

Ağır Preeklampitik Hastalarda Plazma Homosistein Düzeyleri İle Kranial Magnetik Rezonans Bulguları Arasındaki İlişki

THE RELATIONSHIP BETWEEN CRANIAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND PLASMA HOMOCYSTEINE LEVEL OF SEVERE PREECLAMPTIC PATIENTS

Hüsnü ÇELİK*, Hanifi YILDIRIM**, Ekrem SAPMAZ*, Mutlu CİHANGİROĞLU**, Selami SERHATLIOĞLU*, Ferit GÜRSU***

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD,

*** Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya AD, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Ağır preeklampitik hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile serebral etkilenme arasındaki ilişkinin incelenmesi

Materyal metod: Benzer sosyodemografik karekterlere sahip toplam 21 ağır preeklampitik hasta plazma homosistein düzeylerine göre ikiye ayrıldı; Grup I (n:14): Plazma homosistein düzeyleri 0-15 arasında olanlar, Grup II (n:7): Plazma homosistein düzeyleri 15 ve daha fazla olanlar. Tümünde kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapıldı ve iskemi, infarkt, ödem açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: MRI bulgularına göre Grup II'de ödem, iskemik odaklar ve enfarktın grup I'e göre daha yüksek oranda görüldüğü tespit edildi ($p<0.001$, χ^2 , Fischer Exact test). Çalışma kapsamındaki olguların hiçbirisinde herhangi bir nörolojik semptom, kalıcı nörolojik defisit ve ölüm görülmedi.

Sonuç: Bu ön çalışmanın sonuçlarına göre ağır preeklampitik hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile serebral etkilenme arasında önemli bir bağlantı olabileceği izlenimi vardır. Çalışmanın daha geniş popülasyonda yapılması araştırma konusuna daha fazla aydınlık kazandırabilir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, Preeklampsi, Kranial manyetik rezonans görüntüleme

T Klin Jinekolo Obst 2003, 13:96-98

Summary

Objective: To assess the relationship between plasma homocysteine level and possible cerebral effect in severe preeclamptic patients.

Material Method: Twenty one severe preeclamptic patients with similar sociodemographical properties are divided into 2 groups according to their plasma homocysteine level; Group 1(n:14): Plasma homocysteine level between 0-15, Group 2 (n:7): Plasma homocysteine level 15 or more. All of the patients are examined for ischemia, infarction, and brain edema by the cranial magnetic resonance imaging (MRI).

Findings: Brain edema, ischemic areas and infarction observed significantly higher in group 2 than group 1 ($p<0.001$, χ^2 , Fischer Exact test) by MRI. No persistent neurological deficit or mortality occurred in our patients.

Conclusion: This preliminary study supported that there may be significant relationship between plasma homocysteine level and cerebral impactions. However, larger populations are required for more detailed and clear analysis.

Key Words: Homocysteine, Preeclampsia, Cranial magnetic resonance imaging

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:96-98

Plazma homosistein yüksekliği ilk kez koroner hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1). Daha sonraki çalışmalarda bir çok obstetrik hasta spektrumunda yüksek olduğu belirlenmiştir (2-5). Bu hasta gruplarından birisi de preeklampitik hastalardır (6). Yüksek homosistein düzeylerinin preeklampitik hastalarda endotel disfonksiyonuna katkıda bulunarak preeklampsi etiyojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (6,7).

Preeklampitik hastalarda değişik derecelerde serebral etkilenmenin olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (8). Homosistein yüksekliği ile cerebrovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişkinin varlığı daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur (9). Ancak preeklampitik hastalarda

homosistein düzeyi ve serebral etkilenmeler arasındaki ilişki hiç araştırılmamıştır.

