

Preeklampsi Etiyopatogenezinde Lipid Peroksidasyonu

LIPID PEROXIDATION IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Sermet SAĞOL*, Erdiñç ÖZKINAY*

* Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr. Üy., İZMİR

Özet

Preeklampsi maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenlerindedir. Yoğun araştırmalara rağmen preeklampsinin patofizyolojik mekanizmaları aydınlatılmamıştır. Preeklampsi yaygın vazospazm ve uteroplazental vasküler yatağı da kapsayan multipl organ sistemlerini içeren patolojik lezyonlarla karakterizedir. Endotel hücre hasarı ve yetersiz endotel hücre fonksiyonu preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynar. Vasküler endotel disfonksiyonunun nedeni bilinmemektedir. Son zamanlarda elde edilen deliller, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin, preeklampside endotel hücre hasarına yol açabileceğini göstermektedir. Preeklampside normal gebelikten farklı olarak koruyucu antioksidan sistemlerin yetersizliği ve antioksidanların artmış kullanımı bulguları vardır. Bu makalede, son literatür eşliğinde preeklampsi etiopatogenezinde lipid peroksidasyonunun rolü tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Lipid peroksidasyon, Antioksidanlar

T Klin Jineköl Obst 2000, 10:7-15

Summary

Preeclampsia is the major cause of maternal and fetal mortality and morbidity. Despite intense research, the pathophysiologic mechanisms of preeclampsia remains obscure. Preeclampsia is characterized by widespread vasospasm and pathologic lesions within multiple organ systems including the uteroplacental vascular bed. Endothelial cell damage and an impairment of endothelial cell function play an important role in pathophysiology of preeclampsia. The cause of vascular endothelial cell dysfunction remains unknown. Recent evidence suggests that an imbalance between lipid peroxidation and antioxidant defenses could lead endothelial cell injury in preeclampsia. There are evidences of deficiency in the protective antioxidant systems or increased utilization of antioxidants in preeclampsia compared with normal pregnancy. In this report, the role of lipid peroxidation in the etiopathogenesis of preeclampsia is reviewed in the light of current literature.

Key Words: Preeclampsia, Lipid peroxidation, Antioxidants

T Klin J Gynecöl Obst 2000, 10:7-15

Preeklampsi gebeliklerin %7-10'sinde görülen, ciddi maternal (ölüm, ablasyo plasenta, intraserebral kanama, hepatik ve böbrek yetmezliği) ve fetal (inutero fetus ölümü, erken doğum, perinatal asfiksi ve intrauterin gelişme geriliği) komplikasyonlara neden olan önemli bir sağlık problemidir. Sistemik vazospazm, maternal hipertansiyon, proteinüri, ödem, trombosit agregasyonunda artma ve uteroplazental kan akımındaki azalma ile karakterize

olup, plasental dokunun varlığında görülmekte ve doğumun ardından kısa süre içinde kaybolmaktadır. Hastalığın tanımlanmasından bu yana yüz yıldan uzun bir süre geçmiş olmasına karşın patofizyolojisi ve etyolojisi konusundaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Günümüzde, preeklampsi patofizyolojisinin temelinde artmış tromboksan ve azalmış prostasiklin imbalansı ile giden yaygın endotel hücre disfonksiyonunun bulunduğu kabul edilmektedir (1-3).

Preeklamptik gebelerde, serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bir veya birkaç basamakta bozulduğu ve özellikle yoğun miktarlarda plasental dokuda olmak üzere tüm dokularda kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonun meydana geldiğini gösteren çalışmalar mev-

Geliş Tarihi: 26.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Sermet SAĞOL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hast. ve Doğum AD,
Bornova, İZMİR

T Klin J Gynecöl Obst 2000, 10

7

cuttur (4-9). Damar endotel disfonksiyonunun bu lipid peroksidasyonuna bağlı olarak geliştiği ileri sürülmektedir (3,10). Yapılan çalışmalar, lipid peroksidasyon ürünlerinin preeklampitik olgularda normal gebelere oranla yüksek olduğunu göstermekte ve kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonun preeklampsi etyopatogenezinde rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (4,5,7,9, 11-13). Lipid peroksidasyonunun ve lipid peroksidasyon ürünlerinin endotel hücre ve organel membranlarında hasar oluşturarak hücre fonksiyonlarını bozduğu ve sonuçta preeklampside görülen yaygın vazospazma ve kardiovasküler bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (11,9).

Lipid Peroksidasyonu ve Serbest Radikaller

Lipid peroksidasyonu, normal koşullarda tüm hücre ve dokularda düşük miktarlarda oluşan ve oksijen kaynaklı serbest radikaller tarafından indüklenen oksidatif bir olaydır (8,14). Doymamış yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu lipid peroksid olarak isimlendirilen ürünler (aldehid, keton, alkol, eter) ve bunların metabolitleri ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller ise moleküllerinin dış halkasında eşlenmemiş bir veya daha fazla elektron içeren organik veya inorganik (süperoksid, hidrojen peroksid, hidroksil..) yapıdaki oldukça aktif, fakat stabil olmayan moleküllerdir (15). Hücre içinde redüksiyon-oksidasyon reaksiyonları ile veya eksojen kimyasal maddelerin metabolizmalarından kaynaklanmaktadır.

