

Normal Gebeler İle Preeklampitik Olgularda Maternal Serum İnhibin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Safiye GENÇ (*), Handan GÜRPINAR (*), Arzu KOÇ (*), Emel KAR (*), Gamze YETİM (**), Kumral KEPKEP (***)

ÖZET

Bu çalışmada, maternal serum inhibin A α subunit düzeyinin preeklampsinin prediksyonunda bir belirteç olup olamayacağını araştırdık.

Normal gebelerle karşılaştığımızda, preeklampitik gebelerde serum inhibin A α subunit düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0.001$). Preeklampitik gebelerde doğum ağırlığı anlamlı derecede düşüktü. Fakat, doğum ağırlığı ile inhibin α düzeyleri arasında bir korelasyon bulamadık. Aynı şekilde cinsiyet ile inhibin A α subuniti arasında da bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç olarak, preeklampitik gebelerdeki inhibin A α subunitinin artışının, sinsitiyal proliferasyondaki düzenleyici mekanizmaları ve plasental fonksiyonu gösteren bir indeks olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: İnhibin A α subunit, preeklampsi

SUMMARY

The Evaluation of Maternal Serum Inhibin Measurement in Normal Pregnant Women and Preeclamptic Patients

In this study we have searched that serum inhibin A α subunit level is a marker in the prediction of preeclampsia or not. Serum inhibin A α level was expressive high in preeclamptic pregnant when we compared with normal pregnant women's ($p<0.001$). Birth weight was expressive low in preeclamptic pregnant women. But we could not find any correlation between birth weight and inhibin A α levels. There was no any correlation between sex and inhibin A α subunit either.

In conclusion, we may say that the increasing of inhibin A α subunit in preeclamptic pregnant women is an index, which shows the regulation mechanisms in sinsitiyal proliferation and placental function.

Key words: Inhibin A α subunit, preeclampsia

Obstetrimin en önemli amacı sağlıklı bir anneye sağlıklı bir bebek sahibi olabilme şansını verebilmektir. Tüm gebeliklerin % 5-7'sinde görülen preeklampsi, maternal ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır (1,2). Perinatal mortalite, hastalığın şiddetine göre değişmekle birlikte oldukça yüksektir. Bu yüzden, preeklampsi öngörüsü oldukça önemlidir. Preeklampsi öngörü faktörü olarak şimdiye kadar pek çok test kullanılmıştır: Anjiyotensin infüzyon testi (3), roll over test, maternal serum ürik asit düzeyi, maternal alfa fetoprotein, hCG (4), fibronektin, albumin, üriner kalsiyum atılımı (5), trombosit kalsiyum metabolizması, endotelin, antitrombin III. Bu testlerin çoğu, preeklampsi varlığını belirlemede etkili olabilmekle beraber, erken tanı ve riskin belirlenmesindeki değeri oldukça tartışmalıdır.

İnhibin, α ve β subunitlerinden oluşan glikoprotein

yapısında bir hormondur. İnhibinin A ve B olmak üzere iki formu vardır. Bunların α subuniteleri aynı, β subuniteleri birbiriyle ilişkili olmakla beraber farklıdır. Gebelikte esas üretim yeri plasentadır. Gebelik boyunca progresif olarak artar. İlki 8-10. gebelik haftalarında, ikincisi ise 37-38. haftalarda olmak üzere iki kez pik yapar. Çoğul gebeliklerde, Down sendromlu gebeliklerde ve fetomaternal hemoraji olan gebeliklerde anlamlı olarak artar (6).

Bu çalışmada maternal serum inhibin A düzeyinin, preeklampsi öngörüsünde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını; normotansif gebelerle hipertansif gebelerin serumlarında inhibin A α subunitesinin düzeyini karşılaştırdık. Maternal serum inhibin A α subunit düzeyinin gebelik haftası, fetal cinsiyet, arterial tansiyon yüksekliği ile korelasyonunu araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Haziran-Eylül 1998 yılları arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 36'sı preeklampitik, 30'u kontrol olmak üzere, toplam 66 gebe üzerinde yapıldı. Kontrol grubu, gebe polikliniğine başvuran, herhangi bir yakınması olmayan, arteriel tansiyonları normal, sistemik hastalık bulgusu olmayan, çocukluğunda menenjit geçirmiş 1, daha önce akciğer tüberkulozu tedavisi almış 1 ve hipertroidi tedavisi görmüş 1 gebeden oluşan toplam 3 gebe haricinde özgeçmişlerinde özellik bulunmayan, 30 gebeden oluşturuldu. 13 olgu primipar, 17 olgu multipardı.

