

Hafif ve Ağır Preeklampsi Olgularında Plazma Homosistein Düzeylerinin Araştırılması

Selahattin KUMRU, Bilgin GÜRATES, Ekrem SAPMAZ, Zeynep ÖZCAN, Süleyman AYDIN*
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, *Biyokimya Anabilim Dalı-ELAZIĞ

ÖZET

HAFIF VE AĞIR PREEKLAMPSİ OLGULARINDA PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Preeklampsinin şiddeti ile plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması.

Yöntem: Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 8 hafif preeklampsi, 9 ağır preeklampsi ve 10 sağlıklı gebeden kan örnekleri alındı. Gebelerin hematolojik, biyokimyasal ve demografik parametreleri ile yeni doğanların ağırlıkları not edildi. Plazma homosistein seviyeleri enzimle linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü, ELX800 ile okundu.

Bulgular: Çalışmaya katılan gebelerin demografik özellikleri benzerdi. Hafif ve ağır preeklampşik gebelerin plazma homosistein düzeyleri sağlıklı gebelerden daha yüksekti ($p<0.05$). İlave olarak ağır preeklampşik gebeler hafif preeklampşiklerden daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahipti ($p<0.05$). Preeklampşik gebelerin yeni doğanlarının ağırlıkları sağlıklı gebelerinkinden düşük bulundu ($p<0.05$). Aynı zamanda, plazma homosistein düzeyleri ile yeni doğan ağırlıkları arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0.48$, $p<0.05$, $n=27$).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları, plazma homosistein düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğunu ve artmış plazma homosistein düzeylerinin, fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, Sağlıklı gebelik, Homosistein, Preeklampsi şiddeti

SUMMARY

INVESTIGATION OF PLASMA HOMOCYSTEINE LEVELS IN MILD AND SEVERE PREECLAMPSIA

Objective: To investigate any relationship between severity of preeclampsia and plasma levels of homocysteine.

Methods: Blood samples were obtained from 8 mild preeclamptic, 9 severe preeclamptic and 10 healthy pregnant women admitted to Obstetric and Gynecology Department at Fırat University Medical Center. The hematological, biochemical and demographic parameters of pregnant women together with weight of the newborns were noted. Plasma homocysteine levels were measured by using enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) and read by using ELX800.

Results: The demographic characteristics of participant women were found to be similar. Plasma homocysteine levels of mild and severe preeclamptic women were higher than those seen in the healthy pregnant women ($p<0.05$). In addition, the severe preeclamptic women had a higher plasma homocysteine levels than the mild preeclampsics ($p<0.05$). It was found that the weights of the newborns of preeclamptic women were lower than those of healthy pregnant ($p<0.05$). There was a significant negative correlation between plasma homocysteine levels and weight of the newborns ($r=-0.48$, $p<0.05$, $n=27$).

Conclusion: We suggest that plasma homocysteine levels may be related to severity of preeclampsia, and that elevated levels of plasma homocysteine may have a negatory effect on fetal development.

Key words: Preeclampsia, Healthy pregnancy, Homocysteine, Severity of preeclampsia

Homosistein metionin metabolizmasında ara ürün olan ve sülfür ihtiva eden bir aminoasittir (1). Homosistein metabolizması folat, kobalamin, piridoksin ve riboflavini içeren B gru-

bu vitaminlerle yakından ilişkilidir. 1969 yılında McCully ve arkadaşları homosisteinin vasküler lezyonların gelişmesinde rol aldığını postmortem olarak tespit etmişlerdir (2). Daha sonra yapılan araştırmalarda homosistein seviyelerindeki hafif yükselmelerin bile vasküler hastalık riskini arttırdığı anlaşılmıştır (3). Homosisteinin vasküler toksisiteye neden olduğu birden fazla mekanizma önerilmektedir. Bunlar trombosit agregasyonu, artmış koagülasyon veya azalmış tromboliz,

