

27564.

T.C  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİDE İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. SÜHEYL ÖKTEN

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

Dr.ERCAN M. AYGEN

UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ- 1993

**İÇİNDEKİLER**

GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
PREEKLAMPSİ ETYOLOJİSİ.....	10
PREEKLAMPSİ FİZYOPATOLOJİSİ.....	22
PREEKLAMPSİ PATOGENEZİ.....	23
PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI.....	29
MATERYAL VE METOD.....	31
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	48
ÖZET.....	50
İNGİLİZCE ÖZET.....	52
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	59

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

**sayfa**

TABLO I	: Çalışmaya Alınan Grupların Sayısı, Ortalama Yaş, Ortalama Arter Basıncı ve Ortalama Gebelik Haftası.....	35
TABLO II	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda T <sub>4</sub> Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	35
TABLO III	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe olmayan Kadınlarda T <sub>8</sub> Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	36
TABLO IV	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe olmayan Kadınlarda T <sub>3</sub> Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37
TABLO V	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda Naturel Killer Hücre Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37
TABLO VI	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda HLA-DR Antijen Yüzdelerinin Karşılaştırılması.....	38
TABLO VII	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda C3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	38
TABLO VIII	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda IgG Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	39
TABLO IX	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda IgM Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	39
TABLO X	: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda IgA Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	40
ŞEKİL 1	: Gebelikte A-II'nin pressör etkisine görülen dirençliliğin 3'-5' adenozin monofosfat ile olan ilişkisi.....	12

**Sayfa**

ŞEKİL 2	: Gebelikte İmmünolojik Faktörler ve İnvasküler Pıhtılaşma ile Olası İlişkileri.....14
ŞEKİL 3	: Hafif ve Ağır Preeklampside Fizyopatolojik Mekanizma.....27



**KISALTMALAR**

A-II: Anjiotensin II

C3: Kompleman 3

DHAS: Dihidroepiandrosteron sülfat

DIC: Dissemine intravascular coagulation

EDRF: Endothelium derived-relaxing factor

HLA: Human leucocyte antigen

IgA: İmmünoglobulin A

IgD: İmmünoglobulin D

IgG: İmmünoglobulin G

IgM: İmmünoglobulin M

NK: Naturel killer

OAB: Ortalama arter basıncı

PgE<sub>2</sub>: Prostaglandin E<sub>2</sub>

PgI<sub>2</sub>: Prostaglandin I<sub>2</sub>

PIH: Pregnancy induced hypertension

TxA<sub>2</sub>: Tromboksan A<sub>2</sub>

T<sub>4</sub>: T<sub>helper</sub>

T<sub>8</sub>: T<sub>supresör</sub>

T<sub>3</sub>: panT

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Gebeliğin en önemli komplikasyonlarından biri olan preeklampsinin yol açtığı maternal ve fetal mortalite oldukça yüksektir. Preeklampsinin klinik belirtilerinin ilk saptandığı zaman bile maternal ve fetal birçok fizyopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (39,44). Bu yüzden son yıllarda çalışmalar preeklampsinin klinik belirtileri ortaya çıkmadan hastalığa tanı koyabilme amacına yönelmiştir. Bu yönde yapılan çalışmalardan biri de immünolojik çalışmalardır. Preeklampsi etyolojisinde rol oynadığı kabul edilen immünolojik değişikliklerin hastalığın belirtilerinin ortaya çıkmasından 4-6 hafta önce saptanabileceği düşünülmektedir (7).

Ülkemizde bugüne kadar bu konuda çalışma yapılmamıştır. Dünyada ise geniş serilerle yapılmış çalışmaların sayısı azdır. Türkiyede Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ne göre preeklampsi daha sık görülmektedir. Preeklampsinin erken tanısı ve uygun tedavisinin yapılabilmesi, böylece maternal ve fetal mortalitenin

azaltılması ülkemiz açısından son derece önemlidir.

Bu çalışmada ağır preeklampitik, hafif preeklampitik, normotansif sağlıklı gebe ve gebe olmayan sağlıklı kadınlarda  $T_{\text{helper}}(T_4, T_h)$ ,  $T_{\text{supresör}}(T_8, T_s)$ , panT( $T_3$ ), Naturel Killer (NK), HLA-DR, kompleman 3 (C3), immünoglobulin G (IgG), immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin A(IgA) değerlerini çalışarak preekleampside immünolojik değişikliklerin önemini araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

Gebelik+hipertansiyon gebeliğin en ağır komplikasyonlarından biridir. Bu yüzyılın başından beri gebelikte komplikasyon oluşturan hipertansif hastalıklara, bunlara bağımlı ve tam anlaşılammış bir takım durumları tanımlamada toksemi terimi kullanılmaktaydı. Günümüzde ise bu terim yerini gebelikte oluşan hipertansiyon (Pregnacy induced hypertension=PIH) veya preeklampsiye bırakmıştır (14,15,39,52,55). Bu terminoloji kan basıncındaki minimal yükselmeden, gebe kadınlara özgü çoğul organ disfonksiyonlu şiddetli hipertansiyona kadar uzanan bir klinik spektrumu içermektedir. Bu hastalık diğer bakımlardan normal kadınlardaki gebeliklerin yaklaşık % 5-7'sinde komplikasyona yol açarken, kronik renal veya vasküler hastalıklı gebeliklerin %20-40'ında sorun oluşturmaktadır (4,39,52,56). Siyah ırkta bu oran biraz daha yüksek olarak saptanmıştır (4).



Dünyanın bazı bölgelerinde bu durum maternal ve fetal hastalık veya ölümün en belirgin nedenidir. Preeklampsinin fetusa başlıca tehlikesi bu vazospastik hastalığın tipik niteliği olan plasental perfüzyon azalmasıdır. Başlıca maternal tehlike hastalığın derin serebral etkilerinden kaynaklanan eklampsi veya grandmal nöbetlerdir (15,39,50,52,56). Bütün bu olumsuzluklara rağmen doğru takip ve tedaviyle preeklampsisi sıklıkla düzeltilebilir ve eklampsi kısmen de olsa önlenir (7,17,31,44).

Hipertansiyon, en az 90 mmHg diastolik ya da en az 140 mmHg sistolik kan basıncı veya bunlardan ilkinin en az 15 mmHg, ya da ikincisinin 30 mmHg artışı olarak tanımlanır (15,17,32,39,50,52,56,65). Belirtilen kan basınçları altı saat ya da daha aralıklı iki zamanda saptanmış olmalıdır. Preeklampsi gebeliğin 20'inci haftasından sonra veya bazen koryonik villuslarda yaygın hidatiform değişiklikler olduğunda daha da erken olmak üzere gebeliğin neden olduğu proteinürili, ödemli ya da herikisiyle birlikte görülen hipertansiyon oluşumudur (14,39,50,52,54).

Gebeliğin hipertansif hastalığının bir çok sınıflaması olmasına rağmen aşağıdaki sınıflama günümüzde kullanılan ve klinik yararı olan bir sınıflamadır (15,52)

A. Gebelikte oluşan hipertansiyon,

1-Preeklampsi

i.Hafif

ii.Ağır

2- Eklampsi

B. Gebelikten önce de bulunan kronik hipertansiyon,

C. Kronik hipertansiyon ve buna eklenen gebelikte oluşan hipertansiyon.

1. Preeklampsi eklenmesi

2. Eklampsi eklenmesi

Preeklampsi hipertansiyonun proteinüriyle (24 saatlik idrar örneğinde > 300 mg veya geliş güzel alınmış bir idrar numunesindeki yarı kantitatif reaksiyonun 2+ veya üstünde olması) birlikte bulunmasıdır. Preeklampside ödem de karakteristik bir bulgu olmakla beraber, bunun normal gebe kadındaki ödemden ayırt edilmesi zordur.

Preeklampsinin klasik ve saf şekli daha fazla primigravidlerde görülür. Bu kadınlar genellikle ileriki gebeliklerinde bu durumu göstermezler (52,54).

Bazı durumlarda preeklampsinin şiddetli olmasından bahsedilir (15,39,50,52,56). Bunlar:

1. En az altı saat aralıklarla iki kere yatar durumdaki hastanın sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncı ölçümlerinin 110 mmHg ve üzeri olması,
2. 24 saatlik idrarda en az 5 gr proteinüri düzeyi (veya yarı kantitatif testte 3+,4+),
3. 24 saatte 400 ml'den az idrar (oligüri),
4. Bilinç bozukluğu, baş ağrısı, skotomlar, bulanık görme gibi serebral veya görsel bozukluklar,
5. Pulmoner ödem veya siyanoz,
6. Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı (karaciğer kapsül gerilmesine bağlıdır ve karaciğer rüptürünün habercisidir ),
7. Etiyolojisi belirsiz karaciğer fonksiyon bozuklukları,
8. Trombositopeni (bozulmuş damar endotelinde açığa çıkan kollajene trombositlerin yapışmasına bağlıdır ).

Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon saptanması durumunda genellikle preeklampsi yerine kronik hipertansiyon söz konusudur. Kronik hipertansiyonu preeklampsiden ayırmak zordur. Fakat genede kronik hipertansiyon;

- \* Multiparite,
- \* Retinal hemoraji ve eksuda,
- \* Plazma üre azotunun 20 mg/dl'den fazla olması,
- \* Diabetes mellitus, renal hastalık, kollajen damar hastalığı veya kronik hipertansiyona yol açabilecek bir hastalığın bulunması durumunda preeklampsiden ayırt edilebilir (52).

Bazı çalışmalarda gebeliğin ikinci trimestrinde ortalama arter basıncı( OAB )  
**OAB= Sistolik basınç+Diastolik basınçx2** ölçümlerinin preeklampsinin erken

tanısında önemli bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yanlış pozitif ve yanlış negatiflik oranlarının fazla olması bu konuda tartışmalara sebep olmaktadır (2,12,56,65).

## ETYOLOJİ

Preeklampsinin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Sorumlu olan bir takım teorilerden bahsedilmektedir. Bunlar:

- \* İmmunolojik fenomen,
- \* Plasental endokrin fonksiyon,
- \* Maternal hormonal anormallikler,
- \* Koagulasyon anomalileri,
- \* Beslenme faktörü,
- \* Genetik faktörler,
- \* Uterin iskemidir (56).

Güncel mantıkta preeklampsi etyolojisine ilişkin üç esas kavram dikkati çeker:

1. Vazokonstriktör tonusun artması
2. Anormal prostaglandin aktivitesi
3. İmmünolojik faktörler (15,39,50,52,68)

Ayrıca son zamanlarda anti oksidan ajanların azlığının preeklampsinin ortaya çıkması ve ağır seyretmesinde etkili olduğu da bildirilmektedir (59).

