

Hafif ve Ağır Preeklampitik Olguların Homosistein, Vitamin B12, Folik Asit Düzeylerinin Normal Sağlıklı Gebelerle Karşılaştırılması

COMPARISON OF HOMOCYSTEINE, VITAMIN B12, FOLIC ASIT LEVELS IN PATIENTS WITH MILD-SEVERE PREECLAMPSIA AND NORMAL HEALTHY PREGNANT WOMEN

Dr. Melih Atahan GÜVEN,^a Dr. Metin KILINÇ,^b Dr. Hasan EKERBİÇER,^c Dr. Özgür ÖZDEMİR^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^bBiyokimya AD, ^cHalk Sağlığı AD, Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Amaç: Preeklampsinin hafif ve ağır formlarında ölçülen plazma homosistein, serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerini normal sağlıklı gebelerden elde edilen değerler ile karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, prospektif olarak 2004 yılı boyunca Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 57 preeklampsi (18 hafif, 39 ağır preeklampsi) hastasının ve 25 sağlıklı gebenin kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmesiyile yapıldı. Serum folik asit, B₁₂ seviyeleri otomatik kemilüminasan yöntemle, plazma homosistein düzeyi ise mikropartikül enzim immünoessey yöntemi kullanılarak otomatik analizörde ölçüldü. Tüm hastalara ait demografik veriler ve perinatal sonuçlar toplanarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan preeklampsi ve kontrol grubundaki gebelerin demografik verileri arasında fark yoktu. Hafif ve ağır preeklampsi olguları, kontrol grubunda yer alan gebeler ile karşılaştırıldığında; homosistein düzeyinin daha yüksek (p<0.05), folik asit ve yenidoğanların kilosu ise daha düşük olarak tespit edildi (p<0.05).

Sonuç: Preeklampsiyle seyreden gebelerde plazma homosistein düzeyi artmaktadır. Artmış plazma homosistein ve azalmış serum folik asit düzeyinin preeklampitik gebelerde fetüsün gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, folik asit, vitamin B₁₂, preeklampsi

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:230-234

Abstract

Objective: Our aim was to compare the levels of plasma homocysteine, serum vitamin B₁₂, folic acid in patients with mild-severe preeclampsia with that of normal healthy pregnant women.

Material and Methods: This study was prospectively conducted in the service of Kahramanmaraş Sütçüimam University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology during the year of 2004. Fiftyseven preeclamptic (18 mild, 39 severe preeclampsia) women and 25 healthy pregnant women were included into the study. Serum folic acid, vitamin B₁₂ and plasma homocysteine levels were measured by automated chemiluminescence system and micro particles immunoassay in automatic analyser, respectively. All demographic data and perinatal outcomes were evaluated.

Results: No significant difference was seen in demographic data between the group of women with preeclampsia and healthy pregnant women. In comparison of preeclamptic women with normal healthy pregnant women; homocysteine levels were found to be higher (p<0.05), folic acid and weight of newborns were found to be lower (p<0.05).

Conclusion: Homocysteine levels increase in women with preeclampsia. We contemplate that an increase in homocysteine and decrease in folic acid levels of women with preeclampsia may effect fetal development.

Key Words: Homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, preeclampsia

Tüm dünyada anne morbidite ve mortalitesinin en önemli sebeplerinden biri olan ve genellikle nulliparlarda gebeliğin

20.haftasından sonra ortaya çıkan gerek hipertansiyon, gerekse hipertansiyona ek olarak pretibial ödem ve/veya proteinüri ile seyreden preeklampsi tüm gebeliklerin %6-7'de izlenir.¹ Preeklampsi; vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder gelişen, organ perfüzyonunda azalmayla kendini gösteren ve de endotelial hasarın patofizyolojide temel rol oynadığı gebeliğe spesifik bir sendromdur.^{2,3}

