

# Preeklampsie Serum Demir ve Ferritin Düzeyleri

M.Ali YÜCE<sup>1</sup>, Ercan SEVİNÇ<sup>2</sup>, Sibel PEKDEMİR<sup>3</sup>, Turgut YARDIM<sup>4</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Preeklampsie serum Fe ve ferritin düzeylerini incelemek **Materyel ve Metod:** 28 normal, 32 preeklamptik toplam 60 gebe çalışmaya alındı. Preeklamptik gebelerin 14'ü ağır, 18'i hafif preeklampsie grubuna uyuyordu. Her iki grupta serum Fe ve ferritin değerleri yanında diğer hematolojik ve biokimyasal parametreler incelendi. **Bulgular:** Serum Fe ve ferritin düzeyleri preeklamptik gebelerde hastlığın şiddetini ile ilgili olarak yüksek bulundu. **Sonuç:** Serum Fe ve ferritin düzeyleri tanı kriteri olarak değerlendirilebilir ancak erken tanı değeri yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsie, serum demir, ferritin

## SUMMARY

### PLASMA IRON AND FERRITIN LEVELS IN PREECLAMPSIA

**Objective:** To investigate plasma iron and ferritin levels in preeclampsia. **Study design:** In this study 32 pregnant women who have preeclampsia and 28 control pregnant were taken to study. In preeclamptic group there were 14 patients who have severe preeclampsia. Both of these groups plasma iron and ferritin levels were measured. Results of these groups were compared with each other. **Results:** Plasma iron and ferritin levels of patient who have preeclampsia were higher than the control group. There was no significant difference between plasma iron and ferritin levels of patients who have severe preeclampsia with patients who have preeclampsia. **Conclusion:** Plasma iron and ferritin levels increase in preeclampsia. These changes could be depend on hemolysis which is seen in preeclampsia. These values could be used as a diagnostic criteria of preeclampsia. Unfortunately these values can't be evaluated as a predisposant criteria of preeclampsia.

**Key Words:** Preeclampsia, plasma iron, ferritin

Preeklampsie ve eklampsie, gerek maternal gerekse fetal sağlığı tehdit etmeleri nedeniyle obsteträgtikte önemli yeri olan bir klinik tablodur. 20. gebelik haftasından sonra ve tüm gebeliklerin % 7-10'unda görülmektedir. Ülkemizde perinatal mortalitede anneye bağlı nedenlerden 1. sırada yer almaktadır. (1)

The Comitte on Terminology of the American Collage of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), gebelikte hipertansiyon tanısı için 6 saat arayla elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması yada 20. gebelik haftasından

önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik 15 mmHg veya daha fazla yükselme tespitini gerekli görmektedir (2,3). Bazı araştırmacılar gebelik boyunca mean arterial pressure (MAP)'in kullanımını önermişlerdir (4,5). Buna göre daha önceki MAP değeri biliniyorsa 20 mmHg basınç artışı yada MAP değeri bilinmiyorsa 105 mmHg'lik MAP değeri hipertansiyonu gösterir.

Preeklampsinin klinik tanısı için proteinürü şart değildir. Herhangi bir zamanda alınan örneklerde 0.1 gm/l'ten fazla, yada günlük 0.3

<sup>1</sup> Yrd Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>2</sup> Uzm.Dr., Bandırma Devlet Hastanesi, BALIKESİR

<sup>3</sup> Uzm.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>4</sup> Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

gm/l' lik atılma proteinürü olarak kabul edilir(2,6). Bu sendromun diğer bulgusu olan ödem ise ekstrasellüler sıvı artışına bağlıdır(7). Ancak bunu standart hale getirmek zordur ve tüm gebeliklerin % 80' inde bulunduğuunu unutmamak gereklidir.

Etyolojisi bugün bile kesin ortaya konulamayan bu tablo sürekli araştırmalara konu olmuştur. Risk altındaki popülasyonun tanınması ve erken tanı kriterlerinin bulunması bu açıdan büyük bir öneme sahiptir. Tanı için aile anamnesi, doğum sayısı ve roll-over testi yanında çok sayıda laboratuvar testleride kullanılmaktadır.

