



Lipid peroksitlerin preeklampsi patogenezindeki önemi

Importance of lipid peroxides in pathogenesis of preeclampsia

Nezaket EREN, Şebnem CİĞERLİ, Berna ASLAN, Ela İNAN

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı

ÖZET

Preeklampsi fizyopatolojisi ve etyolojisi hala tümüyle açıklanmamış bir endotel bozukluğudur. Günümüzde fetal gelişme geriliği, prematüre doğum ve maternal ölümlerin başta gelen nedenlerinden biridir. Preeklampside görülen; endotel hasarı, düşük protasiklin kan düzeyleri, trombositlerin agregasyonu, düşük trombosit sayısı ve vazospazm, hipertansiyon, proteinüri ve ödem gibi fizyolojik ve metabolik değişikliklerde artmış lipid peroksidasyonunun ve kandaki antioksidanların koruyucu kapasitelerinin aşılmasının, rol oynadığı gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, plazma lipid peroksit düzeyi ile preeklampsi patogenezi arasındaki ilişkiyi araştırdık. 40 preeklampsi gebe ile 20 sağlıklı gebenin plazma lipid peroksit düzeyi ile serum kolesterol, trigliserit, ürik asit, total protein, albümin, tam kan trombosit sayısı, hematokrit ve fibrinojen düzeylerini ölçtük. Plazma lipid peroksit tayininde, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA (malodialdehit)'in, TBA (thiobarbitürik asit) ile oluşturduğu pembe rengin ölçümüne dayanan TBA yöntemi kullanılmıştır.

Plazma lipid peroksit düzeyi ile diastolik ve sistolik kan basınçları arasında pozitif korelasyon bulunduğunu saptadık ($p < 0.001$, $r_1 = 0.79$, $r_2 = 0.83$). Preeklampsi olgularında lipid peroksit düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını gözledik ($p < 0.0001$). Hastalarımızı sistolik ve diastolik kan basınçlarını dikkate alarak gruplandırdığımızda, en yüksek artışın ağır grupta olduğunu gördük.

Preeklampsi olgularında lipid peroksitlerin dolaylı olarak prostaglandin metabolizmasını bozarak endotel hasarı ve trombosit membran hasarı ile vazokonstriksiyona yol açabileceği bilgisi ışığında, lipid peroksitlerin hastalığın primer semptomu olan hipertansiyona katkıda bulunabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelime: Preeklampsi, Malodialdehit, Lipid peroksidasyonu

SUMMARY

Şişli Etfal Hospital, Biochemistry and Clinical Biochemistry
Preeclampsia is an endothelial disease of which pathogenesis and etiology is still an open question. Today, preeclampsia is the major reason of fetal immaturity, premature births and maternal deaths. Reasons of the endothelial damage in preeclampsia are low blood protacycline levels, low platelet counts, increased lipid peroxidation. This leads to exceed the capacity of the antioxidant systems of the body. The aim of the study was investigate the relationship between plasma lipid peroxide level and pathogenesis of preeclampsia. Our study group consisted of 40 preeclamptic pregnancies and 20 healthy pregnant women, whom we have primarily measured plasma lipid peroxide level and secondarily measured serum cholesterol, triglyceride, uric acid, total protein, albumin, blood platelet count, hematocrit, and fibrinogen levels. We used Thiobarbituric acid method. In this method malodialdehyde, end product of the lipid peroxidation, reacts with thiobarbituric acid and produces pink reaction end product.

We have observed that plasma lipid peroxide level showed a blood pressure dependent increase, where both diastolic and systolic blood pressures were highly correlated with lipid peroxide levels ($p < 0.001$, $r_1 = 0.79$, $r_2 = 0.83$). We have also observed that lipid peroxide levels in preeclamptic pregnancies were significantly higher than that of the healthy pregnant subjects ($p < 0.0001$). When we classified the preeclamptic patients according to the severity of the disease, as mild and severe, the higher increased was found in the severe preeclamptic group.

Considering the information that in preeclamptic patients lipid peroxides indirectly caused endothelial damage by affecting the prostaglandin metabolism, disrupt the platelet membrane and lead to vasoconstriction. We have conferred that, lipid peroxides may make a contribution to the development of disorders primary symptoms that is hypertension.

Key words: Preeclampsia, Malodialdehyde, Lipid peroxides.

