

Normotansif Gebelerde Maternal Kan Ürik Asit Değerlerinin Gestasyonel Yaş İle Karşılaştırılması**Comparison Of The Maternal Uric Acid Levels With Gestational Age In Normotensive Pregnancies**Ülkü METE URAL¹, Yeşim BAYOĞLU TEKİN¹, Aynur KIRBAŞ², Figen KIR ŞAHİN¹¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Rize, Türkiye² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.B.D., Rize, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Maternal ürik asit düzeyleri gebeliğin son trimesterinde artış göstermektedir. Maternal hiperürisemi; preeklampsia, gestasyonel diyabet ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada doğum haftası ile maternal hiperürisemi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bir üniversite hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde doğum yapan tekil, canlı fetüse sahip, normotansif gebeler çalışma kapsamına alınmıştır. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsia, gestasyonel ve pregestasyonel diabetes mellitusu olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Doğum sırasındaki maternal kanda ürik asit düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 360 gebe kadın dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaş, gravide ve pariteleri sırasıyla 29.8 ± 0.3 , 2.1 ± 0.6 , 1.2 ± 0.5 olarak belirlenmiştir. Ortalama gestasyonel yaş 39.2 ± 0.2 , sistolik kan basıncı (SKB) değeri 112.2 ± 0.7 mmHg diastolik kan basıncı (DKB) değeri 71.6 ± 0.6 mmHg'dir. Yenidoğanların doğum ağırlıkları 3332 ± 30 gr'dır. Ortalama ürik asit değerleri 4.45 ± 0.06 'dır. Doğum haftası ile maternal kan ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p > 0.05$). Ayrıca fetal ağırlık ve gestasyonel yaş ile kan ürik asit değerleri arasında korelasyon saptanamamıştır ($r = 0.054$, $p = 0.344$ ve $r = 0.006$, $p = 0.913$).

Sonuç: Artmış maternal ürik asit değerleri plasentada oksidatif stres ve vasküler anormalliklere yol açarak preeklampsia gelişimine ve olumsuz maternal ve fetal sonuçlara yol açtığı bilinmektedir. Ancak gestasyonel yaşın ilerlemesi ile maternal ürik asit düzeylerinin artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, gebelik, gestasyonel yaş.

ABSTRACT

Aim: Maternal serum uric acid levels are increased in the last trimester of pregnancy. Maternal hyperuricemia has been associated with preeclampsia, gestational diabetes. Also the association of hyperuricemia with low birth weighted fetus for gestational age was shown. In this study, we aimed to investigate the relationship between gestational age and maternal blood uric acid levels.

Material and Methods: The study was conducted in the gynecology and obstetrics clinic of an university hospital and normotensive pregnant women with singleton fetus were included in the study. Gestational hypertension, preeclampsia, gestational and pregestational diabetes mellitus were excluded from the study. Maternal serum uric acid levels were evaluated in the third trimester.

Results: The study was included 360 pregnant women. The mean age, gravida and parity were 29.8 ± 0.3 , 2.1 ± 0.6 , 1.2 ± 0.5 , respectively. The mean gestational age was 39.2 ± 0.2 , systolic blood pressure (SBP) was 112.2 ± 0.7 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) was 71.6 ± 0.6 mmHg. The mean neonatal birth weight was 3332 ± 30 gram. Mean uric acid value was 4.45 ± 0.06 . There was no statistically significant relationship between gestational age at birth and maternal blood uric acid values ($p > 0.05$). In addition, no statistically significant correlation was determined between fetal weight, gestational age and blood uric acid levels ($r = 0.054$, $p = 0.344$ and $r = 0.006$, $p = 0.913$).

Conclusion: Increased uric acid values are known to cause maternal oxidative stress and vascular abnormalities in the placenta, and leading to the development of preeclampsia and adverse maternal and fetal outcomes. However, no significant correlation have been found between the advancement of gestational age and maternal serum uric acid levels.