### 1. ***Vazokonstriktör Tonusun Artması:***

Preeklampsinin bir özelliğinin vazospazm olduğunu tüm gözlemciler kabul eder. Bu konudaki baskın görüş vazospazmın kısmen veya tamamen damar düz kasının, pressör maddelerin vazokonstriktör etkilerine anormal duyarlılığından kaynaklandığı şeklindedir. Normal gebe kadınların infüzyonla verilen vazooaktif maddelere duyarlılığı gebe olmayanlarınkinden azdır. Diğer bir deyişle bu kadınlar

anjiotensin-II gibi maddelerin pressör etkilerine nispeten dirençlidirler.

Gebeliğin ortalarından sonra preeklampsi gelişen kadınlarda anjiotensin-II'nin pressör etkilerine olan dirençlilik kaybolmaktadır. İlgi çekici olan preeklampsi gelişen kadınların anjiotensin-II'ye dirençliliklerini kaybettikleri sürenin büyük kısmında klinik açıdan normal olmalarıdır (3,39,44,45,50,52,56).

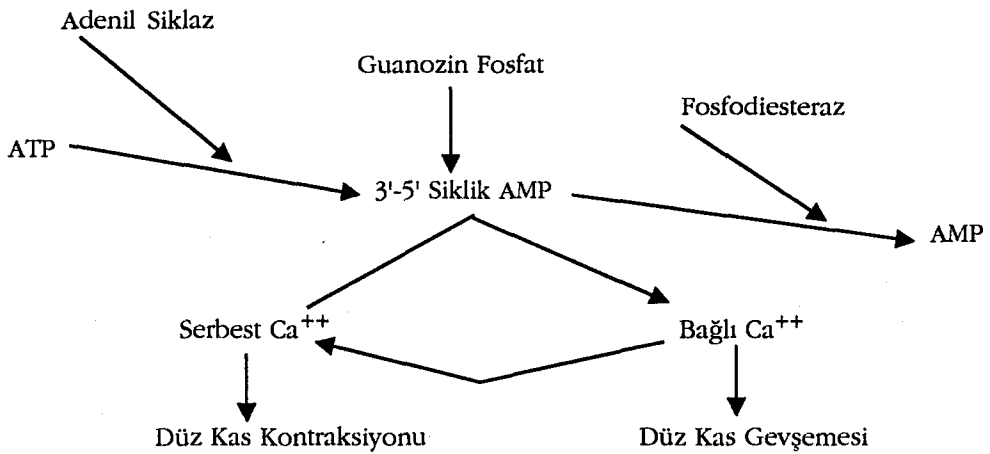
Preeklampsinin ancak uzun, klinik açıdan belirtisiz bir patofizyolojik hazırlık döneminden sonra klinikte tanınır hale gelmesi klinisyenin, hafif preeklampsi vakalarının farkedildiği zaman bile villuslar arası perfüzyonun tehlikede bulunduğunu ve diğer organ sistemlerinde etkilenmiş olacağını bilmesini gerektirir (1,16,39,44,45).

Preeklampsinin semptomları geç gebelik döneminde ortaya çıkmasına rağmen alta yatan patoloji gebeliğin 8-18'inci haftaları arasında ilk değişiklikleri yapmaya başlamaktadır. Bu hastalarda ED1+(ekstra tip damoin) sellüler fibronektinin artmış plazma düzeyleri preeklampitik hastalarda I. ve II. trimesterde hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkmadan saptanabilmektedir (1,16,44,45). Preeklampsi üzerindeki görüşler özellikle endotelial hücre harabiyeti üzerinde yoğunlaşmaktadır. Preeklampside kan basıncında görülen artış fibronektin düzeylerindeki muhtemelen endotelial harabiyet ile ilgili olan ve daha önceden saptanabilen yükselme ile ilişkilidir (1,16,44). Preeklampsinin erken tanısında A-II perfüzyonu da kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda vasküler cevap, nanogram anjiotensin/vücut ağırlığı kg/infüzyon dakikasıyla belirtilen belli miktar A-II'nin infüzyonu ardından diastolik kan basıncında 20 mmHg veya üzerinde artış olarak tanımlanmıştır. Etkili pressör doz (EPD A-II) diye tanımlanan A-II'nin bu miktarı gebe olmayanlarda ortalama 7.5ng/kg/dakika dolaylıdır (16,39,44,50,52,56,68). Gebeliğin 18'inci haftasına kadar A-II infüzyonu verilmiş gerek normal, gerekse ileride hipertansif olmuş kadınların buna nispeten dirençli oldukları da bulunmuştur. Bu dirençlilik durumu preeklampsi gelişecek kadınlarda kaybolmuş ve EPD A-II düşmüştür. Bu kadınların A-II'ye dirençliliklerini kaybettikleri dönemin büyük kısmında klinik açıdan normal oldukları görülmüştür (1,3,16,39,44,45,50,52,53,56,68).

Hipertansif gebeliklerde desidual damarlarda arteriyel patoloji gözlenmektedir. Ayrıca arterioller duvarlarda fibrinoid dejenerasyon, intimada genişleme ve damar duvarlarındaki lipid yüklü makrofajlarla obliterasyon da saptanmıştır (59).

Değişen vasküler düzkas reaktivitesinin sodyum, kalsiyum, magnezyum iyonlarının kan konsantrasyonlarıyla olan ilişkisi üzerinde durulmuşsa da, elde bu yöndeki düşünceleri güçlendiren somut veriler bulunmamaktadır. Gerek normal gerekse preeklampatik kadınlardaki serum sodyum konsantrasyonu gebe olmayanlara göre, ortalama 5 mEq/L daha düşüktür. Bu da gebelerde suyun sodyumdan daha fazla tutulduğunun ve sodyum alımının kısıtlanmasının tehlikeli hiponatremiye yol açacağına belirtisidir (52).

Kalsiyum kan basıncıyla ilgili diğer bir katyondur. Hipertansiyonun genellikle intrasellüler kalsiyum birikiminin artmasıyla ilişkili olduğu ve bu birikimin damar düzkas hücrelerini konstriktör uyarılara duyarlı hale getirdiğine ilişkin artan kanıtlar vardır (32,52) (Şekil 1). Buna karşın normal ve hipertansif gebe kadınlarda dolaşımdaki iyonize kalsiyum yoğunluklarında bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (32,49,52).



Şekil 1. Gebelikte A-II'nin pressör etkisine görülen dirençliliğin 3'-5' adenozin monofosfat ile olan ilişkisi(32).

## **2. Anormal Prostaglandin Aktivitesi:**

Gebelikte kan damarları duvarından salgılanan prostaglandinin pressör maddelere cevabı azalttığına ilişkin varsayımları destekleyen gözlemler bulunmaktadır (39,52).

Preeklampside vakalarında prostaglandin  $I_2$  (Prostasiklin= $PgI_2$ ) üretiminin düştüğü dolayısıyla vazospazmla utero-plasental kan sirkülasyon debisinin azaldığı, tansiyonun yükseldiği, trombosit agregasyonunun ve harcanmasının arttığı kabul edilmektedir. Kısaca preeklampside A-II'ye karşı artan vasküler reaktivitenin nedeni vazodilatasyona yol açan  $PgI_2$ , prostaglandin  $E_2$  ( $PgE_2$ )'nin üretim yetersizliğidir (4).

Preeklampside intramiyometriyal spiral arter segmentlerinin maksimal vazodilatasyon özelliklerini kaybettikleri belirtilmektedir. Bu özelliğin normal bir gebelikte kaybedilmesi gereken muskuloelastik elementlerin hala kalıntı olarak korunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda fetoplasental ünite de oluşan iskemi lipooksijenaz enziminin ürünlerini açığa çıkarır. Bu da selektif olarak fetus ve annede  $PgI_2$  üretimini inhibe eder. Bu nedenle normal bir gebede geçici olarak oluşan uterin iskemi uterin renin sekresyonunu artırırken aynı zamanda dilate uterin damarlarda da yüksek perfüzyon sağlar. Buna karşın preeklampitik hastalarda ise spiral arterler genişleyemediği ve prostasiklin üretimi düştüğü için hipoperfüzyon olur (31,39,53,59,68).

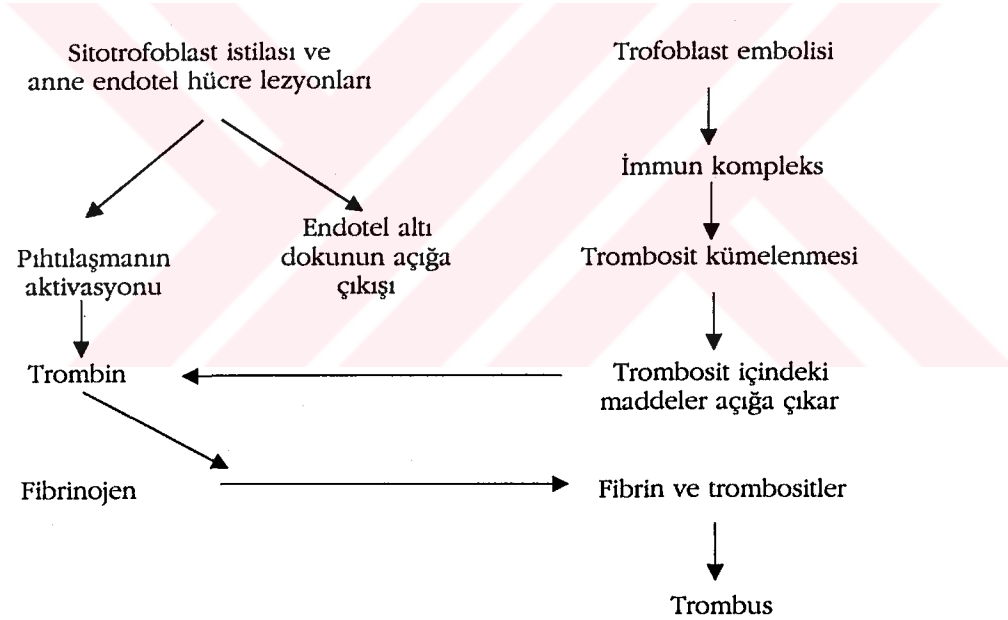
Prostaglandin sentetazın akut inhibisyonu preeklampsieye yol açmaz. Bu ise hipertansiyon oluşmasında sadece dirençlilik kaybolmasının sorumlu olmamasına bağlıdır (52).