Gebe olmayan bir kadının serum Fe seviyesi 40-175 g/dl'dir. Ferritin yüksek moleküller ağırlıklı, demir içeren bir proteindir ve vücuttaki demir deposudur. Dominant olarak intrasellülerdir, ancak karaciğer disfonksiyonunda ve inflamatuar neoplazilerde hassas yöntemlerle tespit edilebilir. Normal plazma değeri kadınlar için 20-120 ng/ml'dir. Serum ferritin konsantrasyonu demir depo durumunun oldukça kullanışlı bir indeksidir. Normal gebelikte 1. trimesterde serum demir ve ferritin değerleri gebe olmayan kişilerle kıyaslandığında belirgin olarak yükselmektedir. 2. ve 3. trimester boyunca serum Fe ve ferritin düzeyleri belirgin olarak düşmektedir. Entman ve arkadaşları ferritin düzeyinin preeklampik gebelerde, normal gebeliklerden farklı olarak hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak yükseldiğini bildirmiştir (8,9). Samuel ve arkadaşları preeklampik gebelerde serum ferritin düzeyinde önemli bir değişme bildirmemektedir (10). Son yapılan bir çalışmada da normal ve preeklampik gebelerde ferritin düzeylerinde bir farklılık bulunamamıştır (11). Preeklampsie ferritinin plasental yetmezliği yansıtıp yansıtmadığı ya da hastalığın gelişmesinde bir rolünün bulunup bulunmadığı henüz açık değildir.

Biz klinigimizde preeklampsie serum Fe ve ferritin değerlerinin normal gebeliklere göre farkını ve hastalığın şiddeti ile ilişkisini araştırdık. Ayrıca serum Fe ve ferritin düzeylerindeki değişikliklerin primer nedenini araştırdık.

## MATERIAL VE METOD

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına 12.08.1992 - 12.08.1993 tarihleri arasında başvuran 60 normal ve preeklampik gebe prospektif olarak çalışmaya alındı.

Kontrol grubuna alınan vakalar, daha önceki ve mevcut gebeliklerinde komplikasyon görülmeyen, sistemik bir hastalığı bulunmayan,

anemisi olmayan, 100 mgr/gün elementer demir tedavisi dışında herhangi bir ilaç kullanmayan, tansiyon ölçümleri normal sınırlarda olan, basit idrar tahlillerinde proteinürü bulunan 32. gebelik haftası üzerindeki toplam 28 gebe idi.

Preeklampsie tanısı için tansiyon ölçümleri sol dekubitüs pozisyonunda yapıldı. 6 saat arayla yapılan iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzerindeki ölçümler dikkate alındı. Toplam 32 olgu bu grubu oluşturdu. Bunlardan 14 tanesi ağır preeklampsie olarak tanımlandı. Ağır preeklamsililer de şu kriterler arandı: 1) 160/110 mmHg ve üzeri kan basıncı, 2) 24 saatlik idrarda 5 gr üzerinde proteinüri, 3) 24 saatte 400 ml'den az idrar, 4) santral sinir sistemi ve vizüel bulgular, 5) Pulmoner ödem ve siyanoz, 6) Epigastrik veya üst kadran ağrısı, 7) Trombositopeni. Bu bulgu veya semptomlardan bir yada birkaçı varsa olgu ağır preeklampsie olarak değerlendirildi (7).

Serum Fe, "Sclavo Inc.. Iron test" kiti kullanılarak spektrofometrik olarak ferrozinc yöntemi ile saptandı. Serum ferritin düzeyleri ise Gama Counter ile "DPC Coat-A-Count ferritin İrma" kiti kullanılarak RIA (Radioimmunoassay) yöntemi ile saptandı.

