

## Serum $\beta_2$ -Mikroglobülin: Preeklampsinin Erken Tahminindeki Önemi

Önder Çelik\*, Seyma Hasçalık\*, Aysun Bay\*\*

\*Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Malatya

\*\* Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Malatya

**Amaç:** Bu çalışma ikinci trimester maternal serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeylerinin preeklampsisi gelişiminin önceden saptanmasındaki prediktif değerini araştırmak için planlandı.

**Materyal Metod:** Onsekiz ve 26. gestasyonel haftalar arasında gebeliği bulunan 7 nullipar ve 8 multipar olmak üzere toplam 15 normotansif hastanın maternal serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri nefelometrik olarak saptandı. Hastalar gebelikleri terme ulaşana kadar aylık olarak takip edildi. Yapılan takiplerinde preeklampsisi gelişenler ile gelişmeyenlerin maternal serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** On beş hastanın ortalama maternal serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri  $1.00 \pm 0.10$  mg/L olarak saptandı. Bu hastaların yapılan takiplerinde sadece 2 hastada preeklampsisi gelişirken (%13.3), 13 hasta normotansif olarak kaldı (%86.7). Preeklampsisi gelişen 2 hastanın maternal serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri ile preeklampsisi gelişmeyen 13 hastanın maternal serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri arasında herhangi bir fark bulunamadı ( $1.01 \pm 0.10$  mg/L,  $1.00 \pm 0.11$  mg/L,  $p < 0.02$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada ikinci trimester serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri preeklampsisi gelişiminin önceden tanısında kullanılacak güvenilir bir marker olarak bulunmamıştır. Ancak serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeylerinin preeklampstik hastalardaki etki ve rolünü kesin olarak açıklamak için daha ileri in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsisi,  $\beta_2$ -mikroglobülin

### Serum $\beta_2$ -Microglobulin: Its Significance in The Prediction of Preeclampsia

**Objective:** The study was planned to determine whether or not, second trimester maternal serum levels of  $\beta_2$ -microglobulin could be used to predict subsequent development of preeclampsia.

**Study design:** Serum  $\beta_2$ -microglobulin levels of 7 nulliparous and 8 multiparous women with normotensive were determined nephelometrically. Blood samples were collected between 18 and 26 weeks gestation and those cases were followed up prospectively for subsequent development of preeclampsia.

**Results:** Mean maternal serum  $\beta_2$ -microglobulin levels of 15 normotensive pregnant patients were found  $1.00 \pm 0.10$  mg/L. Fifteen normotensive women were followed up prospectively, two of them (13.3%) preeclampsia developed and 13 women remained normotensive (86.7%) throughout pregnancy. No difference between maternal serum  $\beta_2$ -microglobulin levels of two patients with preeclampsia and 13 patients who remained normotensive during gestation was found ( $1.01 \pm 0.10$  mg/L vs  $1.00 \pm 0.11$  mg/L,  $p < 0.02$ ).

**Conclusion:** Second trimester maternal serum  $\beta_2$ -microglobulin levels can not be used as an predictive marker of subsequent preeclampsia. But, further in vivo and in vitro studies are needed to exactly clarify the effects and the role of serum  $\beta_2$ -microglobulin levels in patients with preeclampsia.

**Key Words:** Preeclampsia,  $\beta_2$ -microglobulin

Tüm gebeliklerin yaklaşık % 10'unu etkileyen hipertansiyon fetal ve maternal mortalitenin en önemli sebeplerinden birisi olmaya devam etmektedir. Preeklampsisi hipertansiyonun gebelikle özgü bir formu olup de novo veya kronik hipertansiyon zemininde süperimpoze olarak gelişir. Fetus için prematür doğum, gelişme geriliği ve ölüm gibi riskleri beraberinde taşır. Maternal serebrovasküler, kardiyak, hepatik, hematolojik ve renal komplikasyonların önlenmesi için ciddi hipertansif olguların tedavi edilmesi gerekir, ancak preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Preeklampsinin önceden tanısında ve gebeliğin prognozunu belirlemede bir çok hematolojik ve biyokimyasal marker kullanılmış ancak güvenilir bir parametre bulunamamıştır.  $\beta_2$ -mikroglobülin glomerülden filtre olan ve proksimal renal tubulden

parçalanarak reabsorbe edilen bir polipeptittir.<sup>1</sup> Üriner  $\beta_2$ -mikroglobülin proksimal tübül disfonksiyonunun, serum  $\beta_2$ -mikroglobülin ise renal yetmezliklerde GFR'nin belirleyicisidir.<sup>2</sup> Preeklampsi, proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon ve renal tübüler disfonksiyon ile karakterize böbrek tutulumuna neden olabilir. Bu çalışmada molekül ağırlığı 11.8 kd olan polipeptid yapılı serum  $\beta_2$ -mikroglobülinin ikinci trimester düzeylerinin preeklampsinin erken tanısındaki prediktif değerini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

