

23209

**T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRE - EKLAMPTİK VE EKLAMPTİK GEBELERDE
BAZI HUMORAL FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail H. DÜNDAR**

Biyolog SALİH ÇETİNER

ADANA - 1992

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TEŐEKKÖR

Bana doktora yapma olanağını sağlayan ve tez konumun seğilmesinde yardımcı olan değerli hocam ve fakóltemizin Dekanı sayın Prof.Dr.Tuncay ÖZGÜNEN'e ve tezinin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr.İsmail H. DÜNDAR'a, ayrıca klinik bilgilerinden yararlandığım sayın Doç.Dr.Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd.Doç.Dr.Göllyay LÖÖÖÖÖLU'na, sayın Operatör Doktor Ufuk BİŐAK'a ve tezinin yazılmasını büyük bir sabırla tamamlayan Fizyoloji Anabilim Dalı sekreteri Ayşe DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL VE METOD.....	24
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	49
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Pre-eklampsi; gebeliğin 20. haftasından itibaren hipertansiyonla birlikte ödem veya proteinürinin yada her ikisinin birden bulunması durumudur. Hastalık ilerleyip bulgulara konvülsiyon da eklenirse eklampsi adı verilen tablo meydana gelmektedir.

Genellikle ilk gebeliklerde fakat ikiz taşıyan veya diabet gibi komplike bir hastalığı olan multiparlarda da sıklıkla rastlanır. Yapılan çalışmalar, ABD'indeki gebelerin % 5'nin pre-eklamptik olduğunu bunların da %10'unda eklampsinin geliştiğini göstermiştir (5,30).

Hastalığın etiolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda değişik teoriler ileri sürülmektedir. Bunlardan bir tanesi; "utero-plasenter iskemi" teorisidir. Yetersiz olmakla birlikte iskeminin çok yönlü mekanizmaları harekete geçirmesi nedeniyle önemlidir. Örneğin; renin-anjiotensin sistemini uyarır, aldosteron sekresyonunu arttırır. Gerçekten pre-eklampsi vakalarında normal gebelere oranla utero-plesenter kan dolaşımı %50 azalmaktadır. Bu azalmadan uterus duvarının fazla gerilmesi, uterus içi basıncının artması ve anne damar lezyonlarına bağlı luminer daralmalar sorumlu tutulmaktadır. Oysaki, normal gebelerde spiral arter duvarlarında muskulo-elastik elementler azalmakta, gebelik sonuna doğru

damarların lumeni de genişlemektedir. Gebelik gelişmesine paralel olarakta uteroplasenter debi de artmaktadır.

Pre-eklampsi vakalarında ise, elastik doku yalnız spiral arterlerde azalmakta, intimada hiperplazi, fibrinoid nekroz ve infiltrasyon artarak lümen daralmaktadır.

Diğer bir teoride kalıtımsal yapı teorisi; pre-eklamptik gebelerin soy geçmesinde hipertansif hastaların sayısı fazla bulunmuş (5,30). Ayrıca eklampsili hastaların çocuklarında ve hatta torunlarında pre-eklampsi ve eklampsinin ortaya çıkma sıklığı normal popülasyona oranla yüksek bulunmuştur (6,11,20).

Yine hastalığın etio patogenezinde immünolojik mekanizmanın da önemli ölçüde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu hastalarda yapılan immünolojik çalışmalarda; serum kompleman düzeylerinin normal, hücre sel immün yeteneklerinde, Natural killer (NK) hücrelerinin aktivitelerinde azalma, serum IgE düzeyleri, anti nuklear antikor, antimitokondrial antikor düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir (1,2,18,25,28,29,31,36,39).

Bunun yanında serum humoral faktörlerinin araştırılması ile ilgili yayınlar oldukça azdır. İncelediğimiz yayınların bazılarında adı tanımlanmayan faktörlerden söz edilmektedir. Bu faktörleri belirleyebilmek amacıyla konvansiyonel yöntemler; elektroforetik ve absorpsiyon teknikleri kullanıldı. Kontrol grubuna göre farklı bir bandın eldesi bir ip ucu olarak değerlendirilecekti ve belki de sonraki çalışmaların daynağını teşkil edecekti.

Ancak bu çalışmadaki elektroforetik değerlendirmede kontrollerden farklı herhangi bir bant gözlenemedi.

yapılan çalışmalarda bu hastaların çoğunda pıhtılaşma olayı normal bulunmuştur. Ancak bazılarında izole trombositopeniden mikroanjiopatik hemolitik anemi ve DIC (Dissemine intravasküler koagülopati) ye kadar değişebilen bozuklukların görülebileceği ileri sürölmektedir (30). Yine bu hastalarda, plazma fibronectin, platelet faktör 4 (PF4) ve β Thromboglobulin (β -TG) düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda bu parametrelerin miktarlarının arttığı gözleendiğinden (7,10,16,32,35). Çalışmanın ikinci aşamasında bu parametreler ve trombosit miktarlarındaki değişiklikler araştırıldı ve literatürlerdeki bulgular ile uygunluk saptandı.

Gebeliğin en ağır komplikasyonlarından olan pre-eklampsi ve eklampsi; anne ve ocuk mortalite nedenlerinin başında yer almaktadırlar. Biz bu çalışmada hastaların serum ve plazmalarında olayın patogenezinde rol aynayan veya oluşması esnasında ortaya çıkan maddelerin varlığını veya miktarlarındaki değişiklikleri saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Gebelikte hipertansiyon dört şekilde ortaya çıkmaktadır.

1. Pre-eklampsi/eklampsi: Pre-eklampsi; primer olarak ilk kez gebe kalanlarda 20. gebelik haftasından sonra sıklıkla terme yakın görülen ödem, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir hastalıktır. Eklampsi ise; pre-eklamptik hastalarda diğer nedenlere bağlanamayan konvülsiyonların da eklenmesi ile ortaya çıkan tablodur.

2. Kronik Hipertansiyon: Konsepsiyondan önce veya 20. gebelik haftasından önce başlayan ve doğumdan sonra 6 haftadan daha fazla devam eden hipertansiyon olarak tanımlanır. Esansiyel olabileceği gibi Renal, endokrin veya diğer nedenlere bağlı sekonder olarakta oluşabilir. Kan basıncı 140/90 mm Hg'nin üzerinde seyreder.

3. Pre-eklampsinin eklendiği hipertansiyon: Kronik hipertansiyonlu kadınlarda pre-eklampsinin ortaya çıkması durumudur. Kriteri; gebelikten önceki kan basıncı düzeylerinde sistolikte 30 mm Hg, diastolikte 15 mm Hg'lik artış olarak kabul ediliyor. Bununla birlikte ödem ve proteinüri'nin de olması gerekmektedir.

4. Geçici hipertansiyon: Hastada daha önce preeklampsi ve hipertansiyon bulgusu yokken, doğum esnasında veya doğumdan sonra ortaya çıkan hipertansiyondur.

Bir hastada; pre-eklampsii kronik hipertansiyondan veya pre-eklampsinin eklendiği kronik hipertansiyondan ayırt etmek oldukça güçtür. Bunun nedeni; normalde kan basıncının gebeliğin ikinci trimesterinde kısmen azalması ve bu azalmanın da kronik hipertansiyonun varlığını maskeleyesidir.

Ödem, proteinüri ve hipertansiyon bulguları olan 25 yaşın altındaki primiparlarda yapılan renal biyopsi çalışmalarında bunların %75'inde glomerulo endoteliozis olduğu gözlenmiştir. Bu da pre eklampsinin karakteristik lezyonudur. Pre-eklampsinin eklendiği kronik hipertansiyonlu multiparların %3'ünde glomerulo endoteliozis, %21'inde de zeminde yatan başka böbrek hastalığı görülmüştür.

PRE-EKLAMPSİ

Pre-eklampsii; normal hamilelik süresince spesifik olmayan üç bulgudan ikisinin varlığı ile saptanır. Bunlar, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Genel popülasyonun %8'inde görülür ve insidansı çoğrafi konuma bağlı olarak değişiklikler gösterir. Primipar, siyah ırk, 20 yaşın altı, 35 yaşın üstü, düşük sosyo ekonomik durum, çoğul gebelik, molhidatiform, polihidramnios, non-immün fötal hidrops, diabet, kronik hipertansiyon ve böbrek hastalıkları predispozan faktörlerdir.

Pre-eklampsii hafif ve ağır olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Bu sınıflandırma aşağıdaki kriterlere göre yapılır.

A-HAFİF PREEKLAMPSİ

1. Kan basıncı (AKB): SKB (sistolik kan basıncı)'nın 30 mm Hg, DKB. (diastolik kan basıncı)'nın 15 mm Hg artması veya AKB'nin 140/190 ile 170/110 mm Hg arasında olması. O.A.B (ortalama arter basıncı)'nın 105 mm Hg olması veya 20 mm Hg artması.
2. Proteinüri: < 5 g/24 saat
3. İdrar miktarı: >500 ml/24 saat
4. Ödem : Generalize ancak pulmoner ödem ve anazarka şeklinde değildir.

B-ŞİDDETLİ PRE-EKLAMPSİ

1. AKB : SKB'nin 60 mm Hg, DKB'nin da 30 mm Hg artması veya AKB'nin 170/110 mm Hg'nin üzerinde olması OAB 'nın 130 mm Hg veya 40 mm Hg artmış olması
2. Proteinüri: >5 g/24 saat
3. İdrar miktarı: <500 ml/24 saat
4. Ödem: Generalize olup pulmoner ve anazarka şeklinde olabilir.

PATOGENEZ; CHESLEY; pre-eklampsiyi teoriler hastalığı olarak tanımlıyor. Çünkü nedeni bilinmemektedir ve ileri sürülen teorilerden bazıları şunlardır (5,11,30).

- Rejeksiyon fenomeni; normal gebelerde annenin immün sistemi fetusa karşı baskılanmış durumdadır. Pre-eklamptik gebelerde bu baskılamanın bozulduğu ileri sürülmektedir.

- Bozulmuş plasental perfüzyon.

- Vasküler reaktivitede değişiklikler; pre-eklampitik gebelerde damarların vazokonstriktör ajanlara verdiği yanıtta artma meydana gelmektedir.

- Trombaxan ve prostasiklin arasındaki dengede bozulma; Trombaxan trombositlerden salınan bir prostaglandindir. Hem trombosit agregasyonuna, hem de vazokonstriksiyona neden olur. Prostasiklin ise; damar endotelinden salınır ve vazodilatasyon yapar. Pre-eklampitik gebelerde bu denge trombaxan'ın lehine bozulmuş olduğundan dolayı vazokonstriksiyon'u artırmaktadır.

- intravasküler volümde azalma

- Santral sinir sisteminin irritabilitesinde artma; pre-eklampitik hastalarda oto-regülasyon sistemdeki bozulmaya bağlı olarak peteşial kanamalar veya gros intrakranial kanamaların olduğu ileri sürülmektedir (24,30).

- Genetik faktörler; bu hastaların etiopatogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı da ileri sürülmektedir (11,30).

PRE-EKLAMPSİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

A-Santral sinir sistemi: Dokular, normalde kendi kan akımlarını düzenleme yeteneğine sahiptirler. Buna oto-regülasyon adı verilir. Serebral perfüzyon; geniş kan basıncı sınırlarında oto-regülasyonla yaklaşık 55 ml/dk/100 gram seviyesinde sabit tutulur. Ancak kan basıncı bazen oto-regülasyonun çalışamayacağı yüksek değerlere ulaşabilir. Bu durumda "endotelial tight junction" lar açılır, plazma ve kırmızı kan hücreleri ekstra vasküler alana

geçmektedirler. Bu ise peteşial kanamalara veya gros intrakranial kanamalara neden olur (17).

Kan basıncı normalde 110/70 mm Hg olan genç primipar bir kadında bu basınç 180/120 mm Hg ye çıkınca konvülsiyon görülebilir. Ancak kronik hipertansiyonlu bir hasta ise, aynı kan basınçlarda asemptomotik olabilir.