Süperoksid (O_2^-), mitokondrialarda direkt olarak otooksidasyon sırasında veya enzimatik olarak xanthineoksidaz, sitokrom P 450 ve diğer oksidazlar tarafından üretilir (8). Süperoksid dismutase (SOD) enzimi ile veya spontan olarak süratle hidrojen peroksida (H_2O_2) inaktive olur.

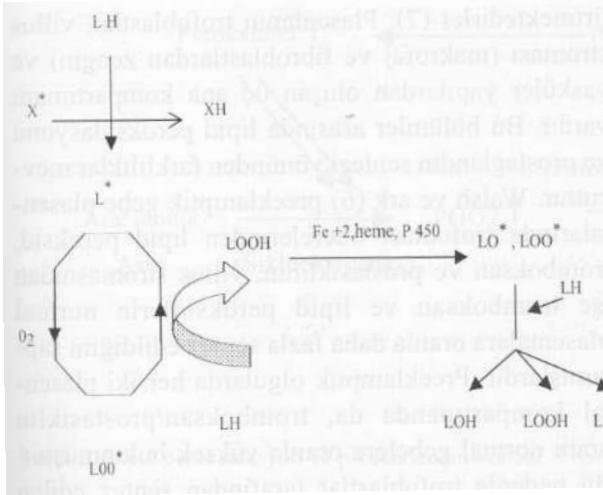
Hidrojen peroksid, süperoksidin dizmutasyonu sonucu oluşabildiği gibi direkt olarak katalaz içeren peroksizomlardan da üretilir. Hidroksil (OH-) radikalleri ise, fenton reaksiyonu, Haber Weiss reaksiyonu veya ionizan radyasyona bağlı suyun hidrolizi sonucu oluşmaktadır (15).

Normal koşullarda çeşitli antioksidan mekanizmalar (beta-karoten, alfa-tokoferol, askorbik asid, seruloplasmin, katalaz, süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, transferrin, selenyum..)

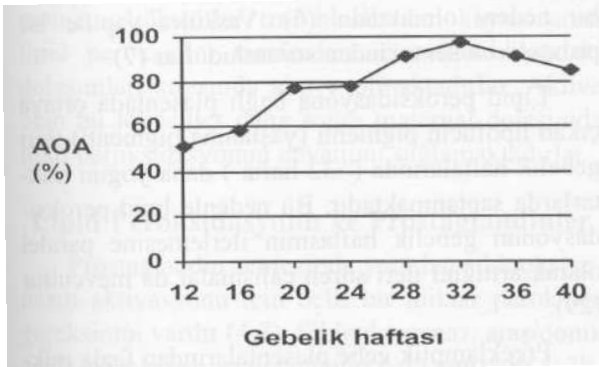
ile serbest radikaller dolayısıyla peroksidatif olay dengelenmektedir (8,15,16). Ancak antioksidan sistemdeki yetersizlik veya aşırı serbest radikal üretimi doymamış yağ asidlerinden zengin ortamda (insan plazma lipoproteinleri özellikle düşük dansiteli lipoproteinler-LDL-oksidasyona yüksek oranda yatkındır) lipid peroksidasyonun ve lipid peroksid ürünlerinin giderek artmasına neden olmaktadır (17,18). Antioksidan seviyeleri normal olmasına karşın hipoksi, hiperoksi, demir veya bakır toksisitesi de lipid peroksidasyonu uyarabilmektedir (19).

Çalışmalar, preeklampitik olgularda serum insülin seviyesinin ve insülin rezistansının normal gebelerden daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (17). Hiperinsülinemi, karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (very-low-density lipoprotein-VLDL) üretiminde artışa neden olarak serum trigliserid seviyelerini yükseltmektedir (20). Periferik dokuda insülin etkisine karşı oluşan lipoprotein lipaz direnci ise VLDL'nin katobolizmasını engellemekte ve serum yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein-HDL) seviyesi düşük kalmaktadır (20). Kaaja (17) ve Hubel (21) preeklampitik hasta serum trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve insülin seviyelerini normotansif gebelere oranla yüksek, HDL seviyesini ise düşük bulmuşlardır. Endotel hücreleri tarafından oksidasyonları uyarılan düşük dansiteli lipoproteinlerin sitotoksik etki gösterdikleri tespit edilmiştir (22).

