

SERUM YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN VE SFİNGOZİN-1-FOSFAT DÜZEYLERİNİN, HİPERTANSİF VE NORMOTANSİF GEBELİKLER ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Erkan DİLMEN, İlker GÜNYELİ, Baha ORAL, Evrim ERDEMOĞLU, Mehmet GÜNEY,
Gökhan BAYHAN, Tamer MÜNGAN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Hipertansif ve normotansif gebe kadınlarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve bununla ilişkili sfingozin (SIP) düzeylerini karşılaştırmak ve bu parametrelerin hipertansiyon gelişimi üzerindeki olası etkilerini araştırmaktır.

Planlama: Karşılaştırmalı kohort çalışma.

Ortam: Bu prospektif çalışma, aralık 2008 ve mart 2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğine başvuran hastalarda yapıldı.

Girişim: Plazma SIP ve HDL düzeyleri çalışıldı.

Gereç ve yöntemler: Hipertansif ve normotansif gebelerde, ELİZA yöntemi ile SIP ve HDL düzeyleri analiz edildi.

Sonuç: 40 normotansif ve 40 hipertansif gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Demografik ve obstetrik karakteristikler her 2 grupta benzerdi. Hipertansif gebe kadınlarda SIP ve HDL düzeyleri $0,6 \pm 0,32$ nM ve $61,6 \pm 15,3$ mg/dl iken normotansif gebe kadınlarda $2,1 \pm 10,8$ nM ve $60,2 \pm 14,4$ mg/dl idi. Her 2 grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Yorum: Biz bu çalışmada HDL ve onunla ilişkili SIP'nin gebelikteki hipertansif hastalıklarda vasküler tonus üzerine etkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: HDL, preeklampsi, SIP

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 3 Sayfa: 164- 8

SUMMARY

COMPARISON OF SERUM HIGH DENSITY LIPOPROTEIN AND SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE LEVELS BETWEEN HYPERTENSIVE AND NORMOTENSIVE PREGNANCIES

Objective: To compare serum high density lipoprotein (HDL) and associated sphingosine-1-phosphate (SIP) levels between hypertensive and normotensive pregnant women and to study likely effect of these parameters on the development of hypertension.

Design: A comparative cohort study.

Setting: This prospective study was conducted between December 2008 and March 2009 at department of Obstetrics and Gynecology, Suleyman Demirel University, Isparta.

Interventions: Plasma SIP and HDL levels were analyzed.

Material and methods: SIP levels and HDL levels were analyzed by ELISA.

Results: Forty normotensive and 40 hypertensive pregnant women was included to the study. Demographical and obstetrical characteristics of patients were similar. SP1 and HDL levels were $0,6 \pm 0,32$ nM and $61,6 \pm 15,3$ mg/dl in hypertensive pregnant women. SP1 and HDL levels were $2,1 \pm 10,8$ nM and $60,2 \pm 14,4$ mg/dl in normotensive pregnant women. There was no statistically significant difference between groups.

Conclusion: We concluded that further studies are needed to evaluate the effects of HDL and associated SIP upon the vascular tonus in hypertensive diseases of pregnancies.

Key words: preeclampsia, HDL, SIP

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 3 Pages: 164- 8

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. İlker Günyeli. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 32260 Isparta
Tel.: (0246) 237 17 27

e-posta: drilkergunyeli@yahoo.com

Alındığı tarih: 19.01.2011, revizyon sonrası alınma: 11.05.2011, kabul tarihi: 16.06.2011, online yayım tarihi: 29.06.2011

GİRİŞ

Gebeliğe bağlı hipertansiyon (preeklampsi), etyolojisi bilinmeyen, erken tanı testi olmayan, maternal ve perinatal morbidite ile mortalite sebebi olabilen önemli bir hastalıktır. Preeklampsi insidansı, genel olarak toplumda %2-10 arasında değişmektedir. Öncelikle genç nulliparların hastalığıdır. Yüksek kan basıncı, trombosit aktivasyonu, generalize vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışı, plazma volümünde ve fetoplasental kan akımında azalma ile karakterizedir. Anne ve fetüs açısından prognozu kötü olabileceği için hastaların yakın takipte tutulması gerekmektedir⁽¹⁻³⁾.

