

Pathodynamic Explication Study of
Homocysteine Concentration as a
Spectral Marker for EPH Gestosis

Thesis

*Submitted for the Partial Fulfillment of Master
Degree in Obstetrics and Gynecology*

By

Hanan Abd El Aziz Mohammed Soliman

M.B., B.Ch (2002) EL Zagazig University

Supervised by

Dr. Hassan Tawfek Khairy

Professor of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Dr. Sherif Fathi El-Mekkawi

Lecturer of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2008**

Introduction

Preeclampsia (PE) is a multisystem disease, unique to human pregnancy affecting 3% to 5% of pregnancies and is a major cause of perinatal and maternal morbidity (*Mark et al., 2004*). Although the pathogenesis of preeclampsia remains unclear, the syndrome is characterized by impaired trophoblastic invasion of the spiral artery at 16-20 weeks of pregnancy resulting in the release of factors from the placenta that activates the maternal vascular endothelium (*Hogg et al., 2000 and Mark et al., 2004*).

There is a strong evidence for the involvement of the endothelium in preeclampsia. The endothelium synthesizes a number of potent vasoactive factors that can influence the tone of the underlying vascular smooth muscle. Nitric oxide, prostacyclin, endothelin, angiotensin and thromboxane A₂ are some of these factors (*Var et al., 2003*).

Homocysteine is a sulfur containing amino acid that results from the demethylation of methionine (*Aubard et al., 2000*). The abnormalities within the methionine-homocysteine pathway have been implicated in the development of placental diseases and defects within the

placental vascular bed were associated with placental infarction, abruption and E.P.H. Gestosis (*Ray and Lasain, 1999*).

The association between homocysteine and vascular disease is well established. In vitro studies suggest that it is related to endothelial dysfunction, smooth muscle proliferation and abnormalities of coagulation. Plasma homocysteine concentration is generally lower in pregnant woman than in nonpregnant individuals, probably as a result of hormonal changes associated with pregnancy. (*Cotter et al., 2001*). The concentration of plasma homocysteine is influenced by several factors, these include genetically determined metabolic enzyme alterations, nutritional status, underlying diseases and medications age and pregnancy. Of these, however, pregnancy is the only factor that specifically decreases the concentration of plasma homocysteine (*Cotter et al., 2001*). Hyperhomocysteinemia has been identified as a risk factor for preeclampsia, placental abruption, intrauterine growth restriction and spontaneous miscarriage (*Kamedhamas et al., 2004*).

Hyperhomocysteinemia is a likely a risk factor for E.P.H. Gestosis as a result of increased sensitivity of the

vasculature to hyperhomocysteinaemic insults during pregnancy (*Powers et al., 1998*).

It is possible that elevated homocysteine concentration injures the vascular endothelium and thereby contributing to the pathogenesis of E.P.H. Gestosis (*Rajkovic et al., 1997*).

Maternal plasma homocysteine concentration was found to be significantly elevated in women with pre-eclampsia compared to normotensive women during pregnancy particularly in severe preeclampsia (*Napolitano et al., 2004*). In addition women with hyperhomocysteinemia in the first trimester have a significantly higher incidence of developing severe pre-eclampsia than those with normal levels (*Vollset et al., 2000*).

Aim of the work

The aim of the present study is to compare the plasma homocysteine level in normo-tensive pregnant females and non pregnant females with chronic hypertension with patients suffering of mild, severe pre-eclampsia and eclampsia. This may through light upon the role of plasma homocysteine in the pathogenesis and severity of this disease.

Patients and Methods

The present study will be carried out at Ain shams university maternity Hospital in the period from February to August 2007. It will include 75 pregnant women matched for age, parity and gestational age, and 25 non pregnant females with chronic hypertension. These patients will be subdivided into 3 groups:

Group (1): Includes 40 patients with pre-eclampsia.

20 cases with mild pre-eclampsia (group I a)
and 20 cases with severe pre-eclampsia (group I b).

Group (2): Includes 10 women with Eclampsia.

Group (3) (control group): Includes 50 patients:

25 cases with normotensive pregnant females and 25 non pregnant females with chronic hypertension matched for age. This group will serve as a control group.