Hidroksil radikalleri hücre membranındaki doymamış yağ asidlerinin metil grubundaki bir hidrojen iyonunu çıkarır ve organik asid serbest radikallerini (serbest lipid radikalleri) oluşturur (15). Bunlarda oksijen (O_2) ile reaksiyona girerek lipid peroksi radikallerine dönüşür. Lipid peroksi radikallerinin, doymamış yağ asidleri ile reaksiyona girmesi sonucu da lipid hidroperoksidler (lipid peroksid) açığa çıkmaktadır (Şekil 1). Lipid peroksidasyonu ve açığa çıkan lipid peroksidasyon ürünleri hücre membranlarındaki doymamış yağ asidi disülfid ve protein thiol bağlarının yapısının bozarak hücre membran fluditesinde kayba neden olmaktadır (15). Yağ asidlerinin peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan malondialdehid hücre membranının deformasyonuna, ion geçişinin ve enzimatik fonksiyonların bozulmasına neden olacaktır.



Şekil 1. Lipid peroksidasyon basamakları. LH: metilen grubunda bir adet Hidrojen iyonu taşıyan doymamış yağ asidi, X: serbest radikal, L*: lipid radikalleri, LOO*: lipid peroksi radikal, LOOH: lipid hidroperoksid



Şekil 2. Normal gebelerde Antioxidant aktivitenin (AOA, %) gebelik boyunca değişimi (n=15).

Malondialdehid hücre zarlarından kolayca geçebildiği için, hücre içindeki protein sentezini, enzimatik olayları ve DNA yapısını da (mutajen, karsinogen) olumsuz yönde etkilemektedir (23). Serbest radikallerin ve lipid peroksidlerin yarılanma ömrü çok kısadır. Fakat serbest olarak dolaşıma katılan veya lipoproteinlere bağlanan lipid peroksidler yakın ve uzak dokularda hasara ve zincirleme peroksidasyon olayının devamına neden olmaktadır. Sonuçta da sistemik bir hücre disfonksiyonu gelişmektedir. Düşük dansiteli lipoproteinler içindeki bazı lipid peroksidlerin yarılanma ömrü uzunudur örneğin, oxidized doymamış yağ asidlerinin yarılanma ömrü üç saattir (15).

Gebelikte Antioksidan Aktivite ve Lipid Peroksidler

Normal gebelikte, kan lipidlerindeki artış ile birlikte lipid peroksidasyonu, serbest radikal aktivitesi ve antioksidan aktivite artış gösterir. Antioksidan aktivitedeki artışın, gebelik nedeniyle gelişen normal oksidatif strese bağlı olması muhtemeldir (8). Preeklampitik gebelerde ise antioksidan aktivitenin gebelik boyunca yeterince artmadığı antioksidanların aşırı kullanımına veya yetersizliğine bağlı olarak, erken gebelik aylarındaki seviyesinde kaldığı tespit edilmiştir (24,25). Davidge ve ark (8) 25-35. haftadaki normotensif gebelerin, preeklampsili olgulara oranla iki misli daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır. Normalde antioksidan aktivitenin 8-12.gebelik haftalardan başlayarak arttığı (%45-51), 32.gebelik haftasında en üst düzeyine ulaştığı ve 34-40.haftalarda ise %85-88 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2) (8,24). Postpartum 24 saat içinde ise antioksidan aktivite giderek azalmakta ve gebelik öncesi seviyesine (%45) dönmektedir (8).

Total antioksidan aktiviteyi oluşturan maddelerin gebelik boyunca gösterdiği değişiklikler konusunda farklı çalışmalar mevcuttur. Selenyum ve glutatyon peroksidazın (GP) terme yaklaştıkça düzeyinin azaldığı buna karşın süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (26).

Mikhail ve ark (1) askorbik asidi hafif ve şiddetli preeklampsili olgularında normotensif olgulara oranla belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Alfa-tokoferol ve beta-karoteni ise yalnız şiddetli preeklampside normotensif olgulara oranla belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Sigara içimi askorbik asid ve beta-karoten seviyesini düşürür, LDL (yağda eriyen antioksidanların transportunda etkili) ve prenatal vitamin kullanımının bu sonuçları etkilemediğini tespit etmişlerdir. Antioksidan seviyesindeki yetersizliği, serbest radikallerin etkilerini gidermek için aşırı kullanımlarına bağlamışlardır. Suda eriyebilen askorbik asidin daha erken dönemde tükendiği, yağda eriyen alfa-tokoferol ve beta-karotenlerin ise bunu izlediği öne sürülmektedir. Çünkü serbest oksijen radikallerine karşı plazmadaki ilk defans, redükte askorbik asid ile sağlanmaktadır ve plazmanın sıvı ortamındaki serbest radikallerin bir çoğu için kapan

görevi görmektedir. Alfa-tokoferol ve beta-karotenler ise lipid içeren hücre membranında ki serbest radikal etkisini gidermektedir. Askorbik asidin antioksidan kapasitesi aşıldığı zaman hücre membranında serbest radikaller, alfa-tokoferol ve beta-karotenler tarafından karşılanır. Ağır preeklampitik olgulardaki alfa-tokoferol seviyesinin hafif preeklampitik ve normotensif gebelere oranla belirgin olarak düşük olması bu olguların daha fazla serbest radikal atağı ile karşı karşıya kaldıklarını göstermektedir (24). Jendryczko ve ark (25) 28. gebelik haftasında serum alfa-tokoferol ve beta-karoten seviyelerinin preeklampitik olgularda normotensif olgulara oranla belirgin olarak düşük olduğunu ve bu düşüklüğün gebelik sonuna kadar devam ettiğini tespit etmişlerdir.

