

Preeklampitik Gebelerde Folik Asit, Vitamin B12, Vitamin B6 ve Homosistein Düzeylerinin Araştırılması

Ahmet Kale¹, Ebru Kale², Nurten Akdeniz¹, Mahmut Erdemoğlu¹, Ahmet Yalınkaya¹, Murat Yayla³

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum, ²Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır
³Haseki Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Preeklampsi ile serum folik asit, serum vitamin B12, plazma vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) ve plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması.

Yöntem: Eylül 2004-Ağustos 2005 tarihleri arasında, kliniğimize başvuran ve preeklampsi tanısı alan 100 gebe ile herhangi bir medikal problemi olmayan 74 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalardan gebeliğin 3. trimesterinde serum vitamin B12, serum folik asit, plazma vitamin B6 ve plazma homosistein konsantrasyonları ölçüldü.

Bulgular: Vitamin B12 serum düzeyleri preeklampsi ve kontrol grupları arasında benzerdi (sırası ile; 117.44±42.03 pg/ml, 136.07±59.01 pg/ml, p>0.05). Vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) plazma düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu (sırası ile; 6.40±2.91 µg/l, 11.15±5.76 µg/l, p<0.001). Folik asit serum düzeyi preeklampsi grubunda daha düşük saptandı (sırası ile; 5.43±3.08 ng/ml, 8.00±5.1 ng/ml, p<0.001). Homosistein plazma düzeyi ise preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (sırası ile; 10.50±6.21 µmol/L, 6.54±2.64 µmol/L, p<0.001).

Sonuç: Yüksek homosistein konsantrasyonu ile düşük folik asit ve vitamin B6 düzeyleri preeklampsinin patogeneğinde rol oynayabilir.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsi, homosistein, folik asit, vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat), vitamin B12.

Investigation of folic acid, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine levels in preeclamptic pregnancies

Objective: To investigate the relationship between preeclampsia and serum folic acid, serum B12, plasma vitamin B6 (pyridoxal-5'-phosphate) and plasma homocysteine levels.

Methods: 100 pregnant women with preeclampsia and 74 healthy pregnant women were included in the study from September 2004 to August 2005. Serum vitamin B12, folic acid and plasma vitamin B6 and homocysteine levels were measured in all patients at their third trimester of pregnancy.

Results: Vitamin B12 serum levels in the preeclamptic and the control group were similar (117.44±42.03 pg/ml in the preeclamptic group and 136.07±59.01 pg/ml in the control group, p>0.05). Vitamin B6 (pyridoxal-5'-phosphate) plasma levels in preeclampsia group were lower than control group (6.40±2.91µg/l in preeclampsia group and 11.15±5.76 µg/l in the control group p<0.001). Folic acid serum levels in the preeclampsia group were lower (5.43±3.08 ng/ml in the control, 8.00±5.1 ng/ml, in the preeclamptic group, p<0.001). Homocysteine plasma levels were significantly higher in the preeclampsia group than control group (10.50±6.21 µmol/L in the preeclamptic group and 6.54±2.64 µmol/L in the control group, p<0.001).

Conclusion: High homocysteine level and low folic acid and vitamin B6 levels play a role in the pathogenesis of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, homocysteine, folate, vitamin B6, vitamin B12.

Giriş

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Genetik veya edinilmiş pek çok faktör homosistein kan düzeylerini etkilemektedir. Homosistein metabolizmasına katılan enzimlerin ya da metabolizması için gereken kofaktörlerin (folat, B6 vitamini, B12 vitamini) eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır.¹ Homosistein yüksekliğinin aterosklerotik ve trombotik komplikasyonlara neden olduğu ilk kez Mc Cully tarafından ortaya atılmıştır.² Daha sonra yapılan çalışmalarda homosistein ile inkübe edilen çeşitli izole damar preparatlarında endotel bağımlı gevşemelerin bozulduğu görülmüştür.³ Preeklampitik hastaların plasental vasküler değişiklikleri; aterosklerotik hastalarınkine benzer değişiklikler göstermesi nedeni ile preeklampsi ile homosistein, vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermek üzere çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda preeklampitik hastalarda sağlıklı gebelerden daha yüksek homosistein düzeylerinin olduğu ve buna paralel olarak vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat), vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir.^{4,5}

