

İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI İZLENEN GEBELERDE PAROKSANAZ-ARİLESTERAZ ENZİM AKTİVİTELERİ: PİLOT ÇALIŞMA

Yelda ÖZKAN¹, Ebru ÖZTÜRK¹, Özcan BALAT¹, Mete Gürol UĞUR¹, Özcan EREL²

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

² Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Objektif: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı etiopatogenezinde paroksanaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin yerinin ortaya konulması

Planlama: Prospektif

Ortam: Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Hastalar: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı izlenen gebeler

Girişim: Serum analizi, hasta ve kontrol gruplarının rutin gebelik takibi

Değerlendirme parametreleri: Serum paroksanaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri

Sonuç: Paroksanaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek olarak saptanmıştır

Yorum: Bu çalışma HDL'ye bağlı antioksidan bir enzim olan paroksanaz 1'in intrauterin gelişme kısıtlılığı patofizyolojisinde yeri olduğunu ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Bu konuda özellikle intrauterin gelişme kısıtlılığı öngörüsünde paroksanaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin yerini ortaya koyan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: arilesteraz, intrauterin gelişme kısıtlılığı, paroksanaz

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 1 Sayfa: 32- 6

SUMMARY

PARAOXONASE AND ARYLESTERASE ACTIVITIES IN PREGNANT WOMEN WITH INTAUTERINE GROWTH RESTRICTION: A PRELIMINARY STUDY

Objective: To evaluate the role of paraoxonase and arylesterase activities in etiopathogenesis of intrauterine growth restriction

Design: Prospective study

Setting: Gaziantep University, Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology

Patients: Pregnant patient with intrauterine growth restriction.

Interventions: Serum analysis and rutin pregnancy interventions.

Main outcome measures: Serum paraoxonase and arylesterase activities.

Results: We have demonstrated higher paraoxonase and arylesterase activities in patient group.

Conclusions: This is the first report about the role of paraoxonase 1, which is a HDL-associated antioxidant enzyme, in etiopathogenesis of intrauterine growth restriction in English literature. Further studies to evaluate the importance of serum paraoxonase and arylesterase activities for prediction of intrauterine growth restriction are needed.

Keywords: arylesterase, intrauterine growth restriction, paraoxonase

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9 Issue: 1 Pages: 32- 6

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yelda Özkan, Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

Tel.: (537) 2802316

e-posta: yeldaibar@hotmail.com

Alındığı tarih: 02.09.2011, revizyon sonrası alınma: 29.10.2011, kabul tarihi: 31.10.2011, online yayım tarihi: 08.12.2011

GİRİŞ

Normal fetal büyüme; genetik büyüme potansiyeli ile birlikte maternal, fetal, plasental ve eksternal faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerin birinde veya birkaçında meydana gelen bozulma fetal büyümeyi etkiler⁽¹⁾. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) intrauterin gelişme kısıtlılığını (IUGK) tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması olarak tanımlamaktadır⁽²⁾. IUGK modern obstetri pratiğinde perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Literatürde IUGK risk faktörlerini ortaya koyan yüzlerce çalışma bulunmakla birlikte, kimi zaman hiçbir risk faktörü bulunmadan ortaya çıkan IUGK'nin etiopatogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. IUGK patofizyolojisinde oksidatif stresle ilişkili olarak izlenen plasental yetmezliğin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir⁽³⁾.

Paroksanaz-1 (PON1); yüksek densiteli lipoproteinlere bağlı, paroksanaz (PON) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri bulunan antioksidan bir enzimdir⁽⁴⁾. Saptandığı 1961 yılından bu yana yapılan çalışmalar; PON1 enziminin atheroskleroz ve kardiovasküler hastalıkların patofizyolojisinde, endotel hasarı ve vasküler disfonksiyonla ilişkili olarak yer aldığını ortaya koymuştur^(5,6).