Uotila ve ark (27) preeklampitik olgularda lipid peroksid düzeylerinin normal gebelerden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Fakat serum selenyum, glutathion peroksidaz ve e vitamini seviyelerini ise preeklampitik gebelerde normal gebelere oranla yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunu artmış oksidatif strese yanıt olarak değerlendirmişlerdir. Preeklampitik olgularda antioksidan aktivitenin ya yeterince fonksiyon gösteremediğini veya antioksidan yanıtın artmasına rağmen antioksidan sistem kapasitesinin artmış oksidatif yükü dengeleyemediğini belirtmektedirler (27).

Barden ve ark (28) lipid peroksidasyonun yeni bioaktif belirleyicisi olan serbest 8-iso-prostane plazma seviyesini aynı gebelik haftasındaki preeklampitik gebelerde normal gebelere oranla yüksek saptamışlardır.

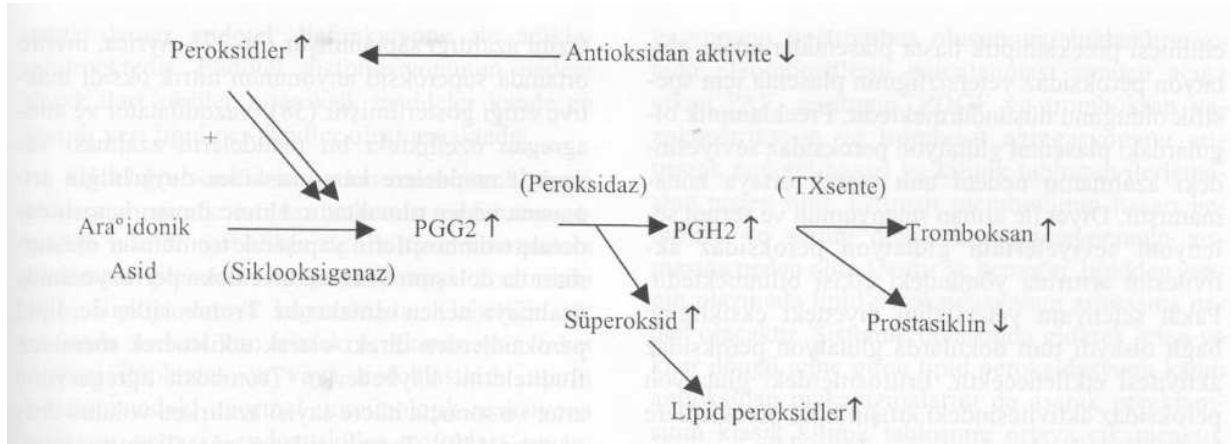
Plasentanın Lipid Peroksidasyondaki Rolü

Gebelikte plasental doku lipid peroksidasyondan önemli ölçüde sorumlu tutulmaktadır. Plasental kaynaklı lipid peroksidlerin büyük bir kısmı maternal dolaşıma katılmakta az bir kısmı ise fetal dolaşıma geçmektedir (4). Wang ve ark (7) preeklampitik gebe plasentalarında lipid peroksid ve tromboksan konsantrasyonunu normal plasentalardan daha yüksek prostasiklin düzeyini ise belirgin olarak düşük saptamışlardır. Tromboksan/prostasiklin ve lipid peroksid/prostasiklin oranlarının preeklampitik hasta plasentalarında, normal plasentalara oranla üç misli yüksek olduğunu be-

lirtmektedirler (7). Plasentanın trofoblastlar, villus stroması (makrofaj ve fibroblastlardan zengin) ve vasküler yapılardan oluşan üç ana kompartmanı vardır. Bu bölümler arasında lipid peroksidasyonu ve prostaglandin sentezi yönünden farklılıklar mevcuttur. Walsh ve ark (6) preeklampitik gebe plasentalarında trofoblast hücrelerinden lipid peroksid, tromboksan ve prostasiklinin, villus stromasından ise tromboksan ve lipid peroksidlerin normal plasentalara oranla daha fazla sentez edildiğini saptamışlardır. Preeklampitik olgularda her iki plasental kompartmanda da, tromboksan/prostasiklin oranı normal gebelere oranla yüksek bulunmuştur. Bu nedenle trofoblastlar tarafından sentez edilen peroksidlerin preeklampitik hasta dolaşımındaki artmış lipid peroksidasyonun kaynağı olabileceği belirtilmektedir. Preeklampitik plasenta villus stromasındaki yüksek tromboksan/prostasiklin oranı plasental damarlardaki vazokonstriksiyonun önemli bir nedeni olmaktadır (6). Vasküler yapılar ise prostasiklin sentezinden sorumludurlar (7).

