

Preeklampitik Gebelerde Umbilikal Arter Eritropoetin Değerleri

H. Güler ŞAHİN¹, Ramazan SÜRÜCÜ², Şahin ZETEROĞLU³, Y. Engin ÜSTÜN⁴, Yusuf ÜSTÜN⁴, Mansur KAMACI¹, Ali KOLUSARI¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Van, Turkey

²TAM-MED Hospital, Gaziantep, Turkey

³Department of Obstetrics and Gynecology, Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Hatay, Turkey

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, İnönü University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey

Received 18 September 2005; received in revised form 18 September 2005; accepted 18 September 2005

Abstract

Umbilical Artery Erythropoietin Levels in Preeclamptic Pregnancies

Objective: The aim of this study was to determine the levels of umbilical artery erythropoietin (EPO) levels and to evaluate its relation with clinical findings.

Material and Methods: In this prospective study, 26 normal (Group I), 25 mild preeclamptic (Group II) and 17 severe preeclamptic (Group III) pregnant women whose gestational ages were between 37-42 weeks were enrolled. After the delivery, blood samples were taken from the umbilical artery of double clamped umbilical cord and umbilical artery EPO levels and blood gas parameters were analyzed. Sociodemographic findings, labor properties and physical examination of neonates were recorded. The blood gas parameters, EPO levels, their relationships with clinical findings of the groups were evaluated. Statistical analyses were performed by SPSS 9.05 statistical package program.

Results: There were no statistical differences between gravidity, parity and gestational ages of the groups ($p>0.05$). Maternal ages were significantly higher in the second group when compared with the others ($p<0.05$). Systolic and diastolic blood pressures were statistically different in the groups ($p<0.05$), and the highest levels were found in the third group. Birth weights were; 3480.76 ± 431.75 , 3373.20 ± 846.83 and 2497.05 ± 859.83 grams in group I, group II and group III, respectively ($p<0.05$). First minute Apgar scores were 8 (ranges between 7-10) in the first group, 8 (ranges between 3-9) in the second group and 6 (ranges between 3-9) in the third group ($p<0.05$). Umbilical cord pH levels were 7.35 ± 0.06 , 7.25 ± 0.11 and 7.19 ± 0.09 ; base excess (BE) levels were -4.71 ± 2.02 , -6.53 ± 3.98 and -9.29 ± 3.82 mmol/L; EPO levels were 30.0 (9.2-122), 62.5 (11.0-549) and 167.4 (10.1-908) mU/ml, respectively, and the differences between the groups were statistically significant ($p<0.05$). In the Spearman bivariate correlation analysis, there was no significant relation between maternal age and EPO levels. There was significant positive correlation between EPO levels and systolic, diastolic blood pressures, pCO₂ levels, and, significant negative correlation between first, fifth minute Apgar scores, birth weight, umbilical cord blood pH and BE levels.

Conclusions: After delivery umbilical artery EPO levels showed significant correlation with severity of preeclampsia and, clinical and biochemical determinants of perinatal hypoxia. Our results support that erythropoietin can be used as a biochemical determinant of chronic fetal hypoxia that is caused by preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, umbilical artery, erythropoietin, hypoxia

Özet

Amaç: Bu çalışmada preeklampitik gebelerde umbilikal arter eritropoetin (EPO) değerlerinin saptanması ve klinikle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya gebelik yaşı 37-42 hafta arasında değişen 26 normal (1. Grup), 25 hafif preeklampitik (2. Grup) ve 17 ağır preeklampitik gebe (3. Grup) dahil edildi. Hastalardan doğum sonrası çift klemp-

Corresponding Author: H. Güler Şahin

YYÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
65200 Van, Türkiye

Phone : +90 432 215 04 75/1231

+90 532 325 25 26

E-mail : drsahin@yahoo.com

lenmiş umbilikal kordonda, umbilikal arterden kan gazı ve EPO ölçümleri için kan örnekleri alındı. Sosyodemografik veriler, eylem ve doğum özellikleri ile yenidoğan muayene bulguları kaydedildi.

