

Preeklampitik Anne Bebeklerinde Ortalama Trombosit Hacimleri

Mean Platelet Volumes in Babies of Preeclamptic Mothers

A. Barış Akcan,
Seyhan Erişir Oygucu,
Deniz Özel*, Nihal Oygür

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyostatistik Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, preeklampitik anne bebekleri ile normal gebelikten olan bebeklerin ortalama trombosit hacimlerini (MPV) karşılaştırmak ve preeklampitik anne bebeklerinde ortaya çıkan trombositopeninin MPV ile ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya gebelik yaşları benzer olan 63 yenidoğan alınmıştır. Bunlar trombositopeni gelişen 21 preeklampitik anne bebeği (Grup A), trombositopeni gelişmeyen 21 preeklampitik anne bebeği (Grup B) ve trombositopeni gelişmeyen 21 normal anne bebeği (Grup C) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastaların yaşamın ilk 72 saati içerisinde bakılan hematolojik verileri tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. Olgular, doğum ağırlıkları, trombosit sayıları, MPV'leri açısından, karşılaştırıldılar.

Bulgular: Her üç grubun da gestasyon yaşları benzerdi ve doğum ağırlıkları arasındaki fark anlamlı değildi. Grup A'nın trombosit sayısı anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında trombosit sayısı düştükçe MPV nin arttığı ve Grup A bebeklerdeki MPV değerinin en yüksek olduğu gözlemlense de MPV ve trombosit sayıları arasında anlamlı korelasyon ve MPV değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,052$).

Sonuç: Trombosit hacmindeki artış trombosit yıkımının, azalma ise yapım yetersizliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre preeklampitik anne bebeklerinde saptanan trombositopeninin etyolojisinin trombosit hacmine bakarak açıklanamayacağını göstermektedir. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 53-6*)

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, ortalama trombosit hacmi, trombosit sayısı

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to compare the mean platelet volumes (MPV) in babies of preeclamptic and normal pregnant women and to investigate the correlation between thrombocytopenia and MPV in the babies of preeclamptic mothers.

Materials and Method: A total of 63 newborns with similar gestational age were included in this retrospective study. They were divided into three groups as 21 babies of preeclamptic mothers with thrombocytopenia (Group A), 21 without thrombocytopenia (Group B) and 21 babies of normal pregnant women without thrombocytopenia (Group C). Hematologic data of the patients, obtained in the first 72 hours of their life, were achieved from their medical records. Groups were compared according to their birth weights, platelet counts and mean platelet volumes (MPV).

Results: Gestational age and birth weights of all groups were similar. The platelet count of group A was significantly lower ($p<0.001$). MPV seemed to increase as platelet counts decreased when the groups were compared. However no significant correlation was found between MPV and platelet counts and no significant difference between MPVs ($p=0.052$).

Conclusion: Increase in MPV is accepted as a sign of platelet destruction and decrease as a sign of platelet production insufficiency. Our results showed that the etiology of thrombocytopenia in babies of preeclamptic mothers can not be explained with the help of MPV. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 53-6*)

Key words: Preeclampsia, mean platelet volume, platelet count

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. A. Barış Akcan
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
07070 Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 65 20
Faks: +90 242 227 43 20
E-posta: barisakcan@akdeniz.edu.tr
barisakc@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.04.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Giriş

Preeklampsi ve eklampsi, tüm gebeliklerin %1-10'un da görülebilen, patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen ve hipertansiyon, proteinüri ve/veya ödem ile karakterize bir tablodur. Yenidoğan açısından oluşturduğu en önemli risk faktörleri preterm doğum ve gelişim geriliği olarak bilinmektedir (1).

Maternal damarların bozuk trofoblastik invazyonu neticesinde, azalmış plasental perfüzyona bağlı dolaşıma katılan mediatörlerin maternal endotel hücrelerine zarar vermeleri ve fonksiyonlarını bozmaları klinik tablodan sorumlu tutulmaktadır (2).

Trombosit hacmindeki büyümenin, artmış trombosit sentezinin bir göstergesi olduğu uzun zamandır bilinmektedir (3,4). Normal hamileliklerde, artmış sentez ve artmış trombosit hacmi ile kompanse edilen, trombosit agregasyonunda bir artış tespit edilmiştir (5). Normal hamilelikte değişen trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, trombosit hacmindeki değişikliklerin sensitivitesi trombosit sayısına göre daha yüksektir (6).