Pre-eklantik hastalarda serebral ödem varlığı henüz doğrulanamamıştır. C.T.'lerde serebral ödem bildiren izole raporlar vardır. Ancak bazı raporlarda ise, CT de serebral ödem varlığının görülmediği de bildirilmiştir. Daha da önemlisi Sheehan adlı araştırmacı ölümden 2-3 saat sonraki sürelerde yaptığı otopsilerde serebral ödemin olmadığını bildirmiştir. Serebral ödem daha geç postmortem ödem olabilir (30).

EEG paternleri genellikle aktivitenin diffüz yavaşlaması şeklinde (teta veya delta dalgaları) bazende focal yavaş aktivite ve seyrek proximal spike aktivite şeklinde olmaktadır. Bu anomaliler, hipoksi, renal hastalık, polisitemi, hipokalsemi ve su intoksikasyonu gibi diğer durumlarda da görülebilir.

EEG paterni, $MgSO_4$ 'ten etkilenmez postpartum 6-8 haftada normale döner. Komplikasyonsuz eklampsi kalıcı nörolojik değişiklikler oluşturmaz.

B-Göz bulguları: Gözlerde hem seröz retinal ayrılma ve hem de körlük görülebilir.

C-Pulmoner sistem: Ağır pre-eklampsi ve eklampside görülen pulmoner ödem kardiyojenik veya non kardiyojenik olabilir ve genellikle doğumdan sonra ortaya çıkar. Bu durum bazı olgularda

aşırı sıvı kullanımına bağlı olabileceği gibi bazende proteinüri nedeniyle azalmış plazma onkotik basıncına, kan kaybını telafi etmek için kristaloidlerin kullanımına ve karaciğerde albümin sentezinin azalmasına bağlı olarak oluşabilir.

Eklamptik kasılmanın en korkutucu komplikasyonu gastrik muhtevanın aspirasyonudur. Bu partiküllü maddenin büyük solunum yollarını tıkamasına bağlı ölüm, veya gastrik asit aspirasyonuna bağlı kimyasal pnömoni meydana gelebilir. Aspirasyon çeşitli pnömoni tiplerine neden olabilir.

D-Kardiovasküler sistem: Pre-eklampsili hastalarda plazma volümü azalmaktadır. Normal fizyolojik volüm ekspansiyonu bu olgularda görülmez. Bu durum muhtemelen yaygın vazokonstriksiyona, kapiller kaçağa veya diğer başka faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar.

Bu azalmış hacimin nedeni bilinmediği için de tedavisi tartışmalıdır. Bir teoriye göre; azalmış volüm kronik şoka benzer durumun oluşmasında pimer faktör olarak rol oynar.

Hipertansiyonun ise perfüzyonu azalmış uterusun pressör bir maddenin salınımı veya katekolaminlerin kompansetuvar sekresyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (15,30).

Bu teoriyi destekleyenler diüretiklerden kaçınılmasını ve hacim genişleticileri kullanılmasını tavsiye ederler. Diğer bir teoride azalmış volüm vazokonstriksiyona sekonder olduğunu savunmaktadırlar. Bu teoriyi destekleyenler vazodilatör kullanımını önermektedirler. Volüm genişleticilerin hipertansiyonu arttırabileceğini veya pulmoner ödeme neden olabileceğini

savunmaktadırlar (5,15,23,27,30).

Swan-Coanz kateteri ile yapılan çalışmalar pre-eklampside düşük rezistanslı yüksek kardiyak out-puttan, yüksek rezistanslı düşük kardiyak out-put'a kadar hemodinamik bulgular gösterilmiştir (30). Araştırmacıların çoğu artmış kardiyak out put'lu hemodinamik durum, normal Wedge basıncı ve normal veya hafifçe yükselmiş sistemik vasküler direnç bildirmişlerdir. O halde arteriolde sentez edilen prostaglandinler vasküler düz kasta intrasellüler cAMP düzeyini değiştirerek angiotensin-II'ye vasküler reaktiviteyi modüle ettirebilirler.

E- Karaciğer: Sağ kalp yetersizliğinde ve sub kapsüller kanamada görülene benzeyen iki çeşit lezyon gelişebilir. Kronik pasif konjesyon oluşabilir. Bu hepatik ruptur oluşabilecek kadar yaygınlaşabilir.

F-Böbrekler: Pre-eklampsinin karakteristik lezyonu glomerule endoteliosistir. Bu da glomeruler kapillerlerde şişmeye neden olur ve bu şişmeye bağlı olarak glomeruler perfüzyonda ve glomeruler filtrasyonunda azalma meydana gelir. Bazı gözlemciler bazal membranda fibrin yıkım ürünlerini tesbit etmişlerdir ve intravasküler koagülasyonun plasentadan salınan tromboplastine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak fibrin yıkım ürünleri nadiren ve sadece çok küçük miktarlarda bulunurlar. Diğer araştırmacılar bazı hastaların glomerüllerinde IgM, IgG ve komplemanı gözlemişlerdir ve immünolojik mekanizmayı ileri sürmüşlerdir. Seri renal biopsi çalışmaları lezyonun yaklaşık 6 hafta içinde tamamen gerileyen reversibl Lezyonlar olduğunu

göstermişlerdir.

Çalışma bulgularının farklı olmasının nedeni, çalışma gruplarında olgu sayılarının çok az olması, kontrol gruplarının olmaması, kriterlerin uyumsuzluğu, örneğin; pre-eklampsinin şiddetinin değişik derecelerde olması, daha önceden kardiovasküler hastalığının bulunması, tedavi düzeylerinin farklı olması gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Normal gebe kadın anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkilerine dirençlidir. Gebe kadınlarda anjiotensin II'nin aynı etkiyi gösterebilmesi için, gebe olmayan kadınlardaki miktarın 2,5 katı kadar olması gerekmektedir (30,38).

Pre-eklampsinin ekleneceği hipertansif hastalar gebeliğin erken döneminde anjiotensin II'ye duyarsızlıklarını kaybederler. Bu hastalar gebeliğin 18-24. haftasında anjiotensin II infüzyonu ile belirlenebilirler (30).

Normal gebeler, aspirin veya indometasin gibi prostaglandin sentetaz inhibitörleri ile tedaviden sonra anjiotensin II'ye duyarsızlıklarını kaybederler. Bu da gebelikte anjiotensin II'ye vasküler reaktivitenin yönlendirilmesinde prostaglandinin rol oynayacağını işaret eder. Pre eklampsili hastalarda intraselüler cAMP düzeylerini arttıran fosfodiesteraz inhibitörü theophyllin'in uygulanması ile anjiotensin II duyarsızlığı yeniden sağlanabilir.

G-Hematolojik bulgular: Pre-eklampsili ve eklampsili hastaların çoğunda pıhtılaşma olayı normal bulunmuştur. Bazılarında izole trombositopeniden mikroanjiopatik hemolitik anemi ve DIC'e kadar değişen çeşitli bozuklukların görülebildiği ileri

sürülmektedir (27,30,37). En sık görülen bozukluk trombositopenidir. Hastaların %15-20 sinde mikrolitredeki trombosit sayısının 150.000 den az olduğu gözlenmiştir. Yine pre-eklampsili hastalarda fibrinojen miktarının normotensif hastalara oranla yükseldiği ileri sürülmektedir (9,12,30,32,34,40). Pre-eklampsisi ve eklampside düşük fibrinojen düzeyleri genellikle plasenta veya fetal kayıpla ilişkili olabilir. Hastaların %20'sinde fibrin yıkım ürünleri artmıştır (Genellikle 10-40 µg/ml sınırlarında). Hastaların %5'inde DIC'e ait diğer bulgular olmadan da mikroanjiopatik hemolitik aneminin gelişebileceği ve bunların da %5'inde DIC'in varlığı gözlenmiştir (30). Geçmişte DIC pre-eklampsisi nedeni olarak düşünülüyordu. Günümüzde ise hastalığa bağlı sekonder fenomen olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (30).

DIC'li annelerin çocuklarında plasentayı geçen immünolojik bir faktöre bağlı olarak DIC'in gelişebileceğine dair önemli bazı spekülasyonlar vardır (30). Ancak son bulgular yeni doğanda görülen koagüasyon anomalilerinin; asfiksi, büyüme geriliği, asidoz, intra ventriküler kanama, polisitemi gibi neonatal kompliasyonlara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

HELP sendromu (Weinstein-1982): Bu sendromu, hemolitik anemili, karaciğer enzimlerinin yüksek olduğu ve trombosit sayısının düşük olduğu tabloyu tarif eder. Bu tablo ağır pre-eklampsili ve eklampsili hastaların %10 da görülür. Sıklıkla tanıda veya doğumda geç kalınmış beyaz hastalarda yada plasenta dekolmanı olan hastalarda görülür.

Bu sendrom termden uzak örneğin gebeliğin 31. haftasında ve

kan basıncı hiç yükselmeksizin görülebilir. Sıklıkla hepatit, safrakesesi hastalığı, idiopotik trombositik purpura veya trombotik trombositopenik purpura ile karıştırılarak yanlış tanıya neden olur. Hematolojik bozuklukların büyük bir kısmı doğumdan sonraki 2-3 gün içerisinde normale döner. Ancak trombositopeni doğumdan sonra da 1 hafta kadar daha devam edebilir.

H-Endokrin sistem: Normal ve hipertansif gebelik sırasındaki kan basıncının regülasyonunda, renin anjiotensin, aldosteron sisteminin rolü net olarak tarif edilememiştir. Normal gebelikte karaciğere östrojen etkisi renin substrat üretimini belirgin olarak arttırır. Bu da plazma renin aktivitesini, plazma renin konsantrasyonunu ve anjiotensin II düzeylerini arttırır. Plazma aldosteron seviyesindeki artış, renin düzeyindeki artıştan daha da fazladır. Plazmadaki aldosteron yüksekliğine rağmen normal gebelikte kan basıncı artışı veya hipokalemi görülmez. Hatta ikinci trimesterde kan basıncı düşer. Bu progesteronun natriüretik etkisi gibi karşı düzenleyici faktörlere, kininler veya prostaglandinler gibi vazodepressör sistemlerin aktivasyonlarına bağlı olabilir.

Pre-eklamside plazma renin substratının konsantrasyonu yüksektir. Ancak plazma renin aktivitesi, plazma renin ve anjiotensin II konsantrasyonlarının, arttığını, azaldığını veya aynı kaldığını bildiren değişik raporlar mevcuttur. Belki de bu renin aktivitesi ve renin anjiotensin konsantrasyonunu ölçmede metodların yetersiz ve zor olmasından kaynaklanmaktadır.

Renin ve anjiotensin II düzeyleri yatak istirahati, Na⁺ alımı, doğum ve hipertansif bozukluğun tipi gibi faktörlerden

etkilenebilir.

Sonuç olarak hem normal hemde hipertansif durumlarda renin-anjiotensin ve aldosteron sisteminin komponentleri arasında karşılıklı bir etkileşim vardır.

I-Katekolaminler: Pre-eklampsili hastalarda katekolaminlerle ilgili çalışmaların sayısı oldukça azdır. Belli bir sonuç için yeterli değildirler. Bu hastalarda epinefrin ve norepinefrinin plazmadaki konsantrasyonlarının arttığı, ayrıca epinefrin ve norepinefrinin oranlarının da arttığını rapor eden bazı çalışmalar vardır. Bunlara ek olarak bu hastalarda katekolaminlere pressör cevapta artış ve aynı zamanda anti diüretik hormon ve anjiotensin II gibi diğer endojen vazopressörlere cevapta da artış olduğu gözlenmiştir.

