

Preeklampside Serum Lipit, Lipoprotein Ve Lp(a) Düzeyleri

Fahri Turan*, Nurzen Sezgin*, Elif Özerol*, Aysun Bay Karabulut*, Ayşe Kafkaslı**,
Bülbin Sunar Akbaşak***

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Malatya

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Malatya

***İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Malatya

Amaç:Yüzyıldan fazla süren yoğun araştırmalara rağmen preeklampsi ve eklampsinin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen plasental ve maternal doku arasındaki etkileşimler primer sebep olmasına karşın, normal gebelikten farkının gerçek sebepleri halen açıklanamamıştır. Hamileliğe bağlı olarak lipit metabolizmasında önemli değişimler ortaya çıktığı için, bu çalışmada preeklampside serum lipit ve Lp(a) değişimlerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Proteinüri ve yüksek kan basıncı (>140 / 90) değerlerine göre preeklampsili 35 hastayı kapsayan çalışma grubu, kontrol grubu olarak 35 normal hamile kadın ile karşılaştırıldı. Her iki grup lipit parametrelerine ilaveten anne yaşları, hamilelik süreçleri, kan basınçları ve vücut kitle indeksi (BMI) yönünden de karşılaştırıldı. Serum HDL-C, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri Olympus AU 600 cihazında enzimatik-kolorometrik yöntemle, Lp(a) seviyeleri Lp (a), apo A-I ve apo B düzeyleri Boehring nephelometer-100 analizör'de nefolometrik yöntemle çalışıldı.

Bulgular: Grupların lipoprotein profillerine göre preeklampside serum HDL-C, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri (sırasıyla 58 ± 10 ; 254 ± 47 ve 259 ± 66), normal hamile değerleriyle (46 ± 8 ; 219 ± 57 ve 198 ± 49) kıyaslandığında önemli biçimde yüksek bulundu ($p<0,05$). Lp(a) seviyeleri de kontrole oranla preeklampitik hamilelerde üç kat daha yüksekti ($p<0,0001$). Apo B düzeyleri preeklampitik gebelerde (115 ± 22 mg/dL) kontrol grubuna (97 ± 15) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p< 0,0001$) Apo A düzeyleri kontrole göre istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

Tartışma:Preeklampside bulunan anormal yüksek lipit profilleri, uterus spiral arterioller gibi predispose damarlarda patolojik lipit birikiminden sorumlu olabileceği için, bu sonuçlar önem arzedebilir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Lipit, Lipoprotein, Lp(a)

Serum Lipids, Lipoproteins, And Lp(a) Levels in Preeclampsia

Purpose:After more than a century of intensive research preeclampsia and eclampsia remain an enigmatic set of conditions. Interaction between placental and maternal tissue is probably the primary cause, but the exact nature of the divergences from normal pregnancy remain unclear. Since there are some important alterations in lipid metabolism due to pregnancy, this study was undertaken in order to evaluate the serum lipid and Lp(a) changes in preeclampsia.

Materials and methods:The study population was comprised of 35 patients with preeclampsia according to clinical findings of proteinuria and high blood pressure (>140 / 90) values compared to 35 normal pregnant women as control. Both groups were matched by maternal age, gestational period, blood pressures, and body mass index as well as lipid parameters. Serum total-C, HDL-C, ve TG levels were analysed in Olympus AU 600 otoanalyser with enzymatic-calorimetric methods, and Lp (a), apo A-I ve apo B levels were analysed by Boehring nephelometer-100 analyser with nepholometric method.

Results:The lipoprotein profiles of the groups showed that serum HDL-C, total cholesterol, and triglyceride levels were significantly elevated in preeclampsia (58 ± 10 ; 254 ± 47 and 259 ± 66 respectively) compared to normal pregnant women (46 ± 8 ; 219 ± 57 ; and 198 ± 49 respectively) ($p<0,05$). Lp(a) levels were 3 times higher in the preeclamptic pregnant compared to controls ($p<0,0001$). Apo B levels higher (115 ± 22 mg/dL) in preeclamptic patients than control (97 ± 15) and this was statistically significant.

Conclusion: These findings may be important since the abnormal elevated lipid profiles in preeclampsia could be responsible for the pathological lipid deposition in predisposed vessels such as the uterine spiral arteries.