Bu çalışmanın amacı preeklampitik gebelerde serum folik asit, serum vitamin B12, plazma vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) ve plazma homosistein düzeylerini sağlıklı normotensif gebelerle karşılaştırarak, aralarında farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne, Eylül 2004 - Ağustos 2005 tarihleri arasında başvuran, normotansif sağlıklı gebeler ile preeklampsi tanısı almış demir preparatı dışında ilaç kullanmayan ve sigara içmeyen, toplam 174 hasta üzerinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmanın yapılabilmesi için etik onay alındı. Ayrıca tüm hastalardan da çalışmaya katılmak için gönüllü olduklarına dair onayları alındı. Preeklampitik gebeler çalışma, sağlıklı gebeler de kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Preeklampsi sınıflaması, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) kriterlerine göre

yapıldı.⁶ Tansiyon $\geq 140/90$ mmHg ve 24 saatlik idrar örneğinde proteinüri >300 mg/dl olması hafif preeklampsi; tansiyon $\geq 160/110$ mmHg, 5 g/24 saatten fazla proteinüri, oligüri (500 ml/24 saatten az), baş ağrısı, görme bozukluğu, sağ üst kadranda ağrısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve trombositopeni olması ise ağır preeklampsi kriterleri olarak kabul edildi.

Bütün hastalardan gebeliğin 3. trimesterinde, obstetrik değerlendirmeler ile laboratuvar incelemelerine ilave olarak homosistein ve vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) analizi için, EDTA'lı tüplere; folik asit ve vitamin B12 için jelli düz tüplere kan alındı. Bütün örnekler 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra, homosistein ve vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) için plazma, folik asit ve vitamin B12 için serum ayrıldı. Elde edilen örnekler, çalışmanın yapılacağı güne kadar, karanlıkta ve -24°C 'de saklandı.

Homosistein düzeyleri, DPC marka "Immulate 2000 Homocysteine" kiti kullanılarak (referans aralığı 5.0-12 $\mu\text{mol/L}$), Immulate 2000 cihazında (DPC, Los Angeles) immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

Vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) düzeyleri, Recipe marka "ClinRep Complete Kit for vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) in Plasma and Whole Blood" kiti kullanılarak (referans aralığı 8.6-27.2 $\mu\text{g/L}$), HPLC cihazında (Schimadzu, Japan) kromatografik yöntemle çalışıldı.

Folik asit düzeyleri Roche marka kit kullanılarak (referans aralığı 3.1-17.5 ($\mu\text{g/L}$) E170 modüler sistemde (Roche, Los Angeles), kemilüminesans immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

Vitamin B12 düzeyleri Roche marka kit kullanılarak (referans aralığı 30-2000 pg/ml) E170 modüler sistemde (Roche, Los Angeles), kemilüminesans immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Verilerin istatistiksel analizinde student t testi SPSS 10.0 for Windows bilgisayar programı kullanıldı p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 100 preeklampsi olgusu (grup 1) ile, 74 sağlıklı gebe (grup 2) olmak üzere toplam 174 olgu dahil edildi. Olgular preeklampitik ve sağlıklı

Tablo 1. Grupların demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ile yenidoğan ağırlıkları.