J-Dihidro epiandrosteron sulfat'ın metabolik klirens hızı (DHEA-s): Bu konudaki çalışmalar pre-eklampsinin patogenezini anlamada katkı sağlamıştır. Bazı araştırmacıların karşı çıkmasına rağmen DHEA-s'ın metabolik klirens hızının plasental kan akımını yansıttığı düşünülür. Araştırmacılar, pre-eklampsi gelişecek hastalarda pre-eklampsi başlamadan önce DHEA-s'ın metabolik klirens hızının azaldığını gözlemişlerdir. Bu da hipertansiyonun başlamadan önce plasentada kan akımının azalması şeklinde yorumlanmıştır. DHEA-s'ın metabolik klirens hızı hem normal, hem de pre-eklamptik gebelerde kronik tiasit, akut forsemit ve akut hidrozalin tedavileri ile de azaltılır.

K-Prostaglandinler: Son yıllarda araştırmacıların çoğu prostaglandinlerin ve metabolitlerinin veya her ikisinin birden

pre-eklampsinin patogenezinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. prostasiklin PGI_2 vazodilatatördür ve vasküler endotel tarafından üretilen trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Tromboxan A_2 'nin ise etkisi buna tamamen zıt yöndedir. Yani vazokonstriktördür ve trombosit agregatörüdür. Trombositler tarafından üretilir. Pre-eklampsili hastalarda maternal ve umbilikal damarlarda PGI_2 üretiminde azalma olduğu gözlenmiştir. Bazı araştırmacılar pre-eklampsili hastaların plazmalarında PGI_2 nin esas metaboliti olan 6 keto $PGF_1 \alpha$ da azalma olduğunu tesbit etmişlerdir.

Diğer bazı araştırmacılar da normal ve pre-eklamptik hastalar arasında fark bulamamışlardır. Bir kısım araştırmacı da pre-eklampsili hastalarda A_2 metaboliti olan plazma tromboxan B_2 de artış olduğunu rapor etmişlerdir. Bazıları ise tromboxan B_2 düzeyinde herhangi bir değişiklik saptayamamışlardır.

Günümüzde tablo hala karışık ve çelişkilerle doludur. Prostrasiklin ve tromboxan arasındaki dengesizlik ile ilgili hipotez taraf toplamaktadır. Çünkü bu durum pre-eklampside hem hipertansiyonu hem de azalmış trombosit yaşamını açıklamaktadır.

L. Plasenta: Normal gebelikte; proliferen olan trofoblastlar desudia ve ona komşu olan myometriyomu interstisial ve endovasküler olmak üzere iki şekilde istila ederler.

interstisial formun rolü açık olmamakla birlikte plasentanın sabitleştirmesini sağladığı düşünülmektedir.

Endovasküler trofoblastik hücreler; maternal spiral arterleri işgal ederek endotelin yerini alıyorlar. Bu şekilde arteriyal duvarın mediyal elastik ve musküler yapısını bozuyorlar. Bu durum

desiduomiyometriyal birleşim yerine kadar uzanıp birinci trimesterin sonunda tamamlanıyor.

14. ve 16. haftalara kadar bir dinlenme periyodu ve bu haftalardan sonra da miyometriyomun derinliklerinde radyal arterlerin çıktıkları yere kadar spiral arter lümeninde ikinci bir trofoblastik invazyon dalgası başlıyor. Yukarıdaki olaylar tekrarlanıp trofoblastlar endotelin yerini almaktadırlar. Medyal muskülo elastik doku haraplanır ve damar duvarında fibrinoid değişiklikler meydana gelir.

Sonuçta, ince duvarlı musküler spiral arterler kese benzeri gevşek uteroplental damarlara dönüşürler. Bunlar gebelikte gerekli olan aşırı artmış kan akımına uyum sağlamak için pasif olarak dilate olmaktadır.

Pre-eklampsi bu plasentasyon olayında kısmi yetersizliği takiben meydana gelmektedir (30).

1. Plasental yatağın tüm spiral arterleri trofoblastlar tarafından işgal edilirler.

2. Bu işgale uğrayan arterlerde trofoblastik invazyonun birinci fazı normal olurken ikinci faz oluşmuyor ve spiral arterlerin myometriyal kısımları reaktif muskülo elastik yapılarını koruyorlar. Buna ek olarak spiral arterlerin myometrial segmentlerinde akut aterosiz gelişiyor.

Bu lezyon arteryel duvarın fibrinoid nekrozu, hasarlanan duvarda lipid ve lipofajların varlığı ve hasarlanan damar etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Akut aterosiz, damar tıkanmasına ve tıkanan damara ait alanlarda plasental

enfarktüse kadar ilerleyebilir.

O halde, pre-eklampside trofoblastik invazyonun ikinci fazına bağlı, spiral arterde vasküler direnç alanı vardır. Ayrıca akut aterosiz vasküler lümenin daha da daralmasına neden olur. Sonuçta, erken gestasyondan itibaren, fetus yetersiz intravillöz kan akımı ile karşı karşıyadır. Bu da intrauterin büyüme geriliği veya ölü doğumla sonuçlanabilir (30).

KLİNİK BULGULAR

Pre-eklampsinin ödem, hipertansiyon ve proteinüri olmak üzere tipik üç bulgusu vardır.

1. Ödem : Bağımlı ödem; (Yer çekimine bağlı olarak alt ekstermitelerde oluşan ödem) gebelikte normal bir bulgudur. Ancak sabahları kalkınca ellerde ve yüzde görülen bağımsız ödem; (yer çekimi ile ilişkisiz yüz ve göz kapaklarında görülen ödem) patolojik olarak kabul edilir. Haftada 1 kg. dan fazla kilo artışı veya 1-2 gün içerisinde görülen ani kilo artışı preeklampsi şüphesini uyandırmalıdır. Ancak pre-eklampsi ödemsiz de oluşabilir. yapılan bir çalışmada pre eklampsili hastaların %30'unda ödem bulunamamıştır.

2. Hipertansiyon: Pre-eklampsinin tanısı için en önemli kriterdir. Ani olarak meydana gelebilir. Genç primiparların çoğunda 2. trimesterde 110/60-70 mmHg lik kan basıncı bulunur. Ancak diastolik basınçtaki 15 mmHg lik ve sistolik basınçtada 30 mmHg lik artışlar tehlikeli olarak kabul edilmelidir. Pre-eklampsili ve kronik hipertansif hastalarda uyku sırasında kan basıncı genellikle

düŒer. Ancak ağır pre-eklampsili hastalarda uyku sırasında kan basıncı artabilir. Örneğin; bu hastalarda sabaha karşı saat 2.00'de ağır hipertansiyon görülebilir (23,30).

3. Proteinüri : Eklampsinin en son gelişen bulgusudur. Hastalık proteinüri olmadan da gelişebilir. Proteinürili hastaların çoğunun böbrek biopsilerinde glomerula endoteliozisin oluştuğu tesbit edilmiştir. Pre-eklampsililerde proteinüri fetusun tehlikede olduğunun işaretidir. Proteinürik pre-eklampsili hastalarda terme göre küçük bebek ve prenatal mortalite insidansı belirgin olarak artmıştır (30).

LABORATUVAR BULGULARI

Pre-eklampsili hastalarda; hemo konsantrasyona bağlı olarak hemoglobin ve hematokrit değerleri yükselir. Ayrıca ağır olgularda hemolize bağlı sekonder anemi görülebilir. Trombositopeni sıklıkla vardır. Fibrin yıkım ürünleri ve azalmış koagülasyon faktörleri gözlenebilir. Ürik asit genellikle 6 mg/dl nin üzerine çıkmıştır. Serum kreatinin düzeyi genellikle normaldir (0,6-0,8 mg/dl). Fakat ağır pre-eklampside artış gösterebilir. Hastaların %10'da hepatik anomaliler görülmesine rağmen, bilirubin genellikle 5 mg/dl'nin altında ve SGOT'de 500 IU'in altında seyreder. Alkalen fosfataz 2-3 kat artabilir. Hemoliz nedeniyle laktat dehidrojenez oldukça fazla yükselmiş olabilir. Kan glikozu ve elektrolitleri normaldir. İdrar tahlillerinde proteinüri ve nadir olarak hyalin kristalleri görülebilir (15,22,30,40).

KOMPLİKASYONLARI

Pre-eklampsi; erken doğum ve prematüriteye bağlı fetal komplikasyonlara neden olabilir. Fetal riskler akut ve kronik uteroplasental yetersizliği içerir. Bu ağır olgularda ölü doğum veya intraportum fetal distres görülebilir. Kronik uteroplasental yetersizlik asimetric veya simetric terme-göre-küçük fetus riskini arttırır (Asimetric term: Terme göre küçük fetusların % 80'inde görülür. Bu bebekler terme göre olan bebeklerle kıyaslandığında beyin özellikle karaciğer ve timusa oranla korunmuş durumda, beyin hücre sayısı aynı ancak hücre boyutu terme göre olan bebeklere göre daha küçüktür. Simetric term ise; terme göre küçük fetusların % 20'sinde görülür ve bunlarda bütün organlardaki küçülme eşit orandadır. Beyin hücre sayısı terme göre olan bebeklere kıyasla daha azdır).

EKLAMPSİ

Pre-eklampsideki aynı faktörler tarafından etkileniyor ve tüm doğumların % 0.2-0.5'inde meydana gelir. Yapılan araştırmalarda; son 20 yıl içerisindeki insidans 300 doğumda bir olarak tesbit edilmiş. Prenatal bakım için başvuran hastalarda ise insidans 623 doğumda bir olarak gözlenmiştir (30).

Eklamptik nöbetlerin yaklaşık % 75'i doğumdan önce meydana gelir. Postpartum eklamptik nöbetlerinin ise, yaklaşık % 50'si doğumdan sonraki ilk 48 saat içerisinde oluşur. Fakat bu nöbetler bazende doğumdan sonraki 6 hafta içerisinde de görülebilir.

EKLAMPSİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Eklamptik nöbetlerin patogenezi hakkındaki bilgilerimiz oldukça yetersizdir. Nöbetlerin, muhtemelen platelet trombusleri, lokalize vazokonstriksiyon nedeniyle meydana gelen hipoksi ve beyin korteksindeki hemoraji odaklarına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (5,12,14,30).

Hipertansiyonun şiddeti ile nöbetin oluşumu arasında zayıf bir ilişki vardır. 24 saat önce kan basıncındaki hafif bir artış bile nöbeti başlatabilir. Retinal hemoraji, eksudalı ve papiller ödem gibi hipertansif ansefalopaty bulguları eklampsidede çok nadir olarak gözlenir. Bu hastalarda özellikle göz dibi bulguları minimaldir (30).

KLİNİK BULGULAR

Eklampsidede; genellikle nöbetin başlangıcını uyaran herhangi bir işaret yoktur. Bu nöbetleri hastalar bir kaç kez geçirebilirler. Şuur kaybı değişik zamanlarda meydana gelebilir. Hastalar apneik faz sırasında oluşan laktik asidozu; tonik ve kronik kasılmalardan sonra solunumu kompanse etmek için hiperventilasyona girebilir (30).

Ateş nadirdir. Fakat varlığı kötü prognozu işaret eder. Nöbetlerden sonra dil ısırması, fraktürler, kafa travması ve aspirasyon pnomonisi gibi komplikasyonlar oluşabilir. Yine bu nöbetler sırasında pulmoner ödem ve retinal dekolman da gözlenmiştir (30).

PROGNOZ

ABD'nde pre-eklampsia ve eklampsiye bağlı anne ölümleri nadirdir. ancak serebral hemoraji, aspirasyon pnömonisi, hipoksik ansefalopati, tromboembolizm, karaciğer rüptürü, böbrek yetmezliği ve anestetik kazalara bağlı ölümler olabilmektedir.

Multipl ilaçlar verildiğinde hekime balęı komplikasyonların arttığını özellikle vurgulamak gerekir.

Eğer hasta gerçekten pre-eklampitik ise tekrarlama riski preeklamsi ile karıştırılan kronik hipertansiyondan daha düşüktür (% 33). kronik hiper tansiyonda ise tekrarlama riski oldukça yüksektir (%70). Pre-eklamsili multiparlarda yapılan çalışmalarda bir sonraki doğumda hastalığın yeniden görölme riski oldukça yüksek bulunmuştur (%70). Buna mukabil ilk gebeliklerinde eklampsi görölen ve 40 yıldan fazla takip edilen kadınlarda; hipertansiyon veya kardiovasküler hastalıklar yada başka nedenlere bağlı ölümlerin insidansında herhangi bir artış gözlenememiştir (11,23,30).

