

Preeklampside Maternal Alfa 2 Makroglobulin Düzeyleri

Nilgün TANDOĞAN (*), Bülent TANDOĞAN (*), Öznur GÖKÇEN (*), Mete BOSTANCI (*), Fahrettin KANADIKIRIK (**)

ÖZET

Preeklampsideki endotel hasarı ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda koagülasyon ve fibrinolizis mekanizmalarında aktivasyon gerçekleşmektedir. Pıhtı oluşumun ortadan kaldırılmaya çalışılması çeşitli proteaz inhibitörlerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle, preeklampsinin şiddetinin saptanması ve prognozunun belirlenmesi amacıyla proteaz inhibitörlerinden biri olan serum alfa 2 makroglobulin düzeylerini araştırdık.

25 preeklampşik ve 15 sağlıklı gebede alfa 2 makroglobulin seviyeleri ölçüldü. Ortalama alfa 2 makroglobulin seviyesi preeklampşik gebelerde $2.19 \text{ g/l} \pm 0.63$, kontrol grubunda $3.223 \text{ g/l} \pm 0.647$ olarak saptandı ($p < 0.05$).

Alfa 2 makroglobulinin preeklampside prognozu belirlemede diğer yöntemlerle beraber kullanılabilirliği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Endotel hasarı, proteaz inhibitörleri, alfa 2 makroglobulin

SUMMARY

Alfa 2 Macroglobulin Serum Levels in Preeclampsia

Coagulation and fibrinolysis mechanisms are activated by the endothelial damage and an increase in the trombocyte aggregation in preeclampsia. Clot formation and fibrinolysis cause a decrease in various protease inhibitors. We investigated the role of a protease inhibitor alfa 2 macroglobulin serum levels in the determination of the severity and prognosis of the preeclampsia.

The levels of alfa 2 macroglobulin in 25 preeclamptic and 15 healthy pregnant women were measured.

The average level of alfa 2 macroglobulin was $2.12 \text{ gr/l} \pm 0.63$ in preeclamptic women, $3.223 \text{ gr/l} \pm 0.647$ in the healthy control group.

It was concluded that the level of alfa 2 macroglobulin can be used with other methods for determination of prognosis in preeclampsia.

Key words: Endothelial damage, protease inhibitors, alfa 2 macroglobulin

Preeklampsi, etyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış, üzerinde hala çok fazla tartışma yapılan fetal ve maternal morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir gebelik komplikasyonudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonunda, daha önce kabul görmüş etyolojik faktörlerden büyük bir çoğunluğunun geçerliliği azalmışken immünolojik mekanizmalar üzerinde daha fazla durulmaya başlanmıştır (1). Oluşan endotel hasarı ve prostaglandinler, maternal kanda koagülasyon ve fibrinolizis ile ilgili sistemlerin aktive olmasına neden olmaktadır (2).

Preeklampside koagülasyon ve fibrinolizisle ortaya çı-

kan ve olayı hızlandıran faktörlerin birçok inhibitör ve aktivatörleri vardır. Aslında, kısaca olay aktivatör ve inhibitörler arasındaki mücadelenin aktivatörler lehine sonuçlanması ve inhibitörlerin yetersiz kalmasıdır. İnhibitör maddelerin büyük bir bölümünü proteaz inhibitörleri oluşturmaktadır (3). Şimdiye kadar koagülasyonda kullanılan proteazların önemli bir inhibitörü olan Antitrombin III ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Diğer proteaz inhibitörlerinden alfa 2 antiplazmin, alfa 1 proteinaz, C1 inaktivatör ve alfa 2 makroglobulinle ilgili çok az sayıda araştırma vardır. Oysa, alfa 2 makroglobulin gibi insan vücudundaki bütün proteazların inhibitörü olan bir proteinin preeklampside serum

düzeylerinin değişmesi kaçınılmaz bir sonuç olmalıdır. Bu nedenle, bu çalışmada maternal alfa 2 makroglobulin düzeylerini tespit ederek preeklampsinin tanısı ve prognozunun belirlenmesinde önemli olup olmadığını ortaya koymaya çalışıldı.

