

Plasental Tirozin Hidroksilaz Enzim Aktivitesindeki Artışın Preeklampsi Patofizyolojisindeki Rolü

Remzi GÖKDENİZ, Muhittin YÜREKLİ, Alanur GÜVEN, Nursel BAZOĞLU, Nurten GÜRSOY, Ayşe KAFKASLI
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD-MALATYA

ÖZET

PLASENTAL TİROZİN HİDROKSİLİZ ENZİM AKTİVİTESİNDEKİ ARTIŞIN PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

Amaç: Preeklampsi patofizyolojisinde artmış sempatik aktivite ile sürülmekle beraber çelişkili gözlemler vardır. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla plasental dokuda katekolamin sentezinde hız-kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz (TH) aktivitesi araştırıldı.

Yöntem: 10 preeklampsi ve 13 normal gebeye çalışmaya alındı. Tüm hastalarda sezeryan sonrası plasental dokuda tirozin hidroksilaz enzim aktivitesi araştırıldı. Enzim aktivitesi, ³H-[3,5]-L-tirozin'in aktif kömür tarafından absorbe edilerek salınan ³H₂O ölçülerek saptandı.

Bulgular: Enzim aktivitesi (nmol/mg. protein.saat) preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu (70.60±6.55 ve 43.23±4.25, p<0.05).

Sonuç: Preeklampside plasental dokuda TH aktivitesindeki artış sempatik aktivitede artışın bir göstergesi olup bunun daha detaylı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Tirozin hidroksilaz, Sempatik aktivite, Placenta.

SUMMARY

THE ROLE OF INCREASED PLACENTAL TYROSINE HYDROXYLASE ACTIVITY IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF PREECLAMPSIA

Objective: Although, increased sympathetic activity was accused in pathophysiology of preeclampsia, data are conflicting. Thus placental tyrosine hydroxylase (the rate limiting synthetic enzyme for catecholamines) activity was compared in preeclampsia and healthy pregnancy.

Material and Methods: 10 preeclamptic and 13 normal pregnant women were studied. Placental tissue was removed from each patient following caesarean section. The activity was based upon the release of ³H₂O from ³H-[3,5]-L-tyrosine with absorption of the isotopic substrate by an aqueous slurry of activated charcoal.

Results: Placental tyrosine hydroxylase activity (nmol/mg.protein.h) was significantly greater in preeclampsia, compared to normal pregnancy (70.60±6.5 and 43.23±4.25, p<0.05, p<0.05) respectively.

Conclusion: There is an increased enzymatic activity in placental tissue of those with preeclampsia reflecting increased sympathetic activity. Future studies should be performed to clarify this subject.

Key Words: Preeclampsia, Tyrosine hydroxylase, Sympathetic activity, Placenta.

Günümüzde preeklampsi oluşumunda, tam tanımlanamamış olmakla beraber genetik yatkınlık nedeniyle maternal spiral arterlere trofoblastik invazyonun yeterli olmaması ile karakterize anormal plasantasyon ve bunun sonucu olarak plasental iskemi oluşması hala en yaygın kanı olmaya devam etmektedir. Bu ise jeneralize endote-

lial hasara neden olan bir faktörün veya faktörlerin anne dolaşımına katılmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak multisistemik disfonksiyonla karakterize preeklampsi tablosu oluşmaktadır (1).

Değişik çalışmalarda sempatik aktivitenin preeklampsi ve eklampside artmış olduğu ortaya konmuştur (2-8). Buna karşılık plazma katekolamin konsantrasyonlarının preeklampsi ve normal gebelerde değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır (9, 10). Bu konudaki zıt görüşlerin nedeni açık değildir. Bu çalışmada konuya açıklık getirmek

amacıyla tüm hastaların plasental dokularında katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan TH aktivitesi karşılaştırıldı. Çıkış noktasının temelini, plasental doku varlığında preeklampsi oluşması gerçeği oluşturdu. Bunun en açık kanıtı, gestasyonel trofoblastik hastalıklarda fetus yokluğunda da hi preeklampsinin oluşmasıdır (11).

