

Preeklampitik ve Normal Gebelerde Serum Thrombomodulin Düzeyleri

SERUM THROMBOMODULIN LEVELS IN PREECLAMPTIC AND NORMAL PREGNANTS

Süleyman ALTUNSOY, Cazip ÜSTÜN, Arif KÖKÇÜ, Şükrü ÇOKŞENİM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

ÖZET

Amaç: Normal ve preeklampitik gebelerde serum thrombomodulin düzeylerinin karşılaştırmak ve preeklampsinin şiddeti ile serum thrombomodulin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Materyal ve Metod: Bu prospektif klinik çalışmada, ikinci ve üçüncü trimesterde 20 normal gebe kadında ve 38 preeklampitik kadında serum thrombomodulin düzeyleri ölçüldü. Normal gebeler ile preeklampitik gebelerin thrombomodulin düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca, preeklampsinin şiddeti ile thrombomodulin düzeyi arasındaki ilişkiler araştırıldı. İstatistiksel analizler çift karşılaştırmalı t-test, konvansiyonel korelasyon katsayıları ve varyans katsayısı yolu ile yapıldı.

Bulgular: Preeklampitik gebelerin serum thrombomodulin seviyeleri normal gebelerdekinden önemli derecede yüksek bulundu. Ayrıca preeklampitik gebelerin serum thrombomodulin seviyeleri sistolik ve diastolik kan basıncı ($r: 0.63, p<0.05$; $r: 0.59, p<0.05$), proteinüri miktarı ($r: 0.72, p<0.05$), ve ürik asit seviyesi ile ($r: 0.73, p<0.05$) pozitif yönde istatistiksel olarak önemli derecede korelasyon gösteriyordu.

Sonuç: Preeklampitik gebelerde serum thrombomodulin ölçümlerinin, hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede yardımcı bir parametre olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia thrombomodulin

T Klin Jlnkol Obst 1996,6:39-41

Roberts ve arkadaşları preeklampsiyi bir endotel hücre hastalığı olarak tanımlamışlardır. Bu yazarlara göre hasara uğramış endotelde vazodilatatör bir ajan olan prostasiklin'in sentezi azalmakta; vazokonstriktör

Geliş Tarihi: 5.6.1995

Yazışma Adresi: Süleyman ALTUNSOY
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

SUMMARY

Objective: To compare serum thrombomoduline levels in normal and preeclamptic pregnant women and to seek any correlation between the thrombomoduline levels and the severity of the preeclampsia.

Institution: The University of Ondokuz Mayıs, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

Material and Method: In this prospective clinical study, serum thrombomoduline levels were determined and compared in 20 normal and 38 preeclamptic pregnant women, all within the second or third trimester. Correlation between the severity of the preeclampsia and the thrombomoduline levels were further investigated. Statistical analysis were performed by t-test (Student's test) conventional correlation factor and variance analysis.

Findings: Thrombomoduline levels in the preeclamptic pregnancies were significantly higher than normal pregnancies. In preeclamptic women serum thrombomoduline levels were positively correlated with sistolic and diastolic blood pressure ($r: 0.63, p<0.05$ and $r: 0.59, p<0.05$ respectively), amount of proteinuria ($r: 0.72, p<0.05$) and uric acid levels ($r: 0.73, p<0.05$).

Results: It was concluded that in preeclamptic pregnant serial determination of the thrombomoduline levels could be a useful parameter to determine the severity of preeclapsia and prognosis.

Key Words: Preeclampsia thrombomodulin

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6:39-41

bir ajan olan thromboxan'ın sentezi ise artmaktadır. Bu nedenle endotel hücre hasarının başlattığı değişiklikler preeklampsinin klinik sendromu ile sonuçlanan koagülasyon sisteminin disfonksiyonel hale gelmesi ve damar içi sıvısının redistribüsyonuna neden olmaktadır (1, 2).

Bir endotel yüzey glikoproteinli olan thrombomodulin'in, endotel hücre hasarından sonra dolaşıma geçtiği ve bu yönüyle endotel hasarının bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (3, 4). Bilindiği gibi, preeklampsia ve

eklampside hastalığın şiddetine bağlı olarak endotel hasarının yaygınlığı da artmaktadır (1).

