apelinin, 36 amino asitten oluşan apelin molekülünden daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Apelin-13, N-terminal proglutamat kalıntısına sahip olduğu için biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarından daha yüksektir. Apelinin bütün formları APJ reseptörüne bağlanır ve ikinci haberci sinyal yollarının aktivasyonunu sağlar. Ayrıca bu peptidler, N (amino) terminal bölgede ligand reseptör etkileşiminin düzenlenmesinde etkin öneme sahiptir.

Apelinin plazma seviyesi $89,8 \pm 5,3$ pg/ml, plazmadaki yarılanma ömrünün yaklaşık 8 dk olduğu gösterilmiştir. Yalnız apelinin plazmadaki konsantrasyonu dokulara göre oldukça azdır. Bu durum peptidin dolaşımında bir endokrin faktör olmasıyla birlikte aynı zamanda nörotransmitter olarak parakrin etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Doku kesit analizlerinde EST (expressedsequensetags) dizileme, NorthernBlot ve ISH (in stuhybridizasyon) gibi gen analiz yöntemleriyle; beyin bölgeleri, beyincik, hipofiz, testis, bağırsak, over, uter, mide, kalp, karaciğer ve dalak gibi daha bir çok dokuda preproapelin mRNA sı tespit edilmiştir. Bazı dokularda mRNA seviyesinin yüksek olması apelin proteininin birçok biyolojik ve biyokimyasal olayda öneminin olabileceğini akla getirmiş ve çalışmalar apelin formlarına yoğunlaşmıştır.

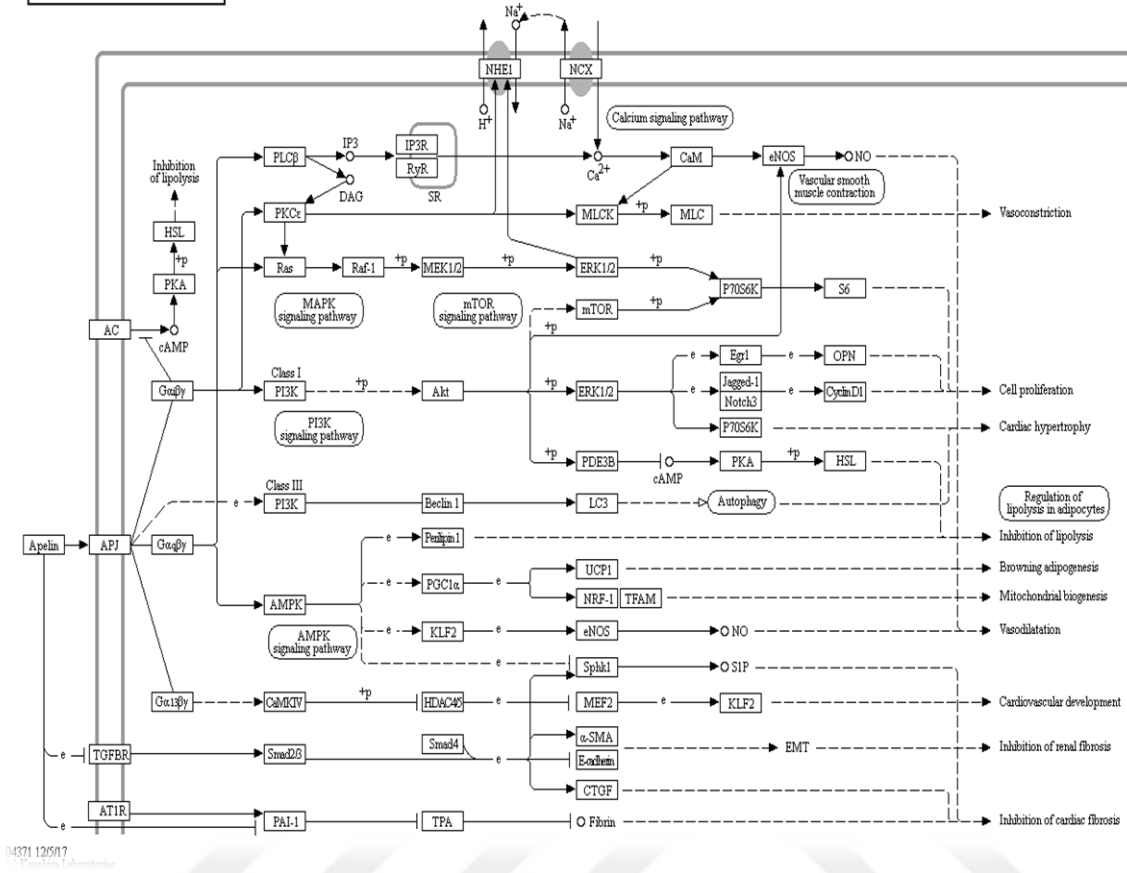
2.2. Apelin Reseptörü (APJ)

1993 yılında Anjyotensin II tip I reseptör geniyle benzer gen dizilimine sahip bir gen bulundu (O'Dowd ve ark. 1993). Yalnız bu gen anjyotensin II ile etkileşime girmemiştir. Endojen ligandı bulunana kadar yetim reseptör olarak adlandırılmıştır. 1998 yılında APJ geninin ligandı olan apelin keşfedildi.380 amino asitten oluşan APJ, yedi transmembran bölgeden oluşan G protein bağımlı reseptör ailesindedir.

Yapılan araştırmalar fare ve sıçanlardaki apelin reseptörünün 377 aminoasitten oluştuğunu ve insanlardaki APJ aminoasit dizilimiyle büyük ölçüde benzediğini göstermiştir (Pitkin ve ark.2010). Birçok canlı türünde ve vücut dokusunda apelin reseptörünün geniş dağılım göstermesi, apelinin vücutta pekçok fizyolojik mekanizmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Apelinin, APJ eksprese eden hücrelerde fosfokolinle indüklenmiş siklik adenozinmonofosfat (cAMP) yapımını inhibe edici G proteinlerine bağlanarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Pertusis toksininin apelinin etkilerini baskılamasıda bu görüşü desteklemektedir (Habata ve ark. 1999).

APELIN SIGNALING PATHWAY



Şekil 2. Apelinin APJ reseptörüne bağlanması, sinyal yolları ve etkileri (www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?map04371).

2.3. APJ Lokalizasyonu

İnsan, sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda apelin ve APJ'nin pek çok dokuda varlığı gösterilmiştir. Apelin ve APJ mRNA'larının serebellum, damar endoteli, kalp, böbrek ve akciğer gibi dokularda daha yüksek konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir (Tatemoto ve ark. 1998, 2001; Kawamata ve ark. 2001). Lee ve ark. (2005) Northernblot analiz ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile bu bulgulara kesinlik kazandırmışlardır.

Sıçanların hipofiz bezi, böbrek, iskelet kası ve over dokusunda APJ mRNA'sının düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. Devic ve ark. (1999) araştırmalarında APJ'nin fare embriyolarının vasküler ve endokardiyal endotel hücrelerinde varlığını göstermişlerdir.

İnsanlarda APJ mRNA'sı testis, prostat, dalak, timus, bağırsak, yumurtalık, meme bezi plasenta ve kalp gibi birçok periferik dokuda varlığı belirlenmiştir. Foldes ve ark.(2003) insanda apelinin reseptörünün periferik lokalizasyonunun en çok mide epitel hücreleri ve miyokarda olduğunu ortaya koymuşlardır.

APJ reseptörünün periferik dokular dışında hipokampus, serebellum, striatum ve hipotalamusta da varlığı belirlenmiştir. Hipotalamusta immünoreaktif nöronların yoğun olarak bulunduğu ve özellikle SON ve PVN de apelin ve APJ ekspresyonunun çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Reaux ve ark. 2002; Brailoiu ve ark. 2002). Tüm bu bulgular apelinin hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda önemli roller üstlenebileceğinin sinyallerini vermektedir.

2.4. Apelinin Etkileri

2.4.1. Kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri

2.4.1.1. Kardiyak etkileri

Apelin reseptörü APJ kalpte yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Kardiyomiyositlerde, vasküler düz kas hücrelerine ve endotelyumda eksprese edilir. Apelin kalp kasılmasının en güçlü uyarıcısı olarak bilinmektedir ve kardiyak doku değişimlerinde önemli rol üstlenmektedir.

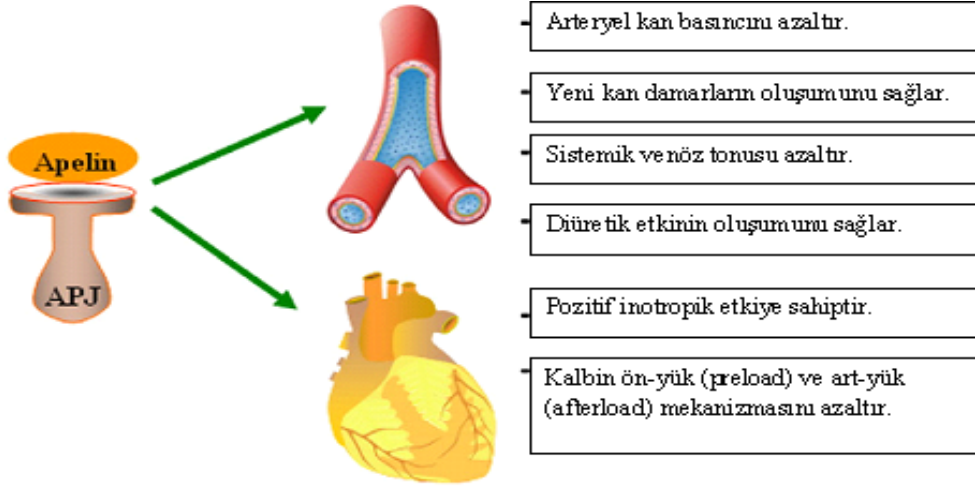
Yaşlı nakavt farelerde apelinin, kalp kasılmasının zayıflamasına sebebiyet verdiği belirlenmiştir. Apelin, kan akımı ve kan basıncı dahil kardiyovasküler kontrolün bir ara maddesi olarak işlev yapmaktadır. Apelin değerleri kronik kalp yetmezliği olan hastaların sol ventriküllerinde, kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde ve ayrıca obezlerde yüksek olduğu gösterilmiştir (Principe ve ark. 2008).