Eklamsili multiparlarda ise, sonradan görölen hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar ve diğer nedenlere bağlı ölüm insidansı çok daha yüksektir (30).

Eklamsinin sonraki gebeliklerinde tekrar ortaya çıkma riski gebeliklere karşı çıkılmasını gerektirecek kadar yüksek değildir. Pre-eklamsi kalıcı zarar vermez. Kronik hipertansiyona predispoze değildir ve annenin uzun süreli sağlığını olumsuz yönde etkilemez.

Pre-eklamsi ve eklamsili hastalarda plazma fibronectin, plalelet faktör-4(PF4), ̢-thromboglobulin (BTG) ile ilgili olarak

yapılan çalışmalarda bu parametrelerin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir.

Fibronectin: 450.000 mol ağırlıklı, plazmadaki konsantrasyonu 300 mg/L, disülfid bağları ile stabilize edilmiş dimerik molekülü bir plazma proteindir. Van Willebrand faktörü ve fibrinojen ile birlikte bulunur.

Fibronectin; hem trombositlerin alfa granüllerinde bulunur hem de, bağ dokusu matriksindeki hücrelerde, endotelial hücrelerde, kondrositlerde, myobilastlarda, epitelial ve hepatosit gibi hücrelerde sentez edilmektedir. Bu nedenle fibronectin normalde plazmada bulunur ancak trombosit aktivasyonu esnasında alfa granüllerinden salındığı için plazmadaki konsantrasyonu artar. Fibronectin in vivo olarak bir çok biyolojik etkinliğe sahiptir. Faktör VIII'in substratı olarak kabul edilmektedir. Adeziv bir protein olduğu için platelet agregasyonunda önemli bir rolü vardır. Trombositte aktive olmuş faktör VIII fibrin monomerlerinin fibronectine bağlanmasını sağlar (4,7,10,16,32,35).

Trombositler aktive olunca yüzeylerinde glikoprotein 2b-IIIa reseptörü belirir. Bu reseptör hem fibrinojeni ve trombospondini (Bu da trombositlerin alfa granüllerinden sentez edilir) hemde fibronectin ile vWF (Von Willebrandol factor)'ü bağlar. Bu işlemlerin sonucunda plateletlerin agregasyonu sağlanmış olur.

Fibronectinin hücre düzeyinde de etkinliği vardır. Örneğin, hücre matriksinin büyümesinde ve bu büyümenin iyi bir şekilde organize edilmesinde ayrıca hücre motivasyonunda da önemli bir role sahiptir.

Plalelet faktör-4 (PF4): 8000 dalton mol ağırlığında küçük bir proteindir. Trombositlerin alfa granüllerinden trombositlerin aktivasyonu sırasında sekrete edilir. (3,16,32,41).

Beta-thromboglobulin (BTG): 36.000 dalton mol ağırlığında bir proteindir. Birbirinin benzeri 6 protein sub ünitinden oluşmuştur. Trombositlerin alfa granüllerinde sentez edilip trombosit aktivasyonu sırasında sekrete edilir (3,7,9,16,32).

Hem PF4 ve hem de β -TG sadece trombositlerin alfa granüllerinde bulunurlar. Salınmaları için mutlaka trombositlerin aktive olması gerekmektedir. Bunun dışında normalde plazmada bulunmazlar. Plazmadaki miktarlarının artması trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir (3,7,9,16,32).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, fakültemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran, pre-eklampsi/eklampsi tanısı konulan ve gebeliklerinin 9. ayında olan hastalar ile aynı koşullardaki normal gebeler üzerinde yapıldı.

Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada; bu hastaların serumlarında doğum öncesinde olayın patogenezinde etkin olabilecek humoral bir faktörün varlığını saptamak amacıyla normal gebelerle karşılaştırmalı olarak absorpsiyon ve elektroforez testleri yapıldı. Bunun için 10 eklampşik ve 19 pre-eklampşik gebe ile 29 normal gebede aşağıdaki prosedür uygulandı:

- Pre-eklampşik ve eklampşik gebelerden 5'er ml kan alınarak serumları ayrıldı ve bu serumlar çalışma gününe kadar deep-freeze de saklandı. Daha sonra normal gebelerden alınan 5'er ml EDTA'lı kanda platelet sayımı yapıldı. Daha sonra 1200 g de santrifüj edildi ve trombositlerden zengin olan plazma kısımları alındı ve ayrı bir tüpte toplanarak plateletlerden zengin bir pool hazırlandı. Bilahare bununla her hastaya ait serumlar ayrı ayrı 1/1 oranında tüpte karıştırıldı ve absorpsiyon işlemi için 37°C de 1. gece bekletildi. Ertesi gün absorpsiyon işlemine tabi tutulan bu serumlar 1200 g. de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen platelet free serumlar ile normal gebelere ait aynı işleme tabi

tutulmuş serumlara, birlikte klasik protein elektroforezi işlemi uygulandı.

Bu işlem için sartorius'un elektroforez setinden faydalanıldı. Bu set, elektroforez tankı (sartophor elektrohoresis system: 4130471), güç kaynağı (5M:16641) ve elektroforez bantlarının okunmasını sağlayan dansitometre (Hirschman: ELS:135-0368)'den ibarettir. Ayrıca aşağıdaki gereçlere de gereksinim duyulmaktadır.

- Elektroforez tamponu (SM:14203). Bu tampon 1000 ml. distile suda çözünerek çalışma solüsyonu hazırlanır.

- Selüloz asetat stripleri (SM:122000)

- Aplikatör (10'luk), örnek uygulama tablası

- Ponceau-s boyası (Gelman:51281). Bu boya tablet halindedir ve her tablet %7,5 Tricholar asetik asit içeren 100 ml. distile suda çözülerek çalışma solüsyonu hazırlanır.

- % 5'lik asetik asit; boyanmış selüloz asit striplerindeki fazla boyayı gidermek amacıyla kullanılır.

- Şeffaflaştırıcı (SM:14226-1000 ml) ve

- Sonuç okuma camları (7,5x7,5 cm ebatlı ve 1 mm kalınlıkta).

Deneyin yapılışı; Elektroforez tankı uygun yere kadar (Fluia level) elektroforez tamponu ile dolduruldu. Daha sonra selüloz asetat stripi aynı tamponla ıslatıldı ve tanktaki membran köprüsüne yerleştirildi stripin her iki tarafında tamponla temas etmesi gerekmektedir. Daha sonra örnek uygulama tablasındaki kuyucuklara sırasıyla, ilk iki kuyucuğa normal gebe serumları diğer kuyucuklara da pre-eklamptik ve eklamptik hasta serularından 50'şer mikrolitre konuldu. Daha sonra 10 luk aplikatörle kuyucuklardan alınan

serumlar tanktaki stripe (-) kutbun olduğu taraftan aplike edildi. 30 dakika 150 volt'luk elektrik akımı uygulandı. Bu sürenin sonunda serumdaki proteinler elektrik yüklerine göre uygun yerlere göç ederek bant oluşturdular. Bu bantların görünür hale gelmesini sağlamak amacıyla önce içerisinde boya solüsyonu olan küvete konuldu ve burada 5 dakika bekletildip bantların boya alması sağlandı. Daha sonra bu boyalı strip %5'lik asetik asit içeren küvete konuldu ve burada da 5 dakika bekletilerek boyanın fazlası giderildi. Buradan da alınıp şeffaflatıcı solüsyonunu içeren küvete konuldu. Burada da 5 dakika kaldıktan sonra, strip buradan alınıp okuma camlarına yerleştirildi. Daha sonra 100°C'ye ayarlanmış etüvde 10 dakika bekletilerek stripin şeffaflaşması sağlandı. Oluşan bu bantlar dansitometrede okunarak grafikleri elde edildi. Çalışmanın ikinci aşamasında ise; bu hasta ve normal olgu gruplarının doğum öncesi ve doğum sonrası, trombosit sayısındaki değişiklikler, plazma fibronectin, PF4 ve β -TG'in seviyelerindeki farklılıklar araştırıldı. Yine normal gebelerle karşılaştırmalı olarak çalışıldı. Bunun için 5 eklamptik ve 15 pre-eklamptik gebe ile 20 normal gebeden elde edilen materyelden faydalanıldı.

Hasta ve normal gebelerin her birinden ayrı ayrı olmak üzere doğum öncesi ve doğum sonrasında 10'ar ml. kan alındı ve alınan bu kan 5'er ml.'ler halinde iki ayrı EDTA'lı tüpe aktarıldı. 1'nci tüptekinden platelet miktarları Coulter Counter cihazı ile ölçüldü. Diğer tüptekinden ise PF4, fibronectin ve β -TG düzeylerini ölçmek için uygun koşullarda plazma ayrıldı. Mikro ELISA tekniği kullanılarak yukarıda belirlenen parametrelerin doğum öncesi ve

doğum sonrası plazma düzeyleri ölçüldü.

Deneylerin Yapılışı:

1. Plazmanın toplanması: Bunun için ASSERCHROM'ın enzim assay kitlerindeki prosedür uygulandı. EDTA'lı tüplere alınan kanlar 2.500 g de 30 dakika 2-8°C'lik soğuk ortamda santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra üstteki supernatant kısmınının 1/3'lik volümün'ün ortasındaki kısmından bir pastör pipeti vasıtasıyla alındı ve ayrı bir tüpe aktarıldı. Toplanılan bu plazmalar çalışma gününe kadar deep-freezde muhafaza edildi. Bu sürenin bir ayı geçmemesine özen gösterildi.

Bu şekilde aynı hastanın doğum öncesi ve doğum sonrası plazması elde edildi (normal gebeler için de). Daha sonra bu plazmalardan yukarıda sözü edilen parametreler aynı günde çalışıldı. Bu parametrelerin kantitatif ölçümü için Enzim-Linked İmmünosorband (ELISA) teknigindeki sandvic yöntemi kullanıldı. Teknik, antijen-antikor ilişkisinin antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini izleyerek araştırma temeline dayanır (13,26,33).

- Bilinen antikor veya antijen plastik yüzeye yapıştırılmıştır. (amaca uygun olarak). Bu amaç için mikro kuyucuklu plastik plateler kullanılmaktadır.

- Daha sonra aranacak olan antijen bunun üzerine eklenir. Bir süre bekletildikten sonra dökülür ve yıkanır. Eğer şüpheli serumda antikor'a uyan antijen varsa antikorla bağlanır. Bağlanmış olanlar yıkamakla çözülmezler.

- Bunun üzerine bir enzim ile (örneğin, peroxidaz)işaretli anti-insan immünglobulini (konjugat) eklenir. Yine belli bir süre

bekletildikten sonra yıkanır. Eğer deneyin daha önceki aşamasında antijen-antikor kompleks oluşmuş ise, sonradan ilave edilen bu enzim işaretli antikor bu komplekse bağlanır. daha sonra enzim'e uygun bir kromojen substrat (orto-phenylendiamine=OPD) ortama eklenir. Sisteme yapışmış enzim bu substratı parçaladığında ortaya çıkan renk, kolorametrik olarak 492 nm'de ölçülerek bağlanmış enzim dolayısıyla aranılan antijen veya antikor miktarı saptanır.

Plazma PF4 Miktarının Kantitatif Tayini:

Bunun için ASSERCHROM PF4 EIA kiti kullanıldı. Kitteki çalışma prosedürüne uyuldu. Bu prosedür, yukarıda tanımlanan ELİSA tekniğindeki sandwich yönteminin uygulanmasıdır.

Deneyin Yapılışı:

- Tavşan anti PF4 F(ab)₂ fragmanı ile kaplanmış 96 kuyucuklu plate'ler kullanıldı. deneye başlanmadan yarım saat önce bu plateler oda sıcaklığına getirildi.