YÖNTEM

Çalışmaya 10 preeklampsi hastası ve 13 normotensif nullipar gebe alındı. Preeklampsi kriteri olarak kan basıncının iki ayrı ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olması, idrarda proteinüri (> 300 mg/24 saat) varlığı ve ödemin bulunması alındı. Ayrıca ağır preeklampsi grubunda olup antihipertansif ve/veya antikonvülzan tedavi başlananlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalar travay başlamadan elektif sezeryanla doğurtuldu. Doğumdan hemen sonra plasental dokunun merkezi alanından 1 cm'lik bir doku parçası disseke edilip likit nitrojenle donduruldu. Daha sonra çalışma anına dek dokular -70°C'de bekletildi. Plasental dokular tartıldıktan sonra 100 µmql, 2 mM pH 7 fosfat tamponunda homojenize edildi. Homojenizasyondan sonra alınan 25µl homojenat enzim aktivitesinin belirlenmesinde kullanıldı. TH aktivitesi ölçümü Reinhard ve ark. (18) tarafından tarif edilen radioenzimatik yöntemle ölçüldü. Kısaca 28µl homojenat 37°C'de 15 dakika süreyle total 50µl olacak şekilde pH 7'de 6-MPH₄ (1.5 mM) ve [3,5³H] tyrosine varlığında analiz edildi. Enzim aktivitesi ³H-[3,5]-L-tirozin hidroksilasyonunun yan ürünü olan ³H₂O formasyonunun monitörizasyonu ile belirlendi. Mann Whitney U testi istatistiksel karşılaştırma için kullanıldı, p değeri 0.05'in altında anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, gestasyon haftası ve doğum kilosu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Maternal ve fetal komplikasyonlar açısından her iki grupta belirgin bir fark olmayıp, en önemli fark olarak preeklampsi grubunda bebekler daha uzun süreli gözlemlenmiş olup, postoperatif 3-5 gün içerisinde taburcu edildiler. Ayrıca preeklampsi grubunda hiçbir olguda postpartum konvülsiyon izlenmemiştir. Enzim aktivitesi (nmol/mg.protein.saate) Tablo 2'de gösterilmiş olup, preeklampsi ve normal grupta sırasıyla 70.60±6.55 ve 43.23±4.25 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tablo 1: Grupların Demografik Verileri (ortalama ± SH) ve Klinik Özellikleri

	Preeklampsi (n: 10)	Normotensif (n: 13)
Yaş (yıl)	22.7 ± 2.8	23.1 ± 4.1
Gestasyon haftası	36.4 ± 1.8	38.1 ± 0.3
Doğum ağırlığı (kg)	2.7 ± 0.3	3.2 ± 0.9
Kan basıncı (mmHg ± SH)		
Sistolik	163 ± 4.7*	101 ± 3.2
Diastolik	100 ± 2.9*	65 ± 1.9
Proteinüri (> 300 mg/24 s)	Hepsi*	Hiçbiri

* p<0.05 normotensif gebelere göre, SH: Standart hata

Tablo 2: Her İki Gruptaki Plasental Enzim Aktivitesi (ortalama ± SH)

	Tirozin Hidroksilaz aktivitesi (nmol/mg. protein.saate)
Preeklampsi (n: 10)	70.60 ± 6.55*
Normotensif (n: 13)	43.23 ± 4.25

* p<0.05 normotensif gebelere göre.

TARTIŞMA

Çalışmamızda vücutta önemli vazokonstriktör ajanlardan biri olan noradrenalinin üretiminde hız kısıtlayıcı enzim olan TH'nin plasental aktivitesi araştırılmış olup, preeklampsi grubunda belirgin artış gözlenmiştir. Bilgilerimize göre preeklampsi hastalarının plasental dokusunda TH aktivitesinde artış gösteren literatürdeki ikinci çalışma bu gözlemdir.

Bilindiği gibi iskemi ile karakterize uteroplasental yetersiz perfüzyon preeklampsinin özelliği olup (13), bu da vazoaaktif, mitojenik ve prokoagulan faktörlerin anne dolaşımına geçip sendromun multisistemik bulgularının oluşmasını sağlamaktadır (14-16). Dolayısıyla uteroplasental yataktaki vazospazm sadece jeneralize maternal vazospazmın bir uzantısı olmayıp, aynı zamanda hastalığın daha da ilerlemesine katkıda bulunan bir faktör olabilir. Preeklampsideki vazokonstriksiyona katkıda bulunan diğer bir faktör pekala sirkülasyondaki vazopressör ajanlardaki artış olabilir. İdrar ve plazma katekolamin konsantrasyonlarının feokromasitoma ve nörojenik hipertansiyonda yüksek olması bu hastalarda bu maddelerin yüksek oranda dolaşıma katıldığı fikrini doğurmuştur (17). Dolayısıyla plazma katekolamin düzeyleri sempatik aktivite belirteci olarak araştırılmıştır (18, 19). Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki preeklampsi, artmış periferik vasküler direnç ve artmış sempatik sistem aktivitesi ile beraber olan plazma volümündeki kontraksiyonla karakterizedir (7, 10, 20). Dolayısıyla hem

