

Gebeliğin Trombosit Fonksiyonları Üzerine Etkileri

EFFECTS OF PREGNANCY ON PLAJELET FUNCTIONS

Gülseli YILDIRIM*, Aylin YAMAN*, Feride SÖYLEMEZ*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi "Fizyoloji ABD, "Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKAftA

ÖZET

Amaç: Normal gebeliklerde, gebelik süresince trombositlerin sayı ve fonksiyonel değişikliklerini incelemek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD.

Materyal ve Metod: 18-36 yaşlar arasındaki 25 gebede, I., II ve III. trimesterde; ve 25-32 yaşlar arasındaki 9 gebe olmayan kadında hemoglobin (Hb) değerleri, lökosit ve trombosit sayıları ile trombositlerin agregasyon ve ATP sekresyonu fonksiyonları incelendi. İstatistiksel değerlendirme, Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Bulgular: Hb değerleri ve lökosit sayılarında kontrole göre ve trimesterler arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), trombosit sayısı III. trimesterde I. ve II. trimesterlere göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kollajen ile indüklenen trombositlerle gebelik ilerledikçe maksimum agregasyon şiddeti (MAŞ) ve maksimum agregasyon hızı (MAH) azalırken, ATP sekresyonunda bir artış gözlenmiş fakat bu değişiklikler anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Trombositler ADP ile indüklendiklerinde ise, MAŞ açısından anlamlı olmayan bir düşüş gözlenmekle beraber ($p>0.05$), MAP'da II. ve III. trimesterdeki, kontrole göre azalma, anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0.05$). Aynı şekilde, III. trimesterdeki ATP sekresyonu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: III. trimesterde trombosit ömrünün azaldığını kanıtlar şekilde trombosit sayı azlığı ve kompanzatuvar volüm artışı söz konusudur. Gebeliğin ilerlemesi ile trombosit agregasyonu azalması, daha yüksek agonist konsantrasyonları gerekliliğini süreçler halinde olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Trombosit agregasyonu, Trombosit sekresyonu

T Klin Jinekoloj Obst 1995, 5:269-273

Geliş Tarihi: 4.4.1995

Yazışma Adresi- Dr.Gülseli YILDIRIM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ABD,
Sıhhiye 06100, ANKARA

T Klin J Gynecol Obst 1995, 5

SUMMARY

Objective: To examine the counts and functional changes in platelets, throughout normal pregnancies.

Institution: University of Ankara, School of Medicine, Department of Physiology.

Material and Methods: Hemoglobin (Hb) values, white blood cell-platelet counts, platelet aggregation and ATP release were examined for 25 pregnant women of ages between 18-36 and for 9 nonpregnant women of ages between 25-32. Statistical analysis was performed by Mann-Whitney U test.

Findings: There were no significant changes in Hb values and white blood cell counts between the three trimesters ($p>0.05$) whereas platelet counts in third trimester, were significantly lower than those in the first and the second trimesters ($p<0.05$). With the progress of pregnancy, intensity of maximum aggregation (IMA) and rate of maximum aggregation (RMA) of platelets induced by collagen, decreased. On the other hand, an increase in ATP released by the platelets, was observed. However these changes were statistically insignificant ($p>0.05$). In platelets induced by ADP, there was no significant decrease in the IMA ($p>0.05$) whereas in the second and the third trimesters, the decrease in the RMA was significant when compared with that of control group ($p<0.05$). There was again a significant increase in the ATP release of third trimester platelets compared to that of control group ($p<0.05$).

Results: In the third trimester, there is a decrease in platelet count and a compensatory increase in platelet volumes, thus indicating a decrease in the life-span of platelets. With the progress of pregnancy, while the decrease in platelet aggregation has reflected the probable effect of agonist concentrations, the increase in ATP release has however, demonstrated that aggregation and release reactions might be independent processes.