Preeklampsisi grubu, perinatoloji kliniğinde yatarak tedavi gören, 30-40. gebelik haftalarında olan, 6 saat arayla yapılan üç ölçümde tansiyon arteriel 140/90 mmHg'nin üzerinde veya gebelik öncesine göre sistolik basınçta 30 mmHg, diastolik basınçta 15 mmHg artışı olan rastgele alınan idrar örneğinde (+) veya daha fazla, 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg'ın üzerinde proteinüri olan, ödemleri de bulunan 36 hastadan oluştu. Kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, nefrit, kronik böbrek yetersizliği gibi ilave hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol ve çalışma grubunu oluşturan gebelikler tekil olup çoğul gebelikler çalışmadan dışlandı. Preeklampitik hastalar, hafif ve ağır preeklampsisi olarak iki gruba ayrıldı. Tansiyon arterieli 160/100 mmHg'nin üzerinde, idrarda (+++) veya (++++) proteinüri, baş ağrısı ve skotom gibi serebral ya da görsel semptomu, oligüri (24 saatlik idrar miktarının 400 ml'nin altında olması), epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı ve trombositopeni gibi semptomların en az ikisinin görüldüğü hastalar, ağır preeklampitik olarak değerlendirildi. Buna göre; 36 preeklampitik hastanın 14'ü ağır, 22'si hafif preeklampitiktir.

Her iki hasta grubuna da açlık kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT ölçümleri, tam idrar tahlili ve hemogram yapıldı. İnhibin ölçümü için antekübital venden 4 ml kan alındı. 4 mg EDTA içeren polipropilen tüplere 0°C'de konuldu. 20 dakika içinde (bu süre içinde kan 0° bekletildi) 1600 devirde 15 dakika 0°C'de santrifüj edildi. Elde edilen plazma polipropilen tüplere konularak, eksi 70°C'de derin dondurucuya konuldu. Çalışılmaya kadar burada bekletildi. Alman örnekler "peptide enzyme immunoassay" yöntemi ile değerlendirildi. Kullanılan kit plaka inkubasyonları için optimize edilmiş, karıştırıcılara ihtiyaç görülmedi. Kullanmadan önce, ayırıcılar, örnekler ve plaka oda sıcaklığına getirildi.

Çalışmadaki tüm gebelerin doğum şekli, doğan bebeklerin cinsiyetleri, doğum ağırlığı öğrenildi. İstatistiksel hesaplamaların tümü SPSS (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki ortalamaları karşılaştırmak için SPSS'te "Independent-Samples T Test" kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubuna kontrol grubu olarak alınan 30 gebenin yaşları 22-35 arasında olup ortalama 25.733±899 idi. Kontrol grubunun inhibin değerleri 16 ile 930 arasında, ortalaması da 392.833±242.918 olarak bulundu.

Kontrol grubunun kan örneği alın-dığındaki gebelik haftalarının ortalaması 34.367±2.251 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda doğan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3273.333±511.713 bulundu.

Çalışmamızda hafif preeklampitik olarak değerlendirdiğimiz 22 gebenin yaşları 22 ile 38 arasında olup ortalaması 29.545±5.845 idi. İnhibin değerlerinin ortalaması 728.273±366.454 idi. Kan alındığındaki gebelik haftalarının ortalaması 34.273±2.313 idi. Hafif preeklampitik gebelerden doğan bebeklerin doğum ağırlıklarının ortalaması 2624.091±693.580 idi. Ağır preeklampitik olarak değerlendirdiğimiz gebelerin yaşları 22 ile 42 arasında olup, ortalaması 27.5±5.065 idi. Ağır preeklampitiklerin kan alındığındaki gebelik haftalarının ortalaması 33.357±2.998. Bu hastaların inhibin değerlerinin ortalaması 949.142±610.206 olarak bulundu.

Kontrol grubu ile hasta grubunun inhibin değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun inhibin α subünitinin değer ortalaması yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1). Kontrol grubu ile hafif preeklampitik olguların inhibin α subünit değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında, hafif preeklampitik olguların inhibin α subünit ortalamaları istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 2). Kontrol grubu ile ağır preeklampsisi olgularının inhibin değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında da ağır preeklampitiklerin inhibin α subünit ortalamaları anlamlı olarak yüksektir ($p<0.005$) (Tablo 3). Hafif ve ağır preeklampsisi olguların inhibin α subünit karşılaştırılmasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

Cinsiyet ile inhibin arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman'ın bağlantı katsayısı kullanıldı ve cinsiyet ile inhibin α subüniti arasında korelasyon olmadığı saptandı. Aynı şekilde, doğum ağırlığı ile inhibin α subünit değerleri arasında ilişkiyi belirlemek için Spearman'ın bağlantı katsayısı düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Ovulasyondan sonra inhibin ilk pikine 12. günde ulaşır. Ovulasyondan sonraki 21. günden itibaren belirgin olarak artar ve 43. günde maksimuma ulaşarak ikinci pikine ulaşır. (~8. gebelik haftasında) (7). Daha sonra inhibin düzeyi azalır (14 ile 20 gebelik haftasında). 20. gebelik haftasından itibaren inhibin düzeyi progresif olarak artar. 36 ile 37. gebelik haftalarında pik düzeyine

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubunda ortalama inhibin değerlerinin karşılaştırılması.