## **3. İmmünolojik Faktörler:**

Preeklampsinin bazı özellikleri hastalığın immünolojik temelini olabileceğini düşündürmektedir. Bunlar:

- \* En çok ilk gebeliklerde görülmesi,
- \* Eş değiştirdikçe tekrarlaması,

- \* Geniş plasentalı gebeliklerde daha sık görülmesi,
- \* Plasenta yatağındaki spiral arteriollerde oluşan histopatolojik değişikliklerin yabancı doku reddindeki reaksiyonlara benzemesi,
- \* Aynı kan grubundan evliliklerde daha az görülmesi,
- \* Plasenta çıkınca hastalığın son bulması,
- \* İmmüno-supresif hastalıklarda daha sık oluşu,
- \* Böbrekte oluşan lezyonlar,
- \* Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişimidir (4) (Şekil II).



SEKİL 2. Gebelikte immunolojik faktörler ve intravasküler pıhtılaşma ile olası ilişkileri(4).

Preeklampsideki immünolojik faktörlerin tam anlaşılabilmesi için normal sağlıklı gebelikteki immünolojik değişikliklerin belirtilmesinde yarar vardır. İmmün sistem organizmayı patolojik ve neoplazik invazyonlara karşı koruyan ve lenfosit, fagosit, çeşitli spesifik hücrelerden oluşan heterojen bir yapıdır. Antikorlar ve

kompleman sistemi humoral immüneyi oluştururken lenfosit ve fagositler hücreyel immüneyi oluşturur. İmmün sistemin öncü komponentleri tarafından tanınan molekülere antijen denir (25,48).

### **Hücreyel Faktörler:**

Lenfosit ve fagositler hemopoetik orjinli primordial ana hücrelerden kaynaklanan immün sistemin hücreyel faktörleridir. Bu ana hücreler Timus, Bursa gibi primer (santral) lenfoid organlara göç ederek T ve B lenfositlerine dönüşürler. Bunlar antijenden bağımsız farklılaşma gösterirler. İleri farklılaşma ise lenf nodu, dalak, peyer plakları gibi sekonder (periferik) lenfoid sistemde antijenik uyarıma bağı olarak oluşur. Lenfositler tüm lökositlerin % 25-45'ini oluştururken, fagositler % 50-80'ini oluştururlar (8,25,48,51,67).

**Fagositler:** Tüm fagositlerin kaynağı kemik iliğidir. Mononükleer fagositik sistem intravasküler monosit ve doku makrofajlarından oluşur. Granülositik fagositler nötrofil, eozinofil ve bazofilleri içerir. Nötrofiller yabancı partiküllerin primer fagositidir ve oksijene bağı olan veya olmayan iki mekanizmayla onları yok ederler. Bazofiller tüm beyaz kürelerin %1'inden azını oluşturur. Bazofilik granüller heparin ve histamin içerdikleri için fonksiyon açısından önemlidirler. Eozinofiller asidofilik lökositlerdir ve dolaşımdaki lökositlerin %3'ünü oluştururlar (8,48,67).

**Lenfositler:** 1. *T lenfositleri:* Timik orjinlidirler. Bunlar lenfositlerin en yaygın tipidir ve tüm mononükleer hücrelerin %65-85'ini oluştururlar. T lenfositlerinin yüzeyindeki antijenler için çeşitli adlandırmalar yapılmıştır. En çok kullanılanı numaralandırmak suretiyle yapılanıdır (8,67). Bu antijenler OKT serisi monoklonal antikorlarla saptanabilmektedir. Bunlara göre T lenfositleri;

a. T Helper=  $T_h = T_4 = T_{inducer}$ :  $T_h$  lenfositlerinin görevi timusa bağımlı antijenlerin uyarımı karşısında B lenfositlerine yardım ederek onların plazma hücreesine dönmesine ve antikor oluşturmalarına yardımcı olmaktadır. Ayrıca diğere T lenfositleri sitotoksik T ( $T_c$ ) ve baskılayıcı T ( $T_s = T_{supresör}$ ) üzerine uyarıcı etki yapmaktadır.  $T_h$  hücreleri OKT serisinden  $T_4$  antijenleri bulundururlar (8,18,25,48,51).



b. T Supresör= $T_s=T_8$ =Baskılayıcı T lenfositleri: Bağışık yanıt esnasında gerek B gerekse T lenfositlerinin üzerine baskılayıcı etki yaparak bağışık yanıt mekanizmasını düzenlerler. B lenfositlerinin olgunlaşmasını engelleyici etkileri vardır. OKT serisinden  $T_8$  antijenlerini içerirler.

İmmün yanıtın düzenlenmesinde  $T_4/T_8$  lenfositleri arasındaki oranın dengeli olması önemlidir. Oranın artması otoimmün hastalıklara, oranın azalması ise kazanılmış immün yetmezlik sendromu gibi bağışık yanıt yokluğu veya eksikliğine yol açar (8,18,25,48).

2. *B lenfositleri*: En önemli özellikleri yüzeylerinde çok sayıda immünoglobulin (çoğu Ig M) molekülü taşımalarıdır. Genelde bir lenfositte bir sınıfa ait immünoglobulin bulunursa da bazen birkaçı bir arada bulunabilir. Bunlardan başka B lenfosit yüzeyinde HLA-DR antijeni bulunur (26). Bu antijen B hücrelerinin diğer hücrelerle olan ilişkisini düzenler (8,18,25,26,48).

3. *Natural Killer Hücreler (Doğal Öldürücü=NK)*: Bu hücrelerin öldürücü fonksiyonu için ne antijene duyarlanmışlık ne de antikor aracılığı gerekmektedir. Bunlar fagositoz yapmazlar ve yüzeylere yapışma özellikleri yoktur. Öldürücü aktivitelerinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir Fakat bu aktivitenin ortamda interferon bulunması durumunda arttığı bilinmektedir. NK hücreler organizmada oluşan neoplastik hücreleri yok ederek organizmayı tümöral oluşumlardan korurlar (8,28).

Normal ve preeklampitik gebelerin aileleri karşılaştırıldığında, babada düşük B lenfosit sayısı, annede düşük T ve B lenfosit sayısı,bozulmuş T fonksiyonu ve çocukta ise artmış B lenfosit sayısı saptanmıştır. Bu bulgular preeklampsinin maternal ve fetal yanıt azlığıyla birlikte fetal aşırı yanıtın birlikteliğine bağlı olabileceğini göstermektedir (9,64,66).

Çeşitli çalışmalar gebelik sırasında dolaşımdaki B hücrelerinde değişiklik olduğunu göstermiştir (60). Ayrıca postpartum B hücrelerinde azalmada saptanmış, fakat B hücre fonksiyonlarında bir düşme belirtilmemiştir. Komplike olmayan

gebeliklerde dolaşımdaki IgG, IgM, IgA düzeyleri normal sınırlardadır (19). Bisset ve arkadaşları (10) gebeliğin 10-20, 21-30, 31-40. haftaları arasındaki kadınlara pokeweet mitogen (PWM) uyarımını takiben invitro IgG ve IgM düzeylerini incelemişler ve Ig G düzeylerinde düşüklük saptarken Ig M düzeylerinde fark bulamamışlardır (6,10,66).

Serum kompleman aktivitesi de normal gebeliklerde değişmemekte veya çok az artmaktadır (5). Yapılan bazı çalışmalarda ise C3 ve C5 düzeyleri preeklamptiklerde normotansiflere göre önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (5,23,24,40,66), fakat Massabrio ve arkadaşları (40) artmış plazma C3 düzeylerinin preeklamptik ve normotansif gebelerde fark göstermediğini belirtmişlerdir.

Ig G'nin transplasental geçişinin olması nedeniyle maternal humoral immünite fetusta istenmeyen bazı etkiler yapabilir. Buna eritrosit izoimmünizasyonunu ve alloimmün trombositopenik purpurayı gösterebiliriz. Transplasental Ig geçişine bağlı Graves hastalığı, myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus gibi maternal otoimmün hastalıklar da fetal belirtilere yol açar (19).

Pentametik yapısı olan IgM en büyük moleküldür. Normalde IgM plasentayı geçmediğinden fetus veya yeni doğanda IgM saptanması intrauterin enfeksiyonu düşündürür. Onikinci gebelik haftasından itibaren fetal B hücrelerinin uyarımı IgM üretimi ile sonuçlanır (19).

Flowcytometri ve monoklonal antikor gibi yeni teknikler gebelik süresince total T sayısı veya subpopulasyon yüzdelerindeki değişiklikleri saptamada yardımcıdır. Gebelik süresince T hücre fonksiyonlarına ait çelişkiler bulunmaktadır (19,37).

Birçok araştırmacının varsayımlarına göre maternal immüntenin depresyonu fetal yaşama izin vermektedir fakat bu yöndeki veriler kısıtlıdır (19).

Gebelik süresince NK hücre aktivitesi hakkında da çelişkili görüşler vardır. Fakat yaygın kanı sayıdaki azalmaya karşın aktivite düzeylerinde değişiklik olmadığıdır (19,36). Hill ve arkadaşları (28) ise NK ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitenin inhibisyonunun gebelikte implantasyon ve fetal yaşam için gerekli

olduğunu bildirmişler ve NK aktivitesinin gebelikte baskılandığını ancak preeklampitik gebeler ile normotansif gebeliklerde fark göstermediğini belirtmişlerdir (28,33).

Konak defansının antijen olan allograft, viral infekte hücreler veya herhangi bir yabancı HLA antijeni ile kaplı hücreler gibi yabancı antijenlere yanıtında ana hücrel komponent olan T lenfositlerinin sayı ve fonksiyonu gebelik süresince değişmektedir (19,36,64). Maksimal düşme gebeliğin 25-26. haftalarında olmaktadır.  $T_4$  hücreleri düşüp  $T_8$  hücreleri artar, böylece  $T_4/T_8$  oranı azalır (6,36,38,57). Ayrıca mitojen ve miks lenfosit reaksiyonu ile saptanan T hücre fonksiyonları gebelik boyunca proliferatif yanıtta azalma göstermiştir (36).