Inclusion criteria of mild pre-eclampsia is hypertension, systolic blood pressure 140 mmHg or diastolic blood pressure 90 mmHg with proteinuria +1/+2 on dipstick. The criteria of severe pre-eclampsia is hypertension, systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg with proteinuria ≥ 3 + on dipstick, Epigastric pain, headache, blurring of vision,

oliguria, HELLP syndrome and sever I.U.G.R (*ACOG, 2002*).

Eclampsia is said to occur when convulsion or coma develop in patients who has symptoms and signs of pre-eclampsia.

Exclusion criteria for the cases include:

- 1- Multi –gravida and age < 20 & > 40.
- 2- Patients with renal disease or chronic hypertension.
- 3- Patients with D.M.
- 4- Any patients suffer from any disease or conditions known to affect homocysteine such as cardiovascular disease, chronic disease, multiple pregnancies or treatment with antifolate drugs will be excluded.

After giving informed consent, for each patient included in this study the following will be done:

- 1- Detailed medical history for each group will be obtained.
- 2- Complete general examination.
- 3- Obstetric and ultrasonographic examination will be performed including Doppler velocimetric assessment of the fetus.
- 4- Blood and biochemical tests including CBC, liver function and kidney function tests

Sampling:

A venous blood sample is separated from the patient and put in EDTA- coated vacutainer and stored in ice before centrifugation. Centrifugation is done at 1500 rpm for 15 min, separated plasma are kept at – 70 °c till used.

Assay Method:

Concentrations level of Homocysteine will be measured with enzyme – linked immunoassay (ELISA).

Results:

The result will be tabulated, statistically analyzed, sensitivity, specificity, accuracy of Homocysteine will be determined in this study and discussed on light of previous studies.

References

- 1- **Aulard Y., Darodes et al:** Hyperhomocysteinemia and pregnancy review of our present understanding and therapeutic complications. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprad. Biol*, 2000, 93(2):157-65.
- 2- **Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF.** trimester urine human chronic gonadotropin beta sub-unit levels on the subsequent development of preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol*; 179 (3pt1): 738-741.
- 3- **Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldnberg RL:** Second – trimester plasma homocysteine levels and pregnancy – induced hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J. Obst. Gynecol*, 2000; 183-805-809.
- 4- **Kamudhamas A, Pang L. Smith SD, Sadavsky Y, Nelson DM;** Homcysteine thiolacton induces apoptosis in cultured human trophoblasts: A mechanism for homocysteine- mediated placental dysfunction? *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191:563 – 571.
- 5- **Mark W, Jenny E, Maureen O, Louise C:** Effects of a phosphodiesterase-5 inhibitor on endothelium-

- dependent relaxation of myometrial small arteries.
Am J. Obstet Gynecol, 2003; 190:1283-1290.
- 6- **Napolitano P, Wakefield C, Elliott D, Deering S, Shields A:** Umbilical cord plasma homocysteine concentrations are elevated at delivery in pregnancies complicated by preeclampsia. Am J. Obstet. Gynecol, 2004; 191:560-573.
- 7- **Powers R-W, Evans R.W. et al.:** Plasma Homocysteine concentration is increased in E.P.H.gostosis and is associated with evidence of endothelial activation. Am. J.Obstet Gynecol; 1998; 179:1605-11.
- 8- **RajKovi A, Catalano P.M. et al:** Elevated homocysteine levels with Gestosis. Obstet Gynecol; 1997; 90:168-710.
- 9- **Ray J.G. and Lasain C.A:** Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, E.P.H gestosis and spontaneous pregnancy loss; Asystematic review placenta, 1999; 20 (7):519-29.
- 10- **Var A, Yildrium Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanik BS, Goktalay K, Guvenc Y.** Endothelial dysfunction in preeclampsia, increased

homocysteine and decreased nitric oxide levels.
Gynecol Obstet Invest, 2003; 56:221-224.

- 11- **Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK.** Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *AM J. Clin Nutr*, 2000; 71:962-968.