Gruplar arasındaki kan gazı parametreleri ve EPO düzeylerinin birbirleriyle ve klinik bulgular ile ilişkileri araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında gravida, parite ve gebelik yaşları açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Maternal yaş 2. grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Sistolik ve diastolik kan basınçları açısından her üç grup arasında anlamlı farklılık olup ($p<0.05$), en yüksek değerler 3. grupta saptandı. Bebek doğum kilosu bir, iki ve üçüncü grupta sırasıyla; 3480.76 ± 431.75 , 3373.20 ± 846.83 ve 2497.05 ± 859.83 gram olarak saptandı ($p<0.05$). Birinci dakika Apgar skoru değerleri sırasıyla; 8 (7-10), 8 (3-9) ve 6(3-9) olarak saptandı ($p<0.05$). pH değerleri sırasıyla 7.35 ± 0.06 , 7.25 ± 0.11 ve 7.19 ± 0.09 olarak, baz açığı (BA) değerleri -4.71 ± 2.02 , -6.53 ± 3.98 ve -9.29 ± 3.82 mmol/L olarak, EPO değerleri ise 30.0 (9.2-122), 62.5 (11.0-549) ve 167.4 (10.1-908) mU/ml olarak saptandı ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Spearman ikili bağıntı analizinde maternal yaş ile EPO değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. EPO değerleri ile sistolik, diastolik kan basıncı ve pCO₂ değerleri arasında pozitif yönde, birinci ve beşinci dakika Apgar skoru, doğum kilosu, pH ve BA değerleri arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı.

Sonuç: Doğumda umbilikal arter EPO düzeyleri preeklampsinin şiddetiyle, perinatal hipoksinin klinik ve biyokimyasal belirleyicileri ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Bulgularımız eritropoetin preeklampsinin neden olduğu kronik fetal hipoksinin biyokimyasal bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği fikrini desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: preeklampsi, umbilikal arter eritropoetin değerleri, hipoksi

Giriş

Preeklampsi gebeliklerin kabaca %6-8 kadarında görülür ve maternal-perinatal morbidite ile mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Fetal etkilenmenin nedeni azalmış uteroplazental perfüzyon olup, bu da intrauterin kronik hipoksi ve distrese yol açmaktadır. Preeklampsinin nedeni olduğu kronik intrauterin hipoksinin, infantın nörolojik gelişim problemleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (1-4).

Fetal distres ve hipoksi indikatörleri olarak kullanılan anormal fetal kalp hızı paternleri, amniotik sıvıda mekonyum varlığı, Apgar skoru ve umbilikal kord kan pH'sının uzun dönem nörolojik gelişimle ilgili zayıf korelasyon gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (5-7). Bu nedenle, özellikle akut ve kronik fetal hipoksiyi ayırt edebilecek, daha spesifik belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu belirleyici etkilenmenin zamanı ve beynin hipoksik hasar riskiyle ilgili daha net bilgiler verebilmelidir (8).

Eritropoetin (EPO) hem fetal hem de erişkin yaşamda eritropoezisin doğal stimülatörüdür ve hipoksi ile tetiklenmektedir. Bu glikoprotein plasentayı geçemediği için; artmış umbilikal kord kanı EPO düzeyleri, fetal hipoksinin bir göstergesi olabilir (9-12). Yapılmış olan çalışmalarda, kronik fetal hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülen amnion mayisinde mekonyum bulunan olgularda, postterm bebeklerde, intrauterin gelişme geriliği olanlarda ve preeklampitik annelerin bebeklerinde kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yükselmiş umbilikal kord plazma EPO düzeyleri bildirilmiştir (8,13-19). Bu çalışmada preeklampitik gebelerde umbilikal arter EPO değerlerinin saptanması ve klinikle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya gebelik yaşı 37- 42 hafta arasında değişen 26 normal (1. Grup), 25 hafif preeklampitik (2. Grup) ve 17 ağır preeklampitik gebe (3. Grup) da-