- İçerisindeki PF4 konsantrasyonu bilinen stok referans solusyonu dilüsyon buffer ile çeşitli oranlarda sulandırılarak 100, 50, 25, 5, ve 0 IU/ml. PF4 içeren kalibratörler hazırlandı.

- Plate'in ilk kuyucuklarına sırasıyla bu kalibratörlerden her biri 200 mikrolitre duplike olarak konuldu. Diğer kuyucuklara ise hastaların ve normal gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazmalarından 200'er mikrolitre sırasıyla konuldu.

- Plate bir saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

- İnkübasyon süresinin bitiminde kuyucuklar mikro ELİSA yıkayıcısı (SLT.Lobinstruments-00034) ile 5 kez yıkandılar.

- Her kuyucuğa 200 mikrolitre ve anti-PF4/peroksidaz

(konjugat) ilave edildi ve yine oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi.

- Yıkama işlemi tekrarlandı ve sonra bütün kuyucuklara 200'er mikrolitre OPD/H₂O₂ substratı ilave edildi.

- Oda ısısında 3 dakika bekletildikten sonra reaksiyonu durdurmak için tüm kuyucuklara 50 şer mikrolitre 3 M.H₂SO₄ konuldu.

- Her kuyucuğun 492 nm.deki optik dansitesi (SLT-labinstruments ile) ölçüldü.

- Kalibratörlerin optik dansitelerine göre kurb çizildi. Test örneklerindeki plazma PF-4 miktarları bu kurba göre değerlendirildi.

Plazma Fibronectin Düzeyinin Kantitatif Tayini:

ASSERCHROM-EIA fibronectin tayin kiti ile çalışıldı. Anti-fibronectin f(ab)₂ fragmenti ile kaplanmış 96 kuyucuklu mikroplate kullanıldı. daha önce PF-4 tayininde tanımlanan prosedür uygulandı.

Plazma- β-TG düzeyinin kantitatif tayini:

ASSERCHRAM EIA β-TG tayin kiti kullanıldı. Anti-F(ab)₂ fragmenti ile kaplanmış mikro plate ile daha önce tanımlanan prosedür uygulandı.

BULGULAR

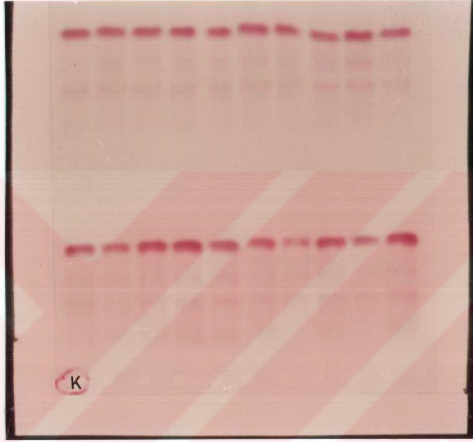
Araştırmanın birinci aşamasına 10 eklamptik ve 19 pre-eklamptik gebe ile 29 normal gebe katıldı. Bu hastaların doğum öncesi serumlarında olayın patogenezinde etkin olabilecek hüморal bir faktörün varlığı saptanmaya çalışıldı.

Absorbsiyon ve elektroforez bulguları:

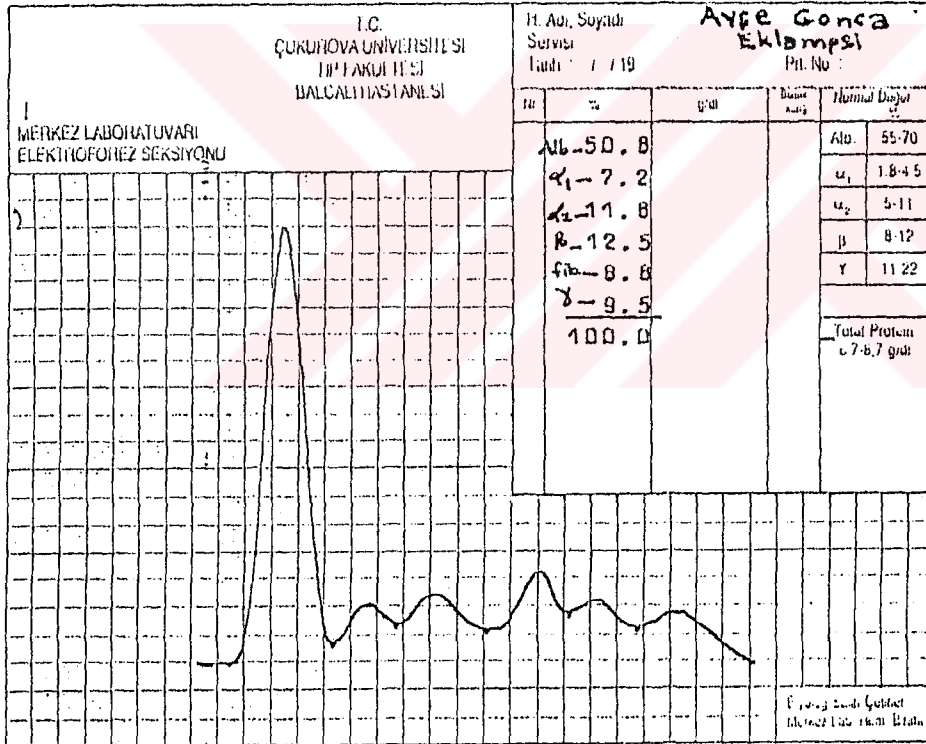
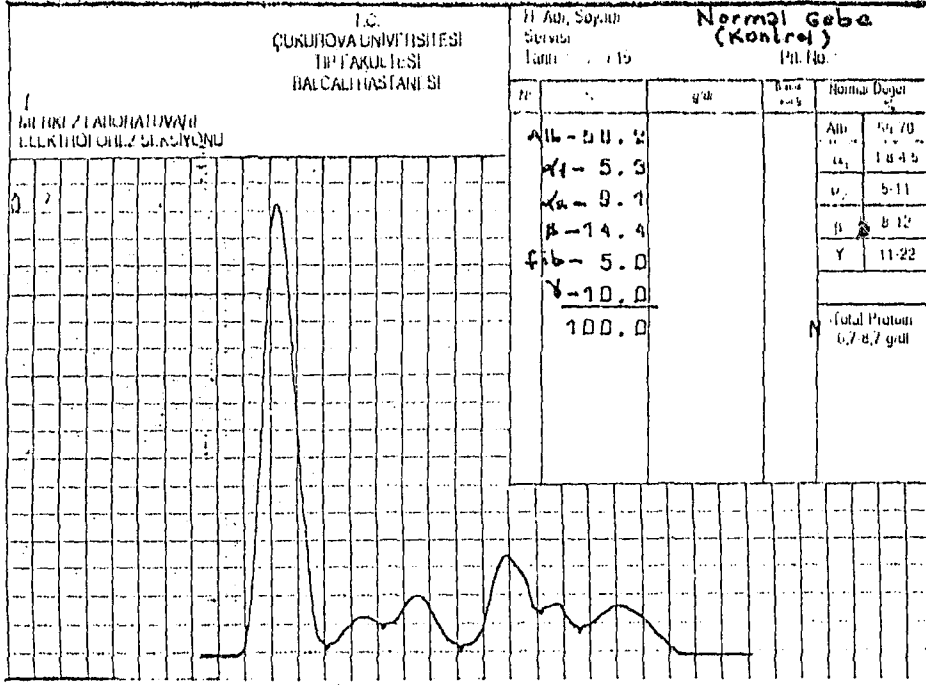
Pre-eklamptik ve eklamptik hastalar ile normal gebelerin doğum öncesi serumlarında absorbsiyon işlemini takiben yapılan protein elektroforez testlerinde normalden farklı bir protein bandı gözlenmedi (Şekil 1). Oluşan protein bandlarının yüzdeleri normal gebelerinkilere yakındı. Sonucun istatistiksel yönden bir anlamı yoktu (Şekil 2).

Araştırmanın ikinci aşamasında, taramaya katılan hastaların 5 tanesi eklamptik, 15 tanesi ise pre-eklamptikler. Kontrol grubu olarakta 20 normal gebeden elde edilen materyelden yararlanıldı. Bu çalışma gruplarının doğum öncesi ve doğum sonrası trombosit değerleri, plazma fibronectin, PF4 ve β -TG düzeyleri kantitatif olarak ölçüldü. Normal gebelere ait plazma fibronectin, PF4 ve β -TG doğum öncesi ve sonrası değerleri ile trombosit miktarları Tablo 1 de gösterilmiştir. Ayrıca pre-eklamptik geblere ait trombosit, plazma fibronectin, PF4 ve β -TG'nin doğum öncesi ve sonrası

değerleri de Tablo 2'de gösterilmiştir. Yine normal gebeler ile pre-eklamptik gebelere ait fibronectin, PF4 ve β -TG'in doğum öncesi ve doğum sonrası değerlerinin şematik olarak karşılaştırılması Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil-1. Normal ve Pre-eklamptik/eklamptik gebelere ait protein bandları.



Markuz L. Form - 20

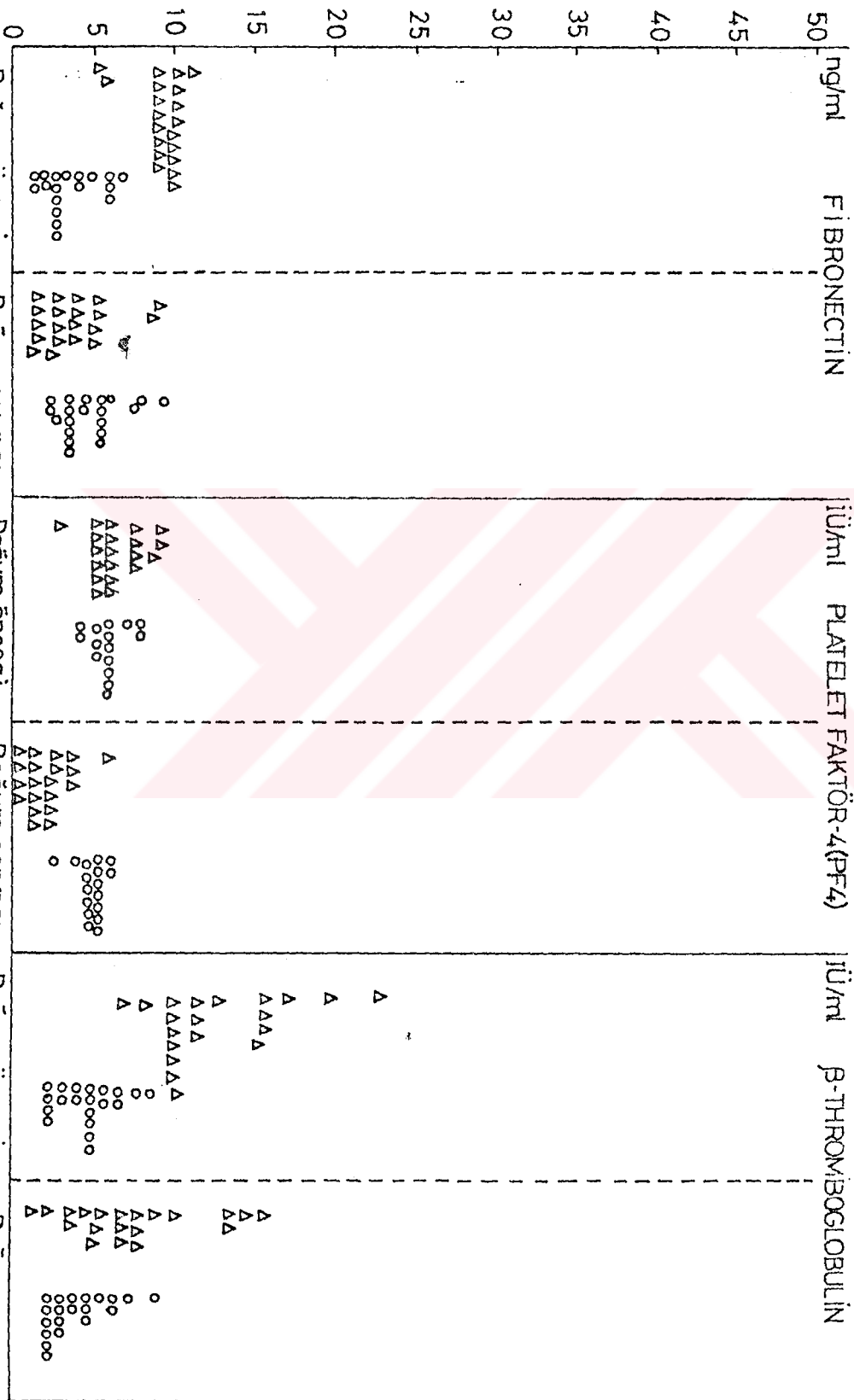
Şekil-2: Normal ve pre-eklampşik/eklampşik gebelerin elektroforez işleminden sonra oluşan protein bantlarının yüzdeleri.