2.4.1.2. Kan basıncı ve vasküler tonus üzerindeki etkileri

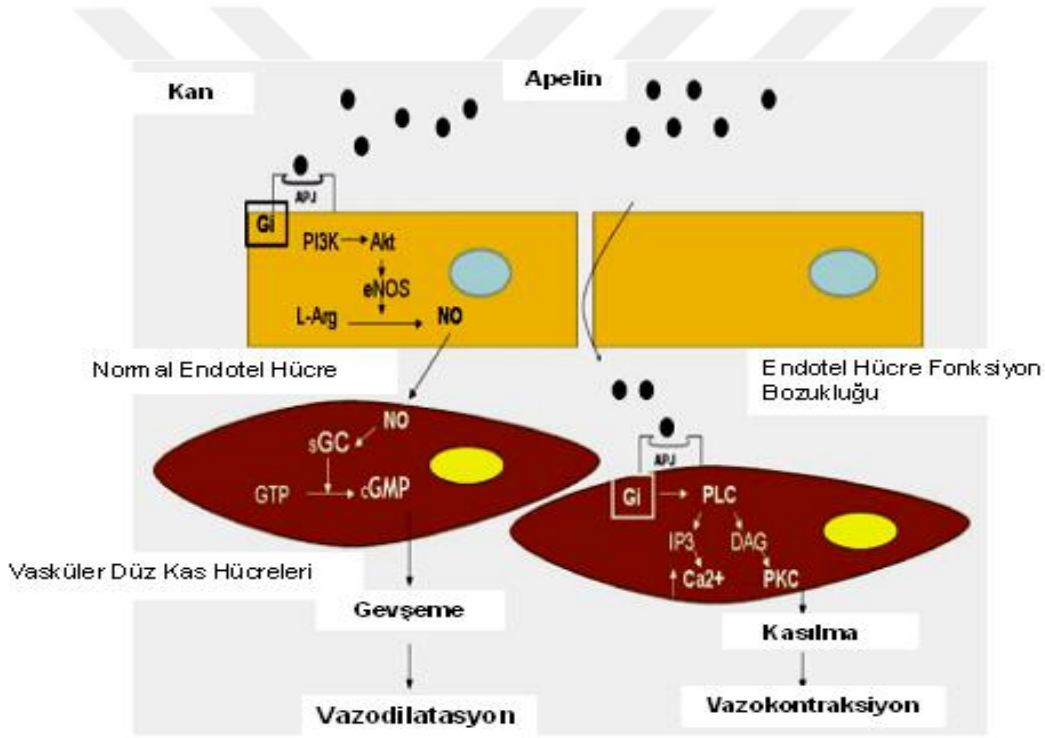
Damar kasılımının düzenlenmesinde, kalp kasılması ve sıvı dengesinin düzenlenmesinde apelin büyük öneme sahiptir. Canlı organizmada apelin venöz ve arteriyel dilatatördür. Sıçanlarla yapılan deneysel çalışmada damardan verilen apelinin ortalama arteriyel basıncı azalttığı, kalp hızını arttırdığı ve hafif taşikardiye sebep olduğu gösterilmiştir (Cheng ve ark. 2003). Bunun çalışma prensibi tam olarak bilinmemekle beraber vagal etkinin azalması yada sempatik aktivasyon yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir.

Apelin APJ reseptör etkileşim sistemi kardiyovasküler homeostazisi ve patofizyolojisinde rol alan nörohumoral bir sistemdir. Apelin, endotelial hücrelerden NO gibi vazodilatatör maddeleri salıverilmesi ile endotelyuma bağılı vazodilatasyona sebep olmaktadır. Ancak APJ eksikliği olan farelerde bu mekanizma işlev yapmamaktadır (Tatemoto ve ark. 2001). Bununla birlikte apelin, endotelial NO sentazın aktive edilmesi ve fosforillenmesini sağlar. NO, siklik guanozin mono fosfatı (cGMP) artırarak vasküler düz kas hücrelerinde guanilatsiklazı aktifleştirir ve dilatasyona sebep olur (Cohen ve Vanhoutte 1995; Katugampola ve ark. 2001; Maguire ve ark. 2009). Endotel hücre fonksiyonu olmadığında ise apelin doğrudan vasküler düz kas üzerindeki APJ reseptörüne bağlanarak reseptörü aktifleştirir ve vazokonstriksiyona sebep olur.

Apelinle tedavinin sistematik damar kasılığını azalttığı ve vazopressin salınımını baskılayarak diüretik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (De Mota ve ark. 2004). Bunun yanında apelinin intraperitoneal enjeksiyonu, kardiyak hipertrofiye sebep olmadan sol ventriküler ön-yük (preload) ve art-yükü (afterload) azalttığı diğeri bir çalışmada gösterilmiştir (Ashley ve ark. 2005).



Şekil 3. Apelinin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri (Xiao-Hua ve ark. 2014)



Şekil 4. Apelinin Vasküler Düz Kas Üzerindeki Etkileri (Katugampola ve ark. 2001).

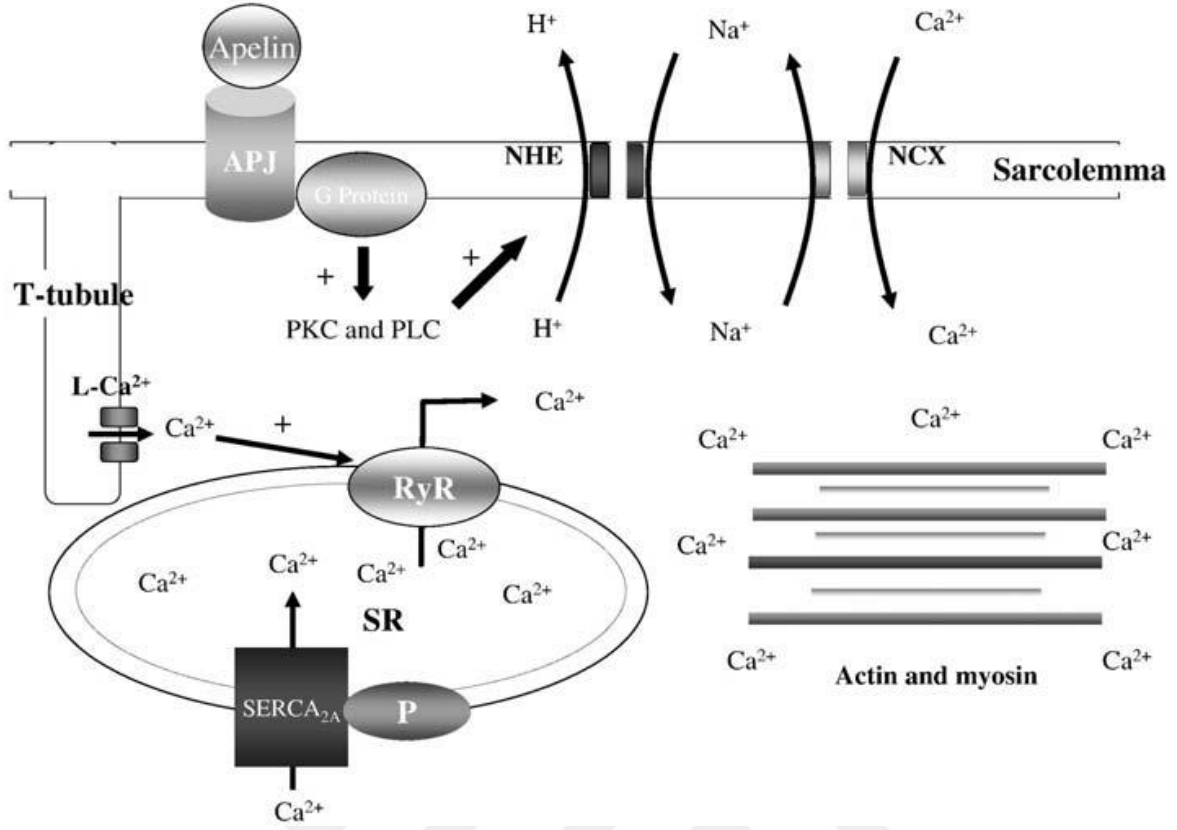
Damar kasılıminin düzenlenmesinde apelinin önemli rolleri ile bağlantılı zorluklar, kan basıncının santral düzenlenmesindeki etkileriyle ilişkilidir. Apelinin etkileri, vasküler yatağın bulunduğu yer, parça uzunluğu ve tipine bağlı olabilir. Reseptörün vasküler ekspresyonu kan basıncının kontrol altında tutulmasında önemlidir ve aktiveştirilmeleri yeni kan damarlarının oluşumunu (angiogenesis) sağlar. Apelin hipotansif etkileri, endotelial hücrelerin yüzeylerinden eksprese edilen reseptörünün aktivasyonu ve NO in serbestlenmesiyle gerçekleşir (Devic ve ark. 1999; Kasai ve ark. 2004).

