

Preeklampsi ve Eklampsilerde Plasental Lipid Peroksidasyon Hasarı ve Klinikle İlişkisi

Şahin ZETEROĞLU¹, Yaprak-Engin ÜSTÜN¹, Yusuf ÜSTÜN¹, Mehmet GÜVERCİNCİ¹, Mansur KAMACI¹, Haluk DÜLGER²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Van, Türkiye

²GATA Halk Sağlığı AD, Ankara, Türkiye

Placental Lipid Peroxidation Damage in Patients With Preeclampsia and Eclampsia and its Relation With Clinical Outcome

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the malondialdehyde (MDA) levels as an indicator of lipid peroxidation in placental tissue in patients with preeclampsia (mild, severe, superimposed), eclampsia and in normotensive pregnant women and to assess an association with maternal and perinatal outcomes.

Materials and Methods: Eighty-three preeclamptic and eclamptic women and 30 control patients without systemic disease were included in the study. Study group consisted of 15 mild preeclampsia, 23 superimposed preeclampsia, 23 severe preeclampsia and 22 eclampsia patients. Placental malondialdehyde (MDA) levels were measured. The correlation of MDA levels with the maternal and fetal outcome was assessed. Statistical analysis of the data was performed with the software package SPSS for windows 11.

Results: The highest MDA was 28.79 µmol/gr (10.7-230.8) protein in the eclampsia group. Placental MDA had statistically significant correlations with cord pH ($r=-0.322$, $p=0.001$), birth weight ($r=-0.471$, $p=0.001$), and maternal hospital stay ($r=0.524$, $p=0.001$).

Conclusion: In our study we found an increase in placental MDA levels with the severity of disease and there were statistically significant correlations between placental MDA and fetal-maternal clinical parameters.

Keywords: malondialdehyde, antioxidants, preeclampsia

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, preeklamptik (hafif, şiddetli, süperimpoze), eklamptik ve normal gebelerden postpartum alınan plasental doku örneklerinde lipid peroksidasyonun göstergesi olan malondialdehid (MDA) seviyesini ve maternal-fetal sonuçlarla korelasyonunu incelemektir.

Materyal ve Metot: Prospektif olarak planlanan bu çalışma preeklampsi ve eklampsi tanısı ile yatırılarak izlenen ve tedavileri yapılan 83 olgu ile sistemik hastalığı olmayan 30 kontrol olgusunu kapsamaktadır. Hasta grubunu; 15 hafif preeklampsi, 23 süperimpoze preeklampsi, 23 ağır preeklampsi, 22 eklampsili olgu oluşturmaktadır. Çalışmada olguların plasental MDA değerleri ve maternal ve fetal klinik bulgularla korelasyonu değerlendirildi. İstatistiksel işlemler; SPSS for windows 11 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Gruplar MDA açısından değerlendirildiğinde, en yüksek plasental MDA düzeyi 28.79 µmol/gram (10.7-230.8) proteinile eklampsi grubundaydı. MDA ile umbilikal kord pH ($r=-0.322$, $p=0.001$) ve bebek doğum ağırlığı ($r=-0.471$, $p=0.001$) arasında istatistiksel olarak negatif yönde bir korelasyon olduğu saptandı. MDA ile annenin hastanede kalış süresi değerlendirildiğinde ($r=0.524$, $p=0.001$) pozitif yönde korelasyon bulundu.

Tartışma: Çalışmamızda hastalık şiddeti arttıkça plasental MDA düzeylerinde artış olmuştur. Plasental MDA düzeylerinin fetal ve maternal klinik bulgularla korelasyonu bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: malondialdehid, antioksidanlar, preeklampsi

Giriş

Preeklampsi, anormal plasentasyon ve plasental iskemi ile ilişkili, maternal hipertansiyon ve renal, hepatik, nöral, koagülatuar ve endotelial anormallikle karakterize bir sendromdur (1).

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Şahin Zeteroğlu

77. Sokak 5/1 06510 Emek, Ankara, Türkiye

Tel: (0532) 424 09 19

Faks: + 90 (432) 216 75 19

E-posta: sahin_elvan@hotmail.com

Son zamanlarda endotelial hasarın preeklampsinin patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve bu hastalıkta ortaya çıkan fizyopatolojik değişikliklerin çoğundan sorumlu olduğu kabul edilmektedir (1,2). Preeklampside oksidatif stres artar. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunun oluşumuna yol açarlar. Lipid peroksidasyonu, membran lipidleri ve diğer hücre komponentlerine zarar vererek membran geçirgenliğini ve fonksiyonlarını bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Preeklampside artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin esas kaynağının plasenta olduğu bilinmektedir (3).

