

PREEKLAMPSİADA VE DÜŞÜK RİSKLİ GEBELİKLERDE MATERNAL SERUM HOMOSİSTEİN, YÜKSEK SENSİTİF C- REAKTİF PROTEİN, İNTERLÖKİN-6, İNSÜLİN DİRENCİNİ HEMOSTATİK DEĞERLENDİRME İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF MATERNAL SERUM HOMOCYSTEIN, HIGH SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN INTERLEUKIN-6, HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE IN PREECLAMPSIA AND LOW RISK PREGNANCY

Reyyan Özcan TEMİZKAN, Elif Gül YAPAR EYİ, Ebru ASLAN, Seyhan ÇIKMAN
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara-TÜRKİYE
Geliş Tarihi: 21.01.2013 Kabul Tarihi:03.02.2013

Özet

Amaç: Preeklampsi tüm dünyada gebeliklerin %3.9'unu etkilemekte olan etyolojisi tam bilinmeyen endotelial bir bozukluktur. Preeklampsi kapiller kaçak, fetal gelişme geriliği, kanama profilinde bozulma ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Bu çalışmanın amacı, vücut kitle indeksi ve fetal doğum ağırlıkları ile insülin direncinin hemostatik değerlendirme indeksi (HOMA-IR), maternal serum homosistein, interlökin-6 ve yüksek sensitif C-reaktif protein düzeylerini düşük riskli gebelerle hafif ve ağır preeklampatik gebelerde karşılaştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Olgu kontrol çalışması olarak Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma hastanesi Perinatoloji Kliniğinde yapılmıştır. III.trimesterde ve 27-40. gebelik haftalarında toplam 174 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, Ulusal Çalışma Grubu Yüksek olarak Kan Basıncı Eğitim Programı 2000'nin semasına göre tanımlanmış 33 ağır preeklampatik, 30 hafif preeklampatik olan ve 111 sağlıklı düşük riskli gebeden oluşmuştur. Anormal glukoz tarama testi, bozulmuş tiroid fonksiyon testi, aktif enfeksiyonu olan ve on gün içinde kortikosteroid alan gebeler çalışmadan çıkarılmıştır.

Bulgular: Vücut kitle indeksi hafif preeklampatiklerde (30.4 ± 5.6) ve ağır preeklampatiklerde (30.2 ± 5.2) kontrol grubuna göre (27.3 ± 4.0) anlamlı olarak yüksek bulundu. Medyan değerler ve aralıkları esas alındığında; serum homosistein, hs-CRP, IL-6 düzeyleri hafif preeklampside sırası ile; $7.8(3.6-13.0)$, $7.0(1.8-45.0)$, $3.1(2.0-24.0)$ ve ağır preeklampside $7.1(2.4-24.0)$, $12.0(2.0-37)$ $6.2(2.0-12.0)$

kontrol grubuna göre $5.0(2.3-19.0)$, $3.9(0.7-23.0)$, $2.0(2.0-31)$, anlamlı oranda yüksekti. ($p < 0.001$). Buna rağmen HOMA-IR düzeylerinde gruplar arasında, fark saptanmadı. Fetal doğum ağırlıkları ağır preeklampatiklerde en düşüktü.

Sonuç: Preeklampatik kadınlarda fetal doğum ağırlığı düşük ve inflamatuvar belirteçler (IL-6, hs-CRP) ve homosistein yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, preeklampsia, insülin direncinin homeostatik değerlendirme indeksi, interlökin 6, yüksek sensitif C reaktif protein

Abstract

Introduction/Background: Preeclampsia is an endothelial disorder of unknown etiology affecting 3.9% of pregnancies worldwide. In some patients, the disease may manifest itself in the form of either a capillary leak, fetal growth restriction or a spectrum of abnormal hemostasis with multiple organ dysfunction. This study was designed to examine the relationship between maternal demographics and body mass index (BMI) together with maternal serum homocysteine levels, homeostatic model assesment of insulin resistance (HOMA-IR), high sensitive C-reactive protein (hs CRP), interleukin-6 levels to find a correlation with birthweight in mild and severe preeclampsia without HELLP Syndrome compared with controls.

Materials and Method: A case control study was conducted in Zekai Tahir Burak Women Health Education and Research Hospital, Perinatology Clinic ; Ankara, Turkey. After informed consent, a total of 174 pregnant women at third trimester (27-40 weeks) were enrolled

which included 33 diagnosed cases of severe preeclampsia and 30 diagnosed cases of mild preeclampsia according to the schema of the Working Group on the National High Blood Pressure Education Programme 2000 and 111 healthy low risk pregnant women as controls. Patients with diabetes, abnormal 50 gram glucose screening tests, abnormal thyroid function active infection, who were given corticosteroids in the previous 10 days were excluded from the study.

