

AĞIR PREEKLAMPTİK GEBELERİN İMMUNOLOJİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ *
 Dr. Havvana ALBENİ **
 Dr. Çetin ÇELİK *
 Dr. Ali ACAR *
 Dr. Metin ÇAPAR ***
 Dr. Cemalettin AKYÜREK ****

* S.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hast.ve Doğum A.B.D. Öğretim Üyesi
 (Yrd.Doç.Dr.)

** S.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum A.B.D. Araştırma Görevlisi
 (Dr.)

*** S.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hast.ve Doğum A.B.D. Öğretim Üyesi
 (Doç.Dr.)

**** S.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hast.ve Doğum A.B.D. Öğretim Üyesi
 (Prof.Dr.)

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.Hüseyin GÖRKEMLİ
 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
 42080 KONYA

ÖZET

Mart 1998 ile Kasım 1998 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran; 20 kontrol ve 20 ağır preeklampitik olmak üzere toplam 40 hastanın immunolojik yönden değerlendirilebilmesi için total IgG, IgM, ASO, CRP, C3c ve RF değerlerine bakıldı. Postpartum 15 günden sonra aynı değerlere tekrar bakıldı. Kontrol grubu normal doğum için gelmiş miadındaki sağlıklı gebelerden oluşturuldu. Sonuçlar karşılaştırıldığında hem kontrol grubu ile prepartum ağır preeklampitik gebeler, hemde prepartum ve postpartum ağır preeklampitik gebeler arasında yukardaki değerler gözönüne alındığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Bu tür immunolojik bir araştırmanın yapılabilmesi için, ELİZA yöntemi ile parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler : *Ağır Preeklampsi, İmmunoloji.*

GİRİŞ

Gebelik toksemisi gebeliğin yirminci haftasından sonra veya erken puerperal dönemde ortaya çıkan vasküler bozuklukla giden bir seri durumdur. Bu durum hipertansiyon, ödem ve proteinüri ile karakterizedir. Hipertansiyon gebeliğin sık komplikasyonlarından biri olup maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden birisidir.^{1 2 3} Yapılan yoğun çalışmalara rağmen preeklamps ve eklampsinin etyolojisi hala bilinmemektedir. Son zamanlarda endotel hücre hasarı⁴, tromboksan-prostasiklin metabolizmasındaki değişimler⁵ ve Mg-Ca dengesindeki değişimlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Tromboksan-prostasiklin metabolizmasındaki değişimlerin tedavi edilmesi için farmakolojik ajan (düşük doz aspirin) uygulaması ile preeklampsinin önlenmesi ve insidansının azaltılması için çalışmalar yapılmıştır ve hala yapılmaktadır.⁶

Preeklampside en çok üzerinde durulan konular; iskemi sonucunda uteroplakental dokudan maternal sirkülasyona salınan komponentlerdir. Maternal sirkülasyona mediatörler, Agll, yağ asitleri, peroksidazlar, lipid peroksidazlar, anti-oksidanlar, enflamatuar sitokinler ve lökositler salınmaktadır.

Preeklampsinin etyopatogenézinde esas sorun vazospazmdir. Artan vazokonstrüksiyon maternal hipertansiyona neden olmakla beraber, uteroplakental kan akımını da düşürmektedir. Vazospazma bağlı olarak renal plazma klirensi ve serabral kan akımı azalmaktadır. Periferik vasküler direncin artmasına bağlı intravasküler sıvı doku aralığına kaymakta ve çeşitli visseral organlardaki hasar nedeniyle

hipoproteinemi, artmış transaminaz seviyeleri, pıhtılaşma değişimleri ortaya çıkmaktadır. Tüm bunların sonucu olarak preterm doğumların insidansı, İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), yeni doğan mortalite ve morbiditesi artmaktadır.⁷