Lipid peroksidasyona bağlı plasentada ortaya çıkan lipofucin pigmenti (yaşlanma pigmenti) ileri gebelik haftalarında (>32 hafta) daha yoğun miktarlarda saptanmaktadır. Bu nedenle lipid peroksidasyonun gebelik haftasının ilerlemesine paralel olarak arttığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (29).

Preeklampitik gebe plasentalarından fazla miktarlarda lipid peroksid oluşmasının nedeni antioksidan aktivite yetersizliğine bağlı olabilir. Walsh ve ark (30) preeklampitik olguların plasentalarında normal gebe plasentalarına oranla glutatyon peroksidaz doku seviyesinin düşük olduğunu tespit etmiştir. Wang ve ark (31) preeklampitik gebe plasentalarında süperoksid dizmutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz aktivitesinin ve e-vitamini doku seviyesinin normal gebe plasentalarına oranla daha düşük olduğunu göstermiştir. Glutatyon peroksidaz dokuda bulunan ve glutatyonu kofaktör olarak kullanılarak lipid peroksidleri daha zararsız olan su, glutatyon disülfid ve hidroksile edilmiş yağ asitlerine çeviren önemli bir antioksidandır. Plasental glutatyon peroksidaz yetersizliğinin preeklampitik plasentalarda normale oranla artmış tromboksan ve lipid peroksid seviyeleri ile birlikte olduğu görülmektedir (6).



Şekil 3. Lipid peroksidasyon ve prostaglandin sentezi. TXsente: tromboksan sentetaz.

Dolaşımdaki lipid peroksidlerin oluşumu kandaki lökositlerin lipid peroksidler tarafından aktivasyonuna da bağlanmaktadır. Greer ve ark (32) preeklampside neutrofillerin aktive olduğunu saptamıştır. Lökositler trofoblastlardan kaynaklanan lipid peroksidler tarafından intervillöz alandaki dolaşimleri sırasında aktive olmaktadır. Aktive olan bu lökositler daha sonra maternal dolaşımda lipid peroksidasyonun devamını sağlamaktadırlar.

Lipid Peroksidasyonu ve Prostaglandinler

Prostaglandin sentezinde yer alan siklooksigenazın aktivasyonu için belli bir miktar perokside gereksinim vardır (4,7). Siklooksigenaz, arachidonic aside iki oksijen molekülünün bağlanmasını sağlayarak bir lipid peroksid olan siklik endoperoksid prostaglandin G₂ (PGG₂) sentezini gerçekleştirir. PGG₂, tromboksan ve prostasiklin sentezi için gerekli prostaglandin H₂'ye (PGH₂) redükte olur ve bu basamakta oksijen radikalleri oluşur (30). Antioksidanlar gerek serbest radikalleri gerekse de lipid peroksidlerin oluşumunu kontrol ederek prostaglandin sentezini etkilemektedirler. Peroksid konsantrasyonundaki artış erken dönemde siklooksigenazı aktive ederek, PGH₂ ve oksijen radikallerin üretimine neden olacaktır. Bu erken dönemde hem prostasiklin hem de tromboksan üretimi artar. Lipid peroksid konsantrasyonunun yüksek düzeylerde devam etmesi durumunda ise prostasiklin sentetaz aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak prostasiklin sentezi azalacak, fakat tromboksan sentezi devam edecektir. Oksijen radikallerinin doymamış yağ asitleri ile reaksiyona

girmesi sonucu lipid peroksid oluşumu artacak ve kısır bir döngü gelişecektir (Şekil 3).

Yapılan çalışmalar preklamptik gebelerde artmış tromboksan sentezinin plasental kaynaklı olduğu konusunda bulgular ortaya koymaktadır (4,6,30). Uteroplasental kan akımının azalmasına bağlı plasental dokudaki antioksidan aktivitenin düşük olması lipid peroksid oluşumunu hızlandırarak, siklooksigenazın aktivasyonunu artırır (6,30,31). Normalden yüksek tromboksan ve lipid peroksid konsantrasyonları plasental ve sistemik damarlarda vazokonstriksiyona ve hipoksinin oluşmasına neden olmaktadır (33,34). Asetilsalisilik asid ile PGG₂ sentezi engellendiğinde hem tromboksan hem de lipid peroksidasyon baskılanmaktadır. Düşük doz asetilsalisilik ile tedavi edilen gebelerde serum tromboksan ve lipid peroksid seviyeleri düşük bulunmuştur (30). Plasental dokunun peroksidler ile perfüzyonu sonucunda ise tromboksan ve lipid peroksidasyonunda artış olduğu tespit edilmiştir. Plasental dokuda, glutatyon peroksidaz aktivitesinin baskılanması doza bağımlı olarak lipid peroksid ve tromboksan sentezini arttırdığı saptanmıştır. Bu etki tromboksan ve lipid peroksidler için spesifik gibi görülmektedir, çünkü prostasiklin sentezi etkilenmemiştir. Glutatyon peroksidaz yetersizliği sonucu artan lipid peroksidler direkt olarak PGH₂ sentetazı aktive etselerdi tromboksan kadar prostasiklin sentezi de artma gösterecekti. Fakat lipid peroksidlerin prostasiklin sentetazı inhibe ettikleri tespit edilmiştir. Preeklamptik hasta eritrositlerinde glutatyon peroksidaz seviyesinde artış tespit