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 03.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Melih Atahan GÜVEN
KSÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Yörüksel Mah. Hastane Cad. No: 32
46050, KAHRAMANMARAŞ
mguven@ksu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Homosistein; methiyonin transmetilasyonu ile oluşan ve başlıca sistasyon β sentetaz, methiyonin sentetaz, metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimlerine bağlı sülfür içeren bir amino asittir.⁴ Folik asit methiyonin sentetaz aktivitesini indükleyen bir amino asit olup, eksikliğinde oksidatif stres ve takiben vasküler endotelial hasara neden olan homosistein birikimi gelişir. Hiperhomosisteineminin, gebe olmayan ve kardiovasküler hastalığı bulunan erişkinlerde endotelial hücre hasarı, trombus oluşumuyla ilgili olduğu tespit edilmiştir.⁵⁻⁷ Gebelik boyunca homosistein düzeyinin düşüğü⁸ ve maternal hiperhomosisteineminin plasental vasküler hasar yoluyla preeklampsiye yol açabileceği gösterilmiştir.^{9,10} Birçok çalışma; maternal hiperhomosisteinemi ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi doğum zamanında veya doğumu takiben ölçülen maternal homosistein düzeyleri ile göstermiştir.¹⁰⁻¹³

Çalışmamızda amacımız; doğumun hemen öncesinde preeklampsinin hafif ve ağır formlarındaki kan homosistein, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerini normal sağlıklı gebelerin değerleriyle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, prospektif olarak 2004 yılı boyunca Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 57 preeklampsi (18 hafif, 39 ağır preeklampsi) hastasının ve 25 sağlıklı gebenin kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmesiyle yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde sistemik hastalıkları (konvulzif hastalık, diabetes mellitus, otoimmün hastalık, herhangi bir kardiyak veya tiroid hastalığı) olanlar, in utero mort fetalis, çoğul gebelik ve anomalili fetüsü olan gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu ve preeklampatik gebelerin sınıflaması aşağıdaki gibi yapıldı.

Kontrol grubu: Mevcut gebeliğinde veya önceki gebeliklerinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş olan, sistemik hastalığı ve/veya gestasyonel diabetes mellitusu olmayan, normotansif, gebeliklerinin son trimesterinde bulunan 25 sağlıklı gebe bu gruba dahil edildi.

Hafif preeklampsi grubu: En az 6 saat ara ile oturma pozisyonunda yapılan iki ölçümde kan basıncı 140/90 mmHg – 160/110 mmHg arasında olan olgular veya bazal kan basıncı biliniyorsa sistolik kan basıncında ≥ 30 mmHg, diastolik kan basıncında ≥ 15 mmHg artış olan olgular ve ilave olarak rastgele idrar örneğinde ≥ 30 mg/dl veya +1 proteinüri tespit edilen 18 preeklampatik gebe bu gruba değerlendirildi.

Ağır preeklampsi grubu: Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olan, 24 saatlik idrarda ≥ 5 g veya dipstik idrar örneğinde +3, +4 proteinüri olması, başağrısı, epigastrik ağrı, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinin belirgin şekilde yüksek olması bulgularından birkaçını içeren 39 preeklampatik bu gruba alındı.

Doğum eylemi başladığı zaman, plazma homosistein, serum folik asit ve B₁₂ için antekübital venden 10 cc venöz kan, toplama tüplerine (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ) alındı. Serum folik asit, B₁₂ seviyelerinin ölçümü örneklerin alındığı gün yapıldı. Homosistein için alınan kan örnekleri 30 dk. içinde (soğuk zincirde) laboratuvara getirildikten sonra 10 dk. 3000g'da satrifüje edildi ve -20°C'de tüm örneklerin çalışılacağı güne kadar muhafaza edildi.

Serum folik asit, B₁₂ seviyeleri Kemilüminesan yöntemiyle (Access, Beckman instruments. USA) plazma homosistein düzeyi ise mikropartikül enzim immünoessey yöntemi kullanılarak otomatik analizörde (IMx, Abbott, Abbott Park, IL, USA) ölçüldü.

İdrarda kantitatif proteinüri ölçümü için Behring RXL Max (Germany) oto-analizörü kullanıldı.

Tüm hastalara ait demografik veriler ve perinatal sonuçlar toplandı. Bu çalışma için, Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan ve hastalardan izin alındı.

İstatistiksel değerlendirmeler Kruskal-Wallis varyans analizi (post-hoc Mann-Whitney U testi) ve Spearman korelasyon katsayısı yardımıyla yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 9.5 istatistik programı ile yapıldı.

Tablo 1. Çalışmaya dahil olan olguların demografik verileri (ortanca, min.-maks.)