Key Words: Pregnancy, Platelet aggregation, Platelet release

T Klin J Gynecol Obst 1995, 5:269-273

Gebelik süresince anne organizmasında fetal grefin yerleşmesi ve fetal-maternal etkileşim nedeniyle, hormonal değişiklikler yanında kardiyovasküler sistemi de içine alan çok çeşitli değişimler olduğu bilinmektedir. Örneğin, hematolojik hemoglobin konsantrasyonunda

269

Tablo 1, Kontrol grubu ve gebelerde, periferik kanda hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri.

Table 1. Peripherie blood values of hemoglobin, white blood cells & platelets, in the control group and the pregnant women.

	Kollajen (2 ug/mL)			ADP (10 uM)		
	MAŞ(ohm)	MAH (ohm/dk)	ATP Sekresyonu (nmole)	MAŞ (ohm)	MAH (ohm/dk)	ATP Sekresyonu (nmole)
KONTROLGRUBU	30.6 ± 2.2	13.7 ± 1.5	0.6±0.1	20±1.6	10.3±0.9	0.5±0.2
I.TRİMESTR	32.1 ± 1.3	10.1*1.2	0.8±0.2	21±4.4	8.8±. 14	0.5±0.2
II.TRİMESTR	32.7±3.4	10±1.0	0.7±0.1	20-4.4	7.3±1.4	0.8±0.3
•II.TRİMESTR	23.1 ± 4.1	8.7±2.0	1.1 ± 0.2	18.2±3.2	5.5*1.5	1.9±0.4

MAS: Maksimum agregasyon şiddeti, MAH: Maksimum agregasyon hızı, Değerler ortalama+SE olarak verilmiştir.

azalma ve lökosit sayısında artma herkesçe kabul edilmiştir (1). Ancak trombositlerin gerek sayıca değişimi, gerek fonksiyonel farklılıklar konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Normal bir gebelik sırasında trombosit sayısının azaldığını saptayan araştırmacılar yanında (2,3) hiçbir sayısal değişim olmadığını bildirenler de mevcuttur (4). Yine ender de olsa trombosit sayısının arttığını öne süren araştırmacılar da olmuştur (5).

Gebelik süresince çeşitli hematolojik parametrelerde oluşan değişikliklerin tromboembolik olay riskini artırdığına dair yayınlar bulunmaktadır (6). Diğer yandan son yıllarda gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi patogenezinde aktif trombositlerin rolü olabileceği görüşü önem kazanmaktadır (7,8). Ancak bu konuda literatürdeki veriler oldukça çelişkilidir.

Bu nedenle çalışmada, normal gebeliklerde, gebelik süresince, I, II. ve III. trimesterlerde trombositlerin sayı ve fonksiyonel davranışlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

METARYEL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında takip edilen 18-36 yaşlar arasındaki 25 gebede I, II. ve III. trimesterlerde ve 25-32 yaşlar arasındaki 9 gebe olmayan sağlıklı kadında hemoglobin değerleri, lökosit-trombosit sayıları ve trombositlerin agregasyon ve ATP sekresyonu fonksiyonları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan bireylerin hepsinde arteriyel kan basıncı normal sınırlarda idi ve bireylerin en az 15 gün trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen herhangi bir ajanla karşılaşmamış olmalarına özen gösterildi.

Yaklaşık 8 saatlik açlık periodunu takiben sabah 9-11 saatlerinde antecubital venden alınan kan örneklerinde Medonic Celi Analyzer No. 610 ile hemoglobin tayini, lökosit ve trombosit sayımları yapıldı. Chrono-Log Model 560 Agregometre kullanılarak, elektriksel impedans yöntemi ile trombosit agregasyonu; bioluminesan tekniği ile ise trombosit ATP sekresyonu saptandı.

Agonist olarak kullanılan 2 ug/dL final konsantrasyonda kollajen (Chrono-Par Collagen Reagent 385) ile indüklenen trombositlerin maksimum agregasyon şiddetleri (MAŞ;ohm) ve maksimum agregasyon hızları (MAH;ohm/dk) incelendi. Trombositlerin ATP sekresyonları ise kan örneklerine luciferine-luciferase(Chrono-Lume Reagent 395) eklendiğinde standart ATP solüsyonuna cevap eğrileri ile karşılaştırılarak değerlendirildi (Şekil 1).