edilmesi preeklampitik hasta plasentalarındaki glutatyon peroksidaz yetersizliğinin plasenta için spesifik olduğunu düşündürmektedir. Preeklampitik olgulardaki plasental glutatyon peroksidaz seviyesindeki azalmanın nedeni tam olarak ortaya konamamıştır. Diyet ile alınan selenyumun ve serum selenyum seviyelerinin glutatyon peroksidaz aktivitesini artırma yönündeki etkisi bilinmektedir. Fakat selenyum yetersizliği diyetteki eksikliğine bağlı olsaydı tüm dokularda glutatyon peroksidaz aktivitesi etkilenecektir. Eritrositlerdeki glutatyon peroksidaz aktivitesindeki artışın lipid peroksidlerle karşı yanıt olarak gelişmesi muhtemeldir.

Lipid Peroksidasyona Bağlı Damar Endotel Değişiklikleri

Endoteli oksijenden zengin ortamda bulunması ve tüm bu patolojik olaylarla direk temasından dolayı ana hedef olmaktadır. Endotel hasarını yansıtan artmış plasma fibronektin ve F8 antijenlerinin preeklampitik hastalardaki varlığı endotel hasarının bir belirtisi olarak kabul edilmektedir (2). Lipid peroksidasyonu veya lipid peroksidlerle oluşan, endotel membran fluditesindeki kayıp (hücre zarlarının madde transportu, enzimatik fonksiyonu, deformabilitesi ve agregasyonunu tanımlayan fizikokimyasal özellik) hücrenin fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, lipid peroksidlerin damar içi veya deri altı verilmesi sonucunda preeklampitik kadınlardaki endotel hasarına benzer değişiklikler saptanmıştır (35). Antioksidan E vitamininden fakir diyetle beslenen gebe sıçanlarda da dolaşımdaki lipid peroksid ürünlerinin arttığı ve endotel fonksiyonlarının bozulduğu tespit edilmiştir (12). Endotel hasarı sonucu vasküler duvarda geçirgenlik artmakta ve damar dışına sıvı ve elektrolit kaybı oluşmaktadır. Antikoagulan sentezi azalırken prokuagulan sentezi artmaktadır. Membran geçirgenliğinin artması sonucu endotelin şişmesi ise mikrosirkülasyonun bozulmasına neden olur.

Hasar yalnızca hücre membranında değil, aynı zamanda hücre organel membranlarında da oluşacağı için hücrenin tüm fonksiyonlarında bozulma gerçekleşir (enerji üretimi, protein sentezi). Endotel hücreleri ile yapılan *invivo* ve *invitro* çalışmalarda lipid peroksidlerin prostasiklin ve nitrik oksid sen-

tezini azalttığı saptanmıştır (36,37). Ayrıca, *invitro* ortamda superoksid anyonunun nitrik oksidi inaktive ettiği gösterilmiştir (38). Vazodilatatör ve anti-agregan özellikteki bu maddelerin azalması vazoaaktif maddelere karşı vasküler duyarlılığın artmasına neden olmaktadır. Hücre duvarı hasarlı endotele trombositlerin yapışarak trombuslar oluşması da dolaşımı bozmakta ve doku perfüzyonunda azalmaya neden olmaktadır. Trombositler de, lipid peroksidlerden direkt olarak etkilenerek membran fluditelerini kaybederler. Trombosit agregasyonu artar ve sonuçta hücre sayısı azalırken volumü artış gösterir (39). Trombositlerin parçalanması tromboksan, serotonin, PAF gibi vasokonstriktör ve agregan faktörlerin açığa çıkmasına neden olur.

Preeklampitik olgularda trombosit hücre membranındaki kolesterol oranının belirgin olarak arttığı ve membran fonksiyonlarının bozulduğu da belirtilmektedir (31). Eritrosit hücre duvarında da lipid peroksidasyona bağlı hasar oluşur. Hücre duvarı frajilitesi artar, hücre şeklini kaybeder (shistocyt, spherocyt) ve hemoliz başlar.

Lipid peroksidlerin böbrek glomerüllerindeki damar endotelinde meydana getirdiği hasara bağlı oluşan permabilite artışı ve glomeruler mikrosirkülasyonun bozulması proteinüriyi ve glomerul filtrasyon hızındaki azalmayı açıklayabilir (6). Preeklampitik hastalarda lipid peroksidasyonun artışı proteinürideki artışla paralellik göstermektedir (27).