2.4.1.3. Apelin ve angiogenesisiz

Apelin damar oluşumunu aktive eden güçlü bir angiogenik ajandır. Diğer angiogenik ajanlar gibi apelin geni hipoksik şartlarda artmaktadır. Apelinin angiogenik aktivitesi, apelin geninin hipoksiye bağlı artışı ve endotelial hücreler üzerine apelinin mitojenik aktivitesiyle belirlenmektedir. Kurbağalarda yapılan çalışmada kurbağaların embriyonik gelişimleri sırasında apelin sinyalinin baskılanması vasküler yapının gelişiminde azalmaya sebep olmuştur (Cox ve ark. 2006). Buna göre apelin, hem normal hem de patolojik angiogenesis ile ilişkili özelliklere sahip olan normal vasküler gelişim için gereklidir. Apelin aktivasyonunun blokajının angiogenik etkileri önlediği bilinmektedir (Rayalam ve ark. 2008).

2.4.1.4. Kontraktıl etkileri

Apelin çok yüksek bir inotropik etkiye sahiptir. Canlı organizmada apelinin, sağlıklı normal farelerde ventriküler hipertrofiye neden olmaksızın kardiyak outputu artırdığı gösterilmiştir (Ashley ve ark. 2005). Kalp yetmezliğinde apelin enjeksiyonu kalp kasılmasının düzenlemesini sağlar ve kalp yetmezliğinin tedavisinde önemli bir görev üstlendiği bilinmektedir. Apelinin inotropik etkileri, NO sentazın baskılanması, adrenerjik sinyalin antagonizmi ya da endotelin reseptörlerinin blokajından etkilenmez ayrıca kardiyak innervasyona da bağlı değildir. Apelinin inotropik etkileri, miyofilamentlerin kalsiyuma hassasiyetinin artmasından çok hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasına bağlıdır. Kasılmadaki bu artış miyokardiyum yetmezliğinde çok etkili olabilir. Ca^{+2} L-tipi kalsiyum kanalları yoluyla hücreye girer ve ryanodin reseptörünün aktivasyonu ile sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} bırakılmaya başlar. Bu Ca^{+2} bırakılması kontraktıl süreçleri başlatır. Kas gevşemesi sırasında Ca^{+2} geri alınımı enerji gerektiren sarko endoplazmikretikulum Ca^{+2} u adozintrifosfataz ve fosfolamban yoluyla sağlar. Apelin sarkolemma üzerinde bulunan protein kinaz C ve fosfolipaz C'yi aktive eder ve $Na^{+}-H^{+}$ değişirici kanal yoluyla hücre içi Na^{+} konsantrasyonunu artırır. $Na^{+}-Ca^{+2}$ değişirici kanal yoluyla Na^{+} hücre dışına pompalanırken Ca^{+2} hücre içine girer ve hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Bu mekanizma kalp kasılması için sitosolik Ca^{+2} 'da artma sağlar. Yapılan bir çalışmada, apelin ve APJ eksikliği olan izole sol ventrikül kardiyomiyosit dokuda daha az sarkomerik kısalma ve kasılıp gevşeme hızında bozulmalar olduğu gösterilmiştir (Charo ve ark. 2009).



Şekil 5. Kardiyak Kas Kontraktilitesinde Apelinin etkileri (Szokodi ve ark. 2002)

L-Ca_v2 : L-tipi Kalsiyum Kanalları; RyR: Ryanodin Reseptörü; SR : Sarkoplazmik Retikulum; SERCA2A : Sarkoendoplazmik Retikulum; P: fosfolamban; PKC : Protein Kinaz C; PLC : Fosfolipaz C; NHE : Na⁺-H⁺ Değiştiricisi; NCX : Na⁺-Ca²⁺ Değiştiricisi.

2.4.1.5. Aterosklerozda etkileri

Apelin ve APJ nin ateroskleroz plak gelişimine karşı koruyucu etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, ateroskleroz ve tip 2 diyabete yatkın genç bireylerde plazma apelin düzeylerinin aterosklerozun erken dönemleriyle ilgili olmadığı gözlenmiştir (Rittig ve ark. 2011). Başka bir çalışmada karotid aterosklerozlu hastalarda apelin seviyelerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir (Kadoglou ve ark. 2012). Apelin tedavisi angiotensin-2'ye bağlı aterosklerozis oluşumunu ve NO üretiminin sağlanması ve angiotensin-2 sinyalinin baskılanması apolipoprotein E eksikliği olan farelerde abdominal aortik anevrizma formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Chun ve ark. 2008).

2.4.1.6. Hipertansiyonda etkileri

Kardiyovasküler hastalıkların önemli bir belirleyicisi olan hipertansiyonda plazma apelin düzeyleri karşılaştırıldığında hipertansif hastalarda azaldığı gösterilmiştir

(Papadopoulas ve ark. 2013).Esansiyel hipertansiyonlu hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada dolaşımdaki apelin düzeylerinin azaldığı ve sol ventrikülersistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğundan bağımsız olduğu bildirilmiştir (Przewlocka-Kosmala ve ark. 2011). Bunun yanında hipertansif sıçanların böbreklerinde APJ ve plazma apelin düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (Najafipour ve ark. 2012). Akcılar ve ark.(2013) tarafından yapılan bir çalışmada apelinin, deoksikortikosteron ve asetat-tuz verilerek hipertansiyon geliştirilmiş sıçanlarda renin anjiyotensin sistemi baskılayarak kan basıncını azalttığı gösterilmiştir.

2.4.2. Sıvı elektrolit dengesi üzerindeki etkileri

Hipotalamusta bulunan SON ve PVN nöronlarının sıvı dengesinin düzenlenmesinde önemli görevler üstlendikleri bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminden salgılanan apelin, antidiüretik hormonu (ADH) ve başka haberci kimyasal maddeler yoluyla da çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada susuz bırakılan farelere icv apelin-13 uygulanmasının su alımında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Reaux ve ark 2003). Böylece apelin-13'ün sıvı dengesini düzenleyici bir fonksiyonunun olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sıçanlarda ip ve icv apelin-13 enjeksiyonu sıvı tüketimini arttırmıştır (Lee ve ark. 2000; Taheri ve ark. 2002). Tobin ve ark. (2008) tarafından hipotalamik SON içine mikrodiyaliz yöntemiyle apelin-13 uygulanmasının ADH nöronlarının elektrofizyolojik aktivasyonunu sağladığı ve somatodendritik ADH salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir. Bu bilgiler apelinin su tüketimini arttırdığını ortaya koymuştur. Ancak mekanizmalar hakkında detaylı bilgi vermemektedir.

2.4.3. Sindirim sistemi üzerindeki etkileri

Apelin ve APJ ekspresyonunun gastrointestinal sistemde gösterilmesi apelinin bu sistemde de rollerinin olabileceğini düşündürmüştür. Apelinin kemirgen intestinal dokudan kolesistokinin sekresyonunu uyardığı ve mide hücre poliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Paryetal hücreler tarafından üretilen apelin enterokromafin hücre reseptörlerini aktive ederek bu hücrelerden histamin salınımını bloklamakta ve sonuçta paryetal hücrelerden daha az asit sekresyonuna sebep olmaktadır (Wang ve ark. 2004).

Farelerde icv apelin -13 uygulanmasının doz bağımlı mide boşalması ve bağırsak geçişi üzerine inhibitör etki yaptığı, ip uygulanmasının ise mide boşalmasına etki etmediği gösterilmiştir (Lv ve ark. 2012). Apelin-36 uygulanan farelerde, normal şartlarda yüksek

glukoza yanıt olarak oluşan insülin salınımının olmadığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada insülinin adipoz dokudan apelin salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir. Bu durum apelin sinyalleri ve insülin sinyallerinin işlevsel olarak bağımlılığını ortaya koymaktadır (Boucher ve ark. 2005).

Aç bırakılan farelerde hem plazma insülin hem de adipoz dokuda apelin ekspresyonunun azaldığı görülmüş ve sonuç olarak plazma apelin düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Beslenmeden sonra ise hem plazma apelin düzeyi hem de adipoz dokudaki apelin mRNA seviyesinin normal seviyesine geri döndüğü gösterilmiştir. Akut intravenöz olarak apelin enjekte edilen farelerde glukoz kullanımı iskelet kasında artmakta ve kan şekeri güçlü bir şekilde düşmektedir. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir ajandır (Boucher ve ark. 2005).

2.4.4. Besin alımı üzerindeki etkileri

Sıçanların hipotalamusunda beslenme davranışını kontrol eden alanlarda, SON ve PVN'de apelin ve APJ ekspresyonunun yüksek olması apelinin gıda alımı üzerine de etkili olabileceğini düşündürmüştür (Reaux ve ark. 2002; Brailoiu ve ark. 2002).

