

Intrauterin Gelişme Geriliği Olan Ağır Preeklampsili Gebelerde Renin ve Prorenin Düzeyleri

Bilgi GÖKCAN, Selman LAÇİN, Ferda ATMACA, Ayşe GÜRBÜZ, Doğan CANTEKİN
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi-İSTANBUL

ÖZET

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN AĞIR PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE RENİN VE PRORENİN DÜZEYLERİ

Amaç: Fetusta intrauterin gelişme geriliği olan ağır preeklampşik gebelerin plazma renin ve prorenin düzeylerini incelemek ve benzer gebelik haftasındaki kontrol grubu ile karşılaştırarak intrauterin gelişme geriliği ve şiddetli preeklampsia fizyopatolojisindeki rollerini araştırmak.

Metod: Çalışmaya ağır preeklampsia ve intrauterin gelişme geriliği tanısı alan 39 gebe ile kontrol grubu olarak başka sebeplerle hospitalize edilen ve fetal gelişme geriliği olmayan 32 gebe dahil edildi. İki günlük düşük sodyum içeren diyet alımını takiben renin ve prorenin için ölçüm yapıldı. Prorenin düzeyleri için total renin düzeyleri ölçüldü ve aktif renin düzeyleri bu değerden çıkarıldı.

Bulgular: Ağır preeklampşik grupta renin düzeyleri ortalama 68.71 ± 34.47 ng/ml, kontrol grubunda ise 35.09 ± 11.94 ng/ml idi ($p < 0.05$). Prorenin düzeyleri ise ağır preeklampsia grubunda 41.23 ± 23.73 ng/ml, kontrol grubunda ise 14.35 ± 6.19 ng/ml idi ($p < 0.05$). Hem renin hem de prorenin düzeyleri ile diastolik tansiyon yüksekliğinin şiddeti, serum kreatinin ve SGPT düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $r = 0.53$ ve $r = 0.62$). Ayrıca gelişme geriliğinin derecesi ile prorenin düzeyleri arasında da yine pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.35$).

Sonuç: Çalışmamız preeklampsia ile renin ve prorenin düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir, intrauterin gelişme geriliği olan ağır preeklampsia olgularında proreninin gelişme geriliği ile doğrudan ilişkili olmasını, reninden farklı olarak plasentadan geçip fetal dolaşımında aktivitesini gösterebilmesine bağladık. (*Perinatoloji Dergisi* 1999; 7:36-39)

Anahtar Kelimeler: Ağır preeklampsia, intrauterin gelişme geriliği, Renin, Prorenin

SUMMARY

RENİN AND PRORENİN LEVELS IN SERA OF PREGNANCIES COMPLICATED WITH SEVERE PREECLAMPSIA AND IUGR

Objective: We measured the renin and prorenin levels in sera of pregnancies complicated with severe preeclampsia and intrauterine growth retardation to investigate the pathophysiology of these conditions.

Study Design: Prospective case-control study.

Methods: Thirty-nine severe preeclamptic women with intrauterine growth retardation and 32 pregnant women hospitalized for some reasons other than preeclampsia were compared. After having treated with low-sodium diet of two days, we measured the serum levels of renin and prorenin in both groups. Plasma prorenin was calculated by subtracting plasma renin activity from total renin.

Main Outcome Measures: Serum renin and prorenin levels.

Results: Renin levels in severe preeclamptic and control group were 68.71 ± 34.47 ng/ml and 35.09 ± 11.94 ng/ml respectively ($p < 0.05$). Prorenin levels in severe preeclamptic and control group were 41.23 ± 23.73 ng/ml, 14.35 ± 6.19 ng/ml respectively ($p < 0.05$). We defined a positive correlation between both renin and prorenin levels and the severity of the diastolic pressure, serum creatinin and hepatic transaminase levels ($r = 0.53$ and $r = 0.62$ respectively). There was also a correlation between grade of the growth retardation and prorenin levels ($r = 0.35$).

Conclusion: Our results support the relationship between both renin and prorenin levels and preeclampsia. We concluded that the direct relation of prorenin with the intrauterine growth retardation in severe preeclamptic cases was due to placental transfer of this substance unlike renin. (*Turkish J Perinatology* 1999; 7: 36-39)

Key Words: Severe preeclampsia, Intrauterine growth retardation, Renin, Prorenin.

Renin - Angiotensin - Aldosteron sistemi gebelikte kan basıncı ve volüm regülasyonunu sağlayan temel mekanizmadır. Gebelik öncesi duruma göre renin substratı, plazma renin aktivitesi ve renin konsantrasyonu düzeylerinde dramatik değişiklikler meydana gelmektedir (1,2).