Results: BMI was found to be higher in mild: 30.4 ± 5.6 , and severe: 30.2 ± 5.2 preeclamptic women compared with controls: 27.3 ± 4.0 . In terms of median values, plasma homocysteine levels, hs-CRP, IL-6 were significantly higher in mild (7.8(3.6-13.0), 7.0(1.8-45.0), 3.1(2.0-24.0) and severe pre-eclamptic women (7.1(2.4-24.0), 12.0(2.0-37) 6.2(2.0-12.0) as compared to controls (5.0 (2.3-19.0), 3.9(0.7-23.0), 2.0(2.0-31),

respectively)($p < 0.001$); however, in terms of HOMA-IR levels, there was no difference amongst three groups($p > 0.05$). Birthweight was lowest in severe preeclampsia.

Conclusion: In preeclamptic women, birthweight was found to be decreased with an increase in the markers of inflammation, IL-6, hs-CRP and homocysteine.

Key words: Homocysteine, preeclampsia, insulin resistance homeostatic model assesment, interleukin-6, highly sensitive c reactive protein

Giriş

Preeklampsi, gebelikte saptanan en önemli komplikasyonlardan olup multisistemik bir hastalıktır. Dünya çapında maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olup edinsel prematüritenin ve fetal büyüme geriliğinin birinci sebebidir(1). Buna rağmen patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın insidansı hakkında çeşitli kaynaklarda küçük değişiklikler olsada ortalama tüm gebeliklerin %7-10'nunda görülmektedir(2).

Gebeliğe özel bir sendrom olan preeklampsi, hipertansiyon ve idrarda protein atılımıyla karakterize olup bu belirtiler gebeliğin 20.haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Preeklampsi kötü fetal sonuçlarla da ilişkili olup bunlar, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), plasenta dekolmanı, oligohidramniyos, edinsel prematürite ve fetal ölümdür(3).

Hastalık başlangıcına göre; erken ve geç başlangıçlı, klinik seyrine ve organ tutulum derecesine göre de; hafif ve ağır olarak ayrılmıştır. Preeklamptik hastada trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma, santral sinir sistemi tutulumu, renal ve hepatosellüler hasarın bulunması hastalığın ciddiyetini gösterir. Hastalık seyrinde iskemik son organ hasarı değişik derecelerde oluşmaktadır ve bu durum yaygın maternal endotelial hücre disfonksiyonu ile açıklanmaktadır (4). Preeklampside artmış sistemik inflamatuvar cevaba bağlı olarak interlökin 6 (IL-6), tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) gibi sitokinlerin artma/artış düşünülmektedir.

Son çalışmalar tüm gebelerde maternal inflamatuvar cevabın oluştuğunu gösterse de preeklampside fetoplazental ve maternal dokular arasında aşırı inflamatuvar cevap yayınlanmıştır (5). İnflamasyonun çeşitli belirteçleriyle yapılan çalışmalar bu hastalıktaki tartışmaları çözümlenebilecektir. Bu belirteçlerden biri yüksek sensitif C-reaktif protein(hsCRP)'dir. Bu vücuttaki tüm inflamatuvar aktivitelere çok duyarlı bir belirleyicidir. Preeklamptik kadınlarda da hs-CRP'nin belirgin olarak yükselmesi nedeni ile preeklampsi için bağımsız bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir(4, 6).

Diğer bir inflamatuvar belirteç olan IL-6; plasenta, lökositler ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen multifonksiyonel sitokindir. Birçok çalışmada IL-6 yüksekliği preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hiperhomosisteinemi gibi vasküler hastalıklarla ilişkili olan durumlarında preeklampside rolü olabileceği gösterilmiştir. Preeklampsi, dekolman plasenta, tekrarlayan gebelik kaybı gibi plasental vaskülopati sonucu oluşan hastalıklarla homosistein yüksekliği ilişkilendirilmiştir(4).

Etyopatogenezinde pek çok etkenin rol oynadığı düşünülen preeklampsinin oluşmasına insulin direncinin de katkısı olabilir. İnsulin direnci ve inflamasyonun her ikisinin de hipertansiyon ve koroner arter hastalığında ve bunlar gebelikteki hipertansif bozukluklardan en önemlisi olan preeklampside de etkin olabilir. Normal gebelik, insulin direnci oluşturan bir durumdur. Geç gebelik döneminde hafif düzeydeki bu direncin nedeni olarak plasental hormonlar (progesteron, human plasental laktojen, östrojen) ve kortizol artışı gösterilmiştir.

Hipertansif gebeliklerde neden tam olarak bilinmese de, etyolojide insulin direnci de rol alabilir(7).