Bu çalışmada preeklampitik hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile serebral bulgular arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal Metod

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine yatırılan 21 bilgilendirilmiş gönüllü hasta üzerinde planlandı. Hastaların tamamı ağır preeklampitik, nörolojik defisiti olmayan, şuuru açık, koopere hastalardı. Çalışmaya hafif preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu ve diabeti olan olgular dahil edilmedi.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Grup I (n:14)	Grup II (n:7)
Yaş (yıl)	25.4 ±2.3	24.8 ±3.7
Gebelik sayısı (adet)	4.2 ±1.2	4.5 ±1.7
Doğum sayısı (adet)	3.8 ±2.4	4.1 ±2.6
Gebelik yaşı (gün)	246.4 ± 12.3	256.1 ± 18.2
Kan basıncı (mmHg)		
Sistolik	193.2 ±21.1	196.6 ±22.3
Diastolik	134.5 ±15.2	130 ±12.3
Proteinüri (mg/24 saat)	3235.4 ± 352.3	3346.2 ± 454.7
Homosistein (µmol /L)	10.2 ± 3.1	17.6 ± 2.2

Hastaların hepsi klinik protokolümüz gereği ağır preeklampsi tanısı konduğu andan itibaren 4.5 g MgSO₄ ile yükleme dozundan sonra postpartum 24. saate kadar 1.5 g /saat dozunda MgSO₄ infüzyonu yapılan hastalardı. Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1’de verildi.

Bu standart yaklaşım altında çalışmaya dahil edilen tüm hastaların doğum öncesi dönemde açlık plazma homosistein düzeyleri belirlendi. Homosistein düzeyleri 0-15 mmol/L Grup I (n:14), 15 mmol/L ve yukarısı Grup II (n:7) olarak sınıflandırıldı (10). Tüm hastaların postpartum 3. gününde Kranial Manyetik Rezonans (MRI) görüntüleri alındı.

Homosistein düzeylerini belirlemek için venöz kanlar sabah 08:00 – 10:00 arasında en az 12 saat açlık ve 30 dakika istirahatten sonra ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devir/dakika hızıyla santrifüj edildi ve ayrılan plazmalar analiz zamanına kadar -70 derecede saklandı. Plazma total homosistein düzeyleri 450nm dalga boyunda ELX₈₀₀ ELİSA cihazında ölçüldü ve sonuçlar µmol/L kaydedildi.

MRI incelemeleri T1, T2, Gradient Eko, flayer aksiyel planda yapıldı. T2, sagittal koronal planda yapıldı. Gradient eko ile hemoraji odakları, proton dansite ile iskemik odaklar, kontrast madde ile vaskulit ve enflamatuvar süreçler araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede; MRI ‘da saptanan patolojik bulgularda (ödem, iskemi, infarkt, hemoraji) nominal skala oluşturuldu (var:1, yok: 0 puan). İstatistiksel yöntem olarak gruplar arası ordinal verilerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nominal değerlerin karşılaştırmasında χ^2 kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametreleri benzer bulundu (p<0.05, MannWhitney U).

MRI incelemesinde Grup II (n:7) olguların bir tanesinde ödem (14.2) , bir tanesinde enfarkt (%14.2), iki tanesinde iskemik odaklar (%28.5) ve iskemik odaklara sahip hastalardan birinde aynı zamanda enfarkt (%14.2) tespit edildi. Grup I (n:14) olguların ise sadece bir tanesinde iskemik odak (%7.1) tespit edildi ve diğerleri tamamen normal MRI bulgularına sahipti. Ödem ve enfarktın gruplar arası karşılaştırmasında bu bulguların Grup II’de Grup I’e göre daha yüksek oranda olduğu belirlendi (p<0.001, χ^2 , Fischer Exact test).

Çalışma kapsamındaki olguların hiç birisinde hastanede kaldıkları süre içinde ve postpartum ikinci aylarında yapılan kontrollerinde herhangi bir nörolojik semptom, kalıcı nörolojik defisit ve ölüm görülmedi.

Tartışma

Çalışmamızda yüksek homosistein düzeylerine sahip preeklampitik hastalarda kranial MRI bulgularına göre serebral etkilenmenin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre tüm hastalarda kan basıncı benzer olmasına rağmen serebral bulguların farklı olması serebral etkilenmenin hipertansiyonun düzeyleri ile değil endotel hasar markerleri ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir (11,12).