Preeklampsideki esas patofizyolojik olaylar, kan dolaşımında değişiklikler, endotel hücre hasarı, trombosit aktivasyonu, artmış damar içi trombin oluşumudur (7). Ayrıca, trombosit sayısında, hacminde, fonksiyonunda değişiklik olduğunu ve bunun maternal damar sistemindeki aktivasyonla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da vardır (8,9).

Preeklampside, neonatal nötropeni ve trombositopeni sık görülmekte ve esas neden henüz bilinmemekle birlikte, plasental yetersizliğin yol açtığı azalmış lökosit ve trombosit yapımı olduğu ileri sürülmektedir (10-12). Preeklampitik anne bebeklerinde ortaya çıkan erken trombositopeni, özellikle annede hipertansiyonun yol açtığı plasental yetmezliğe ikincil olarak görülmektedir (13).

Bu çalışmada, preeklampitik anne bebekleri ile normal gebelikten olan bebeklerin ortalama trombosit hacimlerini (MPV) karşılaştırmak ve preeklampitik anne bebeklerinde ortaya çıkan trombositopeninin MPV ile ilişkisini ortaya koymak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ocak 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Ünitesi'nde izlenmiş, 21 trombositopeni gelişen preeklampitik anne bebeği (Grup A), 21 trombositopeni gelişmeyen preeklampitik anne bebeği (Grup B) ve 21 trombositopeni gelişmeyen normal anne bebeği (Grup C) olmak üzere, gestasyon yaşı benzer toplam 63 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Preeklampitik anne bebeği tanısı alan yenidoğanların annelerine ait dosyaları geriye dönük incelendi. Preeklampsi tanısında öykü, obstetrik muayene ve laboratuvar incelemelerinden yararlanıldı ve tanıda 20.haftasından sonra altı saat arayla en az iki defa bakılan kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması veya ortalama arteriyal basıncın >105 mmHg bulunması, proteinürinin spot idrarda $>+1$ veya 24 saatte >300 mg olması dikkate alındı (14). Olgular, doğum ağırlıkları, trombosit sayıları, MPV'leri açısından, retrospektif olarak karşılaştırıldılar. Trombosit sayısı ve MPV değerleri (Beckman Coulter Co.® Lh 780 Analyzer, Germany) cihazında saptandı. MPV'nin normal değerleri 6,5-11,6 fL olarak kabul edildi. Karşılaştırmalar için tüm gruplarda postnatal ilk 72 saat içinde bakılan trombosit ve MPV değerleri dikkate alındı. İstatistiksel analizde SPSS 10 programından yararlanıldı. Değerler, ortalama \pm SD olarak verildi. Üç grup arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA, Kruskal Wallis testleri ile birlikte anlamlı bulunan sonuçlar sonrasında iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi yapıldı. Sürekli iki değişkenin ilişkisini tespit etmede ise Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

A,B,C gruplarının ortalama gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları, trombosit sayıları ve MPV değerleri Tablo 1'de verildi. Bu üç grup trombosit sayısı açısından karşılaştı-

Tablo 1. Grupların genel özellikleri ve karşılaştırmaları

	A grubu* (n=21)	B grubu* (n=21)	C grubu* (n=21)	p**
Gestasyon yaşı (hft)	33,1 \pm 2,34	34,1 \pm 2,43	32,4 \pm 3,4	0,06
Doğum ağırlığı (gm)	1772 \pm 579	2186 \pm 769	2191 \pm 643	0,075
Trombosit sayısı (bin/mm ³)	113 \pm 28	258 \pm 104	284 \pm 106	<0,001
MPV (fL) ^β	7,94 \pm 0,79	7,83 \pm 0,65	7,42 \pm 0,67	0,052

* Ortalama \pm SD

** p<0,05 anlamlı

β Ortalama trombosit hacmi (MPV) (fL)

rıldığında A grubunun trombosit sayısı, B ve C gruplarına kıyasla belirgin düşük bulundu ($p<0,001$). MPV yönünden yapılan karşılaştırmada ise, A grubundaki MPV değeri diğer iki gruba göre daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,052$). Gruplar arasında trombosit sayısı arttıkça MPV değerinin düştüğü rakamsal olarak saptanmış olsa da trombosit sayısı ile MPV değeri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p=0,171$ $R=-0,175$).