Bu araştırmamızda etiopathogenezinde endotel hasarı ve vasküler disfonksiyonun rol oynadığı düşünülen IUGK'de PON1 enziminin PON ve ARE aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma IUGK de PON ve ARE aktivitelerinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmasını takiben (05/11/2009 D karar no 11), Gaziantep Üniversitesi Araştırma Projeleri Fonu tarafından TF.10.18 proje numarası ile desteklenerek yürütülmüştür. Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' de Kasım 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında IUGK tanısı ile yatırılarak takip edilen 50 hasta ile gebe polikliniğine başvuran sağlıklı üçüncü trimester gebeliği olan 51 gebe dahil edilmiştir. Tüm gebelerin demografik verileri, ultrasonografik verileri, doppler parametreleri kaydedilmiş ve prospektif olarak takibi yapılmıştır.

Fetal anomali, kromozomal anomalisi, fetal

enfeksiyon, çoğul gebelik, erken membran rüptürü, preeklampsi, eklampsi, annede kronik hastalık (hipertansiyon, endokrin hastalıklar, konnektif doku hastalıkları, trombofililer, hiperlipidemi, akut veya kronik karaciğer hastalıkları), enzim serum düzeylerini etkileyebilecek ilaç veya sigara kullanımı olan gebeler, doppler parametrelerinin eksik ölçüldüğü vakalar ve IUGK tanısı alan ancak doğum ağırlığı 10. persentilin üstünde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplanmış, erken dönemde yapılan sonografik ölçümlerle doğrulanmıştır. Gebelik haftası tam olarak tespit edilemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm olgularda; ultrasonografik olarak biparietal çap, kafa çevresi, femur uzunluğu ve abdominal çevre ölçümleri kullanılarak fetal ağırlık (EFW) saptanmıştır. Her iki gruptaki gebeler doğuma kadar takip edilmiş, doğum ağırlığının 10. persentilin altında olması halinde IUGK tanısı doğrulanmıştır.

Tüm ultrasonografik inceleme ve ölçümler Toshiba Xario XG Renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile 4 MHz konveks prob kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Doppler ultrasonografi ile umbilikal arter ve orta serebral arter incelenmiştir. Umbilikal arterde diyastolik akım kaybı veya ters akım izlenmesi, sistol diastol oranının (S/D) 95. persentilin üstünde saptanması; orta serebral arterde pulsatilite indeksi (PI) değerinin 5. persentilin altında olması durumunda arteriyel sistem bozulmuş olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubu arteriyel sistemi bozuk olan (Grup 1A) ve normal olanlar (Grup 1B) olarak iki altgruba ayrılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundan antekübital venden alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş, ayrılan serumlar analiz gününe kadar -20°C'de saklanmıştır. PON ve ARE aktiviteleri ticari tam otomatik kitler (Relassay/Gaziantep/Türkiye) kullanılarak değerlendirilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 programı kullanılarak % 95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada IUGK izlenen 50 gebeden oluşan hasta grubu ile 51 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu arasında yaş, parite, kan alındığı zamandaki gebelik haftası ve beden kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo I).

Tablo I: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik bulguları.

	Hasta Grubu (n=50) Ort±SS	Kontrol Grubu (n=51) Ort±SS	p
Yaş	28,7±5,8	28,5±5,6	NS
Parite	1,86±1,07	2,16±1,36	NS
Kan alındığı zamanda			
Gebelik Haftası	33,7±4,2	34,1±3,6	NS
Doğumda			
Gebelik Haftası	34,4±3,9	39,1±1,1	<0,05
Beden Kitle İndeksi	29,5±2,3	29,9±2,8	NS
Bebek Doğum Ağırlığı	1668±665	3550±284	<0,05
Amnion Sıvı İndeksi	3,9±1,2	9,8±2,7±	<0,05

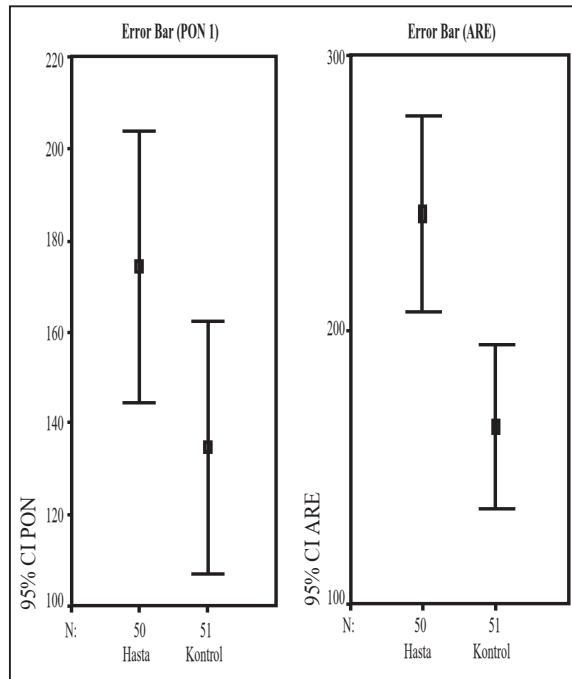
NS, not significant; Ort, Ortalama; SS, Standart sapma