GİRİŞ

Preeklampsinin patofizyolojisinde endotel hasarı üzerinde durulmaktadır. Çeşitli yayınlar da endotel hasarının düşük protasiklin kan düzeylerine, azalmış trombosit sayısına, artmış lipid peroksidasyonuna ve kandaki antioksidan koruyucu mekanizmanın aşılmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (2, 5).

Yazışma Adresi:

Nezaket Eren
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İST.

Lipid peroksidasyonu, uzun zincirli doymamış lipid materyalinin, moleküler oksijen ile reaksiyona girip serbest lipid radikallerini oluşturmalarıdır. Lipid peroksidleri membran lipidlerine ve diğer hücre içeriklerine zarar verir. Biyolojik sistemlerde organizmayı lipid peroksidlerinin zararlı etkilerinden koruyan enzimatik ve non enzimatik savunma sistemleri vardır.

Çalışmamızda preeklampsisi patogenezinde lipid peroksidlerinin rolünü incelemek üzere preeklampsisi ve sağlıklı gebelerin malondialdehit düzeylerini karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 20 hafif, 20 ağır preeklampsisi olmak üzere toplam 40 preeklampsisi, 20'ye sağlıklı olguyu kapsamaktadır. Preeklampsisi olgular, hastanemizin Kadın Doğum Servislerinden seçildi. Her iki gruptaki hastaların yaşları 19 ila 35 yaş arasında değişiyordu. Preeklampsisi, 3. Trimesterde 140/90 mmHg'lik hipertansiyon ve >0.3 gr/gün'lük proteinüri belirlenmesi ile tanımlandı. Ağır preeklampsiyi hafif preeklampsiden ayıran kriterler, 160/110 mmHg'lik kan basıncı ve >3gr/gün'lük proteinüri miktarı idi.

Kontrol grubu, yüksek kan basıncı belirtisi olmayan normotansif ve komplikasyonsuz gebeliği olan normal gebeleri kapsamaktaydı. Kontrol grubu da sigara kullanmıyordu. Bu grubun yaşları 20-34 arasında değişmekteydi.

Gebeliğin 28. ve 38. haftaları arasında, hasta ve normal olgulardan, analiz için numune kanları 8-12 saat açlıktan sonra alınıp, Malondialdehid (lipid peroksid düzeyi) heparinli plazmada, rutin tetkikler serumda çalışıldı.

Plasma lipid peroksid düzeyi tayininde, TBA ile renk reaksiyonu kullanıldı. Bu yöntem plazma lipid peroksidlerinin hidrolizi ile oluşan lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehidin, tiobarbitüik asitle (TBA) ile reaksiyona girip, pembe renkli MBATBA bileşiğini oluşturması prensibine dayanır. Elde edilen bulgular Sudent's t-testi, basit korelasyon analizi ve varyans analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Olasılık düzeyi $p < 0.05$ olan testler,

istatistiksel olarak anlamlı sayıldı. Veriler, ortalama değer \pm standard sapma olarak ifade edilmiştir.

BULGULAR

Kontrol ve preeklampsisi hasta grubunda parite, sistolik ve diastolik kan basınçları ve gestasyonel yaş değerlendirilmiş, her iki grupta plazma MDA, ürik asit, serum protein ve albümin düzeyleri ölçülmüştür.

Hastalar, preeklampsinin şiddetine göre hafif (I. grup) ve ağır (II. grup) preeklampsisi olarak gruplandı ve I. grupta kan basıncı, 6 saat arayla iki ölçümde 130/80 mmHg olanlar, II. grupta ise yine aynı yöntemle ölçülen kan basınçları 160/100 mmHg olanlar yer aldı.