Preeklampsinin etyolojisi ve patofizyolojisi konusundaki yoğun çalışmalara rağmen tedavi amprik kalmaktadır. Bu nedenle gebeliğin erkenden sonlandırılması tedavide halen en önemli yeri tutmaktadır. Bir çok çalışmada preeklampitik kadındaki patolojik ve patofizyolojik değişikliklerin hipertansiyona sekonder olmadığını göstermektedir. Aynı zamanda perinatal mortalite ve morbidite ile kan basıncı yüksekliği arasında korelasyon tam olarak saptanamamıştır. Eklampsi nedeniyle ölen kadınların otopsilerinden elde edilen veriler yüksek kan basıncından daha çok hedef organ hipoperfüzyonunun varlığını ortaya koymaktadır. Koagülasyon mekanizmasının aktivasyonu, pressor maddelere karşı artmış duyarlılık, plasma volümündeki azalma ve renal proksimal tubulus fonksiyonlarındaki bozukluklar kan basıncı yükselmesinden önce ortaya çıkmaktadır. Preeklampsideki bu abnormaliteler

ancak damar endotel disfonksiyonu ile açıklanabilmektedir. Endotel disfonksiyonunun nedeni olarak ileri sürülen sitotoksik maddeler içinde en önemli yeri lipid peroksidler oluşturmaktadır.

Gebeliğin sona ermesinden sonra preeklampsi tablosunun süratle ortadan kalkması ve fetusun olmadığı molar gebeliklerde de preeklampsinin görülmesi plasenta ile preeklampsi arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koymaktadır. Gebeliğin ilk yarısında nedeni tam olarak açıklanamayan fakat yüzeysel implantasyon veya trofoblastlarla uterin doku arasındaki anormal immünolojik reaksiyona bağlanan yetersiz endovasküler trofoblast invazyonu desidual ve miyometrial spiral arterlerdeki fizyolojik değişikliklerin oluşmasını engellemektedir. Muskulo-elastik dokusunu kaybetmeyen spiral arterlerde vasküler direnç ve vazöpressör maddelere karşı duyarlılık artmaktadır. Spiral kıvrımları artmış ve lümeni daralmış arterlerden intervillöz alana kan akımı azalmakta ve plasental dokuda hipoksemi ortaya çıkmaktadır. Hipoksemi, plasentada infarktüsle, dejeneratif değişikliklere ve anormal sinsisyotrofoblast morfolojisine neden olmaktadır. Hipoksi ve doku hasarı ile artan oksijen radikalleri lipid peroksidasyonun artmasına neden olacaktır. Ancak peroksidasyondaki artışın kötü plasentasyona mı, yoksa plasental dokudaki antioksidan aktivitenin yetersizliğine mi bağlı olduğu tam açıklık kazanmamıştır.

Plasental dokudaki lipid peroksidler ve tromboksan lehine değişen tromboksan/prostasiklin oranı vasküler direncin artmasına ve uteroplaster dolaşımın azalmasına neden olur. Uteroplaster hipoksi sonucu adenosin monofosfattan dönüşümle hypoxantine ve xantine konsantrasyonu artar. Hipoksinin devam etmesi sonucu adenosin yıkım ürünü olarak oluşan hypoxantin, seviyesi giderek artar ve xantin oksidaz ile katabolizması sonucu ürik asid ve serbest oksijen radikalleri (süperoksid) ortaya çıkar (40). Plasenter lipid peroksidler lipoproteinlere bağlı olarak veya aktive olmuş nötrofil lökositler ile veya tam olarak açıklanamamış mekanizmalarla sistemik dolaşıma yayılmaktadır. Lipid peroksidlerin damar endoteli ile teması, endotel membranında ve hücre fonksiyonlarında bozukluklara neden olarak endotel kaybı, geçirgenlikte artma, prostasiklin ve nitrik oksid sentezinde azalmaya yol açacaktır. Trombositlerin de peroksidasyondan etkilenmesi trombosit agre-

gasyonunu ve trombus oluşumunu hızlandırmaktadır. Trombositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan PAF, serotonin, PDGF ve tromboksan vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu artırarak endotel hasarı ve klinik tablonun ilerlemesine neden olur. Eritrosit membranının hasarı hemolize ve serum demir konsantrasyonunun artmasına neden olur. Demir ve hematin, lipidden zengin plazmada lipid peroksidasyonun artmasına neden olacaktır. Sistemik dolaşımda giderek artan ve kısır döngü içine giren lipid peroksidasyonu kanın antioksidan mekanizmalarını da aşarak preeklampsinin klasik klinik tablosunu ortaya çıkaracaktır. Bu olaylar plasentanın çıkartılıp kısır döngü kırılıncaya kadar devam edecektir.

