

Preeklampitik gebelerdeki troponin I ve CK-MB düzeylerinin değerlendirilmesi

Evaluation of troponin I and CK-MB levels in preeclamptic pregnant

Eser AĞAR, İnci DAVAS, Atıf AKYOL, Ahmet VAROLAN, Ali YAZGAN
Başak BAKSU, Ali BAHADIRLI

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda 3. trimesterde preeklampitik gebelerde serum troponin I ve CKMB değerleri normotensif gebeliklerle karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01 Ocak 2005 – 31 Aralık 2005 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Antenatal Polikliniğine rutin gebelik muayenesi için gelen kardiyak ve obstetrik açıdan herhangi bir problemi olmayan üçüncü trimester 30 gebeye ve travayda olmayan hafif preeklampitik 30 gebeye çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, gravida ve pariteleri, gebelik haftası, dahili hastalık ve ilaç kullanımı hikayeleri, kan basıncı, hemogram, biyokimya, kreatin kinaz MB, troponin I ve idrar tetkikleri incelendi.

Bulgular: İki grup arasında CK-MB düzeyleri açısından anlamlı fark yokken ($p>0.05$) preeklampitik grupta troponin I değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Troponin I preeklampside oluşan minör miyokardiyal hasarı tayin etmede iyi bir parametre olabilir, ancak preeklampsis prognozunu takibi için klinik düzeyde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsis, Troponin I, Kreatin Kinaz-MB

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to determine if there were any changes in serum troponin I and CK-MB levels between normotensive and preeclamptic women during the third trimester.

Study Design: Thirty normotensive women with no cardiac or obstetric problem during the third trimester and 30 preeclamptic women who were not in active labor attending the antenatal outpatient clinic of Sisli Etfal Training and Research Hospital 2. Gynecology and Obstetric Clinic between 01.01.2005 and 31.12.2005 were recruited into study. Obstetric history, gestational age, drug usage, blood pressure levels, blood count, biochemical charts, any kind of diseases, CK-MB and troponin I levels along with urinary analysis of the patients were evaluated for this study.

Results: Among the two groups, no significant difference was found concerning CK-MB levels ($p>0.05$). In terms of troponin I levels, the preeclamptic group was found to be statistically higher than the other group ($p<0.001$).

Conclusion: Troponin I may be a good precursor to determine minor myocardial injury, but further clinical researches are needed to follow up preeclampsia prognosis.

Key Words: Preeclampsia, Troponin I, Creatine Kinase-MB

GİRİŞ

Preeklampsis, gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri, ödem veya her ikisi ile beraber hipertansiyonun görülmesi durumudur ve gebelik dönemindeki hipertansif hastalıkların yarısından fazlasını oluşturur (1). Genç primigravideelerde daha sık görülür. İnsidansında coğrafi ve ırksal farklılıklar olmasına rağmen genellikle

gebelerin %6-7'sinde görülür ve multisistemik bir hastalıktır (2).

Preeklampsis etyolojisinde çok çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Ortaya çıkan vazospazm, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, anormal hemostaz ve prostosiklin/tromboksan oranının değişmesi hastalığın önemli bir komponenti olan endotel hücre hasarını oluşturur (3).

Gebelikte hipertansif hastalığın, normal gebelikte gerekli maternal kardiyovasküler adaptasyonları ağırlaştırdığını bildiren çalışmalar vardır. Bu yayınlarda, gebelikte hipertansif hastalığın sol ventrikül mekanikğine, intramiyokardiyal damarların yapısına ve kardiyak miyozit hasarına etkisi olduğu bildirilmiştir (4).