Sonuçlar NCSS (Number Cruncher Statistical System) istatistik programı ile değerlendirildi. Gruplar arası fark Mann-Whitney testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Kontrol grubu yaş ortalaması ( $25.1 \pm 4$ ) ile kıyaslandığında preeklampsie grubunun yaş ortalaması ( $29.0 \pm 5.35$ ) daha büyütü ( $p=0.003$ ). Gebelik süresi bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda primigravid oranı %50, primipar %42.9, multipar % 7.1 idi. Preeklampsie grubunda ise primigravid oranı % 47.9, primipar % 37.5, multipar % 15.6 idi.  $T_{A\max}$  ve  $T_{A\min}$  düzeylerinin ortalamaları karşılaştırıldığında her iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0.000$ ) (Tablo 1).

Preeklampsie ve kontrol grubunda hematolojik parametrelerin ortalamaları kıyaslandığında hb, hct düzeyleri arasında bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Serum demir düzeyi ortalaması kontrol grubunda ( $67.33 \pm 25.9$ ) iken preeklampsie grubunda ( $91.2 \pm 26.3$ ) daha yüksek bulundu ( $p=0.007$ ). Serum ferritin düzeyi ortalaması kontrol grubunda ( $13.13 \pm 8.63$ ), preeklampsie grubunda ise ( $27.42 \pm 25.2$ ) olarak bulundu.

TABLO I: Preeklampsi ve kontrol grubunun TA ve demografik özellikleri.

Parametre	Kontrol (n:28)	Preeklampsi (n:32)	p
Yaş (Yıl)	25.1±4	29.0±5.35	0.003*
Gebelik Süresi	34.6±2.73	35.93±2.93	0.09 (AD)
Primigravid	14 (%50)	15(%47.9)	
Primipar	12 (%42.9)	12 (%37.5)	
Multipar	2 (%7.1)	5 (%15.6)	
TA <sub>max</sub>	109.83±8.96	152.60±23.96	0.000*
TA <sub>min</sub>	70.00±6.43	101.86±13.10	0.000*

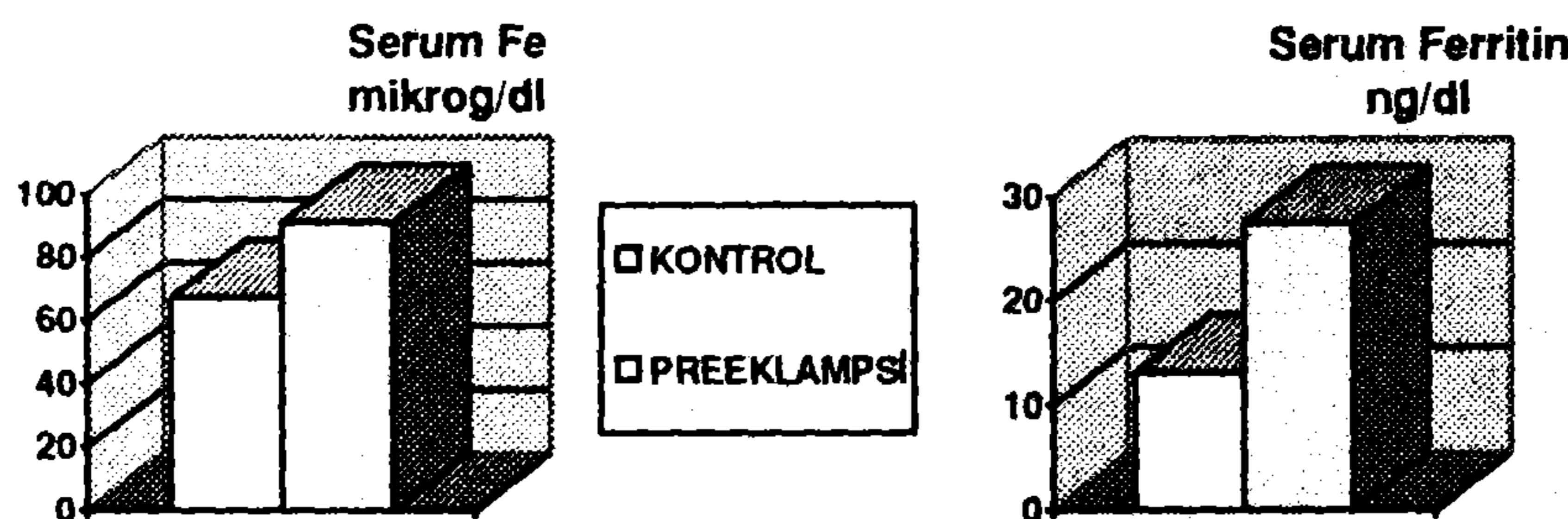
AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil ( $p>0.05$ )