Tartışma

Preeklampsi patogenezindeki temel bozukluğun uteroplental iskemi olduğu, maternal damarların bozuk trofoblastik invazyonu neticesinde plasental perfüzyonun azaldığı ve dolaşıma katılan mediatörlerin maternal endotel hücrelerine zarar verdiği kabul edilmektedir. Preeklampside ortaya çıkan trombositopeninin artmış kullanıma bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, normal gebelikte bile fibrin depoları içeren uteroplental damarların preeklampside belirgin olarak vazokonstrüksiyona uğramaları sonucu, bu damarlarda kan akımının ciddi anlamda yavaşladığı, buna bağlı desiduel trombozisin geliştiği ve neticede trombositlerin bu bölgede kullanımının artarak trombositopeninin ortaya çıktığı fikrini savunmaktadırlar (2,15).

Preeklampsideki trombositopeni etiyolojisini mediatörler üzerinden araştıran çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmaların verileri ise, normal koşullarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörünün (PIGF) megakaryosit olgunlaşmasına, megakaryosit gelişimini düzenleyen Flt-1 (fms-like tirozin kinaz 1) üzerinden katkıda bulunduğunu, preeklampside ise bu iki büyüme faktörünün yapımının azaldığını desteklemektedir (16,17).

Trombosit hacmindeki büyümenin, artmış trombosit sentezinin bir göstergesi olduğu uzun zamandır kabul edilen bir görüştür (3,4). Normal gebeliklerde görülen MPV yüksekliğinin artmış trombosit yapımına bağlı olduğu iyi bilinmektedir (5,6,18,19). Buna karşılık preeklampitik gebelerle normal gebelerin MPV ve trombosit sayılarını karşılaştıran araştırmalar farklı sonuçlar ortaya koymuşlardır. Bazı araştırmacılar, preeklampitik kadınlarla, kontrol grupları arasında trombosit sayısı ve MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamazken, bazıları preeklampitik kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düşük trombosit sayısı ve yüksek MPV değerleri tespit etmişlerdir (20,21). Ülkemizden, yapılan bir çalışmada ise preeklampitik kadınlar, normal hamile kadınlar

ile karşılaştırılmış ve preeklampsi bulguları ortaya çıkmadan ortalama 4,6 hafta önce MPV değerlerinde anlamlı bir yükseklik olduğu tespit edilmiştir (22). Ancak bu bulgunun aksine iki ayrı çalışmada MPV değerlerinin normal gebelerde de yüksek olabileceği ve sadece MPV ölçümünün tarama testi olarak yetersiz kalacağı vurgulanmıştır (18,19). Sonuç olarak preeklampitik gebelerde ortaya çıkan trombositopeninin nedeni halen net olarak anlaşılamamıştır.

Preeklampitik gebelerde olduğu gibi preeklampitik anne bebeklerinde görülen trombositopeninin sebebi de tam olarak bilinmemektedir. Bilgilerimize göre literatürde, bu bebeklerdeki trombositopeninin yapım azlığına mı yoksa yıkım fazlalığına mı bağlı olduğunu araştıran yalnızca üç araştırma mevcuttur. Birinci çalışmada Meberg ve ark. (23), fetal hipoksinin kemik iliğindeki multipotent kök hücreyi etkileyerek eritropoeziste artışa yol açtığını, bunun sonucu olarak hem megakaryopoez hem de miyelopoezde bir azalma olduğunu savunmuşlardır. İkinci çalışmada Samuels ve ark. (24), preeklampitik anne bebeklerinde anormal trombosit antikorlarını göstermişler ve bunun altta yatan immün bir anormallik veya trombosit aktivasyonunun bir ölçüsü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşılık anormal testleri olan bebeklerin hiçbirinde trombositopeni tespit edilememiştir. Üçüncü çalışmada ise, preeklampitik anne bebeklerinin kordon kanında, sFlt-1 düzeyinin yüksek, PIGF ve VEGF düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (25).