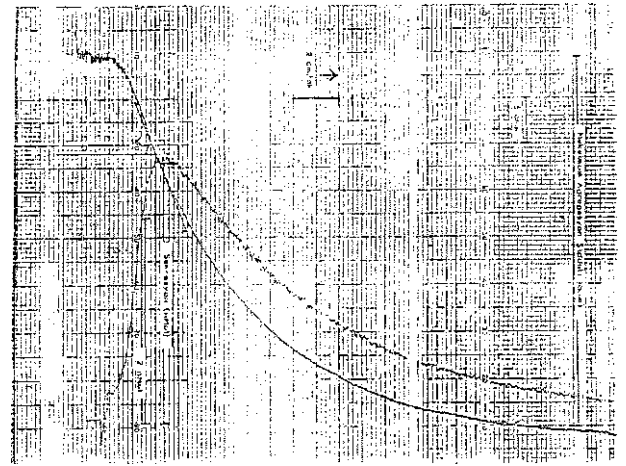
SONUÇLAR

İstatistiksel olarak Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Ölçümler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi.

BULGULAR

Kontrol grubunu oluşturan 25-32 yaşlarındaki (Ort.28) 9 kadında, menstrüel siklusun ikinci yarısında hemogloblin değeri ortalama 12g/dL; lökosit sayısı



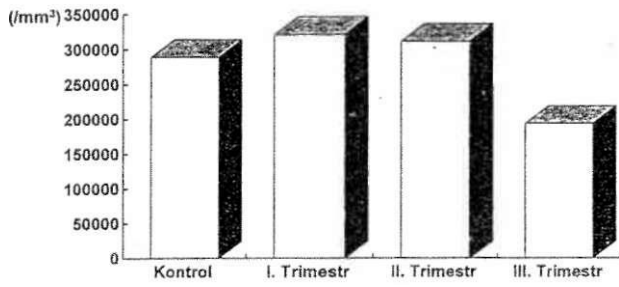
Şekil 1. Chrono-Log Model 560 Agregometre ile çizdirilmiş trombosit agregasyon ve ATP sekresyonu eğrileri.

Figure 1. Curves of platelet aggregation & ATP release, drawn by Chrono-Log Model 560 Aggragometer.

Tablo 2, Kontrol grubu ve gebelerde, kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerde agregasyon ve ATP sekresyonu yanıtları.

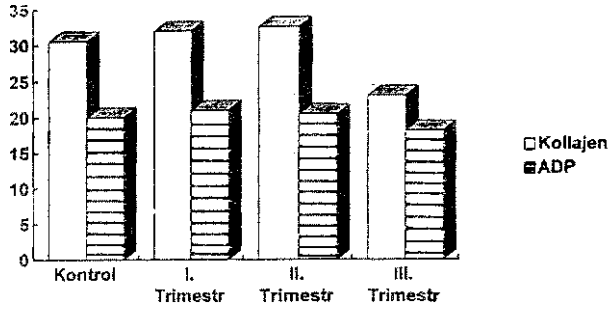
Table 2. Aggregation and ATP release responses of platelets induced by collagen & ADP, in the control group and the pregnant women.

	Hemoglobin değeri (g/dL) (Ortalama±SE)	Lökosit sayısı (/mm ³) (Ortalama±SE)	Trombosit sayısı (/mm ³) (Ortalama±SE)
KONTROLGRUBU	12.0±0.3	3600±99	289666±24156
I.TRİMESTR	13.0±0.8	5533±66	321333±18523
II.TRİMESTR	12.3±0.3	5650±176	311000±17490
III.TRİMESTR	11.6±0.2	5807±108	194000±7243



Şekil 2. Kontrol grubu ve gebelerde periferik trombosit sayıları (fjmmr)

Figure 2. Peripherie platelet counts in the control group and the pregnant women (fjmmr)



Şekil 3. Kontrol grubu ve gebelerde kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerin maksimum agregasyon şiddetleri ()

Figure 3. Intensities of maximum aggregation of platelets induced by collagen & ADP, in the control group and the pregnant women ()

36007mm³; trombosit sayısı 289.666/mm³ olarak bulundu.