	Hafif Preeklampsi (n: 18)	Ağır Preeklampsi (n: 39)	Kontrol Grubu (n: 25)	P
Yaş	30 (20-48)	30 (18-42)	30 (21-40)	p>0.05
Gravida	3 (1-15)	3 (1-12)	2 (1-8)	p>0.05
Parite	2 (0-12)	3 (0-12)	2 (1-6)	p>0.05
Abortus	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	p>0.05
Gebelik haftası	36 (28-40)	37 (29-42)	38 (33-39)	p>0.05

Tablo 2. Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol gruplarındaki plazma homosistein, folik asit, vitamin B₁₂ ve yenidoğan kilolarının dağılımı (ortanca, min. – maks.)

	Hafif Preeklampsi (n: 18)	Ağır Preeklampsi (n: 39)	Kontrol Grubu (n: 25)	P
Homosistein düzeyi $\mu\text{mol/L}$	7.75 (5.60-10.80)	9.10 (5.60-12.60)	6.90 (4.40-11.40)	P<0.05*
Folik asit düzeyi ng/ml	4.67 (1.74-14.06)	6.48 (1.27-20)	8.61 (2.82-15.70)	P<0.05[§]
Vitamin B ₁₂ düzeyi pg/ml	102 (66-275)	142 (17-417)	149 (82-233)	P>0.05
Yenidoğanın kilosu (gram)	2570 (1140-3800)	2225 (600-4050)	3490 (1300-4150)	P<0.05[†]

*Ağır preeklampsi olgularının plazma homosistein düzeyleri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir.

[§] Kontrol grubunun serum folik asit düzeyleri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir.

[†] Kontrol grubunda yer alan yenidoğanların kilosu diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir.

Bulgular

Toplam 82 gebenin değerlendirildiği çalışmamızda; olguların 18'ini (%21.9) hafif preeklampsi, 39'nu (%47.6) ağır preeklampsi ve 25'ini (%30.5) sağlıklı gebeler (kontrol grubu) oluşturmuyordu.

Preeklampsinin ağır ve hafif formunu oluşturan gebeler ile kontrol grubunda yer alan olguların demografik verilerinde istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05), (Tablo 1).

Plazma homosistein, serum folik asit, vitamin B₁₂ düzeyi ve yenidoğanların doğum kilosunun gruplar arasındaki dağılımı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Serum folik asit, plazma homosistein düzeyi ve yenidoğanların ağırlıklarının gruplar arasında anlamlı olarak farklı dağıldığı görüldü (p<0.05) (Tablo 2). Farkların hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için post-hoc Mann-Whitney U testi uygulandı.

Gruplar arasında plazma homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında ağır preeklampsi olgularının

plazma homosistein düzeyleri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun değerlerinin diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p<0.05). Yenidoğanların ağırlıklarında ise farklılığın kontrol grubundan kaynaklandığı görüldü. Kontrol grubunda yer alan yenidoğanların kilosu diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 2).

Tüm olgularda plazma homosistein, serum folik asit ve vitamin B₁₂ değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Homosistein ve yenidoğanın kilosu ile arasında anlamlı, orta düzeyde negatif korelasyon izlenirken (r=-0.35, p=0.002), serum folik asit düzeyi ile yenidoğanın ağırlığı arasında ise anlamlı, orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemlendi (r=0.28, p=0.016). Plazma homosistein düzeyi ile serum folik asit düzeyleri arasında ise anlamlı, orta seviyede negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.32, p=0.005).

Tartışma

Plazma homosistein düzeyinin, sağlıklı gebelerde gebelik boyunca azalan bir trend izlediği⁸ ve vasküler-endothelial hasarın izlendiği preeklampitik gebelerde artmış düzeylerde olması birçok çalışmada gösterilmiştir.⁹⁻¹⁴ Preeklampitik gebelerde izlenen bu artmış plazma homosistein değerlerinin, azalan plazma volümü¹⁵ ve endothelial-vasküler hasarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁶

Çalışmamızda elde edilen veriler; preeklampitik gebelerde plazma homosistein düzeylerinin, normal sağlıklı gebelere oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ek olarak, ağır preeklampsiyle seyreden olguların plazma homosistein düzeyi hafif preeklampitik olgulara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Elde ettiğimiz bulgular yukarıda belirtilen literatürlerle uyum içindeydi. Kumru ve ark.'nın 9 ağır ve 8 hafif preeklampitik gebeleri karşılaştırdığı çalışmada; plazma homosistein düzeyini ağır preeklampitik olgularda, hafif preeklampitik gebelere göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlar ve plazma homosistein düzeyi ile yenidoğanın kilosu arasında anlamlı bir negatif korelasyon izlemişlerdi.¹¹ Bizim daha geniş bir hasta serisi ile sunduğumuz çalışmada da Kumru ve ark.'nın çalışmasıyla aynı sonuca ulaştık.