Literatürde preeklampitik anne bebeklerindeki trombositopeninin MPV ile ilişkisini araştıran çalışmaya ise hiç rastlanmamıştır. Bu nedenle bilgilerimize göre bizim çalışmamız, preeklampitik anne bebeklerindeki trombositopeni nedeninin MPV üzerinden değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini araştıran ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, trombositopeni gelişen preeklampitik anne bebeklerinde MPV değerinin, trombositopeni gelişmeyen preeklampitik anne bebekleri ve sağlam bebeklere göre daha yüksek hacimde olduğunu göstermekle birlikte, karşılaştırmada istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ($p:0,052$). Ayrıca gruplar arasında MPV değerinin, trombosit ortalama sayısı düştükçe yükseldiği de dikkat çekicidir (A grubu trombosit sayısı: 113 ± 28 bin/ mm^3 ve MPV: $7,94\pm 0,79$ fL; B grubu trombosit sayısı 258 ± 104 bin/ mm^3 ve MPV: $7,83\pm 0,65$ fL; C grubu trombosit sayısı: 284 ± 106 bin/ mm^3 ve MPV: $7,42\pm 0,67$ fL). İstatistiksel bir anlamlılık saptanamamakla birlikte, hem MPV değerinin trombositopenik bebeklerde en yüksek bulunması hem de gruplar arasında trombosit sayısı azaldıkça MPV'nin artması, preeklampitik anne bebeklerinde görülen trombositopeninin daha çok yıkımla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma preeklampitik anne bebeklerindeki MPV ve trombosit değerlerinin, dosya verilerinden retrospektif olarak taranmasıyla yapılmış bir araştırmadır. Bu araştırmanın preeklampitik anne bebeklerinin trombopoetin değerleri ve annelerinin trombosit sayıları, MPV ve trombopoetin değerlerinin de dahil edilerek prospektif olarak tekrarlanması etiyolojiye daha fazla katkıda bulunabileceği inancındayız.

Kaynaklar

- Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:927-32.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-4.
- Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR Jr. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981;76:289-93.
- Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981;48:31-7.
- Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP, Cox J, Loadholt CB. Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:263-5.
- Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, Mc Royan CJ, Kitay DZ. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:883-7.
- Romero R, Lockwood C, Oyarzun E, Hobbins JC. Toxemia: new concepts in an old disease. *Semin Perinatol* 1988;12:302-23.
- Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 238-40.
- Hutt R, Ogunniyi SO, Sullivan MH, Elder MG. Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;83:146-9.
- Burrows RF, Andrew M. Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;76:234-38.
- Beiner M, Simchen M, Sivan E, Chetrit AM, Kuint J, Schiff E. Risk factors for neonatal thrombocytopenia. *Am Journ of Perinat* 2003;20:49-54.
- Fraser SH, Tudehope DI. Neonatal neutropenia and thrombocytopenia following maternal hypertension. *Journ of Ped and Child Health* 1996;32:31-4.
- Roberts I, Murray NA. Neonatal Thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:359-64.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:67-75.
- Dinesh M. Shah. Hypertensive disorders of pregnancy. In:Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 8th edition. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2006. p.307-20.
- Lyall F, Greer IA, Boswell F, Fleming R. Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:223-8.
- Casella I, Feccia T, Chelucci C, et al. Autocrine-paracrine VEGF loops potentiate the maturation of megakaryocytic precursors through Flt 1 receptor. *Blood* 2003;101:1316-23.
- Ahmet Y, Van Iddekinge B, Paul C, Sullivan HF, Elder MG. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:216-20.
- Howarth S, Marshall LR, Barr AL, Evans S, Pontre M, Ryan N. Platelet indices during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Med Sci* 1999;56:20-2.
- Ceyhan T, Beyan C, Baser I, Kaptan K, Güngör S, Ifran A. The effect of preeclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol* 2006; 85:320-22.
- Jaremo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 2000;30:1113-8.
- Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci Akyol A, Muhcu M, Ergur Rustu A, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:1052-6.
- Meberg A, Orstavik I, Sovde A. Erythroblastemia and thrombocytopenia in small for gestational age infants. *Acta Pediatr Belg* 1978;31:213.
- Samuels P, Main EK, Tomaski A, Mennuti MT, Gabbe SG, Cines DB. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:109-13.
- Tsao PN, Wei SC, Su YN, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 and low platelet counts in premature neonates of preeclamptic mothers. *Pediatrics* 2005;116:468-72.