Patogenez, vasküler endotelyal hasar ile ilgilidir. Vasküler endotelyal hücrelerin hasarının önemli rol oynadığına dair kuvvetli deliller vardır. Endotel hasarının sebebi bilinmemekle beraber immün sistemin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Vasküler endotel antikorların vaskülite yol açtığı ifade edilmiş ve preklampsinin patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmalarda anti endotelyal hücre antikorlarının preklampside varlığı saptanmıştır⁸

MATERYAL VE METOD

Mart 1998 ile Kasım 1998 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 20 ağır preeklampsi, 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların immünolojik yönden değerlendirilebilmesi için maternal serumda total IgG, IgM, ASO (Antistreptolisin O), CRP (C reaktif protein) , C3c (Kompleman 3c) ve RF (Romatoid faktör) seviyelerine bakıldı.

Preeklampsi, Uluslararası Hipertansiyon Skorlama Kuruluşu tarafından belirtilen kriterler baz alınarak tanımlandı. Aşağıdaki klinik ve laboratuvar bulgulara sahip hastalar Ağır Preeklamptik olarak kabul edildi:

1. Tansiyon arteryalin 160/110 mm.Hg'dan yüksek olması,
2. Ödemın 3 pozitif (+++) veya 4 pozitif (++++) olması,
3. 24 saatlik idrarda 5 gramdan fazla protein tespit edilmesi.

Kontrol grubu; Gebeliği 36-40 hafta arasında olan ve normal doğum için yatırılan hastalardan oluştu. Tansiyon yüksekliği olan, bilinen bir immünolojik hastalığı bulunan, gebelik süresince herhangi bir hastalık geçirmiş olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ağır preeklamptik hastalar yukardaki kriterlere göre değerlendirilip çalışmaya dahil edildi. Tedaviye başlanmadan önce hastalardan kanları alınarak hemen laboratuvara gönderildi. Aynı hastalardan kontrol amacıyla en erken doğumdan 15 gün sonra tekrar kan alınarak laboratuvar değerlendirilmesi yapıldı. Gönderilen kanlar biyokimya laboratuvarında Behring Nephelometer 100 ile çalışıldı.

Doğum yapan hastaların kontrole geldiklerinde tansiyon arteriyalleri tekrar ölçüldü. Tansiyon yüksekliği devam eden hastalar kronik hipertansiyon olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel değerlendirmede ki kare ve Mann W'hitney-U testi kullanıldı.

BULGULAR

Ağır preeklampitik hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, gravida, parite, gebelik haftası yönünden anlamlı bir farklılık yoktu. Preeklampitik gebelerin yaşları 17-39 (ortalama 25.3), kontrol grubunun 18-38 (ortalama 24.6) idi.

Preeklampitik hastaların gebeliği 29-39 hafta arasında (ortalama 34 hafta 6 gün), kontrol grubunun gebeliği 34-40 hafta arasında (ortalama 37 hafta 1 gün) idi.

Preeklampitik hastaların ikisinde IgG seviyesi normalin üstünde bulundu ve bu iki hastanın postpartum kontrol değerlerinden biri normale dönerken diğeri yüksek düzeyde kaldı. Ancak bu fark anlamlı değildi. Kontrol grubunda IgG seviyesi sadece bir hastada yüksek bulundu. Preeklampitik hastalar ile kontrol grubu arasında IgG seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Preeklampitik grubun IgM seviyeleri prepartum dönemde ve kontrol ölçümlerinde normal olarak bulundu. Ancak kontrol grubunda iki hastada IgM seviyesi yüksek, bir hastada normalden düşük değerde bulundu. Yine IgM açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

ASO değerleri preeklampitik grupta toplam 5 hastada yüksek bulundu ve postpartum dönemde bu yükseklik devam etti. Kontrol grubunda ise ASO değeri toplam 4 hastada yüksek bulundu. Gruplar arasında ASO değeri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

CRP değerleri, preeklampitik hastaların toplam 7'sinde prepartum dönemde yüksek iken; postpartum dönemde sadece bu hastaların 4'ünde yüksekliği devam etti.