hil edildi. Hastaların tümüne çalışma ile ilgili bilgi verilerek onayları alındı. Ayrıca, çalışma ile ilgili olarak etik kurul raporu alındı. Preeklampsi tanı kriteri olarak gebeliğin 20. haftasından sonra, istirahat sonrası, 6 saat ara ile ölçülen iki kan basıncı değerinin $\geq 140/90$ mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik ≥ 30 mmHg, diastolik ≥ 15 mmHg artışı olan, 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg veya 6 saat arayla iki kez bakılan idrarda 100 mg/dl proteinüri, yüz ve elleri de tutan ve sabah yataktan kalktıktan sonra kaybolmayan ödem varlığı olarak alındı. Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ve proteinüri ≤ 5 gr/L- ≥ 0.3 gr/L olan olgular hafif preeklampsi, aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasına sahip olan hastalar şiddetli preeklampsi olarak kabul edildi.

- 1- Kan basıncının $160/110$ mmHg üzerinde olması
- 2- Proteinürinin 24 saatte ≥ 5 gr/L olması veya spot idrarda +++'ten fazla olması
- 3- Platelet düzeyinin $100\ 000/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması
- 4- Bozuk karaciğer fonksiyon testleri
- 5- Oligüri (24 saatte ≤ 400 ml idrar çıkışı)
- 6- Şiddetli baş ağrısı, persiste epigastrik ağrı veya görme bozukluğu
- 7- Pulmoner ödem ve siyanoz

Hastalar eylem süresince Sonicaid marka (seri no: AM6038019) kardiyotokograf ile monitörize edilip, sonuçları diğer değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirildi. Monitörizasyonda;

- a) Anormal baseline (bradikardi: $<120/\text{dk}$, taşikardi: $>160/\text{dk}$)
- b) Akselerasyon kaybı
- c) Variable (değişken) deselerasyon varlığı
- d) Geç deselerasyon varlığı
- e) Belirgin fetal distres: Çanak yapan ve uzun süren variable ve/veya geç deselerasyon ve/veya uzamış fetal bradikardi varlığı non-reaktif FHR trasesi olarak kabul edildi.

20 dakikalık test süresinde en az 2 fetal hareketle birlikte kalp hızında en az 15 saniye süreli ve en az 15 atım/dk'lık artış varlığı ve yukarıda belirtilen kriterlerin gözlenmediği FHR traseleri reaktif olarak kabul edildi.

Hastalardan doğum sonrası çift klemlenmiş umbilikal kordonda, umbilikal arterden kan gazı ve EPO ölçümleri için kan örnekleri alındı. Sosyodemografik veriler, amnion mayi özellikleri, eylem ve doğum özellikleri ile yenidoğan muayene bulguları kaydedildi. Kan gazı analizleri CHIRON/DIAGNOSTICS BGA 800 (Seri no: 4479, made in Germany) marka, otomatik kan gazı cihazında iyon selektif yöntemle Bayer marka kitler kullanılarak yapıldı. Serum EPO ölçümleri IMMULITE 1000 BIO DPC (P/N 650024-04, Product No: 030001-04, USA) marka otoanalizör ile chemiluminescent yöntemiyle çalışan IMMULITE marka ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi. Testin sağlıklı erişkinlerdeki normal sınırları 11.2 (2.6-34) mU/mL idi.

Gruplar arasındaki kan gazı parametreleri ve EPO düzeylerinin birbirleriyle ve klinik bulgular ile ilişkileri araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 9.05 (Chicago, IL, USA) ve SAS (1998) paket programları kullanılarak yapıldı.

Çalışma grubuna ait genel özellikler için frekans tabloları düzenlendi. Kolmogorov-Smirnov testi ile ön analiz yapıp, normal dağılım gösterdiği saptanan değişkenler için ANOVA