Çalışmamızda preeklampsi ve ağır preeklampsinin tanısı ve progresine ve belki de erken tanısına katkıda bulunabileceği düşüncesiyle normal ve preeklampitik gebelerde serum thrombomodulin düzeylerini karşılaştırmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran 58 gebe üzerinde yapıldı. Daha önceki ve mevcut gebeliği boyunca herhangi bir maternal ve fetal komplikasyonu olmayan, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki 20 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Kan basınçları 140/90 mmHg veya üzerinde olanlar ile daha önceki kan basınçlarına göre, sistolik kan basıncında 30 mmHg ve diastolik basınçta 15 mmHg veya daha fazla artış olanlar ile ilave olarak proteinüri (dipstick ile >30mg/dl veya >+1) ve/veya ödem bulunan 19 gebe hafif preeklampsi grubunu oluşturdu. Sistolik kan basıncının 160 mmHg, diastolik kan basıncının 110 mmHg veya üzerinde olması; 24 saatte 5 gr veya daha fazla proteinüri veya dipstick ile +3, +4 proteinüri olması; 24 saatte 500 ml'nin altında idrar çıkması, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, çift görme ve skotom gibi serebral veya vizüel bozuklukların olması, epigastrik ağrı, siyanoz veya pulmoner ödem, trombositopeni ve ileri derecede bozuk karaciğer fonksiyon testleri kriterlerinden en az birisi görülen 19 gebe ise ağır preeklampsi grubunu oluşturdu.

Plazma thrombomodulin ölçümü için 1/9 oranında sitratlı kan alındı. Kan örnekleri 1500 devirde 30 dakika süreyle santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri -20 C'de derin dondurucuda saklandı. Soluble thrombomodulin antijeni iki monoklonal antihuman-thrombomodulin antikoru ile hazırlanmış iki bölge ELISA yöntemi (Diagnostics stago, Asnieres, France) ile ölçüldü.

Analiz içi ve analiz arası varyans katsayıları ortalaması sırası ile % 6.7 ve % 7.6 idi. İstatistiksel analizler çift karşılaştırmalı t-test, konvansiyonel korelasyon katsayıları ve varyans katsayısı yolu ile yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalamalar, ortalama +SE olarak ifade edildi.

BULGULAR

Üç grubun maternal ve gebelik yaşı ortalamaları arasında bir istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Olguların çalışmaya alındıkları gebelik haftalarına göre değerlendirildiklerinde, üç grubun gebelik haftaları ortalamaları arasında da anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Sistolik ve diastolik kan basınçları ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($p<0.05$).

Kontrol grubu gebelerin idrarlarının % 85'inde protid negatif, % 15'inde eser miktarda (30 mg/dl'nin altında) idi. Hafif preeklampsi grubunun % 80'inde 100-200 mg/dl, % 20'sinde ise 200-300 mg/dl protid mevcuttu. Protid miktarı, ağır preeklampsi grubunun % 72.5'inde 300 mg/dl'nin üzerinde, % 15'inde 200-300 mg/dl, % 12.5'inde ise 200 mg/dl'nin altında idi. Üç grubun proteinüri düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı idi ($p<0.05$). Ürik asit düzeyi ortalamaları kontrol grubu ve hafif preeklampsi grubu arasında önemli farklılık göstermez iken ($p>0.05$), bu iki grup ile ağır preeklampsi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Üç grubun hematokrit ve serum kreatinin düzeyi ortalamaları arasında önemli bir farklılık yoktu ($p<0.05$). Serum thrombomodulin düzeyleri incelendiğinde, ortalama değerler kontrol grubunda 30.5 ± 16.7 ng/ml, hafif preeklampsi grubunda 39.9 ± 18.4 ng/ml olup düzeyler 52 ile 100 ng/ml arasında değişmekteydi. Ağır preeklampsi grubunun ortalama thrombomodulin düzeyi ile diğer iki grubun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$, Tablo 1).

Çalışmaya alınan tüm olguların thrombomodulin düzeyleri ile incelenen parametreler (maternal yaş ve gebelik haftası hariç) arasındaki ilişkiler incelendiğinde; thrombomodulin düzeyi sistolik kan basıncı ile pozitif ($r: 0.639$, $p<0.05$), diastolik kan basıncı ile pozitif ($r: 0.591$, $p<0.05$), proteinüri düzeyi ile pozitif ($r: 0.727$, $p<0.05$), ürik asit düzeyi ile pozitif ($r: 0.737$, $p<0.05$) yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermekte idi. Thrombomodulin düzeyleri ile hematokrit ve serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($r: 0.087$, $p>0.05$) ($r: 0.015$, $p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Kontrol, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi grubunda incelenen parametrelerin karşılaştırılması

Table 1. Control, the comparison of the parameters between mild and severe preeclamptics