MATERYAL ve METOD

SSK Göztepe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 25'i preeklampitik, 15'i kontrol grubu olmak üzere 40 gebe çalışma kapsamına alındı. Gebelerin kan basıncı yatak istirahatini takiben 10 dakika ara ile iki defa ölçülerek ortalama değer esas alındı. Bütün gebelerin gebelik öncesi ve gebelikteki öyküleri alındıktan sonra rutin muayeneleri yapıldı. Olgular tansiyon, ödem ve proteinüri yönünden sınıflandırılarak değerlendirildiler. Olguların gebelik yaşı, son adet tarihi esas alınarak saptandı. Fetusun durumu ultrasonografik incelemeyle değerlendirildi.

Olgularda alfa 2 makroglobulin değerlerini saptamak için 5 cc venöz kan alındı 200 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak -20°de saklandı. Çalışma için gerekli serum örneklerinin toplanmasını takiben serumlar çözülerek radyal immüno-diffüzyon yöntemi ile (NOR Partigen alfa 2 makroglobulin Behringwerke AG, Marburg) maternal serum alfa 2 makroglobulin düzeyleri ölçüldü.

Çalışma ve kontrol grubundaki sonuçlar Fisher'in ki-kare testi ve t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Preeklampitik olguların yaş ortalaması: 28.44±5.13 SD, kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması: 27.67±5.8 SD idi ve gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark yoktu. Ortalama gebelik haftaları; preeklampitik olgularda 33.92±4.63 SD, kontrol grubundaki olgularda 30.93±4.95 SD idi.

Preeklampitik olguların alfa 2 makroglobulin değerlerinin ortalaması 2.191 g/l±0.693 SD, en düşük alfa 2 makroglobulin değeri 0.580 g/l, en yüksek değer 3.480 g/l olarak saptandı. Kontrol grubundaki olgularda ortalama alfa 2 makroglobulin değeri 3.223 g/l±0.647 SD. En düşük değer 2.230 g/l, en yüksek değer 4.250 g/l olarak bulundu. Preeklampitik olguların alfa 2 makroglobulin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede (p<0.05) daha düşük bulundu.

Kontrol grubundaki olguların ortalama değeri 3.180 g/l olarak bulunduğu için, eşik değer 3.00 g/l kabul edilerek çalışma grubundaki olgular tekrar değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Preeklampitik ve kontrol grubunun serum alfa 2 makroglobulin düzeylerine göre dağılımı (ki-kare 6.593 SD:1 p<0.05).

Alfa2 makroglobulin g/L	Preeklampitik Grup	Kontrol Grubu
3.00 ↑	5	9
3.00 ↓	20	6

Alfa 2 makroglobulin düzeylerinin değerlendirilmesi sonucu özgüllük % 60, duyarlılık % 80 olarak saptandı.

Preeklampitik grupta; 3 olgu intrauterin, 2 olgu perinatal dönemde prematürite+sepsis nedeniyle kaybedildi. Perinatal mortalite % 20 (5 olgu) olarak saptandı. 5 olgunun 4'ünde alfa 2 makroglobulin 2.5 g/l altında düşük değerlerde olduğu görüldü. İntrauterin kaybedilen 3 olgunun 2'sinde Doppler US'da umbilikal kan akımında ters akım saptandı nonstress test non-reaktifi.

TARTIŞMA

Obstetrisyen preeklampitik bir gebeyle karşılaştığında olayın şiddetini anlayabilmek, maternal morbidite ve mortaliteyi saptamak için çeşitli laboratuvar yöntemleri uygulayabilir (5-8). Ancak, bu yöntemlerin hiçbiri kesin sonuçlar vermemektedir ve yeni yöntemlerin geliştirilmesine gerek vardır. Klinik olarak hafif veya orta derecedeki preeklampitik gebede olay hızla şiddetlenebilir. Bu durumda, klinisyen olayın ne yöne gelişebileceğini saptayabilmek için bazı laboratuvar yöntemlerini kullanabilir. İntravasküler koagülasyon ve fibrinolitik gösteren testler ve bunlardaki bozukluklarla hastalığın şiddeti ortaya çıkartılabilir. Bir plazma inhibitörü olan alfa 2 makroglobulin düzeyleri olayın şiddetini saptamada kullanılabilir. Çalışma grubumuzda normal olgularda alfa 2 makroglobulin düzeyini ortalama 3.223 g/l±0.647 olarak bulduk, daha önceki çalışmalarda normal gebelerde 2.87-4.00 g/l arasında değerler bildirilmiştir (9,10). Bu sonuçlar, çalışmamızda bulduğumuz kontrol grubu değerleriyle uyumludur. 1976 yılında alfa 2 makroglobulin düzeylerini preeklampitik grupta düşük bulan bir çalışma yayınlanmıştır (10). Fakat, bu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada preeklampitik grupta olgu sayısının azlığı, hastaların düzenli olarak obstetrik kontrollerini yaptırmamaları çoğunluğunun hafif preeklampitik olgular olması bu sonuçları etkileyebilir. Bizim olgularımızın çok az bir kısmı hafif preeklampikti. Orta ve ağır preeklampitik olgularda intravasküler koagülasyonun şiddetini hafif preeklampitik