Bu çalışmanın amacı, normotansif düşük riskli gebelerle hafif ve ağır preeklampitik gebelerin maternal serumunda hs- CRP, IL- 6, homosistein düzeylerini ve insülin direncinin homeostatik değerlendirme indeksi (HOMA-IR) değerlerini saptamak bu parametreleri hasta gruplarını vücut kitle indekslerine (VKİ) göre sınıflandırıp karşılaştırmak ve preeklampsinin ciddiyetini ve fetal doğum ağırlıklarını belirlemektir.

Gereçler ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine, hastaların geliş zamanı esas alınarak, Perinatoloji Ünitesine başvuran 63 preeklampitik gebe ve antenatal merkezine başvuran 111 normotansif gebe olmak üzere toplam 174 gebede yapıldı. Çalışma prospektif olarak yapılmış ve hastanemiz Yerel Etik Kurul ve Eğitim Plan Kordinasyon Kurulundan onay almıştır. Çalışmaya katılacak olan hastalar çalışma konusunda bilgilendirilip aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışmanın kontrol grubu 28-40. gestasyonel haftalar arasında olan, kronik hastalığı (diabetes mellitus, hipertansiyon, renal bozukluk, hepatosellüler hastalık, kardiyovasküler hastalık) olmayan, doğum eylemine girmemiş, membran rüptürü olmayan, gebeliğinde yapılan oral glukoz tarama testi normal, herhangi infeksiyöz hastalığı olmayan, sigara kullanmayan normotansif sağlıklı gebelerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların gestasyonel haftası, son adet tarihine göre belirlenmiş olup ilk trimesterde yapılan ultrasound ölçümleriyle doğrulanarak belirlenmiştir.

Preeklampitik hasta grubu ise 28- 40. gestasyonel haftalar arasında olan, eyleme girmemiş, prematür membran rüptürü ve koryoamniyonit bulgusu olmayan, kronik hastalığı(Diabetes mellitus, hipertansiyon, renal bozukluk, hepatosellüler hastalık, kardiyovasküler hastalık) olmayan, oral glukoz tolerans testi normal çıkan, herhangi infeksiyöz hastalığı olmayan, sigara kullanmayan preeklampitik gebelerden oluşturulmuştur. Tüm hastalar çalışma için kan alınmadan önceki bir hafta içinde kortikosteroid tedavisi almayan gruplardan seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ek hastalığının olmadığı, ayrıntılı anamnez, muayene ve rutin laboratuvar tetkikleriyle belirlenmiştir.Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), başvurularındaki kilogram cinsinden ağırlıklarının, metre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle elde edilmiştir.

Tüm gruplarında VKİ açısından 28 ve altı ile 28'in üstü olarak ikiye ayırıp, bu alt gruplarda değerlendirilen parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Hastaların insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR indeksini aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.
$$H O M A - I R = A \text{ ç l ı k } G l u k o z (m g / d) \times A \text{ ç l ı k } İ n s ü l i n (U T U / L) / 4 0 5$$

HOMA-IR değeri 2.5 ve altı normal, 2.5'in üstü ise insülin direnci göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Preeklampsi tanısı, gebeliğin 20.haftasından sonra, en az 5 dakikalık dinlenme sonrası, 4 saat ara ile iki kez ölçülen sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde ve yine 4 saat arayla ölçülen diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması ve 24 saatlik idrar ölçümlerinde 300 mg/dl üzerinde proteinüri varlığı kriterleri ile konuldu.

Preeklampitik hastalar çalışmada hafif ve ağır preeklampitik hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Ağır preeklampitik hastaların tanımı, preeklampsi tanısı almış hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az birinin görülmesi ile belirlenmiştir.

- Tansiyon arteriyal: 170/110 veya üzerinde
- Baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı mevcudiyeti
- Eklampsi
- Pulmoner ödem
- Oligoüri (24saatlik idrar miktarının 500ml' nin altında olması)
- 24 saatlik idrarda 5 gramdan fazla proteinüri
- Trombosit sayısının 150 000/uL'nin altında olması
- Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz(ALT) düzeylerinin 70 u/l'tnin üzerinde olması

Çalışma gruplarına dahil edilen hastalar gebelikleri süresince hastanemizde takibe alındı ve doğumları yaptırıldı. Bu süreçte belirtilen kriterlerin dışına çıkan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 11. 5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltilmesi yapıldı.

Bulgular

Hastalar üç gruba ayrılarak incelendi. Grup 1 düşük riskli normotansif gebelerden, grup 2 hafif preeklampitiklerden, grup 3 ise ağır preeklampitiklerden oluşturuldu. Tüm grupların demografik parametreleri Tablo1' de de yer verilmiştir.

