

Preeklampside Lipoprotein(a) Seviyeleri: Bir Prospektif Klinik Çalışma

Lipoprotein(a) Levels in Preeclampsia: A Prospective Clinical Study

Nergiz Kılıç

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars

ABSTRACT

AIM: To compare the lipoprotein(a) levels in preeclamptic and normotensive pregnant women and to determine its role in the etiology of preeclampsia.

METHODS: The study included 60 pregnant women in their third trimester pregnancies. The women were allocated into preeclamptic and normotensive pregnancy groups and compared by using the serum levels of total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL and lipoprotein(a). Lipoprotein(a) levels were measured by using the ELISA technique. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows (10.0). Mann Whitney-U and Student's t tests were used for comparing the groups. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: In comparison of normotensive and preeclamptic pregnancy groups, the measurements of plasma lipoprotein(a), total cholesterol, HDL, LDL levels did not show significant differences ($p > 0.05$). Serum triglyceride and VLDL levels were significantly higher in preeclamptic group in comparison with the levels of the normotensive group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: Serum lipoprotein(a) levels are similar in preeclampsia and normotensive pregnancy. In contrast, serum triglyceride and VLDL levels are higher in preeclamptic pregnancies than in normotensive pregnancies, thus the fact may help to identify the pathogenesis and the etiology of preeclampsia.

Key words: preeclampsia; lipoprotein(a); lipid profile

ÖZET

AMAÇ: Preeklamptik ve normotansif gebelerdeki, lipoprotein(a) seviyelerini karşılaştırmak ve preeklampsia etyolojisindeki yerini belirlemek.

YÖNTEM: Çalışmada üçüncü trimester gebeliği olan 60 kadın yer aldı. Kadınlar preeklamptik ($n=30$) ve normotansif ($n=30$) gebelik gruplarına ayrıldılar. Gruplar total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL ve lipoprotein(a) değerleri açısından karşılaştırıldılar. Lipoprotein(a) ölçümleri ELISA tekniği kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS for Windows (10.0) kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney-U ve Student's t testleri kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

Nergiz Kılıç, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Kars, Türkiye, Tel. 0507 3999641 Email. drnergizkili@gmail.com
Geliş Tarihi: 02.11.2011 • Kabul Tarihi: 17.02.2012

BULGULAR: Normotansif ve preeklamptik gebelik gruplarının karşılaştırılmasında; lipoprotein(a), total kolesterol, HDL, LDL düzeylerinin ölçümü anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Preeklamptik grupta serum trigliserid ve VLDL değerleri normotansif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

SONUÇ: Serum lipoprotein(a) preeklamptik ve normotansif gebelerde benzer düzeylerde dir. Buna karşın, serum trigliserid ve VLDL değerleri preeklamptik kadınlarda normotansiflerden daha yüksektir ki, bu da preeklampsia patogenezi ve etyolojisini aydınlatmada önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: preeklampsia; lipoprotein(a); lipid profili

Giriş

Gebeliğin en sık görülen komplikasyonlarından biri olan “gebeliğin uyardığı hipertansiyon” genel bir tanımlama olarak kullanılmaktadır. Bu durum hafif veya şiddetli kan basıncı yüksekliği ile birlikte seyreden ve çeşitli organ disfonksiyonlarına kadar gidebilen geniş bir spektrumu içerir¹. Hipertansiyon, proteinüri ve ödemin saptanması ile tanısı kolayca konulabilen preeklampsia, konvülsiyonun eklenmesiyle oluşan klinik tablo eklampsia olarak adlandırılır².

Gebeliğin uyardığı hipertansiyon, halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal mortalite ve morbidite nedenidir. Son yıllarda bu önemli gebelik komplikasyonunun altında yatan mekanizmaların aydınlatılması için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sayesinde bilgilerimiz giderek artmış olsa da, gebelikteki hipertansif sendromların mekanizmaları henüz net olarak aydınlatılamamıştır³.