Tablo I: Normal gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma fibronectin, PF₄ ve B-TG düzeyleri ile trombosit sayıları.

Sıra No	İsim	Yaş	Gebelik Sayısı	Trombosit (/mm ³)		Fibronectin (ng/ml)		PF ₄ (IU/ml)		TG (IU/ml)	
				DÖ	DS	DÖ	DS	DÖ	DS	DÖ	DS
1	H.T.	20	1	67.000	56.000	2.0	2.5	0	6.0	5.0	5.5
2	G.K.	27	2	242.000	99.000	3.0	3.5	6.0	2.5	6.0	6.0
3	ESD	22	2	49.000	66.000	3.0	5.0	5.0	5.0	7.5	7.0
4	F.B	22	1	40.000	88.000	6.5	6.5	6.0	6.0	5.0	5.0
5	B.Y.	20	1	71.000	99.000	3.5	6.0	6.0	6.0	5.0	6.0
6	H.Ö.	31	1	153.000	122.000	2.0	3.0	6.0	6.0	5.0	9.0
7	F.G.	31	3	37.000	136.000	2.5	3.5	6.0	6.0	8.0	4.5
8	Y.T.	21	1	103.000	117.000	2.5	3.5	0	0	5.0	4.0
9	S.G.	23	1	63.000	170.000	6.0	8.0	6.0	6.0	4.5	4.5
10	M.K.	29	1	73.000	119.000	1.5	5.0	0	0	5.5	5.0
11	Z.T.	25	1	67.000	100.000	3.0	3.5	0	6.0	5.5	3.8
12	A.Ç.	30	1	66.000	195.000	3.5	5.0	6.0	6.0	5.0	4.0
13	S.K.	20	1	100.000	86.000	3.0	2.5	6.0	6.0	4.0	3.8
14	E.D.	30	3	126.000	110.000	4.0	4.2	6.0	6.0	3.8	3.8
15	R.K.	28	1	71.000	115.000	6.0	6.6	7.25	6.0	3.8	4.0
16	S.O.	28	1	82.000	63.000	3.0	5.0	5.0	6.0	3.8	3.8
17	M.G.	20	1	115.000	54.000	5.0	5.0	7.25	0	6.0	3.8
18	E.Ş.	23	1	121.000	101.000	6.0	3.5	0	6.0	4.5	4.0
19	H.G.	25	3	97.000	48.000	3.5	4.0	6.5	6.5	4.0	5.0
20	F.K.	24	3	139.000	181.000	4.2	3.5	6.0	6.5	3.8	3.8

Tablo II: Pre-eklamptik/eklamptik gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma fibronectin, PF-4 ve B-TG düzeyleri ile trombosit sayıları.

Sıra No	İsim	Yaş	Gebelik Sayısı	Trombosit (/mm ³)		Fibronectin (ng/ml)		PF ₄ (IU/ml)		TG (IU/ml)	
				DÖ	DS	DÖ	DS	DÖ	DS	DÖ	DS
1	H.K.	32	1	94.000	47.000	6.6	3.0	8.0	1.25	8.0	7.5
2	P.K.	22	1	69.000	591.000	10.0	4.0	7.0	0	12.0	5.0
3	Ş.D.	21	3	51.000	108.000	8.0	3.2	6.0	0	10.0	4.0
4	A.K.	21	1	75.000	85.000	10.5	3.5	7.0	0	16.0	4.0
5	Ü.K.	20	1	58.000	105.000	8.0	6.5	6.5	3.0	10.0	7.5
6	B.K.	22	1	145.000	47.000	10.0	3.0	8.0	3.0	12.0	8.0
7	B.D.	24	1	270.000	238.000	10.0	4.0	6.0	1.25	10.0	7.5
8	G.K.	26	1	74.000	76.000	9.5	2.5	6.0	1.25	10.0	7.0
9	G.Ö.	31	4	127.000	205.000	9.5	2.5	6.0	1.0	12.5	7.0
10	H.Y.	36	4	163.000	298.000	8.0	2.5	6.0	0	10.0	7.0
11	E.U.	37	4	155.000	96.000	8.0	1.8	6.0	6.0	16.0	6.0
12	G.B.	35	6	67.000	141.000	9.5	5.0	6.0	1.0	10.0	6.0
13	G.A.	18	1	90.000	89.000	8.5	3.0	6.0	1.0	15.0	16.0
14	S.U.	27	3	75.000	55.000	9.5	3.5	6.0	3.0	6.0	2.0
15	E.K.	34	7	38.000	205.000	9.5	2.5	7.0	1.0	12.0	1.8
16	M.Y.	24	2	53.000	73.000	8.0	5.0	7.0	2.0	23.0	12.0
17	M.U.	24	2	102.000	44.000	8.5	3.2	2.0	3.0	17.0	12.0
18	R.Y.	31	3	50.000	71.000	8.0	7.0	6.0	1.25	11.0	23.0
19	L.A.	25	1	326.000	41.000	11.0	3.0	6.0	1.0	20.0	10.0
20	G.B.	40	10	155.000	96.000	5.0	2.8	6.0	1.0	16.0	12.5



Şekil-3: Normal gebeler ile Pre-eklampitik/eklampitik gebelerin doğum öncesi ve sonrası plazma Fibronectin,

PF-4 B-TG düzeylerinin karşılaştırılmalı dağılım grafiği.

Plazma fibronectin bulguları:

Pre-eklampatik ve eklampatik gebeler kendi aralarında karşılaştırıldıklarında bu hastaların doğum öncesi ve doğum sonrası fibronectin düzeyleri arasında oldukça önemli bir fark gözlemlendi. Doğum öncesinin ortalama fibronectin değeri; 8.8 ± 1.38 ng/ml. Doğum sonrası ortalama fibronectin değeri 3.6 ± 1.35 ng/ml. sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı ($p < 0.001$) (Tablo 4).

Pre-eklampatik ve eklampatik gebeler ile normal gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma fibronectin değerleri Tablo 5 ve 6 da gösterilmiştir. Pre-eklampatik gebelerde bu parametrenin doğum öncesi miktarında normal gebelere oranla artış olduğu gözlemlendi. Pre-eklampatik gebelerin doğum öncesi ortalama değeri: 8.8 ± 1.38 ng/ml. Normal gebelerdeki doğum öncesi ortalama değeri ise, 3.7 ± 1.48 ng/ml olarak saptandı. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı ($p < 0.001$).

İki grubun doğum sonrası plazma fibronectin düzeylerinin karşılaştırılmasında ise, normal gebelerdeki plazma fibronectinin doğum sonrası ortalama değerleri 4.5 ± 1.46 ng/ml. Pre-eklampatik gebelerdeki doğum sonrası ortalama değeri ise, 3.6 ± 1.35 ng/ml olarak saptandı. Tablo 6'da gösterilmiştir.

Normal gebeler plazma fibronectin değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında bu parametrenin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma düzeyleri açısından pek önemli bir fark gözlenemedi. Doğum öncesi ortalama değeri $3,7 \pm 1.48$ ng/ml. Doğum sonrası ortalama değeri 4.5 ± 1.46 ng/ml. olarak saptandı. Bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir. Sonuç istatistiksel yönden anlamsızdı ($p > 0.05$).

Tablo III: Normal gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma fibronectin, PF4 ve β -TG düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi

ÇALIŞAN PARAMETRELER	Doğum Öncesi		Doğum Sonrası	T-Testi P.	İstatistiksel Değerlendirme
	n	X±SD	X±SD		
Fibronectin	20	3.7±1.48	4.5±1.46	p>0.05	Anlamsız
Platelet Faktör-4 (PF-4)	20	4.6±2.74	5.0±2.27	p>0.5	Anlamsız
Thromboglobulin (β -TG)	20	5.0±1.16	4.8±1.35	p>0.05	Anlamsız

Tablo IV: Pre-eklamptik gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma fibronectin, PF-4 ve β -TG düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi

ÇALIŞAN PARAMETRELER	Doğum Öncesi		Doğum Sonrası	T-Testi P.	İstatistiksel Değerlendirme
	n	X±SD	X±SD		
Fibronectin	20	8.8±1.38	3.6±1.35	p<0.001	Anlamlı
Platelet Faktör-4 (PF-4)	20	6.2±1.19	1.6±1.45	p<0.001	Anlamlı
Thromboglobulin (β -TG)	20	12.9±4.17	7.4±3.57	p<0.001	Anlamlı

Plazma PF4 Bulguları :

- Normal gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma PF4 değerleri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, bu parametrenin doğum öncesi ve doğum sonrası değerleri arasında önemli bir fark gözlenemedi. Bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir. Sonuç istatistiksel yönden anlamsızdı ($p>0.05$).

- Pre-eklamptik gebeler plazma PF4 değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında bu parametrenin doğum öncesi plazmadaki ortalama değeri $6,2\pm 1.19$ IU/ml. Doğum sonrası plazmadaki ortalama değeri ise, 1.6 ± 1.45 IU/ml. olarak saptandı. Bulgular Tablo 4'te gösterilmiştir. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı ($p<0.001$).

- Normal gebeler ile pre-eklamptik gebelerin plazma PF4 düzeylerinin karşılaştırılmasında ise, pre eklamptik gebelerde bu parametrenin doğum öncesindeki miktarı normal gebelere oranla yüksek bulundu. Normal gebelerde bu parametrenin doğum öncesi plazmadaki ortalama değeri, 4.6 ± 2.74 IU/ml olarak tesbit edildi. Bulgular Tablo 5'te gösterilmiştir. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı ($p<0.05$).

- Yine normal gebeler ile pre eklamptik gebelerin doğum sonrası plazma PF4 değerlerinin karşılaştırılmasında ise, normal gebelerde bu parametrenin doğum sonrası miktarında artış gözlemlendi. Ortalama değeri 5.0 ± 2.27 IU/ml pre eklamptik gebelerdeki ortalama değer ise; 1.6 ± 1.45 IU/ml.

Bulgular Tablo 6 da gösterilmiştir. Sonuç istatistiksel yönden ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$).

Tablo V: Normal gebe ve Pre-eklamptik gebelerin doğum öncesi plazma fibronectin, PF4 ve β -TG düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi

ÇALIŞILAN PARAMETRELER	Normal Gebeler		Pre-eklamptik Gebeler		T-Testi P.	İstatistiksel Değerlendirme
	Doğum Öncesi		Doğum Öncesi			
	n	X±SD	n	X±SD		
Fibronectin	20	3.7±1.48	20	8.8±1.38	p<0.001	Anlamlı
Platelet Faktör-4 (PF-4)	20	4.6±2.74	20	6.2±1.19	0.01<p<0.05	Anlamlı
β -Thromboglobulin	20	5.0±1.16	20	12.9±4.17	p<0.001	Anlamlı

Tablo VI: Normal gebe ve eklamptik gebelerin doğum sonrası plazma fibronectin, PF-4 ve β -TG düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi

ÇALIŞILAN PARAMETRELER	Normal Gebeler		Pre-eklamptik Gebeler		T-Testi P.	İstatistiksel Değerlendirme
	Doğum Öncesi		Doğum Öncesi			
	n	X±SD	n	X±SD		
Fibronectin	20	4.5±1.46	20	3.6±1.35	p>0.05	Anlamsız
Platelet Faktör-4 (PF-4)	20	5.0±2.27	20	1.6±1.45	p<0.001	Anlamlı
β -Thromboglobulin (β -TG)	20	4.8±1.35	20	7.4±3.57	0.001<p<0.001	Anlamlı

Plazma β -TG Bulguları:

Normal gebeler, doğum öncesi ve doğum sonrası plazma β -TG değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında: (Bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir) Bu parametrenin doğum öncesi miktarı hafifçe yüksek bulunmasına rağmen sonuç istatistiksel yönden anlamsızdı ($p>0.05$) (Bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir).