1. hasta grubunun yaş ortalaması 26.6 ± 3.72 , ortalama parite 0.3 ± 0.57 , ortalama sistolik kan basıncı 143 ± 4.70 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 91.25 ± 7.59 mmHg, ortalama gestasyonel yaş 34.3 ± 3.16 hafta olarak bulundu. 2. hasta grubunun yaş ortalaması 28.86 ± 4.69 , ortalama parite 1 ± 1.24 , ortalama sistolik kan basıncı 166.07 ± 7.38 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 113.57 ± 7.45 mmHg, ortalama gestasyonel yaş 34.9 ± 2.57 hafta olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 26.35 ± 3.89 , ortalama parite 0.7 ± 0.86 , ortalama sistolik kan basıncı 110 ± 12.14 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 72.5 ± 7.86 mmHg, ortalama gestasyonel yaş 34.05 ± 2.89 hafta olarak bulundu. 1. ve 2. hasta grupları ve kontrol grubu yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Sistolik ve diastolik kan basınçları ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştu ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Kontrol grubunun MDA ortalama değeri 3.47 ± 0.08 nmol/ml, I. grupta 4.01 ± 0.16 nmol/ml, II. grupta ise 5.43 ± 0.29 nmol/ml idi. Bu bulgular, normal değerlerden yüksekti ve bu yükseklik de istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p < 10^{-6}$) (Tablo 2).

Hasta grubunda MDA seviyesinin sistolik ve diastolik kan basınçları arasında iyi bir korelasyon vardı. Yüksek MDA'lı hastaların kan basınçları da yüksekti (sırasıyla $r = -0.83$, $r = 0.79$).

Tablo 1: Grup 1, Grup 2 ve Kontrol grubunun Yaş, Diastolik ve Sistolik Kan Basıncı ve Gestasyonel Yaşlarının Karşılaştırılması

	YAŞ X±SD (min-max)	SİSTOLİK KAN BASINCI X±SD (min-max)	DİASTOLİK KAN BASINCI X±SD (min-max)	GESTASYONEL YAŞ X±SD (min-max)
GRUP 1 N=20	26.6±3.71 (20-33)	143±4.70 (140-150)	91.25±7.59 (80-100)	34.30±3.16 (29-38)
	P>0.05	P<0.001	P<0.001	P>0.05
GRUP 2 N=20	28.85±4.69 (19-35)	166±7.38 (160-180)	113.57±7.45 (100-120)	34.86±2.57 (29-38)
	P>0.05	P<0.001	P<0.001	P>0.05
KONTROL GRUBU N=20	26.35±3.89 (20-34)	110±12.14 (90-120)	72.5±7.86 (60-80)	34.05±2.89 (29-38)

Tablo 2: Grup 1, Grup 2 ve Kontrol Gruplarının MDA ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	MDA (nmol/ml) X±SD (min-max)	Ürik asit (mg/dl) X±SD (min-max)
Grup 1	4.01±0.16 (3.76-4.30)	6.46±0.98 (4.7-8.3)
	<10 ⁻⁶	<0.001
Grup 2	5.43±0.28 (5.05-6.10)	7.63±1.02 (5.0-9.0)
	<10 ⁻⁶	<0.01
Kontrol grubu	3.47±0.08 (3.34-3.62)	4.17±0.99 (2.4-6.2)

Kontrol grubunda ürik asit ortalama değeri 4.16 ± 0.99 mg/dL idi. 1. grupta bu değer 6.46 ± 0.99 mg/dL, 2. grupta ise 7.63 ± 1.02 mg/dL olarak bulunmuştu. Bu ortalama değerler kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p<0.001, p<0.001*) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda preeklampsi tanısı almış 40 gebe kadında plazma MDA düzeylerini, vücutta lipid peroksidasyon derecesini gösteren parametre olarak kullandık ve lipid peroksidasyonunun preeklampsi patogenezindeki önemini araştırdık. Ayrıca, preeklampsinin ağırlık derecesiy-

le lipid peroksidasyon ilişkisi hakkında bil edinmek istedik.

Uotila J. T. ve arkadaşları (4), tümü 3. trimesterde olan 23'ü ağır, 20'si hafif preeklampsi sili toplam 43 hastada, sistolik ve diastolik kan basınçlarına bakmışlar, sırasıyla ilk grupta ortalama 163 ± 1.5 mmHg, 2. ci grupta 150 ± mmHg değerlerle anlamlı fark bulmuşlardı. Ayrıca, hasta grubunda MDA ve diastolik kan basıncında ve sistolik kan basıncında önem kabul ettiklen bir korelasyon bulmuşlardı (r1=0.37, r2=0.30). Preeklampsi gebelerde, lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını da ortaya çıkaran bu grup, bu bulgularla artan MD

düzeylerinin, kan basıncı düzeylerinin artışında rol oynadığı, yüksek kan basınçlarına yol açan vazokonstriksiyona artan lipid peroksitlerin yol açmış olabileceği sonucuna varmışlardır.