Hasta grupları arasında gravida, parite, yaşayan, abortus sayıları açısından yaş farkı yoktu. VKİ, preeklampitik gruplarda normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Fakat ağır ve hafif preeklampitikler arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Grupların doğum zamanındaki gebelik haftası ve fetal ağırlığı, normotansif gebelere göre preeklampitiklerde anlamlı oranda düşüktü ve ağır preeklampitiklerde de hafiflere göre belirgin oranda düşük olduğu saptandı.(Tablo 1)

Tablo1 : Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Grup I (n=111)	Grup II (n=30)	Grup III (n=33)	p-değeri
Yaş	25,6±4,8	27,7±5,0	27,5±5,3	0,043 [†]
VKİ (kg/m ²)	27,3±4,0	30,4±5,6	30,2±5,2	<0,001 [†]
Gravide	2 (1-5)	2 (1-6)	1 (1-5)	0,516 [‡]
Parite	0 (0-3)	1 (0-4)	0 (0-4)	0,459 [‡]
Yaşayan	0 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)	0,408 [‡]
Abortus	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-1)	0,970 [‡]
Tanıda gebelik haftası	33 (29-41)	36 (29-40)	32 (28-40)	<0,001 [‡]
Doğumda gebelik haftası	39 (36-41)	36 (30-40)	32 (27-40)	<0,001 [‡]
Sistolik kan basıncı	100 (80-130)	140 (140-160)	160 (140-180)	<0,001 [‡]
Diastolik kan basıncı(DKB)	70 (50-80)	90 (80-120)	100 (80-110)	<0,001 [‡]
Fetal Ağırlık (gr)	3300 (2460-4030)	2555 (1020-4400)	1300 (360-4300)	<0,001 [‡]

[†] Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), [‡] Kruskal Wallis testi kullanıldı. P<0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Hasta grupları arasında klinik ve laboratuvar değerlerin pek çoğunda anlamlı fark saptansa da, insülin düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ayrıca preeklampitik gebe grubunda sezaryen doğum oranı normotansif gebelere göre belirgin oranda fazla saptandı(Tablo 2).Gruplar arasında sezaryen doğum endikasyon ve sayıları şöyledi; normotansif gebelerde, geçirilmiş sezaryen11, fetal distres 1, sefalopelvik uygunsuzluk 4, hafif preeklampitiklerde, geçirilmiş sezaryen 4, sezaryen fetal distres 20, sefalopelvik uygunsuzluk 3, ağır preeklampitiklerde, geçirilmiş sezaryen 4, fetal distres 9, sefalopelvik uygunsuzluk 4, ağır preeklampisi 14 idi.

Tablo 2 : Gruplara göre olguların diğer klinik özellikleri

Değişkenler	Grup I (n=111)	Grup II (n=30)	Grup III (n=33)	p-değeri
Oligohidramniyo	0 (%0)	0 (%0)	20 (%60,6)	<0,001 [†]
İUGR	0 (%0)	0 (%0)	25 (%75,8)	<0,001 [†]
İdrarda protein mevcudiyeti	0 (0-0)	150 (75-500)	150 (50-500)	<0,001 [‡]
AST(u/lt)	16 (10-31)	18,5(11-31)	22 (6-376)	<0,001 [‡]
ALT(u/lt)	12 (3-31)	10,5 (6-24)	16 (7-253)	<0,001 [‡]
PLT x10 ³	216,0±52,2	213,6±51,1	173,2±66,7	<0,001 [‡]
BUN(mg/dl)	14 (5-33)	23,5 (13-58)	25 (10-50)	<0,001 [‡]
Kreatin (mg/dl)	0,5 (0,2-0,9)	0,5 (0,4-1,5)	0,5 (0,4-1,1)	<0,001 [‡]
İnsülin(ıru/lt)	13 (3,8-90)	13 (2-61)	11,2 (2-77)	0,311 [‡]
Glukoz(mg/dl)	78 (62-107)	86,5(57-121)	92 (61-150)	<0,001 [‡]
LDH(u/lt)	200 (145-359)	446 (247-1098)	493 (355-1681)	<0,001 [‡]
Vajinal doğum	95 (%85,6)	3 (%10,0)	2 (%6,1)	
Sezaryen doğum	16 (%14,4)	27 (%90,0)	31 (%93,9)	

[†] Pearson'un Ki-Kare testi, [‡] Kruskal Wallis testi, ¶ Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)

Gruplar arasında IL-6, hs-CRP, homosistein düzeyleri preeklampitiklerde normotansif gebelere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Ağır ve hafif preeklampitiklerde değerler arasında çıkan fark istatistiksel olarak anlamsızdı. HOMA-IR değerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.(Tablo 3)