Key Words: Uric acid, pregnancy, gestational age.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ülkü METE URAL

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İslampaşa Mah. 53100 Rize, TÜRKİYE

Tel/Phone : +90 464 213 04 92

E- mail: ulkumete2004@yahoo.com

Geliş Tarihi/ Received: 19.08.2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 04.02.2015

Giriş

Ürik asit pürin metabolizmasının bir ürünüdür ve xantine oksitaz enzim aktivitesi aracılığıyla oksidatif strese reaktif olarak üretilir. Sağlıklı bir bireyde kan değerleri 6.0 mg/dl altında seyredir. Antioksidan olarak görev yaptığı gibi inflamasyon mediatörü olarak da fonksiyonu mevcuttur ve interlökin, TNF- alfa ve monosit kemotaktik protein-1 salınımında rol alır (1). Gebelik sırasında ürik asit plazma düzeyi ve klirensi renal filtrasyonla düzenlenir (2). Plazma ürik asit seviyelerinin gebeliğin ilk 24.haftasında glomeruler filtrasyon hızının artışı ve proksimal tübülden reabsorbsiyonun azalışına bağlı olarak %25-35 oranında düşüş gösterir. Gebeliğin ikinci yarısında postsekretuar reabsorbsiyonun artışı ve ürik asit klirensinin azalışına bağlı olarak plazma seviyesi artarak gebelik öncesi değerlere yaklaşır (3).

Yapılan in vitro çalışmalarda hiperüriseminin düz kas hücre proliferasyonunu stimule ettiği, endotelial hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, endotelial hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir (4). Ayrıca yüksek ürik asit düzeyleri plasentadan amino asit transferini baskılar ve fetal gelişimi olumsuz olarak etkileyebilir (5). Ürik asit vazokonstriktör ve proinflamatuvar ajanların üretimini uyarır ve nitrik oksit salınımını azaltmaktadır (6).

Bu çalışmada, gebeliğin son trimesterinde maternal kanda ürik asit düzeyindeki artış eğiliminin gebelik haftasının ilerleyişi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve 40 haftanın üzerindeki gebelerle daha küçük haftalardaki gebelerin kan ürik asit seviyelerini karşılaştırması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma bir üniversite hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde yürütülmüş kesitsel bir çalışmadır. Altı aylık süre içinde klinikte doğum yapan hastalar çalışmaya alınmıştır. Gestasyonel diyabet, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve sistemik hastalığı olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Canlı, tekil gebeliği olan normotansif hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alınmıştır. Çalışmaya üniversitenin lokal etik komitesi tarafından izin verilmiştir.

Olgular doğum yaptıkları gestasyonel haftalarına göre sınıflandırılarak 3 gruba ayrılmıştır. Grup I; 37 haftanın altındaki gebeleri, grup II; 37 ile 40 hafta arasındaki gebeleri ve grup III; 40 haftanın üzerindeki gebeleri içermektedir. Grup I, II ve III'deki hasta sayısı sırasıyla 72, 127 ve 161'dir. Preterm, term ve post-term doğum yapan hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıştırılıp, serum ürik asit değerleri rutin biyokimyasal yöntem ile (Architect C1600 cihazı, Abbott, USA) kolorimetrik olarak çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 programı (SPSS Inc, Chicago, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normallik dağılımı Lilliefors testi ile değerlendirildi. Nonparametrik değerlerin analizi için Kruskal-Wallis testi, parametrik değerlerin analizi için ANOVA testi kullanılmıştır. Ürik asit değerlerinin fetal ağırlık ve gestasyonel yaş ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile yapılmıştır. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 360 gebe kadın dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaş, gravide ve

pariteleri sırasıyla 29.8 ± 0.3 , 2.1 ± 0.6 , 1.2 ± 0.5 olarak belirlenmiştir. Doğum yaptıkları zaman ortalama gestasyonel yaş 39.2 ± 0.2 , sistolik kan basıncı (SKB) değeri 112.2 ± 0.7 mmHg, diastolik kan basıncı (DKB) değeri 71.6 ± 0.6 mmHg'dir. Yenidoğanların doğum ağırlıkları 3332 ± 30 gr'dır. Ortalama ürik asit değerleri 4.45 ± 0.06 mg/dl'dir. Olgular gestasyonel haftalarına göre sınıflandırılarak 3 gruba ayrılmıştır. Grup I; 37 haftanın altındaki gebeleri, grup II; 37 ile 40 hafta arasındaki gebeleri ve grup III; 40 haftanın üzerindeki gebeleri içermektedir. Gruplara göre demografik verilerin ve ürik asit değerlerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, gravide ve fetal ağırlık yönünden anlamlı fark var iken ($p < 0.05$), ürik asit değerleri açısından istatistiksel bir anlamlılık tespit edilememiştir ($p > 0.05$). Ayrıca maternal yaş, fetal ağırlık ve gestasyonel yaş ile kan ürik asit değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (sırasıyla $r = 0.049$, $p = 0.392$; $r = 0.054$, $p = 0.344$ ve $r = 0.006$, $p = 0.913$).

