

Preeklampitik ve Normal Gebelerde Ferritin Düzeyinin Karşılaştırılması

Şahin ZETEROĞLU, Yusuf ÜSTÜN, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN, Mehmet GÜVERCİNCİ,
Güler ŞAHİN, Mansur KAMACI
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. - VAN

OZET

PREEKLAMPTİK VE NORMAL GEBELERDE FERRİTİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmanın amacı, preeklampitik ve normal gebelerin kanındaki enzimatik olmayan endojen antioksidan düzeyinin (ferritin) incelenmesidir.

Yöntem: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 83 preeklampsi olgusu ile sistemik hastalığı olmayan 30 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturan hastalardan hiçbir gebelik süresince düzenli kontrole gelmemiş ve demir desteği almamıştı. Kontrol grubu gebeler de düzenli demir desteği almayan hastalardan seçildi. Çalışmaya dahil edilen olguların hemoglobin, hematokrit ve ferritin düzeyleri ölçüldü. Serum ferritin düzeyi Bio DPC firmasına (Los Angeles/USA) ait kitlerle (L2KFE2) IMMULITE 2000 cihazında Immunometric metoduyla değerlendirildi.

Bulgular: Olguların hemoglobin ve hematokrit değerleri incelendiğinde her iki grubun benzer olduğu görüldü. Olguların ferritin değerlerine bakıldığında kontrol grubunda 11.5 (1-45.6) ng/ml, hasta grubunda 80 (12.5-1039) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Sonuç: Çalışmamız, preeklampitik gebelerde serum ferritin düzeyinin normal gebelere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Ferritin, Antioksidanlar, Preeklampsi

SUMMARY

COMPARISON OF FERRITIN LEVELS IN PREECLAMPSIA AND NORMAL PREGNANCIES

Objective: The aim of this study was to evaluate nonenzymatic endogenous antioxidant (ferritin) levels in patients with preeclampsia and in normotensive healthy pregnant women.

Methods: In a prospective study design, 83 preeclamptic women and 30 control patients without systemic disease were included in the study at the Yüzüncü Yıl University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology. None of the patients had taken iron supplementation. Hemoglobin, hematocrit, and ferritin levels were measured. Serum ferritin concentration was measured by L2KFE2 kits (IMMULITE 2000, DPC, Los Angeles/USA).

Results: There were no differences in the hemoglobin and hematocrit levels among the two groups. A significant difference was observed in the serum ferritin concentration between study and control groups [80 (12.5-1039) ng/ml vs 11.5 (1-45.6) ng/ml].

Conclusions: Our study has shown a significant difference in serum ferritin levels between the preeclamptic and normal pregnant patients.

Key words: Ferritin, Antioxidants, Preeclampsia.

Preeklampsi, vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder gelişen organ perfüzyonunda azalmayla kendini gösteren gebeliğe spesifik bir sendromdur (1).

Preeklampsinin patogenezi üzerinde çok faz-

la araştırma yapılmasına rağmen kesin nedeni henüz belli değildir. Son zamanlarda endotelial hasarın preeklampsinin patogeneziinde önemli bir rol oynadığı ve bu hastalıkta ortaya çıkan patofizyolojik değişikliklerin çoğundan sorumlu olduğu kabul edilmektedir (1,2). Preeklampsinin gelişiminde oksidatif stres neden olarak ortaya konmuştur. Hatta antioksidanların preeklampsi riskini azalttığı bilinmektedir. Preeklampside oksidan ve antioksidan maddeler arasında oksidanların lehine dengesizlik söz konusudur ve bu da

Yazışma Adresi: Şahin Zeteroğlu, 77. sokak 5/1 06510 Emek/ANKARA

Tel: 05324240919 – Fax: 0 90 432 2167519

E-mail: sahin_elvan@hotmail.com

Bu makale IX.Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde (26-30 Ekim 2003, Ankara) poster olarak sunulmuştur.

hücre veya doku hasarına neden olmaktadır (1,2).