Bu sistemdeki anormalliklerin preeklampsideki rolleri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar rapor edilmiştir. Renin substratı çoğu araştırmacı tarafından preeklampsia vakalarında yüksek bulunmuş, plazma renin aktivitesi ise bazı araştırmacılar tarafından yüksek, bazılarında ise değişmez ya da düşük bulunmuş ve farklı yorumlar yapılmıştır (3-6). Bu durum plazma prorenin konsantrasyonu, aldosteron ve angiotensin-II için de geçerlidir (7,8). Yine intrauterin gelişme geriliği (İUGG) ile fetal renin-angiotensin sistemi arasındaki ilişkiye de değişik araştırmacılar değinmişlerdir (9,10). İUGG olan gebelerin önemli bir kısmında fetal plazma renin aktivitesinin arttığı bildirilmiş ve hipoksinin indüklediği bu aktivasyonun angiotensin-II aracılığıyla plaseental vazokonstriksiyon ve İUGG gelişimine yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ancak çalışmaların sonuçlarında görülen bu çeşitliliğin laboratuvar metodoloji farklılığından, sodyum alımının iyi kontrol edilmediğinden, postür ve soğuk aktivasyonu konusunda yeterli dikkat sarf edilmemesi gibi noktalardan kaynaklanması olasıdır.

Bu çalışmada, önceki çalışmaların metodoloji hatalarından kaçınılmaya çalışılarak, fetusta intrauterin gelişme geriliği (İUGG) olan ağır preeklamp-tik gebelerin renin ve prorenin düzeyleri incelendi ve benzer gebelik haftasındaki kontrol grubu ile karşılaştırdık. Böylelikle, ağır preeklampsia ile birlikte olan gelişme geriliği fizyopatolojisinde renin ve proreninin rolünü araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Aralık 1996 - Aralık 1997 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran ve ağır preeklampsia ve İUGG tanısı alan ve hospitalize edilen 39 gebe ile başka sebeplerle (EMR, Plesenta Previa vs.) hospitalize edilen ve fetal gelişimi gebelik haftası ile uyum gösteren 32 gebe dahil edildi. Tüm gebeler son trimester içerisinde ve tekil gebelik idiler. Ağır preeklampsia tanısı için 6 saat arayla en az iki kez ölçülen diastolik kan basıncının 110 mmHg'dan yüksek olması ve buna ek olarak minör kriterler olarak kabul edilen 24 saatlik idrarda 5 gramdan fazla proteinüri, trombosit sayısının 100000/mm³'den az olması, serum kreatinin değerlerinde yükseklik, karaciğer enzimlerinde artış ve sübjektif klinik bulguların (frontal baş ağrısı, epigastrik ağrı vs.) olması şartlarından en az ikisinin

varlığı arandı.

Tüm olgularda fetal BPD, FL ve karın çapları ultrasonografi ile ölçülerek fetal biyometride gestasyonel yaşa göre İUGG'nin olup olmadığı saptandı. İUGG tanısı gestasyonel yaşa göre olması gereken ağırlığın 10. persentil değerine göre hesaplandı (11).

Her iki grupta da gebelere gerekli bilgiler verilerek onayları alındıktan sonra iki gün boyunca aynı miktarda düşük sodyum içeren diyet verildi ve iki günün sonunda 15 dakika istirahati takiben oturur pozisyonda EDTA'lı tüplere venöz kan örneği alındı ve - 30°C'da depolandı. Ağır preeklamp-tik gruptaki gebelerin 6 tanesinde düşük sodyum diyeti uygulaması sırasında fetal ve maternal sebeplerle gebelik acil olarak sonlandırıldığından bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra alınan örnekler toplanarak oda ısısında 2000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Nichols enstitüsünce tarif edilen sandviç tipi immunoradyometrik yöntemle prorenin ve renin düzeyleri ölçüldü (12).

Prorenin düzeyleri için total renin düzeyleri ölçüldü ve aktif renin düzeyleri bu değerden çıkarıldı. Verilerin ve grupların ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel analizinde SPSS programı kullanılıp yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. Kontrol ve hasta grupları arasında incelenen değişkenler açısından fark olup olmadığı Student-t test ile araştırıldı. Bazı değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiyi saptamak için korelasyon analizi uygulandı.