Biz de çalışmamızda, hasta grubunda, ağır preeklampside sistolik kan basıncının 166 ± 7.38 mmHg, hafif preeklampside 143 ± 4.70 mmHg olduğunu, ağır preeklampside ortalama diastolik kan basıncının 113.57 ± 7.45 mmHg, hafif preeklampside 91.25 ± 7.59 mmHg olduğunu bulmuştuk ($p < 0.001$) (Tablo 1). Hasta grubunda MDA ile sistolik ve diastolik kan basıncı korelasyonunu da (sırası $r = 0.83$ ve $r = 0.79$) olarak önemli bulmuştuk. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Tuimala R ve arkadaşları (3) da, 7 ağır, 9 hafif preeklampsili toplam 16 hastada kan basıncı düzeylerine bakmış, ilk grupta ortalama arteriyel basıncı 131 mmHg, ikinci grupta 118 mmHg olarak bulmuşlardır. Kontrol grubu ortalama arteriyel basıncı da 96 mmHg olarak bulunmuştu ($p < 0.01$). Çalışmamız bu bulgular ile uyumludur.

Wang Y. ve arkadaşları (7) 1991'de, kolorimetrik TBA testini kullanarak 36-40 hafta arası gebelerde lipid peroksit olarak plazma MDA düzeylerine hafif ve ağır preeklampsilerde bakmışlardır. Ortalama MDA değerlerinin kontrol grubuna göre (3.45 ± 0.09 nmol/mL), hafif grupta önemli derecede arttığını (3.94 ± 0.16 nmol/ml, $p < 0.05$), ağır grupta ise daha da fazla arttığını (5.26 ± 0.15 nmol/mL, $p < 0.01$) ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar, araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz aktivitesi ile normal olarak üretilen malondialdehidin, az miktarlardaki artışlarının bile siklooksijenaz ve prostasiklin sentetazı inhibe ettiğini dolayısıyla prostasiklin sentezinin azalıp, tromboksanın vazokonstriktör ve platelet agregatörü olarak ön planda bulunduğunu, sonuçta değişik oranlarda artmış lipid peroksitlerin dolaylı olarak neden olduğu bu dengesizliğin hafif grupta endotel hasarına, ağır grupta da buna ek olarak platelet membranlarının bozulmasına neden olduğunu savunmaktadırlar.

Biz de çalışmamızda, MDA ortalama değerlerini kontrol grubunda 3.47 ± 0.08 nmol/ml olduğunu hafif preeklampside anlamlı derecede arttığını (4.01 ± 0.16 nmol/ml, $p < 10^{-6}$ ağır preeklampside daha da yükseldiğini (5.43 ± 0.28 nmol/ml, $p < 10^{-6}$), genel olarak preeklampside arttığını (4.72 ± 0.75 nmol/mL) bulmuştuk. Dolayısıyla yukandaki literatürle bizim bulgularımız uyumludur (Tablo 2).

Davidge S. T. ve arkadaşları (1), preeklampsili gebelerde, gebeliğin çeşitli trimesterlerinde, kontrole karşı MDA ve antioksidan aktivitesini ölçmüşlerdir. Preeklampsisi patolojisinde, vasküler endotel disfonksiyonuna neden olarak, kontrolsüz lipid peroksidasyonunun önemli bir faktör olabileceği yaptıkları bu çalışmada, MDA değerlerinin tek başına gruplar arasında önemli farkı olmadığını ($p > 0.05$), ancak lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite arasındaki relatif dengeyi göz önüne alınca, preeklampsisi vakalarında bu oranda 2 kat artış olduğunu, antioksidan aktivitenin %42 oranında azaldığını görmüşler ve bu durumun preeklampside endotelin oksidatif hasarı için büyük potansiyel teşkil ettiği sonucuna varmışlardır.

Davidge S. T. ve arkadaşlarının MDA bulguları bizim sonuçlarımızla çelişiyordu. Bunun sebebini bizim çalışmamızın sadece 3. trimesterdeki gebeleri, onların ise çeşitli trimesterlerdeki gebeleri ($p < 0.01$) içermesine bağladık. Wang Y. ve arkadaşları (6), lipid peroksitlerin en fazla arttığı dönemin 3. Trimester olduğunu öne sürmüşlerdi.