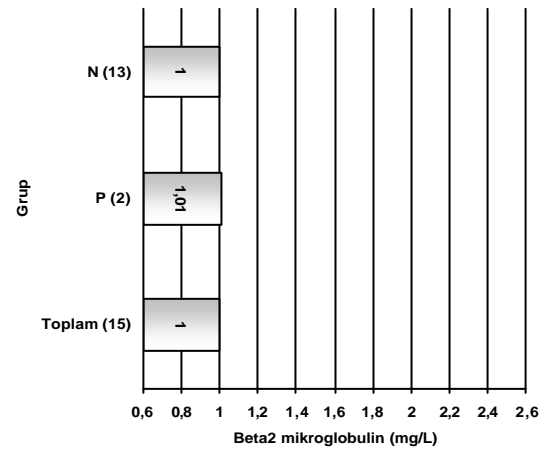
Çalışma 18-26. gestasyonel haftalar arasında gebeliği olan 8 nullipar ve 7 multipar olmak üzere toplam 15 normotansif hasta üzerinde yapıldı. Preeklampsi tanısı Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği Bültenindeki tanıma uygun olarak: a) Kan basıncının 6 saatlik aralarla yapılan en az iki ölçümde asgari 140/90 mmHg-160/110 mmHg' nin arasında olan veya gebelik öncesine göre diastolik kan basıncı en az 15 mmHg, sistolik kan basıncı en az 30 mmHg artmış olan, b) Yirmi dört saatlik idrarda 0.3 gramin üzerinde veya 6 saatlik aralarla iki veya daha fazla ölçümde dipstik yöntemiyle 1 veya 2 (+) protein tesbit edilmiş hastalar ödem olup olmasına bakılmaksızın preeklampsi olarak kabul edildi. Hastaların yaşı, paritesi, daha önceki obstetrik hikayeleri, öz ve soy geçmişlerinde hipertansiyon veya renovasküler hastalık olup olmadığı kaydedildi. Tüm hastaların ultrasonografik, biyokimyasal ve hematolojik değerlendirmeleri ve göz dibi bakıları yapıldı. 18-26. haftalar arasında alınan tek serum örneklerinde  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri Behring Nephelometer 100 analizler cihazı ile çalışıldı. Daha önceki gebeliklerinde preeklampsi geçirenler veya kronik hipertansiyonu olanlar, diyabetik gebeler ve renovasküler hastalığı

olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Onbes hastadan normal gebelik takipleri süresince preeklampsi gelişenler ile gelişmeyenlerin ikinci trimesterde bir defaya mahsus ölçülen serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri karşılaştırıldı. Bu çalışmanın amacı normotansif gebelerin serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeylerinin preeklampsi gelişiminin önceden tanısında bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptamaktır. İstatistiksel analiz için Mann Whitney U nonparametrik testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Sonuçlar  $\pm$  ortalama standart sapma olarak verildi.

## BULGULAR

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Multipar ve nullipar toplam 15 hastanın ortalama maternal serum  $\beta_2$  mikroglobülin düzeyleri  $1.00 \pm 0.10$  mg /L olarak bulundu. Sekiz multipar ve 7 nullipar hastanın yapılan takiplerinde bir hastada 32. gestasyonel haftada, diğerinde ise 35. gestasyonel haftada olmak üzere toplam 2 nullipar hastada preeklampsi tablosu gelişti (%13.3). Sekiz multipar ve kalan 5 nullipar hastanın gebelikleri ise normotansif olarak terme ulaştı. Preeklampsi gelişen iki hasta hospitalize edilip tedavi edildi ve iki olgu da sağlıklı olarak terme ulaştı ve normal vajinal yoldan doğum yaptılar. Preeklampsi tablosu ortaya çıkan iki hastanın serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri ile gebelikleri boyunca normotansif kalan 13 hastanın ikinci trimester serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri karşılaştırıldığında (Şekil 1) aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $1.01 \pm 0.10$  mg/L,  $1.00 \pm 0.11$  mg/L,  $P < 0.02$ ).