Hastalığın etyolojisinin bilinmemesi nedeniyle tedavisi de zordur. Hastalığın patofizyolojik özelliklerinden yola çıkılarak çeşitli biyokimyasal belirteçler üzerinde yıllardır çalışılmaktadır. Araştırmacıların ana hedefleri, preeklampsinin öngörülebilmesi, önlenmesi ve riskli hastaların belirlenmesidir. Bu amaçla daha çok endotelial fonksiyon bozuklukları, plasental implantasyon kusurları, azalmış plasental perfüzyon ve hiperkoagülasyon durumları ile bunların belirteçleri üzerine çalışılmıştır. Ancak, bu girişimlerin hemen hepsi preeklampsi prediktivitesinde düşük sensitiviteye sahiptirler, bu nedenle daha farklı belirteçler ve konulara ilgi, artarak devam etmektedir. Bu amaçla planladığımız çalışmamız için yaptığımız literatür araştırmaları, yüksek glikoz ve lipid düzeylerinin daha sonra esansiyel hipertansiyon oluşumunda etken olabileceği, gebelikte oluşan hipertansiyonda da benzer şekilde artmış kan basıncı, lipid ve glukoz düzeyleri arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Kardiyovasküler sistemle ilgili yapılan çalışmalarda, serumda artan lipidlerin endotelial fonksiyon üzerinde direkt etkilerinin olduğu, bu yolla trombosit aktivasyonu ve tromboksan artışı olduğu ve sonuçta tromboksan ile prostosiklin arasındaki dengenin bozulduğu gösterilmiştir^(4,5).

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve bunun fizyolojik komponenti olan Sfingozin 1 fosfat (S1P) araştırılmış, bir çalışmada HDL'nin rodent aortasında direkt vazodilatatör etkisi olduğu ancak bunun komponenti olan S1P'nin direkt etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu da düşük HDL'nin preeklampsiye yol açabileceğini göstermektedir⁽⁶⁾. S1P, kan, serum, gastrointestinal sistem, reproduktif sistem, endokrin organlar gibi birçok organ sisteminde sentezlenebilen, memelilerde 5 tip reseptörü olan, HDL'nin fizyolojik

bir komponentidir. HDL'den sonra daha az olarak albumin ve düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) yapısında bulunur. S1P'nin sentez ve depolanması en çok trombosit ve endotelial hücrelerde olup, herhangi bir nedenle trombosit aktivasyonu olan durumlarda (preeklampsi, dissemine intravasküler koagülasyon gibi) yüksek konsantrasyonlarda salınır⁽⁷⁾. Son zamanlarda S1P'nin düşük dozlarda, S1P-1 reseptörü üzerinden HDL ile senkron çalışarak nitrik oksit (NO) üretimini artırarak vazodilatasyon ve yüksek dozlarda ise vazokonstriksiyon yaparak vasküler tonusu düzenleyen önemli bir mediatör olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bu bağlamda, çalışmamızın amacı, 20 hafta ve üzeri hipertansif gebelerde, HDL ve S1P düzeylerindeki değişikliklerin, normotansif gebelerle karşılaştırılarak bunun preeklampsi taraması ve gelişimindeki ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği'ne Aralık 2008 - Mart 2009 tarihleri arasında başvuran 20 hafta üzerindeki 40 hafif preeklampşik gebe ve 40 normotansif gebe olmak üzere 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu olarak tansiyon arteriyel (TA), 140/90 mmHg üzerinde olan ve proteinürisi olanlar, gebelik öncesinde hipertansiyon (kronik hipertansiyon) öyküsü olmayanlar ve ailesel hiperlipidemi öyküsü bulunmayanlar çalışmaya dahil edildi. Gebelik öncesinde hipertansiyon (Kronik HT), HELLP sendromu gibi ağır preeklampşik gebeler ve ailesel hiperlipidemisi olanlar, sigara ve alkol kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastanın kişisel bilgileri, yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksleri, doğrulanmış gebelik haftaları, önceki gebelik öyküleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri (hipertansiyon, hiperlipidemi gibi) kaydedildi.