Yapılan bazı çalışmalarda apelinin gıda alımını etkilemediği, bazılarında azalttığı ve bazı çalışmalarda ise artırdığı yönünde birbiriyle çelişen sonuçlar mevcuttur. Bu çelişkilerin altında yatan temel nedenin uygulanan apelin dozları, deney için seçilen hayvanların türleri ve enjeksiyon bölgelerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.4.5. Üreme sistemi üzerindeki etkileri

Apelin ve APJ'nin, SON ve PVN gibi beyin alanlarında, insan, sıçan ve farelerin testis ve ovaryum dokularında yoğun olması, apelinin üreme sistemi üzerine etkilerinin olabileceğini ve bazı üreme süreçlerinin apelin ve APJ ile düzenlenebileceğini akla getirmiştir.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, fetüs ve plasenta apelin konsantrasyonunun yüksek bulunması apelinin intrauterin büyümesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (Malamitsi-Puchner ve ark. 2007). Apelinin insan uterus miyometriyumunda spontan ve oksitosin ile indüklenen kontraksiyonlar üzerinde inhibitör etki yaptığı da gösterilmiştir (Hehir ve Morison 2012). Gebe kadınlarda serum apelin düzeyinin kontrol grubuna göre az olduğu tespit edilmiştir (Kourtis ve ark. 2011). Bir başka çalışmada ise polikistikover sendromlu hastaların

serum apelin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Goren ve ark. 2011).

Taheri ve ark. (2002) tarafından icv apelin enjeksiyonunun plazma LH ve FSH seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.

Habata ve ark. (1999) sıçan meme dokusunda gebelik ve laktasyon döneminde apelin ekspresyonunda belirgin bir artış olduğunu belirlemişlerdir. Yapılan çalışmalarda, apelinin sadece sığır ve sıçan süt örneklerinde değil, insan sütündede bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir.

Apelin mRNA'sının Hs 578T insan meme kanseri hücre kültüründe yüksek seviyelerde eksprese edilmiştir. Ayrıca malin duktal ve lobüler tümör hücrelerinde de apelin mRNA ekspresyonunun devam ettiği gösterilmiştir (Wang ve ark. 2006). Tüm bu bulgular meme kanseri gelişiminde apelinin önemli etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

2.4.6. Solunum sistemi üzerindeki etkileri

Apelinin solunum sistemi üzerinde önemli bir role sahip olabileceği düşüncesi, sıçan akciğerlerinde yüksek miktarda apelin ve APJ mRNA ekspresyonunun tespit edilmesiyle ortaya çıkmıştır (Hosoyo ve ark. 2000; Kawamata ve ark. 2001).

Apelin-13'ün nükleus traktussolitaryusa mikroenjeksiyonunun apneyle sonuçlandığı gösterilmiştir (Seyedabadi ve ark. 2002). Kronik hipoksik pulmaner hipertansiyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda, akciğer dokusundaki apelin konsantrasyonunun azaldığı ancak pulmaner doku kitlesinin artması sonucu toplam pulmaner apelin içeriğinin aynı kaldığı tespit edilmiştir. pulmaner apelin düzeyinin, hipoksiyle değişmediği ve plazma apelin seviyesiyle aralarında bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir (Andersen ve ark. 2009).

2.5. Gebelik ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, erişkin bireylerin %20-30'unu etkileyen yaygın bir sağlık problemidir. Hipertansiyon şiddetiyle paralel olarak hipertansif hastalar miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, ilerleyici renal hasar, hipertansif ensefalopati ve hemoraji gibi serebrovasküler olaylar yönünden risk altındadır. Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde yukarıda sayılanlara ilaveten gelişen uteroplesantal yetmezlik nedeniyle fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasentanın doğumdan önce rahimden ayrılması gibi komplikasyonların bir sonucu olarak fetüste risk altındadır. Bu nedenle hipertansiyon, hamile kadınlarda artmış maternal-fetalmorbidite ve mortalite riskinden dolayı özel bir öneme sahiptir. Normal gebelikte gebeliğin ilk evrelerinden itibaren kan basıncı düşmeye başlar. 16-20. haftaya kadar diastolik kan basıncı ortalama 10-15 mmHg seviyesinde ölçülür. Hamileliğin ikinci yarısında kan basıncı artmaya başlar ve hamilelik öncesi değerlere yükselir. Volüm artışına rağmen kan basıncındaki düşmenin nedeni vazodilatasyon nedeniyle oluşan periferik resistanstaki azalmadır. Vazodilatasyonu gerçekleştiren progesteronun damar düz kasına yaptığı gevşetici etkidir. Hamilelikte kan basıncının düşmesine neden olan birkaç faktör daha vardır. Bunlar ; vazodilatasyon etkiye sahip PgE ve Pgl2 seviyelerindeki artış ve reninanjyotensin gibi vazopresörlerin etkisine karşı oluşan dirençtir. Hamilelikte hipertansiyon tanısı kan basıncında meydana gelen değişiklikler nedeni ile bazı hatalara yol açabilir. Bu nedenle 2. trimesterde 75 mmHg, 3. Trimesterde 85 mmHg diastolik kan basıncı dikkatli olmayı gerektiren durumlardır. Gebelerde en az iki yada daha fazla kan basıncının ölçüm ortalaması diastolik 90 mmHg, sistolik 140 mmHg yada üzeri ise hipertansiyon tanısı konulmalıdır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %7-9'unu etkileyen hipertansiyon gebelikte 4 şekilde görülür. Bunlar ;

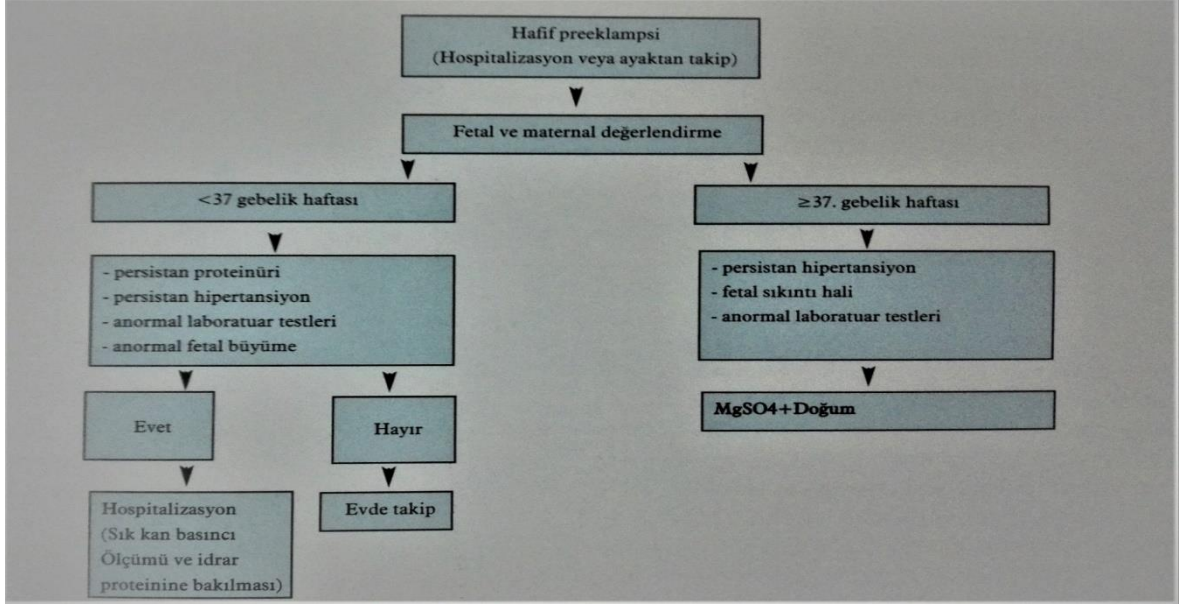
1. Preeklampsi-Eklampsi
2. Kronik Hipertansiyon
3. Kronik Hipertansiyona süper impoze preeklampsi
4. Gestasyonel Hipertansiyon

Bu 4 klinik tablodan konumuzla ilgili olarak inceleyeceğimiz birinci sıradaki Preeklampsi-Eklampsi vakalarıdır.