Pre-eklamptik ve eklamptik gebelerin plazma β -TG yönünden kendi aralarındaki karşılaştırılmalarında ise, bu hastalarda β -TG'nin doğum öncesi plazma değeri oldukça yüksek bulundu. Ortalama değeri: 12.9 ± 1 IU/ml. olarak saptandı. Bulgular Tablo 2'te özetlenmiştir. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı ($p<0.001$).

Pre-eklamptik gebeler ile normal gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası plazma β -TG değerleri yönünden karşılaştırıldı. Bu parametrenin pre-eklamptik gebelerde doğum öncesi miktarında artış olduğu gözlemlendi. Ortalama değeri; 12.9 ± 4.17 IU/ml. Normal gebelerdeki doğum öncesi ortalama değeri ise 5.0 ± 1.16 IU/ml olarak saptandı. Bulgular Tablo 5'te özetlenmiştir. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı ($p<0.001$).

Yine pre-eklamptik gebelerin doğum sonrası β -TG düzeyinde de normal gebelere oranla artış olduğu gözlemlendi. Pre-eklamptik gebelerdeki ortalama değeri: 7.4 ± 3.57 IU/ml. olarak saptandı. Bulgular Tablo 6'da özetlenmiştir. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı ($0.001 < p < 0.01$).

Bu parametreleri istatistiksel değerlendirmelerinde student T-testi uygulandı.

Trombosit Sayıları ile İlgili Bulgular:

Normal ve pre-eklamptik gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası trombosit sayılarına ait bulgular (Tablo 5)'te gösterilmiştir. Normal gebelerde hem doğum öncesi hem de doğum sonrası trombosit sayıları normal değerlerin altında olduğu gözlemlendi. Pre eklamptik gebelerde ise, doğum öncesinde normal değerlerin altında (X: 111850 mm³/trombosit) doğum sonrasında ise normal değerlerde olduğu gözlemlendi (X: 135.000 mm³/trombosit).

Tablo VII: Normal gebeler ve pre-eklamptik gebelere ait doğum öncesi ve sonrası trombosit, yaş ve gebelik sayıları ile ilgili bulgular.

	NORMAL GEBELER			PRE-EKLAMPTİK GEBELER		
		DG			DÖ	D.S.
	n	X	X	n	X	X
Trombosit/(mm ³)	20	9405	103450	20	111850	135550
Yaş	20	25	25	20	27.5	27.5
Gebelik sayısı	20	1.5	1.5	20	2.85	2.85

TARTIŞMA

Pre-eklampsi ve eklampsi ile ilgili yayınlar incelendiğinde etiolojilerinin kesin olarak belli olmadığı, etiopatogenezinde ise immünolojik mekanizmasının da önemli ölçüde rol oynadığı görülmektedir.

Diğer yandan, pre-eklampsi ve eklampsi de damar endotelindeki hasar ve koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu sonucu bu hastaların platelet sayısı ve volümünde değişiklik olduğunu, ayrıca bu hastaların plazma fibronectin, β -TG ve PF4 düzeylerin de artış olduğunu bildiren yayınların sayısı oldukça fazladır (3,7,9,10,16,35).

Bazı yayınlarda da bu hastalarda adı tanımlanmayan faktörlerin olabileceğinden söz edilmektedir. Bu çalışmada da bu faktör veya faktörleri belirlemek amacıyla, bu hastaların ve normal gebelerin sonuamlarında absorpsiyon işlemini takiben elektroforez teknikleri kullanılarak araştırıldı. Oluşan protein bantlarının karşılaştırılmasında pre-eklaptik ve eklaptik gebeler ile normal gebeler arasında farklı bir protein band gözlenmedi. Bu hastalarda elde edilen bantların yüzdeleri de normal gebelerinkine yakın bulundu.

Pre-eklampsinin bir immün kompleks hastalığı olduğuna dair deliller 25 pre-eklaptik hastada dolaşan immün kompleksler

araştırılarak gösterilmeye çalışılmıştır.

Ancak olgularda kompleman seviyesi normal sınırlarda bulunmuş ve C_{1q} - C_{1s} 'lerin düzeyi patogeneizde rol oynayacak anlamlılıkta bulunmamıştır (8).

Yine çalışmanın birinde de fokal glomerüler skleroz araştırmasında massif proteinürili 16 hastada renal biyopsi alınmış, elektron ve immün floresan mikroskopi ile sub-endoteliyal IgM, C_3 ve fibrinojen-related antijen araştırılmış alınan sonuçlar pre eklamptik gebelerde fokal glomerüler sklerozun gelişebildiğini göstermektedir (21,24,30).

Yapılan çalışmaların bazılarında da bu hastalarda serum IgE düzeyi yüksek bulunmuş, ANA ve AMA pozitifliği seyrek bulunmakla birlikte SMA normalden daha fazla pozitif bulunmuştur (2). Çalışmanın birinde de bu hastaların bazılarında plalelet asosiye IgG yüksekliği gözlenmiştir (9).

Özetle, yukarıdaki çalışmaların çoğu değişik merkezlerde yapılmış olmakla birlikte bulgular hümorale faktörler hakkında kesin bir bilgi vermek için yeterli değildir. Bu çalışmaların çoğu hastaların doğum öncesi kanları ile yapılmıştır. Belki de bu hastalarda olayın etiolojisinde etkili olan immünolojik bir faktör, konvülsiyondan kısa bir süre önce ortaya çıkıp, konvülsiyonu başlatıyor olabilir. Bu faktörün bitiminde de ona bağlı olarak konvülsiyon sonlanıyor olabilir. Bu dönemi saptamak ve bu dönemde kan alınmasının güçlüğü nedeniyle literatürlerde bu dönemle ilgili herhangi bir çalışmaya rastanmadı.

Bu olguların hücresele immüniteleri ile ilgili olarakta oldukça

fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Hill ST. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, gebe ve gebe olmayan kadınların lenfositleri kendi ve heterolog serumları ile birlikte PHA (fitohemaglutinin) uyarımı altında kültürü yapılmış. Sonuçta heterolog serumun lenfositlerin transformasyon hızı üzerinde inhibitör etkisi olduğunu gözlemişler. ayrıca gebe ve fetal serumlarda inhibitör etkinin daha güçlü olduğu kanısına varmışlar. Tersine gebe lenfositlerinin kültürüne heterolog hamile olmayan kadınların serumlarının ilavesi ile transformasyon hızlarının arttığını gözlemişlerdir (18). Bu bulgular gebelikte bir serum inhibitörünün varlığı izlenimini bırakıyor ve bulgular fetal allograftın devam etmesi ile ilgili olabileceği kanısını uyandırmaktadır.

Scott SJ. ve arkadaşları, ağır pre eklampsili kadınlarda yaptıkları immünolojik testlerle (PHA uyarımına karşı lenfosit yanıt, miks lenfosit reaksiyonu, HLA tiplendirilmesi ve matching reaksiyonları) bu gebelerin immünoloji aktivitelerinin azaldığını veya anne ile çocuk arasında yüksek derecede immünolojik uyum olduğunu göstermişlerdir. Bu düşük immün yanıt durumu pre-eklampsinin etiolojik özellikleri ile uygunluk gösterdiğini, ayrıca düşük immün yanıtın pre-eklampsideki diğer sistemlerdeki bozukluklar ile ilişkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (29).

Watkins SM. ve arkadaşları, gebelikte lenfositlerin PHA'ya cevabı muhtelif dönemler itibari ile araştırmışlardır. Bulguları gebe olmayanlar ile kıyaslamışlar ve aralarında anlamlı bir fark olduğunu göstermişlerdir. bunun da gebelerde lenfoproliferatif

bozukluklar nedeniyle immün sistemin deprese olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (39).

Pre-eklamptik/eklamptik gebelerde NK (Naturel killer) hücrelerinin aktiviteleri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda bu hücrelerinin aktivitelerinde azalma olduğunu saptanmıştır. Bu hastalarla yapılan çeşitli immünolojik testlerde bunların immün yanıtlarında azalma olduğu gözlenmiştir. NK hücrelerinin aktivitelerindeki düşüşün de buna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (1,25,31,36).

Ancak çalışmanın birisinde de pre-eklamptik ve normal gebelerde NK hücrelerinin aktivitelerinin normal gebelerde azaldığını pre-eklamptik gebelerde ise arttığını vurgulamaktadır. Interferonla muamelede ise normal gebelerin NK aktivitesinin arttığını ve pre-eklamptik gebelerdeki NK aktivitelerinde fazla bir artışın olmadığı gözlenmiştir. Bunu da pre-eklamptik gebelerin lenfositlerinin bilinmeyen stimülatörlerin aktivasyonuna maruz kaldığı şeklinde yorumlamışlar (36).

Bu çalışmanın ikinci aşamasında ise, pre-eklamptik gebeler ile normal gebelerin doğum öncesi ve sonrası plazma fibronectin, PF4 ve β -TG düzeyleri araştırıldı. Pre-eklamptik gebeler kendi aralarında karşılaştırıldıklarında bu hastaların doğum öncesi plazma-fibronectin ve PF4 düzeylerinde doğum sonrasına oranla artış olduğu gözlemlendi. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı. Ancak aynı hasta gruplarının doğum öncesi ve doğum sonrası plazma β -TG düzeyleri karşılaştırıldığında ise, bu parametrenin doğum sonrası plazma düzeyinde artış olduğu gözlemlendi. Bu gebelerdeki plazma fibronectin

doğum öncesi değeri ile normal gebelerin plazma fibronectinin doğum öncesi değerleri karşılaştırıldığında ise pre-eklamptik gebelerde bu parametrenin arttığı ve doğum sonrasındaki karşılaştırmada ise normal gebelere oranla düşük olduğu gözlemlendi. Sonuç istatistiksel yönden anlamlıydı.

Normal gebelerde bu üç parametre açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, bu parametrelerin doğum öncesi ve sonrası plazma düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark gözlenmedi.

Pre-eklamptik gebeler ile normal gebelerdeki plazma fibronectin, pF4 ve BTG bulgularımız literatürdeki bulgularla uygunluk göstermektedir. Ayhan A. ve arkadaşları, Anunciada AN ve arkadaşları, Stubbs T. ve arkadaşları, Saleh AA. ve arkadaşları Bisine PA ve arkadaşları, Socol ML. ve arkadaşları'nın değişik zaman ve değişik merkezlerde yaptıkları araştırmalarda pre-eklamptik gebelere normal gebe oranla plazma fibronectin ve PF4 düzeylerinde anlamlı bir şekilde artış olduğunu gözlemişlerdir (4,7,10,27,35). Busine PA. ve arkadaşları pre eklamptik gebelerin %95'inde fibronectinin erken dönemde arttığını ve bu erken artışla birlikte hipertansiyonun olması pre eklampsi tanısında gebeliğin erken döneminde konulabileceğini ileri sürmektedirler (10).

Ancak Socol ML. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, BTG ve PF4 düzeyleri açısından pre-eklamptik ve normal gebeleri karşılaştırmışlar, bu parametrelerden sadece β -TG'nin pre eklamptik gebelerde arttığını, ancak PF4 miktarının pre-eklamptik ve normal gebelerde fazla değişiklik göstermediğini vurgulamışlar.

