

Preeklampitik Gebelerde Kordon Kanı ve Amniotik Sıvı Eritropoetin Düzeylerinin Fetal Hipoksi ile İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN FETAL HYPOXIA AND ERYTHROPOIETIN LEVELS IN UMBILICAL VEIN AND AMNIOTIC FLUID IN PREECLAMPSIA

Gürkan UNCU*, Hüseyin BAŞ**, Yalçın KİMYA***, Ahmet ESMER****

* Yrd.Doç.Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Uz.Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doç.Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

**** Prof.Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, BURSA

ÖZET

Amaç: Preeklampitik gebelerde umbilikal ven plazma eritropoetin (UVPEp) ve amniotik sıvı eritropoetin (ASEp) düzeylerinin araştırılması.

Çalışmanın yapıldığı yer: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Bursa.

Materiyel ve Metod: Çalışma grubu 15 normal ve 15 preeklampitik gebe ile oluşturuldu. UVPEp, ASEp düzeyleri, umbilikal arter pH, CO₂, PO₂, HCO₃, baz fazlalığı, O₂ saturasyonu ölçüldü ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: ASEp düzeylerinin UVPEp düzeylerinden belirgin düşük olduğu, preeklampitik grupta UVPEp ve ASEp düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu, tüm gebelerde ASEp/UVPEp oranının sabit olduğu, UVPEp ve ASEp düzeylerinin umbilikal arter pH baz fazlalığı, PO₂, HCO₃ ve O₂ saturasyonu ile negatif, PCO₂ ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç: Preeklampside kronik fetal hipoksi, umbilikal venöz kan ve amniotik sıvı eritropoetin seviyesi artışına neden olur.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia, Fetal hipoksi, Eritropoetin

T Klin Jinekolo Obst 1997, 7:17-19

SUMMARY

Objective: To investigate the levels of amniotic fluid and umbilical vein plasma erythropoietin (AFEp and UVPEp) levels in preeclamptic pregnant.

Institution: Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Bursa.

Materials and Methods: Study group included 15 normal and 15 preeclamptic pregnant. AFEp, UVPEp levels, umbilical artery pH, CO₂, PO₂, HCO₃, base excess, O₂ saturation were determined and the results were compared.

Findings: AFEp levels were lower than UVPEp levels, AFEp and UVPEp levels were higher in preeclampsia than controls, AFEp/UVPEp ratio was constant in all pregnant. AFEp and UVPEp levels showed negative correlation with umbilical artery pH, base excess, PO₂, HCO₃ and O₂ saturation and positive correlation with PCO₂.

Conclusion: Chronic fetal hypoxia in preeclampsia causes to increase amniotic fluid and umbilical vein plasma erythropoietin levels.

Key Words: Preeclampsia, Fetal hypoxia, Erythropoietin

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:17-19

Bir polipeptid olan Eritropoetin (Ep) varlığı ilk kez 1906 yılında Carnot ve De Flandasel tarafından gösterilmiştir (1). Ep'nin erişkindeki başlıca üretim yerinin böbrek, fetusta ise karaciğer olduğu bulunmuştur (2,3). Ep sentezini düzenleyen mekanizmalar tam bilinmemekle birlikte, primer uyarının hipoksi olduğu bildirilmektedir (4-6).

Ep plasentayı geçmediğinden artmış fetal plazma seviyeleri fetal hipokseminin göstergesi olabilir. Gebeliğin sık görülen komplikasyonlarından birisi olan preeklampside plasental perfüzyonun azalması kronik fetal hipoksiye neden olabilir. Bu çalışmanın amacı preeklampitik

gebelerde umbilikal ven plazma Ep (UVPEp) ve amniotik sıvı Ep (ASEp) düzeylerini araştırmaktır.

MATERİYEL VE METOD

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yatarak tedavi gören 15 preeklampitik ve 15 normal gebe dahil edildi. Kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması veya gebelik öncesi kan basıncında sistolik 30, diastolik 15 mmHg artış olması, 24 saatlik idrarda 300 mg'nin üzerinde veya randomize idrarda (+++) protein varlığı ve ödem gelişmesi preeklampsia tanısının konulması için gerekli kriterlerdi. Rh uyumsuzluğu, diabetes mellitus gibi sorunları olan gebeler çalışma kapsamına alınmadılar.