Kan basıncı ölçümleri

Hipertansiyon tanısı için yapılan kan basınç ölçümleri, hastalar en az 5 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, manşon üst kol 2/3'ünü kapsayacak şekilde yerleştirildikten sonra ve kalp hızında yapıldı. TA ölçümlerinde sistolik 140 ve diastolik 90 mmHg üzeri olanlar çalışmaya hipertansif kabul edildiler.

Proteinüri tayini

Spot idrar örneğinde $\geq 1+$ proteinüri veya 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinürisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Numunelerin Toplanması

Hastalardan alınan kan örnekleri, jelli, antikoagulanlı tüplere alınarak 1 saat içerisinde dakikada 4000 devirle 10 dakika santrifuj edildi. HDL için alınan örnekler aynı gün en fazla 1 saat içerisinde, S1P için kan örnekleri ise aynı gün çalışılmadıysa -80 derece derin dondurucularda maksimum 4 hafta saklanarak, ELİSA yöntemi ile analiz (Sphingosine 1 Phosphate Assay K-1900, echelon U.S.A kiti ile) edildi. HDL düzeyleri ise 1 saat içinde otoanalizatörde spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (Olympus® AU 2700 otoanalizatörü). Normal HDL-kolesterol düzeyleri 40-60 mg/dl olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerimiz, SPSS 15.0 programı ile değerlendirildi, tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, bağımsız gruplarda T-test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız, Aralık 2008-Mart 2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne takip veya doğum amacıyla yatırılan, yaşları 16-40 arasında değişmekte olan 40 hipertansif, 40 normotansif gebe ile yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri olarak, ortalama yaş, hipertansif grupta 28.7 ± 5.5 yıl, normotansif grupta 27.7 ± 5.6 yıl olarak tespit edildi ve benzerdi (Tablo I). Hipertansif gruptaki hastaların boy, kilo, yaş ortalamaları ile trombosit sayıları kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p < 0.05$). (Tablo I ve II). Gebelik haftaları açısından da her 2 grup arasında istatistiksel fark yoktu. Çalışma grubundaki hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.001$). (Tablo I). Her 2 grup arasında KCFT açısından fark saptanmadı. Proteinüri, hipertansif

grupta anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.001$) (Tablo II). Sfingozin-1-Fosfat(S1P) düzeyi hipertansif gebelerde $0,6 \pm 0,32$ nM ve normotansif gebelerde $2,1 \pm 10,8$ nM; HDL değerleri ise sırasıyla $61,6 \pm 15,3$ mg/dl ve $60,2 \pm 14,4$ mg/dl bulundu (Tablo II). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo I: Hipertansif ve normotansif gebeliklerin gebelik haftası, vücut kitle indeksi, kan basınçları ve yaşlar açısından karşılaştırılması.