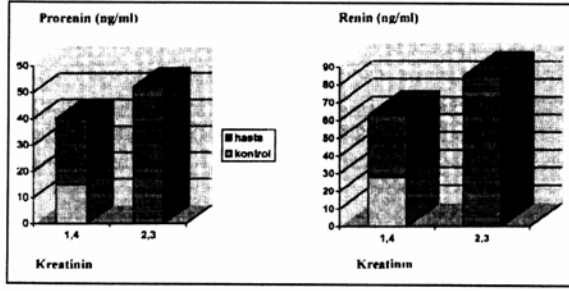
BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve parite ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca iki grupta da prorenin ve renin düzeyleriyle yaş ve gebelik haftası arasında bir korelasyon gösterilemedi. Ağır preeklamp-tik grupta renin düzeyleri ortalama 68.71±34.47 ng/ml, kontrol grubunda ise 35.09±11.94 ng/ml idi (Tablo 1). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05).

Prorenin düzeyleri ise ağır preeklampsia grubunda 41.23±23.73 ng/ml, kontrol grubunda ise 14.35±6.19 ng/ml idi ve yine aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 1). Hem renin hem de prorenin düzeyleri ile diastolik tansiyon yüksekliğinin şiddeti arasında pozitif bir kore-

Tablo 1: Preeklamp-tik ve Kontrol Grubunda Prorenin ve Renin Düzeyleri

	Prorenin (ng/ml)	Renin (ng/ml)
Ağır preeklamp-tik grup	41.23±23.73	68.71 ±34.47
Kontrol grubu	14.35±6.19	35.09± 11.94
	p<0.05	p<0.05



Şekil 1. Serum prorenin ve renin değerleri ile kreatinin arasındaki ilişki.

lasyon saptandı (sırasıyla $r=0.53$ ve $r=0.62$). Ayrıca serum kreatinin ve SGPT düzeyleri ile prorenin ve renin düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyonun varlığı dikkat çekmekteydi ($r=0.45$) (Şekil 1).

Geişme geriliğinin derecesi ile prorenin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ($r=0.35$) renin düzeyleri ile gelişme geriliği arasında böyle bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Gebeliğin başlıca komplikasyonlarından biri olan, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin artışına yol açan preeklampsi konusunda prognostik değerlendirme için pek çok belirteç tanımlanmıştır. Biz de çalışmamızda ağır preeklampsi ve İUGG fizyopatolojisinde rol aldığını düşündüğümüz prorenin ve renin düzeylerini, 3. trimester İUGG'li ağır preeklampstik 33 gebenin serumunda ölçtük. Bu değerleri benzer gebelik haftalanındaki 32 gebenin serum prorenin ve renin düzeyleriyle karşılaştırdık.

Renin angiotensin sistemi normal gebelik fizyolojisinde kan basıncını düzenlemede en önemli faktördür. Bir aspartil proteaz olan ve esas kaynağı böbrekler olan renin vazokonstriktör etkilidir. Prorenin ise reninin prekürsörüdür ve latent renin gibi aktivite gösterir (13). Dolaşımda reninden 10 kat fazla bulunur ve Aldosteron-II reseptörlerine reproduktif organlarda reversibl bağlanır (14). Proreninin yarılanma ömrü 47 dakikadır ve bugüne kadar immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak dokulardan ayrıştırılamamış ve total reninden aktif reninin çıkarılmasıyla elde edilmiştir (15,16).

Çalışmamızda preeklampsi ile renin ve prorenin düzeyleri arasındaki ilişkiyi destekleyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Renin, estrogen ve progesteronla yarışarak maternal dolaşıma salınırken, fetal dolaşıma geçemez. Prorenin ise tek yönlü de olsa fetal dolaşıma geçer (17). Bu sebeple proreninin fetal gelişimin regülasyonunda yer aldığı düşünülmüştür. McQuenn ve ark. (18) plasentanin vasküler düz kasında angiotensin-II için spesifik reseptörlerin varlığını göstermişlerdir. Ayrıca koyun fetusları üzerinde yapılan çalışmalarda da angiotensin-II infüzyonlarının fetoplental perfüzyonu azalttığı ve İUGG tablosuna yol açtığı ortaya konmuştur (19,20). Bizim çalışmamızda da İUGG'li ağır preeklampsi olgularında proreninin gelişme geriliği ile doğrudan ilişkili olmasını, reninden farklı olarak plasentadan geçip fetal dolaşımda aktivitesini gösterebilmesine bağlamak mümkündür. Nitekim aynı korelasyon renin düzeyleri için gösterilememiştir.

Daha önceki çalışmaların sonuçlarındaki çeşitlilik araştırmacıları prorenin ve renin düzeyleri ile preeklampsi fizyopatolojisi arasındaki ilişkiyi ortaya koyma açısından karamsarlığa düşürmüştür. Biz ise gruplar arasındaki standardizasyona ve metodolojiye azami dikkat göstererek çalışmamızı tamamladık.

