

GEBELİK TOKSEMİSİNDE SERUM ÖSTRİOL VE DEHİDROEPIANDROSTERONE ÖLÇÜMÜ

Feride Söylemez* Semra Kahraman** Gülay Kurtay*** Hakan Satioğlu**

Plasenta endokrin bir gland olarak kabul edilmektedir. Ancak steroid hormon sentezinde, hormonun tüm aşamaları plasentada oluşmaz. Fetus adrenal ve karaciğerine ihtiyaç vardır. Plasenta östrojen üretimi için anne ve fetus adrenokortikal orijinli C19 ları prekürsör olarak kullanır (1,2). Östrojen üretiminde plasenta dehidroepiandrosterone sulfatı (DHAS) kullanır. Gebeliğin son haftalarında maternal DHAS % 40 veya daha fazlası plasentada irreversibl olarak östriodiol'a çevrilir. Benzer olarak gebeliğin son haftalarında DHAS'ın % 35 - 40'ı, 16 α hidroksi DHAS den östriole çevrilir. Böylece gebeliğin geç devrelerinde maternal dolaşan DHAS'ın % 75 - 80'i plasentada irreversibl olarak kullanılır (3).

DHAS'ın major kaynağı fetal adrenal bezdir. Östriol (E3) biosentezi fetal ve plasental steroidogeneze birlikte bağımlıdır. Kısaca E3 biosentezi : 1. Fetal adrenallerin yine fetal ACTH tarafından stimule edilmesi ile DHAS üretimi; 2. DHAS'ın fetal karaciğer tarafından 16- α hidroksilasyonu; 3) 16- α DHAS'ın 16- α OHDHA'ya çevrilebilmesi için plasental sülfataz; 4) 16- α OHDHA'nın E3'e plasenta tarafından metabolize edilmesine bağlıdır (1,2).

Toksemi gebelikte akut olarak gelişen bir hastalık olmayıp kronik bir problemdir. Toksemide uteroplasental kan akımı % 40 - 60 azalmıştır. Bu azalmanın primer mi yoksa sekonder mi olduğuna karar vermek güçtür (4).

Bu çalışmada fetoplasenter unit hormonlarından DHAS ve E3'ün toksemili hastalardaki değerleri kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında 1987 Ocak - 1988 Mart Tarihleri arasında

-
- * A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr.
** A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araş. Gör.
*** A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prof. Dr.

gebelik toksikozu tanısı alarak doğum ünitesine yatırılan 45 hasta ile 12 normal sağlıklı gebe üzerinde yapılmıştır.

Hastalardan ve kontrol gurubundan maternal kan örnekleri herhangi bir ilaç veya diet uygulaması verilmeden alınmıştır.

Kontrol gurubunun, toksikoz gurubu gebelerle aynı haftalar içinde olmalarına dikkat edilmiş olup, her iki gruptada gebeler son trimestirde idiler.

Gebelerin kan basınçları en az yarım saat istirahati takiben her on dakikada bir, iki defa ölçülüp ortalamaları alınarak değerlendirildi. Maternal kan örnekleri 10 cc alındı. Alınan kanlar pıhtılaştırılıp santrifuj edildikten ve serumları alındıktan sonra -20°C de saklandı. Toksemili hastalar kendi aralarında diastolik kan basıncı 100 mm Hg ve altındakilerle, 100 mm Hg üstündekiler olmak üzere iki alt guruba ayrıldı.

Serumda total östriol Amersham'ın RIA kiti ile, dehidroepiandrosteron sülfat ise Diagnostic Products Corporation firmasının RIA kiti ile çalışıldı.

İstatistiki analizde student t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma gurubundaki hastalar 18 - 39 yaşları arasında değişmekte olup ortalama 27,2 idi. Kontrol gurubunda ise yaşlar 21 - 34 arasında olup ortalaması 24,3 idi.

Hastaların 21 tanesi nullipar olup bunlardan ikisinin daha önce birer düşükleri vardı. 24 hasta ise multipar olup, parite 1 - 8 arasında (ortalama : 3,3) idi. Kontrol gurubunda ise 6 gebe nullipar, 6 sı ise multipardı.

Total estriol değerleri diastolik basıncı 100 mm Hg ve altında olan 20 toksemi gurubundan gebede 48 - 208 ng/ml arasında değişmekte, ortalama değer 82,29 standard hata $\pm 14,99$ olarak bulundu. Diastolik basınç 100 mm Hg üzerinde olan 25 hastada ise 2,4 - 296,0 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama değer 85,36 ve standard hata $\pm 17,67$ olarak bulundu. Kontrol gurubunda ise 13,0 - 379,0 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama değer 172,33 ve standard hata $\pm 25,52$ olarak bulundu. Her iki hasta gurubu ile kontrol gurubu arasındaki fark istatistiki bakımdan anlamlı ($p < 0,05$) bulunurken, diastolik basıncın 100 mm Hg ve altında olması ile üstünde olması halinde total östriol değerleri arasında istatistiki fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1 - Hasta ve Kontrol Gurubunda Total Östriol Değerleri(*)

Tansiyon Arteriel	Gebe Sayısı	Östriol Değerleri	Ortalama ve Standard Sapma
Diastolik kan basıncı			£, +
100 mm Hg ve altı	20	4,8 - 208,0	92,29 ± 14,99
Diastolik kan basıncı			£, +
100 mm Hg üstü	25	2,4 - 296,0	85,36 ± 17,67
Normotensif Kontrol			£
Gurubu	12	13,0 - 379,0	172,33 ± 25,52

* : Değerleri ng/ml.