Diğer üçünde normal değerlere indi. Ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda ise sadece 6 hastada CRP değeri yüksek bulundu. Yine preeklampitik grupla aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

C3c seviyeleri ise tüm çalışılan hastalarda yüksek olarak bulundu. ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlam ifade etmedi ($p>0.05$).

RF preeklampitik hastaların birinde hem prepartum, hem postpartum dönemde yüksekti. Yine kontrol grubunda bir hastada RF normalin üzerinde bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda preeklampitik hastaların etyopatogenezinde immunolojik faktörlerin rol oynadığı birçok defalar gösterilmiştir. Bu hipotez birçok epidemiyolojik gözlemle ve preeklampitik hastaların daha çok ilk gebeliklere rastgelmesinden çıkarılmıştır.

Preeklampsi ve eklampsinin vasküler patofizyolojisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. İmmün mekanizmaların preeklampsinin patogenizinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok araştırmacı preeklampsili kadınların humoral immün sisteminde değişiklikler bulmuştur. Bu değişikliklerden immün kompleksler araştırılmıştır. Histolojik çalışmalarda preeklampitik hastaların vasküler endotelyumdaki morfolojik özelliklerin karakteristik değişimleri gösterilmiştir.⁹

Yapılan çalışmalarda, immün kompleksin antikorun Fc reseptörüne bağlanması ile oluştuğu kanıtlanmıştır.¹⁰ Immunofloresan teknikte preeklampitik kadınların renal hücre kültürlerinde, renal arterioler endotelyumda IgG antikorları gösterilmiştir. Immuofloresan ile preeklampitik renal dokunun Ig depozitleri, fibronektin, C1q (Kompleman 1q) ve C3 glomerüllerde görülmüştür.¹¹

Preeklampitik kadınların plasental yataklarında akut allograft reaksiyonuna benzer histolojik değişiklikler görülmüştür. Bu hipotez pek çok epidemiyolojik gözlemle de uyumludur. Preeklampsinin primigravidalarda, kollagen doku hastalığı

olan hastalarda daha fazla görüldüğünden dolayı; immunolojik komponentinin olduğu düşünülmektedir.

Çalışmalarda, normal gebe kadınlarla ağır preeklampitik kadınlardan alınan serum örneklerinden faydalanılarak insan umbilikal ven endotel hücrelerine IgG ve IgM bağlanmasının preeklampitik olanlarda artmış olduğu ELİZA yöntemiyle gösterilmiştir. Preeklampitik kadınların %50'sinde, normal gebelerin %15,4'ünde IgG ve IgM'in endotel hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca normal renal kortikal dokunun preeklampitik kadınlardan alınan serum ile karşılaştırılmasında immunofloresan boyama yöntemi ile bakıldığında anti-vasküler endotel antikor pozitif olan hastalarda IgG'nin arteriollere bağlanmasının artmış olduğu gösterilmiştir.¹²

Anti-kardiolipin ve fosfolipidlerin'e karşı IgM ve IgG antikor seviyelerinin üçüncü trimestirdeki preeklampitik kadınlarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuş, anti-fosfolipit antikorların bazı preeklampitik kadınlarda patolojik rolünün olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda immun komplekslerin endotel hücre hasarına katılabileceği araştırılmış ve Western Blotting yöntemiyle spesifik bir endotel hücre antijeni tespit edilememiş, ancak daha sensitiv olan ELİSA yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda antiendotel hücre antikorlarının ağır preeklampitik kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yine başka çalışmalarda anti-fosfolipit antikor ve lupus antikoagülan antikorum preeklampitik gebelerde pozitif olduğu gösterilmiştir. Genellikle kabul edilen bu antikorların prostasiklin yapımını inhibe ederek endotel hücrelerini bozduğu, prokoagülan yapımını artırdığı ve endotel hücre fonksiyonunu hasara uğrattığı gösterilmiştir. Prostrasiklin sentezi inhibe olunca vazokonstriksiyon meydana gelmekte pressör ajanlara karşı sensitivite artmakta ve klinik olarak bariz hastalık ortaya