Fetal distress tanısı, geç deslasyon ve/veya uzun süren ve çanak yapan erken/variabl deslasyon varlığıyla konuldu.

Amniotik sıvı örnekleri vaginal doğumda amniotik zarın artifisyonel rüptürü esnasında sezaryen ile doğumda

Geliş Tarihi: 19.07.1995

Yazışma Adresi: Dr.Gürkan UNCU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Görükle, BURSA

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7

17

ise uterus alt segmentinin digital genişletilmesini takiben membran rüptüründen önce steril plastik enjektörlerle alındı. Ep konsantrasyonları EPO-Trac TM 125 (RIA KIT INCSTAR Corporation-Stillwater, Minnesota, USA) kiti kullanılarak ölçüldü.

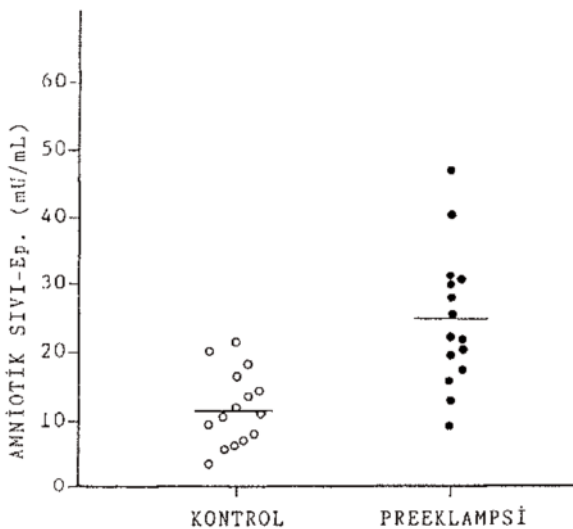
Araştırma sonuçları, student-t testi, Pearson's korelasyon ve lineer regresyon analizleri ile değerlendirildi. İstatistikî anlamlılık olarak $p < 0.05$ alındı.

BULGULAR

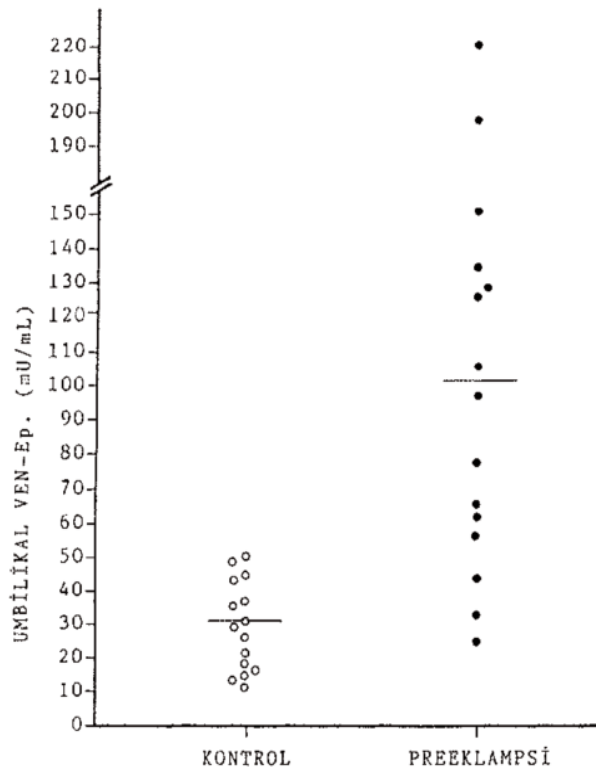
Tablo 1'de preeklampsi ve kontrol gruplarında umbilikal ven Ep, amniotik sıvı Ep konsantrasyonları ve umbilikal arter pH, pCO_2 , PO_2 , HCO_3 , baz fazlalığı ve O_2 saturasyonu sonuçları gösterilmiştir. Her iki grupta amniotik sıvı Ep değerleri umbilikal ven plazma Ep değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). Preeklampsi grubunda UVPEp ve ASEp konsantrasyonları kontrol grubu gebelerinkinden anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 1, Şekil 1, 2).