Tablo 1. Alt grupların demografik, klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	HAFİF (N=15)	SÜPERİMPOZE (N=23)	AĞIR (N=23)	EKLAMPSİ (N=22)	KONTROL (N=30)	P
Annenin yaşı*	28.73±5.47	34.52±5.38	30.7±5.81	25.91±7.69	28.43±5.24	0.001
Gravide**	4 (1-15)	6 (1-12)	5 (1-12)	1 (1-10)	2 (1-9)	0.001
1 (n,%)	3 (20)	1 (4.3)	3 (13)	12 (54.5)	9 (30.0)	
2 (n,%)	1 (6.7)	3 (13)	2 (8.7)	3 (13.6)	11 (36.7)	
3 (n,%)	2 (13.3)	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.5)	2 (6.7)	
3+ (n,%)	9 (60)	17 (74)	16 (69.4)	6 (27.2)	8 (26.6)	
Parite**	3 (0-14)	4 (0-10)	4 (0-9)	0 (0-8)	1 (0-8)	0.002
0 (n,%)	3 (20)	2 (8.7)	4 (17.4)	13 (59.1)	10 (33.3)	
1 (n,%)	1 (6.7)	4 (17.4)	3 (13)	2 (9.1)	10 (33.3)	
2 (n,%)	3 (20)	2 (8.7)	2 (8.7)	2 (9.1)	3 (10)	
3 (n,%)	3 (20)	3 (13)	2 (8.7)	0 (0)	1 (3.3)	
3+ (n,%)	5 (33.3)	12 (52.2)	12 (52.2)	5 (22.7)	6 (20)	
VKİ*, ***	31.52(6.06)	33.56(4.95)	28.25(5.10)	27.81(3.44)	28.04(3.66)	0.001
Doğumda gestasyonel yaş**	38.6 (33-40.5)	37.5 (26-40)	34.3 (25.4-40)	33 (28-40)	39.3 (35-42)	0.001
MDA (µmol/gram protein)**	6.37 (0.85-80.4)	7.2 (0.94-22.7)	19.9 (3.14-113)	28.79 (10.7-230.8)	2.22 (0.33-13.12)	
Annenin hastanede kalış süresi (gün)*	4 (2-10)	5 (2-14)	6 (3-15)	7 (4-28)	2 (1-6)	0.001

*Ortalama ± standart sapma

** Medyan (Minimum-maksimum)

*** Vücut kitle indeksi

Çalışmanın amacı, preeklampsi (hafif, şiddetli, süperempoze), eklampsi ve normal gebelerden postpartum alınan plasental doku örneklerinde lipit peroksidasyonun göstergesi olan malondialdehid (MDA) seviyesini ve maternal-fetal sonuçlarla korelasyonunu incelemektir.

Materyal ve Metot

Prospektif olarak planlanan bu çalışma preeklampsi ve eklampsi tanısı ile yatırılarak izlenen ve tedavileri yapılan 83 olgu ile sistemik hastalığı olmayan 30 kontrol olgusunu kapsamaktadır. Hasta grubunu; 15 hafif preeklampsi, 23 süperimpoze preeklampsi, 23 ağır preeklampsi, 22 eklampsi olgu oluşturmaktadır. Altı saat ara ile en az iki kez ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olan, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde proteinürisi, vücudunda minimum ödemi olan gebeler hafif preeklampsi grubuna dahil edildi. Aşağıda sıralanan kriterlere uyan hastalar ise şiddetli preeklampsi olarak kabul edildi.

- Kan basıncının 160/110 mmHg'nin üzerinde olması
- Oliguri (24 saatte 400 ml'den az)

- Baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik-sağ üst kadranda ağrı
- Pulmoner ödem ve siyanoz
- 24 saatlik idrarda 5 gr veya spot idrar örneğinde +++'ten fazla proteinüri olması

Çalışmada olguların plasental MDA değerleri ve maternal ve fetal klinik bulgularla korelasyonu değerlendirildi. Grupların plasenta örnekleri postpartum olarak maternal yüzen alınıp, +4°C'deki serum fizyolojik ile yıkanarak, etkileşime sebep olabilecek biyolojik kaynaklardan arındırıldı. Örnekler test edilinceye kadar -80°C'de saklandı. MDA, tiobarbitirik asit reaktivitesi metodu kullanılarak ölçüldü. İstatistiksel işlemler; varyans analizi, Kruskal-Wallis testi, Student t testi, Mann Whitney U testi, 2 (χ²) testi, korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

Sonuçlar

Hafif, süperimpoze, ağır preeklampsi, eklampsi ve kontrol grupları kıyaslandığında; annenin yaşının 25.91±7.69 ile eklampsi grubunda en düşük olduğu tespit edildi. Yine eklampsi grubunda kadınların %59.1'inin nullipar olduğu görüldü