Parametreler	Kontrol Grubu (n:20)	Hafif Preeklampsi (n: 19)	Ağır Preeklampsi (n:19)
Yaş	27.5.6	26.1±4.95	26.7±4.8
Gebelik haftası	35.9±4.8	32.8±6.8	33.5±4.9
Sistolik KB (mmHg)	111.5±11.8	*145.0±29	*171.0±25
Diastolik KB(mmHg)	73.0±9.7	*93.6±7.6	*110.0±13.7
Proteinüri	0	*1 - 2	*3*
Dipstick (mg/dl)	<30	100-200	300-400
Ürik asit(mg/dl)	3.4±0.7	4.0±1	*7.2±2.1
Hematokrit (%)	33.0±3	34.0±3.7	35.3±4.4
Serum kreatinin mg/dl)	0.8±0.1	>0.9±0.5	1.1±0.9
Serum Thrombomodulin (ng/ml)	30.5±16.7	39.9±18.4	*91.3±13

*:p<0.05

Tablo 2. Serum Thrombomodulin Düzeyleri ve Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı, Proteinüri, Ürik Asit, Hematokrit ve Serum Reatinin Düzeyleri Arasındaki İlişkiler

Table 2. The relationship between serum thrombomodulin levels and systolic and diastolic blood pressure, proteinuria, uric acid, hematocrit and serum Creatinin levels

Parametreler	r	p
Thrombomodulin düzeyi-sistolikKB	0.639	<0.05
Thrombomodulin düzeyi-diyastolik KB	0.591	<0.05
Thrombomodulin düzeyi-proteinüri	0.727	<0.05
Thrombomodulin düzeyi-ürük asit	0.737	<0.05
Thrombomodulin düzeyi-hematokrit	0.087	>0.05
Thrombomodulin düzeyi-serum kreatinin	0.015	>0.05

TARTIŞMA

Preeklampsli bütün gebeliklerin % 5-7'sinde gelişir. Preeklampsli gebelerin % 5 kadarında ise eklampsli gelişir. Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsli ve eklampsli anne mortalitesinin % 30'undan sorumludur. Bu durum aynı zamanda perinatal morbidite ve mortalitenin de önemli nedenlerinden birini teşkil eder (5-7).

Daha önceki çalışmalarda. Von Willebrand faktör, plasminogen aktivator inhibitör tip ve plazma fibronektin düzeylerinin preeklampsli hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (8, 9). Plazma fibronektin düzeyi hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükselmekte iken, endotelial faktörlerden Von Willebrand faktör ve plasminogen aktivator inhibitör tip 1'in biyolojik stimülasyonlara cevap olarak ekzersizden sonra ve yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (3, 4, 10).

Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan normal gebeler ve hafif preeklampsli olguların serum thrombomodulin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaz iken ($p>0.05$), ağır preeklampsli olguların serum thrombomodulin düzeyi ortalaması her iki grubunkından anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Bu olgumuz, ancak ağır preeklampsli durumda ortaya çıkan endotel hasarının belirgin thrombomodulin yükselmesine neden olabildiğini göstermektedir (Tablo 1). Çalışmaya alınan tüm olgular incelendiğinde, olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı, proteinüri

miktarı ve ürik asit düzeyleri arttıkça serum thrombomodulin düzeylerinin de artmakta olduğu ve bu parametreler ile thrombomodulin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. Bulgularımız Hsu ve arkadaşlarının bulguları ile uygunluk göstermektedir.

Sonuç olarak; preeklampsli hastaların takibinde belirli aralıklarla yapılan serum thrombomodulin düzeyinin ölçümü, hastalığın ilerleyip ilerlemediğini belirlemede ve prognozunu göstermede yardımcı bir parametre olabilir. Ancak bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. James M, Roberts MD, Robert N, Taylor, Thomas. Preeclampsia: an endothelial disorder. *Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-04.
2. Kiyomi Tsukimori, Hirota Maeda, Masao Shingu, Takashi Koyanagi. The possible role of endometrial cells in hypertensive disorders during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:229-33.
3. Shogo Takano, Shigeru Kimura, Shinichi Ohdama, Nobuo Aoki. *Blood* 1990; 76(10):2024-9.
4. Hidemi Ishii, Philip W. Majerus thrombomodulin is present in human plasma and urine. *J Clin Invest* 1985; 76:2178-81.
5. Audrey F, Saftlas, David Rolson, Adele L. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-5.
6. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. In: Sciarra JJ, ed. *Gynecology and obstetrics*. Philadelphia, JB Lippincott 1989; 2:51:1-10.
7. Gustaaf A, Dekker P, Herman P, van Geijin. Hypertensive disease in pregnancy. *Current Opinion in obstetrics and Gynecology* 1992; 4(1):10-28.
8. Ballegeer V, Spitz B. Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J obstet gynecol* 1989; 161:432-6.
9. Brubaker BD, Rass GM. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J obstet gynecol* 1992; 166:526-31.
10. Chaur-Dong Hsu, Brian İriye, Timothy RB. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *Am J obstet gynecol* 1993; 169:148-9.