Tablo 3 : Gruplara göre olguların IL-6, CRP, Homa-IR ve Homosistein Düzeyleri(Medyan ve sınırlar)

Değişkenler	Grup I (n=111)	Grup II (n=30)	Grup III (n=33)	p-değeri [†]
IL-6	2,0 (2,0-31,0)	3,1 (2,0-24,0)	6,2 (2,0-120,0)	<0,001
CRP	3,9 (0,7-23,0)	7,0 (1,8-45,0)	12,0 (2,0-37,0)	<0,001
HOMA-IR	2,6 (0,7-20,0)	3,2 (0,4-13,0)	2,9 (0,3-17,6)	0,565
Homosistein	5,0 (2,3-19,0)	7,8 (3,6-13,0)	7,1 (2,4-24,0)	<0,001

[†] Kruskal Wallis testi

Parametreler arasında bakılan korelasyon katsayıları IL-6 ile CRP, IL-6 ile homosistein, CRP ile homosistein arasında anlamlı düzeydeyken, HOMA-IR ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bütün parametreler ile fetal ağırlık arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4 : IL-6, CRP, Homa-IR ve homosistein düzeylerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişken Çiftleri	Korelasyon Katsayısı	p-değeri [†]
IL-6 – CRP	0,448	<0,001
IL-6 – HOMA-IR	0,030	0,693
IL-6 – Homosistein	0,431	<0,001
CRP – HOMA-IR	0,176	0,020
CRP – Homosistein	0,226	0,003
HOMA-IR – Homosistein	-0,083	0,275

[†] Spearman'ın Korelasyon testi.

Hasta grupları VKİ oranlarına göre ikiye ayrılarak her iki grupta parametrelerin düzeyleri karşılaştırıldığında VKİ ≤ 28 kg/m² olan olgularda IL-6, hs-CRP, homosistein ve fetal ağırlık, normotansif gebelerle preeklampitik gebeler arasında anlamlı fark gösterirken, HOMA- IR değerleri arasındaki fark hem kontrol hem de hafif ve ağır preeklampitikler arasında farksızdı (Tablo 5).

Tablo 5 : VKİ ≤ 28 kgM2 olan olgular içerisinde gruplara göre olguların IL-6, CRP, HOMA-IR ve homosistein düzeyleri: Medyan (Sınırlar)

Değişkenler	Grup I (n=70)	Grup II (n=14)	Grup III (n=15)	p-değeri [†]
IL-6	2,0 (2,0-31,0)	5,0 (2,0-24,0)	6,2 (2,0-52,0)	<0,001
CRP	3,8 (0,7-23,0)	8,5 (3,5-30,0)	8,9 (2,0-29,0)	<0,001
HOMA-IR	2,0 (0,7-19,0)	3,2 (0,6-13,0)	2,5 (0,5-17,6)	0,424
Homosistein	5,0 (2,3-19,0)	8,1 (3,6-13,0)	7,1 (2,4-15,0)	<0,001
Fetal Ağırlık	3250 (2460-4030)	2675 (1020-3920)	1050 (360-3500)	<0,001

[†] Kruskal Wallis testi

VKİ > 28 kg/m² olan olgularda normotansif gebelere göre ağır preeklampitik gebeler arasındaki IL-6, hs-CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Homosistein düzeyleri ise sağlıklı gebelere göre hem hafif ve hem de ağır preeklampitik gebelerde anlamlı oranda yüksekti. HOMA- IR değeri açısından burada da gruplar arasında fark yoktu; fakat fetal ağırlık açısından normotansif gebelerle preeklampitikler arasındaki fark ve hafif preeklampitiklerle ağır preeklampitikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu grupta VKİ ≤ 28 kg/m² olan olgulara göre farklılık, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri sadece normotansif gebelere göre ağır preeklampitiklerde anlamlı olarak yüksekti. Fetal ağırlık açısından değerlendirildiğinde normotansif gebeler ile hafif preeklampitikler ve ağır preeklampitikler arasındaki ve hafif preeklampitiklerle ağır preeklampitikler arasındaki fark

anlamlı bulundu (Tablo 6). Bu sonuca göre VKİ yüksek olan ağır preeklampitik gebeler ile hafif preeklampitik gebeler arasındaki fetal ağırlık farkı anlamlı hale gelmektedir.