Parametreler	Preeklampsi (Ortalama ve SD)	Sağlıklı gebe (Ortalama ve SD)	P
Yaş	30.28±6.40	29.70±5.59	p>0.05
Gravida	5.00±3.54	4.90±3.40	p>0.05
Parite	3.37±3.34	3.02±3.13	p>0.05
Sistolik (mm/Hg)	158.30±16.57	113.78±11.66	*p<0.001
Diastolik (mm/Hg)	96.45±11.74	71.48±8.55	*p<0.001
Gebelik haftası	34.15±4.09	38.06±1.29	*p<0.001
Beyaz küre (/ mL)	13.812±5.0	11.577±3.3	*p<0.001
Hemoglobin (g/dL)	11.3±2.0	11.6±1.5	p>0.05
Hematokrit (%)	38.68±5.91	34.56±4.08	p>0.05
Trombosit (K/uL)	215.2±103	270±62	*p<0.001
LDH (U/L)	509.2±395.7	202.2±88.9	*p<0.001
AST (U/L)	94.39±20.30	20.06±7.74	*p<0.001
ALT(U/L)	67.73±17.82	17.62±7.28	*p<0.001
Albumin (g/L)	2.76±0.60	3.28±0.36	*p<0.001
Proteinüri (mg/dL)	365.3±189.1	14.0±6.1	*p<0.001
Apgar 1	4.65±2.65	6.01±1.94	*p<0.001
Apgar 5	6.42±3.05	8.13±1.46	*p<0.001
Doğum kilosu (g)	2228.50±88.86	3245.54±398.68	*p<0.001

* İstatistiksel olarak anlamlı.

gebeler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=100) olgularında hafif preeklampsi 74 (%74) ve ağır preeklampsi 26 (%26) olguda tespit edildi. Olguların demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ile yenidoğan ağırlıkları ve 1. ve 5. dakika Apgar skorları Tablo 1'de görülmektedir. Her iki grup arasında yaş, gravida, pariteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Her iki grup arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1 ve 5. dakika apgar skorları istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Vitamin B12 serum düzeyi açısından preeklampsi ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırası ile; 117.44±42.03 pg/ml, 136.07±59.01 pg/ml, p>0.05) (Grafik 1).

Vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) plazma düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu (sırası ile; 6.40±2.91 µg/l, 11.15±5.76 µg/l p<0.001) (Grafik 2).

Folik asit serum düzeyi preeklampsi grubunda daha düşük saptandı (sırası ile; 5.43±3.08 ng/ml, 8.00±5.1 ng/ml, p<0.001) (Grafik 3).

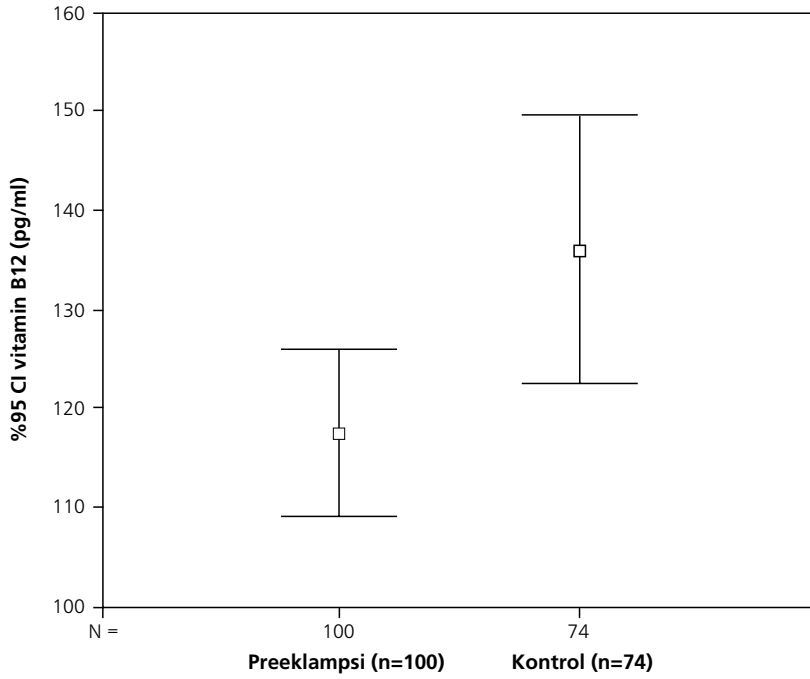
Homosistein plazma düzeyi ise preeklampsi grubunda sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı (sırası ile; 10.50±6.21 µmol/L, 6.54±2.64 µmol/L, p<0.001) (Grafik 4) (Tablo 2).