(Analysis of Variance), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis testi uygulandı. ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandığında farklılığı yaratan grubu saptamak için grup ortalamalarını karşılaştırmada 'Duncan' çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandığında farklılığı yaratan grubu saptamak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Grupların non-parametrik özelliklerinin karşılaştırılmasında Chi-Square (Ki-Kare) ve Fisher's Exact Test kullanıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ikili bağıntı analizi (Spearman) yöntemi kullanılarak bağıntı katsayısı (r), p değeri, ilişkinin yönü ve gücü saptandı. Bağıntı kat sayısının anlamı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bütün analizlerin sonuçlarında istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında gravida, parite ve gebelik yaşları açısından farklılık yoktu ($p > 0.05$). Maternal yaş 2. grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Sistolik ve diastolik kan basınçları açısından her üç grup arasında anlamlı farklılık olup ($p < 0.001$), en yüksek değerler 3. grupta saptandı (Tablo 2). Bebek doğum kilosu bir, iki ve üçüncü grupta sırasıyla; 3480.76 ± 431.75 , 3373.20 ± 846.83 ve 2497.05 ± 859.83 gram olarak saptandı ve farklılığı yaratan üçüncü grupta ($p < 0.001$). Birinci ve beşinci dakika Apgar skorları açısından gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı olup; birinci dakika Apgar skoru değerleri sırasıyla; 8 (7-10), 8 (3-9) ve 6 (3-9) olarak saptandı ($p < 0.001$). Beşinci dakika Apgar skoru değerleri ise sırasıyla; 10 (9-10), 9 (7-10) ve 8 (5-10) olarak saptandı ($p = 0.002$) (Tablo 3). Grupların kan gazı ve EPO değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. pH de-

Tablo 1. Spearman Bağıntı Katsayısının Anlamı

Bağıntı katsayısı (r)	Bağıntının yönü ve gücü
0-0.25	Hiç ilişki yok ya da zayıf ilişki
0.25-0.50	Zayıf-orta derecede ilişki
0.50-0.75	İyi derecede ilişki
0.75-1.00	Çok iyi derecede ilişki

Tablo 2. Grupların Genel Özellikleri

	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=25)	Grup 3 (n=17)	P
Yaş (yıl)*	26.88±5.03	31.92±6.90	29.17±5.58	0.013
Gravida**	2 (1-12)	5 (1-12)	4 (1-9)	0.089
Parite**	1 (0-10)	3 (0-10)	2 (0-7)	0.175
Gebelik yaşı (hafta)*	39.29±0.83	39.12±1.17	38.70±0.94	0.160
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	112.31±12.75	155.60±15.60	171.18±15.36	<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)*	73.46±8.46	100.0±10.0	110.59±11.97	<0.001

*Ortalama±SD,
**Ortanca (Minimum-maksimum)

Tablo 3. Bebeklerin Doğum Ağırlığı ve Apgar Skorları

	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=25)	Grup 3 (n=17)	P
Bebek kilo (gr)*	3480.77±431.76	3373.20±846.83	2497.05±859.83	<0.001
Apgar 1**	8 (7-10)	8 (3-9)	6 (3-9)	<0.001
Apgar 5**	10 (9-10)	9 (7-10)	8 (5-10)	0.002

*Ortalama±SD
**Ortanca (Minimum-maksimum)

Tablo 4. Grupların Umbilikal Arter Kan Gazı ve EPO Değerleri (mean±SD)

Faktör	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=25)	Grup 3 (n=17)	P
PH	^a 7.35±0.06	^b 7.25±0.12	^c 7.19±0.09	<0.001
pCO ₂ (mmHg)	^a 35.86±7.21	^b 51.59±14.10	^b 55.51±11.85	<0.001
sO ₂ (%)	^a 50.61±17.63	^b 35.11±18.85	^b 30.04±20.92	<0.001
BE (mmol/L)	^a -4.71±2.02	^a -6.53±3.98	^b -9.29±3.82	<0.001
An-gap (mmol/L)	^a 21.24±4.49	^{ab} 23.73±5.96	^b 25.08±5.62	0.07
Laktat (mmol/L)	^a 2.26±1.15	^b 4.02±2.81	^b 3.84±1.64	0.005
EPO (mU/ml)	^a 30 (9.2-122)	^b 62.50(11-549)	^c 167 (10.1-908)	0.001

Not: Satır bazında ortak harfleri taşıyan gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0.05).
Satır bazında farklı harfleri taşıyan gruplar arasında anlamlı farklılık vardır (p<0.05).