Tablo 1: Doğum haftalarına göre demografik veriler ve ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup I	Grup II	Grup III	P değeri
Sayı	72	127	161	
Yaş	29.3 ± 7.4	30.7 ± 5.4	29.2 ± 5.7	0.07
Gravida	2.2 ± 1.1	2.2 ± 1.2	1.9 ± 1.1	0.03*
Gebelik haftası	34.7 ± 2.2	38.3 ± 0.8	40.4 ± 0.4	<0.001*
SKB (mmHg)	109.6 ± 0.6	113.2 ± 0.3	112.4 ± 0.2	0.52
DKB (mmHg)	72.1 ± 0.5	71.5 ± 0.7	70.6 ± 1.2	0.67
Fetal ağırlık (gr)	2400 ± 650	3240 ± 510	3490 ± 420	<0.001*
Ürik asit (mg/dl)	4.2 ± 1.3	4.4 ± 1.1	4.4 ± 0.9	0.45

(*: istatistiksel açıdan anlamlı; SKB: sistolik kan basıncı DKB: diastolik kan basıncı).

Tartışma

Bu çalışmada normotansif gebelerde, doğum haftası ile ürik asit değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Doğum sırasındaki gestasyonel yaş <37 hafta, 37-40 hafta ve >40 hafta olarak gruplara ayrıldığında ürik asit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p = 0.45$). Ayrıca maternal yaş, gebelik sayısı ve fetal ağırlık ile de ürik asit değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Ürik asit değerleri ilk trimesterde gebelik öncesi değerlerin altına düşerek 3.1 ± 1.1 mg/dl seviyelerine geriler ve terme doğru yaklaşıkça yükselerek 5.1 ± 1.2 mg/dl düzeyine yükselir (3). İlk trimesterde yüksek seyreden kan ürik asit düzeylerinin gestasyonel diyabet gelişme riski ile ilişkisi gösterilmiştir (7).

Ürik asitin preeklampsi gelişimini ön gören önemli bir belirteç olduğuna dair literatürde pek çok çalışma yer almaktadır. Bellomo ve ark. serum ürik asit değerinin gestasyonel hipertansiyonun tanısında ve preeklampsiye progresyonunun belirlenmesinde önemli bir biomarker olduğunu belirtmişlerdir (8). Yüksek ürik asit düzeyleri gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda kötü maternal ve fetal sonuçlarla ilişkili olarak gösterilmiştir (9). Wu ve ark. gestasyonel hipertansiyon tanısı konulan hastalarda tanı anındaki ürik asit değerlerinin yüksek oluşu ile preeklampsiye gidiş, kötü maternal ve fetal sonuçlar arasında yakın ilişki saptamışlardır (10).

Akahori ve ark. yapmış olduğu çalışmada gestasyonel yaşa göre küçük olan

fetusa sahip normotansif gebelerde ürik asit değerlerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yüksek serum ürik asit seviyesi plasental vaskularizasyonu bozmakta, amino asit transportunu bozarak fetal gelişimi olumsuz etkilemektedir (11).

Maternal hiperürisemi preeklampsinin öngörülmesinde bir marker olmaktan ziyade patogenezinde önemli rol aldığı düşünülmektedir (6). Anormal ürik asit sentezi trofoblast invazyonunu bozduğu ve plasentada iskemik hasan tetiklediği gösterilmiştir (12). Dane ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ikinci trimesterde maternal kanda yükselen ürik asit değerlerinin preeklampsi, gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı (SGA) ve fetal kayıp ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir (13).

Yüksek ürik asit düzeyleri inflamatuvar reaksiyonu tetikler, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyona yol açar (5). Amino asitlerin plasentadan geçişi aktif transport ile sağlanır ve sistem A amino asit taşıyıcı sistem ile gerçekleştirilir. Sistem A taşıyıcı sistem aktivitesinin azalması fetusta intrauterin gelişme geriliğine neden olur (14). Ürik asit düzeyindeki artış sistem A aktivitesini baskılamaktadır ve preeklampsi hastalarında son trimesterde bu baskılanma subklinik artışlar da dahi izlenebilmektedir (5.5-6.9 mg/dl) (15).