Yazışma Adresi:

Eser AĞAR

Adres : Fulya Cad. Özpolat Sitesi Açelya Blok.K :4 D :19 Mecidiyeköy/İSTANBUL

Tel: 0505 260 72 38

e-mail: eseragar@yahoo.com

Miyokardial hasar nadir ancak ciddi bir gebelik komplikasyonudur. İnsidansı 1/10,000 ile 1/30,000 arasında değişmekle beraber yüksek maternal (30%) ve fetal (17%) mortalite ile ilişkilidir (5). Gebelikte anormal enzim değerleri akut miyokard infarktüsü tanısında yardımcıdır (6). Miyokard iskemisinin tanısında kalbe spesifik kontraktil proteinlerinden Troponin I ve Troponin-T, Kreatin Kinaz MB (CK-MB) düzeyleri ile kıyaslanmış ve semptomlardan itibaren 4-12 saat içinde tanı için en çok tercih edilen belirteçler olmuştur.

CK-MB izoenzimi miyokard infarktüsü tanısı için kullanılmakla birlikte, iskelet kası, vasküler düz kaslar, beyin, uterus ve plasenta gibi doku ve organlarda da bulunduğu için miyokardial hasarı belirlemedeki etkinliği tartışmalıdır (7).

Troponin I, CK-MB'nin aksine kalp kasından başka dokuda tanımlanamamıştır (8). Kardiyak yapısal proteinlerden olan troponinler miyokardial iskemisinin ve hasarın daha spesifik göstergesidir ve diğer biyokimyasal belirteçlerin saptayamadığı minör miyokardial iskemiyi gösterebilmektedir (9). Troponin I, çizgili kaslarda aktin ve myozin etkileşimini düzenleyen troponin kompleksini oluşturan yapılardandır. Kardiyak Troponin I, iskelet kası izoformlarından immünolojik olarak farklı olan bir N-terminal amino asit zincirine sahiptir (10). Miyokardial hasar meydana gelince dolaşıma troponin I salınımı olur. Troponin I, iskemik ve iskemik olmayan durumlarda sensitif ve spesifik miyokardial hasar belirteçlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (11, 12).

Preeklampitik gebelerde troponin seviyelerinin normotensif gebelere göre daha fazla arttığı saptanmıştır. Bu yüksekliğin preeklampitik gebeliklerde miyokardial iskele yada subklinik miyokardiyal hasar ile açıklanabileceği bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda preeklampitik gebelerde serum troponin I ve CKMB değerleri normotensif gebeliklerle karşılaştırılmış, preeklampitik gebelerde minör miyokardiyal hasar bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ocak 2005 – 31 Aralık 2005 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Antenatal Polikliniğine rutin gebelik muayenesi için gelen kardiyak ve obstetrik açıdan herhangi bir problemi olmayan üçüncü trimester 30 gebelik (Grup 2, n=30) ve travayda olmayan preeklampitik 30 gebelik (Grup 1, n=30) çalışmaya dahil edildi. Gebelerin gestasyonel yaşı 34-40 hafta arasındaydı ve bilinen bir kronik hastalığı veya ilaç kullanımı yoktu. Preeklampsisi kriteri olarak kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ve >300 mg/dl proteinüri alındı.

Hastaların tanı ve takibinde klinik ve laboratuvar bulguları esas alındı.

Hastaların yaşı, gravida ve pariteleri, gestasyonel yaşları, dahili hastalık ve ilaç kullanım hikayeleri, arteriyel tansiyonları, hemogram, biyokimya ve idrar tetkikleri incelendi.

Proteinüri miktarı rastgele idrar örneklerinde ölçüldü. Serum glukoz, üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, ALT, AST, T.Bil, LDH ölçümleri yapıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki gebelerden, antikoagülansız vakumlu tüplere venöz kan alındı. Örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Troponin I düzeyleri taze olarak serumda çalışıldı. Örnekler ayrıldıktan sonraki bir saat içinde ölçümler yapıldı. Örneklerde hemoliz, lipemi ve ikter olmamasına dikkat edildi.

Serum kardiyak troponin I düzeyi Beckman Access cihazında 'Beckman AccuTnI kiti' kemilüminesans yöntemi ile tespit edildi.