ğerleri sırasıyla 7.35±0.06, 7.25±0.11 ve 7.19±0.09 olarak, baz excess (BE) değerleri -4.71±2.02, -6.53±3.98 ve -9.29±3.82 mmol/L olarak, EPO değerleri 30.0 (9.2-122), 62.5 (11.0-549) ve 167.4 (10.1-908) mU/ml olarak saptandı ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Spearman ikili bağıntı analizinde maternal yaş, gebelik yaşı ve bebek cinsiyeti ile EPO değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. EPO değerleri ile sistolik, diastolik kan basıncı ve pCO₂ değerleri arasında pozitif yönde, birinci ve beşinci dakika Apgar skoru, doğum kilosu, pH ve BE değerleri arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Amnion sıvısında mekonyum varlığı ve travayda non-reaktif NST varlığı ile umbilikal arter EPO değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Ayrıca çalışma gruplarının artan sırasıyla, kord EPO değerleri anlamlı olarak artış gösteriyordu (Tablo 5).

Tartışma

Etiolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin patogenezindeki iki anahtar mekanizmanın spiral arterlerdeki küyzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endo-

telyal hücre disfonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir. İnvazyon penetrasyonu ve damar transformasyonundaki yetersizlikler preeklampside, plasental kaynaklı kronik hipoksemi ve IUGR patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (20). Hayvan çalışmaları hipoksik uyarının hem erişkin hem de fetal hayatta EPO üretimini artırdığını göstermiştir (21-25). İnsan çalışmalarında da hipoksinin en önemli EPO uyarımı olduğu saptanmıştır (26-28). Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki, EPO'nun plasental geçişi yoktur ve umbilikal kord kanında saptanan EPO direkt fetal orijinlidir (11,12). Preeklampsi ve plasental yetmezlikle ilişkili kronik fetal hipoksinin de fetal EPO sentezini artırmasını beklemek doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kontrol grubundaki umbilikal arter EPO değerlerimiz genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur (8,13-16,18,19,29-34). Çalışmamızda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, umbilikal arter EPO düzeyleri daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak preeklampitik grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8,18,29,31-33,35). Gupta ve arkadaşlarının (8) çalışmasında olduğu gibi, çalışmamızda da maternal kan basıncı ile umbilikal kord EPO düzeyleri arasında anlamlı po-

Tablo 5. Eritropoetin ile Klinik Faktörler ve Kan Gazları Arasındaki İlişki (Spearman)

Etken	Bağıntı katsayısı (r)	P değeri	Bağıntının yönü ve gücü
Maternal yaş	0.194	0.053	İlişki yok
Gebelik yaşı (hafta)	-0.194	0.053	İlişki yok
Bebek cinsiyeti	-0.086	0.395	İlişki yok
Sistolik kan P (mmHg)	0.427**	<0.001	(+) Orta derecede ilişki
Diastolik kan P (mmHg)	0.433 **	<0.001	(+) Orta derecede ilişki
APGAR 1	-0.478**	<0.001	(-) Orta derecede ilişki
APGAR 5	-0.323**	0.007	(-) Orta derecede ilişki
Bebek kilo (gram)	-0.399**	0.001	(-) Orta derecede ilişki
Non-reaktif NST	0.523**	<0.001	(+) İyi derecede ilişki
Mekonyum varlığı	0.353**	0.003	(+) Orta derecede ilişki
Çalışma grupları	0.520**	<0.001	(+) İyi derecede ilişki
PH	-0.431**	<0.001	(-) Orta derecede ilişki
pCO ₂ (mmHg)	0.408**	<0.001	(+) Orta derecede ilişki
pO ₂ (mmHg)	-0.329**	0.001	(-) Orta derecede ilişki
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	0.010	0.922	İlişki yok
BE (mmol/L)	-0.292*	0.016	(-) Zayıf ilişki
SO ₂ (%)	-0.345**	0.004	(-) Orta derecede ilişki
Anyon Gap (mmol/L)	0.367**	0.003	(+) Orta derecede ilişki
Laktat (mmol/L)	0.339**	0.005	(+) Orta derecede ilişki