Uotila J. ve arkadaşları (4) 3. trimesterdeki preeklampsili gebelerde MDA düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek buldu ($p < 0.01$). Antioksidanlardaki yükselmenin de, bir kompensasyon mekanizması olduğunu ve preeklampside artan lipid peroksit yükünü yansıttığını öne sürmüşlerdi. Biz de hasta grubunda MDA düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk ($p < 10^{-6}$) (Tablo 2).

Uotila J. ve arkadaşları (4), kontrol grubunda ortalama ürik asit değerini 3.56 ± 1.02 mg/dL bulurken, hafif preeklampside 5.93 ± 1.35 mg/dL ($p < 0.001$), ağır preeklampside

6.6±1.69 mg/dL (p<0.001) olarak bulmuşlardı. Araştırmacılar, ürik asidin preeklampside yükselmesini sadece nonspesifik böbrek hasarının yansımaları olarak değil, GSHPx'te bir artışla beraber ürik asidin artmasının, antioksidan cevabın bir işareti olduğunu ve hastalığın patogenezinde etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Serum ürik asidi ve eritrosit GSHPx arasında önemli pozitif korelasyon da bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, serum ürik asit düzeyleri ortalama olarak kontrol grubunda 4.165±0.99 mg/dL, hafif preeklampside 6.46±0.98 mg/dL (p<0.001), ağır preeklampside 7.63±1.02 mg/dL (p<0.001) idi. Bu bulgular literatürle uyumluydu.

Davidge S. T. ve arkadaşları (1), preeklampsili gebelerde ortalama ürik asit değerini kontrol grubuna göre yüksek buldular (4.0 ± 0.4 mg/dl'ye karşı 8.0 ± 0.8 mg/dL, p<0.001). Bizim çalışmamız bu bulgularla uyumluydu.

Tuimala R ve arkadaşları (3) da, preeklampsisi şiddetini anlamak için, serum ürik asit düzey-

lerini tayin etmişler ve eritrosit GSHPx ile kıyaslamışlardır. En yüksek serum urat konsantrasyonu ağır preeklampside bulunmuştur. Ayrıca, serum ürik asit ve eritrosit GSHPx arasında r=0.87'lik pozitif bir korelasyon bulunmuştu. Bu nedenle araştırmacılar ürik asidin önemli bir antioksidan olarak rolü olduğunu, lipid peroksidlerin artışını telafi etmek amacıyla artan antioksidan cevapta yer aldığını ileri sürdüler. Bizim çalışmamızdaki yüksek lipid peroksid ve ürik asit bulguları literatürle uyumludur.

Yaptığımız çalışma ve literatür bilgileri ışığında, preeklampside plazma MDA seviyesi ölçümünün in vivo lipid peroksidasyonu hakkında bilgi verdiği, plazma MDA değerlerindeki değişikliklerin preeklampsisi patogenezinde çeşitli basamaklarda yer aldığı, pre-eklampsili gebelerde uygulanacak anti-oksidan tedavinin belki pre-eklampsideki patolojileri önlemede katkısı olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Davidge S. T., Hubel C. A., Brayden R D. Sera Antioxidant Activity in Uncomplicated and Preeclamptic Pregnancies. *OBSTETGYNECOL* 1992; 79: 897-901.
2. Roberts J. M., Taylor R N., Musci T. J. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *AMJOBSTETGYNECOL* 1989; 161: 1200-4
3. Tuimala R, Pyykkö K. Erythrocyte glutathione Peroxidase Activity in Hypertensive Complications of Pregnancy. *GYNECOL OBSTET INVEST*1990; 29: 2562
4. Uotila J. T., Tuimala R J., Aarnio T. M. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *BR J OBSTET GYNECOL* 1993; 100: 270-276
5. Walsh S. W., Parisi V. M. The Role of Arachidonic Acid Metabolites in Preeclampsia. *SEMINARS IN PERINAT* 1986; 1: 334-55
6. Wang Y. W., Guo J. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *AM J OBSTET GYNECOL* 1991; 165: 1690-4
7. Wang Y. W., Walsh S. W., Guo J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *AM J OBSTET GYNECOL* 1991; 165: 1695-1700