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak, SPSS 11.0 for Windows yazılım programı ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve gebelik haftası ortalamaları iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi) ile, gruplar arasında Troponin I dağılımı yönünden farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Tablo 1: Grupların demografik verileri

	Preeklampsi (Grup 1) (n=30)	Kontrol (Grup 2) (n=30)	p değeri
Yaş	26,6±5,4	25,9±5,6	>0,05
Parite	1,42±1,1	1,5±1,2	>0,05
Gebelik Haftası	35,1±4,1	36,1±4,2	>0,05
OSAB* (mmHg)	145,5±5,2	105,2±4,4	<0,001
ODAB** (mmHg)	97,2±3,2	72,6±4	<0,001

*Ortalama Sistolik Arter Basıncı

**Ortalama Diastolik Arter Basıncı

Tablo 2: Preeklampsi ve kontrol grubu olgularının troponin I ve CK-MB sonuçları

	Preeklampsi (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
Troponin I	0,88±0,12 ng/ml	0,10±0,06 ng/ml	<0,001
CK-MB	15,5±4,2 U/L	14,8±4,8	>0,05

BULGULAR

Bu çalışmada 30 preeklampşik gebe hasta grubu, 30 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların yaşları, gebelik haftaları, kan basıncıları ortalamaları tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve gebelik haftası yönünden anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

İki grup arasında CK-MB düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında troponin I dağılımı yönünden farklılık olup olmadığını görmek için yapılan Mann-Whitney U testinde preeklampşik grubun değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Preeklampsi, kapiller hasar ve vazospazmın aracılık ettiği renal, plasental, serebral hasar ile

ortaya çıkan multisistemik bir hastalıktır. Genellikle nulliparlarda gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve buna eşlik eden proteinüri ile karakterizedir (13, 14). Premature doğum ve maternal ölüme neden olabilen hastalık 24 haftayı aşan tüm gebeliklerin %6-8'inde görülür (15). Ortaya çıkan vazospazm, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, anormal hemostaz ve prostosiklin/tromboksan oranının değişmesi hastalığın önemli bir komponenti olan endotel hücre hasarını oluşturur (3).

Troponin I, çizgili kaslarda aktin ve myozin etkileşimini düzenleyen troponin kompleksini oluşturan yapılardandır. Kardiyak Troponin I, iskelet kası izoformlarından immunolojik olarak farklı olan bir N-terminal amino asit zincirine sahiptir (10).

Miyokardiyal hasar meydana gelince dolaşıma kardiyak troponin I salınımı olur. Kardiyak troponin I, iskemik ve noniskemik durumlarda sensitif ve spesifik miyokardiyal hasar belirteçlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (11).

Guest ve arkadaşlarını yaptıkları bir çalışma sonucunda kardiyak troponin I'nın neden en kardiyoselektif marker olduğunu bazı bulgularla açıklamışlardır. Bu bulgulara göre 1) Kardiyak troponin I erişkinde, embriyonel hayat da dahil sadece kalp kasında bulunmakta, 2) İskelet kasından eksprese edilmemekte, 3) Kardiyak troponin I'yı tespit etmede kullanılan antikorlar iskelet kası kaynaklı troponin I ile çapraz reaksiyona girmemekte, 4) Kreatin kinaz MB'nin yükseldiği akut ve kronik kas hastalıklarında, egzersiz sonrasında, böbrek yetmezliklilerde yükselmekte 5) Yükselmesi, ekokardiografi ile ispatlanmış miyokard infarktüsü ile korele sonuçlar vermekte, 6) Kalp kasında kreatin kinaz MB'ye göre 13 kat fazla konsantrasyonda bulunmakta. Bu yüzden gebe kadınlarda miyokard hasarını göstermede en spesifik belirteç olarak kabul edilmektedir (8). Gebelikte hipertansif hastalığın maternal kardiyovasküler adaptasyonları ağırlaştırdığı, sol ventrikül mekanikğine, intramiyokardiyal damarların yapısına ve kardiyak miyozit hasarına etkisi olduğu bildirilmiştir. Ağır preeklampsili hastalarda pulmoner ödem gelişebilir, sol ventrikül dolu basıncı yükselebilir. Hafif seyreden olgularda dahi ekokardiografik anormallikler gösterilmiştir (16).