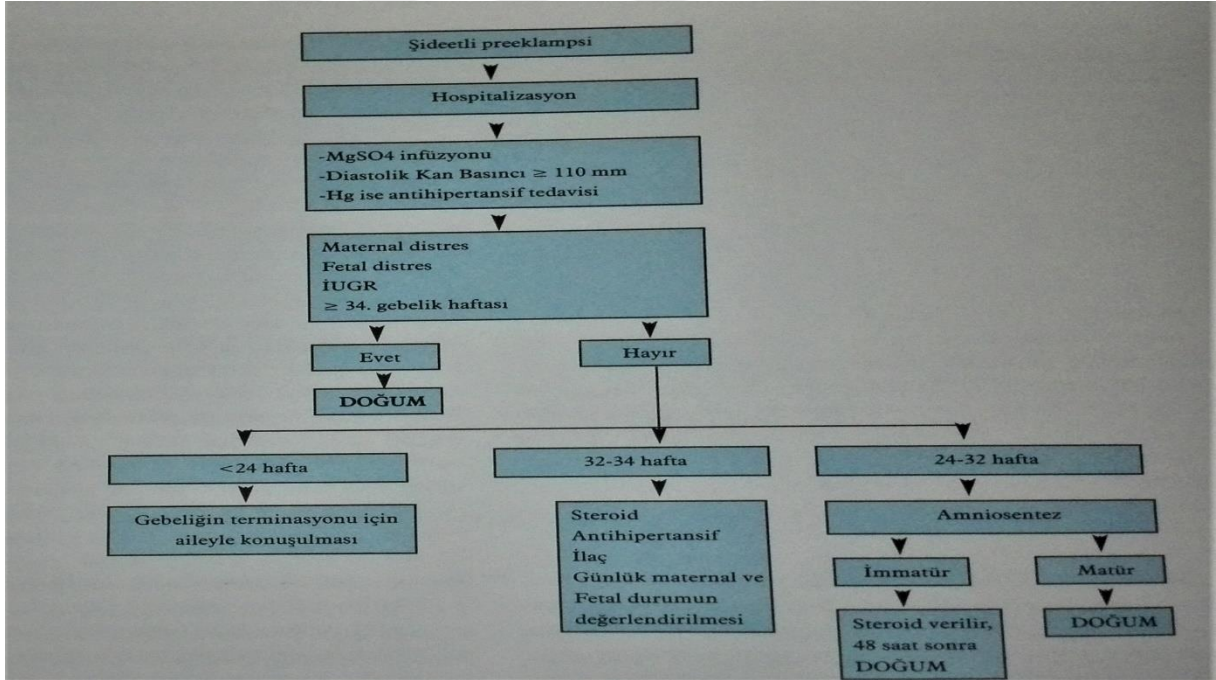
2.5.1. Preeklampsi

Bütün hamileliklerin %2-3'ünde görülür. (Nulliparaların %5-7'si) ve bu kadınların %2'sinde eklampsi gelişir. Bir başka ifade ile her yıl dünyada yaklaşık 4 milyondan fazla hamile kadında preeklampsi gelişecek ve bunların 100 000 tanesine konvülsiyon eklenecektir. Preeklampsi, obstetri alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal-fetalmortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Preeklampsinin ortaya çıkış dönemine göre 34 haftanın altında görülen preeklampsiler erken başlangıçlı, 34 haftanın üstündekiler geç başlangıçlı preeklampsi olarak tanımlanmaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsi çoğunlukla intrauterin gelişme geriliği ve plasental incelemelerde iskemik lezyonların varlığı ile karakterizedir. Erken başlangıçlı preeklampside 20.haftada saptanan anormal doppler bulguları daha ön plandadır. Kardiyak output azalmıştır, sistemik vasküler resistans artmıştır ve gebeliğin ileri haftalarında intra uterin gelişme geriliği ve komplike hipertansiyon oluşumu izlenir. Bu iki durum geç başlangıçlı preeklampsilerde genellikle bulunmamaktadır. Ayrıca geç başlangıçlı preeklampsilerde 20.hafta doppleri normal olup, kardiyak output yüksektir ve sistemik vaskülerresistans düşük yada normal sınırlardadır. Bu durum erken ve geç başlangıçlı preeklampsilerin patofizyolojisinin farklı olduğunu gösterir. Preeklampsinin genel tanısı 20.gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Son yıllarda ödem tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır. Renal hastalık, kronik hipertansiyon ve trofoblastik hastalık gibi durumlarda preeklampsi daha erken ortaya çıkabilir. Preeklampsi tanısı için hipertansiyon ve proteinüri mutlaka bulunmalıdır.

Preeklamptik olgularda görülen yüksek maternal-fetalmortalite ve tedavinin mümkün olmayışı araştırmacıları bu hastalığın önlenmesi için araştırma yapmaya yönlendirmiştir. Etiyolojiye yönelik kısıtlı bilgilere rağmen bu konuda pek çok farmakolojik araştırma yapılmıştır. Bunlardan en yaygın olanı proflaktik düşük doz aspirin verilmesidir.



Şekil 6 : Hafif preeklampşik hastalarda takip ve tedavi algoritması. (Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi / Editörler: M. Nedim ÇİÇEK, Cemalettin AKYÜREK, Çetin ÇELİK, Ali Haberal 2012; 3. Baskı 1. Cilt.)



Şekil 7 : Şiddetli preeklampşik hastalarda takip ve tedavi algoritması. (Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi / Editörler: M. Nedim ÇİÇEK, Cemalettin AKYÜREK, Çetin ÇELİK, Ali Haberal 2012; 3. Baskı 1. Cilt.)

2.5.2. Eklampsi

Preeklampsi tablosuna konvülsiyonların eklenmesi durumuna eklampsi denir. Eklampsi insidansı tahminen 1/1000 ile 3/1000 arasında değişir. Preeklampside eklampsiye geçişi sağlayan konvülsiyonların nedeni halen bilinmemektedir. Ancak konvülsiyonlara neden olan patofizyolojik olay serebral vazospazmdır. Eklampsi tüm dünyada maternal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup hayatı tehdit eden bir durumdur. Konvülsiyonların yaklaşık %50 kadarı antepartum dönemde meydana gelir. İntrapartum ve postpartum ise yaklaşık %25 oranlarında görülür. Postpartum dönemde görülenler geç ve erken olmak üzere ikiye ayrılır. Eklampsi özellikle doğumdan sonra ilk 48 saat içinde ortaya çıkabilir. 48 saatten sonra görülenler geç eklampsi olarak adlandırılır. Oldukça nadir görülmekle birlikte postpartum 3-4 hafta sonrada görülebilir. Preeklampsi hastalarında eklampsinin profilaksisi çok önemli bir yer oluşturur ve preeklampsi hastasının takibinde başarı, bu hastaları konvülsiyonlardan korumaktır. Zira konvülsiyon oluşması durumunda maternal ve fetal mortalite oldukça yüksektir. Konvülsiyon geçirecek hastaların tespiti günümüzde maalesef yapılamamaktadır. Çünkü preeklampside görülen klinik bulguların düzeyi ile konvülsiyon geçirme riski korele değildir. Konvülsiyon geçiren hastaların yaklaşık %20'si normotansif, %20'si nonproteinürik, %30'u ise ödemlidir. Benzer olarak eklampsi öncesi gelişen prodromal semptomların varlığı ile de konvülsiyon geçirme riski arasında bir korelasyon yoktur. Prodromal belirtilerin başında baş ağrısı (%83) ve görme bozukluğu (%44) gelir. Ancak prodromal belirtiler hastaların sadece yarısında görülür. Eklampsi konvülsiyonları, jeneralize tonik klonik şekilde olup maksimum 60-90 saniye içinde kendini sınırlayıcı tiptedir. Hastalar konvülsiyonu hatırlamaz ve konvülsiyondan sonra postiktal durum gelişir. Çoğunda dil ve dudakta ısırılmalara bağlı lezyonlar, istemsiz idrar kaçırma görülebilir. Postiktal ajitasyon eklampsi hastalarının çoğunda görülür. Preeklampsi hastalarının hastanede buldukları sürede yaygın olarak kullanılan MgSO₄ tedavisinden dolayı bu hastaların hastane koşullarında konvülsiyon geçirmesi nadir bir durumdur. Bu nedenle konvülsiyonların çoğu hastalar hastaneye ulaşmadan önce oluşmaktadır. Preeklampsi bulguları net olmasa bile bir gebede konvülsiyon yada postiktal durumu düşündüren her türlü bulgu ve hikaye aksi ispat edilinceye kadar eklampsi bulgu kabul edilmeli ve hasta bu çerçevede değerlendirilmelidir. Atipik tablolarda daha sonra ayırıcı tanıya gidilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine başvuran preeklampatik gebe ve sağlıklı gebelerden oluşan gruplar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmadaki gruplar 20-35 yaş aralığında, 30 hafta üstü gerçek preeklampatik 30 gebe hasta ve 30 hafta üstü sağlıklı 30 gebe olmak üzere 60 gebeden oluşturuldu.

Çalışmamızda gruplardan rutin kontrol için gönderilen EDTA lıhemogram kanları laboratuvarından alınarak plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazma ependorf tüplere alınarak -80 °C de saklandı. Toplanan plazma örneklerinden Apelin 13 proteininin ELİSA yöntemiyle ölçümü yapıldı.

3.1.2. Human apelin 13 ELİSA kit kesinliği

$$CV(\%) = SD/mean \times 100$$

Intra-Assay: CV<8%

Inter-Assay: CV<10%

3.1.3. Human apelin 13 ELİSA kit içeriği

- Standart Solution (240ng/L)
- Pre-coated ELİSA Plate
- Standart Dilüent
- Streptavidin-HRP
- Stop Solution
- Substrate Solution A
- SubstrateSolution B
- WashBufferConcentrate (25x)

- Biotinylatedhuman AP13 Antibody
- User İstruction
- PlateSealer
- Zipperbag

3.1.4. Kullanılan cihazlar ve laboratuvar araçları

- Santrifüj
- Ependorf Tüpler
- Mikropipet seti ve Mikropipet Uçları
- Etüv
- BioTec(ELX50) MicroplateStrip Yıkayıcı
- BIO-RAD Microplate Reader

3.2. Yöntem

3.2.1. Plazma eldesi

Venöz kan EDTA lı tüplere alındıktan sonra 5-10 kez yavaşça alt üst edildi.

Tam kan 3000 RPM de 15 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı.

Plazma kısmı dikkatlice pipetle alınarak ependorf tüplere aktarıldı.

Ayrılmış olan plazma örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C de saklandı.

3.2.2. Apelin 13 ölçümü

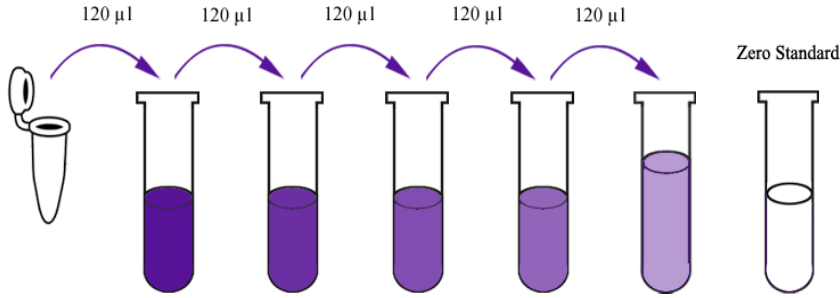
Apelin 13 ölçümü Bioassay Teknoloji Laboratuvarı tarafından üretilen ticari kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile yapıldı. Testin prensibi, insan Apelin 13 proteinine bağlanan iki anti-Apelin 13 poliklonal antikoru kullanarak çalışan sandviç ELİSA yöntemidir.