Tablo 2. Neonatal sonuçlar

	HAFİF (N=15)	SÜPERİMPOZE (N=23)	AĞIR (N=23)	EKLAMPSİ (N=22)	KONTROL (N=30)	P
Bebek ağırlığı (gr)*	3202.6±728.4	2917.8±910.1	2203.9±955.8	2140.9±952.9	3518.3±478.4	0.001
Kord pH**	7.2 (6.8-7.4)	7.3 (7.05-7.4)	7.2 (6.9-7.3)	7.2 (6.8-7.4)	7.34 (7.14-7.41)	0.001
Apgar skoru, 1. dak**	7 (3-9)	8 (0-9)	6 (0-9)	5 (0-9)	8 (5-10)	0.001
Apgar skoru, 5. dak**	9 (5-10)	9 (0-10)	8 (0-10)	7 (0-10)	9 (8-10)	0.001
YBÜ yatış (n,%)***	6 (40)	15 (65.2)	14 (60.9)	11 (50)	0 (0)	0.001

*Ortalama ± standart sapma

** Medyan (Minimum-maximum)

*** Yoğun bakım ünitesi

(Tablo 1). Gruplar MDA açısından değerlendirildiğinde, en yüksek plasental MDA düzeyi 28.79 µmol/gram (10.7-230.8) protein ile eklampsi grubunda idi (Şekil 1). Hastanede kalış süresi, kontrol grubunda en kısa, eklampsi grubunda ise en uzun olarak tespit edildi.

Neonatal sonuçlar Tablo 2’de izlenmektedir. Kord pH açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Farklılığı yaratan grubun ise kontrol grubu olduğu görüldü. Birinci dakika Apgar skorunun yine gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi (p=0.001). Kontrol grubu-hafif preeklampsi ile ağır preeklampsi-eklampsi grupları kendi içlerinde benzerken; hafif preeklampsi ve eklampsi arasında anlamlı farklılık saptandı. Yenidoğan ünitesine yatış ise, süperimpoze preeklampsi grubunda %65.2 ile en yüksek oranda iken, kontrol grubunda gözlenmedi. Fetal mortalite süperimpoze preeklampsi grubunda %4.3, ağır preeklampsi grubunda %17.4, eklampsi grubunda ise %22.7 idi.

MDA ile umbilikal kord pH (r=-0.322, p=0.001) ve bebek doğum ağırlığı (r=-0.471, p=0.001) arasında istatistiksel olarak negatif yönde bir korelasyon olduğu saptandı. MDA ile annenin hastanede kalış süresi değerlendirildiğinde (r=0.524, p=0.001) pozitif yönde korelasyon bulundu.

Tartışma

Lipid peroksidasyonu, membran lipidleri üzerine olan olumsuz etkisi ile endotel disfonksiyonu, vasküler reaktivitede bozulma ve koagülasyon mekanizmasının aktivasyonu gibi preeklampsinin esas fizyopatolojik değişikliklerine neden olmaktadır (4). Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan ürünlerin ölçümü lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok MDA kullanıldığından biz de lipid peroksidasyon hasarının tespiti için MDA’yı seçtik.

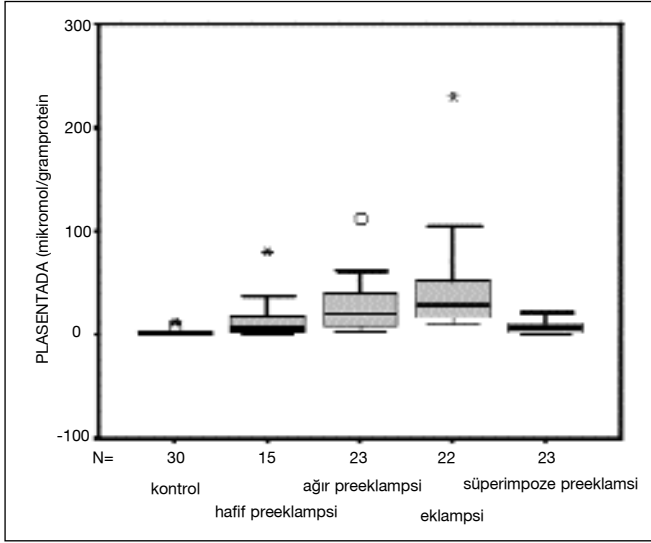
Sağlıklı gebelerde, gebelik nedeniyle oluşan oksidatif stresin

etkisiyle, artan lipid peroksidasyonu ve serbest radikal aktivitesinin yanı sıra, antioksidan aktivitede de artış meydana gelmektedir. Böylece sağlıklı gebelerde oksidan ve antioksidan aktivite birbirini dengelemektedir. Oysa preeklampside antioksidan aktivitenin gebelik boyunca yeterince gelişmediği bildirilmektedir (5-7).