Ayrıca hafif ve ağır preeklampsi hastalarının vitamin B12, vitamin B6, folik asit ve homosistein serum düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05).

Tartışma

Homosistein, metioninin non-esansiyel amino asit derivativesidir. Yüksek plazma homosistein seviyeleri; endotelial disfonksiyon, vasküler hastalık, ateroskleroz için bir risk faktörüdür.¹⁻⁵

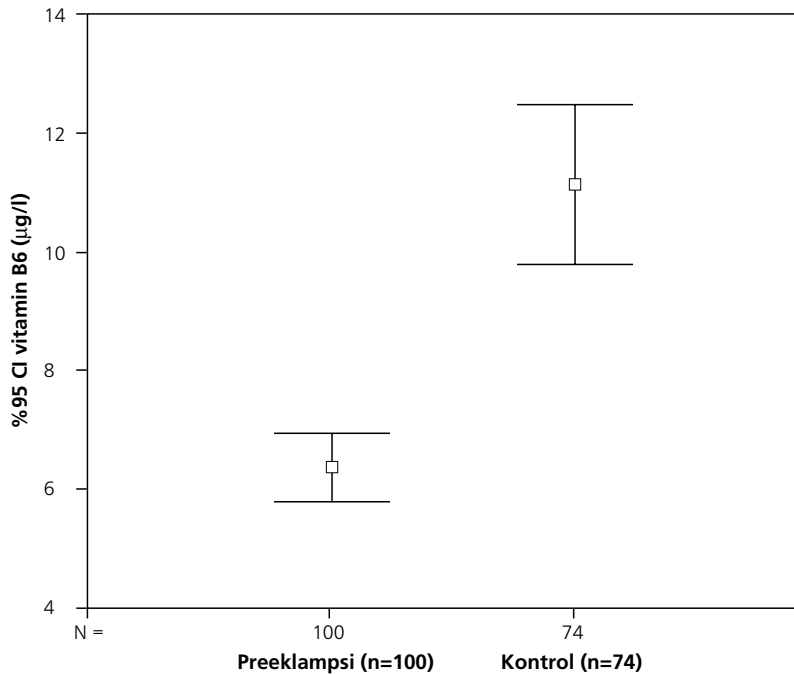
Preeklampsinin etiolojisinde endotelial hasar rol oynamaktadır. Yüksek homosistein seviyelerinde vasküler endotelial hasara yol açmaktadır. Bu nedenle yüksek homosistein düzeyleri ile preeklampsi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁶ De Vries ve ark preeklampsi olan hastaların %24'ünde aynı zamanda homosistein yüksekliği olduğunu tesbit etmişlerdir.⁸ Yükselmiş homosistein düzeylerinin preeklampsi hastalarında vasküler endotelial oksidatif strese daha duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir.⁹ Kassab ve ark. gebe ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, homosistein yüksekliğinin maternal hipertansiyona, proteinüriye, renal hasara, intrauterin gelişme geriliğine ve artmış fetal mortaliteye yol açtığını saptamışlardır.¹⁰ Patrick ve ark azalmış folik asit ve B12 seviyelerinin, preeklampsi hastalarında yüksek homosistein