3.2.2.1. Hazırlık

Örnekler çözdürülüp oda ısısına gelmesi beklendi.

Wash Buffer : Son hacim 500 ml olacak şekilde hazırlandı. (480 ml dH₂O + 20 ml Wash Buffer konsantresi).

Standartlar için 6 adet 1,5 ml lik ependorf tüplere 120 µl Reference Standart&Sample Dilüent eklendi ve aşağıdaki adım takip edildi.



3.2.2.2. Çalışma protokolü

50µl A1 ve B1 kör olmak üzere her bir standarttan C1 stünundan ikişer kuyucuk olmak üzere F2 stünuna kadar eklendi.

Standart kuyucuklarına 50 µl standart örnek kuyucuklarına 40 µl hasta serumlarından eklendi. Sadece örnek kuyucuklarına 10 µl apelin 13 antibody eklendi. Standart kuyucuklarına antibody eklenmedi, çünkü standart solüsyonu biotinantibodyi çermekteydi.

Ardından hem örnek hem standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi kör kuyucuklarına eklenmedi. Plate karıştırılıp üzeri platesealer ile kapatıldı 37°Clik etüvde 60 dk. inkübe edildi.

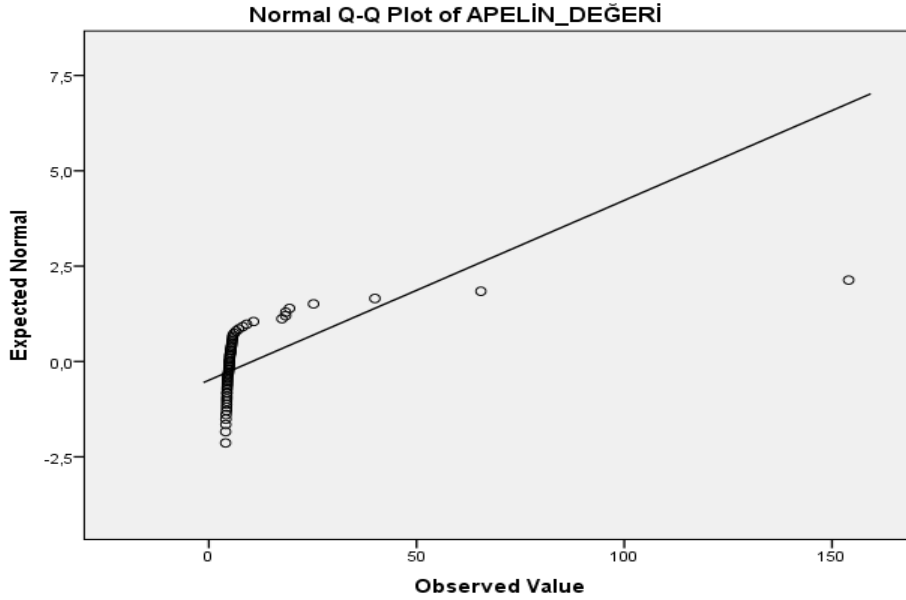
Platedeki sıvı ortamdan uzaklaştırılıp hazırlanan wash bufferdan her bir kuyucuğa 350 µl de BioTec(ELX50) microplate yıkayıcı cihaz ile 5 kez yıkama yapıldı. Her bir kuyucuğa 50 µl substrat solüsyon A ve 50 µl substrat solüsyon B eklenip platesealer ile kapatıldıktan sonra 37°Clik etüvde 10 dk. İnkübe edildi.

Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyon eklendi ve BİO-RAD microplate reader cihazı ile açık okuma yapıldı. Çıkan değerler karşılaştırıldı.

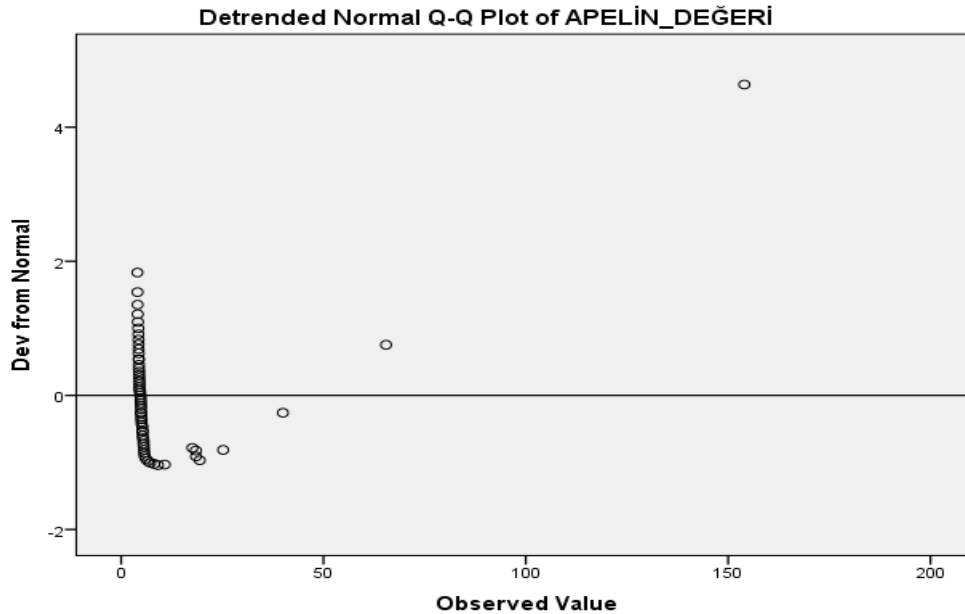


4. BULGULAR

Çalışmaya katılan preeklampitik gebe ve sağlıklı gebelerden alınan tam kanlardan elde edilen plazmalarda apelin 13 proteini ELISA yöntemiyle çalışıldı. Çıkan obsorbans değerleri ölçüldü. Grafikler aşağıdaki gibi oluştu.



Şekil 8 . Sağlık gebe Apelin13 absorbans değerleri



Şekil 9. Preeklampitik gebe Apelin13 absorbans değerleri grafiği.

	Preeklampitik Gebe Hasta Apelin13 değerleri ng/L	Sağlıklı Gebe Apelin 13 değerleri ng/L
1	1,374	0,195
2	0,248	0,302
3	1,186	2,063
4	0,071	0,188
5	0,094	0,28
6	0,13	0,106
7	0,56	0,06
8	2,68	0,469
9	0,296	0,194
10	0,246	0,64
11	0,108	0,317
12	0,246	1,151
13	0,113	0,089
14	0,137	1,115
15	0,204	0,112
16	0,126	0,18
17	0,215	0,162
18	0,182	0,35
19	0,403	0,167
20	0,122	0,131
21	1,15	0,1
22	0,136	0,05
23	0,211	0,054
24	0,195	0,138
25	0,265	0,22
26	1,707	0,245
27	0,108	0,29
28	0,279	0,102
29	0,76	0,097
30	0,192	0,064

Tablo 1. Gruplardaki hastalarda ölçülen Apelin13 değerleri.

4.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel olarak çıkan apelin 13 sonuçlarında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İstatistiki analiz SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma grupları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile test edildi. Veriler ortalama değerleri \pm standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Testlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

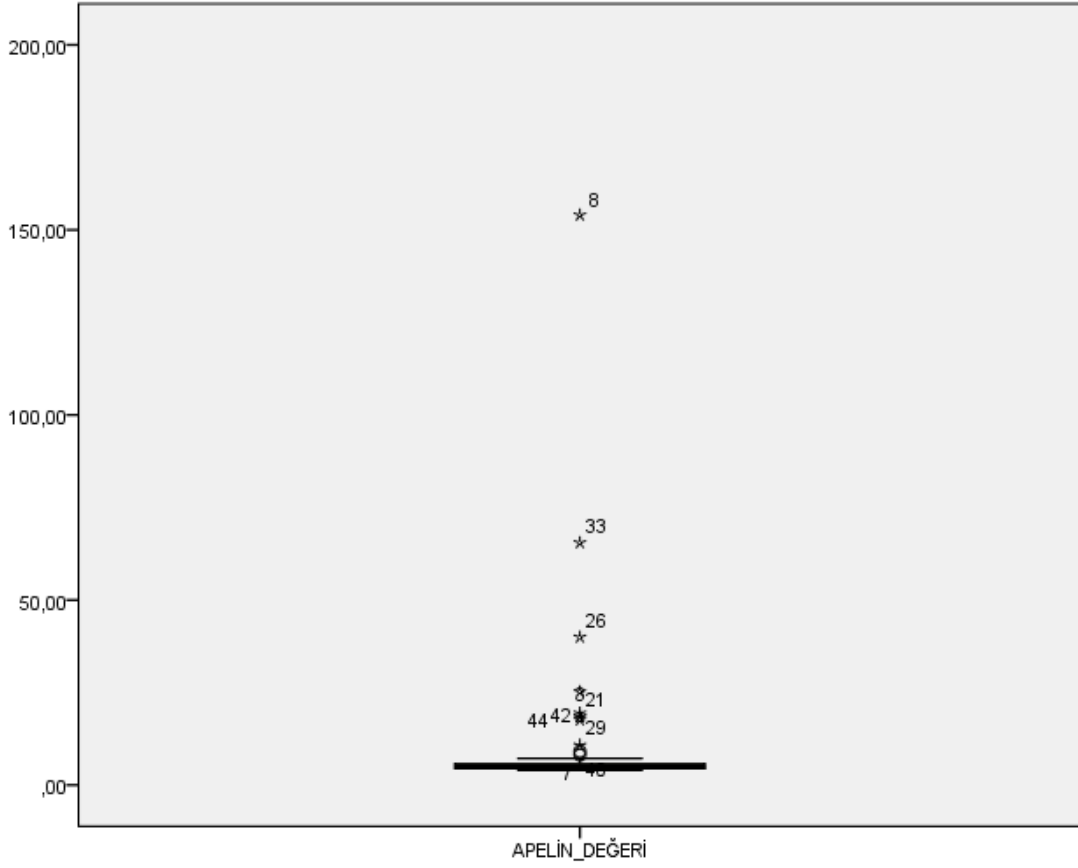
	Ranks			
	GRUP	N	MeanRank	Sum of Ranks
APELİN_DEĞERİ	HASTA	30	33,38	1001,50
	KONTROL	30	27,62	828,50
	Total	60		