potent bir vazokonstriktör olan noradrenalin sentezindeki artış, hem de preeklampitik hastalarda vazopressör ajanlara olan duyarlılıktaki artış hastalığın tablosunun oluşumunda önemli mekanizmalar olarak görülmektedir.

Çalışmanın başlangıcında direk olarak plasental tirozin hidroksilaz enzim aktivitesi ile ilgili bir makale literatürde bilgilerimiz çevrevesinde yoktu. Bu çalışma esnasında Manyonda ve ark. (6) tarafından plasental TH aktivitesinin artmış olduğu rapor edildi. Aynı çalışmada dopamini noradrenaline dönüştüren dopamine-b-hidroksilaz'ın normal ve preeklampitik gebelerde farklı olmadığı ve hız-belirleyici enzim olmadığı için bunun beklenen bir sonuç olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca 32. 37. haftalar arasında takip edilen normal gebelerde katekolamin seviyelerinde değişim gözlenmemiştir (6, 21). Bu gözlem bu haftalar arasında gebelik haftasının TH aktivitesi ölçümünde etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Bazı çalışmalarda sempatik tonus ve adrenal bez fonksiyonlarının preeklampsi ve eklampside artmış olduğu rapor edilirken (2, 3), preeklampitik hastalarda idrarda adrenalin, noradrenalin ve dopamin konsantrasyonlarında da artışın gözlemlendiği yayınlar da vardır (3-5). Diğer çalışmalarda da plazma noradrenalin seviyelerinin hipertansif gebeliklerde yüksek olduğu gözlenmiştir (6, 7). Khatun ve ark. (8) plazmada adrenalin ve noradrenalin seviyelerinin eklampitik hastalarda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık Qian ve ark. (22) preeklampside plazma adrenalin ve dopamin seviyelerini yüksek bulurken noradrenalin seviyesini normal bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada idrar noradrenalin seviyesi preeklampside normal bulunmuştur (23). Ayrıca plazma katekolamin konsantrasyonlarının preeklampitik ve normal gebelerde değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır (24, 25). Bu konudaki zıt görüşlerin nedeni açık değildir.

Preeklampside plasental katekolamin sentezinde artış olmasının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber büyük olasılıkla plasental transfüzyonun azalmasının bu sentezi başlatmış olması düşünülebilir. Artış katekolamin sentezi annede tansiyon yükselmesine ve böylece plasental perfüzyonu arttırmaya yönelik bir sonuç olabilir. İlginç olarak, plasental damarlar noradrenalinin vazokonstriktör etkilerine cevap vermemektedir (23, 24). Dolayısıyla plasental perfüzyon azalması durumunda noradrenalin salınımında artış plasental perfüzyon üzerinde negatif bir etki göstermeyecektir. Fakat preeklampside trofoblastik dokunun spiral arterlere invazyonu yeterli olmadığı için noradrenalin sekresyonunda artış plasental perfüzyonu düzeltemez ve dolayısıyla preeklampside devamlı olarak artmış katekolamin sentezi gözlenecektir.