**Şekil 1.** Takiplerinde preeklampsi gelişen (P) ve gelişmeyen (N) hastaların serum beta2 mikroglobulin düzeyleri.



**Tablo 1.** Hastaların klinik ve laboratuvar karakteristikleri

Parametre	Ortalama*
Yas	28.2±1.2
Gestasyonel yas (dogumda)	37.4±0.3
Dogum ağırlığı (gr)	3350±152
Parite	1.35±0.1
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115.5±3.0
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72.0±2.0
Serum kreatinin (mg/dl)	0.81±0.0
Serum ürik asit(mg/dl)	4.72±0.3
SGOT(U/L)	24.05±1.5
SGPT(U/L)	20.08±1.2
Proteinüri(mg/dl)	4.5±3.0
Hb(g/dl)	13.1±0.1
Trombosit(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	295±21.2

\*:Sonuçlar  $\pm$  ortalama standart sapma olarak verildi.

## TARTISMA

Maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden olan preeklampsi gebelikte yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Bu nedenle tanı ve tedavisi perinatal ve maternal prognoz açısından oldukça önemlidir. Bu klinik tabloya neden olan patofizyolojik değişiklikler gebeliğin 10 ve 20 haftaları arasında gerçekleşmektedir.<sup>3,4</sup> Preeklampsinin nedeni tam olarak bilinmese de altta yatan temel patofizyolojik anormallik generalize arteriyel vazokonstriksiyon veya vazospazmdir. Plasenta, böbrekler ve beyindeki ortak patolojik özellik vasküler endotelial hasar ve disfonksiyon olup majör patolojik değişiklikler plasental yataktadır.<sup>5-7</sup> Maternal endotelial disfonksiyon sonucu taniya da yardımcı olabilecek bazı laboratuvar değişiklikler meydana gelir. Örneğin; maternal vasküler prostasiklin üretimi azalır, von Willebrand faktör ve fibronektin seviyeleri artar. Aktive nötröfillerden salınan elastaz ve diğer proteazlar vasküler hasara aracılık edebilirler. Yine artmış serbest radikal formasyonu endotelial hasarın oluşmasına ve hastalığın ortaya çıkmasına yol açarken, glomerüllerde meydana gelen endotelial değişikliklerde  $\beta_2$ -mikroglobülin gibi bazı maddelerin serum ve filtre olan düzeylerinde değişikliğe neden olur.

Preeklampsinin önceden tanısında ve gebeliğin prognozunu belirlemede bir çok hematolojik ve biyokimyasal marker kullanılmış, ancak güvenilir bir parametre bulunamamıştır. En önemli iki prediktif faktör nulliparite ve aile hikayesidir. İkinci trimesterde arteriyel tansiyon ölçümü ve pressör testler, bir çok kan ve idrar bileşeni bu amaçla araştırılmıştır. Yüksek hemoglobin konsantrasyonu, artmış faktör VIII bağımlı antijen, azalmış antitrombin III seviyeleri, midtrimester idrar insan korionik gonadotropin beta kor subünit seviyesindeki artış, serum Activin A ve İnhibin A seviyelerindeki yükselme ve düşük trombosit sayısı araştırılan diğer prediktif faktörlerdir. Gebeliğin 16-18. haftalarında yapılan derin arkuat arterlerin doppler ultrasonografik gözlemlerinde, spiral arterlerin bozulmuş trofoblastik invazyonu önemli bir prediktif faktör olarak karsımıza çıksa da yukarıda sözü edilen tüm faktörlerin doğrulukları kesin olarak gösterilememiş ve bu konu tam bir netliğe kavusmamıştır.<sup>8,9</sup>

Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı aynı dönemdeki normal gebelere göre preeklampsi ve eklampsi gebelerde belirgin olarak düşmüştür. Renal kan akımındaki bu düşmenin nedeni olarak afferent arteriyel sistemdeki konstrüksiyon gösterilmektedir.

Afferent vazokonstriksiyon glomerüler membranların proteinlere olan geçirgenliğini artırarak hasara neden olur. Sonuçta renal vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşme oligüriye neden olur. Oligüri sık olmasına rağmen renal yetmezliğe gidis nadirdir. Yetmezlik gelişse bile reversibl olup prognozu iyidir. Ancak kortikal nekroz gelişmesi yetmezliği kalıcı hale getirebilir. Preeklampsideki proteinüri non-selektif tiptedir. Artmış permeabilite transferrin ve globülin gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin geçişine izin verir. Preeklampsinin veya eklampsinin tipik renal lezyonu olan glomerüler kapiller endoteliozis en iyi elektron mikroskopisi ile görüntülenebilir. Bu bozukluk endotel hücreleri arasına ve içerisine fibrinoid materyal depolanmasıyla meydana gelmektedir. Basit mikroskopide glomerüler çapın arttığı, glomerüler yumagin proksimal tüpün boynuna doğru bombe yaptığı ve değişik derecelerde endotelial ve mesangial hücre büyümesi olduğu görülebilir.<sup>5-7</sup>