£ : İstatistiki farklılık $p < 0,05$

+ : İstatistiki farklılık $p > 0,05$

DHAS değerleri diastolik basıncın 100 mm Hg ve altında olduğu hasta gurubunda 40 - 360 $\mu\text{g/dl}$ arasında değişmekte olup ortalama 191,2 $\mu\text{g/dl}$ standard hata $\pm 24,29$ du. Diastolik basıncın 100 mm Hg üzerinde olduğu grupta ise 3 - 840 $\mu\text{g/dl}$ arasında değişen DHAS değerlerinin ortalaması 266,4 $\mu\text{g/dl}$ ve standard hatası ise $\pm 36,68$ olarak bulundu. Kontrol gurubu ile toksemili hasta gurubu arasında, ya da diastolik basıncın 100 mm Hg altında veya üstünde olması durumlarında DHAS değerleri açısından istatistiki bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2 - Hasta ve Kontrol Gurubunda Dehidroepiandrosteron Sülfat Değerleri(*)

Tansiyon Arteriel	Gebe Sayısı	DHA-SO4 Değerleri	Ortalama ve Standard Sapma
Diastolik kan basıncı			£, +
100 mm Hg ve altı	20	40 - 360	191,2 ± 24,29
Diastolik kan basıncı			£, +
100 mm Hg üstü	25	3 - 840	266,4 ± 36,68
Normotansif Kontrol			£
Gurubu	12	60 - 460	256,66 ± 36,3

* : Değerler $\mu\text{g/dl}$ olarak verilmiştir.

£ : İstatistiki farklılık $p > 0,05$

+ : İstatistiki farklılık $p > 0,05$

TARTIŞMA

Plasenta ve fetus tarafından birçok hormon üretilmektedir. Östriol biosentezi için fetus ve plasenta gereklidir. Bu nedenle gerçek bir fetoplasental fonksiyon testi olarak kullanılabilir (1,2). Toksemili gebelerde östriolün azaldığı birçok çalışmacı tarafından gösterilmiştir (5,6,7,8). Çalışmamızda da östriol değeri kontrol gurubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Östriolün takriben % 90 ı fetal adrenal glandın dehidroepiandrosterone sülfat üretiminden elde edilir. Fetal adrenal DHAS plasentada östron ve östradiol üretimi için prekürsör olarak kullanılırken, plasentanın 16- α hidroksilasyon eksikliği nedeni ile östriol için prekürsör olan 16- α hidroksi DHAS fetal karaciğerde meydana gelir. Plasenta östriol sentezi için 16- α hidroksi DHAS'ı kullanır (1,2). Maternal DHAS'ın total östrojen sentezindeki katılımı normal fetal adrenal glandın yanında ihmal edilir seviyededir. Fetal adrenaller anneden takriben 10 kat fazla DHAS salgılar (2). Östrojenler annede karaciğer tarafından hızla metabolize edilirler, glukoronik ve sülfirik asitle konjuge edilir, az miktarı safra ile atılırken daha büyük kısım idrarla atılır. Anne kanında % 8-10 nuda serbest olarak bulunur (1,2).

Toksemili hastalarda düşük maternal uriner yada total veya serbest östriol değerlerini sadece prekürsör üretim azlığına bağlamak doğru değildir. Zira östriol üretimi fetal ve plasental steroidejenik kooperasyonla gerçekleşir ve anne kanı veya idrarındaki miktarına pek çok faktör etki eder (1,2). DHAS dan E3'e dönüşümdeki biosentetik adımlarda önce DHAS'nın fetal karaciğerde 16- α hidroksilasyonu, takiben 16- α OHDHAS nın plasentada sülfatas, 3 β hidroksisteroid-dehidrogenaz ve aromatize edici enzimler gibi plasental biosentez enzimlerine ihtiyaç vardır. Fetal adrenal kortkesden normal DHAS salınımına rağmen fetoplasenter unitedeki bu enzim adımlarındaki herhangi bir yerde azalmış aktivite, düşük E3 üretimine yol açabilir (9). Normal bir gebelikte plasental enzimlerin geniş kapasiteli olduğu ve östrojen sentez hızını sınırlamadığı bilinmektedir (10). Bunların aktiviteleri ile uriner östrojen ekskresyonu arasında korelasyon görülmemiştir (10). Anormal plasentalarda steroid metabolize edici enzimlerin in vitro olarak değişik derecelerde düşük (11) veya artmış (12) olduğu gösterilmiştir. Toksemili hastalarda DHAS'ın metabolik klirens hızı düşmektedir (3). Genel olarak düşük DHAS klirensi uteroplasental kan akımının azalmasını yansıtır (4).