Keywords: Preeclampsia, Lipids, Lipoproteins, Lp(a)

Preeklampsia geç hamilelik döneminde ortaya çıkan ve çoğunlukla hepatik, nörolojik, hematolojik ve renal hadiselerle birlikte görülen tansiyon yüksekliği olarak ifade edilir.¹ Önceden normotansif olan kadınlarda, gebeliğin ikinci yarısından itibaren kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerine çıkması sonucu tanı konulur.² Preeklampsia nedenleri üzerinde devam eden araştırma ve tartışmalar bu hastalığın, teoriler hastalığı olarak ta tanımlanmasına neden olmuştur.³

Preeklampsinin ana klinik bulgularından biri olan hipertansiyon başta koroner kalp hastalığı (KKH) olmak üzere önemli bir çok hastalık için de risk faktörüdür ve anne ölümlerine neden olabilen en ciddi gebelik komplikasyonları arasındadır. Sonradan ortaya çıkan hipertansiyona ilaveten genellikle yaygın ödem ve proteinüri birlikte görülür.⁴

Predispoze faktörler; hipertansiyon, diyabet, artmış insülin rezistansı, yüksek testesteron, siyah ırk ve artmış kan homosistein düzeyleridir. İlginç olan bunların, diğer endotelial hastalıklar özellikle de ateroskleroz ve diyabet mellitusun geç komplikasyonları için de risk faktörü olmasıdır. Preeklampsia, ateroskleroz ve diyabet yaygın bir dislipidemiye de paylaşır. Yüksek trigliserid, azalmış HDL ve artmış small dens LDL bu hastalıkların ortak karakteristiğidir.^{5,6}

Gebelikte serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri gebelik ayı ile paralel seyreden bir artış göstermekte; özellikle geç gebelik döneminde gebelerin çoğunda maternal hipertrigliseridemi gelişmektedir. Normal gebelikte VLDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri de artarak, dönem sonunda en yüksek değerlerine erişmektedir.⁵⁻⁷

Gebelik hipertrigliseridemisinden adipoz dokuda artmış lipoliz sonucu karaciğere trigliserit sentezi için daha fazla substrat sağlanması, diyetle alınan lipitlerden şilomikron yapımının artması ve yağ dokusundaki azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sorumlu tutulmaktadır. Gebelikteki artmış serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri ise muhtemelen hormonal değişiklikler sonucudur.⁷

Çalışmamızda preeklampsia varlığında, lipit ve lipoprotein metabolizmasının nasıl etkilendiğini, özellikle KKH için bir risk faktörü olarak kabul edilen lipoprotein (a) [Lp (a)] değişimleri ile preeklampsia arasında nasıl bir ilişkinin olduğunu araştırmayı ve ayrıca normal ve preeklampitik gebelerde Lp (a), apoprotein A-I (apo A-I), apoprotein B (apo B), HDL kolesterol (HDL-C), LDL kolesterol (LDL-C), total kolesterol (total-C) ve trigliserit (TG) değerleri arasında değişim olup olmadığını gözlemlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalında izlenen 35 preeklampitik ve aynı sayıda normal gebe olmak üzere toplam 70 kadını kapsamaktadır. Bu kişilerin çalışma öncesi üç aylık dönemleri sorgulanarak lipit metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmamış kişilerden seçilmesine özen gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmaya dahil edilen bayanlarda içki ve sigara kullanmama şartında aranmıştır.

Hamileliğin ikinci yarısından itibaren daha sıkı kontrol altına alınan anne adaylarının vücut ağırlıkları (kg) ve boy ölçümleri (cm) alındıktan sonra % Body Mass Index değerleri [% BMI = Ağırlık (kg) / Boy² (cm) x 100] tespit edildi. Her kontrolde fiziki muayeneleri yanı sıra tansiyon ölçümleri ve rutin laboratuvar analizleri de yapılarak diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve proteinüri yönünden sıkı takipleri yapıldı. Bu kişilerden hamilelik sürecini sorunsuz tamamlayanlar arasından rastgele 35 tanesi belirlenerek, bunlara ait bulgular çalışmada kontrol parametreleri olarak kullanıldı.

Preeklampitik grubun belirlenmesi: Rutin kontrolleri sırasında tansiyonu yüksek bulunan hamileler sıkı gözlem altına alınarak, bir hafta içinde üç farklı gün kan basınçları ölçüldü. Bu ölçümlerden en az ikisinde kan basınçları yüksek (sistolik >140 mm.Hg ve/veya diastolik >90 mm.Hg) ve yaygın ödem yada proteinürileri (+1 pozitif veya 300mg/ 24 saat' ten daha fazla proteinürisi) bulunanların preeklampitik olduklarına karar verildi. Ölçümler, uygun tansiyon aleti manşonu ve standart civalı sifigomanometre kullanılarak yapıldı. Ölçümden önce olgular 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda sağ kol üzerinden kan basınçları tespit edildi.

Kan örneklerinin alınması ve serumun ayrılması:

Çalışmaya dahil edilen kişilerden son trimestir ortalarında (30-35. haftalar arasında) bir gece (10-12 saat) açlık sonrası sabah kan ve idrar örnekleri alındı. Kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandıktan sonra 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumdan aynı gün Lp (a), apo A-I, apo B, HDL-C, LDL-C, ve total-C, TG, parametreleri çalışıldı.

Serum lipit, lipoprotein ve apolipoproteinlerin ölçülmesi:

Serum total-C, HDL-C, ve TG düzeyleri Olympus AU 600 oto analizöründe yine Olympus marka test kitleri kullanılarak enzimatik-kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü.

Serum Lp (a), apo A-I ve apo B düzeyleri Behring nephelometer-100 analizöründe, aynı marka test kitleri kullanılarak, nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Serum LDL-C düzeyi ise: Daha önce analiz edilen total-C, TG ve HDL-C değerlerinden Friedewald formülü [$LDL-C = Total-C - (TG / 5 + HDL-C)$] kullanılarak hesaplandı.⁸

İstatistik: Çalışmada elde edilen verilerden grup ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için unpaired t testi; parametreler arasında korelasyon olup, olmadığını kontrol için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Bu amaçla SPSS (version 9.05) istatistik programından yararlanıldı.

BULGULAR

Preeklampitik ve kontrol grubu gebelere ait parametrelerin grup ortalamaları Tablo1'de verilmiştir. Buna göre, her iki grup anne adayları yaş, hamilelik süreleri ve BMI yönünden karşılaştırıldığında yaş ve hamilelik süreleri arasında fark olmadığı halde BMI yönünden anlamlı farklı olduğu görülmektedir (Kontrol: 26,0±1,9; Preeklampitik: 28,2±2,9; p<0.0001).

Sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği preeklampitik grubun tanı almasını sağlayan parametreler olduğu için doğal olarak her iki parametrenin de grup ortalamaları yüksek bulunmuştur.

Lipoprotein profilleri kıyaslandığında: Apo A-I ve LDL-C hariç diğer lipoprotein parametrelerinde preeklampitik grup ortalamaları kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmada incelenen parametreler arasında anlamlı ilişki olup, olmadığı araştırıldığında: Sistolik ve diastolik kan basınçları ve Lp (a) parametrelerinin yaş, apo A ve LDL-C hariç diğer tüm parametrelerle; bu arada kendi aralarında da pozitif korelasyona sahip olduğu görülmüştür. Yaş ve apo A'nın diğer hiçbir parametre ile ilişkisinin olmadığı; LDL-C'ün ise, sadece total kolesterol ile pozitif korelasyona sahip olduğu görülmüştür..

Tablo 1: Preeklampitik ve normal gebe lipid parametreleri ile yaş, BMI, tansiyon, gebelik süresi

	Kontrol grubu n=35	Preeklampitik grup n=35	P
Yaş (yıl)	27,9±2,7	28,9±5,3	0.317
Hamilelik Süreci (Hafta)	39,1±1,1	38,9±0,9	0,925
BMI (kg/m ²)	26,0±1,9	28,2±2,9	0.001*
Sistol. KB (mm Hg)	113±9	163±10	0.0001*
Diastol. KB (mm Hg)	72±8	108±8	0.0001*
Lp(a) (mg/dL)	36±24	102±53	0.0001*
Apo A (mg/dL)	171±32	171±29	0.961
Apo B (mg/dL)	97±15	115±22	0.0001*
HDL-C (mg/dL)	46±8	58±10	0.0001*
LDL-C (mg/dL)	124±16	135±40	0.134
Total-C (mg/dL)	219±57	254±47	0.006*
TG (mg/dL)	198±49	259±66	0.000*

Grup ortalamaları: Ortalama ± SD olarak ifade edildi.

*: İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05).

TARTIŞMA

Preeklampitik ve normal hamilelere ait lipid, lipoprotein ve Lp (a) düzeylerinin araştırıldığı bu çalışmada Lp(a) ve Apo B, Total kolesterol, trigliserid, parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması bu parametrelerin preeklampisi patogenezinde etkili olduğu kanısını uyandırmaktadır. Ancak, burada tanı ve tedavi şansını artıran primer nedenin hangisi olduğunun belirlenmesi önemlidir. Primer neden lipid metabolizmasıyla ilgili bozukluklar mı, genetik faktörler mi, yoksa preeklampisi klinik olarak ortaya çıktıktan sonra mı bu parametrelerde değişiklik olmaktadır?..

Preeklampsinin ortaya çıkışına sebep olan gerçek nedenin halen tam olarak bilinmediği göz önüne alınır, hastalığın tanı ve izlemde kullanılan

parametrelerin hastalığın ortaya çıkışını tahmin etmede ve risk belirlemede kullanılabilir güvenli parametreler olması gerekir. Bu konuda da farklı iddialar mevcut olup, çeşitli araştırmacılar farklı görüşler ileri sürmektedirler.

İkinci trimestirden itibaren maternal plazma Lp(a) düzeylerini araştıran Bar J. ve arkadaşlarına göre; preeklampsi dışında çeşitli komplikasyonlara sahip hamilelerde Lp(a) seviyeleri, preeklampşik ve normal hamilelere kıyasla yüksek olmasına karşın; preeklampşik ve normal hamileler arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Buna göre preeklampsinin klinik olarak ortaya çıkmasıyla birlikte serum Lp(a) düzeylerinde artış görüldüğü, fakat Lp(a) düzeyleri hastalık ortaya çıkmadan önce yükselmediği için hastalığın önceden belirlenmesinde marker olarak kullanılamayacağı, sonucu çıkarılmıştır.⁹

Sattar N ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da bu görüşü destekler niteliktedir. Çalışmada hamileliğin hipofibrinolitik bir sürece sahip olduğu, Lp(a) nın yapısal olarak plazminojene benzediği ve yüksek Lp(a) düzeylerinin fibrinolize yol açtığı ifade edilerek, bu durumun hamileliğin sona ermesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Bu araştırmanın sonucunda, normal hamilelik sürecinde fibrinolizi etkileyecek biçimde Lp(a) düzeylerinde iki misline yakın artış görülürken; preeklampşik hamilelerin Lp(a) düzeylerinde ekstra artış olmadığı, bu nedenle Lp(a) nın preeklampsi patofizyolojisinde rol alamıyacağı iddia edilmiştir.¹⁰

Preeklampsi tanı ve tedavisinde farklı araçlardan faydalanmayı düşünen bazı araştırmacılar ise farklı parametrelere yönelerek, preeklampsi ve esansiyel hipertansiyon gelişiminde lipid peroksidleri, nitrik oksit ve antioksidanların rolünü sorgulamışlardır. Buna göre, normal hamilelere kıyasla preeklampşik ve esansiyel hipertansiyonlu hamilelerde lipid peroksidleri / nitrik oksit oranlarının yüksek olduğu tespit edilerek. Buradan oksidan stresin esansiyel ve preeklampşik hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı ve tedavide antioksidanlardan yararlanılabileceği tezi savunulmuştur.¹¹

Başka bir çalışmada preeklampsinin tanı almasında hipertansiyonun, çok önemli parametre olduğu kabul edilmesine rağmen preeklampsi gelişimini tahmin etmede yetersiz kaldığı, idrar kalsiyum/kreatinin oranının bu konuda daha kuvvetli bir tahmin aracı olduğu ileri sürülmüştür.¹² Bir diğer çalışmada ise preeklampsi gelişimi ile serum Lp(a), CRP ve apo A izoform düzeyleri arasındaki ilişki

araştırılmıştır. Preeklampsi sürecinde serum Lp(a) ve apo A düzeylerinin sanki birer akut-faz reaktantı gibi CRP ye paralel artışlar gösterdiği, bu nedenle bu parametrelerin yüksek riskli hamilelerin tahmininde önemli belirleyiciler olarak kullanılabileceği tezi savunulmuştur.¹³