çıkmadan önce koagülasyon faktörlerinde aktivasyon oluşmaktadır.¹³ Endotel hücre hasarı arttıkça vazodilatatör ajan sentezi düşmekte, endojen antikoagülan sentezi azalmakta, kan prokoagülan yapımı artmakta ve sonuçta preeklampsi ortaya çıkmaktadır. Bu hipotezi destekleyen bulgu fibronektinin artmasıdır. Çünkü fibronektin endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. Preeklampsiye özel morfolojik bulgu glomerüler endotelyozistir ve bu endotel hücre hasarı ile oluşmaktadır.

Rappaport ve arkadaşları (11) ile Taylor ve arkadaşları (8) yapmış oldukları çalışmalarda spesifik IgG, IgM, C3c seviyelerinin maternal serumda yüksekliğini ve özellikle istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlarla immün sistemin aktive olduğunu Ağır Preeklamptik hastalarda göstermişler; Ancak bu durumun ASO, CRP, RF değerlerine çok fazla yansımadığını gözlemişlerdir. Bu durum preeklampsinin daha çok Kollajen Doku Hastalığı olan gebelerde görülmesiyle çelişmektedir. Daha duyarlı ELİZA yöntemi ile tetkikler yapıldığı takdirde sonuçlar daha anlamlı çıkmaktadır.

İmmün mekanizmanın, preeklampsinin patogeneğinde rol oynadığı düşünülmekte ancak daha spesifik çalışmalarla ve özellikle ELİZA yöntemi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirmelerin hücresel düzeyde ve dokulara karşı oluşan özel antikorlarla detaylı bir şekilde yapılması istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verecektir.

REFERANSLAR

-
- 1.Zuspan FP; Chronic Hypertension in Pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 1984; 27, 854.

 - 2.Turnbull AC; Maternal Mortality and Current Trends, In: Sharp F. Symonds EM, eds.,
Hypertension in Pregnancy, Ithaca NY: Perinatology Press. 1987, 135.

 - 3.Mac Gillivray I; Preeclamsia: The Hypertensive Disease of Pregnancy . WB Saunders, Philadelphia. 1983; 17.

 - 4.Satter N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA; Potential Pathogenic Roles of Aberrant Lipoprotein and Fatty Acid Metabolism in Preeclampsia.Br. J. Obstet. Gyneacol. 1996; 103, 460-464.

 - 5.Koullapis EN, Nicholaides KH; Plasma Prostaglandins in PIH. Br. J. Obstet. Gynecol. 1982; 89, 617-621.

 - 6.CLASP Collaborative Group, CLASP; A Randomised Trial of Low Dose Aspirin For The Prevention and Treatment of Preeclampsia Among 9364 Pregnant Women. Lancet. 1994; 343, 619-629.

 - 7.Salameh WA, Mastrogiannis S; Maternal Hyperlipidemia in Pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 1994; 37, 66-77.

-
8. Taylor RN, Christianne JM, Yong KC, Kee-Hak L; Circulating Factors as Markers and Mediators of Endothelial Cell Dysfunction in Preeclampsia. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 1998; 16/1, 18-28.
 9. Lorentzen B, Tore H; Plasma Lipids and Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 1998; 16/1, 34-38.
 10. Roberts JM; Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 1998; 16/1, 5-13.
 11. Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordon SC; Anti-vascular Endothelial Cell Antibodies in Severe Preeclampsia. *Am. J. Obstetric. Gynecology*. 1990; 162/1, 138-145.
 12. Bilgehan H; Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. Bilgehan Basımevi. Bornova-İzmir. 1984; 432.
 13. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK; Preeclampsia: An Endothelial Cell Disorder. *Am. J. Obstetric. Gynecology*. 1989; 161/5, 1200-1204.