Değişken	Olgu Sayısı	Ort.±SD	SEM
İnhibin			
Kontrol	30	392.8333±242.918	44.351
Hasta	36	814.1667±480.416	80.069

SD: Standart sapma, SEM: Standart hata

Tablo 2. Kontrol ve hafif preeklampsi olgularının inhibin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.

Değişken	Olgu Sayısı	Ort.±SD	SEM
İnhibin			
Kontrol	30	392.8333±242.918	44.351
Hasta	22	728.2727±366.454	78.128

SD: Standart sapma, SEM: Standart hata

Tablo 3. Kontrol ve ağır preeklampsi olgularının inhibin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.

Değişken	Olgu Sayısı	Ort.±SD	SEM
İnhibin			
Kontrol	30	392.8333±242.918	44.351
Hasta	14	949.1429±610.206	163.084

SD: Standart sapma, SEM: Standart hata

ulaşır (8). Yapılan bir çalışmada, 4. gebelik haftası ile 38. gebelik haftası arasında, 2-4 haftalık intervallerle yapılan ölçümlerle 4., 12., 20., 28., ve 38. haftalarında inhibin düzeyi saptanmış ve artış oranları sırasıyla % 31, 80, 143, 287 ve (2-4) haftalık artış oranı % 14.51 olarak bulunmuştur (9).

İnhibin, overin geç follüküler fazında granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir (10,11), Luteal fazda, follükülün korpus luteuma dönüşmesi ile, korpus luteumun granüloza hücreleri tarafından sekrete edilmektedir (12). İnsan follüküler sıvısında bulunan inhibin değeri, 38. gebelik haftasında ölçülen inhibin değerinin 3.5 kat fazla olduğunu bulunmuştur (9). Maternal serumda inhibin düzeyinin, çoğul gebelerde (13), tekil abnormal gebelerde (*preeklampsi*, *fetal-maternal bariyeri bozulduğu-amniosentez*, *feto-maternal hemoraji-komplike Down sendromunda*) ikinci trimesterde anlamlı olarak arttığı bulunmuştur ($p<0.02$) (6).

İkinci trimesterde, Down sendromlu gebeliklerde maternal inhibin seviyesinin arttığı saptanmıştır (14,15). Birinci trimesterde ise, ikinci trimestrin zıddı olarak Down

sendromlu gebeliklerde maternal serum inhibin düzeyi anlamlı olarak artmamıştır (16). İlâveten, erken gebelikte komplet mol hidatiform tanısı olan gebelerde, maternal inhibin düzeyi yüksek bulunmuştur (17). Doğum anında maternal serum inhibin düzeyinin umbilikal kan serum inhibin düzeyinden yüksek olmasından ve umbilikal arter ile umbilikal arter-venöz inhibin düzeyleri arasında fark olmamasından dolayı inhibinin fetal kaynaklı olmayacağını savunulmuştur (8).

Biz çalışmamızda, preeklampitik gebe kadınların serumlarında, inhibin A α subünit düzeylerinin, normatansif gebe kadınlarınkinden belirgin derecede yüksek bulduk ($p<0.001$). Bulduğumuz sonuç, Fraser ve ark.'nın yaptığı, preeklampitik gebelerde inhibin A ve α subünit düzeylerinin ölçüldüğü çalışmayla aynı paralellikteydi (18). Çalışmanın sonucunda preeklampitik gebelerin serumlarında inhibin A ve α subunit düzeyleri belirgin derecede yüksek bulmuşlar ($p<0.001$), fakat preeklampsi şiddeti ile inhibin A ve α subunit seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon izlememiştir (18).

Bizim çalışmamızda, normatansif gebelerin serum inhibin düzeyleri ile hafif preeklampitik gebelerin serum inhibin düzeyleri karşılaştırıldığında, hafif preeklampitik gebelerin serum inhibin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Normatansif gebeler ile ağır preeklampitik gebelerin serum inhibin düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Ağır preeklampitik gebeler ile hafif preeklampitik gebelerin serum inhibin düzeylerinin ortalaması karşılaştırıldığında ise fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bu sonuç, Fraser ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu idi (18).