Tablo 2. Apelin-13 Ranks değerleri

Test Statistics ^a	
	APELİN_DEĞE Rİ
Mann-Whitney U	363,500
Wilcoxon W	828,500
Z	-1,279
Asymp. Sig. (2-tailed)	,201

a. GroupingVariable: GRUP

Tablo 3. Apelin-13 grup Z değerleri



Şekil 10. Apelin 13 istatistiksel değerler

Parametreler	Sağlıklı Gebe Kontrol (n= 30)	Erken Başlangıçlı Pre-eklampatik Gebe (n= 30)	p değerleri
	mean±SD / CI	mean±SD / CI	
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*

Tablo 4. Sağlıklı ve Pre-eklampatik gebelerde demografik parametreler ve Apelin-13 değerleri.

5.TARTIŞMA

Çalışmalar Apelin proteininin pek çok olayda etkisi olduğunu göstermiştir. Reseptörü olan G protein kenetli olan APJ nin bir çok dokudan izole edilmesi bir çok biyokimyasal olayda rolü olduğunu kanıtlamıştır. Yapılan bir çalışmada apelin-APJ sinyal yolağında genetik hata oluşumu Çinli hipertansiyonlu hastalarda kronik arter hastalığı için risk olduğunu göstermiştir(Jin ve ark. 2012).

Japp ve ark.(2010) tarafından yapılan çalışmada ise kronik kalp yetersizliği olan hastalarda, apelin uygulaması damarların genişlemesine sebep olarak kalp kasılımını arttırdığını göstermişlerdir.

Başka bir çalışmada da apelinin, kalp yetmezliği esnasında kardiyak yükü azaltırken, kalbin genişleme derecesi ve kasılım rezervini artırdığı, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde apelinin rahatlatıcı özelliğini gösterilmiştir (Lee ve ark. 2006).

Tobin ve ark. (2008) tarafından hipotalamusun SON içine mikrodiyaliz yöntemiyle apelin-13 uygulamasının ADH nöronlarının elektrofizyolojik aktivasyonunu etkilediği ve somatodendritik ADH salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da apelinin vazopressin (ADH) salınımının düzenlenmesinde inhibe edici bir rol oynadığını düşündürür.Ancak yapılan başka çalışmalarda apelin-13 uygulanması, sıçanlarda doza bağımlı artan su alımına sebep olmuş veya su alımına hiç etkisi olmamıştır. Bu çalışmalar apelinin vazopressin salınımını ve içme davranışını düzenlemedeki rolüne ilişkin literatürün tartışmalı olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çalışma, farelerde apelinin intravenöz enjeksiyonunun, iskelet kasında glukoz kullanımını arttırarak kan şekerini güçlü bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir. Apelinin bu yönü, insülin rezistansının takibinde ümit verici bir protein olabilme özelliğini göstermiştir (Dray ve ark. 2008).

Malamitsi ve ark. (2007) yaptığı çalışmada fetüs ve plasentada apelin konsantrasyonunun fazla olduğu gösterilmiştir. Hehir ve Morrison (2012) yaptığı çalışmada ise apelinin insan uther miyometriumunda oksitosin ile indüklenen kontraksiyonlar üzerinde inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir.

Ayrıca Taheri ve ark. (2002) tarafından yapılan bir çalışma apelinin plazma LH ve FSH seviyelerini azalttığını göstermiştir.

Apelin-APJ sinyal etkisini göstermek için yapılan çalışmada ise apelin ve APJ reseptörü olmayan fareler geliştirildi. Apelin eksikliği olan fareler normal gelişim gösterirken APJ eksik olan fareler beklenen oranda üreyememiş ve birçoğu kardiyovasküler gelişimsel kusurlar göstermiştir (Charo ve ark. 2009).

Apelin APJ birleşmesi deneysel olarak inhibe edildiğinde kurbağa embriyolarında bazı bölümler arası damarların ortadan kalkmasına veya bozulmasına sebep olmuştur (Cox ve ark. 2006).

Apelin reseptörünün farklı apelin formları tarafından uyarılması ile çeşitli sinyal yolları kullanılarak apelin ve reseptörünün beyin ve kardiyovasküler sistemde dağılımlarına bakılmış ve vazopressin ve apelin molekülünün böbrek ve merkezi sinir sisteminde rolü olduğu gösterilmiştir (Galanth ve ark. 2012).

Polikistik over sendromlu bayan hastalarda ve sağlıklı bayanlarda yapılan çalışmada ise apelin düzeylerinin anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir (Goren ve ark. 2011).

Sıçan ve farelerde apelin cDNA izole edilerek apelin mRNA larının doku dağılımları analiz edilmiştir. Her ne kadar apelin mRNA'sı çeşitli dokularda yaygın olarak saptanmışsa da en yüksek apelin mRNA'sı hamile sıçanların meme bezinde tespit edilmiştir. Meme bezlerindeki aktif apelin ve apelin mRNA'sı hamilelik ve emzirme döneminde büyük ölçüde artış göstermiş doğumda maksimum düzeye ulaşmıştır. Bu sonuçta yenidoğanlarda bağışıklık tepkilerini değiştirebileceği hipotezinin önünü açmıştır (Habata ve ark. 1999).

Yapılan başka bir çalışma ise apelinin uterus kontraktilesi üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Apelin insan miyometriyumunda spontan ve oksitosin kaynaklı kasılmaları inhibe edici bir etki yapmıştır (Hehir ve ark. 2012).

Kalp yetmezliği olan gönüllü hastalarda yapılan çalışmada ise apelin koroner kan akışını artırarak kalp indeksi ve ortalama arter basıncını yükseltmiştir (Japp ve ark. 2010).

Kourtis ve ark. (2011)'nin yaptığı çalışmada serum lipid ve insülin seviyeleri anlamlı derecede yüksek iken serum apelin ve glukoz düzeyleri gebelik grubunda kontrol grubuna göre düşüktü. Apelinin gebelik grubunda LDL ve HDL kolesterol ile düşük korelasyon gösterdiği görüldü.

Sirozlu sıçanlarda yapılan çalışmada ise apelin düzeyinin hasta olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterildi. Apelin mRNA'sı sadece karaciğer dokusunda dört kat artmıştı. APJ antagonisti ile tedavi edilen sirozlu sıçanlarda hepatik fibröz ve damar yoğunluğu azalmış, kardiyovasküler performans ve böbrek fonksiyonu iyileşmiştir (Principe ve ark. 2008).

Kardiyomiyosit sayısı belirgin eksik olan mutant zebra balıklarında yapılan çalışmada apelin molekülünün hiç olmadığı belirlenmiştir. Bu da Apelinin miyokardiyal spesifikasyonda rol oynadığını göstermiştir (Scott ve ark. 2007).





6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak Apelin proteininin üreme sistemi üzerinde etkilerinin varlığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda bu sonuçlar ışığında şekillenmiştir. Ancak preeklampitik gebelerde bulunan apelin 13 proteini ile sağlıklı gebelerde bulunan apelin 13 proteini arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Başka bir hedef kitlede yada apelinin farklı formlarının kullanılarak yapılacak olan çalışmaların tedavi yaklaşımlarına farklı bir bakış açısı sağlayacağı kanaatindeyiz.