Özellikler	Gruplar	N	Aritmetik	Std.	P
			Ortalama	Sapma	
Yaş(yıl)	Normotansif	40	27,2	5,6	0.402
	Hipertansif	40	28,7	5,5	
Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	Normotansif	40	23,4	0,2	0.851
	Hipertansif	40	24,1	0,4	
Gebelik Haftası	Normotansif	40	37,6	2,0	0.76
	Hipertansif	40	36,5	3,1	
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	Normotansif	40	109,9	8,0	<0.0001
	Hipertansif	40	157,0	15,0	
Diastolik Kan Basıncı(mmHg)	Normotansif	40	68,5	7,4	<0.0001
	Hipertansif	40	101,3	9,4	

Tablo II: Hipertansif ve normotansif hastaların biokimyasal ve trombosit düzeylerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Gruplar	N	Aritmetik	Std.	P
			Ortalama	Sapma	
S1P (nM)	Normotansif	40	2,1	10,8	0.412
	Hipertansif	40	0,6	0,32	
HDL (mg/dl)	Normotansif	40	60,2	14,4	0.685
	Hipertansif	40	61,6	15,3	
AST (IU)	Normotansif	40	21,1	8,3	0.362
	Hipertansif	40	23,9	18,5	
ALT (IU)	Normotansif	40	14,4	6,9	0.410
	Hipertansif	40	15,8	8,4	
Trombosit sayımı(sayı/mm ³)	Normotansif	40	239,8	73,2	0.8
	Hipertansif	40	242,8	59,5	
Protein(mg/gün) sayımı(sayı/mm ³)	Normotansif	40	72	6,4	<0.0001
	Hipertansif	40	432	38	

TARTIŞMA

Gebeliğe bağlı hipertansiyonun lipid metabolizması ile ilişkisi, son yıllarda artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Anormal lipid profillerinin preeklampside vasküler-endotelial disfonksiyona neden olabileceği iddia edilmektedir⁽⁹⁾. HDL'nin vasküler fonksiyona etkileri olduğu ve sfingozin 1 fosfat (S1P) adlı lizofosfolipid reseptörüne bağlanarak endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ı uyardığı ve bu yolla NO üretimini artırarak vazodilatasyon sağladığı bilinmektedir⁽¹⁰⁾. Ratlarda

yapılan bir çalışmada HDL infüzyonu ile kan basıncının düştüğü, HDL ve S1P verilmesi ile rodent aortasında %50 dilatasyon gözleendiği bildirilmiştir. HDL'nin vazodilatatör etkisinin olduğu ancak HDL'nin komponenti olan S1P'nin ise direkt etkisinin olmadığı bir çalışmada gösterilmiştir⁽⁶⁾. S1P, HDL'nin fizyolojik bir komponentidir ve HDL tarafından plazmada taşınır. Literatürde genel olarak preeklampside HDL düzeylerinde azalma bildirilmişse de bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı^(11,12). Bu azalmanın nedeni HDL'nin, S1P'nin major taşıyıcısı olması ya da çalışmaya alınan hastaların hafif preeklampitik gebeler olması olabilir. Öztekin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizimkine benzer sonuçlar ortaya koymuşlar ve istatistiksel anlam gösterememişlerdir⁽¹³⁾.

Sfingozin 1 fosfat (S1P), doğal olarak ortaya çıkan bir lipid metabolitidir, sentez ve depolanması başlıca trombosit ve daha az endotelde olur. Trombosit aktive olduğu trombin salınımı gibi durumlarda yüksek konsantrasyonlarda salınır⁽⁷⁾. Kan basıncının ayarlanması, trombosit agregasyonunun önlenmesi, lökosit adezyonunun inhibisyonu şeklinde etkileri olan bir moleküldür⁽⁸⁾. S1P, gastrointestinal sistem, reproduktif sistem, endokrin organlarda da sentezlenebilir. Beş tip reseptörü mevcut olup bazılarının uyarımı vazodilatasyon, bazılarının ki ise vazokonstriksiyon oluşturur^(14,15). Anormal lipid profilleri ve ürünlerinin, oksidatif stres üretimine ve buna bağlı olarak preeklampside görülen vasküler disfonksiyona neden olabildikleri bildirilmiştir. Bu durumda oksidatif strese bağlı olarak aşırı derecede artmış lipid ve lipoproteinler vazokonstriksiyon yaparak hipertansiyon, endotelial hasar ve plasental hipoksiye yol açmakta ve bu nedenlerle preeklampsi patofizyolojisinde major rol oynayabilmektedirler^(16,17). Sonuç olarak çalışmamızda tüm bu nedenlerle, preeklampsi fizyopatolojisinde rol alması muhtemel moleküllerden HDL ve S1P'nin gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında hastalık ile ilişkisini değerlendirmek istedik. Literatürde preeklampsi ve lipid profili ile ilişkili pek çok çalışma bulunmakla birlikte, çalışmamız dışında HDL ile S1P ilişkisini birlikte değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamıza alınan hipertansif gebelere ağır preeklampitik olguların dahil edilmemesi çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle hafif ve ağır preeklampitik olguların ayrıldığı ya da daha büyük popülasyonlar ile yapılacak geniş katılımlı prospektif çalışmalar, HDL ve S1P'nin vasküler tonus üzerine etkisini daha iyi değerlendirmede