I. trimestrdeki 3 gebede hemoglobin değerleri, lökosit sayıları ve trombosit sayıları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). (Tablo 1)

II. trimestrdeki 8 gebenin hemoglobin değerleri, lökosit sayıları ve trombosit sayılarında kontrole göre anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05). (Tablo 1)

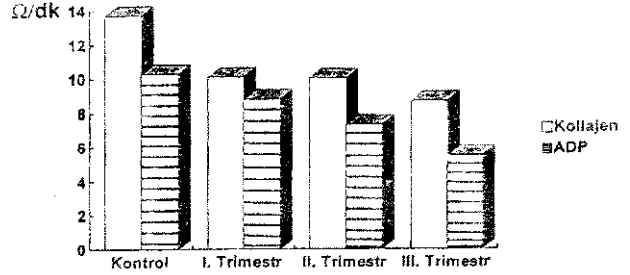
T Klin J Gynecol Obst 1995,5

III. trimestrdeki 14 gebede hemoglobin değerleri, lökosit sayıları ve trombosit sayıları incelendiğinde, trombosit sayılarının kontrole göre anlamlı şekilde (p<0.05) azalmış olduğu bulunurken, hemoglobin ve lökosit değerlerindeki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). (Tablo 1).

Gruplar arası karşılaştırmada ise trombosit sayısı III. trimestrde I. ve II. trimestrlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.05). (Şekil 2).

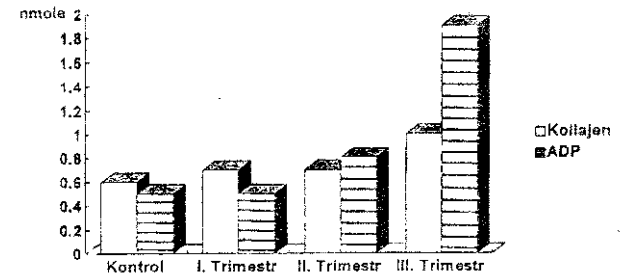
Kontrol grubunda kollajen ile indüklenen trombositlerin maksimum agregasyon şiddeti 30.6±2.2 ohm, maksimum agregasyon hızı 13.7±1.5 ohm/ök, trombositlerin ATP sekresyonu 0.6±0.1 nmol olarak bulundu. Kontrol grubunda trombositlerin ADP ile indüklenen MAŞ'i 20.0±1.6 ohm; MAH'ı 10.3±0.9 ohm/dk ve ATP sekresyonu ise 0.5±0.2 nmol olarak saptandı (Tablo 2).

Gebeliğin her üç trimestri için, agonist olarak kollajen kullanarak MAŞ, MAH ve ATP sekresyonu değerlendirildiğinde, kollajen ile indüklenen trombositlerde gebelik ilerledikçe MAŞ ve MAH azalırken, ATP sekresyonunda da bir artış olduğu gözlenmiştir. Ancak gerek agregasyondaki azalma, gerekse sekresyondaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 2) (Şekil 3-4-5).



Şekil 4. Kontrol grubu ve gebelerde kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerin maksimum agregasyon hızları (/dk).

Figure 4. Rates of maximum aggregation of platelets induced by collagen & ADP, in the control group and the pregnant women (/minute)



Şekil 5. Kontrol grubu ve kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerin ATP sekresyonları (nmole)

Figure 5. ATP releases of platelets induced by collagen & ADP, in the control group and the pregnant women (nmole)

Trombositler ADP ile indüklendiklerinde, MAŞ'le-rinde kontrole göre gebelerde gebelik süresince bağımlı olarak azalma olmuşsa da, bu düşüş anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2) (Şekil 3), MAM açısından değerlendirildiğinde ise I. trimesterde kontrole göre düşüş olmuşsa da anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), II. ve III. trimesterlerde, gebelik süresi ile orantılı bir düşüş gözlenmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 2) (Şekil 4).