7. KAYNAKLAR

- Akcılar R, Turgut S, Caner V, Akcılar A, Ayada C, Elmas L, Ozcan TO. Apelin Effects on Blood Pressure and RAS in DOCA-Salt-Induced Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens* 2013; 1–8.
- Andersen CU, Markvardsen LH, Hilberg O, Simonsen U. Pulmonary apelin levels and effects in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2009; 103(11): 1663-71
- Ashley EA, Powers J, Chen M, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005; 65 (1): 73–82.
- Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Medical Science Monitor* 2006; 12(6): Ra112-Ra119.
- Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, Woo YJ. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 14; 110 (11 Suppl 1): III187-
- Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpenne C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1764-177. 93.
- Braileoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neuroscience Letters* 2002; 327(3): 193-197.
- Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, Choe H, Fukusumi S, Kitada C, Nishizawa N, Hosoya M, Nishimura O, Messele T, Pollakis G, Goudsmit J, Fujino M, Sodroski J. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *Journal of Virology* 2000; 74(24): 11972-11976.
- Charo DN, Ho M, Fajardo G, et al. Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin– APJ. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H1904–13.
- Cheng B, Chen J, Bai B, Xin Q. Neuroprotection of apelin and its signaling pathway. *Peptides* 2012; 37: 171-3.
- Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 470 (3): 171-5.
- Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in Mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest* 2008; 118: 3343–54.
- Cohen RA, Vanhoutte PM. Endotheliumdependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation* 1995; 1; 92 (11): 3337-49.
- Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol* 2006; 296 (1): 177–89.
- Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 2006; 553 (1–3): 222–8.
- De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10464–9.
- Devic E, Rizzoti K, Bodin S, Knibiehler B, Audigier Y. Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of *Xenopus* X-msr and human APJ. *Mech Dev* 1999; 84 (1-2): 199–203.

- Dray, C., Knauf, C., Daviaud, D., Waget, A., Boucher, J., Buléon, M. (2008). "Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice", *Cell Metab*, 8: 437-445.
- Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt A, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 308(3): 480-485.
- Galanth C, Hus-Citharel A, Li B, Llorens-Cortes C. Apelin in the control of body fluid homeostasis and cardiovascular functions. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 789–98.
- Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(5): 705-13.
- Goren K, Sagsoz N, Noyan V, Yucel A, Caglayan O, Bostanci MS. Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2011.
- Gurzu B, Petrescu BC, Costuleanu M, Petrescu G. Interactions between apelin and angiotensin II on rat portal vein. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7 (4): 212–6.
- Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, Kitada C, Nishizawa N, Murosaki S, Kurokawa T, Onda H, Tatemoto K, Fujino M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1999; 1452(1): 25-35.
- Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, Fukamizu A, Kitamura H, Umemura S. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; 26(6): 1267-1272.
- Hehir MP, Morrison JJ. The adipokine apelin and human uterine contractility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 206(4).
- Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275(28): 21061-7.
- Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279:26274–9.
- Japp AG, Cruden NL, Barnes G, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1818–27.
- Jin W, Su X, Xu M, et al. Interactive association of five candidate polymorphisms in apelin/APJ pathway with coronary artery disease among Chinese hypertensive patients. *PLoS One* 2012; 7: e51123.
- Kagiyama S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin Y, Fujii K, Iida M. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regul Pept* 2005; 125 (1–3): 55–9.
- Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi / Editörler: M. Nedim ÇİÇEK, Cemalettin AKYÜREK, Çetin ÇELİK, Ali Haberal 2012; 3. Baskı 1. Cilt.
- Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzouoglou A, et al. Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1278–86.
- Kasai A, Shintani N, Oda M, Kakuda M, Hashimoto H, Matsuda T, Hinuma S, Baba A. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 10; 325 (2): 395-400.

- Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-(Pyr¹) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132 (6): 1255-60.
- Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1538(2-3): 162-71.
- Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial cells. *Regul Pept* 2004, 15; 118 (3): 119-25.
- Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005;126 (3): 233-40.
- Kourtis A, Gkiomisi A, Mouzaki M, Makedou K, Anastasilakis AD, Toulis KA, Gerou S, Gavana E, Agorastos T. Apelin levels in normal pregnancy. *Clinical Endocrinology* 2011; 75(3): 367- 371.
- Kuba K, Zhang L, Imai Y, Arab S, Chen M, Maekawa Y, Leschnik M, Leibbrandt A, Markovic M, Makovic M, Schwaighofer J, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res* 2007; 17; 101 (4): e32-42.
- Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: The role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 2008; 90(5): 374-380.
- Lee, D.K., George, S.R., O'Dowd, B.F. (2006). "Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity", *Trends Pharmacol Sci*, 27: 190-194.
- Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, O'Dowd BF. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146 (1): 231–6.
- Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012; 33(1): 132-138.
- Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr¹] apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009; 54: 598–604.
- Malamitsi-Puchner A, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Briana DD. Circulating apelin concentrations in mother/infant pairs at term. *Acta Paediatrica* 2007; 96(12): 1751- 1754.
- Najafipour H, Soltani Hekmat A, Nekooian AA, Esmaili-Mahani S. Apelin receptor expression in ischemic and non-ischemic kidneys and cardiovascular responses to apelin in chronic two- kidney-one-clip hypertension in rats. *Regul Pept* 2012; 178: 43–50.
- O'Dowd B, Heiber M, Chan A, Heng H, Tsui L, Kennedy J. A. Human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136 (1-2):355-60.
- Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, et al. Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 333–6.
- Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews* 2010; 62(3): 331-342.

- Principe A, Melgar-Lesmes P, Fernández-Varo G, Del Arbol LR, Ros J, Morales-Ruiz M, Bernardi M, Arroyo V, Jiménez W. The hepatic apelin system: A new therapeutic target for liver disease. *Hepatology* 2008; 48 (4): 1193-120.
- Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens* 11;29:971–9.
- Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 11; 368 (3): 815-9.
- Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience* 2002; 113(3): 653-662.
- Rittig K, Hildebrandt U, Thamer C, et al. Apelin serum levels are not associated with early atherosclerosis or fat distribution in young subjects with increased risk for type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 358–61.
- Scott IC, Masri B, D'Amico LA, Jin SW, Jungblut B, Wehman AM, Baier H, Audigier Y, Stainier DY. The G protein-coupled receptor AGTRL1b regulates early development of myocardial progenitors. *Dev Cell* 2007; 12 (3): 403-13.
- Seyedabadi M, Goodchild AK, Pilowsky PM. Site-specific effects of apelin-13 in the rat medulla oblongata on arterial pressure and respiration. *Auton Neurosci* 2002; 101 (1–2): 32-8.
- Shimizu T, Kosaka N, Murayama C, Tetsuka M, Miyamoto A. Apelin and APJ receptor expression in granulosa and theca cells during different stages of follicular development in the bovine ovary: Involvement of apoptosis and hormonal regulation. *Animal Reproduction Science* 2009; 116(1-2): 28-37.
- Szokodi I, Tavi P, Foldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91 (5): 434–40.
- Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 29 (5): 1208-12.
- Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251 (2): 471-6.
- Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 15; 99 (2-3): 87-92.
- Tempel D, Boer M, Van Deel ED, et al. Apelin enhances cardiac neovascularization after myocardial infarction by recruiting aplnr+ circulating cells. *Circ Res* 2012; 111: 585–98.
- Tobin VA, Bull PM, Arunachalam S, O'Carroll AM, Ueta Y, Ludwig M. The Effects of Apelin on the Electrical Activity of Hypothalamic Magnocellular Vasopressin and Oxytocin Neurons and Somatodendritic Peptide Release. *Endocrinology* 2008; 149(12): 6136-6145.
- Tycinska AM, Lisowska A, Musial WJ, Sobkowicz B. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 406–10.
- Zhong JC, Huang DY, Liu GF, et al. Effects of all-trans retinoic acid on orphan receptor APJ signaling in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2005; 65 (3): 743–50.

- Zhong JC, Huang DY, Liu GF, Jin HY, Yang YM, Li YF, Song XH, Du K. Effects of all-trans retinoic acid on orphan receptor APJ signaling in spontaneously hypertensive rats . *Cardiovascular Research* 2005; 65(3): 743-750
- Zhong JC, Yu XY, Huang Y, Yung LM, Lau CW, Lin SG. Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice. *Cardiovasc Res* 2007; 74 (3): 388-95.
- Wang G, Qi X, Wei W, Englander EW, Greeley GH, Jr. Characterization of the 5'-regulatory regions of the rat and human apelin genes and regulation of breast apelin by USF. *FASEB J* 2006; 20(14): 2639- 41.
- Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, O'Carroll A-M, Mochizuki T, Wang H-Q, Hellmich MR, Englander EW, Greeley GH. Apelin, a New Enteric Peptide: Localization in the Gastrointestinal Tract, Ontogeny, and Stimulation of Gastric Cell Proliferation and of Cholecystokinin Secretion. *Endocrinology* 2004; 145(3): 1342-1348.
- Wang GY, Anini Y, Wei W, Qi X, O'Carroll AM, Mochizuki T, Wang HQ, Hellmich MR, Englander EW, Greeley GH. Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004; 145(3): 1342-1348.
- Wang Z, Greeley GH, Jr., Qiu S. Immunohistochemical localization of apelin in human normal breast and breast carcinoma. *J Mol Histol* 2008; 39(1): 121-4.
- Wozniak S, Gee L, Wachtel M, Frezza E. AdiposeTissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54(9): 1847-1856.
- Xiao-Hua Yu, Zhi-Bin Tang, Li-Jing Liu, Hong Qian, Shi-Lin Tang, Da-Wei Zhang, Guo-Ping Tian, Chao-Ke Tang. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta* 2014; 428:1-8.



8. EKLER

EK.1. Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:77	Toplantı Tarihi: 16 Kasım 2018
--------------------	--------------------------------

Karar Sayısı:2018/1573: Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet AKÖZ' ün "Plazma Apelin düzeyi ve Pre-eklampsi Vakaları Arasındaki Bağlantının Araştırılması" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 09.11.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Fatih ZEYTİN' in yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet AKÖZ' ün sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Mehmet AKÖZ
Yardımcı Araştırmacılar: Fatih ZEYTİN, Arş. Gör. Dr. Melike GEYİK BAYMAN

ASLI GİBİDİR
16.11.2018

Prof. Dr. Saim ACIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı