

PREEKLAMPTİK KADINLARDA PLAZMA LİPOPROTEİN(A) DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

Kadir GÜZİN, Semra KAYATAŞ ESER, Erkan COŞKUN, Cevahir TEKCAN, Necdet SÜER

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Çalışmamızda Lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeylerinde hafif, ağır preeklampitik ve normal gebelikler arasında fark olup olmadığını ve hastalığın şiddeti ile ilişkisini araştırmak istedik. Kliniğimize 01.01.2003 ile 01.04.2004 tarihleri arasında başvuran ve yapılan incelemeler sonucu preeklampsi tanısı alan toplam 26 gebe çalışmaya dahil edildi. Preeklampitik olgulardan 18 gebe hafif preeklampitik (arteriyel kan basıncı sistolik 140-160 mmHg, diyastolik 90-100 mmHg) ve 8 gebe ağır preeklampitik (arteriyel kan basıncı sistolik >160 mmHg, diyastolik >110 mmHg) olarak gruplandırıldı. Kontrol grubu olarak 18 gebe (arteriyel kan basıncı sistolik <140 mmHg, diyastolik <90 mmHg) seçildi. Hafif preeklampitik grup 31-40. gebelik haftaları (ortalama 36.1±4.5 gebelik haftası) arasında, ağır preeklampitik grup 35-38 gebelik haftaları (ortalama 35.2±5.3 gebelik haftası) arasında, normal gebeler ise 36-40. gebelik haftaları (ortalama 38.1±3.2 gebelik haftası) arasındaydı. Tüm gruplardan venöz kan örneklemeleri yapıldı. Spektrofotometrik olarak ölçülen plazma Lp(a) düzeyleri preeklampitik grup ile normal klinik bulgu veren gebeler arasında karşılaştırıldı. Ortalama Lp(a) plazma düzeyleri normal gebelerde 9.3±0.9 mg/dl, hafif preeklampitik gebelerde 18.6±2.3 mg/dl, ağır preeklampitik gebelerde 27.5±2.4 mg/dl ölçüldü (p<0.001). Sonuç olarak normal ve preeklampitik gebelerde plazma Lp(a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Anahtar Sözcükler: Lipoprotein(a); normal gebelik; preeklampsi.

THE IMPORTANCE OF PLASMA LIPOPROTEIN(A) LEVELS IN THE PREECLAMPSIA

The aim of this study was to determine if there were any differences between the plasma lipoprotein(a) levels in mild, severe preeclampsia and normal pregnancies and to evaluate relation with severity of the disease. Total 26 pregnant women who presented to our clinic between January 1st, 2003 and April 1st, 2004 and received preeclampsia diagnosis after assessments were included into the study. According to evaluations they were classified as: mild preeclampsia (systolic blood pressure (SBP) 140-160 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) 90-100 mmHg) (n=18), severe preeclampsia (systolic blood pressure >160 mmHg and diastolic blood pressure >110 mmHg) (n=8). 18 normal pregnant women (systolic blood pressure <140 mmHg, diastolic blood pressure <90 mmHg) were selected as control group. 18 patients (31-40 weeks of gestation, mean 36.1±4.5) were mild preeclamptic, 8 patients (35-38 weeks of gestation, mean 35.2±5.3) were severe preeclamptic and 18 patients (36-40 weeks of gestation, mean 38.1±3.2) were normal pregnant. Venous blood sampling was performed from all groups. Plasma Lp(a) levels measured by spectrophotometer in venous blood samples were compared between preeclamptic group and pregnant group with normal clinical results. Mean Lp(a) levels were measured in normal pregnancies as 9.3±0.9 mg/dL, in mild preeclampsia as 18.6±2.3 mg/dL and in severe preeclampsia as 27.5±2.4 mg/dL. (p<0.001). In conclusion, we found that there was a significant correlation between preeclamptic pregnant's and normal pregnant's serum Lp(a) levels.

Key Words: Lipoprotein(a); normal pregnancy; preeclampsia.

Preeklampsi tüm gebeliklerin %10-15'inde oluşan bir komplikasyondur. Preeklampsi fetüs ve anne için ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Plasental yataкта

fibrin ve platelet birikimi tromboz ve enfarktüse yol açar. Oluşan tromboz ve enfarktüse plasental perfüzyonun azalmasına neden olur.^[1] Preeklampsinin fiz-

Başvuru tarihi: 9.2.2005 **Kabul tarihi:** 15.7.2005

İletişim: Dr. Semra Kayataş Eser, Karslı Ahmet Cad., İspirli Canip Sok., Palmiye Apt., No: 26/6, 34752 İçerenköy, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 345 85 39 **e-posta:** semrakayatas@hotmail.com

yopatolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Koagülopatideki değişiklikler preeklampsi patogenezisinde önemli rol oynayabilir. Lipoprotein(a)'nın [Lp(a)] iki komponenti vardır. Bunlar lipit kısmı ve protein kısmı olan Apolipoprotein-A'dır. Apolipoprotein-A'nın plazminojen ile yapısal benzerliği nedeniyle aralarında çapraz reaksiyon görülebilmektedir. Atheroma ve atherosisin preeklampitik ve normal gebelerde bazal ve spiral arterlerde geliştiği gösterilmiştir.^[2]

Lipoprotein(a), endotel hücre ve fibrinolytik plazminojen ile onun bağlanma bölgeleri için yarışarak koagülasyon değişikliklerine yol açar. Bu etkisi Lp(a) düzeylerinin atherogenezis ve miyokard enfarktüsü ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[3] Ayrıca diyaliz gerektiren böbrek yetersizliği olan olgulardaki arteriosklerotik değişikliklerde yükselmiş Lp(a) seviyeleri saptanmıştır.^[4]

Çalışmamızda yükselmiş Lp(a) düzeylerinin preeklampsinin şiddetinde bir belirteç olarak kullanılabilirliği araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01.01.2003 ile 01.04.2004 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 18 normal gebe, 18 hafif preeklampitik ve 8 ağır preeklampitik gebe dâhil edildi. Arteriyel kan basıncı sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg normal sınır olarak alındı. Hafif preeklampitik gebeler arteriyel kan basıncı sistolik 140-160, diyastolik 90-110 mmHg, proteinürik veya nonproteinürik; ağır preeklampitik gebeler arteriyel kan basıncı sistolik >160 mmHg, diyastolik >110 mmHg, dipstik ile (+++) proteinüri veya 24 saatlik idrarda kantitatif ölçümlerle 100 mg/dl ve üstünde proteinüri olanlardan oluşmaktadır.

Gebelerden 11 saatlik açlığı takiben 5 cc venöz kan örneği alındı. Elde edilen plazma örneklerinde spektrofotometrik Lp(a) düzeylerine bakıldı. Üriner protein dipstik ve 24 saatlik idrarda kantitatif olarak ölçüldü.

Tablo II. Olguların plazma Lipoprotein(a) düzeyleri

	Lipoprotein(a)
Kontrol (n=9)	9.3±0.9
Hafif preeklampsi (n=18)	18.6±2.3
Ağır preeklampsi (n=18)	27.5±2.4

İstatistiksel olarak asimetrik ortama Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Ortalama yaş, kontrol grubunda 24.5±4.3, hafif preeklampitik grupta 29.6±5.2, ağır preeklampitik grupta 28.2±6.4 idi. Ortalama gravide kontrol grubunda 1.37±2.9, hafif preeklampitik grupta 2.44±3.4, ağır preeklampitik grupta 2.25±3.6 idi. Ortalama parite kontrol grubunda 0.80±1.2, hafif preeklampitik grupta 1.20±0.8, ağır preeklampitik grupta 0.75±1.6 idi. Ortalama gebelik haftası kontrol grubunda 38.1±3.2, hafif preeklampitik grupta 36.1±4.5, ağır preeklampitik grupta 35.2±5.3 idi. Ortalama Lp(a) düzeyleri kontrol grubunda 9.3±0.9 mg/dl, hafif preeklampitik grupta 18.6±2.3 mg/dl, ağır preeklampitik grupta 27.5±2.4 mg/dl olarak ölçüldü. Lp(a) düzeyleri ile gebelik haftası, gravide ve yaş arasında bir ilişki saptanmadı (p>0.05). Lp(a) düzeyleri özellikle ağır preeklampitik grupta daha yüksek bulundu (p<0.001) (Tablo I, II).

Ağır preeklampitik grupta proteinüri ile Lp(a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki izlendi (p<0.05). Ağır preeklampitik sekiz olguda şiddetli proteinüri ve yüksek Lp(a) seviyeleri mevcuttu (p<0.001).

Preeklampitik ve normal gebeler arasında yaş, gravida, parite ve gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Kontrol grubu ile hafif preeklampitik ve ağır preeklampitik gruplar arasında Lp(a) düzeyleri açısından

Tablo I. Olguların demografik özelliklere göre dağılımı

	Yaş	Gravide	Parite	Gebelik haftası
Kontrol grubu (n=9)	24.5±4.3	1.37±2.9	0.80±1.2	38.1±3.2
Hafif preeklampsi (n=18)	29.6±5.2	2.44±3.4	1.20±0.8	36.1±4.5
Ağır preeklampsi (n=18)	28.2±6.4	2.25±3.6	0.75±1.6	35.2±5.3

istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Preeklampsi fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle beraber; atherosis, endotel hasarı, fibrin birikiminin eşlik ettiği patolojik bir süreçtir. Preeklampitik plasentalarda spiral ve bazal arterlerde klasik lezyon akut atherosistir. Atherositik değişiklikler normal gebelerde de oluşmaktadır. Fakat preeklamptiklerde daha sık görülmekte ve özellikle desidual segmentte gelişmektedir.^[5]

Uteroplazental yatakta mikrosirkülasyon mevcut değildir. Preeklampsidede plasental enfarktüslerin en önemli nedeni trombozdur.^[5,6] Lp(a) tromboz ve atherosisde genetik risk faktörü olarak saptanmıştır.

Lp(a)'nın atherosisde ve trombozu artırmasında rol oynayan faktörler aşağıda belirtilmiştir. Bunlar:

Lp(a)'nın protein kısmı olan Apolipoprotein-A plazminojen ile yapısal benzerliği nedeniyle koagülasyon mekanizmasında etkilidir.

Plazmin için ön madde olan plazminojenin fonksiyonları fibrin üzerine proteolitik etki ederek koagülasyonda ana rol oynar. *In vitro* çalışmalar; Apolipoproteininin plazminojenin plazmine aktivasyonunun inhibisyonu ile yarışarak, özellikle endotel yüzey kaynaklı fibrinolizisi ve trombolizisi azalttığını göstermiştir. Plazminojenin plazmine dönüşümünde çeşitli faktörler rol oynar. Bunlar aktivatör olarak doku tipi plazminojen aktivatörü, inhibitör olarak plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-2'dir. Bu yüzden Apolipoprotein-A plazminojenin aktivatör ve inhibitörleriyle reaksiyona girerek plazmin oluşumunu etkiler. Sonuç olarak preeklampitik olguların plasental damarlarında fibrinolizis ile fibrin birikimi artarak atherositik değişikliklere neden olur. Spontan abortus yapan olgularda yapılan araştırmada yüksek Lp(a) düzeylerinin olduğu saptanmıştır.^[3,4]

Lp(a) LDL benzeri özelliklerinden dolayı endotelial hasar olan bölgelerde plazminojen reseptörlerine bağlanarak hücre büyümesi için gerekli olan kolesterolü taşır. Bu yüzden Lp(a) düzeyleri yüksek olan preeklampitik olguların damarlarında aşırı kolesterol birikimi vardır. Bu da damar yüzeylerinde plak oluşumuna neden olur.^[4] Karotis arter sklerozlu miyokard enfarktüslü olgularda, intima-media kalınlığı

artmış olanlarda Lp(a) seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, preeklampitik olgularda önemli değişiklikler saptanmıştır.^[4,5] Diyabetik retinopati ve Lp(a) düzeyi ile ilgili çalışmada, proliferatif retinopatisi olan hastalar, diyabetik retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek serum Lp(a) ve mikroalbuminüri oranına sahiptir. Bu bulgular Lp(a)'nın ve mikroalbuminürinin, proliferatif retinopatiye yol açan mekanizmalarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^[7]

Lp(a) düzeyleri genel popülasyonun %10'unda yüksek bulunmuştur. Lp(a)'nın yüksek olduğu durumlar familial hiperkolesterolemi, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, postmenopozal östrojen kullanımınıdır. Kronik alkolizmde Lp(a) düzeyleri düşüktür.

Çalışmamızda, plazma Lp(a) düzeylerinin preeklampsi şiddeti arttıkça yükseldiğini saptadık. Ortalama Lp(a) seviyelerinin ağır preeklamptiklerde normal gebelerden yaklaşık üç kat fazla olduğunu gördük ($p<0.001$). Lp(a) düzeyi kontrol grubunda 9.3 ± 0.9 mg/dl ölçülürken, hafif preeklamptiklerde 18.6 ± 2.3 mg/dl, ağır preeklamptiklerde 27.5 ± 2.4 mg/dl ölçüldü.

Sonuç olarak; olgu sayımızın az olmasına rağmen Lp(a) düzeylerinin preeklampsi şiddeti ile orantılı olarak arttığını gördük. Maternal Lp(a) düzeyinin preeklampsinin klinik takibinde herhangi bir kullanımı henüz yoktur. Olgu sayısı yeterli farklı çalışmaların da yapılmasına ihtiyaç vardır ve bu çalışmaların sonucunda Lp(a) düzeyinin; ağır preeklampsi gelişebilecek hastaların izlenmesinde yararlı bir marker olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Roberts JM. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK Resnik R, editors. Maternal fetal medicine: principle and practice. 3 rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. p. 804-43.
2. van Pampus MG, Koopman MM, Wolf H, Buller HR, Prins MH, van den Ende A. Lipoprotein(a) concentrations in women with a history of severe preeclampsia--a case control study. *Thromb Haemost* 1999;82(1):10-3.
3. Avellone G, Di Garbo V, Abruzzese G, Campisi D, Giannola G, De Simone R, et al. Elevated levels of lipoprotein (a) in patients suffering from myocardial infarction with carotid atherosclerotic lesions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(6):331-9.
4. Sechi LA, Zingaro L, Catena C, Perin A, De Marchi S, Bartoli E. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms

- and proteinuria in patients with moderate renal failure. *Kidney Int* 1999;56(3):1049-57.
5. Lyall F, Greer IA. Pre-eclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy. *J Hypertens* 1994;12(12):1339-45.
 6. Güzin K, Süer N, Ceylan M, Güran G, Oral Ö, Cezayirli

- D. Üçüncü trimester gebeliklerde UA Doppler S/D oranlarındaki artışın perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkisi. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1(3):170-2.
7. Tekeli O, Turhan T, Abbasoğlu ÖE, Gürsel E. Diabetik retinopati ve lipoprotein A. *Türkiye Klinikleri* 2000;9:167-170.