ADP ile uyarılan trombositlerde ATP sekresyonu incelendiğinde ise; kontrole göre her üç trimesterde de artış saptanmış, ancak I. ve II. trimesterdeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın, III. trimesterdeki belirgin sekresyon artışı kontrole göre anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2) (Şekil 5).

TARTIŞMA

Çalışmamızda gebelik süresince beklendiği şekilde hemoglobin değerinin giderek düştüğü, lökosit sayısının ise arttığı, ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak önemli olmadığı gözlenmiştir. Trombosit sayısında özellikle III. trimesterde ortaya çıkan düşme, trombosit ömrünün azalmış olması ile açıklanabilir. Sağlıklı gebelerde çıkan düşme, trombosit ömrünün azalmış olması ile açıklanabilir. Sağlıklı gebelerde sıklıkla rastlanılan bu hafif trombositopeniyi (3) kompanse etmek üzere gebeliğin sonuna doğru trombositlerde volüm artışı olduğu bilinmektedir (1).

Trombosit fonksiyonları incelendiğinde ise gerek kollajen, gerekse ADP ile indüklenen trombositlerde MAŞ ve MAH, özellikle III. trimesterde azalırken, trombositlerin ATP sekresyonunun her iki agonistle de arttığı bulunmuştur. ÂDP'ye oranla daha kuvvetli bir agonist olan kollajene cevap olarak ortaya çıkan fonksiyonel değişiklikler her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sonuç olarak her iki agonist ile de trombosit agregasyonunun azaldığı saptanmıştır. Literatürde trombosit agregasyonunun azaldığı saptanmıştır. Literatürde trombosit agregasyonunun gebelik ile değişmediğini bildiren çalışmalar (9) yanında birçok araştırmacı da trombositlerin daha düşük agonist konsantrasyonlarında aktive olabildiğini ve agregasyona eğilimin arttığını bildirmektedir (8,10,11). Sunulan çalışmada olgu sayısı her ne kadar sınırlı ise de. bulgularımız, çoğunluğun görüşünü destekler niteliktedir.

Gebelik süresince anne plazmasında özellikle III. trimesterde "Platelet Aktive edici Faktör" (PAF) düzeyinde artış olduğu bilinmektedir. Bu artış, gerek placentada, gerekse fetal dokulardan sentezlenen PAF'a bağlanmaktadır. Son yıllarda gebelik boyunca yavaş yavaş artan plazma PAF konsantrasyonunun, trombositlerde bir dovvn-regülasyona yol açarak duyarsızlığa neden olabildiği ileri sürülmektedir (12). Kupffer hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada bu dovvn-regülasyondan cAMP sorumlu tutulmakta ve proteinkinaz

C'nin stlmülasyonu ile PAF'ın reseptörlere bağlanmasının güçleştiği ileri sürülmektedir (13). Aynı şekilde ADP ile de desensitizasyon gösterilmiştir (7). Bu durumda agregasyonu stimüle etmek için daha yüksek agonist konsantrasyonları gerekiyor olabilir.

Gebelerde III. trimesterde kollajen ve özellikle ADP ile uyarılan trombositlerden ATP sekresyonunun artması ise klasik bilgilerimize uymayan bir bulgudur. Aktive olan trombositlerde, agregasyonu takiben sekresyon olmasını beklerken, çalışmamızda trombositlerde agregasyon eğilimi azaldığı halde sekresyonda artış saptanmıştır. Anabilim dalımızda daha önce yapılan bir başka çalışmada (14) ve az sayıda araştırmacının son yıllarda öne sürdüğü gibi, trombosit fonksiyonlarının agregasyon ve sekresyon evrelerinin aktivasyonlarının farklı reseptörler aracılığı ile olabileceği ve agregasyondan bağımsız sekresyon sürecinin bulunabileceği (15) görüşü kabul edilebilir.