Yazışma Adresi: Dr Selahattin KUMRU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Öğretim Üyesi, 23119 ELAZIĞ

Not: Bu çalışmanın bir kısmı, 22-25 Mayıs 2002 tarihlerinde Çek Cumhuriyeti'nin Prag şehrinde yapılan 17. Avrupa Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

endotelial disfonksiyon ve damar duvarlarındaki etkiler olarak belirtilmektedir (4). Total homosisteindeki hafif yükselmelerin bile endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Hiperhomosisteinemi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6). Preeklampitik hastalardaki plasental vasküler değişikliklerin aterosklerotik hastalardakilere benzerlik göstermesi nedeniyle (7), preeklampsi ve homosistein ilişkisi son zamanlarda üzerinde sıkça araştırma yapılan bir konu haline gelmiştir. Preeklampitik hastalarda normotansif gebelerden daha yüksek plazma homosistein düzeylerinin olduğu pek çok güncel çalışmada gösterilmiştir (8, 9,10). Homosistein ile preeklampsi şiddeti arasında ilişki olup olmadığı konusunda ise daha sınırlı sayıda veri mevcuttur. Var ve ark., preeklampitik hastalarda artmış homosistein düzeylerinin vasküler patolojinin de artışı ile birlikte olduğunu tespit etmişlerdir (11). Noto ve ark., preeklampitik gebelerde, artmış homosistein düzeylerinin daha yüksek kan basıncı için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (12). Böylece, plazma homosistein seviyesinin, preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, mevcut çalışma, hafif ve ağır preeklampsi olgularında plazma homosistein düzeylerinin farklı olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak

2001- Aralık 2001 tarihleri arasında başvuran, normotansif sağlıklı gebeler ile hafif ve ağır preeklampsi tanısı almış gebeler üzerinde gerçekleştirildi. Tüm hastalardan çalışmaya katılmak için gönüllü olduklarına dair onayları alındı. Hafif ve ağır preeklampitik gebeler çalışma, sağlıklı gebeler de kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Hafif ve ağır preeklampsi sınıflaması, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji'nin (ACOG) 2002 kriterlerine göre yapıldı (13) Hastalar kliniğe başvurduklarında rutin klinik ve obstetrik değerlendirmeler ile laboratuvar incelemelerine ilave olarak homosistein analizi için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri derhal kuru buz içerisine konularak soğutuldu ve 2500 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek plazmaları ayrıştırıldı, homosistein tayini yapılana kadar -20°C'da derin dondurucuda saklandı. Yeni doğanların ağırlıkları tartılarak not edildi. Plazma homosistein analizi enzyim linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tayin edildi, ELX800 (Biotech Inc, GMBH, Germany) cihazı ile okundu.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Tek yönlü varyans analizi ve gerektiğinde Tukey's HSD testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi testinden yararlanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 8 hafif, 9 ağır preeklampsi olgusu ile 10 sağlıklı gebe dahil edildi. Gebelerin demografik, hematolojik ve biyokimyasal paramet-

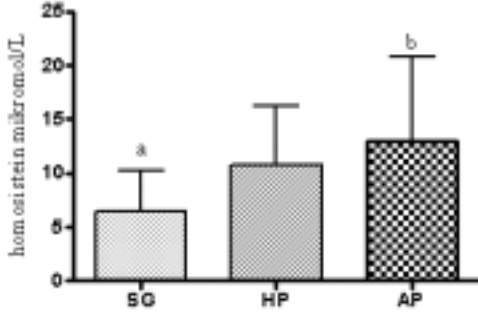
Tablo 1. Grupların demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ile yenidoğan ağırlıkları