Gebelikte ve erken puerperal dönemde akut miyokard infarktüsü veya miyokardiyal iskeminin tanısı zor olabilir. Çünkü gebe kadınlar genelde genç ve sağlıklıdır ve koroner arter hastalığı için düşük risklidirler. Bununla birlikte yaklaşık % 50 miyokard infarktüsü kadında koroner risk faktörü yoktur. Klasik koroner arter hastalığı semptomları gebeliğe bağlı izlenen semptomlar ile benzer olabilir. Aynı zamanda bu semptomlar β mimetikler ile tokoliz, magnezyum sülfat ile eklampsi profilaksisi sonucu meydana gelmiş olabilir (8).

Minör miyokardiyal hasarın, enzim aktivitelerinden ziyade protein belirteç olan kardiyak troponinler ile ortaya çıkarılabileceği belirtilmektedir. Minör kardiyak hasarın tespiti, hastanın risk değerlendirmesi açısından önemlidir. Risk durumunun ve tedavi protokolünün belir-

lenmesi hastalık prognozunun saptanmasında önem taşımaktadır (17).

Barton ve arkadaşları preeklampside miyokarda oluşan histolojik değişiklikler tanımlamışlardır. Endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde, preeklampitik gebelerin diğer organ sistemlerinde görülen değişikliklere benzer mikrovasküler anormallikler bulunmuş, miyometriyal kas hücrelerindeki mitokondriyal yapıdaki değişiklikler, kalp kası hücrelerinde de görülmüştür. Bu çalışmayla da Barton ve arkadaşlarının patolojik olarak gösterdiği miyokardiyal hasar, biyokimyasal olarak artmış troponin I düzeyleri ile de desteklenmiştir (18). Troponin I düzeylerini çeşitli gruplarda araştıran çok sayıda yayın bulunmasına rağmen gebelikte troponin I düzeyleri konusunda yayınlanmış çok az çalışma mevcuttur (3, 12, 13, 19, 20). Narin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampitik annelerin bebeklerinde troponin I düzeyleri ($n=15$, 0.70 ng/ml) kontrol grubuna ($n=17$, 0.10 ng/ml) göre yüksek bulunmuş, bu yüksekliğin preeklampitik annelerin bebeklerinde görülebilen hafif kardiyak hasarla ilişkili olabileceği ve bu duruma preeklampitik gebelerde plasentada oluşan patofizyolojik sorunların yol açıyor olabileceği belirtilmiştir (9).

Fleming ve arkadaşlarının preeklampitik ve gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde troponin I düzeylerini araştıran çalışmasında, hipertansif gebelerde ($n=26$) ortalama serum troponin I düzeyi 0.118 ng/ml, kontrol grubundaki gebelerin ($n=43$) ortalama troponin I düzeyi 0.03 ng/ml olarak bulunmuştur ($p<0.0001$). Preeklampitik grupta ortalama serum troponin I düzeyi ($n=6$; 0,155 ng/ml), gestasyonel hipertansiyonlu gruba göre ($n=20$; 0,089 ng/ml) yüksek bulunmuştur ($p=0.03$). Fleming ve arkadaşları, gebelikte hipertansiyonla ilişkili olarak artmış troponin I düzeylerinin görülebileceğini ve bunun subklinik miyofibriler hasarı gösterdiğini düşünmüşlerdir (13).

Bizim çalışmamızda da, Fleming ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak, preeklampitik gruptaki ($n=30$) ortalama troponin I değeri 0.22 ng/ml, kontrol grubunun ($n=30$) or-

tanca değerine (0.03ng/ml) göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Gebelikte hipertansif hastalıklarla ilişkili olarak bir dereceye kadar kardiyak miyofibriler hasardan şüphe edilebilir. Bu hasar nadir bir komplikasyondan çok hastalığın sık rastlanan bir özelliği olabilir. Bu hasarın tespiti ve takibi troponin I ölçümü ile mümkün olabilir. Bu durumu, kardiyak troponin I'nın kardiyak dokuya olan spesifitesi gözönüne alındığında, preeklampitik gebelerde kardiyak hasarın varlığı açıklayabilir. Gebe serumunda tespit edilen troponin 24.000 dalton moleküler ağırlığından dolayı plasentadan geçmiş olması muhtemel görünmektedir. Troponin I'nın plasental üretimini gösteren hiçbir çalışma yoktur (13). Bu çalışma sonucunda preeklampitik gebelerde bulunan an-

lamlı troponin I yüksekliğinin, Fleming ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları ile desteklediği gibi, kardiyak miyofibriler hasarı gösterebileceği düşünüldü.