Gebelikte phytohaemagglutin (PHA), miks lenfosit kültür solubl antijenlere lenfosit yanıtında azalma, viral enfeksiyon insidansının ve ciddiyetinin arttığı gözlenmiştir (6,13,33,57). Gebelik süresince  $T_4$  hücrelerinde önemli ölçüde düşme gözlenmekte ve bu düşme ancak postpartum üçüncü-beşinci ayda düzelmektedir. Bu  $T_4$  düzeyindeki düşme ise gebelikteki immün yetmezlikten sorumlu tutulmaktadır.  $T_8$  hücrelerinde yüzde ve sayısal açıdan önemli bir fark saptanamamıştır. Değişimin en çok üçüncü trimesterde olduğu belirtilmektedir.  $T_3$  hücrelerinde ise gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde önemli oranda azalma gözlenirken  $T_4/T_8$  oranlarının gebeliğin ikinci trimesterinden postpartum ikinci aya kadar düştüğü belirtilmiştir (6,7,10,13,33,37,38,41,43,57,58). Bu bulgular gebelikte otoimmün hastalıklarda olan remisyonda açıklamaktadır. Otoimmün hastalıklarda  $T_4/T_8$  oranı artmakta gebelikte ise bu oran aksine düşme gösterdiği için hastalık remisyona girmekte, fakat doğumdan sonra  $T_4/T_8$  oranı hızla normale döndüğünden hastalık postpartum dönemde ataklar göstermektedir. Ayrıca sistemik lupus eritematosus'lu hastalar ve Graves hastalığındaki artmış abortus ve fetal kayıpta aynı mekanizmaya dayanmaktadır. Bu hastalardaki artmış  $T_4$  düzeyleri implantasyon ve fetal yaşama izin vermemektedir (6,7,10,13,33,37,38,41,43,57,58).

Fetusun immün tanınması ve maternal immun sistemin atak göstermesinden sakınma, maternal immün yanıtın azaltılması, fetal antijenik uyarının baskılanması ile olmaktadır (19,36).

Plasentanın hemokoryal yapısı maternal kandaki lenfositlerle koryonik villuslardaki sinsityotrofoblast tabakasının direkt karşılaşmasını önler (36). Anatomik olarak ekstravillöz sitotrofoblastlar maternal hücrelerle kontakt halinde olan primer fetal dokulardır. Son çalışmalarda bu hücrelerin klasik HLA antijeni içermedikleri buna karşın sınıf I antijenler olan HLA-A,B,C'yi içerdikleri saptanmıştır. Sınıf II antijenler ise HLA-D/DR'dir (19,36). Trofoblast membranındaki immünojenik proteinlerin dağılımı sınırlıdır. Bu da fetal dokuya immünolojik yanıtın sınırlı olmasına yol açar. Fetal antijenlerin maternal tanınması fetusa karşı çeşitli maternal antikörlerin oluşumuna yol açar. Bunlar lökositotoksik antikör, anti-FcR antikör, onkofetal ve trofoblast antijenlerine karşı oluşan antikördür. Bu antikörler özellikle IgG yapısındadırlar ve miktarları parite ile artar Bu antikörlerin çoğu HLA veya HLA benzeri antijenlere karşıdır. Eğer plasenta HLA yapısına yakın olsaydı oluşan antikörler yüzeyde tutulup fetal kompartmana geçemezdi. Öte yandan plasenta histokompatibilite antijenleri açısından yoksundur ve maternal antikörler plasentayı geçip fetal dolaşıma katılırlar. Böylece fetal lenfositlerdeki paternal HLA determinantlarına bağlanırlar. Bu antikörlerin maternal hücrelerin yanıtında fetusu koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (19,36).

Birçok immünoregülatör madde gebe kadınların serumlarında saptanmış, maternal immün fonksiyonun baskılanması ve fetal allograftın yaşamasından sorumlu tutulmuştur. Bu maddeler maternal, fetal veya plasental kaynaklı olabilirler. Bunlar beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$  HCG), alfa fetoprotein, alfa<sub>2</sub> globulin, beta<sub>1</sub> globulin, antitrofoblast antikör, plasental kortikosteroidler ve eykosanoidleri içerir (15,19,20,36,45,49).

Ayrıca endoksin veya endojen digoksin benzeri immünoreaktif maddelerin preeklampside yükselen düzeylerinden bahsedilmiştir. Bu maddelerin preeklampsinin erken tanısında yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Kardiyak glikozidlerin fizyolojik özelliklerini de gösteren endoksin üçüncü trimesterde anne serumunda, amniotik sıvıda, idrar, fetal ve neonatal kanda bulunmaktadır (44).

Bu yüzyılın başından beri birçok araştırmacı preeklampsinin fetoplasental

allograftın oluşturduğu değişikliklere anormal maternal yanıtın yol açtığını kanıtlamaya çalışmışlardır. Preeklampsi maternal blokan antikolar ile fetal antijenik yapı arasındaki dengesizlik olarak kabul edilebilir. Yani maternal blokan antikoların yokluğu veya kısıtlı olması yada aşırı fetal antijenik yapının varlığı preeklampsi gelişimine yol açabilir. Bu hastalıklar aşağıda belirtilmiştir.

- \* Çoğul gebelikler,
- \* Nonimmün hidrops,
- \* Molar gebelik,
- \* Fetus ve plasentanın hidropik dejenerasyonu,
- \* Fetal triploidi (54).

Birçok epidemiyolojik çalışma aynı paternal antijen ile daha önce karşılaşmanın tekrar preeklampsi gelişimini engelleyici rol oynadığını, yeni veya farklı paternal antijen ile karşılaşmanın ise insidansı arttırdığını göstermiştir (11). Yapılan bir çalışmada 2872 kadın peşpeşe iki gebelik boyunca izlenmiş ve ilk gebelikteki preeklampsi oranını %24 ,ikinci gebelikte ise %8 bulunmuştur. Ayrıca daha önce yapılan düşüklerin koruyucu rolüde belirtilmiştir ( düşük sonrası preeklampsi oranı % 17.8'dir) (11).

İlk gebeliği normotansif geçen kadınlarda ikinci gebelikte preeklampsi gelişimini engelleyici faydanın daha büyük olduğu, buna karşın ilk gebeliğinde proteinürik preeklampsi olanlarda preeklampsi gelişme oranının ikinci gebelikte %37.6'ya kadar yükseldiği belirtilmektedir (54). Sibai ve arkadaşları (54) normotansif gebelikten sonra ciddi preeklampsi gelişen 47 kadın ile normal 47 kadını paternal değişiklik insidansı açısından karşılaştırmış ve preeklampitik grubun 30 hastasında paternal değişiklik belirtilerinin kuvvetle gözlendiği, buna karşın kontrol grubundaki 3 hastada aynı bulguların saptandığını bildirmişlerdir. Preeklampsinin artifisyel donör inseminasyonu ve oosit veriminden sonra oluşan gebeliklerde artış gösterdiği de belirtilmektedir. Bu veriler paternal değişikliklerin preeklampsi insidansına olan etkilerini belirlemede kullanılmıştır. Prekonsepsiyonel seksüel alışkanlıklar ve oral kontraseptif kullanımının preeklampitik ve normotansif gebelerde karşılaştırıldığında normotansiflerin

preeklamp tiklere göre daha fazla sperme maruz kaldıkları saptanmıştır. Yapılan çalışmalar bariyer metodu kullananlarda bu metodu kullanmayanlara göre preeklamp si insidansının 2.37 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Bütün bu bulgular düzenli ve uzun süreli sperme maruz kalmanın preeklamp siye karşı koruyucu olduğunu desteklemektedir.

Sridam ve arkadaşları (58) 33 normal term kadın ve 32 preeklamp tik kadında T lenfosit subpopulasyonunu karşılaştırmışlar ve total T lenfosit yüzdesini preeklamp tik grupta oldukça düşük bulmuşlardır. Bu düşme  $T_4$  ve  $T_8$  hücrelerde oransal bir azalmaya neden olacağından  $T_4/T_8$  oranında herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Ayrıca preeklamp sinin ciddiyeti ve T hücre oranındaki düşme arasında ilişki bulamamışlardır.

Yapılan birçok çalışma preeklamp tik ve normotansif gebeliklerdeki serum Ig G,M,A ve D düzeyleri arasında fark olmadığını göstermiştir. Fakat preeklamp tiklerde glomerul, karaciğer, deri ve plasentada immün kompleks depolanması mevcuttur. Bu olay preeklamp tik kadınların serumunda sözü edilen maddelerde değişikliklere yol açarki bu da uteroplasental damarlardaki patolojik değişikliklere sekonderdir (19). İntrauterin gelişme geriliği ve/veya preeklamp si ile komplike gebeliklerde çeşitli otoantikörlerin yapımının değiştiği gözlenmiştir (54).

Preeklamp tik kadınların serumlarında saptanan antilaminin antikörlerin sinsityal hücreleri ve onlara destek olan alt membranın yapısını bozmak suretiyle preeklamp si patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (54).

Preeklamp si ve eklampside ailevi yatkınlık yıllardır kabul edilmekte ve eş değişiminin insidansı arttırdığı bildirilmektedir (40). Preeklamp tik kadınların 158'inin annesinin ve 160'ının kayınvalidesinin ilk gebeliğiyle 243 kontrol olgusu incelenmiş ve preeklamp tik kadınların annelerinde (%14) kayınvalidelerinden (%4) daha yüksek oranda preeklamp si saptanmıştır (5,61). Eklamp sili kadınların 147 kızkardeş, 248 kız, 74 kız torun ve 131 gelininde preklamp si ve eklamp si sıklığı incelenmiş; kızlarda ve kız torunlarda insidansın yüksek olduğu saptanmıştır. Bu veriler resesif geçişin



maternal genotipe baęlı olduęunu dűşündürür (35,45).

Preeklampsi gelişiminde HLA sisteminin çeşitli komponentlerinin rolü tam belirlenememiştir. Çalışmalar HLA-DR4 ve artmış preeklampsi sıklığının birlikteliğini göstermiştir. Ayrıca preeklampitik kadınların kız kardeşlerinde de HLA-DR4'ün artışı saptanmıştır (19,29,34,35). Yapılan diğer çalışmalarda preeklampitik kadınlarda ve bebeklerinde HLA-DR4'ün normotansiflere göre yüksek oranda saptanmış ve preeklampsinin ailevi dağılımının önemi belirtilmiştir (34,35). Buna karşılık Hoff ve arkadaşları (29) yaptıkları çalışmada HLA-DR'nin miktarındaki artmanın artmış preeklampsi insidansı ile olan birlikteliğine katılmamışlardır. 715 primigravid kadın üzerinde yaptıkları çalışmada HLA-DR4 antijenlerinin sıklığını preeklampitik ve normotansif kadınlarda farklı bulmamışlardır.

## **FİZYOPATOLOJİ**

Fizyopatolojide birçok faktörler ileri sürülmektedir.