Hasta ve kontrol grubu arasında serum PON ve ARE enzim aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş, her iki enzim aktivitesi IUGK saptanan hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek olarak saptanmıştır (Tablo II) (Şekil 1).

Tablo II: Hasta ve kontrol gruplarının paroksanaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri.

	Hasta Grubu (n=50) Ort±SS	Kontrol Grubu (n=51) Ort±SS	p
Paroksanaz enzim aktivitesi (U/L)	174,0±105,5	134,6±126,0	<0,05
Arilesteraz enzim aktivitesi (U/L)	242,1±125,4	164,8±105,2	<0,05

Ort, Ortalama; SS, Standart sapma

**Şekil 1:** Hasta ve kontrol gruplarının paroksanaz (PON) ve arilesteraz (ARE) enzim aktiviteleri.

Kontrol grubunda arteriyel sistem bozukluğu saptanmamıştır, Hasta grubunda 34 gebede arteriyel sistemde bozukluk izlenirken (Grup 1A), 16 gebede umbilikal arter ve orta serebral arter doppler akımları doğal olarak gözlenmiştir (Grup 1B). IUGK izlenen gebelerin arteriyel sistemde bozukluk izlenen ve izlenmeyen altgrupları arasında serum PON ve ARE enzim aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo III).

Tablo III: Hasta grubunda arteriyel sistemi bozuk olan (Grup 1A) ve normal olan (Grup 1B) gebelerin paroksanaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri.

	Grup IA (n=34) Ort±SS	Grup IB (n=16) Ort±SS	p
Paroksanaz enzim aktivitesi (U/L)	174,0±104,1	168,6±105,4	NS
Arilesteraz enzim aktivitesi (U/L)	240,2±124,3	249,6,8±118,1	NS

NS, not significant; Ort, Ortalama; SS, Standart sapma

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar açıklanamayan IUGK, erken başlangıçlı preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının ortak patofizyoloji sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Buna göre gebeliğin ilk trimesterinde görülen maternal spiral arterler ve trofoblast invazyonundaki anomaliler oksidatif strese yol açmakta, oksidatif stres sonucu oluşan endotel disfonksiyonu ise IUGK gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında anahtar rol oynamaktadır⁽¹¹⁾. Bu konu ile ilgili olarak oksidatif stres parametreleri ile fetal ağırlık arasında ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma yürütülmüştür⁽¹²⁻¹⁵⁾.

İlk defa 1961 de HDL immünopresipitatları içinde saptanan PON1 enzimi, yaklaşık 43 kDa molekül ağırlığı olan glikolize bir proteindir^(16,17). PON1'in fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte lipit peroksidlerini hidrolize ederek LDL oksidasyonunu önlediği, organofosfatlar gibi toksik ajanların oluşturabileceği hücre hasara karşı koruyuculuk görevi olduğu gösterilmiştir^(18,19). PON1 karaciğer mikrozomlarında antioksidan sistemde önemli rolü olan bir enzimdir⁽²⁰⁾. PON1 enzim aktivitelerinin endotel hasarı sonucu ortaya çıkan atheroskleroz ve kardiyovasküler hastalılarda düşük olduğu gösterilmiştir^(5,6).

Literatürde patofizyolojisinde endotel disfonksiyonunun rol oynadığı preeklampitik gebelerde PON ve ARE aktivitelerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir⁽²¹⁻²⁴⁾. Bu konuda Yaghmaei ve ark preeklampitik gebelerde PON ve ARE aktivitelerini yüksek saptarken⁽²¹⁾; Kumru ve ark, Uzun ve ark düşük olarak değerlendirmişlerdir^(22,23).