Bu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık idi ( $p=0.01$ ). TDBK (Total Demir Bağlama Kapasitesi) ve trombosit sayısı ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Kontrol grubu retikülosit sayısı ortalaması

(0.993±0.428) ile preeklampsi grubu retikülosit sayısı ortalaması (1.33±0.33) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo:2).

TABLO II: Preeklampsi ve kontrol grubunun hematolojik parametreleri.

Parametre	Kontrol (n:28)	Preeklampsi (n:32)	p
Hb(gr/dl)	11.370±0.796	11.10±1.60	0.614 (AD)
Hct (%)	34.320±2.74	34.10±4.98	0.69 (AD)
Serum Fe (μg/dl)	67.33±25.9	91.2±26.3	0.007*
Ferritin (ng/dl)	13.13±8.63	27.42±25.2	0.01*
TDBK (μg/dl)	423.860±96.1	417.41±90.57	0.71 (AD)
Retikülosit (%)	0.993±0.428	1.33±0.33	0.001*
Trombosit(x10 <sup>9</sup> /L)	235.33±83.96	251.97±8.90	0.43(AD)

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil ( $p>0.05$ )

GRAFİK 1: Kontrol ve preeklampsi olgularının serum Fe ve ferritin düzeyleri.

Kontrol grubu ile preeklampsi grubunun biyokimyasal parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 3).

**TABLO III:** Preeklampsi ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri.

Parametre	Kontrol (n:28)	Preeklampsi (n:32)	p
SGOT(İÜ/dl)	22.62±5.85	30.20±21.8	0.28(AD)
SGPT(İÜ/dl)	11.630±8.75	15.80±3.12	0.20(AD)
T.Bil (mg/dl)	0.704±0.65	0.67±0.18	0.43(AD)
İ.Bil (mg/dl)	0.304±0.114	0.29±8.9	0.53(AD)
Alk.Fost. (İÜ/dl)	113.33±40.9	137.93±54.3	0.07(AD)
LDH (İÜ/dl)	216.87±67.8	203.56±101.2	0.17(AD)
Kreatinin (mg/dl)	0.723±7.60	0.77±0.12	0.22(AD)
BUN(Ure) (mg/dl)	24.20±3.68	27.00±9.71	0.11(AD)

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil ( $p>0.05$ )

Ağır ve hafif preeklampsi subgrupları kıyaslandığında hct ortalaması hafif preeklampsidde ( $33.70\pm3.84$ ) iken, ağır preeklampsidde ( $37.28\pm3.21$ ) idi. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu

( $p=0.03$ ). Diğer hematolojik parametreler arasında (hb, serum demiri, serum ferritini, TDBK, retikülosit, trombosit) anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**TABLO IV:** Hafif ve ağır preeklampsi subgrubunun hematolojik değerleri.

Parametre	Kontrol (n:18)	Preeklampsi (n:14)	p
Hb(gr/dl)	11.07±1.2	11.96±0.79	0.06(AD)
Hct (%)	33.70±3.84	37.28±3.21	0.03*
Serum Fe ( $\mu$ g/dl)	93.00±26.6	90.20±283	0.90(AD)
Ferritin (ng/dl)	25.42±17.9	34.62±39.6	0.581(AD)
TDBK ( $\mu$ g/dl)	393.57±63.8	441.50±183.36	0.67(AD)
Retikülosit (%)	1.265±0.310	1.521±0.479	0.18(AD)
Trombosit( $\times 10^9/L$ )	259.42±275	249.71±120	0.64(AD)

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil ( $p>0.05$ )

Hafif ve ağır preeklampsi subgruplarında biyokimyasal parametrelerde de (SGOT, SGPT; T. Bilirubin, İ. Bilirubin, Alkali Fosfataz, Kreatinin,

BUN) istatistiksel bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**TABLO V:** Hafif ve ağır preeklampsi subgrubunun biyokimyasal parametreleri.