دراسة مستوى الهوموسيستاتين في مصل
الأمهات الحوامل
المصابات بمرض تسمم الحمل

رسالة

كتوتبة للحصول على درجة الماجستير
في أمراض النساء والتوليد

مقدمة من

الطبيبة/حنان عبد العزيز محمد سليمان
بكالوريوس الطب والجراحة (2002)
كلية الطب - جامعة الزقازيق

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور / حسن توفيق خيري
أستاذ أمراض النساء والتوليد
كلية الطب - جامعة عين شمس

دكتور / شريف فتحي المكاوي
مدرس أمراض النساء والتوليد
كلية الطب - جامعة عين شمس

كلية الطب
جامعة عين شمس
2008

مقدمة البحث

ينفرد مرض تسمم الحمل بكونه مرض يصيب الجنس البشري فقط، حيث إنه يصيب الأمهات الحوامل بنسبة من 3% إلى 5% مسبباً عدة مضاعفات ومشاكل لهؤلاء الأمهات الحوامل إضافة إلى أطفالهن، وعلى الرغم من أن أسباب هذا المرض ليست معروفة حتى الآن، إلا أن هذا المرض يتصف بكونه يصيب المشيمة محدثاً بعض التغيرات الفسيولوجية بها وبالأخص الأوعية الدموية المغذية لها، مما يؤدي إلى إفراز بعض المواد من هذه المشيمة قد تؤثر على الخلايا المبطنة لجدار الأوعية الدموية لدى الأم. وللخلايا المبطنة لجدار الأوعية الدموية دور هام في مرض تسمم الحمل، حيث أن هذه الخلايا تفرز بعض المواد التي تؤثر في هذه الأوعية الدموية نفسها، ومن هذه المواد مادة النتريك أوكسيد، البروستاسيكلين، الاندوثيلين، الانجيوتنسين، الثرومبوكسان².

الهوموسيستاين هو حمض أميني يحتوي على عنصر الكبريت ويتكون نتيجة إزالة مجموعة الميثيل من حمض الميثونين ويؤثر إختلال التفاعلات الخاصة بالهوموسيستاين والميثونين على إصابة المشيمة والأوعية الدموية بها.

تعتبر مادة الهوموسيستاين من المواد التي تتسبب في العديد من أمراض الأوعية الدموية، حيث أن الأبحاث قد أثبتت أن هذه المادة تؤدي إلى خلل وظيفي بالخلايا المبطنة للأوعية الدموية والخلايا العضلية لتلك الأوعية فضلاً عن حدوث بعض أمراض التجلط في الدم.

إن الحمل الطبيعي يؤدي إلى انخفاض نسبة الهوموسيتاين في
مصل الأمهات الحوامل عن النسبة السائدة لدى غيرهن نتيجة للتغيرات
الهرمونية المصاحبة للحمل، وعلى الرغم من أن تلك النسبة من مادة
الهوموسيتاين تتحكم بها عدة عوامل مثل العوامل الوراثية، الإنزيمات
الوظيفية، الحالة الغذائية، بعض الأمراض، بعض الأوعية، السن والحمل إلا
أن الحمل هو العامل الوحيد الذي يؤدي إلى انخفاض نسبة الهوموسيتاين
في المصل دون زيادتها.

وبعد ارتفاع مستوى الهوموسيتاين بالبلازما عاملاً مساعداً على
حدوث تجلط الدم ويحدث هذا الارتفاع نتيجة خلل بالتفاعلات الكيميائية
الخاصة بالهوموسيتاين ويمكن أن يحدث أيضاً نتيجة نقص فيتامين ب¹²
وفيتامين ب⁶ وحمض الفوليك في الطعام. ويرتبط ارتفاع مستوى
الهوموسيتاين بالبلازما بأمراض الشريان التاجي وأمراض الأوعية الدموية.
وقد تؤدي الزيادة في نسبة الهوموسيتاين في المصل إلى حدوث
مرض تسمم الحمل، جلطات المشيمة، تأخر نمو الجنين، والإجهاض.
هناك ارتفاع واضح في نسبة الهوموسيتاين في مصل الأمهات
الحوامل اللاتي تعانين من مرض تسمم الحمل مقارنة بالأمهات الحوامل
اللاتي لا يعانين من أمراض ارتفاع الضغط في الحمل، ولقد ثبت أن ارتفاع
نسبة الهوموسيتاين في المصل لدى الأمهات في الشهور الأولى من الحمل
تؤدي إلى زيادة نسبة الإصابة بمرض تسمم الحمل.

الهدف من الدراسة

الهدف هو مقارنة نسبة مادة الهوموسيستاتين فى المصل لدى الأمهات الحوامل اللاتى تعانين من مرض تسمم الحمل والسيدات اللاتى تعانين من ضغط دم مزمن وسيدات لا تعانين من أى مشاكل صحية أثناء الحمل فى ظل ضوء دور مادة الهوموسيستاتين فى حدوث المرض.