Tablo 6: VKİ > 28 kg/m2 olan olgular içerisinde gruplara göre olguların IL-6, CRP, Homa-IR ve homosistein düzeyleri

Değişkenler	Grup I (n=41)	Grup II (n=16)	Grup III (n=18)	p-değeri [†]
IL-6	2,0 (2,0-23,0)	3,1 (2,0-20,0)	7,0 (2,0-120,0)	<0,001
Hs-CRP	3,9 (1,0-18,0)	6,5 (1,8-45,0)	15,0 (2,0-37,0)	<0,001
HOMA-IR	3,0 (1,0-20,0)	3,3 (0,4-10,4)	3,2 (0,3-17,4)	0,649
Homosistein	5,6 (3,0-10,9)	7,5 (5,0-12,4)	8,4 (4,0-24,0)	<0,001
Fetal Ağırlık	3300 (2700-3940)	2470 (1250-4400)	1435 (930-4300)	<0,001

Kruskal Wallis testi (Medyan ve sınırlar).

Fetal ağırlığa doğum haftasına göre sınıflama yapılarak bakıldığında, 35. gestasyonel hafta ve altında doğum haftası olan hafif ve ağır preeklampitik gebeler arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı fark mevcutken, 35. haftanın üzerinde doğum haftası olan üç gruptaki hastalar karşılaştırıldığında normotansif gebeler ile preeklampitik gebeler arasında ve hafif-ağır preeklampitik gebeler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (Tablo 7)

Tablo 7 : Doğum haftası grupları içerisinde gruplara göre olguların fetal ağırlıkları

Doğum Haftası	Grup I	Grup II	Grup III	p-değeri
?35 Hafta	-	1730 (1020-2560)	1050 (360-2350)	0,003 [†]
>35 Hafta	3300 (2460-4030)	3115 (1980-4400)	2550 (1050-4300)	0,056 [†]

Mann whitney U testi, Kruskal Wallis testi.

Tartışma

Preeklampsi 20. haftadan büyük gebelikte yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir hastalık olup, yaygın endotelial hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu mevcuttur (8).

Preeklampsi endotelial bir bozukluksa inflamasyon kaçınılmazdır. İmmün hücreleri, trombositleri, compleman sistemini, endotel ve metabolik değişiklikleri içeren bu inflamatuvar cevap sistemidir (1).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz IL-6, hs- CRP, Hcy düzeylerinin preeklampsinin erken tahmininde önemli rol oynayabilecekleri belirtilmiş ve pek çok çalışma tarafından preeklampsideki aşırı inflamatuvar cevap varlığı desteklenmişse de (4), etyoloji de açık olmayan pek çok husus vardır.

Garcia ve arkadaşları preeklampside CRP düzeylerinin arttığını göstermişler ve I. trimesterden itibaren gelişen bu artışın preeklampsiyi öngörmeye önemli bir marker olabileceğini belirtmişlerdir (9).

Bu verilere rağmen CRP'nin preeklampsiyi öngöründe kullanılabilirliği için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da hs-CRP düzeyleri sağlıklı gebe grubuna göre ve preeklamptik gebelerde anlamlı olarak yüksek bulundu. VKİ'ye göre hasta gruplarında hs-CRP düzeyleri sağlıklı ve hafif preeklamptik gebeler arasında anlamlı değilken, ağır preeklamptik gebelerde VKİ \leq 28 kg/m²olan olgulara göre VKİ>28 kg/m² olan olgularda anlamlı oranda daha yüksekti.

Teran ve arkadaşları da preeklamptik gebelerde CRP düzeylerini sağlıklı gebelerden yüksek saptamışlardır(6,10).Teran ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada gebe olmayan sağlıklı bireyler, preeklamptikler ve normal sağlıklı gebelerde CRP, IL-6 ve TNF α düzeylerini karşılaştırmışlar ve her üç değerde kontrol grubuna göre preeklamptiklerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu üç değer gebe olmayan gruba göre sağlıklı gebelerde yüksek bulunmuşsa da bu belirteçlerin düzeyleri preeklamptiklerde daha yüksek saptanmıştır (10). Çalışma bize preeklampside inflamasyonun normal gebelikten yüksek olduğunu gösterdi.

Ülkemizde Ertaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada III. trimesterde preeklampsinin ciddiyeti ve VKİ ile maternal serum hs-CRP seviyesinin ilişkisi incelenmiş. VKİ<25 kg/m²olan grupta ciddi preeklamptik hastalarda hafif preeklamptik ve normal gebelere göre hs-CRP düzeyleri önemli oranda yüksek saptanmış. VKİ \geq 25 kg/m² olan grupta sadece ağır preeklamptik hasta grubunda normal gebe ve hafif preeklamptiklere göre anlamlı oranda hs-CRP düzeyi yüksek bulunmuştur (2). Çalışmamızda da olduğu gibi pek çok çalışmada III. trimesterde saptanan preeklamptik gebelerde sağlıklı gebelere göre hs-CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur.

IL-6 akut faz reaktanlarının sentezinden de sorumlu multifonksiyonel önemli bir sitokindir. IL-6 endotel hücrelerinde apoptozise neden olur ve bu durum endotel disfonksiyonunda artışa yol açabilir. Yapılan pek çok çalışmada IL-6 ile preeklampsi arasında ilişki olduğu saptanmıştır(4).