Burada, sonucun diğer çalışmalara göre farklı çıkması muhtemelen deney Őartlarının farklı olması ve bu çalışmalar için plazma rneklelerinin prosedüre uygun toplatılmamasından kaynaklanmış olabilir (32).

Bu çalışmada ve bu konuda yapılmış diğer çalışmalardan çıkarılan net sonuç; pre-eklampsi ve eklampsili hastaların doğum öncesi plazmalarında fibronectin ve PF4 düzeylerinin erken dönemlerde yani muhtemelen hipertansiyon bulgusunun henüz ortaya çıkmadığı dönemlerde artabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu parametrelerin gebeliğin erken dönemlerinde miktarlarının belirlenmesi hastalığın erken tanısının konulmasına yardımcı olabilir. Aynı zamanda hasta takibinin de olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın ikinci aşamasında bir de pre-eklamptik ve normal gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası kanlarında trombosit sayısı ölçüldü. Pre-eklamptik gebelerde hem doğum öncesi hem de doğum sonrası trombosit miktarlarının normalden düşük olduğu gözlendi. Ancak normal gebelerde ise trombosit sayısının sadece doğum öncesinde normalden düşük olduğu, doğum sonrasında ise normal değerde olduğu gözlendi. Bu bulgularımız, Burrows RF. ve arkadaşları, Weinstein L. ile Stubbs TM. ve arkadaşlarının bulguları ile uygunluk gösterdi (9,24,40). Bu normalde pre-eklamptik gebelerde trombositopeninin var olduğunu ancak bu azalmanın kemik ilgindeki hızlı tromsosit üretimi ile maskelendiği kanısını uyandırmaktadır.

SONUÇ

Pre-eklampsili ve eklampsili gebelerde hastalığın etiopatogenezinde etkili olabilecek normalden farklı humoral bir faktörün varlığını belirlemek ve de bu hastaların doğum öncesi ve sonrası plazma fibronectin, PF-4 ve β -TG ve trombosit sayısındaki değişiklikleri saptamak amacıyla yapılan bu çalışmada:

1. Bu hastaların ve normal gebelerin doğum öncesi serumlarında absorpsiyon işlemini takiben yapılan elektroforez tetsetlerinde normal protein bandlarından farklı herhangi bir band gözlenmedi.

2. Bu hastaların doğum öncesi plazma fibronectin PF-4 ve β -TG düzeylerinde normallere oranla artış olduğu gözlemlendi. Bu parametrelerin doğum öncesi ve sonrası plazma değerleri arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlıydı ($p < 0.001$).

3. Normal gebelerde ise, doğum öncesi ve sonrası plazma fibronectin, PF-4 ve β -TG düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark gözlenmedi.

4. Pre-eklampsili ve eklampsili hastalarının doğum öncesi ve doğumdan sonraki trombosit sayılarının normal değerlerin altında olduğu saptandı. Normal gebelerde ise doğum öncesi trombosit sayısının normal değerlerin altında olduğu, ancak doğum sonrasında ise bu sayının normal düzeyde olduğu gözlemlendi.

ÖZET

Pre-eklampsi ve eklampsi gebeliğin en ağır komplikasyonlarından. Anne ve bebek mortalite nedenlerinin başında yer almaktadırlar.

Bu çalışmada bu hastaların serumlarında olayın patogenezinde etkin olabilecek humoral bir faktörün varlığı araştırıldı. Yine bu hastaların plazmalarında da var olan bazı hümorale faktörlerin doğum öncesi ve sonrası miktarları belirlendi. Ayrıca aynı hasta grubunun doğum öncesi ve sonrası trombosit sayısındaki değişiklikler saptandı. Yukardaki bütün parametreler normal gebelerle karşılaştırılarak çalışıldı.

Pre-eklamptik ve eklamptik gebeler ile normal gebelerin doğum öncesi serumlarında absorpsiyon işlemini takiben yapılan elektroforez testlerinde normal protein bandlarından farklı herhangi bir band gözlenmedi. Belki de etiopatogeneizde etkin olan hümorale bir faktör hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkmakta ancak, bu dönemi saptamanın zorluğu nedeniyle gözlenmemektedir.

Bu çalışmada ve bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda pre-eklampsili ve eklampsili hastaların doğum öncesi plazma fibronectin, PF-4 ve β -TG düzeylerinin normal gebelere oranla arttığı saptanmıştır. Bu parametreler ile ilgili bulguların tüm

çalışmalarda uygunluk göstermesi bu hastalarda muhtemelen trombosit aktivasyonunun ve dolayısıyla pıhtılaşma olayının artmış olabileceğini dūřündürmektedir.

Yine bu çalışmada pre-eklampsili ve eklampsili hastaların doğum öncesi ve sonrası trombosit sayısının normal değerden dūřük olduğu gözlemlendi. Bu da pre-eklampsili ve eklampsili gebelerde trombositopeninin var olduğunu, ancak bu azalmanın kemik iliğindeki hızlı trombosit üretimi ile maskelendiği kanısını uyandırmaktadır.



KAYNAKLAR

- 1- Alanen A, Lassila O.: Deficient natural killer cell function in pre eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 60: 631-634, 1982.
- 2- Alanen A.: Serum IgE and smooth muscle antibodies in pre eclampsia. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 63:581-582, 1984.
- 3- Amiral J. et al.: Elisa evaluation of β -thromboglobulin and platelet factor 4. In: Ulutin ON, and Vinazzer H.(ed). *Thrombosis and Hemorrhagic Diseases.* Istanbul. Gözlem Printing and publishing. Co. pg. 376-382, 1986.
- 4- Anunciado AN. et al.: Altered villus vassel fibronectin in pre eclampsia. *Am. J.Obstet. Gynecol.* 156:898-900, 1987.
- 5- Arısan K.: Doğum bilgisi. İstanbul. Çeltüt matbaacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş., 1984b
- 6- Astin M. Et al.: Pre eclampsia/eclampsia a fatale father factor. *Lancet.* 2:533, 1981.

- 7- Ayhan A. Et al.: Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in pregnancy and pre eclampsia. Gynecol. Obstet. Invest. 30:12-14, 1990.
- 8- Balasch J. et al.: Further evidence againts pre eclampsia as an immune complex disease. Obstetrics and Gynecology. 58: 435-37, 1981.
- 9- Burrows RF. et al.. a prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in pre eclampsia. Obstetrics. Gynecology. 70:334-38,1987.
- 10- Busine PA.: Fibronectin: Marquer precoce de la pre-eclampsia. J.Gynecol. Obstet. Biol.Reprod. 18:867-70, 1989.
- 11- Chesley LC.: Hypertensian in pregnancy: Definitions, familial factor, and remate Prognasis. Kidney International. 18: 234-240, 1980.
- 12- De Voe SJ, O'Shaughnessy RO.: Clinical manifestations and diagnosis of pregnancy-induced hypertension. Clinical Obtetrics and Gynecology. 27: 836,853, 1984.
- 13- Dombrowski MP. et al.: Incidence of pre eclampsia among asthmatic patients lower with theophyline. Am. J.Obstet. Gynecol. 155:265-268, 1986.

- 14- Eden RD. et al.: Pregnancy-Induced hypertension and postpartum maternal morbidity. *Obstetrics and Gynecology*. 68:86-90, 1986.
- 15- Fivet P. et al.: Plasma renin activity, blood uric acid and plasma volume in pregnancy-induced hypertension. *Nephron*. 40: 429-432, 1985.
- 16- Gialeraki A. et al.: PF4 and β -TG in exercise test after bruce in healthy individuals in: Ulutin ON, and Viazzer H.(ed). *Thrombosis and Hemorrhagic Diseases*. Istanbul. Gözlem Printing and Publising CO. Pg. 300-302, 1986.
- 17- Guyton AC.: *Tıbbi Fizyoloji*. 1.baskı, İstanbul. Merk Yayıncılık. 1986.
- 18- Hill ST. et al.: Depression of celluer immunity in pregnancy due to a serum factor. *British medical Journal*. 80:513-515, 1973.
- 19- Harlow E, Lane D.: *Antibodies A laboratory manual*. New York. Cold Spring Harbor Laboratory. 1988.
- 20- Johnson N. et al.: Human levcocyte antigen status in african women with eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 95: 877-879, 1988.

- 21- Kida H. et al.: Focal glomerular sclerosis in pre eclampsia. Clinical Nephrology. 24: 221-227, 1985.
- 22- Köroğlu A.: 123 gebe kadında ürik asit, ürisemik index trombosit prolaktin ölçümlerinin pre eklampsi ve eklampsi tanısı ve prognozunda değeri. (Uzmanlık Tezi). Adana. 1989.
- 23- Lindheimer MD. Katz AI.: Current concepts hypertensian in pregnancy. The new England Journal of Medicine. 313: 675-679, 1985.
- 24- Nochy D. et al.: Diminished number of renin containing cells in Kidney biopsy sample from hypertensive women immediatly postpartum: An Immuno morphologic Study. kidney International. 26: 85-87, 1984.
- 25- Okamura K. et al.: Natural killer cell activity during pregnancy. Am.J.Obstet. Gynecol. 149:396-399, 1984.
- 26- Roit IM.: The recognition of antigen, II-detection and application in: Essential Immunology. 6th.ed.Hong Kong. Blackwel Scientific Publication. pg.69-84, 1984.
- 27- Saleh AA. et al.: Pre eclampsia, delivery, and the hemostatic system. Am.J.obstet. Gynecol. 157: 331-236, 1987.

- 28- Scott JR, Beer AA.: Immunologic Aspects of Pre eclampsia.
Am.J.Obstet. Gynecol. 125: 418-427, 1976.
- 29- Scott JS., Jenkins DM., Need JA.: Immunology of pre eclampsia.
Lancet. 704-6, april 1. 1978.
- 30- Sibai BM, Mabie BC.: Hypertensive states of pregnancy. In:
Pernoll ML, current obstetric and gynecologic diagnosis and
treatment. 7 th.ed. appleton and large. Pg. 373-387, 1991.
- 31- Siclos P. et al.. Decreased killer cell activity in pre
eclampsia. Gynecol. Obstet. Invest, 23: 84-88, 1987.
- 32- Socol ML. et al.: Platelet activation in pre eclampsia.
am.J.Obstet. Gynecol, 151: 494-497,1985.
- 33- Stites DP, Stabo JD, Wells JV.: Basic and clinical immunology.
6th.ed.U.S.A. A Publishing Division of Prentire-Hall. 1987
- 34- Stubbs TM. et al.: Evidence of accelerated platelet production
and consumption in non-thrombocytopenic pre eclampsia. Am.J.
Obstet.Gynecol. 155:263-265
- 35- Stubbs TM. et al.: Plasma fibronectin levels in pre eclampsia:
A possible biochemical marker for vascular endothelial damage.
Am.J.Obstet. Gynecol. 150:885-87,1984

- 36- Toder V. et al.: Activity of natural killer cells in normal pregnancy and edema-preteinuria-hypertension gestosis. Am. J. Obstet.Gynecol. 145:7-10,1983
- 37- Tulenko T. et al.: The invitro effect on arterial Wall function of serum from patients with pregnancy-induced hypertension. Am.J.Obstet.Gynecol. 156:817-23,1987
- 38- Wallenburg HCS. et al.: Low-dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and pre eclampsia in angiotensin-sensitive primigravedae. Lancet. 6471-73,1986
- 39- Watkins SM.: Lymphocyte response to phyto-haemagglutin in pregnancy. The Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Cammon Wealth. 79: 990-993, 1972.
- 40- Weinstein L.: Syndrome of Hemolysis, elevated liver Enzymes, and Low Platelet Count: A Severe Consequence of Hypertension in Pregnancy. Am.J.obstet. Gynecole 142: 159-167, 1982.
- 41- Wintrobe NM.: Platelet and megakaryocytes: the Physiology of Primary hemostasis, in: Clinical Hematology. 7th.ed.London. Great Britain. Pg.372-400, 1975.