	Sağlıklı gebe (SG) n=10	Hafif preeklampsi (HP) n=8	Ağır preeklampsi (AP) n=9
Yaş (yıl)	28.5±5.1	27.4±1.9	28.3±5.7
Gebelik yaşı hafta	37±4.2 ^a	35±5.5	35.5±3.9
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29.7±4.0	29.4±7.0	30.2±2.5
Proteinüri (mg/dl)	15.0±5.2 ^b	96.8±45.1	383.3±175.0
Hemoglobin (g/dl)	11.2±0.8 ^b	13.6±1.1	13.2±1.2
Hematokrit (%)	33.8±2.2 ^b	37.4±3.1	39.9±3.0
Beyaz küre (/mL)	10.880±2.543 ^c	12.262±3.775	16.507±4.611
Laktat dehidrogenaz (U/L)	440.1±68.1 ^c	663.3±317.3	1354.1±644.3
Yenidoğan ağırlığı (g)	3250±353 ^a	2312±681	2044±626

^a $p < 0.05$ SG ile HP ve AP karşılaştırıldığında

^b $p < 0.05$ SG ile AP karşılaştırıldığında

^c $p < 0.05$ SG ile HP ve AP; AP ile HP karşılaştırıldığında



Şekil 1. Grupların plazma homosistein konsantrasyonları
SG: Sağlıklı gebe, HP: Hafif preeklampsi, AP: Ağır preeklampsi
a: $p < 0.05$, SG ile HP ve AP karşılaştırıldığında
b: $p < 0.05$ HP ile AP karşılaştırıldığında

releri ile yeni doğanların ağırlıkları Tablo 1'de görülmektedir

Gruplar yaş, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Hem hafif hem de ağır preeklampsi gebelerin gebelik haftaları ortalaması, sağlıklı kontrollerden daha kısa idi ($p < 0.05$). Plazma homosistein düzeyleri (Şekil 1) her iki preeklampsi grubunda sağlıklı gebelerden daha yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca ağır preeklampsi grubunun ortalama plazma homosistein düzeyleri hafif preeklampsi grubundan yüksek bulundu ($p < 0.05$). Yenidoğan ağırlıkları, preeklampsi grubunda sağlıklı gebelerden daha düşük idi ($p < 0.05$). Her iki preeklampsi grubunun gebelik haftaları benzer olduğu halde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p > 0.05$), yeni doğan ağırlıkları ağır preeklampsi grubunda hafif preeklampsi grubundan yaklaşık % 12 daha düşük bulundu. Yeni doğanların ağırlıkları ile plazma homosistein düzeyleri arasında orta dereceli ve anlamlı bir negatif korelasyon tespit edildi ($r = -0.48$, $p < 0.05$, $n = 27$).

TARTIŞMA

Mevcut çalışmanın sonuçları plazma homosistein düzeylerinin hafif ve ağır preeklampsi olgularında sağlıklı gebelerden daha yüksek olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. İlave olarak eldeki çalışma ile, ağır preeklampsi gebelerin hafif preeklampsiye göre daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahip olduğu tespit edildi. Plazma homosistein düzeyi, nedeni henüz tam anlaşılamamış olmakla birlikte sağlıklı gebeliklerde azalmaktadır (14,15). Azalışın nedeni ile il-

gili yaygın kanaat, gebeliğin fizyolojik bir süreci olan hemodilüsyona, fetusun artmış metionin ihtiyacı sonucu homosisteinin remetilasyonuna ve fetus tarafından homosisteinin artmış kullanımına bağlı olabileceğidir (16,17). Preeklampsi hastalardaki plazma homosistein düzeyindeki artış, bizden önce de bazı çalışmalar ile ortaya konulmuştur (8-10). Preeklampsi gebelerde plazma homosistein düzeylerinin artmış olmasının nedeninin, preeklampside ortaya çıkan patofizyolojik bir süreç olan, plazma volümü azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (18).