**Vazospazm:** Preeklampsili kadınlarda her zaman uterus , böbrekler ve diğer organların perfüzyonu azalmıştır. Normal kardiyak verimi olan hipertansif hastalarda vazospazmdan başka organ perfüzyonunu tehlikeye sokacak bir mekanizma pek düşünülmez (52). Preeklampsili kadınlardaki en sık bahsedilen arterioler konstriksiyonun doğrudan kanıtı olan retinal vazospazm, preeklampsinin gelişimindeki ileri bir evredir. Genellikle kan basıncı 150/100 mmHg'yi aşmadıkça retinal değişimler belirgin değildir ve arterioler konstriksiyonun derecesi sendromun klinik ağırlığına bağlıdır (52).

**Uterus Ve Böbreklerde Kan Akımı Azalması:** Preeklampsili kadınlarda intervillöz perfüzyon azalmıştır ve bunun tek nedeni vazospazm değildir. Bu hastalarda vazospazm ve intimal ateros birleşimi intervillöz perfüzyonu normalin yaklaşık % 35-50'sine indirir. Bu fark preeklampsinin ağırlığından bağımsızdır ve bu vakaların tipik özelliğidir (39). Intervillöz perfüzyonu tayinde bir yöntem plasentada estradiol sentezi için dehidroepiandrosteron sülfattan (DHAS) aranan kan hacminin

ölçülmesidir. Bu yolla plasentanın DHAS klirensinin ölçülmesiyle preeklampsi gelişen kadınlarda gebeliğin ilk yarısı veya üçte ikisi boyunca intervillöz perfüzyonun normal hatta normalden fazla olduğu, fakat A-II'ye duyarlılığın giderek artmasıyla, intervillöz perfüzyonun normalin %35-50'sine indiği ve bu olayın hipertansiyonun fark edilmesinden 3-4 hafta önce gerçekleştiği belirtilmiştir (39,52). Buna karşılık yatak istirahati gibi önlemlerle sağlanan klinik düzelmeye DHAS klirensi ile saptanan intervillöz perfüzyonun normalleşmesi veya A-II'ye dirençliliğin artması eşlik etmektedir (39).

Preeklampsili kadınlarda endojen kreatinin klirensi bulgularına göre böbrek kan akımında sıklıkla azalır. Daha spesifik duyarlı ölçümlere göre renal plazma akımı tipik biçimde yaklaşık %20 azalır ve glomerul filtrasyonunda yaklaşık %30 düşer (39,52).

***Intravasküler Hacim Azalması:*** Preeklampsili kadınlarda özellikle hastalığın ileri devrelerinde kan hacminin azaldığı saptanmıştır. Bu gelişimin klinik ifadesi hemokonsantrasyondur ve yüksek hematokrit düzeyiyle saptanır. Şiddetli preeklampside kan hacminin gebelik dışı değerlerin %10-20 altına düşmesine oldukça sık rastlanır.

Preeklampsi vazokonstriktif maddelere karşı vasküler dirençliliğin bir sonucuysa, oluşan vazokonstriksiyonun ileri bir evresinde geçici de olsa kan basıncı kontrolünü koruyabilmek için intravasküler hacimin azalması akla yakın gelmektedir. Gerçekten preeklampsinin belirginleşmesinden önceki günlerde genellikle hematokrit yükselir ve kristaloidin intravasküler bölümden ekstravasküler bölüme geçişi belirir. Bunun sonucunda da preeklampsinin karakteristik ödemi çıkar (39,50,52).

## **PATOGENEZ**

Annede gebeliği süresince özellikle kardiyovasküler sistem olmak üzere yaygın fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bunlar fetal allograft ile maternal dokunun etkileşimi ile olur (68). İlk trimesterde karşılıklı immünolojik toleransın gelişmesi



sistemik ve uteroplasental maternal sirkülasyonda önemli morfolojik ve biyokimyasal değişimlere yol açar. Son yıllarda bu adaptasyonel değişimlerin bazıları anlaşılmıştır. Migratuar trofoblastların spiral arter duvarı içine invazyonu ile oluşan morfolojik değişiklikler uteroplasental arteriyel yatağı düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek akımlı sistem haline dönüştürür. Maternal vaskülaritedeki biyokimyasal adaptasyon prostaglandin sistemindeki değişiklikleri içerir. Dominant olarak vazodilatatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisi olan prostasiklin artar (27,68).

Diğer adaptasyonel değişimler renin-anjiyotensin, aldosteron ve kallikreinin sistemine aittir.

Vazodilatatör prostaglandinlerin üretiminin artışı ve bunun vazokonstriktör sistemdeki adaptasyonel değişimlerle arasındaki ilişki muhtemelen henüz bilinmeyen fetal-maternal immünolojik etkileşime bağlıdır (68).

Preeklampside spiral arterlerdeki fizyolojik değişiklikler bu arterlerin desidual bölümüne özgüdür. Miyometriyal segment anatomik olarak sağlamdır ve dilate olmaz. Ayrıca adrenerjik sinir yatağında sağlamdır. Bu gözlem uteroplasental arterlerin miyometriyal segmentine ikinci dalga endovasküler trofoblast migrasyonunun inhibisyonunu veya yetmezliğini düşündürür (68).

Preeklampsinin abdominal ve molar gebeliklerde de olması fetal ve uterin faktörlerin gerekmediğini gösterir. Anne ve fetus arasında direkt temasın olduğu iki bölge saptanmıştır. Desidua içindeki ekstravillöz sitotrofoblastlar ve maternal kan ile yıkanan sinsityotrofoblastlar. Trofoblastik hücreler heterojendir ve farklı fenotiptedirler. Gebeliğin 18'inci haftasına kadar erken dönemde maternal sirkülasyonda dolaşırlar. Trofoblast süpernatantı mononükleer hücre transformasyonunu baskılayabilir. Parakrin mekanizma ile maternal T hücre proliferasyonunun ilk trimesterde trofoblastlar tarafından inhibe edilmesi direkt olarak fetusun yaşamasına yardım edebilir (15,68).

Preeklampsi gelişiminde immünolojik faktörler önemli rol oynarlar. Preeklampsideki bu fenomenler şunları içerir: Antikor blokajının yokluğu, hücre

aracılı immün yanıtın azalması, nötrofillerin aktivasyonu ve sitokinlerin oluşumu. Genellikle ilk gebeliğin komplikasyonu olan preeklampsi etyolojisinde, uteroplasental yatakta fetal trofoblast ile maternal dokunun dengi dengine olmayan bir etkileşimi esas faktördür (54,68). Bu normal olmayan değişik immün reaksiyon yabancı paternal ve plasentanın fetal antijenlerinin ilk kez karşılaşması ile başlar. Preeklampsi insidansı partner değişikliği ile ve bir sonraki gebelikte bariyer metodlarının kullanımıyla artar (54,68).

Genetik predispozisyon asıl katkıda bulunucu faktördür. Normal plasentasyon için gerekli olan trofoblastik invazyon maternal immün yanıtlarla fetal genotip arasındaki ince denge ile düzenlenebilir. Bu dengede ya fetal yada maternal faktörlere bağlı karışıklık preeklampsiye yol açabilir (68). Bir kaç yıldır preeklampsi için ailevi predispozisyon olduğu saptanmıştır. Genetik analizlerde bu hastalığın resesif geçişi izlenmiştir (35,45). Bu konudaki diğer bir düşünce bir genetik defektin büyüyen uterus ile senkron olarak uterus arterlerinin normal hipertrofini engellediği yolundadır. Bu plasental hipoksi ve sonuçta preeklampsi ile sonuçlanır (68).

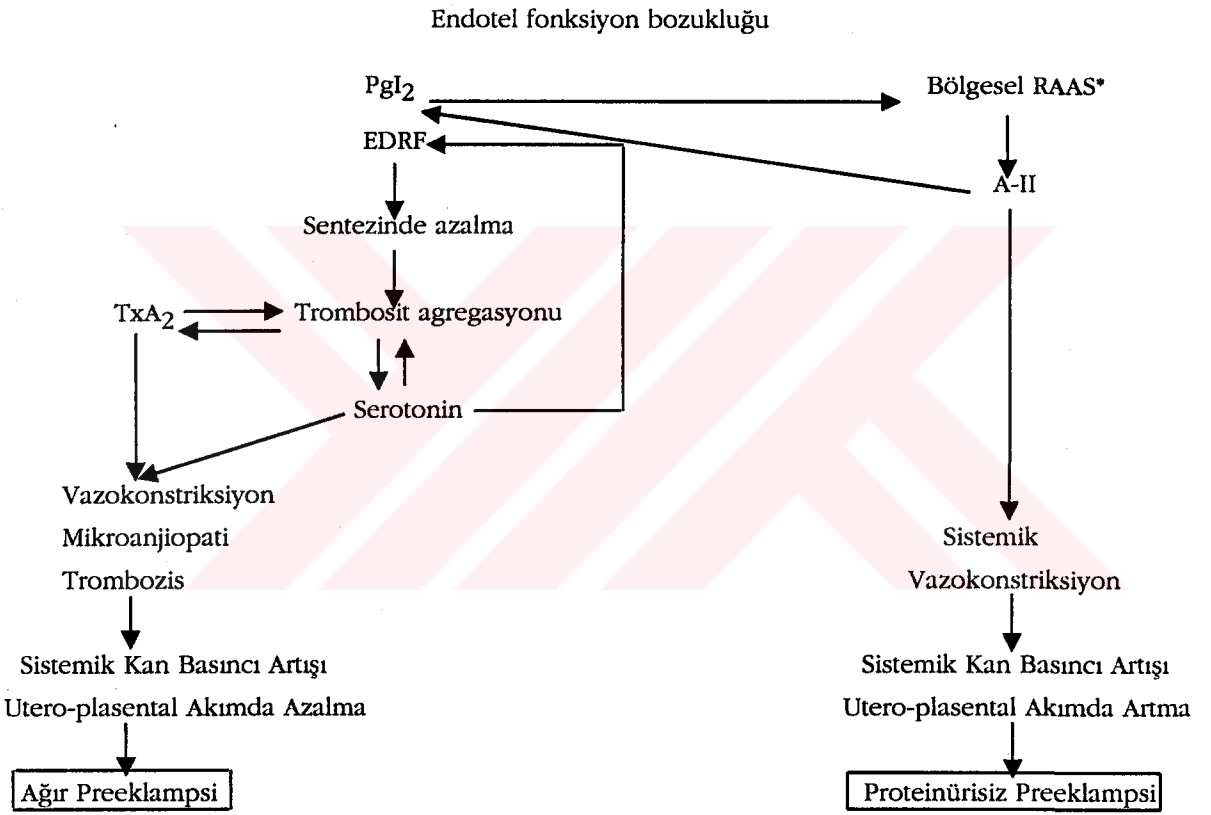
Fetusa karşı maternal immün yanıtı inhibe veya regüle eden bazı faktörler olabilir. Preeklampside maternal serumda dolaşan Ig G düzeyi düşer. Ayrıca C3 ve C4 komponentlerindeki düşüşte bu hastalığın akut fazında kompleman kullanımının arttığını düşündürmektedir (30,58). Gebelikte hormonlar ve diğer maddeler gibi nonspesifik inhibitörlerde desidual trofoblastlar ve diğer fetal hücreler tarafından lokal olarak üretilir. Spesifik immünoregülatör faktörler blokan antikolar olarak adlandırılır. Preeklampsi maternal blokan antikor oranı ile fetal antijenik yük arasındaki dengesizliğe bağlı bir durum olabilir. Blokan antikoların sınırlı üretimi veya yokluğu veya aşırı fetal antijenik yük preeklampsi gelişimine yol açar. Fetusa maternal immün yanıt anlamına gelen fetal allograft kavramı tehdit edici ve potansiyel olarak harab edicidir. Fetal antijenler immünojeniktir ve tipik bir hücre aracılı yanıtı açabilirler. Bir desidual hücresele immün yanıt aşırı invaziv trofoblastik yayılımı sınırlamak için gerekli bir komponenttir (68). Desidua trofoblastların immün tanısının yapıldığı bir dokudur. Son zamanlarda nonpolimorfik sınıf I histokompatibilite antijeni olan HLA-G