Preeklampsinin patogenezi, temelde bir endotel hücre hasarının olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Günümüzde bu konuda lipoprotein(a) ve aterosklerotik lipit profili ile ilgili çalışmalar üzerinde önemle durulmaktadır⁴⁻¹⁰.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda maternal lipitlerin endotel disfonksiyonuna neden olarak preeklampsi gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir¹¹⁻¹⁴. Preeklampsili hastalarda lipoprotein(a) düzeylerinin artarak endotel hasarına neden olabileceği ve preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini söyleyen çalışmalar vardır¹⁵⁻¹⁷.

Lipoprotein(a) bir düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülüdür. Lipoprotein(a)'nın molekül ağırlığı 400,000-800,000 dalton arasında değişmektedir. Kandaki normal konsantrasyonları 0-100 mg/dl arasındadır. Kandaki değerinin 30 mg/dl üzerinde olduğu durumlarda erken aterosklerotik kalp hastalığı riskinin arttığı bildirilmiştir¹⁸⁻¹⁹.

Bu çalışmanın amacı preeklampsi etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen; normal olmayan lipoprotein(a) metabolizmasını inceleyerek, sağlıklı ve preeklampitik gebelerde karşılaştırmak, preeklampsi patogenezi ve etiyolojisini aydınlatmaya katkıda bulunmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 60 gebe kadın yer aldı. Çalışma uzmanlık tezi olarak tasarlandı ve yayınlanma öncesinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu.

Çalışmada yer alan gebelerden 30 tanesinde tanı konulmuş preeklampsi vardı. Diğer 30 gebe kadın ise kontrol grubu olarak normotansif gebelerden seçildi. Bütün gebeler gebeliğinin üçüncü trimesterindeydi ve gruplar oluşturulurken her iki grupta da 15'er gebe primigravid ve 15'er gebe multigravid gebeler arasından seçildi. Preeklampsi ve kontrol grubundaki kadınlara çalışma öncesi ve kan örnekleme sırasında bilgilendirme yapıldı ve çalışmada yer almak isteyenlerin yazılı onamları alındı. Gebelerden kronik hipertansif olanlar, diabetes mellitus hikâyesi olanlar, kardiyovasküler sistem problemi olanlar ve fetal anomali hikâyesi bulunanlar çalışma dışında bırakıldı.

Preeklampsi değerlendirilmesi

Kan basıncı ölçümleri sabah, on iki saatlik açlık süresi sonrası, 10 dakika dinlenme süresinden sonra, oturur pozisyonda ve sol kol kalp seviyesinde olacak şekilde yapıldı. Kan basıncı 140/90 mmHg'dan düşük ölçülenler normotansif, bu değerde ve bu değerden yüksek ölçülenler hipertansif olarak kabul edildi.

Preeklampsi için aşağıdaki tanı ölçütleri kullanıldı.

Kan Basıncı: En az 6 saat ara ile ölçülen, iki ayrı değerin 140/90mmHg ve üstünde olması,

Proteinüri: Stickle bakıldığında idrarda [+] ve üstünde protein saptanması ve 24 saatlik idrarda 300 mg/dl değerinin üstünde protein saptanması

Kan lipit profilinin ve lipoprotein(a) düzeyinin belirlenmesi

İki grubun da lipit profili incelenirken alınan kan örneğinden total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol değerleri tespit edildi. Antikoagülsüz cam tüpe 10 ml venöz kan alındı. Alınan kanlar 30 dakika pıhtılaşması beklendikten sonra 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan serum kısmı alınarak çalışıldı.

Lipoprotein(a) için ise antikoagülsüz 10 ml'lik cam tüpe venöz kan alındı. 30 dakika 2-8 derecede bekletildi. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan serum kısmı 1ml'lik ependorflara pipetlendi ve çalışma anına kadar -80 santigrat derecede saklandı. Çalışma yapılacağı zaman saklanan tüm serumlar aynı anda çözdürüldü. Lipoprotein(a) ölçümleri ELİSA tekniği ile yapıldı.

Veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programından değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım sağlandığında Student's t testi, normal dağılım sağlanmadığında ya da kategorik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmamızda yer alan kadınlar kan basınçları açısından değerlendirildiklerinde preeklampsi grubunun ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları, kontrol grubuna oranla ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Her iki grupta da 30 üçüncü-trimester gebeliği olan kadın yer almıştır. Grupların yaş, kan lipit düzeyleri ve bu verilerin karşılaştırılması Tablo 1'de özetlenmiştir. Grupların kıyaslanmasında gebelerin yaşı, lipoprotein(a), kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken ($p > 0,05$), trigliserit ve VLDL seviyeleri preeklampitik grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 1. Preeklampitik ve normotansif gebelerin serum lipit düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Normotansif Gebeler Ortalama±Standart sapma	Preeklampitik Gebeler Ortalama±Standart sapma	p
Yaş	27,90±5,48	28,77±5,40	0,540
Lipoprotein(a)	4,06±4,31	7,75±8,53	0,066
Kolesterol	246±47,0	247,8±85,0	0,925
Trigliseritler	194±79,8	258,4±85,3	0,004
¹ HDL	66±13	61,33±17,2	0,183
² LDL	147±57	130,3±59,8	0,270
³ VLDL	38±15	50,83±16,7	0,006

Bütün lipitler için ölçüm birimi mg/dl
¹HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ²LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ³VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Tartışma

Preeklampsi; tanısı erken konulup, tedavisi hızla planlanmazsa, maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen ağır komplikasyonlara yol açabilir. Preeklampsi gelişiminin temel mekanizmaları ve etiolojisi halen tam olarak bilinmemekle beraber, endotel hücre hasarının klinik tablonun oluşumunda önemli katkısı olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle de endotelial hücre hasarını belirlemede birçok belirteç üzerinde çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir¹²⁻¹³.

Bu çalışmada 3. trimesterde, aynı yaş grubunda 30 preeklampitik gebe ile 30 normotansif gebenin lipoprotein(a) değerleri ile lipit profilleri yani total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL değerlerini karşılaştırdık. Gruplar oluşturulurken üçüncü trimester içinde ve yaş ortalaması bakımından birbirine yakın olan gebeler çalışmaya alındı. Tüm gebelerin kan basıncı ölçümleri 12 saatlik açlık süresini takiben ve sabah aynı saatte alındı. Ancak çalışmadaki gebelere özel bir diyet önerisinde bulunulmadı. Preeklampitik grup ve kontrol grupları seçilirken kilo ve boylarına göre bir standardizasyon yapılmadı.

Çalışmamızda preeklampitik hasta grubu ile kontrol grubu arasında lipoprotein(a) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kaminski ve arkadaşlarının 2000 yılında 19 preeklampsi ve 19 sağlıklı gebede yaptıkları bir çalışmanın sonuçları preeklampsideki lipoprotein(a) düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir¹⁵. Ayrıca 2010 yılında Parvin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada serum lipoprotein(a) değerinin preeklampitik hastalarda yükseldiği tespit edilmiştir¹⁷.

Bizim çalışmamızın sonucu bu çalışmalarla uyumlu olmamakla birlikte bizim bulgularımızı destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Satter ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada dolaşımdaki lipoprotein(a) düzeyinin preeklampsinin patofizyolojisinde önemli bir rolü olmadığını bildirmişlerdir¹². Yine Baksu ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada lipoprotein(a) düzeylerini preeklampitik gebelerde normal sınırlarda tespit etmişlerdir¹⁶. Bizim çalışmamızda hasta grupları ile kontrol grupları arasında serum lipoprotein(a) düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark olmaması preeklampsinin patogenezinin açıklanmasında lipoprotein(a) düzeylerinin önemli olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın lipit profili ile ilgili sonuçları preeklampsinin patogenezinde yüksek trigliserit ve VLDL değerlerinin etkili olabileceğini, total kolesterol, HDL, LDL değerlerinin ise anlam ifade etmediğini göstermiştir.