Ağır preeklampsi tanısı için gerekli kriterlerinden olan SGPT, ürik asit, kreatinin düzeyleri, proteinüri, trombositopeni gibi parametreler ile iyi bir korelasyon gösteren plazma prorenin ve renin düzeylerinin de bu biyokimyasal parametreler arasında yer alabileceğini düşündük.

Çalışmamızın başında planladığımız, gelişme geriliği yenidoğanlardan aldığımız kan örneklerinin teknik bir hata sonucu bir bölümünün değerlendirilememesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamamız çalışmamın en önemli eksikliği oluşturmaktadır.

SONUÇ

Plazma renin aktivitesi, renin ve prorenin konsantrasyonu ve angiotensin-II seviyelerinin preeklampstik hastalardaki kan basıncı regülasyonuna etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları birbiriyle uyumsuz olsa bile, preeklampsi ile bu sistemler arasında kompleks bir ilişki olduğu ortadadır. Özellikle plasentayı geçebilen proreninin İUGG fizyopatolojisindeki rolünün tam olarak aydınlatılabilmesi için bu konuda daha çok sayıda olguyu içeren detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. East TR, Benedetti TJ: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study. *Obstet Gynecol*, 1990, 76: 1061-6.
2. Bay WH, Ferris TF: Factors controlling plasma renin aldosterone during pregnancy. *Hypertension*, 1979, 1: 410-6.
3. August P, Lenz T, Ales KL, Druzin M, Edersheim TG et al: Longitudinal study of renin angiotensin aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 63: 1612-7.
4. Tapia HR, Johnson CH, Strong CG: Renin angiotensin system in normal and hypertensive disease of pregnancy. *Lancet*, 1972, 2: 847-53.

5. Symmonds EM, Pipkin FB, Craven DJ: Changes in the renin angiotensin system in normotensive and hypertensive women during pregnancy and parturition. *Isr J Med Sci*, 1976, 12: 945-9.
6. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM: Analysis of changes in the renin angiotensin system during pregnancy. *Clin Sci*, 1972, 42: 479-83.
7. Nielsen AH, Paulsen K: Is prorenin of physiological and clinical significance? *J Hypertens*, 1981, 6: 949-58.
8. Kalenga MK, Gasparo M, Hertogh D: Determination of renin, angiotensin converting enzyme and angiotensin II levels in human placenta, chorion and amnion from women with pregnancy induced hypertension. *Clin Endocrinol*. 1996, 44: 429-33.
9. Ferraris P, Quorso P, Gazzano G: Plasma active and inactive renin and fetal complications in women with high risk pregnancies. *Can J Physiol Pharmacol*, 1991, 69: 1321-6.
10. Kingdom J, McQuinn J, Connell J, Whittle M: Fetal angiotensin II levels and vascular angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol*, 1993, 100: 476-82.
11. Ertan F, Yılmaz N, Tınar S, Çağlayan O: Standardization of biparietal diameter and femur length in Turkish population. *Gynecol Obstet Reprod Med*, 1995, 1: 42-5.
12. Matilauri I, Eskola JU, Aalto M, Koskinen J, Irjala K: Time-resolved immunofluorometric assay of total renin in plasma and follicular fluid. *Clin Chem*, 1994, 1: 74-9.
13. Sealey JE, Rubattu E: Prorenin and renin as separate mediators of tissue and circulating systems. *Am J Med*, 1989, 81: 1041-5.
14. Sealey JE, Glorioso N, Kavitz J: Prorenin as a reproductive hormone. *Am J Med*, 1986, 81: 1041-5.
15. Hsueh WA, Carlson EJ, Hagmas I: Mechanism of acid activation of renin: role of callicrein in renin activation. *Hypertension*, 1981, 1: 122-9.
16. Show KJY, Anderson W, Shinagawa T, Dubeau L: Human decidua is a major source of renin. *J Clin Invest*, 1989, 83: 2085-92.
17. Lentz T: Prorenin and active renin in human fetal circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996, 75: 291-3.
18. McQuinn J, Kingdom JCP, Jardine AG, et al: Vascular angiotensin-II and atrial natriuretic peptide receptors in normal and growth retarded human placenta. *J Endocrinol* 1990, 126: 341-7.
19. Parisi WM, Walsh SM: Fetal vascular placental vascular responses to prostacyclin after angiotensin-II induced vasoconstriction. *Am J Physiology*, 1989, 257: 102-7.
20. Rurak DW, Richardson BS, Patrick JE: Blood flow and oxygen delivery to fetal organs and tissues during sustained hypoxia. *Am J Physiology*, 1990, 258: 1116-22.