Ferritin, yüksek moleküler ağırlıklı demir içeren bir proteindir ve dokudaki demiri bağlar. Demir depo proteini olan ferritin demir metabolizmasında anahtar rol oynar. Demirin detoksifikasyonu ve rezervi fonksiyonunu görür. Ferritin enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemi içerisinde yer alır (3).

Çalışmamızın amacı, preeklampatik ve normal gebelerin kanındaki enzimatik olmayan endojen antioksidan düzeyinin (ferritin) incelenmesidir.

YÖNTEM

Ekim 2001- Eylül 2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 83 preeklampsi olgusu ile sistemik hastalığı olmayan 30 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Altı saatlik aralarla yapılan en az iki tansiyon arteriyel ölçümünde $\geq 140/90$ mmHg, 24 saatlik idrarda protein miktarının ≥ 300 mg/dl olması preeklampsi olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde sistemik hastalıkları (konvülsif hastalık, diabetes mellitus,

otoimmün hastalık, herhangi bir kardiyak veya tiroid hastalık) olanlar ve inutero ex fetus, çoğul gebelik ve anomalili fetusu olan gebelikler çalışmaya dışı bırakıldı. Çalışma grubunu oluşturan hastalardan hiçbiri gebelik süresince düzenli kontrole gelmemiş ve demir desteği almamıştı. Kontrol grubu gebeler de düzenli demir desteği almayan hastalardan seçildi. Çalışmaya dahil edilen olguların hemoglobin, hematokrit ve ferritin düzeyleri ölçüldü.

Gebelerden kan örnekleri doğumdan hemen sonra alındı. Steril tüplerde yaklaşık 30 dakika pıhtılaşması için bekletildikten sonra dakikada 3000 devir ile 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı ve analiz yapılana kadar -80°C 'de saklandı.

Serum ferritin düzeyi Bio DPC firmasına (Los Angeles/USA) ait kitlerle (L2KFE2) IMMULITE 2000 cihazında Immunometric metoduyla ölçüldü.

Grupların karşılaştırmalarında; Kolmogorow-Smirnov testine göre veriler normal dağılıma uyuyorsa iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, uymuyorsa Mann Whitney U testi yapıldı. İstatistik işlemleri SPSS 11,0 (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm

Tablo 1. Demografik Bilgiler

	HASTA GRUBU (N=83)	KONTROL GRUBU (N=30)	P
Maternal yaş *	30.14 $\pm$ 6.91	28.43 $\pm$ 5.24	0.22
Doğumda gestasyonel yaş+	36.3 (40.5-25.4)	39.3 (42-35)	0.001
Gravida+	5 (1-15)	2 (1-9)	0.01
Parite+	3 (0-14)	1 (0-8)	0.04
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)*	30.2 $\pm$ 5.38	28.4 $\pm$ 3.66	0.45
Diastolik kan basıncı (mmHg) +	100 (60-140)	70 (60-90)	0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg) +	160 (120-240)	110 (90-130)	0.001
Sigara içme (n,%)			
Var	3 (3.6)	2 (6.7)	0.607
Yok	80 (96.4)	28 (93.3)	
Gebelik takibi (n,%)			
Var			
Düzenli	7 (8.4)	10 (33.3)	0.001
Düzensiz	16 (19.3)	17 (56.7)	
Yok	60 (72.3)	3 (10.0)	
Eğitim durumu (n,%)			
Okur-yazar değil	53 (63.9)	6 (20.0)	0.001
Okur-yazar	4 (4.8)	1 (3.3)	
İlkokul	19 (22.9)	3 (10.0)	
Ortaokul ve üstü	7 (8.4)	20 (66.7)	

*Ortalama $\pm$ standard sapma
+Median (Minimum-maximum)