Çalışmamızda, serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerini homosistein metabolizmasında yer aldığı için tüm hastalarda değerlendirdik. Ağır ve hafif preeklampitik olguları arasında serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri için anlamlı bir fark bulunmazken, hafif preeklampitik gebelerin serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Ağır preeklampsi hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise sadece serum folik asit düzeyleri için anlamlı bir farklılık tespit ettik. Kumru ve ark.'nın ifade ettiği gibi çalışmamız sonucunda plazma homosistein düzeyi ile yenidoğanın kilosu arasında negatif bir korelasyon izledik. Ek olarak, serum folik asit seviyesi ile yenidoğanın kilosu arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu. Ray ve ark.'nın⁹ preeklampsi, serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerini değerlendirdikleri 5 vaka-kontrol çalışmasının meta analizinde folik asit eksikliğinin minimal düzeyde preeklampsi için risk artışı getir-

diğini göstermiştir. Sanchez ve ark.'da¹³ kontrol grubunda yer alan gebelerin serum folik asit düzeylerini değerlendirdiklerinde, normal sınırın en üst persentil değeri ile en alt persentilinin karşılaştırılmasında; relatif olarak düşük folik asit düzeyi bulunan olgularda 1.6 kat preeklampsi riskinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da preeklampsinin ağır ve hafif tipinde folik asit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Hem Ray ve ark., hem de Sanchez ve ark.^{9,13} serum vitamin B₁₂ düzeyi ve preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Serimizde, sadece hafif preeklampsi olguları ve kontrol grubunun vitamin B₁₂ düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmasına rağmen bu farkın rastlantısal olduğunu düşünmekteyiz. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen olguların beslenme tarzları ve aldıkları vitamin desteği bu farklılığı açıklayabilir.

Artmış plazma homosistein düzeyinin tespit edildiği preeklampitik gebelerin bebeklerinin doğum kilosunun, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olmasını anlamlı bulmaktayız. Bu farklılığın preeklampsiyle seyreden olgularda doğum haftalarının, kontrol grubuna göre daha düşük olması ve artmış plazma homosistein düzeyinin yaratacağı plasental vasküler patolojiye bağlı gelişme geriliğine bağlayabiliriz. Elde ettiğimiz bu bulgular, Var ve ark.'nın¹⁷ artmış plazma homosistein düzeyinin, artmış vasküler patoloji ile ilişkili olduğunu gösterdikleri çalışma ile desteklenmektedir.

Sonuç olarak; Preeklampsiyle seyreden gebelerde plazma homosistein düzeyi artmaktadır. Artmış plazma homosistein ve azalmış serum folik asit düzeyinin preeklampitik gebelerde fetüsün gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and Caribbean. Br J Obstet Gynecol 1992;99:547-53.
2. Özeren S, Çorakçı A, Mercan R, Yücesoy İ. Preeklampsi patogenezi ve profilaksisi. MN Doktor 1996;4:365-9.
3. Taner MZ. Gebeliğin hipertansif hastalıkları. In: Gebelik ve sistemik hastalıklar. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N, eds. Medikal Nobel Basım Yayın, Ankara; 2002. p.482-511.
4. Aubard Y, Darodes N and Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy-review of our present understanding and therapeutic implications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93:157-65.

5. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation* 1999;100:1161-8.
6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.
7. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-75.
8. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660-4.
9. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999;20:519-29.
10. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated homocysteine levels in placental disease and associated preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:935-8.
11. Kumru S, Gürateş B, Sapmaz E, Özcan Z, Aydın S. Hafif ve ağır preeklampsi olgularında plazma homosistein düzeylerinin araştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2004;1:25-8.
12. Rajkovic A, Catalano P, Malinow MR. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90:168-71.
13. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine concentrations in pre-eclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001;153:474-80.
14. Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:45-9.
15. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:228-33.
16. Gonzalez-Quintero VH, Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Hortman L, O'Sullivan MJ, Ahn Y. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:589-93.
17. Var A, Yıldırım Y, Onur E, Kuşçu NK, Uyanık BS, Göktaş K, Güvenç Y. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest* 2003;4:221-4.