Ahlam ve ark. yaptıkları çalışmada, anormal gebeliklerden doğan bebeklerin doğum ağırlığını karakteristik olarak az bulmuş, fakat gebelik haftası ile doğum ağırlığı arasında korelasyon bulmamışlardır (6). Bizim çalışmamızda hafif preeklampitik grubun doğum ağırlığı ortalaması 2624 g iken ağır preeklampitik grubun doğum ağırlığı ortalaması 2225 g, kontrol grubunun doğum ağırlığı ortalaması ise 3273 g bulunmuştur. Yani, çalışma grubunu oluşturan preeklampitik gebelerden doğan bebeklerin doğum ağırlığı istatistiksel olarak daha azdır ($p>0.05$). İnhibin düzeyi ile doğum ağırlığı ortalamaları arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç Ahlam ve ark. 'nın yaptıkları çalışmayla aynı paralelliktedir.

Ahlam ve ark.'nın yaptığı çalışmada, dişi fetusa gebe olan kadınların serum inhibin düzeyleri, erkek fetusa gebe olan kadınlarınkinden yüksek bulunmuştur (6). Bu durum beklenenin tam tersidir. Bunun nedeni, daha önce yapılmış bir çalışmada inhibin subünit mRNA'sının fetal testiste varlığı saptanırken, fetal ovaryumda saptanmamasıdır (19).

Danzer ve ark., maternal serum seviyelerinde fetal cinsiyet ile ilgili farklılıklar bulmuşlar, fakat inhibin düzeylerine bakarak cinsiyet ayrımı yapılamayacağını bildirmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile inhibin düzeyi arasında bir korelasyon bulunamadı.

Preeklampitik gebelerin serum inhibin α subünit düzeylerini normotansif gebelerinkine ile karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerde serum inhibin α subünit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Preeklampitik gebelerde serum inhibin α subunitinin artışı, sinsitiyal proliferasyondaki düzenleyici mekanizmanın ve plasental fonksiyonun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler ışığında, inhibin α subünit ölçümünün plasental fonksiyonu gösteren bir indeks olabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. **Montella KR, Kort RS:** Hypertension in pregnancy. Rhode Island Medicine 76:233-6, 1983.
2. **Smith MA:** Preeclampsia. Obstetrics 20(3):655-64, 1993.
3. **Yanagisawa M, Kurihara H, Kimure S:** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature: 332:411-5, 1988.
4. **Gonen R, Perez R:** The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complication. Obstet Gynecol 80:83, 1992.

5. **Sanches-Remos L, Jones DC:** Urinary calcium as a marker for preeclampsia. Obstet Gynecol 75:685, 1991.
6. **Alham K, Robert C, Kaufmann JW:** Inhibin in normal and abnormal pregnancy: Maternal serum concentration and partial characterization.
7. **Illingworth PJ, Groome NP, Duncan WC et al:** Measurement of circulating inhibin forms during the establishment of pregnancy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 81:4-9, 1996.
8. **Tabei T, Ochiai K, Terashima Y:** Serum levels of inhibin in maternal and umbilical blood during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 164:869-900, 1991.
9. **Vankrieken L, Brulet C, Thomas K:** Circulating bioactive inhibin levels during human pregnancy. J Clin Endocrinol Metabol 72:862-6, 1991.
10. **Erickson GF, Hsueh AJW:** Secretion of inhibin by rat granulosa cells in vitro. Endocrinology: 103:1960-3, 1978.
11. **de Jong FH, Sharpe RM:** Evidence for inhibin like activity in bovine follicular fluid. Nature 263:71-2, 1976.
12. **Mc Lachlan RI, Cohen NL, Vale W, et al:** The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin and progesterone secretion by the human corpus luteum. J Clin Endocrinol Metab 68:1078-85, 1989.
13. **Yohkaichiya T, Polson DW, Hughes EG, et al:** Serum immunoreactive inhibin levels in early pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 59:1981-9, 1993.
14. **Cuckle HS, Holding S, Jones R, et al:** Maternal serum dimeric inhibin A in second trimester Down's syndrome pregnancies. Prenat Diagn 15:385-6, 1995.
15. **Attiken DA, Wallace EM, Crossley JA, et al:** Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. N Eng J Med 334:1231-6, 1996.
16. **Venlith JMM, Mntigh A, Pratt JJ:** First trimester maternal serum immunoreactive inhibin in chromosomally normal and abnormal pregnancies. Obstet Gynecol 83:661-4, 1994.
17. **Yohkaichiya T, Fukuda T, Hoshiai H, Yajima A, et al:** Inhibin, a new circulating marker of hydatiform mole? Br Med J 298:1684-6, 1989.
18. **Fraser RF, Mc Asey ME, Coney PC:** Inhibin A and inhibin α subunit are elevated in preeclampsia pregnancy. Department of Obstetrics and Gynecology, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield JT.
19. **Petraglia F, Garuti GC, Calza L, et al:** Inhibin subunits in human placenta localization and messenger ribonucleic acid during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 165:750-8, 1991.
20. **Danzer H, Braunstein GD, Rasor J, et al:** Maternal serum hCG concentrations and fetal sex prediction. Fertil Steril 34:336-60, 1980.