Çalışmamızda da hasta gurubu ile kontrol gurubu arasındaki maternal E3 değerleri arasında anlamlı fark bulunurken, DHAS değerleri arasındaki farklılık önemli olmamıştır. Sonuçlar klinik tabloyu ağırlaştıran diastolik basıncın yüksekliğine görede değişmemiştir. Toksemide bozulan plasental perfüzyon DHAS ve E3 seviyelerinde farklılığın nedeni olabilir. Ya da E3 ün nötral steroid prekürsörlerinden olan 16- α OHDHAS plasental enzimler için DHAS'a göre daha düşük affiniteli substrat olması mümkündür (9) veya toksemide fetal karaciğerde etkilenmektedir. Konunun açıklığa kavuşabilmesi için fetusda düşük 16- α OHDHAS seviyelerinin gösterilmesi gereklidir.

ÖZET

Bu çalışmada 45 gebelik toksemili hasta ile 12 normotensif sağlıklı gebe kontrol gurubunda fetoplasenter fonksiyon testlerinden östriol ve bunun prekürsörü olan dehidroepiandrosterone sülfatın maternal kanda araştırılması yapılmıştır. Toksemik hastalarda maternal total serum östriol değerleri kontrol gurubundan anlamlı olarak düşük bulunurken, dehidroepiandrosterone sülfat değerlerinde toksemik hasta ve kontrol gurubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Östriol ve dehidroepiandrosteron sülfat seviyelerindeki bu farklılığın nedeni bozulmuş uteroplasental perfüzyon olabilir.

SUMMARY

Plasma Estriol and Dehydroepiandrosterone Sulfate Measurements in Toxemia of Pregnancy

Fortyfive patients with clinically evident toxemia of pregnancy and twelve healthy pregnancies as a control group has been investigated in maternal blood for estriol and dehydroepiandrosterone sulfate which is a precursor of estriol. In toxemic pregnancies significantly lower maternal total serum estriol levels have been found whereas no significant difference has been observed in dehydroepiandrosterone sulfate levels in between the control group and the patients of toxemic pregnancy. The difference between the estriol and dehydroepiandrosterone sulfate levels in toxemia of pregnancy is probably due to reduced uteroplasental perfussion.

KAYNAKLAR

1. Goebelsmann, Dwe : Hormonal Assesment of Pregnancy, Gynecology and Obstetrics, R. Depp, D.A. Escherbach, J.J. Sciarra eds., Rev Ed. Chap. 79., Harper and Row, Philadelphia, 1984.

2. Speroff, L., Glass, R.H., Kase N.G. : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Chap. 10, 3. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984.
3. Gant, N.F., Hutchinson, H.T., Siiteri, P.K., MacDonald, P.C. : Study of Metabolic Clearance Rate of Dehydroisoandrosterone Sulfate in Pregnancy, Am. J. Obstet. Gynecol. 111 : 555, 1971.
4. Speroff, L., Glass, R.H., Kase N.G. : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Chap. 11, 3.Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984.
5. MacDonald, D.J., Scott, J.M., Gemmell, R.S., Mack, D.S. : A Prospective Study of Three Biochemical Fetoplacental Tests : Serum Human Placental Lactogen, Pregnancy Specific β 1-Glycoprotein, and Urinary Estrogens, and Their Relationship to Placental Insufficiency. Am. J. Obstet. Gynecol. 147 : 430, 1983.
6. Macleod, S.C., Mitton, D.M., Avery, C.R. : Relationship between Elevated Blood Pressure and Urinary Estriols during Pregnancy, Am. J. Obstet. Gynecol. 109 : 375, 1971.
7. Edwards, R.P., Diver, M.J., Davis, J.C., Hipkin L.J. : Placenta Oestriol and Human Placental Lactogen Measurements in Patients with High Risk Pregnancies, British Journal Obstet. Gynaecol. 83 : 229, 1976.
8. Hardy, M.J., Humeida, A.K., Bahuri, S.M., Basalamah, A. : Late Third Trimester Unconjugated Serum Oestriol Levels in normal and Hypertensive Pregnancy Relation to Birth Weight, British Journal Obstet. Gynaecol. 88 : 976, 1981.
9. Reynolds, J.W., Barnhart, B.J., Carlson, C.V. : Feto-Placental Steroid Metabolism in Growth Retarded Human Fetuses, Pediatric Research, 20 (2) : 166, 1986.
10. Townsley, J.D., Rubin, E.J., Crystle, C.D. : Evaluation of Placental Steroid 3-Sulfatase and Aromatase Activities as Regulators of Estrogen Production in Human Pregnancy, Am. J. Obstet. Gynecol. 117 : 345, 1973.
11. Thoumsin, H.J., Alsat, E., Cedard, L. : In Vitro Aromatization of Androgens into Estrogens in Placental Insufficiency, Gynecol. Obstet. Invest. 13 : 37, 1982.
12. Sybulski, S. : In Vitro Estrogen Biosynthesis from Testosterone by Homogenates of Placentas from Normal Pregnancies and Pregnancies Complicated by Intrauterine fetal Malnutrition and diabetes, Am. J. Obstet. Gynecol. 105 : 1055, 1969.