



## DOPPLER BULGULARI EŞLİĞİNDE NORMAL VE HİPERTANSİF GEBELERDE PLAZMA LİPİT PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

### THE COMPARISON OF PLASMA LIPID PROFILES OF NORMAL AND HYPERTENSIVE PREGNANCIES IN ASSOCIATION WITH DOPPLER FINDINGS

ÖZGÜR ÖZTEKİN<sup>1</sup> DENİZ CAN<sup>2</sup> ÖZER ÖZTEKİN<sup>3</sup> ZEHRA ADIBELLİ<sup>4</sup> YUSUF ABALI<sup>4</sup>  
SİVEKAR TİNAR<sup>2</sup>

SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Radyoloji Bölümü, izmir

<sup>2</sup>SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, izmir

<sup>3</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, izmir

<sup>4</sup>SSK izmir Eğitim Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir

Anahtar sözcükler: Preeklampsi, doppler, lipit profili

Key words: Preeclampsia, doppler, lipid profile

## ÖZET

Bugün için pre-eklampsinin etiyolojisi hala kesin olarak bilinmemekle birlikte önemli bir maternal ve perinatal mortalite nedenidir. Bu çalışmamızda normal ve hipertansif gebelerde Doppler bulguları eşliğinde plazma lipid seviyelerini inceledik. Plazma lipit profili değişikliklerinin, pre-eklampsi etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızın sonucunda artmış trigliserid, VLDL, LDL değerlerinin pre-eklampsi riskini artırdığı sonucuna vardık. Eylül 2000 - Şubat 2001 tarihleri arasında SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi'ne başvuran normotansif, kronik hipertansif ve pre-eklampşik olan toplam 135 gebe çalışmamıza dahil edildi. Pre-eklampşik grup, doppler değerlerine göre, normal ve anormal olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların plazma lipit seviyeleri birbirleri ile karşılaştırdı. Tüm gebelikte hipertansif olan hastalarda, pre-eklampşiklerde daha fazla olmak üzere plazma trigliserid ve VLDL değerlerinin yükseldiği görüldü. Pre-eklampşik grupta Doppler bulgularının bozulması halinde ise HDL hariç tüm lipit seviyelerinin arttığı gözlemlendi. Kronik hipertansif hastalarla, doppler kan akımı normal değerlerde olan pre-eklampşik hastalar birbirine benzer serum lipit profillerine sahiptiler. Doppler değerleri normal olan pre-eklampşikler kronik hipertansif olan gebelerin benzer kan lipit profili değişiklikleri göstermeleri bu iki durumun benzer etiyolojilere sahip olabileceğini düşündürdü. Anormal doppler değerleri olan pre-eklampşiklerin kan lipit profillerinin bunlardan oldukça farklılık göstermesi, bu durumun ayrı bir etiyolojiye sahip olabileceği ihtimalini düşündürmekteydi. Plazma lipit profili değişiklikleri, pre-eklampsi patofizyolojisinin aydınlatılmasında rol oynayabilir ve risk altındaki gebelerin belirlenmesinde prediktif değer taşıyabilir.

## SUMMARY

Although etiology of pre-eclampsia is still not known with certainty, it continues to be an important maternal and perinatal mortality cause. We investigated plasma lipid profiles of normal and hypertensive patients with the findings of Doppler ultrasonography. We aimed to show the possibility that changes in the lipid profile may play a role in the etiology of preeclampsia. A total of 135 pregnant women constituted of normotensive, chronic hypertensive and pre-eclamptic

Yazışma adresi: Dr.Deniz CAN Mehmetçik Bulvarı, 64/12,

Fahrettin Altay, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 28.02.2002; Kabul tarihi: 20.10.2003

patients who admitted to Social Securities Ege Maternity Hospital during September 2000 - February 2001 were included In this study.Pre-eclamptic group was divided into two groups according to Doppler findings as normal and abnormal. Plasma lipid profiles of patients were compared among groups. Ali hypertensive patients especially pre-eclamptic ones had elevated ievels of plasma triglycerides and VLDL. In pre-eclamptic group with abnormal Doppler findings ali plasma lipid leveis were elevated except for HDL. Chronic hypertensive patients and pre-eclamptic patients with normal Doppler findings had similar serum lipid profiles. Our finding of similar serum lipid profiles of chronic hypertensive patients with those of pre-eclamptic patients with normal Doppler findings leads us to think that these two conditions may have similar etiologies. Dissimilarity of the group of pre-eclamptic patients With abnormal Doppler findings arouses the possibility that this latter condition may have a different etiology. Changes in piarsna lipid profile may play a role in clarifying pathophysiology of pre-eclampsia and have a predictive value in identifying the pregnancies under risk.