SONUÇ

Bu çalışma preeklampside plasental dokuda TH enzim aktivitesinde dolayısıyla katekolamin sentezinde artışı göstermektedir. Bu sonuç bize preeklampsinin oluşum patofizyolojisini tümüyle açıklayıcı olmamakla beraber daha detaylı çalışmaların dizayn edilmesi gereksinimini ortaya koymuş olması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Roberts JM, Redman CWG: Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*, 1993; 341: 1447-51
2. Zuspan FP: Adrenal gland and sympathetic nervous system response in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1972; 114: 304-11
3. Davey DA, MacNab MF: Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol*, 1981; 88: 611-8
4. Zuspan FP: Catecholamines. Their role in pregnancy and the development of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med*, 1979; 23: 143-50
5. Zuspan FP, Kawada C: Urine amine excretion in pregnancy-induced hypertension. In Katz AI, Lindheimer MD, Zuspan P eds. *Hypertension in pregnancy*. Wiley, New York, 1979; 339-48
6. Manyonda IT, Slater DM, Fenske C, Hole D, Choy MY, Wilson C: A role for noradrenaline in preeclampsia: towards a unifying hypothesis for the pathophysiology. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105: 641-8
7. Almeida JAF, Amenta F, Cardoso F, Polonia JJ: Association of circulating endothelin and noradrenaline with increased calcium-channel binding sites in the placental bed in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol*, 1998; 105: 1104-12
8. Khatun S, Kanayama N, Hossain B: Increased concentrations of plasma epinephrine and norepinephrine in patients with eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996; 69: 61-7
9. Moodley J, McFadyen ML, Dilraj A, Rangiah S: Plasma noradrenaline and adrenaline levels in eclampsia. *South Afr Med Journal*, 1991; 80: 191-2
10. Pedersen EB, Rasmussen AB, Christensen JNJ: Plasma noradrenaline and adrenaline in preeclampsia, essential hypertension in pregnancy and normotensive pregnant control subjects. *Acta Endocrinol*, 1982; 99: 594-600
11. Redman CWG. Pre-eclampsia and placenta. *Placenta*, 1991; 12:301-8
12. Reinhard JF, Smith GK, Nichol CA: A rapid and sensitive assay for tyrosine-3-monooxygenase based upon the release of 3H_2O and absorption of $[^3H]$, tyrosine by charcoal. *Life Sci*, 1986; 39: 2185-9
13. Lunelle NO, Nylund LE, Lewander R: Uteroplacental blood flow in preeclampsia. Measurements with indium-113m and a computer-linked gamma camera. *Clin Exp Hypertens*, 1982; B11:101-10
14. Brinkman III CR: Maternal cardiovascular and renal disorders-biologic adaptation to pregnancy. In: Creasy RK, Resnick R, editors. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. WB Saunders: Philadelphia, 1984; 679-91
15. Hunroy SN. Hemodynamics in pregnancy hypertension. In: Zanchetti A, Tarazi RC, editors. *Handbook of hypertension, Pathophysiology of Hypertension: Cardiovascular Aspects, Vol 7*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1986; 298-310
16. Roberts M, Taylor RM, Golfein A: Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens*, 1991; 4: 700-8
17. Enler USV, Fraksson C, Hellstrom J: Adrenaline and noradrenaline output in urine after unilateral and bilateral adrenalectomy in man. *Acta Physiol Scand*, 1954; 31: 116-20

18. Zuspan FP: Pregnancy induced hypertension: the role of sympathetic nervous system and adrenal gland. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1977; 56: 283-86
19. Hofman A, Boomsma F, Schalekamp MADH, Valkenburg HA: Raised blood pressure and plasma noradrenaline concentrations in teenagers and young adults selected from an open population. *Br Med J*, 1979; 1: 1536-8
20. Kamoi K, Sudo N, Ishibashi M, Yamaji T: Plasma endothelin-1 levels in patients with pregnancy-induced hypertension [letter]. *N Eng J Med*, 1990; 323: 1486-7
21. Peleg D, Munsick RA, Diker D, Goldman JA, Ben-Jonathan N: Distribution of catecholamines between fetal and maternal compartments during human pregnancy with emphasis on L-dopa and dopamine. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 62: 911-4
22. Qian P, Kjeldsen SE, Eide I, Normal N: Increased arterial catecholamines in preeclampsia. *Hypertens Preg*, 1984; 3: 61-73
23. Burn GP: Urinary excretion of the pressor amines in relation to pheochromocytoma. *Br Med J*, 1953; 28: 697-9
24. Inayatulla A, Chemtob S, Nuwayhid B, Varma DR: Response of placental arteries from normotensive and preeclamptic women to endogenous vasoactive agents. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168: 869-74
25. Reviriego J, Fernandez-Alfonso MS, Martin J: Actions of vasoactive drugs on human placental vascular smooth muscle. *Gen Pharmacol*, 1990; 21: 719-27