Parametre	Kontrol (n:18)	Preeklampsi (n:14)	p
SGOT(İÜ/dl)	27.73±21.5	35.14±24	0.50(AD)
SGPT(İÜ/dl)	13.78±12.49	17.28±3.12	0.86(AD)
T.Bil (mg/dl)	0.683±0.183	0.671±0.14	0.75(AD)
İ.Bil (mg/dl)	0.301±9.29	0.257±7.86	0.28(AD)
Alk.Fost. (İÜ/dl)	128.05±53	160.14±57.2	0.31(AD)
LDH (İÜ/dl)	184.94±50.9	253.14±180	0.45(AD)
Kreatinin (mg/dl)	0.76±0.10	0.80±0.15	0.56(AD)
BUN(Ure) (mg/dl)	28.00±11	24.85±6.0	1.00(AD)

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil ( $p>0.05$ )

## TARTIŞMA

Kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasında gebelik süresi, doğum sayısı yönünden anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Yaş ortalamaları arasındaki farklılık ise ( $p=0.003$ ), preeklamptik grup içinde bir oranda süperimpoze preeklamsi olgularının bulunabileceği şeklinde yorumlandı.

$T_{A\max}$  ve  $T_{A\min}$  değerleri arasında iki grup arasında anlamlı bir farklılık vardı ( $p=0.000$ ). Bu sonuç gruplar oluştururken yapılan seçimin doğru yapıldığını göstermektedir.

Sağlıklı, normal olarak gebeliği devam eden bir kadında serum ferritin ve serum demir düzeyi 1.trimesterde yükselmekte, 2. ve 3. trimesterde ise düşmektedir. Bununla beraber hb değeri değişmez yada çok az değişir (12,13). Ancak preeklamptik olgularda serum Fe ve ferritin düzeyleriyle ilgili değişik sonuçlar vardır. Entman ve arkadaşları (8,14) preeklamptik olgularda serum Fe ve ferritin düzeylerinin hastalığın şiddetile paralel bir artış gösterdiğini belirtirken, Samuels ve arkadaşları (10) artış olduğunu, ancak bunun hastalığın şiddetinden bağımsız olduğunu ortaya koymıştır. Maymon ise yaptığı çalışmada serum ferritin düzeylerinde bir değişiklik tespit edememiştir (11). Aykın ve arkadaşları preeklamptiklerde serum Fe ve ferritin düzeyinde anlamlı bir yükselme tespit etmişlerdir (12).

Biz çalışmamızda preeklamptik gebelerde serum Fe ve ferritin düzeylerinde anlamlı bir yükselme tespit ettik (Tablo 2). Hafif ve ağır preeklampsi gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4). Bu durum preeklampsie serum Fe ve ferritin düzeylerinde meydana çıkan yükselenin hastalığın şiddetinden bağımsız olduğunu gösterdi.

Preeklampsi olgularında ortaya çıkan serum Fe ve ferritin düzeyindeki bu artışın nedeni olarak ekstravasküler hemoliz, retiküloendotelial sistem ve karaciğer hücrelerinin sitolizi, kemik iliği demir alınının bozulması ile eritropoezin geçici olarak durması, plazma volümündeki azalmaya bağlı demir konsantrasyonunun yükselmesi veya tüm bu hipotezlerin bir bileşkesi olabileceği ileri sürülmektedir (12).

Preeklampsi olgularında serum Fe ve ferritin düzeyinde meydana gelen artışa hepatosellüler hasarın katkısı, çalışmamızda araştırıldı. Her iki grup arasında biyokimyasal değerlerin hiçbirinde anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ , Tablo 3). Hafif ve ağır preeklampsili grplarda da aynı parametrelerde anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ , Tablo 5).