Gebelik süresince plazma lipid kompozisyonu değişmekte ve gebelik ayına paralel olarak serum total kolesterol ve HDL düzeyleri artmakta; III. trimesterde maternal hipertrigliseridemi gelişmektedir (16). Plazma lipoproteinleri, özellikle LDL'ler, oksidasyona çok duyarlıdır. Normal gebeliklerde, bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyinin yüksek olduğuna ve buna karşın antloksidan mekanizmaların aktive olduğuna dair (serumda serüloplazmin ve Vitamin E düzeylerinde artış) yayınlar bulunsa da (8), glutatyon peroksidaz aktivitesinde düşüş olduğunu savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (17). Gebelik ilerledikçe beta-lipoproteinlerin oksidasyonunda artış olmaktadır (8). Placentada lipid peroksidasyon ürünlerinin esas kaynağı olarak kabul edilmektedir.

Artan lipid peroksidasyonu diğer etkilerinin yanında trombositlerde sitozolik Ca^{2+} artışına yol açarak trombosit aktivitesini artırırken, gebelikte prostasiklin ve EDRF sentezlerini de azaltmaktadır(S). Prostasiklin/tromboksan *kz* dengesi, TxA2 lehine bozulur ve trombositlerin sekresyon fonksiyonlarında artış olabilir. Çalışmamızdaki sekresyon artışı da bu yolla açıklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Sill PR, Lined T, Walker W. Platelet values during normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92:480-3.
2. Kilby MD, Pipkin FB, Symonds EM. Changes in platelet intracellular free calcium in normal pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1993; 100:375-9.
3. Pillai M. Platelets and pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:201-4.
4. Pekonen F, Rasi V, Anmala M, Viinikka L, Ylikorkala O. Platelet function and coagulation in normal and preeclamptic pregnancy. Thromb Res 1986; 43:553-60.

5. Mor A, Yang W, Schwarz A, Jones WC. Platelet counts in pregnancy and labour. *Obstet Gynecol* 1960;16:338-42.
6. Morrison R, Crawford J, MacPherson M, Heptinstall S. Platelet behaviour in normal pregnancy, pregnancy complicated by essential hypertension and pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemostas* 1985;54(3):607-11.
7. Ahmed Y, Sullivan MHF, Elder MG. Detection of platelet desensitization in pregnancy-induced hypertension is dependent on the agonist used. *Thromb Haemostas* 1991;65(5):474-77.
8. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy. New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-34.
9. Loudon MA, Pipken FB, Heptinstall S, Fox SC, Mitchell JRA, Symonds EM. A longitudinal study of platelet behaviour and thromboxane production in whole blood in normal pregnancy and the puerperium. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1108-14.
10. Eyster KM. Protein kinase C activity in the rat ovary. Increasing enzyme activity and presence of an endogenous inhibitor during pregnancy. *Comp Biochem Physiol* 1993; 105A(2):245-9.
11. Fitzgerald DJ, Mayo G, Cateita F, Entmann SS, Fitzgerald GA. Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy in mainly derived from platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1987;167:325-30.
12. Kornecki E, Ehrlich YH. Diminished responsiveness of human platelets to platelet-activating factor during pregnancy. *Am J Physiol* 259(Heart Circ. Physiol 1990;28):766-71.
13. Burgers JA, Akkerman JWN. Effects of platelet agonists on the binding of platelet-activating factor to human platelets. *J Lipid Mediators* 1992;5:289-300.
14. Ersöz G, Ocakçioğlu B, Baştuğ M, Fıçıcılar H, Yıldırım G, Yavuzer S. Hyperbaric oxygenation and platelet functions. *EUDS*1994;420-22.
15. Rao AK, Kowalska MA. ADP-induced platelet shape change and mobilization of cytoplasmic ionized calcium are mediated by distinct binding sites on platelets. 5'-p-Fluorosulfonyl-benzoyladenine is a weak platelet agonist. *Blood* 1987;80(5):751-6.
16. Loğoğlu G, Zarei S, Özgünen FT, Özgünen T. Normal gebelikteki serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Çapa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1992;17:256-61.
17. Behne D, Wolters W. Selenium content and glutathione peroxidase activity in the plasma and erythrocytes of non - pregnant and pregnant women. *J Clin Chem Clin Biochem* 1979;17:133-5.