## GİRİŞ

Hipertansiyon, tüm gebeliklerin % 6-20'sinde gözlenmek tedir. Maternal ve prenatal mortalitenin en önemli sebeplerinden birisidir.Preeklampsi, gebeliğin neden olduğu ya da önceden var olan kronik hipertansiyonun üzerine süperim poze olan tansiyon yüksekliği ile proteinüri ve ödemin de birlikte bulunabildiği, gebeliğe özgü bir durumdur. Hala etiyojisi tam olarak bilinmeyen bu durumun patofizyolojisini açıklayabilmek için pek çok hipotez ortaya atılmıştır. Son zamanlarda oldukça kabul gören bir hipoteze göre preeklampsi, endotelial fonksiyonu düzenleyen çeşitli plazma faktörlerinin değiştiği bir inflamatuvar durumdur. Gittikçe artan bulgular göstermektedir ki lipit peroksidaz lar ve pro-inflamatuvar sitokinler endotelial disfonksiyonda önemli rol oynamaktadırlar (1, 2).

Biz bu çalışmamızda, normal ve hipertansif gebelerde lipit metabolizmasını ve lipit bağımlı oksidatif metabolizmayı incelemeye çalıştık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Eylül 2000- Şubat 2001 tarihleri arasında SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi'ne başvurmuş, 35 gebelik haftası ve üzerinde olan, ACOG sınıflamasına göre gebelikte kronik hipertansiyon tanısı almış 31 hasta ve preeklampsi tanısı almış 70 hasta dahil edildi.Kontrol grubu olarak anne yaşı ve gebelik haftası uyumlu 34 normotensif hasta alındı.

Gebelikte kronik hipertansiyonu olan hasta grubu olarak 20. gebelik haftasından önce tansiyonu 140 / 90 ve üzeri olan, kronik hipertansiyon üzerine pre-eklampsi süperim poze olmamış hastalar alındı.

Pre-eklamptik hasta grubu olarak 20. gebelik haftasından sonra tansiyonu 140/90 ve üzerinde olan ve proteinürisi > 30 mg/dl ya da dipstik ile 1+ olan gebeler çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsinden çalışma için izin alındı.

Tüm hastaların doğumdan önceki bir hafta içinde Doppler ultrasonografi ile umbilikal ve miderebral arter dalga formları kaydedildi ve S/D oranları hesaplandı. Ölçümler

Toshiba 250 Pulse-Waved Doppler cihazı ile 5 MHz'lik prob kullanılarak bu konuda deneyimli personel tarafından yapıldı. Haftasına göre 5 - 95 persantilleri arasında kalan S / D değerleri normal Doppler bulguları olarak kabul edildi. Bunun dışında kalan değerler, diastolik akımın olmaması yada ters akımın olması anormal Doppler değerleri olarak alındı.

Preeklamptik hastalar Doppler akımdaki değişikliklere göre normal ve anormal Doppler değerleri olanlar diye iki gruba ayrıldı. Böylelikle 4 ayrı grup elde edildi.

Grup 1: 25-31 yaşları arasında normotensif (sistolik 100-135 mmHg, diastolik 60-85), normal Doppler akım paternine sahip, sağlıklı 34 gebe dahil edildi. Çoğul gebelikler, esansiyel hipertansiyonlu, diabetli, epilepsili, kronik böbrek hastalığı olan, trombosit sayı ve fonksiyon bozukluğu olan gebeler dahil edilmedi.

Grup 2: Yaşları 27-34 arasında değişen, gebeliğinin 20. haftasından önce kronik yüksek tansiyon saptanan 31 hasta bu gruba dahil edildi.

Grup 3: 19-36 yaşları arasında , preeklampsi tanısı almış ve normal Doppler kan akımı ölçümleri olan toplam 32 hasta dahil edildi.

Grup 4: 18-32 yaşları arası, preeklampsi tanısı almış ve anormal Doppler kan akımı ölçümleri olan toplam 38 gebe gruba dahil edildi.

Hastaların kan örnekleri doğumdan önceki bir hafta içerisinde alındı. Yaklaşık 12 saatlik açlıktan sonra alınan venöz kan örnekleri vakumlu-jelli düz tüplere alınarak 3000 devir/dk. ile 10 dakika santrifüje edildikten sonra, elde edilen serum örneklerinden total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol testleri Beckman-Coulter firmasına ait Synchron LX20 otoeraktöründe çalışıldı. VLDL kolesterol ile LDL kolesterol, hesaplama yöntemi ile bulundu. Total kolesterol 2 aşamalı enzimatik metod ile çalışıldı. Beckman-Coulter marka kit kullanıldı. Renkli bileşik 510 nm dalga boyunda okunarak miktarı mg/dl cinsinden ifade edildi. Trigliserid birkaç aşamalı enzimatik metod ile çalışıldı. Beckman-Coulter marka kit kullanıldı. Renkli bileşik 500 nm dalga boyunda okunarak miktarı mg/dl cinsinden ifade edildi. HDL-kolesterol direkt metod ile iki aşamada çalışıldı. Randox firmasına ait kit adapte edile