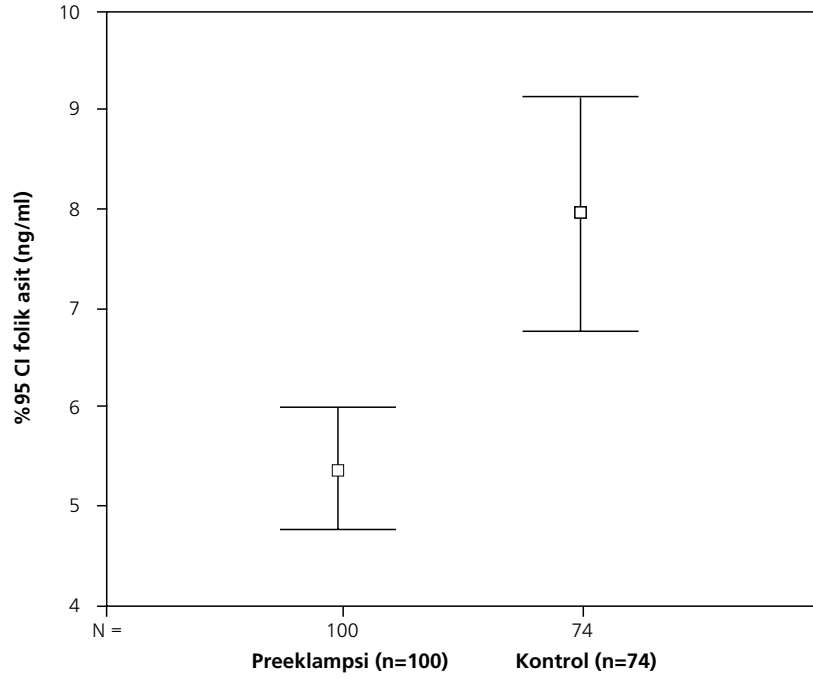
Grafik 1. Preeklampsi ve sağlıklı gebe grubunun vitamin B12 düzeyleri.

konsantrasyonlarına neden olduğunu göstermiştir.¹¹ Gürbüz ve ark. yaptıkları çalışmada, preeklampitik hastalarda belirgin derecede yüksek ho-

mosistein konsantrasyonlarının olduğunu ve yüksek homosistein konsantrasyonlarının preeklampsinin kötü prognozu ile paralel olduğunu göster-



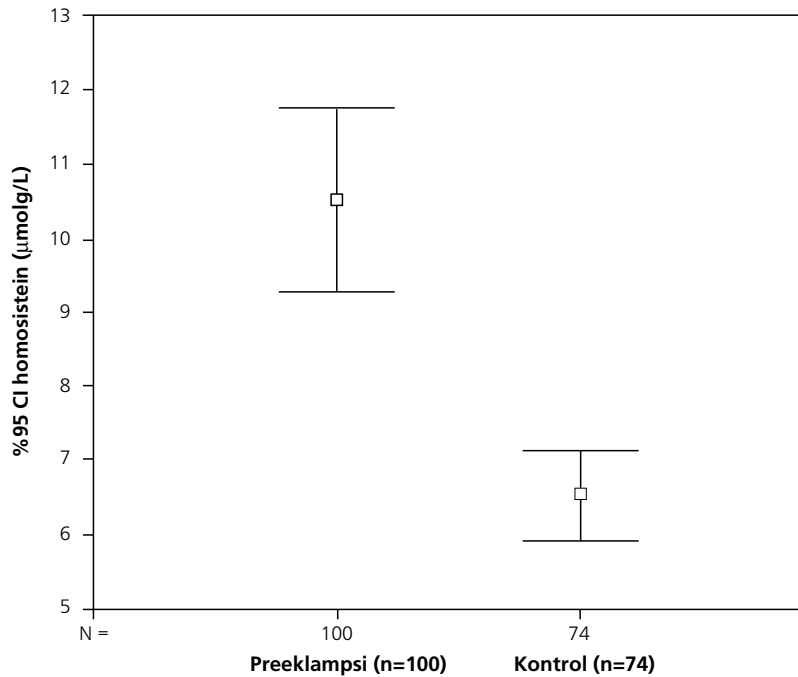
Grafik 2. Preeklampsi ve sağlıklı gebe grubunun vitamin B6 düzeyleri.