$\beta_2$ -mikroglobülin HLA class I kompleksinin hafif zincirinde bulunur. Ağır zincir ayrıldıktan sonra serumda serbest monomer olarak dolabilir ve glomerüllerden filtre edildikten sonra, proksimal renal tübüllerde sirasi ile reabsorbsiyon ve degradasyona uğrar.<sup>10,11</sup> Serum düzeyleri inflamatuvar hastalıklarda yükselme gösterir. Bu yükselme klirens azalmasından ziyade üretiminin artmasına bağlıdır. Bazı çalışmalarda serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeylerinin preeklampsi hastalarında, normotansif hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>12,13</sup>

Bizim çalışmamızda 18-26. gestasyonel haftalar arasında serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri değerlendirilen ve gebelikleri boyunca takip edilen 15 hastadan ikisinde hafif preeklampsi saptandı. Preeklampsi gelişen bu iki hasta ile gebelikleri boyunca normotansif kalan 13 hastanın serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p < 0.2$ ). Saudan ve arkadaşları 35 preeklampsi ve 18 normotansif hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preeklampsi grupta serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmalarına rağmen,  $\beta_2$ -mikroglobülinin üriner fraksiyonel ekskresyon miktarında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.<sup>14</sup> Bu bilgi preeklampsi hastalarında üriner  $\beta_2$ -mikroglobülinin azalmış glomerüler filtrasyonunu düşündürür.

Bu çalışmada ikinci trimester maternal serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzeyleri ile preeklampsi gelişimi arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Ancak biz tek bir serum  $\beta_2$ -mikroglobülin düzey ölçümü ile

## Çelik ve ark

yükselme veya azalmayı saptamaya çalıştık. Bu sebeple birden fazla serum  $\beta$ -mikroglobülin düzey ölçümü yapan ve hasta sayısı daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

### KAYNAKLAR

1. Shaarawy M, El Meleigy M, Rasheed K. Maternal serum transforming growth factor beta-2 in preeclampsia and eclampsia, a potential biomarker for the assessment of disease severity and fetal outcome. *J Soc Gynecol Investig*. 2001; 8:27-31.
2. Haddad B, Desvaux D, Livingston JC, Barranger E, Paniel BJ, Sibai BM. Failure of serum beta2-microglobulin levels as an early marker of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:595-8
3. Faden D, Tinicani A, Tanzi P, Spatola L, Lojaccono A, Tarantini M, Balestrieri G. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:37-42.
4. Aune B, Vartun A, Oian P, Sager G. Evidence of dysfunctional beta2-adrenoceptor signal system in pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107:116-21.
5. Tian G, Huang Q, Yu H. Clinical significance of changes of urinary enzymes in pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1996;31:465-7.
6. Katano K, Aoki A, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y. Beta 2 Glycoprotein I dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* 1996;11:509-12.
7. Redline RW, Patterson P. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1995;26:594-600.
8. Erkkola R, Sjöberg NO. Can pre-eclampsia be predicted and prevented? *Acta Obstet Gynecol Scan Supp* 1997; 76:98-100.
9. Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 1996; 76:133-148.
10. Lockwood CJ, Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:432-41.
11. Zahradnik HP, Moller K, Stumme H, Casper FW, Seufert R, Schafer W. Prostaglandins in the urine of hypertensive pregnant patients. *Zentralbl Gynakol* 1994;116:337-9
12. Zhang SJ. Urinary minor proteins, beta 2-microglobulin (beta 2-MG) assay with pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1993;28:706-8, 758
13. Yamamoto T, Yoshimura S, Geshi Y, Sasamori Y, Okinaga S, Kobayashi T, Mori H. Measurement of antiphospholipid antibody by ELISA using purified beta2-glycoprotein I in preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1993;94:196-200
14. Saudan PJ, Farrell TJ, Brown MA. Beta2-microglobulin in hypertensive pregnancies. *Am J Kidney Dis* 1998;31:308-12.

### Yazisma adresi:

Dr. Önder ÇELİK  
Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Turgut Özal Tıp Merkezi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
44069-Malatya  
E-mail :oncelik@inonu.edu.tr