rek kullanıldı. Kolesterol oksidaz ve kolesterol esteraz ile şilomikron, VLDL ve LDL kolesterolün eliminasyonu sağlandı. Deterjan bileşikler ile HDL kolesterolün serbestleşmesi sağlanıp direkt olarak miktarı ölçüldü ve mg/dl cinsinden ifade edildi. LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol miktarı üzerinden FriedeWald formülü ile hesaplanıp mg/dl cinsinden ifade edildi.

LDL kolesterol = total kolesterol - [HDL kolesterol + (trigliserid/5)]

Formülde trigliserid / 5, VLDL oranını vermektedir. Bu formül trigliserid konsantrasyonu 400 mg/dl 'nin altındaki değerler için doğru sonucu vermektedir.

Grupların karşılaştırılmasında SPSS 6.0 for Windows istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar student t testi ve ki kare testi yardımıyla analiz edildi. PO.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Grupların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında gebelik haftası, sistolik ve diastolik basınçlar, body mass indeks anlamlı olarak farklı bulundu. Platelet sayısı ve ödem, kronik hipertansif grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermezken, her iki preeklampatik grupta platelet sayısında belirgin bir düşme ve ödemde belirgin bir artış söz konusuydu.

Fetal ağırlıklarda ve APGAR skorlamasında gebelikte kronik hipertansiyonu olan grupta hafif bir azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Oysa preeklampatik gruplarda, Doppler ölçümleri anormal olan grupta daha belirgin olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir düşme söz konusuydu. Yine grup 3 ve 4'de bu nedenlerden dolayı sezeryan oranı artmış olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların özelliklerinin karşılaştırılması

| N                         | Grup 1<br>34 | Grup2<br>31  | Grup3<br>32   | Grup4<br>38   |
|---------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Yaş (y)                   | 27.7±4.6     | 28.3±4.4     | 27.6±5.3      | 25.5±3.8      |
| Parite (nul/muL)          | 21/13        | 10/21        | 23/9          | 26/12         |
| Geb. Haftası              | 39.1±0.8     | 38.3±1.0*    | 37.3±0.9*     | 36.4±1.1*     |
| BMI (kg/mm <sup>2</sup> ) | 27.2±1.4     | 28.3±1.6*    | 28.3±1.1*     | 28.5±1.9*     |
| SBP (mmHg)                | 107.0±10.8   | 148.3±11.8*  | 149.8±11.8*   | 156.5±12.7*   |
| DBP (mmHg)                | 69.4±9.9     | 95.9±6.1*    | 101.0±11.4*   | 105.1±10.7*   |
| Plt(MOOO)                 | 236.0±190.2  | 221±59.0     | 184.0±70.9*   | 173.3±74.2*   |
| Ödem                      | 1.0±0.6      | 0.9±0.9      | 2.2±0.4*      | 2.2±0.4*      |
| Vaj. Doğum/sez.           | 25/9         | 16/15*       | 6/26*         | 7/31*         |
| Apgar                     | 8.3±0.6      | 8.0±0.7      | 7.4±0.8*      | 6.8±1.2*      |
| Fetal ağırlık (gr)        | 3261.7±418.3 | 3153.2±314.8 | 3015.6±426.6* | 2109.2±589.9* |

\* kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p< 0.05

Plazma lipit değerlerinin incelenmesinde kronik hipertansif gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış trigliserid ve VLDL değerleri mevcut olup (sırasıyla 132.3 ± 23.1'e karşı 188.6 ± 70.4 ve 26.4 ± 4.6'ya karşı 37.7 ± 14.0), HDL, LDL ve total kolesterol değerleri birbirine yakın olarak bulundu. Normal Doppler değerleri olan preeklampatik grupta ise trigliserid ve VLDL değerlerinin daha da yükseldiğini (sırasıyla 371.2 ± 99.0 ve 74.2 ±

19.8) buna rağmen diğer lipidlerin değerlerinin kontrol grubuyla anlamlı olarak fark göstermediğini saptadık.

Dördüncü grup olan anormal Doppler değerleri gösteren preeklampatik gebelerin plazma lipit seviyeleri, trigliserid, VLDL, LDL ve total kolesterolde istatistiksel olarak oldukça yükselmiş bulundu. HDL değerlerinde ise bu grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2).