Tablo 1. UVPEp ve ASEp düzeyleri, umbilikal arter pH ve kan gazları

	Kontrol Grubu	Preeklampsi Grubu	p
Umbilikal ven Ep (mU/ml)	30.05±13.25	101.78±53.46	<0.001
Amniotik sıvı Ep (mU/ml)	11.90±5.27	24.89±10.14	<0.01
Umbilikal arter			
pH	7.30±0.05	7.27±0.06	>0.05
pCO_2 (kPa)	48.06±10.6	53.42±10.05	>0.05
pO_2 (kPa)	18.5±4.08	14.64±3.97	>0.05
HCO_3 (mEq/L)	21.62±3.29	21.5±3.21	>0.05
Baz faz. (mmol/L)	-2.34±3.2	-3.08±5.13	>0.05
O_2 saturasyonu	31.2±17.58	24.3±8.0	>0.05



Şekil 1. Preeklampsi ve kontrol grubunda amniotik sıvı Ep düzeyleri



Şekil 2. Preeklampsi ve kontrol grubunda umbilikal ven plazma Ep düzeyleri

UVPEp ve ASEp konsantrasyonları kontrol grubunda umbilikal arter pH, PCO_2 , HCO_3 baz fazlalığı ve O_2 saturasyonları ile anlamlı ilişki göstermezken preeklampsi grubunda umbilikal arter pH ile negatif (UVPEp için $r: -0.92$, $p < 0.001$, ASEp için $r: -0.095$, $p < 0.001$), PCO_2 ile pozitif (UVPEp için $r: 0.79$, $p < 0.001$, ASEp için $r: 0.80$, $p < 0.001$) korelasyon saptandı. Yine preeklampsi grubunda UVPEp ve ASEp konsantrasyonu umbilikal arter baz fazlalığı ile negatif korelasyon gösterirken (UVPEp için $r: -0.95$, $p < 0.001$, ASEp için $r: -0.87$, $p < 0.001$), pO_2 , HCO_3 ve O_2 saturasyonları ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Her iki grupta ASEp/UVPEp oranları farklı değildi ($p > 0.05$). UVPEp ve ASEp konsantrasyonları için sırasıyla normal gebelerdeki en üst değerler olan 50 mU/ml ve 20 mU/ml sınır kabul edilerek, UVPEp için duyarlılık 0.82, özgüllük 0.92, olumlu belirleyici değer 0.93, olumsuz belirleyici değer 0.80; ASEp için duyarlılık 0.85, özgüllük 0.76, olumlu belirleyici değer 0.73, olumsuz belirleyici değer 0.87 olarak hesaplandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, normal kontrol grubu gebelere kıyasla preeklampsi gebelerde umbilikal ven plazma ve amniotik sıvı Ep düzeylerinin yüksek olduğu bulundu. Her 2 grupta amniotik sıvı Ep düzeyi, umbilikal ven plazma Ep düzeylerinden düşüktü. Bu sonuçlarla günümüzde en önemli perinatal mortalite ve morbidite nedenlerinden biri

Tablo 2. UVPEp ve ASEp'nin duyarlık, özgüllük, olumlu ve olumsuz belirleyici değerleri

	Duyarlık	Özgüllük	Olumlu Belirleyici Değer	Olumsuz Belirleyici Değer
UVPEp 60m Utm h	0.82	0.92	0.93	0.80
ASEp 60m Utm h	0.85	0.76	0.73	0.87

olan preeklampside artmış Ep sentezinin fetal hipoksiyi gösterdiği söylenebilir mi? Hipoksinin en önemli Ep üretim uyarıcısı olduğunu düşünürsek, preeklampside fetal Ep yapımının artmış olması beklenir (7). Ep plasentayı geçmediğinden fetal kandaki Ep tamamen fetal kökenlidir ve başlıca karaciğerde sentezlenir (8). Hipoksiye yanıt olarak oluşan Ep üretimindeki artış hayvanlarda gösterilmiştir. Fetal koyunda Ep hipoksinin başlangıcından 3-4 saat sonra artar. Bu artış depolanmış Ep'nin salınımından değil, sentezindedir (9,10). Sonuçlar insan fetuslarına uyarlanabilirse, Ep seviyesi akut ve uzamış fetal hipoksiyi ayırt etmede kullanılabilir. Yapılan iki ayrı çalışmada Ruth ve ark., Widness ve ark. normal travaydan sonra spontan vajinal doğan infantlarda travaydan önce elektif sezaryen ile doğurtulanlara oranla daha yüksek seviyelerde Ep konsantrasyonları bulmuşlar ve bu sonuçlarla travay çeken fetusların daha fazla oranda intrauterin hipoksiye maruz kaldıkları iddia etmişlerdir (8,11).