Plazma hacim azalmasının bir göstergesi Hct yükselmesidir. Çalışmamızda kontrol grubuya preeklampsi grubunda Hb ve Hct değerleri anlamlı olarak farklı bulunmadı ( $p>0.05$ , Tablo 2). Ancak hafif ve ağır preeklampsi gruplarında Hb düzeylerinde bir fark bulunmaz iken ( $p>0.05$ ), Hct düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p=0.03$ , Tablo 4). Bu sonuç plazma volüm azalmasının özellikle şiddetli preeklampsilerde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Böylece kontrol ve preeklampsi gruplarında tespit edilen serum Fe ve ferritin değerlerindeki artışın primer nedeninin hemokonsantrasyon olamayacağı ortaya çıkar.

Kontrol grubu ile preeklampsi grubu arasında retikülosit sayısında anlamlı bir fark bulundu ( $p=0.001$ , Tablo 2). Bu olay artmış eritropoezi yansımaktadır. Öyleyse serum Fe ve ferritin değerindeki yükselmenin nedeni etkin olmayan bir eritropoez yada eritrosit yapımındaki bir azalmada değildir. Preeklampsi grubundaki bu retikülosit artışı oluşan bir hemolizin belirtisi olabilir. Böylece serum Fe ve ferritin değerlerinde preeklampsie meydana gelen yükselmenin primer nedeninin hemoliz olabileceği yorumunu yapabiliriz.

## SONUÇ

Preeklampsi gelişen gebelerde serum Fe ve ferritin düzeylerinde normal gebeliklere göre yükselme olmaktadır. Bu yükselme hastalığın şiddetile paralel değildir ve hastalığın şiddetini yansıtmaz. Serum Fe ve ferritin düzeyindeki yükselmenin temel nedeninin hemoliz olabileceği sonucuna vardık. Serum Fe ve ferritin düzeyleri hastalık belirgin olduğunda tanı kriteri olabilir. Ancak prediktif değerine ilişkin bir kanıt bulamadık.

## KAYNAKLAR

1. Batıoğlu S. ve ark. Dr. Zekai Tahir Burak Hastanesinde perinatal mortalite oranı. *Dr. Zekai Tahir Burak Hastanesi Kadın Doğum Dergisi* 3; 7 - 12, 1989.
2. Scott JR, Worley RJ. Hypertensive disease of pregnancy. in; Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, pellacy WN. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 6 th Edit. Philadelphia. JB Lippincott Company 1990, 89 - 515.
3. Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF. Hypertensive status of pregnancy Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF. ed. *Williams Obstetrics*. Connecticut, Appelton -Century-Crofts 1985, 661- 707.

4. O'Brien WF. The prediction of preeclampsia. *Clinical Obstet and Gynecol* 35( 2 ); 351- 64,1992.
5. Socol ML. Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet and gynecol* 151; 494-98, 1985.
6. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159;1-5,1988.
7. Mabie BC, Sibai BM. Hypertensive status of pregnancy, in; Perinoll ML, Benson RC, eds. *Current Obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment*, 6th Edit. Connecticut. Appleton and Lange. 1987, 340-352.
8. Entman SS, Richardson LD. Clinical applications of the altered iron kinetics of toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 146; 568 - 74, 1983.
9. Walters BNJ, Lowe T, Smith V. Alfa-fetoprotein elevation in proteinuric preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 92; 341, 1985.
10. Samuels P. The origin of increased serum iron in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 157: 721-25, 1987.
11. Maymon R. Placental isoferritin: a new marker in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160 ( 3): 681-4, 1989.
12. Aykun C, ve ark. Normal ve preeklampik Gebelerde serum demir ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması. *T. Klin Jinekol obst* 1: 113-117, 1991.
13. Lipschitz DA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index iron stores. *N. Engl. J.Med* 290: 1213-7, 1974.
14. Entman SS, Richardson LD, Killiam AQ. Elevated serum ferritin in the altered iron kinetics of toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 144: 418 -32, 1982.