açıklık sağlayabilir. Çünkü endotelial fonksiyonu düzenlemeye yönelik yeni stratejiler, vasküler hastalıkların prognozunu da olumlu etkileyebilir. Tüm bunların sonucunda S1P veya HDL üzerine etkili yeni nesil lipid düzenleyici ilaçlarla veya lipoprotein aferezi gibi yöntemlerle preeklampsinin günümüzde olmasa da gelecekte, önenebilir ya da hafifletilebilir bir hastalık olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Gifford RW, August PA, Cunningham G et al. Report of the National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 51- 5.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in Pregnancy. Washington DC, The college; 1996: 219- 23.
3. National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689- 712.
4. Robinson NJ, Minchell LJ, Myers JE, Hubel CA, Crocker IP. A potential role for free fatty acids in the pathogenesis of preeclampsia. *J Hypertens* 2009; 27: 1293- 302.
5. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidemia, hypertension and coronary hearth disease. *Lancet* 1995; 345: 362- 5.
6. Nofer JR, Van der Giet M, Tolle M, Wolinska I, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest* 2004; 113: 569- 81.
7. Yatomi Y, Ruan F, Hakomori S, Igarashi Y. Sphingosine-1-Phosphate: A platelet activating sphingolipid released from agonist-stimulated human platelets. *Blood* 1995; 86: 193- 202.
8. Rikitake Y, Kawashima S, Ozaki M, Takahashi T, Ogawa W, et al. Involvement of Endothelial Nitric oxide in Sphingosine-1-Phosphate-Induced Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 108- 14.
9. Vollmer E, Brust J. Distribution patterns of apolipoproteins A I, AII, and B in the wall of atherosclerotic vessels. *Virchows Archiv A pathol Anst* 1991; 439: 79- 88.
10. Li XA, Guo L, Dressman JL, Asmis R, Smart EJ. A novel ligand-independent apoptotic pathway induced by scavenger receptor class B, type I and suppressed by endothelial nitric-oxide synthase and high density lipoprotein. *J Biol Chem* 2005; 13; 280:19087- 96.
11. Bayhan G, Koçyigit Y, Atamer A, Atamer Y, Akkus Z. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 1-6.

12. Demsey JC, Williams MA, leisenring WM, Shy K, Luthy DA. Maternal birth weight in relation to plasma lipid concentrations in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1359- 68.
13. Öztekin Ö, Can D, Adibelli Z, et al. The comparison of plasma lipid profiles of normal and hypertensive pregnancies in association with doppler findings. *Ege Tıp Dergisi* 2003; 42: 183- 8.
14. Hla T. Sphingosine 1-Phosphate receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; 64: 135- 42.
15. Tolle M, Levkau B, Keul P et al. Immunomodulator FTY720 induces eNOS-dependent arterial vasodilatation via the lysophospholipid receptor SIP3. *Circ Res* 2005; 96: 913- 20.
16. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23: 45- 57.
17. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 807- 16.