Grafik 3. Preeklampsi ve sağlıklı gebe grubunun folik asit düzeyleri.

miştir.¹² Calle ve ark., vitamin B6 (piridoksal 5 fosfat) ve vitamin B12'nin homosistein metabolizmasında rol aldığını, ve gebelik döneminde bu vita-

minlerin diyetle alınmasının spontan düşük, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, intrauterin ölüm gibi gebeliğe bağlı komplikasyonları engelle-



Grafik 4. Preeklampsi ve sağlıklı gebe homosistein düzeyleri.

yebileceğini belirtmişlerdir.¹³ Üstüner ve ark. yaptıkları çalışmada, preeklampsi grubunda homosistein düzeylerini sağlıklı gebe grubuna göre yüksek olarak saptarken, serum folik asit düzeylerini ise daha düşük olarak saptamışlardır ve antenatal dönemde nütrisyonel folik asit eksikliğinin düzeltilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.¹⁴ Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterde folik asit tedavisi alan gebelerde, almayanlara oranla folik asit eksikliği daha az saptanmıştır. Bu nedenle preeklampitik gebeliklerin %30'unun tekrarlayacağı göz önünde bulundurularak preeklampitik gebelerde homosistein düzeyinin bakılması ve sonraki gebeliklerde tekrarının önlenmesi için folik asit tedavisine başlanması önerilmektedir.^{15,16}

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre, preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre plazma homosistein konsantrasyonlarının daha yüksek, folik asit ve vitamin B6 düzeylerinin ise daha düşük saptanması; yüksek homosistein konsantrasyonu ile düşük folik asit ve vitamin B6 düzeylerinin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Gebelik döneminde preeklampsi ile beraber yüksek homosistein seviyesi tesbit edilirse, olası riskler yönünden hastanın bilgilendirilmesi ve gebeliğin daha yakından takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a termolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 414-21.
2. Mc Kully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
3. Lang D, Hussain SA, Lewis MJ. Homocysteine inhibits endothelium-dependent relaxation in isolated aortic rings. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 145-7.
4. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B(12), and homocyst(e)ine concentrations in preeclampsic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 474-80.
5. Herrmann W, Hubner U, Koch I, Obeid R, Retzke U, Geisel J. Alteration of homocysteine catabolism in pre-eclampsia, HELLP syndrome and placental insufficiency. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1109-16.
6. The American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 67-75.
7. Raijmakers MT, Zusterzeel PL, Steegers EA, Peters WH. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 226-8.
8. De Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Brit J Obstet Gynecol* 1997; 11: 1248-54.
9. 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.
10. Kassab SE, Abu-Hijleh MF, Al-Shaikh HB, Nagalla DS. Hyperhomocysteinemia in pregnant rats: Effects on arterial pressure, kidneys and fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Jul 25 Epub ahead of print.
11. Patrick TE, Powers RW, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. Homocysteine and folic acid are inversely related in black women with preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43: 1279-82.
12. Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M. Elevated plasma homocysteine levels in preeclampsia and eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2004; 87: 165-6.
13. De Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 125-34.
14. Üstüner I, Sönmezer M, Cengiz B, Kahraman K, Elhan A, Söylemez F. Serum Folik Asit, Vitamin B12 ve Plazma Homosistein Düzeylerinin Preeklampsi ile İlişkisi. *Klinik Bilimler & Doktor Kadın Doğum* 2005; 11: 78-82.
15. De la Calle M. Hiperhomocisteinemia Preeclampsia Tesis Doctoral. Madrid, 2000.
16. A. Rajkovic, P.M. Catalano and M.R. Malinow, Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet. Gynecol* 1997; 90: 168-71.