Baker ve ark.⁽²⁴⁾ ise 15 ve 20. gebelik haftalarında PON1 enziminin PON ve ARE aktivitelerini tespit etmişler, takip ettikleri gebelerde preeklampsi gelişen grupta bu iki enzim aktivitesinin istatistiksel olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hastalar hafif ve şiddetli preeklampsi olarak iki grupta incelenmiş, şiddetli hastalık grubunda enzim düzeyleri hafif hastalık grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde preeklampitik gebelerde PON ve ARE aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmakla birlikte, bizim çalışmamız preeklampsi ile ortak patofizyolojiye sahip olduğu düşünülen IUGK'de PON ve ARE enzim aktivitelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda IUGK izlenen grupta PON ve ARE aktivitelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmış, bu sonuç sebepten çok kompenzuar bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Bu yanıtın özellikle ilk trimesterde değerlendirilmesinin IUGK öngörüsünde yeri olabileceğini düşünülmüştür. Hasta grubunda arteriyel sistemde bozukluk izlenen ve izlenmeyen gruplarda PON ve ARE aktivitelerinde fark izlenmesini, bu enzim aktivitesinin prognozla ilişkili olmadığı yönünde değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma HDL'ye bağlı antioksidan bir enzim olan PON1'in IUGK patofizyolojisinde yeri olduğunu vurgulayan literatürdeki ilk çalışmadır. Bu konuda özellikle IUGK öngörüsünde PON ve ARE aktivitelerinin yerini ortaya koyacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 723- 9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Clinical Management Guidelines for Obstetricians - Gynecologists. ACOG Practise Bulletin No. 12 American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.
- Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 765- 77.
- Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? *Med Clin* 2003; 121: 537- 48.
- Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 329- 36.
- Soran H, Younis NN, Charlton-Menys V, et al. Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 265- 74.
- Ozturk E, Balat O, Dikensoy E, et al. No association between serum paraoxonase, arylesterase activities, and hydatidiform mole. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 149- 52.
- Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 369- 82.
- Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009; 30: 43- 8.
- Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 807- 16.
- Henriksen T. The role of lipid oxidation and oxidative lipid derivatives in the development of preeclampsia. *Semin Perinatol* 2000; 24: 29- 32.
- Min J, Park B, Kim YJ, Lee H, Ha E, Park H. Effect of oxidative stress on birth sizes: consideration of window from mid pregnancy to delivery. *Placenta* 2009; 30: 418- 23.
- Potdar N, Singh R, Mistry V, et al. First-trimester increase in oxidative stress and risk of small-for-gestational-age fetus. *BJOG* 2009; 116: 637- 42.
- Gveric-Ahmetasevic S, Sunjic SB, Skala H, et al. Oxidative stress in small-for-gestational age (SGA) term newborns and their mothers. *Free Radic Res* 2009; 43: 376- 84.
- Kim YJ, Hong YC, Lee KH, et al. Oxidative stress in pregnant women and birth weight reduction. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 487- 92.
- Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214- 27.
- Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 100- 6.
- Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498- 507
- La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological

- role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120: 379- 88.
20. Ferre N, Camps J, Cabre M, Paul A, Joven J. Hepatic paraoxonase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis. *Metabolism* 2001; 50: 997- 1000.
 21. Yaghmaei M, Hashemi M, Azarian A, et al. Association of L55M and Q192R Polymorphisms of Paraoxonase-1 Gene with Preeclampsia. *Arch Med Res* 2011; 42: 324- 8.
 22. Uzun H, Benian A, Madazli R, Topçuoğlu MA, Aydın S, Albayrak M. Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60: 195- 200.
 23. Kumru S, Aydın S, Gursu MF, Özcan Z. Changes of serum paraoxonase (an HDL-cholesterol-associated lipophilic antioxidant) and arylesterase activities in severe preeclamptic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 177- 81.
 24. Baker AM, Klein RL, Haeri S, Moss KL, Boggess KA. Association of midgestational paraoxonase 1 activity with pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Perinatol* 2010; 27: 205- 10.