* Korelasyon 0.05 seviyesine göre anlamlıdır.
**Korelasyon 0.01 seviyesine göre anlamlıdır.

zitif bir korelasyon saptanmıştır. Mamopoulous ve arkadaşlarının (35) çalışmasında, preeklampatik grupta median EPO düzeyleri kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda umbilikal EPO düzeyleri ile umbilikal arter pH ve baz fazlalığı arasında negatif, pCO₂ ve laktat değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmış olup, sonuçlarımız laktat düzeylerinin değerlendirilmemiş olduğu daha önceki çeşitli çalışmalarda preeklampatik gebelerin bebeklerindeki sonuçlarla genel olarak uyumludur (18,29,31-33). Jazayeri ve arkadaşlarının (36) çalışmalarında, intrapartum anormal FHR traseleri bulunan gruplarda (hem gelişme geriliği olan grup hem de normal gelişim gösteren grupta) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek kord EPO düzeyleri ve daha düşük kord pH, baz fazlalığı, pO₂, birinci ve beşinci dakika APGAR skoru değerleri bulunmuştur. Çalışmamızda da, bununla uyumlu olarak intrapartum anormal fetal kalp atım traseleri varlığı ile kord EPO düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Maier ve arkadaşları (32), umbilikal venöz kan EPO düzeylerinin farklı fetal hipoksi belirleyicileri ile ilişkisini araştırmak için gebelik yaşı 25-42 hafta arasında olan 200 hastayı altı gruba ayırarak yaptıkları çalışmada, bütün hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek EPO düzeyleri saptamışlardır. Bu çalışmada ortalama umbilikal ven EPO değerleri sırasıyla; kontrol grubunda 25.1, komplike gebelik olup (maternal diabetes, hipertansiyon, sigara içme öyküsü, preterm eylem, çoğul gebelik, vajinal kanama) mekonyum, anormal FHR paterni ve umbilikal asidozis olmayan (pH>7.20) grupta 25.8, sadece mekonyum bulunanlarda 50.6, anormal FHR paterni olanlarda 44.7, hem mekonyum hem de anormal FHR paterni olanlarda 47.9 ve umbilikal asidozisi (pH<7.20) olup mekonyum ve/veya anormal FHR paterni olan ya da olmayan grupta ise 72.6 mU/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hasta seçimi ve gruplandırılmalar farklı olmakla birlikte yapılan Spearman bağıntı analizinde amnion mayisinde mekonyum ve anormal FHR paterni varlığı ile EPO düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Yani mekonyum ve anormal FHR paterni varlığı umbilikal kord EPO düzeylerini anlamlı olarak artırıyordu. Bu sonuç Maier ve arkadaşlarının (32) sonucuyla uyumludur. Çalışmamızda yine Maier ve arkadaşlarının (32) sonucuyla uyumlu olarak EPO düzeyleri ile umbilikal arter pH ve baz fazlalığı ile anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır. Yani pH'nın azalan değerleri ve baz fazlalığının negatif yönde artan değerleri kord EPO düzeylerini anlamlı olarak artırıyordu.

Kakuya ve arkadaşlarının (37) umbilikal kord ve amniotik sıvı EPO düzeyleri ile antepartum anormal fetal kalp atımı varlığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, hem vajinal yoldan hem de sezaryen ile doğurtulmuş bebeklerde antepartum anormal fetal kalp atımı bulunanlarda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yükselmiş kord EPO düzeyleri saptanmış ve yükselmiş kord EPO düzeyleri ile kötü neonatal gelişim arasında anlamlı bir ilişki olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda NST'de anormal fetal kalp atımı varlığıyla umbilikal arter EPO düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmış olup, EPO düzeylerinin işaret ettiği kötü neonatal gelişim sonuçları bu çalışmayla uyumludur. Sonuçlarımız Kakuya ve arkadaşlarının (37) sonuç olarak ifade ettikleri gibi EPO ölçümünün fetal hipoksinin zamanın belirlenmesinde ve neonatal sonuçların tahmininde faydalı olabileceği fikrini desteklemektedir. Benzer bir sonuç da Widness (38) ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca umbilikal kord EPO düzeyleriyle gebelik yaşı ve doğum ağırlığı arasında da negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda kord EPO düzeyleri ile gebelik yaşı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, doğum ağırlığı ile negatif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı. Farklı risk gruplamalarının yapıldığı değişik çalışmalarda da benzer şekilde doğumda umbilikal kord kanında, amniotik sıvıda (doğumda ve amniosentez materyalinde) ve kordosentez ile alınan fetal kan örneklerinde kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek EPO düzeyleri bildirilmiş ve ortak sonuç olarak EPO'nun kronik fetal hipoksemiyle ilişkili olduğu ve klinik olarak akut ve kronik fetal hipoksiyi ayırt etmede kullanılabilecek bir belirteç olduğu vurgusu yapılmıştır (17,19,34,35,39-41).