Greer ve arkadaşları sağlıklı gebelerle preeklamptikleri karşılaştırmışlar ve preeklamptik grupta IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır(12).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Güven ve arkadaşları maternal serum hs-CRP, IL-6, TNF α , homosistein, folat ve B12 düzeyleri ile preeklampsinin ciddiyeti arasındaki ilişki ve fetal ağırlıkları değerlendirerek hs-CRP, IL-6, TNF α , homosisteinin maternal serum düzeylerinin preeklamptik gebelerde anlamlı oranda arttığı, ağır preeklamptiklerde hafiflere göre anlamlı yükselme olduğunu saptanmışlar fetal ağırlık ile korelasyon anlamlı bulunmuştur (4). Çalışmamızda, hs-CRP, IL-6, homosistein düzeyleri preeklamptik gebelerde anlamlı olarak yüksek bulunsun da hafif ve ağır preeklamptikler arasında fark, fetal ağırlıkla ilişkili korelasyon bulunmamıştır.

Açılmış ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları bir çalışmada, preeklamptik gebelerde homosistein, folat ve vitamin B12 düzeylerine maternal serumda ve plasentada bakılmış, hcy seviyeleri hem plasentada hem maternal serumda hafif preeklamptikler ve kontrol grubuna göre ağır preeklamptiklerde anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır, fakat kontrol grubuna göre hafif preeklamptiklerde fark bulunmamıştır; ayrıca B12, folat düzeyleri arası ilişki de anlamsız çıkmıştır (11) Çalışmamızda ise homosistein düzeyleri tüm olgularda sağlıklı gebelere göre hem hafif hem ağır preeklamptik gebelerde anlamlı olarak yüksekti, fakat hafif ve ağır preeklamptik gebeler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmaması nedeni ile, daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda homosisteinin preeklampsinin şiddetini öngörmedeki etkisini daha net belirlenebileceğini düşünüyoruz.

Makedos ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, hcy düzeyleri preeklamptik gebelerde değerlendirilmiş ve preeklamptiklerde belirgin yüksek bulunmuştur. B12 ve folat düzeyleri arasında fark görülmemiştir(13).

Khosrowbeygi ve Ahmadv and tarafından yapılan bir çalışmada preeklamptik kadınlarda dolaşımdaki hcy düzeylerine bakılmış ve preeklamptik grupta hcy düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur(14). Bu çalışmada da preeklamptikler hafif ve ağır olarak sınıflandırılmış ve ağır preeklamptiklerde hafiflere göre hcy anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sonuçta hiperhomosisteinemi ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki kurulmuştur.

Birçok çalışmada insülin direncinin de preeklampsinin başlamasında ve gelişmesinde etken olabileceği öne sürülmüştür.

Stefanovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, preeklamp tiklerde insülin direnci ve CRP düzeyleri değerlendirilmiş. sağlıklı kontrol grubuna göre preeklamp tik grupta insülin rezistans indeksi (HOMA-IR) anlamlı olarak yüksek bulunmuş; fakat CRP düzeyleri gruplar arası fark belirlenmemiştir (7). Çalışma bulgularımızla uyuşmamakta olup bunun en önemli nedeni hasta sayısının azlığı olabilir. Ayrıca bu çalışmada analizinde hs-CRP bakılmadığından ölçülen hassas olmayabileceğini düşünmüekteyiz.

Hauth ve arkadaşları, maternal insülin rezistansı ile preeklamp si arasındaki ilişkiyi incelemişler ve II. trimesterde hesapladıkları HOMA-IR değerlerine göre insülin direnci yüksek olan gebelerde preeklamp si gelişme oranının insülin direnci düşük olanlardan yüksek olduğunu bulmuşlardır (15). Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR değerini yüksek olduğunu bulmuşlardır. III. trimesterde hesaplanması, normalde geç gebelik döneminin insülin direncini zaten artıran bir durum olmasına bağlanmıştır.