Hiperhomosisteinemi ve preeklampsi arasında bir ilişki olduğu birkaç yıldır bilinmekle birlikte (19,20), bu ilişkinin ayrıntıları tam olarak anlaşılabilmiş değildir (21). Bu gün için preeklampsinin patofizyolojisinde endotelial hasarın anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (22). Welch ve ark., hiperhomosisteineminin endotelial ve vasküler hasara yol açtığını belirtmişlerdir (23). Yükselmiş homosistein düzeylerinin preeklampsi hastalarda vasküler endoteli oksidatif strese daha duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir (24). Çalışmamızda, hafif ve ağır preeklampsi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ağır preeklampsi hastaların plazma homosistein düzeylerinin hafif preeklampsi hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar preeklampsi ve homosistein ilişkisi ile ilgili öngörüler ile uyumludur (19,20) ve plazma homosistein düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Plazma homosistein düzeyleri ile yenidoğan ağırlıkları arasında korelasyon bulunmasını önemli bir bulgu olarak değerlendirmekteyiz. Bu durumun iki nedeni olabileceğini düşündük. Birinci neden, gebelik haftalarının preeklampsi gebelerde kontrollerden daha düşük olması olabilir. İkinci neden ise, hastalığın şiddeti nedeniyle, gelişme geriliğinin ortaya çıkmış olabileceği ve homosistein ile yeni doğan ağırlıkları arasında hastalığın şiddetinden dolayı bir ilişki olabileceğidir. Bizim ikinci önerimizi destekler nitelikte, Var ve ark., preeklampsi hastalarda artmış homosistein düzeylerinin, artmış vasküler patoloji ile birlikte olduğunu tespit etmişlerdir (11). Noto ve ark., artmış homosistein düzeylerinin daha yüksek kan basıncı için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (12). Sonuçta, hastalığın şiddeti ile birlikte yükselen plazma homosistein düzeylerinin, fetal gelişimi de olumsuz etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Eldeki çalışmanın sonuçları plazma homosistein düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İlave olarak, sonuçlarımız, artmış plazma homosistein düzeylerinin, fetal büyümeyi olumsuz etkileyerek intrauterin gelişme geriliğine neden olabileceğini düşündürmektedir. Plazma homosistein düzeylerinin preeklampitik ve sağlıklı gebelerde, benzer gebelik haftalarında ölçülmesinin ve fetal biyometri ile ilişki olup olmadığının araştırılmasının konunun tam olarak anlaşılabilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 228-337
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinaemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28
- Refsum H, Ueland P, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 49: 31-62
- McKinley MC. Nutritional aspects and possible pathological mechanisms of hyperhomocysteinaemia: an independent risk factor for vascular disease. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 221-337
- Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinaemia on endothelium-dependent vasodilatation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000; 101: 485-90
- Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *American Institute of Nutrition* 1996; 1285-9
- De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 164-74
- Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 1: 45-9
- Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B(12), and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001; 5: 474-80
- Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 3: 355-60
- Var A, Yildirim Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanik BS, Goktalay K, Guvenc Y. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 4: 221-4
- Noto R, Neri S, Noto Z, Cilio D, Abate G, Noto P, et al. Hyperhomocysteinemia in preeclampsia is associated to higher risk pressure profiles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; 3: 81-7
- ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 67-75
- Kang SS, Wong PVK, Zhan J, Cook HY. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid in pregnant women. *Metabolism* 1986; 35: 889-91
- Anderson A, Hultberg B, Brattsström L, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 337-9
- Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440-50
- Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 5-15
- Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism. *Obstet Gynecol* 1998; 178: 228-33
- Raijmakers M, Zusterzell P, Steegers E, Hectors M, Demacker P, Peters W. Plasma thiol status in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 188-94
- Lachmajer AM, Amgrimsson R, Bastiaons EJ, Pals G, ten Kate LP, de Vries JI, et al. Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 394-402
- Raijmakers M, Zusterzell P, Steegers E, Peters WH. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 95: 226-8
- Gonzalez-Quintero VH, Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Hortman L, Sullivan MJ, Ahn Y. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 2: 589-93
- Welch Gn, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50
- Powers R, Evans R, Majors A, Ojimba J, Necs R, Gromblcholme W, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1605-11