Preeklampside lipid peroksidasyonunun değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda; preeklampitik gebelerin serum lipid peroksid düzeyleri normal gebelere göre yüksek bulunmuş (8-10) ve hipertansiyonun şiddetiyle lipid peroksid seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır (11). Wang ve arkadaşlarının yaptığı 12 normal gebe, 16 hafif preeklampsi ve 19 ağır preeklampsiyi içeren çalışmada maternal lipid peroksid düzeyleri ağır preeklampside en yüksek düzeyde bulunmuştur (11). Hubel ve arkadaşlarının çalışmasında (12), preeklampitik grupta antepartum MDA konsantrasyonları kontrol grubuna göre %50 daha yüksek bulunmuştur. Noyan ve arkadaşlarının çalışmasında ise, preeklampitik gebelerde hem eritrosit hem de serum MDA düzeyleri yüksek saptanmıştır (13).

Öte yandan, preeklampside artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin en büyük kaynağının plasenta olduğu düşünülerek yapılan çalışmalarda, preeklampitik plasentalarda bu ürünlerin normal plasentalara göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür (14).

Sekhiba ve Yoshioka, erken gebelik döneminden terme kadar insan plasentasında lipid peroksidasyon aktivitelerindeki değişimleri incelemişlerdir. Normal gebelikte MDA’nın üçüncü ayda maksimum düzeye ulaştığını, plasenta oluşumunun morfolojik olarak tamamlandığı beşinci aydan sonra hızla düşüp, termde minimum düzeye indiğini bildirmiştir. (15). Hubel ve arkadaşları, preeklampside uteroplasental perfüzyon azalmasının plasentadaki hipoksi ve hasarı artırarak MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin artışına yol açtığı-



Şekil 1. Plasenta MDA değerlerinin hasta gruplarına göre dağılımı.

nı vurgulamışlardır (4). Walsh ve arkadaşları da preeklamp-tik kadınların trofoblast ve villöz doku kültürlerini yaparak lipid peroksit düzeylerini ölçmüşler ve normal gebeliği olan kadınların plasenta lipid peroksit seviyelerinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (16).

Biz de çalışmamızda, 83 preeklamp-tik, 30 normal gebede plasentada lipid peroksidasyon göstergesi olarak MDA düzeylerini ölçtük ve preeklamp-tik gebelerde plasental MDA düzeylerinin (13.17 µmol/gram protein [0.85-230.8]) kontrol grubuna (2.22 [0.33-13.12]) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık (0.001). Diğer yandan çalışmamızda hastalık şiddeti arttıkça plasental MDA düzeylerinde artış olmuştur (Tablo 1). Plasentanın trofoblastlar, villus stroması ve vasküler yapılardan oluşan üç ana kompartmanı vardır. Preeklamp-tik gebe plasentalarında trofoblast hücrelerinden lipid peroksit, tromboksan ve prostasiklin, villus stromasından ise tromboksan ve lipid peroksitlerin normal plasentalara oranla daha fazla sentez edildiği saptanmıştır (16). Bu nedenle trofoblastlar tarafından sentez edilen peroksidlerin preeklamp-tik hasta dolaşımındaki artmış lipid peroksidasyonunun kaynağı olabileceği belirtilmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastalık şiddeti arttıkça plasental MDA düzeylerinde artış olmuştur. Plasental MDA düzeylerinin fetal ve maternal klinik bulgularla korelasyonu bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Taner MZ. Gebeliğin hipertansif hastalıkları. In: Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N (eds), Medikal Nobel Basın Yayın, 2002, s482-511.
2. Roberts JM. Preeclampsia: What we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;24:24-28.
3. Henriksen T. The role of lipid peroxidation and oxidative lipid derivatives in the development of preeclampsia. *Semin Perinatol* 2000;24:29-32.
4. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-1034.
5. Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh GP. Superoxide anion formation and glutathione levels in patients with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:28-30.
6. Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. *Europ J Obstet Reprod Biol* 2000;93:37-39.
7. Kharb S. Total free radical trapping antioxidant potential in preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:23-6.
8. Serdar Z, Gur E, Develioğlu O, Colakoğulları M, Dirican M. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia. *Lipid peroxidation in preeclampsia. Pathophysiology* 2002;9(1):21.
9. İlhan N, İlhan N, Şimşek M. The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem* 2002;35(5):393-7.
10. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Doi D, Yoneyama K, Otsuba Y, Arai T. Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activities in preeclampsia. *Clin Chem Acta* 2002;322:169-73.
11. 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;165:1695-1700.
12. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:975-82.
13. Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H, Kamacı M. Preeklampsi ve sağlıklı gebelikte lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:461-465.
14. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1642-1666.
15. Sekhita K, Yoshioka T. Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:368-371.
16. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides and thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1888.