Tablo 2. Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler

	HASTA GRUBU (N=83)	KONTROL GRUBU (N=30)	P
Ürik asit (mg/dl)*	6.3 ± 1.7	3.9 ± 0.9	0.001
Kreatinin (mg/dl)*	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.001
Hemoglobin (g/dl)*	12.8 ± 2.1	12.8 ± 1.6	0.959
Hematokrit (%)	38.2 ± 5.9	37.5 ± 4.7	0.550
Trombosit (/ml)*	209096 ± 88456	251866 ± 51942	0.014
Ferritin (ng/ml) +	80 (12.5-1039)	11.55 (1-45.6)	0.001

*Ortalama ± standard sapma

+Median (Minimum-maksimum)

istatistiksel testlerde istatistiksel anlamlılığı belirtmek için p değeri kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1’de olguların genel özellikleri izlenmektedir. İki grup arasında maternal yaş, vücut kitle indeksi ve sigara içme durumu açısından farklılık olmadığı saptandı. Hasta ve kontrol grubu eğitim durumu bakımından karşılaştırıldığında hasta grubunda eğitim düzeyinin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Yine hasta grubunda gebelik takibinin anlamlı olarak daha az olduğu görülmektedir.

Tüm olguların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin dağılımı ve bu parametrelerin karşılaştırılması Tablo-2’de izlenmektedir. Olguların hemoglobin ve hematokrit değerleri incelendiğinde her iki grubun benzer olduğu görüldü. Olguların ferritin değerlerine bakıldığında kontrol grubunda 11.5 (1- 45.6) ng/ml, hasta grubunda 80 (12.5-1039) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

TARTIŞMA

Preeklampsia tüm gebeliklerin %6-7’sinde görülen en önemli maternal ve perinatal mortalite nedenlerinden biridir (1). Modern obstetrikte üzerinde çok çalışılan konuların başında gelmektedir. Preeklampsia gelişme riski olan gebeyi önceden saptayabilmek için pek çok klinik ve laboratuvar testine başvurulmaktadır. Aile ve obstetrik öykü, seri kan basıncı ölçümleri, göz dibindeki vasküler değişiklikler, roll-over testi, anjiyotensin infüzyon testi, serum ürik asit konsantrasyonu, antitrombin III, atrial natriüretik

peptid, estriol ve fibronektin ölçümleri bunlardan bazılarıdır (2,4-6).

Preeklampside artmış lipid peroksidasyonu dengeyi bozmaktadır. Antioksidan mekanizmalar antioksidan enzimler (katalaz, süperoksiz dismutaz, seruloplazmin...) ve enzimatik olmayan sistemlerden (hemoglobin, transferrin, ferritin...) meydana gelmektedir (7). Biz de çalışmamızda antioksidan sistemden ferritini ele alarak preeklampitik ve normal gebelerde düzeylerini inceledik.

Sağlıklı kadınlarda gebeliğin üçüncü trimesterinde serum demir ve ferritin değerleri, fetoplantal ünitenin demir gereksinimi ve artmış kırmızı küre kitlesine bağlı olarak düşer (8). Gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve eklampsia ise serum ferritin değeri artar (9,10). Entman ve arkadaşlarının bir çalışmasında, preeklampitik olgularda serum demir ve ferritin düzeylerinin hastalık şiddetiyle orantılı olarak yükseldiği rapor edilmiştir (11).

Preeklampsili hastalarda yüksek serum demiri ve ferritinin kaynağı konusunda farklı hipotezler ileri sürülmektedir (9):

1. İntravasküler veya ekstrasvasküler hemolize bağlı artmış yıkım
2. Retikuloendotelial sistem ve karaciğer hücrelerinin sitolize uğraması ile depo demirinin açığa çıkması
3. Kemik iliği demir alımının bozulmasıyla eritropoezin geçici olarak duraklaması
4. Plazma volümündeki azalmaya bağlı olarak demir konsantrasyonunun yükselmesi
5. Tüm bu olasılıkların kombinasyonu
6. Ancak en muhtemel mekanizma enzimatik olmayan antioksidan savunma sisteminin içerisinde yer alan ferritin oksidan sistemi nötralize etmeye yönelik artmasıdır.