identifiye edilmiştir. Bu sitotrofoblastlar tarafından oluşan reaksiyondan plasentayı korur (68). Bu konuya uygun olarak ilk trimesterde desidua potansiyel immün fonksiyona sahip birçok hücre içermektedir. Bu hücreler makrofajlar, klasik T hücreleri ve alışılmamış lenfosit popülasyonlarıdır. Bu büyük granüler lenfositler T veya B hücreleri değildir. Fakat bunlar hem lenfosit hemde monositlerin özelliklerini taşırlar. İlk trimesterde NK hücreler ve preimmünizasyon olmaksızın hedeflerini atake eden büyük sitolitik, granüler lenfositler tüm stromal hücrelerin yaklaşık % 45'ini oluşturur. Bunun anlamı desiduanın önemli bir lenfoid organ gibi düşünüleceğidir (68). Büyük olasılıkla desiduanın henüz bilinmeyen bu immün fonksiyonu fetusun yaşamını sağlamak için önemlidir. Makrofajlar lenfosit proliferasyonunu, interlökin II'ye karşı reseptör oluşumunu ve bu sitokinin üretimini engelleyebilirler. İnterlökin II allograft reddinde esas rolü oynamaktadır . Gebelik süresince İnterlökin II düzeyinin arttığı bulunmuştur. Bu NK hücre aktivitesinin inhibisyonu ve antipaternal sitotoksosite yokluğu ile beraber olabilir (68).

Son zamanlarda preeklampside plasental yatağın lokalize bir bölümünde nötrofil aktivasyonunun olduğu bulunmuştur. Nötrofiller vasküler hasar patogenezinde rol alırlar. Çeşitli maddelerden aktif nötrofil serbestleşmesi vasküler hasara aracılık eder. Bunlar nötrofil granüllerin içeriklerinden olan elastaz ve diğer proteazlardır. Bu içerikler endotel hücreleri, vasküler bazal membran ve subendotelyal matriks bütünlüğünü harab edebilirler. Aynı zamanda toksik oksijen radikallerinin serbestleşmesi membran lipid peroksidasyonuna, endotelin bozulmasına, endotel hücrelerinin lizisine, artmış vasküler permeabiliteye ve reaktiviteye neden olabilir. Lökositlerdeki araşidonik asit metabolizmasının ürünleri olan lökotrienler hemen daima sentezlenirler ve vasküler permeabilite artışına, vazokonstriksiyona, ileride nötrofil aktivasyonuna ve aderansına yol açabilirler. Preeklampside nötrofillerden lökotrien B4 üretimi artmıştır. Dokuda lokal olarak lökotrien B4 düzeyinin artışı, bu hastalıktaki nekrotizan arteriopatiye katkıda bulunabilir. Böylece preeklampside aktif nötrofiller, makrofajlar ve belkide lenfositler direkt olarak vasküler hasara yol açabilirler. Nötrofil aktivasyonunun sekonder bir fenomen olduğu düşünülmektedir. Bu hastalığın etyolojisinde rol oynayan immünolojik mekanizmalar

ile tetik çekilmektedir (68).

Preeklampsinin patogeneğinde endotel hücre hasarı ve endotel hücre fonksiyonlarının değişiminin önemli rol oynadığının birçok kanıtı vardır(50,68) (Şekil III).



\*RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

Şekil 3. Hafif ve ağır preeklampside fizyopatolojik mekanizma(68).

Geçmişte vasküler endotel fizyolojist ve klinisyenler tarafından ihmal edilmiştir. Günümüzde ise bu dissemine organın sentetik aktivitesinin son derece önemli olduğu düşünülmektedir. Endotel hücreleri fibronektin içeren çeşitli glikozaminoglikanlar ve kollajen ile kan damarı duvarlarına bağlanmıştır. Tek sıralı

skuamoz epitel hücrelerinden oluşan endotel direkt kan ile temastadır ve hemostatik dengede önemli stratejik bir pozisyon sağlar. Çalışmalar preeklampsinin endotel hasarının yani artmış fibronektin düzeyinin mikro damarlarda trombosit tüketimi ile birlikte artmış trombosit aktivasyonu ve düşük antitrombin III düzeyleri ile birlikte olduğunu göstermiştir (1,50,56,68). Vasküler endotel hasarı azalmış prostasiklin üretimi, pıhtılaşma ve fibrinolizisin aktivasyonu, plasmin ve trombin tüketimi ile sonuçlanır. Trombin antitrombin III'ü tüketir. Trombosit aktivasyonu tromboksan  $A_2(TxA_2)$  ve serotonin salınımına yol açar. Bu da ilerde vazospazm, trombosit agregasyonu ve endotel harabiyetine neden olur (1,50,56,68).

Endotel vazoaktif uyarıya yanıtta vasküler düz kas reaktivitesini ayarlar. Hem  $PgI_2$  hemde endothelium derived-relaxing factor(EDRF) vazodilatasyonun çok önemli mediatörleri olarak düşünülmektedir. Bir eikosanoid olan  $PgI_2$  güçlü bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. EDRF'ün bulunuşundan sonra onun bir prekürsör gibi L-Argininden yapılmış nitrit oksit olduğu bulunmuştur. İnsanlarda ve hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörlerinin etkilerine zıt olarak N-monometil-L-Arginin'in yanlış prekürsörlenmesi hipertansiyona yol açar (53,68). Endotele bağlı kontraksiyon muhtemelen  $TxA_2$ ,  $PgH_2$  ve diğer iki eikosonoid tarafından oluşturulan araziidonik asit ile sağlanır. EDRF inaktivasyonunu hızlandıran endotelin ve süperoksit anyonların serbestleşmesi anoksiye, bu da kontraksiyona yol açar. Normal kan damarlarında endotelin intraluminal trombosit ürünlerine yanıt yeteneği ve alttaki düz kasın serbestleşmesi kan akımına obstrüksiyonu engeller (68).

Hasarlı vasküler endotel hücrelerinden yapılan antijenler önemli immünolojik hedeflerdir. Ciddi preeklampitik hastaların bir bölümünde insan vasküler endotel hücrelerine karşı antikolar mevcuttur. Bu bağlı antivasküler endotelial hücre antikolarının ve immün komplekslerin varlığı tek tabakalı endotel hücrelerinde  $PgI_2$  sekresyonunda değişime, trombosit aderansında artışa, kompleman şelalesinin aktivasyonuna ve bu tek tabakalı endotelin bozulmasına neden olur (17,68). Preeklampitik kadınlardan doğum öncesi alınan serumlarda invitro olarak endotel hücre hasarının olması dolaşan sitotoksik faktörleri düşündürmektedir (68).

Preeklampside  $PgI_2$  ve  $TxA_2$  en önemli eikozonoidlerdir. Her ikisinde trombositler ve damar duvarı arasındaki zıt regülasyon mekanizmasını temsil ederler (27,68). Trombositlerde başlıca araziidonik asitin siklooksijenaz ürünü  $TxA_2$ 'dir. Bu güçlü bir vazokonstriktör ve trombosit agregasyonu uyarıcısıdır (31,68). Vasküler endotelin başlıca siklooksijenaz ürünü olan  $PgI_2$  ise trombosit fonksiyonlarına ve vasküler tonusa zıt etki gösterir. Preeklampsinin relatif  $PgI_2$  eksikliği ve  $TxA_2$  baskınlığı durumu olduğuna inanılmaktadır (17,28,31,50,68).

## KOMPLİKASYONLAR

**Hipertansiyon:** Vazoaktif maddelere uzun süreli ve giderek fazlalaşmış duyarlılık artışına bağılı olarak yerleşen vazospazmın ve intravasküler hacim azalmasının ardından hipertansiyon belirir. Preeklampside intravasküler bölümde hacim genişletici tedavinin sürekli yararı olmamıştır. Bu girişimin akciğer ödemi riskini artıracığı belirtilmektedir (52). Ayrıca akut hipertansiyonun derecesi annenin sağlığını tehlikeye sokmadıkça kan basıncının farmakolojik yöntemlerle düşürülmesi de doğru değildir (50,52).

**Plasental Komplikasyonlar:** Preeklampside plasenta gerektiği gibi büyüyemez ve çok küçük kalabilir. Ayrıca azalmış kan akımı nedeniyle normal gelişmiş plasentanın fonksiyonu yetersizleşebilir. Hastalığın ağırlığına bağılı olarak vakaların %2-10'unda plasenta dekolmanı gelişebilir (4,14,39,50,52).

**Kardiyak ve Pulmoner Komplikasyonlar:** Preeklampsiye bağılı olarak en sık görülen maternal ölüm nedenlerinden biri olan kalp yetmezliği genç, diğerk bakımlardan sağlıklı kadınlarda preeklampsinin ağırlığına rağmen nadiren görülür.