Sonuç

Doğumda umbilikal arter EPO düzeyleri preeklampsinin şiddetiyle, perinatal hipoksi klinik ve biyokimyasal belirleyicileri ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Bulgularımız eritropoetin preeklampsinin neden olduğu kronik fetal hipoksinin biyokimyasal bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği fikrini desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Hypertensive disorders in pregnancy (Chapter 24). In: Williams Obstetrics. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, eds. 21st ed, The McGraw-Hill Companies, USA, 2001; 567-618.
2. Hallak M. Hypertension in pregnancy. In: James DK, Ster PS, Weinr CP, Gonik B (eds), High Risk Pregnancy Management Options. WB Saunders, 2nd edition, London, 1999;639-60.
3. Taner MZ. Gebeliğin hipertansif hastalıkları. In: Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N (eds), Medikal Nobel Basın Yayın 2002;482-511.
4. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1-21.
5. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. Br Med J 1988;297(2):24-7.
6. Socol ML, Garcia PM, Riter S. Depressed Apgar scores, acid base balance and neurological outcome. Am J Obstet Gynecol 1994;170(4):991-9.
7. Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ, Kelly MA, Sherman ML. Meconium: a 1990s perspective on an old obstetric hazard. Obstet Gynecol 1994;83: 328-32.
8. Gupta G, Gupta I, Suri V, Dhawan V, Ganguly NK. Estimation of cord blood erythropoietin in preeclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2000;71(1):1-5.
9. Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. Am J Physiol 1997;273:1829-44.
10. Thomas RM, Canning CE, Cotes PM, Linch DC, Rodeck CH, Rossiter CE, Huehns ER. Erythropoietin and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. Br J Obstet Gynaecol 1983;90(9):795-800.
11. Malek A, Sager R, Eckardt KU, Bauer C, Schneider H. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an in vitro perfusion system. Pflügers Arch. 1994;427(1-2):157-61.