Bizim hastalarımız kardiyak açıdan asemptomatikti, zaten preeklampside mevcut olan subklinik miyosit hasarının ileride sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyip etkilemeyeceği, postpartum kardiyomiyopatinin preeklampsili grupta daha yüksek oranda bulunup bulunmayacağı, uzun vadeli, prospektif, ekokardiyografik takipli çalışmalar ile araştırılabilir.

Sonuç olarak, troponin I preeklampside oluşan minör miyokardiyal hasarı tayin etmede iyi bir parametre olabilir, ancak preeklampsi prognozunun takibi için klinik düzeyde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Remuzzi G., Ruggenetti P. Prevention and Treatment of Pregnancy-Associated Hypertension: What Have We Learned in the Last 10 years?. *Am J Kidney Dis*, 18(3): 285-305, 1991.
2. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In Gabbe SG, Nibbelly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 935-996; 1996
3. Dekker GA., Sibai BM. Etiology and Pathogenesis of Preeclampsia: Current Concepts. *Am J Obstet Gynecol*, 179:1359-1375, 1998.
4. Duvecot JJ., Peeters LL. Maternal Cardiovascular Hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Survey*, 49:1-14, 1994. Kuzniar J., Pical A., Skret A. Left ventricular function in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*, 146:400-405, 1983.
5. D Petitti, S. Sidney, C Quesenberry, and A. Bernstein, Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 28:280-283; 1997
6. Sheikh AU, Harper MA. Myocardial infarction during pregnancy: management and outcome of two pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 169:279-83; 1993
7. Abramov Y, Abramov D, Abrahamov A, Durst R, Schenker J. Elevation of serum creatine phosphokinase and its MB isoenzyme during normal labor and early puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 75:255-60; 1996
8. Shivvers et al. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 180 (1):122-29; 1998
9. Narin N, Cetin N, Kilic H, et al. Diagnostic value of troponin T in neonates of mild pre-eclamptic mothers. *Biol Neonate*. 75:137-42; 1999
10. Bodor GS., Porterfield D., Voss EM. Et al. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*, 41:1710-1715, 1995
11. Triquer et al. Highly specific immunoassay for cardiac troponin I assessed in noninfarct patients with chronic renal failure or severe polytrauma. *Clin Chem*, 41:1675-1676, 1995
12. Missow E., Calzori C., Davy JM. Et al. Cardiac troponin I in patients with haematologic malignancies. *Coron Arter Dis*. 8:537-541, 1997
13. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, et al. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 107:1417-20; 2000
14. Brown MA., Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *MJA*, 165:360-365, 1996
15. Cunningham FG., Mac Donald PC., Gant NF. Williams Obstetrics. USA, 19 rd, Appleton & Lange : 763-817, 1994
16. Kuzniar J., Pical A., Skret A. Left ventricular function in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*, 146:400-405, 1983
17. Penttilla I., Penttilla K., Rantanen T. Laboratory Diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab*, 38:187-197, 2000
18. Barton JR., Hiatt AK., O'Connor WN. Et al. Endomyocardial ultrastructure findings in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 165:389-391, 1991
19. Cohen LF, Mohabeer AJ., Keffer JH. Et al. Troponin I in hypothyroidism. *Clin Chem*, 42:305-320, 1996
20. Livingston JC., Mabie BC., Ramanathan J. Crack cocaine, myocardial infarction and troponin I levels at the time of cesarean delivery. *Anesth Analg*, 91:913-915, 2000.