Tekrarlayan hipertansif gebelikler geçirmiş olan yaşlı multiparlarda bazen dolaşım kollapsı adı verilen durum görülebilir. Burada sistolik kan basıncı aniden 70 mmHg veya üstünde bir fark göstererek düşer ve şokun klinik tablosu belirir. Dolaşım kollapsı doğum eyleminden önce veya eylem sırasında belirebilir Fakat en sık rastlandığı zaman doğumdan birkaç saat sonradır. Dolaşım kollapsının belirdiği



vakalarda %10 oranında ölüm görülmektedir (52). Ağır preeklampside diğer bir komplikasyon akciğer ödemidir. Oldukça seyrek görülür. Tedavi görmeyen vakalarda nedeni bilinmemektedir. Pulmoner ödem ağır preeklampsi tedavisinin sık rastlanılan bir komplikasyonudur (39,50,52,56).

**Serebral Etkiler:** Normal gebelikte vasküler direnç değişmez fakat preeklampsi olgularında bu direnç %50 artar. Şiddetli preeklampsili kadınlarda serebral ödem gelişebilir. Burada pulmoner ödem veya genel ödemle aynı mekanizmanın işlediği sanılmaktadır. Baş ağrısı, skotomlar, bilinç değişimleri, görme bulanıklığı serebral ödemin tipik belirtileridir. Ayrıca serebral hemorajide anne mortalitesini artıran bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır (4,14,39,50,52).

**Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu:** Preeklampsili kadınlarda karaciğer fonksiyon bozukluğu sanılandan daha siktir. Karaciğerin etkilenme derecesi hastalığın ağırlığıyla paraleldir. Fakat bu hastalarda atipik klinik tablo da oluşabilir. Şiddetli sarılık, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve kusma preeklampsinin işaret ve semptomlarını gizleyebilir (50,52).

**Koagülopati:** Preeklampsili kadınlarda DIC'in görülmesi çok nadirdir ve koagülopatinin de hipertansif sendroma neden olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bulgulara göre preeklampside DIC yerine mikroanjiopati söz konusu olmaktadır. Mikroanjiopatik trombositopeni trombositlerle vasküler endotelin anormal etkileşiminden oluşur ve bu etkileşme PGI<sub>2</sub> yapımındaki bozukluktan kaynaklanabilir.

Trombositopeni saptandığında hipertansiyonun derecesine bakılmaksızın ağır preeklampsinin bir belirtisi kabul edilmeli ve ona göre tedavi edilmelidir. Preeklampsi kadınlarda trombositopeni sıklıkla hemoliz ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla beraber görülür. Mikroanjiopatinin eritrositler üzerindeki travmatik etkisini ve yetersiz perfüzyonun organ fonksiyonlarına tehlikesini yansıtır (47,52).

Hemoliz(H),karaciğer enzimlerinin yükselmesi(Elevated liver enzymes=EL), ve düşük trombosit sayısı(Low platelet count=LP) bir arada HELLP sendromunu oluşturur (15,39,50,52,56,63).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1992 ve Nisan 1993 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya ağır ve hafif preeklampsi tanısı almış olgular ve kontrol olarak 20 hafta üzeri normotansif, sağlıklı gebeler ile 20-35 yaş arası sağlıklı kadınlar alındı.

Ağır ve hafif preeklampsi tanısı için şu kriterler kullanıldı: Önceden normotansif olan kadında gebeliğin ikinci yarısında kan basıncının en az altı saat aralıkla yapılan iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzerinde olması veya bazal değerlere göre sistolik kan basıncındaki 30 mmHg, diastolik kan basıncında ise 15 mmHg yükselmenin olması esas alındı. Bunun yanı sıra tüm gruplarda ortalama arter basıncı bulundu.

$$OAB = \frac{\text{Sistolik Basınc} + \text{Diastolik Basınc} \times 2}{3}$$

3

formülü ile hesaplandı.

Aşağıdaki semptom ve bulguların bir veya birkaçının olduğu durumlar ağır preeklampsi, tersi durum ise hafif preeklampsi olarak değerlendirildi:



1. Enaz altı saat aralıklarla iki kere yatar durumdaki hastanın sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg ve üzeri saptanması,
2. 24 saatlik idrarda enaz 5 gr proteinüri düzeyi( veya yarı kantitatif testte 3+,4+),
3. Oligüri (24 saatte 400 ml'den az idrar),
4. Bilinç bozukluğu, baş ağrısı, skotomlar, bulanık görme gibi serebral veya görsel bozukluklar,
5. Pulmoner ödem veya siyanoz,
6. Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı
7. Etyolojisi belirsiz karaciğer fonksiyon bozuklukları,
8. Trombositopeni olması

Yukarıda sayılan ağır preeklampsi kriterleri dışında hafif preeklampside proteinüri kriteri olarak 24 saatlik idrarda 300 mg protein saptanması (veya yarı kantitatif testte 2+) kabul edildi.

Çalışmaya 20-35 yaş arası 39 gebe olmayan sağlıklı kadın, preeklamptik 41 gebe kadın (21'i hafif, 20'si ağır preeklampsi) ve 20-40 haftalar arası 35 normotansif sağlıklı gebe kadın alındı. Kontrol grubu 18-37 yaşlar arası tek fetuslu gebeler arasından seçildi. Çalışmaya alınan 41 preeklamptik gebenin üçünde ve 35 normotansif sağlıklı gebenin üçünde T hücre yetersizliği nedeniyle T lenfosit subpopulasyonu çalışılmadı ve olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan ve kontrol gruplarından saat 08<sup>00</sup>\_09<sup>00</sup>'da alınan venöz kan örneklerinde T<sub>helper</sub> (T<sub>4</sub>), T<sub>supresör</sub> (T<sub>8</sub>), panT, Naturel Killer (NK), HLA-DR, IgG, IgM, IgA, C3, karaciğer enzimleri ve trombosit sayısı çalışıldı.

İmmünoglobulinler ve C3 için 3 cc venöz kan alınarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvar'ına gönderildi. Burada oda ısısında 30 dakika bekletilip 2000-3000 devir/dakika'da 5'-10' santrifüj edildi. Serumlar ayrılarak C3 ölçümleri için -65°C'de derin dondurucuda, Ig ölçümleri için ise 2<sup>0</sup>-4<sup>0</sup>C'de buzdolabında saklandı. Hem C3 hemde Ig düzeyleri radial immünodifüzyon yöntemiyle "The Binding Site" firmasının plakları kullanılarak semikantitatif olarak saptandı ( EkII ).

T lenfosit subpopulasyonu için 5 cc heparinize venöz kan (4.5 cc venöz kan+0.5 cc heparin) alındı. Aynı gün Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji

laboratuvarında monoklonal antikor tekniğiyle immünofloresan mikroskopta değerlendirildi (Eki ). T<sub>3</sub> (BMA 030 panT lymphocytes. BEHRİNG), T<sub>4</sub> (BMA 040 HelperT lymphocytes BEHRİNG), T<sub>8</sub>(BMA 081 supresör/citotoxic T lymphocytes. BEHRİNG) ölçümleri yüzde olarak saptandı. NK(BMO 070 Naturel killer cell. BEHRİNG) ve HLA-DR(BMA 020 B lymphocytes. BEHRİNG) aynı yöntemle çalışılıp sonuçlar yüzde olarak belirtildi.

İdrar örneklerinde proteinüri "Esbach" yöntemi ve yarı kantitatif metotla (Medi-Test Combi-9 MACHAREY- NAGEL stikleriyle) saptandı.

Karaciğer enzimleri Encore marka otoanalizör ile çalışıldı.

Trombositler ise periferik yayma ile değerlendirildi. Periferik yaymada trombositlerin yeterli kümeli olması esas alındı.

### ***İstatistiksel Değerlendirme***

Ağır preeklampsi, hafif preeklampsi, normotansif sağlıklı gebe ve normal sağlıklı kadın grupları arasında T<sub>4</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>3</sub>, NK, HLA-DR, C3, IgG, IgM, IgA düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesinde student t testi kullanıldı (62).

## BULGULAR

Çalışmaya 115 olgu alındı. Bu olguların 20'si ağır, 21'i hafif olmak üzere 41'ini 20-40 haftalar arası preeklampitik gebeler, 35'ini normotansif, sağlıklı 20-40 haftalar arası gebeler ve 39'unuda gebe olmayan sağlıklı kadınlar oluşturuyordu. Çalışmaya alınan 21 hafif preeklampitik gebenin üçünde ve kontrol gruplarından birini oluşturan 35 normotansif, sağlıklı gebenin üçünde T lenfosit yetersizliği nedeniyle T lenfosit subpopulasyonu çalışılmadı, bu olgular çalışmadan çıkarıldı.

Ağır preeklampsi grubunda yaş ortalaması  $25.0 \pm 4.7$  (18-37), hafif preeklampsi grubunda  $25.0 \pm 4.5$  (18-37), normotansif sağlıklı gebeler grubunda  $25.4 \pm 6.0$  (18-37) ve sağlıklı gebe olmayan grupta ise  $26.4 \pm 4.1$  (20-35) olarak bulundu. Bu grupların OAB'ları ise ağır preeklampitik gebelerde  $133.6 \pm 7.8$  mmHg, hafif preeklampitik gebelerde  $113.2 \pm 7.0$  mmHg, normotansif sağlıklı gebelerde  $76.9 \pm 5.9$  mmHg ve sağlıklı gebe olmayan kadınlarda  $78.4 \pm 5.9$  mmHg olarak saptandı (Tablo I ).

Tablo I. Çalışmaya Alınan Grupların Sayı, Ortalama Yaş,Ortalama Arter Basınçları ve Ortalama Gebelik Haftaları.

Gruplar	Sayı	Yaş ortalaması*	OAB*	Ortalama Gebelik Hf*
Ağır Preeklampsi	20	25.0±4.7(18-37)	133.6±7.8	28.3±7.1
Hafif Preeklampsi	18	25.0±4.5(18-37)	113.2±7.0	32.1±6.8
Normotansif Sağlıklı Gebe	32	25.4±6.0(18-37)	76.9±5.9	32.5±8.5
Sağlıklı Gebe Olmayan Kadın	39	26.4±4.1(20-35)	78.4±5.9	

\*  $\bar{X}$ ±SD:Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

T<sub>4</sub> lenfosit yüzdesi ağır preeklampitik hastalarda 34.7±4.9, hafif preeklampitik hastalarda 35.5±3.9, normotansif sağlıklı gebe grubunda 41.0±6.7, gebe olmayan, sağlıklı kadınlarda ise 44.2±6.2 olarak bulundu. Bu değerler incelendiğinde, ağır ve hafif preeklampitik gebelerde, normotansif sağlıklı gebelerde ortalama T<sub>4</sub> değeri sağlıklı kadınlara göre düşük bulundu.Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca preeklampitik gebe grupları ve normotansif sağlıklı gebeler arasında da fark izlenmekteydi ve preeklampitik gruplardaki bu düşme istatistiksel olarak anlamlıydı. Ağır ve hafif preeklampitik gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo II).