12. Schneider H, Malek A. Lack of permeability of the human placenta for erythropoietin. *J Perinat Med* 1995;23(1-2):71-6.
13. Jazayeri A, Politz L, Tsibris JC, Queen T, Spellacy WN. Fetal erythropoietin levels in pregnancies complicated by meconium passage: does meconium suggest fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):188-90.
14. Richey SD, Ramin SM, Bawdon RE, Roberts SW, Dax J, Roberts J, Gilstrap LC. Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4 Pt 1):1212-5.
15. Manchanda R, Vora M, Gruslin A. Influence of postdatism and meconium on fetal erythropoietin. *J Perinatol* 1999;19(7):479-82.
16. Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Elevated umbilical cord plasma erythropoietin levels in prolonged pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998;92(1):61-3.
17. Lemery DJ, Santolaya J, Serre AF, Denoix S, Besse GH, Vanlieferinghen PC, Bezou MJ, Gaillard G, Jacquelin B. Serum erythropoietin in small for gestational age fetuses. *Biol Neonate* 1994;65(2):89-93.
18. Uncu G, Baş H, Kimya Y, Esmir A. Preeklampsi Gebelerde Kordon Kanı ve Amniyotik Sıvı Eritropoetin Düzeylerinin Fetal Hipoksi ile İlişkisi. *T Klin Jinekoloj Obst* 1997;7:17-9.
19. Fahnenstich H, Dame C, Allera A, Kowalewski S. Biochemical monitoring of fetal distress with serum-immunoreactive erythropoietin. *J Perinat Med* 1996;24(1):85-91.
20. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75.
21. Clemons GK, Fitzsimmons SL, DeManincor D. Immunoreactive erythropoietin concentrations in fetal and neonatal rats and the effects of hypoxia. *Blood* 1986;68(4):982-9.
22. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Garcia JF, Cavalieri RL, Piasecki GJ, Jackson BT, Susa JB, Schwartz R. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1986;20(1):15-9.
23. McMullin MF, Lappin TR, Elder GE, Savage GA, Bridges JM. Erythropoietic response to hypobaric hypoxia in rabbits. *Biomed Biochim Acta* 1988;47(6):523-7.
24. Fried W, Barone-Varelas J. Regulation of the plasma erythropoietin level in hypoxic rats. *Exp Hematol* 1984;12(9):706-11.
25. Kakuya F, Shirai M, Takase M, Ishii N, Okuno A. Effect of hypoxia on amniotic fluid erythropoietin levels in fetal rats. *Biol Neonate* 1997;72(2):118-24.
26. Costa-Giomi P, Caro J, Weinmann R. Enhancement by hypoxia of human erythropoietin gene transcription in vitro. *J Biol Chem* 1990;265:10185-8.
27. Schuster SJ, Badiavas EV, Costa-Giomi P, Weinmann R, Erslev AJ, Caro J. Stimulation of erythropoietin gene transcription during hypoxia and cobalt exposure. *Blood* 1989;73(1):13-6.
28. Knaupp W, Khilnani S, Sherwood J, Scharf S, Steinberg H. Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology* 1992;73(3):837-40.
29. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987;69:710-16.
30. Ruth V, Widness JA, Clemons GK, Raivio KO. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr* 1990;116(6):950-4.
31. Ruth V, Fyhrquist F, Clemons G, Raivio KO. Cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthine as indices of asphyxia at birth. *Pediatr Res* 1988;24(4):490-4.
32. Maier RF, Böhme K, Dudenhausen JW, Obladen M. Cord Blood erythropoietin in relation fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 1993;81(4):575-80.
33. Eckardt KU, Hartmann W, Vetter U, Pohlandt F, Burghardt R, Kurtz A. Serum immunoreactive erythropoietin of children in health and disease. *Eur J Pediatr* 1990;149(7):459-64.
34. Heinze S, Sitka U. Erythropoietin as a marker of perinatal risk. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;2002(3):111-4.
35. Mamopoulos M, Bili H, Tsantali C, Assimakopoulos E, Mantalenakis S, Farmakides G. Erythropoietin umbilical serum levels during labor in women with preeclampsia, diabetes, and preterm labor. *Am J Perinatol* 1994;11(6):427-9.
36. Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Fetal erythropoietin levels in growth-restricted and appropriately grown neonates with and without abnormal fetal heart rate tracings: a comparison with cord blood gases and Apgar scores. *J Perinatol* 1999;19(4):255-9.
37. Kakuya F, Shirai M, Takase M, Ishii N, Ishioka T, Hayashi T, Kasamo M, Kawamura M, Sasaki K. Relationship between erythropoietin levels both in cord serum and amniotic fluid at birth and abnormal fetal heart rate records. *Pediatr Int* 2002;44(4):414-9.
38. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Coustan DR, Cavalieri RL, Oh W, Welch GP, Schwartz R. Correlation of the interpretation of fetal heart rate records with cord plasma erythropoietin levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92(4):326-32.
39. Buescher U, Hertwig K, Wolf C, Dudenhausen JW. Erythropoietin in amniotic fluid as a marker of chronic fetal hypoxia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60(3):257-63.
40. Teramo KA, Schwartz R, Clemons GK, Widness JA. Amniotic fluid erythropoietin concentrations differentiate between acute and chronic causes of fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(3):245-51.
41. Gruslin A, Perkins SL, Manchanda R, Fleming N, Clinch JJ. Maternal smoking and fetal erythropoietin levels. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):561-4.