Halbuki benzer parametreler üzerinde çalışan başka bir araştırma grubu Lp(a) ve apo A fenotiplerinin preeklampsi patogenezinde önemli katkılarının olmadığını savunmaktadır.¹⁴

Preeklampsi ve lipid metabolizmasını inceleyen araştırmaların bir çoğunda lipid, lipoprotein ve Lp(a) parametrelerinin preeklampsi patogenezinde önemli parametreler olduğu, hastalığın tanı ve tedavisinde bu parametrelerden yararlanılabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu konuda sadece Lp (a)' dan değil doku büyüme faktörü (TGF)-beta1 ve CRP düzeylerinden de faydalanılacağı iddia edilmektedir.^{15,16}

Bizim çalışmamızda da preeklampşik grupta lipid parametrelerinden; Lp(a) ve Apo B, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Özellikle Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla üç kat daha yüksek bulunması ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca birçok parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon da mevcuttur. Bu sonuca göre, preeklampşik hamilelerde serum lipid, lipoprotein ve Lp(a) düzeylerinde önemli artışlar olduğu ve bu artışların kan basıncındaki artışla ilişkili olduğu söylenebilir. Ancak, Lp(a) dahil bu parametrelerin hiçbirinin preeklampsi gelişimini önceden tahmin etmeye yarıyacak spesifik bir belirteç olduğunu söyleyemeyiz. Böyle bir sonuç için daha preeklampsi tanısı konmadan, hamileliğin başından itibaren tüm parametrelerin çok iyi izlenmesi gerekir. Aynı durum Lp(a)-preeklampsi ilişkisi için de geçerlidir. Lp(a) nın preeklampsi belirteci olduğuna karar verebilmek için, hamilelik sürecinin tam olarak izlenmesi ve Lp(a) nın hastalığın şiddetine paralel olarak yükseldiğinin ortaya konması gerekir. Preeklampsi hastalarda bulduğumuz anormal yüksek lipid profilleri, uterus spiral arteriollerini gibi predispose damarlarda patolojik lipid birikiminden sorumlu olabileceği için, bu sonuçlar gelecek çalışmalara ışık tutması açısından önem arz edebilir.

KAYNAKLAR

1. Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423- 425.
2. S. Oğuz Kayaalp: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 2. Hacettepe Tıp yayınevi, Ankara 1989; 1053-54.

Preeklampside Serum Lipit, Lipoprotein Ve Lp(a) Düzeyleri

3. Brown MA. Pre-eclampsia: recognition, prevention and management. *Nephrology* 1995;1:163-173.
4. JM Roberts, CW Cooper. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
5. Herrera E, Gomez-Goronado D, Lasuncion MA: Lipid metabolism in pregnancy. *Biol Neonate* 1987; 51: 70-77.
6. Van den Elzen HJ, Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, de Bruijn AJ, Grobbee DE. Serum lipids in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(2): 117-22.
7. Knopp RH, Worth MR, Charles D, et al: Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986; 50: 297-317.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem* 1990; 36: 36-42.
9. Bar J, Harell D, Bardin R, Pardo J, Chen R, Hod M, Sullivan M. The elevated plasma lipoprotein(a) concentrations in preeclampsia do not precede the development of the disorder. *Thromb Res* 2002;105:19-23.
10. Sattar N, Clark P, Greer IA, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis* 2000;148:407-11.
11. Kumar CA, Das UN. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit* 2000;6:901-7.
12. Saudan PJ, Shaw L, Brown MA. Urinary Calcium/Creatinine Ratio as a Predictor of Preeclampsia *AJH* 1998;11:839-43.
13. Nagy B, Rigo J, Jr., Fintor L, Romics L, Papp Z, Karadi I. Distribution of apolipoprotein(a) isoforms in normotensive and severe preeclamptic women. *J Matern Fetal Med* 1999;8:270-4.
14. Leerink CB, de Vries CV, van der Klis FR. Elevated levels of serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype are not related to pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:625-8.
15. Kaminski K, Czuba B, Fiegler P. [Predictive usefulness of lipoproteins a -Lp (a) in cases of preeclampsia]. *Ginekol Pol* 2000;71:777-82.
16. Djurovic S, Schjetlein R, Wisloff F, Haugen G, Husby H, Berg K. Plasma concentrations of Lp(a) lipoprotein and TGF-beta1 are altered in preeclampsia. *Clin Genet* 1997;52:371-6.