Preeklampside sıklıkla latent veya hafif fetal hipoksi vardır. Bu bir Ep cevabı tetkiklemek için yeterli olabilir. Bizim çalışma grubumuzda umbilikal ven plazma Ep ve umbilikal arter pH ve baz fazlalığı arasında negatif, umbilikal ven plazma Ep ve umbilikal arter pCO₂ arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlemlendi. Bu sonuçlar çeşitli çalışmalarda preeklampitik ve diabetik gebelerin infantlarındaki sonuçlarla uyumludur (12-14). Bulduğumuz sonuçlar yüksek umbilikal ven plazma Ep düzeylerine fetal kronik hipokseminin neden olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda umbilikal ven Ep konsantrasyonu ile umbilikal arter pO₂ arasında bir ilişki bulamadık. Bu sonuçlar Teramo, Widness ve Maier tarafından yapılan 3 ayrı çalışmada bulunan sonuçlarla uyumludur ve bu durum doku oksijenasyonunun sadece arterial pO₂'ye değil, aynı zamanda asidozla etkilenen O₂ disosiyasyon özelliğine de bağlı olmasıyla açıklanmıştır (12-15).

Nörolojik gelişme ile doğumda asidoz Apgar skorları ve mekonyumlu amniotik sıvı ile zayıf ilişki varken, Ruth ve arkadaşları normal gebelikten sonra yüksek umbilikal ven Ep seviyesinin artmış serebral palsy veya ölüm riski göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda özel bakım gerektiren infantlarda, özel bakım gerektirmeyenlerle kıyaslandığında daha yüksek Ep konsantrasyonu bulduk.

Kontrol ve preeklampitik gebelerde umbilikal plazma ve amniotik sıvı Ep arasında yakın korelasyon, amniotik sıvı Ep'nin fetal orijinli olduğunu kuvvetle göstermektedir. Amniotik sıvıdaki fetal Ep'nin en olası yolu fetal idrar üzerindenidir. Çünkü yüksek umbilikal plazma Ep konsantrasyonu olan olgularda fetal idrarda yüksek Ep konsantrasyonu bulunmuştur (13).

Sonuç olarak, preeklampside artmış olarak bulunan UVPEp ve ASEp düzeylerinin, akut-kronik fetal hipoksiyi ayırt etmede ve kan gazları fibi fetal prognozu belirlemede kullanılabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Erslev AJ. Erythroid adaptation to altitude. *Blood Cells* 1981; 7:495-580.
2. Bondurant MC, Keury MJ. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver. *Mol Cell Biol* 1987; 6:2733-33.
3. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957; 179:633-55.
4. Erslev AJ, Mc Kenna PJ, Capelli JP, et al. Rate of red cell production in two nephrectomized patients. *Arch Intern Med* 1968; 122:230-5.
5. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252:5558-64.
6. Paul P, Röthmann SA, McMahon JT, Gordon AS. Erythropoietin secretion by isolated rat kupffer cells. *Exp Hematol* 1984; 12:825-30.
7. Ruth V, Fyhrquist F, Clemons G, Ravio KO. Cord plasma vasopressin, erythropoietin and hypoxanthine as indices of asphyxia at birth. *Pediatr Res* 1988; 24:490-4.
8. Zanjani ED, Gordon AS. Erythropoietin production and utilization in fetal goats and sheep. *Isr J Med Sci* 1971; 7:850-6.
9. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatric Research* 1986; 20:15-9.
10. Metcalf D. The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony stimulating factors. *Blood* 1986; 67:257-67.
11. Widness JA, Clemons GK, Garcina JF, Schwartz R. Increased immunoreactive erythropoietin in cord serum after labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:194-7.
12. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69:710-6.
13. Maier RF, Bobme K, Dudenhausen SW, Obladen M. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 1993; 81:575-80.
14. Eckardt KU, Hartmann W, Vetter U, et al. Serum immunoreactive erythropoietin of children. *Heart and Disease* 1990; 149:459-64.
15. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Schwartz R. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33:378-83.
16. Ruth V, Autti-Römö I, Granstrom ML. Prediction of perinatal brain damage by cord plasma vasopressin, erythropoietin and hypoxanthine values. *J Pediatr* 1988; 113:880-5.