Samuels ve arkadaşlarının aynı düşünceden yola çıkarak yaptıkları bir çalışmada ise gebelik hipertansiyonunda serum demirinin yükseldiği ancak bunun hastalık şiddetiyle orantılı olmadığı, serum ferritin düzeylerinin de değişmediği iddia edilmiştir (12).

Yine Maymon'un çalışmasında normal ve preeklampitik gebeler arasında serum ferritin düzeyi ortalamalarında bir farklılık tespit edilmemiştir (13).

Bizim çalışmamızda, serum ferritin düzeyi Samuels ve Maymon'un çalışmasından farklı olarak kontrol grubunda (11.55 (1- 45.6) ng/ml) preeklampsi grubuna (80 (12.5- 1039) ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Raman ve arkadaşları çalışmalarında karaciğer enzimlerinde değişiklik ve hemokonsantrasyon saptamadıkları için hiperferritinemiye karaciğer hasarı ve hemodinamik değişikliklerin minör bir rol oynadığını belirtmişler, plasental ferritin muhtemel rolü üzerinde durmuşlardır (9). Rayman ve arkadaşları da, Raman'ın çalışması gibi hiperferritineminin etiolojisinde hepatosellüler hasarın bulunmadığını, artmış maternal eritrosit yıkımı sonrası hem metabolizmasındaki artışın etiolojiden sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10). Nitekim, preeklampitik olgularda artan peroksitler eritrositlerin hücre membranında hasara, dolayısıyla hemolize yol açarlar (14). Hemoliz sonrası ortamda artan demir ise lipid peroksidasyon reaksiyonlarının katalizinde rol oynar ve sonuçta kısır bir döngü oluşur (15).

SONUÇ

Çalışmamız preeklampitik gebelerde serum ferritin düzeyinin normal gebelere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ferritin preeklampsi öngörüsündeki rolü için kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Özeren S, Çorakçı A, Mercan R, Yücesoy İ. Preeklampsi Patogenezi ve Profilaksisi. MN Doktor 1996; 4/6, 365-9
2. Taner MZ. Gebeliğin hipertansif hastalıkları. In: Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N (eds), 2002, Medikal Nobel Basın Yayın, Ankara, s 482-511
3. Lefevre G, Berkane N, Uzan S, Etienne J. Preeclampsie et radicaux libres oxygenes. Ann Biol Clin 1997;55:443-50
4. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Probert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? Am J Obstet Gynecol 2000;182:589-94
5. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. Semin Perinatol 1999;23:45-57
6. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten P, Klebanoff M. Predictors of preeclampsia in women at high risk. Am J Obstet Gynecol 1998;179:946-51
7. Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek ON, Tercan M, Özyazgan İ. Serbest radikaller: Temel görüşler, biokimyası, fizyopatolojisi ve cerrahi ile ilgileri. Sendrom 1998;10:85-95
8. Kaneshige E. Serum ferritin as an assesment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. Obstet Gynecol 1981;57:238-41
9. Raman L, Pawashe AB, Yasodhara P. Hyperferritinemia in pregnancy induced hypertension and eclampsia. J Postgrad Med 1992; 38:65-7
10. Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:412-8
11. Entmann SS, Richardson LD, Killam AP. Elevated serum ferritin in the altered ferrokinetics of toxemia of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;144:418-22
12. Samuels P, Main EK, Mennuti MT, Gabbe SG. The origin of increased serum iron in pregnancy induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1987;157:721-5
13. Maymon R. Plasental isoferritin: a new marker in toxemia of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989;160:681-4
14. Entman SS, Kambam R, Bradley CA, Cousar JB. Increased levels of carboxyhemoglobin and serum iron as an indicator of increased red cell turnover in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1169-73
15. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1025-34