olgulara göre daha fazla olabileceği düşünülürse, bir proteaz inhibitörü olan alfa 2 makroglobulini düşük bulmamızın nedeni açıklanmış olabilir.

Czokalo ve ark.'nın preeklampatik 23 gebede yaptığı araştırmada, fibrinolizis ve kinin oluşturan sistemin fizyopatolojideki rolü araştırılmıştır (11). Preeklampatik gebelerde kininogen konsantrasyonunda artış, azalmış fibrinolitik aktivite ve alfa 1 antiplazmin hariç diğer proteaz inhibitörlerinde (*antitrombin III, C1 esteraz inhibitör, alfa 1 proteaz inhibitör ve alfa 2 makroglobulin*) azalma gözlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur. Rosic ve ark.'nın yaptığı araştırmada, preeklampatik ve normal gebelerde alfa 2 makroglobulin düzeyleri çalışılmış (9) ve preeklampatik olgularda normal olgulara göre maternal serum alfa 2 makroglobulin düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. 1996 yılında yapılan başka bir çalışmada, gestasyonel diabetli ve preeklampsi gelişen 22 gebede kontrol grubuna göre alfa 2 makroglobulin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (12).

Preeklampside prognozu belirlemek için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. İntravasküler koagülasyonun şiddetini belirleyen yöntemler bu amaçla kullanılabilir. Koagülasyonu düzenleyen faktörlerden biri olan proteaz inhibitörlerinde preeklampside önemli değişiklikler olmaktadır. Bu proteaz inhibitörlerinden biri olan alfa 2 makroglobulinin serum değerlerindeki düşüş maternal

ve perinatal morbidite ve mortaliteyi saptamada yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Sibai BM:** Immunologic aspects of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 34(1):27-34, 1991.
2. **Redman CW:** Platelets and the beginnings of preeclampsia. N Engl J Med 16; 323(7):478-80, 1990.
3. **Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF:** Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 71(5):719-22, 1988.
4. **Sagen N, Haram K, Nilsen ST:** Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 63(1):71-5, 1984.
5. **Walters BN, Lao T, Smith V, De Swiet M:** Alpha-fetoprotein elevation and proteinuric pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 92(4):341-4, 1985.
6. **Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharif M:** The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. Obstet Gynecol 80(1):83-6, 1992.
7. **Eriksen HO, Hansen PK, Brocks V, Jensen BA:** Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 66(1):25-8, 1987.
8. **Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT:** Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. Obstet Gynecol 77(5):685-8, 1991.
9. **Rosic B, Sulovic V, Juznic N, Milacic D, Momcilov P, Odavic D:** Alpha 2 macroglobulin in healthy pregnant women and those with EPH Gestosis. Clin Exp Obstet Gynecol 18(2):123-126, 1991.
10. **Condie RG, Ogston D:** Sequential studies on components of the haemostatic mechanism in pregnancy with particular reference to the development of pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 83(12):938-42, 1976.
11. **Czokalo M, Jaworski S, Buluk K, Rudzinski A:** Plasma kininogenesis and fibrinolysis in the pathogenesis of EPH gestosis. Zentrabl Gynakol 110(21):1345-53, 1988.
12. **Kvasnicka J, Bendl J, Zivny J, Umlaufova A, Maslowska H:** Changes in hemostasis and fibrinolysis in gestational diabetes. Cas Lek Cesk 135(4):106-10, 1996.