Literatürde lipit profili-preeklampsi ilişkisi ile ilgili olarak bizim bulgularımızı destekleyen çalışmalar olduğu gibi, desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Mikhail ve arkadaşları yaptıkları çalışmada trigliserit değeri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve preeklampsi şiddeti ile trigliserit değeri arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir⁶. Ancak 2011 yılında da Lima ve arkadaşları preeklampitik ve sağlıklı gebeleri lipit profili açısından karşılaştırmış, serum VLDL ve trigliserit değerlerinin preeklampitik grupta yükseldiğini tespit etmişlerdir ki, bizim çalışmamızla uyumlu bir çalışmadır⁸.

Serum lipit seviyeleri ile preeklampsi ilişkisini açıklamak için daha çok örneklem içeren, randomize, prospektif ve çok merkezli çalışmalar patofizyolojiyi açıklamak için daha yararlı olacaktır.

Bizim çalışmamızda, preeklampitik gebeler ve kontrol grubundaki hastalar arasında total kolesterol, LDL ve HDL değerleri açısından bir fark saptanmamıştır ancak VLDL ve trigliserit değerleri preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da serum trigliserit ve VLDL değerlerinin preeklampsinin patogeneğinde etkili olabileceğini ve preeklampsinin erken tanısında bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* (3.ed) Vol 28. New York, Churchill Livingstone, 1996; 935-87.
2. Duley L. Maternal Mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:547-53.
3. Malatyaloğlu E. Preeklampsi- Eklampsi. In: Arık N. Gebelik böbrek ve hipertansiyon. *Nefroloji Seminerleri* 3. Knoll Alman.1997; 25-51.
4. Husby H, Roald B, Schjetlein R, Nesheim B, Berg K. High levels of Lp (a) in a family with cases of severe preeclampsia. *Clin Genet* 1996; 50:47-9.
5. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santas-Silva A (eds). Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclampsia pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162(2): 425-32.
6. Mikhail MS, Basu J, Palan PR, et al. Lipid profile in women with preeclampsia: relationship between plasma triglyceride levels and severity of preeclampsia. *J Assoc Acad Minor Phys* 1995; 6(1):43-5.
7. Ziaei S, Borab KM, Kazemnejad A. Serum lipid levels at 28-32 weeks gestation and hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 2006; 25(1):3-10.
8. deLima VJ, de Andrade CR, Ruschi GE, et al. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Sao Paulo Med* 2011;129(2):73-6.
9. Bai H, Liu X, Liu R, et al. Analysis of serum lipid and apolipoprotein levels in pregnancy induced hypertension and normotensive pregnant women. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Bao* 2002; 33(1):58-61.
10. Bayhan G, Koçyiğit Y, Atamer A, et al. Potential atherogenic role of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(1):1-6.
11. Khalig F, Singhal U, Arshad Z, et al. Study of serum lipid and lipoprotein in preeclampsia with special reference to parity. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000; 44(2):192-6.
12. Satter N, Clark P, Greer IA, et al. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy complicated with preeclampsia. *Atherosclerosis* 2000; 148:407-11.
13. Van den Elzen HJ, Wladimirof JW, Cohen-Overbeek TE, et al. Serum lipids in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103(2):117-22.
14. Cong KJ, Wang TT, Liv GR. Lipid metabolism and pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1994; 29(11):651-3.
15. Kamirski K, Czulea B, Figler P. Predictive usefulness of lipoprotein (a) in cases of preeclampsia. *Gynecol Pol* 2000; 71: 777-82.
16. Baksu B, Baksu A, Davas İ, et al. Lipoprotein(a) levels in women with preeclampsia and in normotensive pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(3):277-82.
17. Parvin S, Samsuddin L, Ali A, et al. Lipoprotein (a) level in preeclampsia patients. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2010; 36(3): 97-9.
18. Björkbacka H. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22(5): 430-2.
19. Lorentzen B, Henzksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin reprod Endocrinology* 1998; 16: 33-9.