Homosistein yüksekliğinin özellikle vasküler hasar üzerinde önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Boers GHJ’nin çalışmasında hafif hyperhomocysteinemili 750 hastanın incelenmesinde serebrovaskular hastalıkların oranı %24 olarak belirtilmiştir (13). Kang ve arkadaşları (10) hiperhomosisteinemili hastaları hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflamışlardır (15-30 µmol /L : hafif, 30-100 µmol /L arasını orta, 100µmol / L ve daha fazlası şiddetli). Bu sınıflamaya göre olgularımız hafif hiperhomosisteinemi sınıfindadır. Bizim çalışmamızda serebral bulguların daha fazla görülmesi vaka sayımızın az olmasıyla açıklanabileceği gibi Boers’in çalışmasından farklı olarak olgularımızın hepsinin preeklampsi olmasıdır. Adı geçen çalışmada böyle bir ayırım yapılmamıştır.

Hiperhomosisteinemili hastaların otopsi çalışmalarında orta ve büyük damarlarda ateroskleroz, arteriyel ve venöz tromboz ve farklı organlarda multibl infarktlar görülmüştür. Ancak hiperhomosisteinemiye ait değişiklik hiperlipidemili hastalarda görülen ateromatöz değişikliklerden farklıdır. Bu fark internal elastik laminanın kaybı ve parçalanması, intimal hiperplazi ve arteriyel lümenin daralması şeklindedir (14-16). Hiperlipidemi ile olan bu fark in vivo olarak gösterilmiştir (17). Bu bilgilerin temelinde yapılmış daha önceki çalışmalarda homosistein yüksekliği ile ilişkili cerebral infarktların açıklanmasında vasküler endotel hücrelerde etkilenme ve disfonksiyon, vasküler düz kas hücrelerinin büyümesi, platelet thromboxane A₂ üretiminde artış, trombosit agregasyonu ve ayrıca homosisteine ait nörotoksiste sorumlu tutulmuş-

tur (18). Preeklampside öne sürülen endotel disfonksiyonunun temelinde homosistein yüksekliğine atfedilen rol preeklampsinin etiolojisinde olduğu kadar serebral etkilende de önemli bir etkiye sahip olabilir.

Bu sınırlı ve ön çalışmamızın bir sonucu olarak preeklampitik hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile serebral bulgular arasında ciddi bir ilişkinin olabileceği ortaya çıkmaktadır. Bu temelde kurulmuş ve daha büyük popülasyonda yapılacak çalışmalar araştırma konumuza daha fazla aydınlık getirebilir.

KAYNAKLAR

1. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
2. Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, Drumm J, Graham I. Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med* 1992;326:69-70.
3. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Eskes TK. Hyperhomocysteinaemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992;339:1122-3.
4. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-5.
5. Goddijn Wessel TAW, Wouters MGAI, van der Molen EF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:23-9.
6. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocyst(e)ine levels in placental vascular disease and associated pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107: 935-8.
7. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1605-11.
8. Digre KB, Varner MW, Osborn AG, Crawford S. Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. *Arch Neurol* 1993;50:399-406.
9. Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgensen PE. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2000 ;60:491-9.
10. Kang S-S, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
11. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000; 217:371-6.
12. Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, Frangieh AY, Sibai BM. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy--beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 :1139-4.
13. Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia: a newly recognized risk factor for vascular disease. *Neth J Med* 1994; 45: 34-41.
14. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
15. Gerritsen T, Vaughn JG, Weisman HA. The identification of homocysteine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun* 1962; 9: 493-6.
16. Ueland PM, Refsum H, Brattström L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RBJ, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1992: 183-236.
17. Rubba P, Mercuri M, Faccenda F, et al. Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? *Stroke* 1994; 25: 943-50.
18. Yoo JH, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998;29:2478-83.

Geliş Tarihi: 29.04.2002

Yazışma Adresi: Dr Hüsni ÇELİK
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD (Yeni Hastane)
ELAZIĞ