Preeklamp si fetal sonuçlara da etkisi olan bir hastalıktır. Hastalığın seyrine göre erken haftalarda doğum kararı alınması gerekmektedir. Buna bağlı olarak edinsel prematüriteye yol açabilmektedir. Bunun dışında, IUGR'ye neden olmaktadır. Preeklamp side IUGR oluşması hastalığın ağırlaştığını göstermektedir. IUGR oluşumuna, uteroplental kan akımının azalması ve plasental iskemi yol açmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı preeklamp tiklerde fetal doğum ağırlığı azalmaktadır. Rogvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gestasyonel yaşa göre preeklamp tiklerde kontrol grubuna göre fetal doğum ağırlıkları düşük bulunmuştur(16). Xiong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı üzerinde preeklamp sinin etkisi araştırılmış ve 37. gestasyonel hafta ve altında doğum yapan preeklamp tiklerde normal gebelere göre fetal doğum ağırlığı belirgin olarak düşük saptanmıştır. Fakat 37 hafta üzerinde doğum yapanlarda fetal doğum ağırlığı açısından gruplar arası fark bulunmamıştır. Bu sonuca bağlı olarak, zamanına yakın doğan preeklamp tik gebelerin fetal ağırlıkları ile normotansif sağlıklı gebelerin fetal ağırlıkları benzer olarak yorumlanmıştır. Bu bulgular preeklamp sinin patofizyolojisinde uteroplental perfüzyonun azalmasının tek faktör olmadığını desteklemiştir(17). Bizim çalışmamız da bu çalışmadaki sonuçları desteklemektedir.

Sonuç

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada preeklamp si etyopatogenezinde pek çok faktörün rol aldığı gösterilmiştir. Bunların en önemlilerinden olan artmış inflamatuvar cevap, endotel disfonksiyonuna yol açan hiperhomosisteinemi ve insülin direnci çalışmamızda ele alındı.

İnflamatuvar cevabı ölçmek için hs- CRP ve IL-6 değerlerine bakıldı ve hasta grupları arasında anlamlı fark saptandı. Hcy düzeyleri de gruplar arasında belirgin farklı iken Homa-IR değerleri için gruplar arasında fark bulunmadı. Bu değerler ile fetal doğum ağırlığı arasında korelasyon bulunmadı, fakat 35 hafta altında doğum yapan ağır preeklamp tiklerde hafif preeklamp tiklere göre doğum ağırlığı anlamlı olarak düşükken, 35 hafta üzerinde doğum yapanlarda gruplar arasında fark görülmedi.

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin, preeklamp sinin öngörülmesinde kullanılabilirliğini ve preeklamp siyi tahmin etmedeki etkili düzeylerini belirlemek amacıyla belirteçlerin gebelik haftalarının belirli zamanlarında değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1.Redman CWG. Preeklampsia: A multi- stress disorder. Rev. Med Interne 2011;32(1):41-4
- 2.Ertaş IE, Kahyaoglu S, Yılmaz B, Özel M, Sut N, Güven MA, Danışman N. Association of maternal serum high sensitive C-reactive protein level with body mass index and severity of pre-eclampsia at third trimester. J Obstet Gynaecol Res 2010;36(5):970-7
- 3.Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. Dis Model Mech 2012;5(1):9-18
- 4.Güven MA, Coşkun A, Ertaş IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. Hypertens Pregnancy 2009;28(2):190-200
- 5.Mirzaie F, Shorbaf FR, Kazeronic AH. Association of maternal serum c-reactive protein levels with severity of preeclampsia. Acta Medica Iranica 2009;47(4):293-6
- 6.Teran E, Escudero C, Calle A. C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2005;89(3):299-300
- 7.Stefanovic M, Vukomanovic P, Milosavljevic M, Kutlesic R, Popovic J, Tubic-Pavlovic A. Insulin resistance and C-reactive protein in preeclampsia. Bosn J Basic Med Sci 2009;9(3):235-8
- 8.Lamarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? Int J Inferon Cytokine Mediator Res 2011;2011(3):59-64
- 9.García RG, Celedón J, Sierra-Laguado J, Alarcón MA, Luengas C, Silva F, Arenas-Mantilla M, López-Jaramillo P. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. Am J Hypertens 2007;20(1):98-103
- 10.Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2001;75(3):243-9
- 11.Açılmış YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, Cicek H, Pence S. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2011;37(1):45-50
- 12.Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara LM. Increased concentrations of cytokines interleukin - 6 and interleukin -1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? Obstet Gynecol 1994;84(6):937-40

13.Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, Goutzioulis M. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. Arch Gynecol Obstet 2007;275(2):121-4

14.Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Circulating levels of homocysteine in preeclamptic women. Bangladesh Med Res Counc Bull 2011;37(3):106-9

15.Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD. Maternal insulin resistance and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2011;204(4):327-333

16.Rogvi R, Forman JL, Damm P, Greisen G. Women born preterm or with inappropriate weight for gestational age are at risk of subsequent gestational diabetes and pre-eclampsia. PLOS One 2012;7(3):e34001

17.Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. Am J Epidemiol 2002;155(3):203-9

Sorumlu Yazar : Dr.Reyyan ÖZCAN TEMİZKAN
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Talatpaşa Bulvarı Hamamönü-Altındağ/ANKARA
Tel:0506 728 78 63
E-mail:reyyantdr@hotmail.com