Gebelik yaşındaki ilerleme ile birlikte plasental oksidatif stresin arttığı ve hızla gelişen fetusa yeterince oksijen, glukoz ve amino asit sağlanmadığı bilinmektedir (16,17). Plasentanın artan fetus ihtiyacına yanıt verememesi fetusta gelişme geriliğine yol açmakta hatta fetal ölümle sonuçlanabilmektedir (18).

Plasentanın besin transportunda önemli role sahip olan sistem A aktif transport sistemi kan ürik asit düzeylerinden etkilenmektedir. Gebeliğin son trimesterinde maternal ürik asit değerlerinin arttığı ve gebelik öncesi değerlere ulaştığı bilinmektedir. Maternal kanda artan ürik asit değerlerinin plasentanın vaskularizasyonunu bozarak kötü maternal ve fetal sonuçlara neden olmaktadır. Çalışmamızda gebelik haftaları ile maternal ürik asit değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir artış tespit edilememiştir. Ayrıca fetal ağırlık ile ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Fizyolojik olarak gebeliğin son trimesterinde kan ürik asit düzeyi artarak gebelik öncesi düzeylere ulaşır. Normotansif gebelerde preeklampsi ve gestasyonel diyabet açısından ek risk faktörü yoksa gebelik haftasının ilerlemesi maternal kandaki ürik asit düzeylerinin patolojik artışına sebep olmamaktadır. Çalışmamızda 40 haftanın üzerindeki gebelerde kan ürik asit düzeyleri daha küçük haftalardaki gebelerle benzer olarak bulunmuştur ($p=0.45$). Ayrıca fetal ağırlık ile kan ürik asit düzeyleri arasında da ilişki saptanamamıştır.

Sonuç olarak gestasyonel yaşın ilerlemesi maternal kan ürik asit düzeylerinin artışı ile beraberdir. Ancak preterm, term ve postterm gebelikler arasında, ürik asit düzeyleri açısından farklılık izlenmemiştir. Olumsuz maternal ve fetal sonuçlara neden olan hiperürisemi normotansif gebelerde gözlenmemektedir. Bu gebelerde gestasyonel yaş ile ürik asit düzeylerindeki artış arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Kaynaklar

1. Kanellis J, Watanabe S, Li JH ve ark. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41:1287-93.
2. Carter J, Child A. Serum uric acid levels in normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1989;29:313-4.
3. Lind T, Godfrey KA, Otun H ve ark. Changes in serum uric acid concentrations during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:128-132.
4. Patschan D, Patschan S, Gobe GG ve ark. Uric acid heralds ischemic tissue injury to mobilize endothelial progenitor cells. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1516-24.
5. Bainbridge SA, von Versen-Höyneck F, Roberts JM. Uric Acid Inhibits Placental System A Amino Acid Uptake Placenta. 2009;30:195-200.
6. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008;29 Suppl A:S67-72.
7. Laughon SK, Catov J, Provins T ve ark. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:402-5.
8. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P ve ark. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2011;58:704-708.
9. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY ve ark. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46:1263-1269.
10. Wu Y, Xiong X, Fraser WD ve ark. Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in gestational hypertensive pregnancies. *Am J Hypertension* 2012; 25:711-717.
11. Akahori Y, Masuyama H, Hiramatsu Y. The correlation of maternal uric acid concentration with small-for-gestational-age fetuses in normotensive pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:162-167.
12. Kang DH, Finch J, Nakagawa T ve ark. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertens* 2004;22:229-235.
13. Dane B, Kayaoğlu Z, Dane C ve ark. İkinci trimester yüksek maternal ürik asit değerlerinin uterin arterlerde bilateral erken diastolik çentiklenme mevcudiyeti ve gebelik komplikasyonları ile ilişkisi. *Perinatoloji Dergisi* 2011;19:64-70.
14. Mahendran D, Donnai P, Glazier JD ve ark. Amino acid (system A) transporter activity in microvillous membrane vesicles from the placentas of appropriate and small for gestational age babies. *Pediatr Res* 1993;34:661-665.
15. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB ve ark. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:160.
16. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine* 2002;19:13-22.
17. Mahendran D, Byrne S, Donnai P ve ark. Na⁺ transport, H⁺ concentration gradient dissipation, and system A amino acid transporter activity in purified microvillous plasma membrane isolated from first-trimester human placenta: comparison with the term microvillous membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1534-1540.
18. Smith R, Maiti K, Aitken RJ. Unexplained antepartum stillbirth: A consequence of placental aging? *Placenta* 2013;34:310-313.