Bizim çalışmamızda özellikle belirgin olarak artmış trigliserid oranları mevcuttu fakat HDL seviyelerinde herhangi bir fark gözlenmedi. Artmış trigliserid seviyesi risk faktörü olarak değerlendirildi. Hastaların serumlarında sadece trigliseridlerin ve LDL'lerin arttığı HDL'nin aynı kaldığı ifade edilmiştir. Böylece preeklampside risk faktörü olarak artmış trigliserid ve LDL oranlarından bahsedilmiştir. Yine aynı araştırmada oksidatif modifikasyonun azaltılması için preeklampतिकlerde düşürülen yağ ve arkadaşlarının 12 preeklampतिक 12 normal hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında preeklampतिक hastalardaki oksidatif modifikasyonun yandan en çok sorumlu olan preeklampतिक riskini azaltacağı belirtilmiştir (26).

Bu araştırma bizim çalışmamızla oldukça paralellik göstermektedir. Biz de çalışmamızda artmış trigliserid, VLDL, LDL değerlerinin preeklampतिक riskini arttırdığını gördük oysa HDL seviyeleri gruplar arasında fark göstermiyordu.

Yine çalışmamızda özellikle doppler akımı bozulmuş olan preeklampतिकlerde kolesterol seviyelerinin de artmış olduğunu gözlemledik. Oysa böyle bir artış doppler kan akımı normal olan preeklampतिकlerle kronik hipertansif grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yoktu.

Kronik hipertansif hastalarla, doppler kan akımı normal değerlerde olan preeklampतिक hastalar birbirine benzer serum lipid profillerine sahiptiler. Bu iki durum birbirine yakın mekanizmalarla oluşuyor olabilir ve hatta bu iki durum aynı hastalığın akut ve kronik formları olabilir. Doppler kan akımının bozulmuş olduğu gruptaki değişiklikler bu iki durumdan oldukça farklılık göstermekte olup, bu da "farklı bir mekanizmayla oluşan diğer durumlardan farklı bir hastalık" olasılığı akıllara getirmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive Maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180 (2 Pt 1): 499-506.
2. Williams DJ, de Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (6): 620-9.
3. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998; 16 (1) :5-15.
4. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93 (10): 1049-59.
5. Broughton Pipkin F. What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? *Bio Neonate.* 1999; 76 (6): 325-30.
6. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 15;133(2):165-70.
7. Hubel CA, Lyall F, Weisfeld L, et al. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism.* 1998; 47 (10): 1281-8.
8. Sattar N, Greer IA, Loudon J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (8): 2483-91.
9. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982 Nov;47(5): 412-26.
10. Slater TF, Cheeseman KH, Davies MJ, et al. Free radical mechanisms in relation to tissue injury. *Proc Nutr Soc.* 1987; 46 (1): 1-12.
11. Warso MA, Lands WE. Presence of lipid hydroperoxide in human plasma. *J Clin Invest.* 1985; 75 (2): 667-71.
12. Bruckdorfer KR. Antioxidants, lipoprotein oxidation, and arterial function. *Lipids.* 1996; 31 Suppl: S 83-5.
13. Moncada S, Palmer RM, Gryglewski RJ. Mechanism of action of some inhibitors of endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83 (23): 9164-8.
14. 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 (4 Pt 1): 946-9.
15. Gratacos E, Casals E, Deulofeu R, et al. Lipid peroxide and vitamin E patterns in pregnant women with different types of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178 (5):1072-6
16. Wang Y, Walsh SW. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclampतिक placentas. *J Soc Gynecol Investig.* 1996; 3 (4): 179-84
17. 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 (6): 1456-61
18. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable States. *Ann Intern Med.* 1993; 15; 119 (8): 819-27.
19. de Groot CJ, Murai JT, Vigne JL, Taylor RN. Eicosanoid secretion by human endothelial cells exposed to normal pregnancy and preeclampsia plasma in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1998; 58 (2): 91-7.
20. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Sep15;123(2):164-74.
21. Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58 (1): 163-9.

22. Kuo PT. Current metabolic-genetic interrelationship in human atherosclerosis, with therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 1968; 68 (2): 449-66.
23. Gratacos E. Lipid-mediated endothelial dysfunction: a common factor to preeclampsia and chronic vascular disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 92 (1): 63-6.
24. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, et al. Evidence for single gene contributions to hypertension and lipid disturbances: definition, genetics, and clinical significance. *Clin Genet.* 1994 Jul; 46 (1 Spec No): 80-7.
25. Ware-Jauregui S, Sanchez SE, Zhang C, Laraburre G, King IB, Williams MA. Plasma lipid concentrations in pre-eclamptic and normotensive Peruvian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999; 67 (3): 147-55.
26. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, et al. Lipoprotein particles in preeclampsia: susceptibility to oxidative modification. *Obstet Gynecol.* 2000; 96 (1): 55-9. Las Heras J, Baskerville