İnsan vücudunun oksidatif strese ve serbest radikal hasarına karşı savunma direncini antioksidan enzim ve antioksidan besinler oluşturmaktadır. Antioksidan enzimler (katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz) organizma tarafından üretilir ve düzeyleri dışardan yapılan uygulamalarla kolayca değiştirilemez. Antioksidan besin (beta-karoten, askorbik asid, e vitamini) seviyeleri ise ilaç ve diyetle kolayca değiştirilebilir. Bu nedenle preeklampsi etyopatogenezinde önemli bir yer tutan patolojik düzeydeki peroksidasyonun engellenmesi için antioksidan beslenme ve tedavi düşüncesi ortaya atılmıştır. Ancak, günümüzde antioksidan tedavisinin, preeklampsiyi engellediği veya klinik bulguları düzelttiği konusundaki deliller yetersizdir. Bu konuyla ilgili araştırma aşamasındaki çalışmalar ileride preeklampsinin engellenmesinde kullanılacak tıbbi yaklaşımların oluşturulmasına ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, a-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994;171:150-7.
2. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM et al. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1200-4.
3. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang 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;165:1695-700.
4. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by human placenta. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1462-6.

5. Tsukimori K, Maeda H, Ishida K, Nagata H, Koyonagi H, Nakano H. The superoxide generation of neutrophils in normal and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:536-40.
6. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1888-93.
7. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:946-9.
8. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992; 79:897-901.
9. Wir JJ. Lipid peroxidation in preeclamptic and eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1996;64:51-4.
10. Davidge ST, Everson WV, Parisi VM, McLaughlin MK. Pregnancy and lipid peroxide-induced alterations of eicosanoid-metabolizing enzymes in the aorta of the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1338-44.
11. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1025-34.
12. Davidge ST, Hubel CA, McLaughlin. Lipid peroxidation increased arterial cyclooxygenase activity during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:215-22.
13. Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1701-
14. Dormandy TL. In praise of peroxidation *Lancet* 1988; 12:1126.
15. Bruce AF, Crapo JD. Biology of disease; Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47:412-26.
16. Maseki M, Nishigaki I, Hagihara M, Tomada Y, Yagi K. Lipid peroxide levels and lipid content of serum lipoprotein fractions of pregnant subjects with and without preeclampsia. *Clin Chim Acta* 1981; 161:1200-4.
17. Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:553-6.
18. Endresen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:440-7.
19. Dillard CA, Downey JE, Tappel AL. Effects of antioxidants on lipid peroxidation of iron-loaded rats. *Lipids* 1984; 19:127-33.
20. Taskinen MR. Hyperlipidaemia in diabetes. In: Betteridge DJ, ed. *Lipid and lipoprotein disorders*. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1990; 4:743-5.
21. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sinis CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:975-82.
22. Steinberg D, Parthasarathy S, Caren TE et al. Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320:1915-20.
23. Mukai FH, Goldstein BD. Mutagenicity of malonaldehyde: a decomposition product of polyunsaturated fatty acids. *Science* 1976; 191:868.
24. Sağol S, Özkinay E, Özşener S. Impaired antioxidant activity in women with preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 64:121-7.
25. Jendryczko A, Drozd M. Plasma retinol, beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of pre-eclampsia. *Zentralbl Gynakol* 1989; 111:1121-3.
26. Behne D, Wolters SL. Selenium content and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes of nonpregnant and pregnant women. *J Clin Chem Clin Biochem* 1979; 17:133-5.
27. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyökkö KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*. 1993; 100:270-6.
28. Barden A, Beilin LJ, Ritchie J, Croft KD, Walters BN, Michael CA. Plasma and urinary 8-iso-prostane as an indicator of lipid peroxidation in preeclampsia and normal pregnancies. *Clin Sci* 1996; 91:711-8.
29. Parmley TH, Gupta PK, Walker MA. "Aging" pigments in human term placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:760-6.
30. Walsh SW, Wang Y. Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1456-61.
31. Sekiba K, Yoshioka T. Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:368-71.
32. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Jhonstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:978-82.
33. Hubel CA, Davidge ST, McLaughlin MK. Lipid hydroperoxides potentiate mesenteric artery vasoconstrictor responses. *Free Radic Biol Med* 1993; 14:397-407.
34. Walsh SW, Wang Y, Jesse R. Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulatins thromboxane. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1007-12.
35. Peters JH, Ginsberg MH, Bohl BP, Sklar LA, Cochrane CG. Intravascular release of intact cellular fibronectin during oxidant-induced injury of the invitro perfused rabbit lung. *J Clin Invest* 1986; 78:1596-603.
36. Lorentzen B, Endresen MJ, Hovig T, Haug H, Henriksen T. Sera from preeclamptic women increase content of triglycerides and reduce the release of prostacyclin in cultured endothelial cells. *Thromb Res* 1991; 63:363-72.

- 37.Ghabour MS, Eis ALW, Brockman DE, Pollock JS, Myatt L. Immunohistochemical characterization of placental nitric oxide synthase expression in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:687-94.
- 38.Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rat during pregnancy produces signs to those of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1316-20.
- 39.Garzetti GG, Tranquilli AL, Cugini AM, Mazzanti L, Cester N, Romanini C. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993;81:337-41.
- 40.Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:288-91.