Tablo II. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda T<sub>4</sub> Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	T <sub>4</sub> (%)*		t	P
	$\bar{X}$ ±SD	$\bar{X}$ ±SD		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	34.7±4.9	41.0±6.7	3.9	<0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	34.7±4.9	44.2±6.2	6.5	<0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	35.5±3.9	41.0±6.7	3.6	<0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	35.5±3.9	44.2±6.2	6.4	<0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	34.7±4.9	35.5±3.9	0.5	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	41.0±6.7	44.2±6.2	2.1	<0.05

\* $\bar{X}$ ±SD: Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

T<sub>8</sub> Lenfosit yüzdeleri ağır preeklampitik gebelerde 27.8±4.6, hafif preeklampitik gebelerde 29.3±4.5, normotansif sağlıklı gebelerde 30.3±6.9, gebe olmayan kadınlarda ise 31.1±2.8 olarak saptandı. Gebe olmayan kadınlara göre ağır ve hafif preeklampitik gebelerle normotansif gebelerde T<sub>8</sub> yüzdesi düşüktü. Fakat sadece ağır preeklampitik gruptaki düşme istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer gruplardaki düşme ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca ağır preeklampitik grup ve diğer gebe grupları arasındaki fark ta anlamlı değildi (Tablo III).

Tablo III. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan, Kadınlarda T<sub>8</sub> Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	T <sub>8</sub> (%)*		t	P
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	27.8±4.6	30.3±6.9	1.5	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	27.8±4.6	31.1±2.8	3.0	<0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	29.3±4.5	30.3±6.9	0.6	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	29.3±4.5	31.1±2.8	1.6	>0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	27.8±4.6	29.3±4.5	1.0	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	30.3±6.9	31.1±2.8	0.5	>0.05

\* $\bar{X}\pm SD$ : Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

T<sub>3</sub> lenfosit yüzdeleri ağır preeklampitik gebelerde 59.3±8.9, hafif preeklampitik gebelerde 57.9±11.8, normotansif gebelerde 59.9±12.2, sağlıklı kadınlarda ise 62.6±7.5 olarak saptandı. Gebe olmayan kadınlara göre diğer üç grupta T<sub>3</sub> lenfosit yüzdelerinde bir düşme izlenmiştir. Fakat bu fark istatistiksel olarak önemsizdir. Ayrıca normotansif gebeler ve preeklampitik gebe grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo IV).

Tablo IV. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda T<sub>3</sub> Lenfosit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	T <sub>3</sub> (%)*		t	P
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	59.3±8.9	59.9±12.2	0.2	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	59.3±8.9	62.6±7.5	1.4	>0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	57.9±11.8	59.9±12.2	0.6	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	57.9±11.8	62.6±7.5	1.5	>0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	59.3±8.9	57.9±11.8	0.4	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	59.9±12.2	62.6±7.5	1.1	>0.05

\* $\bar{X}\pm SD$ : Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

NK hücre yüzdeleri ağır preeklampitik gebelerde 13.6±11.9, hafif preeklampitik gebelerde 18.3±11.3, normotansif gebelerde 18.9±10.5, sağlıklı kadınlarda ise 15.8±3.7 olarak bulundu. Gruplar arasında NK hücre yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo V).

Tablo V. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda Naturel Killer Hücre Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	NK(%)*		t	P
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	13.6±11.9	18.9±10.5	1.6	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	13.6±11.9	15.8±3.7	0.8	>0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	18.3±11.3	18.9±10.5	0.2	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	18.3±11.3	15.8±3.7	0.9	>0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	13.6±11.9	18.3±11.3	1.2	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	18.9±10.5	15.8±3.7	1.6	>0.05

\* $\bar{X}\pm SD$ : Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

HLA-DR antijen yüzdeleri ağır preeklampitik 20 gebede 28.1±4.9, hafif preeklampitik 16 gebede 27.7±3.6, 30 normotansif gebede 28.8±5.8, sağlıklı kadınlarda 29.6±5.5 olarak saptandı. Gruplar arasında HLA-DR antijen yüzdeleri açısından istatistiksel fark bulunamadı (Tablo VI).

Tablo VI. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda HLA-DR Antijen Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	HLA-DR (%)*		t	P
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	28.1±4.9	28.8±5.8	0.4	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	28.1±4.9	29.6±5.5	1.0	>0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	27.7±3.6	28.8±5.8	0.7	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	27.7±3.6	29.6±5.5	1.5	>0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	28.1±4.9	27.7±3.6	0.3	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	28.8±5.8	29.6±5.5	0.6	>0.05

\* $\bar{X}\pm SD$ : Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

C3, IgG, IgM, IgA düzeyleri radial immünodifüzyon yöntemiyle mg/dl olarak saptandı.

C3 düzeyleri ağır preeklamptik gebelerde 112.6±16.7 mg/dl, hafif preeklamptik gebelerde 113.0±20.6 mg/dl, normotansif gebelerde 112.1±15.1 mg/dl, gebe olmayan kadınlarda ise 110.5±8.4 mg/dl olarak bulundu. Gruplar arası kompleman 3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo VII).

Tablo VII. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda Kompleman 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	C3 (%)*		t	P
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	112.6±16.7	112.1±15.1	0.1	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	112.6±16.7	110.5±8.4	0.5	>0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	113.0±20.6	112.1±15.1	0.2	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	113.0±20.6	110.5±8.4	0.5	>0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	112.6±16.7	113.0±20.6	0.05	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	112.1±15.1	110.5±8.4	0.5	>0.05

\* $\bar{X}\pm SD$ : Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

IgG düzeyleri ağır preeklamptik gebelerde 995.2±227.6 mg/dl, hafif preeklamptik gebelerde 988.5±113.6 mg/dl, normotansif gebelerde 991.1±189.0mg/dl,

gebe olmayan grupta ise  $1331.5 \pm 211.9$  mg/dl olarak saptandı. Gebe olmayan kadınlardaki IgG düzeyi ile normotansif ve preeklampitik gebelerdeki IgG düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ağır ve hafif preeklampitik gebeler arasında veya normotansif gebelerle preeklampitik gebe grupları arasında IgG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo VIII).

Tablo VIII. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda İmmüoglobulin G Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	IgG (%)*		t	P
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	$995.2 \pm 227.6$	$991.1 \pm 189.0$	0.1	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	$995.2 \pm 227.6$	$1331.5 \pm 211.9$	5.5	<0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	$988.5 \pm 113.6$	$991.1 \pm 189.0$	0.1	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	$988.5 \pm 113.6$	$1331.5 \pm 211.9$	7.9	<0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	$995.2 \pm 227.6$	$988.5 \pm 113.6$	0.1	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	$991.1 \pm 189.0$	$1331.5 \pm 211.9$	7.1	<0.05

\* $\bar{X} \pm SD$ : Aritmetik ortalama  $\pm$  Standart deviasyon

IgM düzeyleri ağır preeklampitik gebelerde  $203.5 \pm 58.2$  mg/dl, hafif preeklampitik gebelerde  $211.4 \pm 104.4$  mg/dl, normotansif gebelerde  $175.2 \pm 77.2$  mg/dl, sağlıklı kadınlarda ise  $193.1 \pm 53.6$  mg/dl olarak saptandı. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı (Tablo IX).

Tablo IX. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda İmmüoglobulin M Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	IgM (%)*		t	P
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	$203.5 \pm 58.2$	$175.2 \pm 77.2$	1.5	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	$203.5 \pm 58.2$	$193.1 \pm 53.6$	0.7	>0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	$211.4 \pm 104.4$	$175.2 \pm 77.2$	1.3	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	$211.4 \pm 104.4$	$193.1 \pm 53.6$	0.7	>0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	$203.5 \pm 58.2$	$211.4 \pm 104.4$	0.3	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	$175.2 \pm 77.2$	$193.1 \pm 53.6$	1.1	>0.05

\* $\bar{X} \pm SD$ : Aritmetik ortalama  $\pm$  Standart deviasyon



IgA düzeyleri ağır preeklampitik gebelerde 211.7±56.9 mg/dl, hafif preeklampitik gebelerde 242.3±115.9 mg/dl, normotansif gebelerde 192.5±75.5 mg/dl, gebe olmayan kadınlarda ise 228.1±85.8 mg/dl olarak bulundu. Bu sonuçlarla gruplar arası IgA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo X).

Tablo X. Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, Normotansif Sağlıklı Gebe ve Sağlıklı Gebe Olmayan Kadınlarda İmmüoglobulin A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplar	IgA (%)*		t	P
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$		
Ağır Preeklampsi-Normotansif Gebe	211.7±56.9	192.5±75.5	1.0	>0.05
Ağır Preeklampsi-Gebe Olmayan	211.7±56.9	228.1±85.8	0.9	>0.05
Hafif Preeklampsi-Normotansif Gebe	242.3±115.9	192.5±75.5	1.6	>0.05
Hafif Preeklampsi-Gebe Olmayan	242.3±115.9	228.1±85.8	0.5	>0.05
Ağır Preeklampsi-Hafif Preeklampsi	211.7±56.9	242.3±115.9	1.0	>0.05
Normotansif Gebe-Gebe Olmayan	192.5±75.5	228.1±85.8	1.8	>0.05

\* $\bar{X}\pm SD$ : Aritmetik ortalama±Standart deviasyon

Hastalarda proteinüri 24 saatlik idrarda Esbach yöntemiyle gram olarak ve/veya yarı kantitatif olarak çalışıldı. Yirmidört saatte 5 gr (veya 3+,4+) ve üzeri proteinürili hastalar ağır preeklampsi grubuna alınırken, 24 saatte 300 mg (veya 2+) proteinürisi olanlar hafif preeklampsi grubuna alındı. Arada değerleri olan hastaların diğer bulgularına göre sınıflama yapıldı.

Karaciğer enzimleri ağır preeklampitik gruptaki hastaların tümünde normal olarak belirtilen sınırların üzerinde saptanırken, hafif preeklampitik gebelerde, normotansif gebelerde ve gebe olmayanlarda normal sınırlarda bulundu.

Trombositler periferik yayma ile değerlendirildi. Periferik yaymada trombositlerin yeterli kümeli olması esas alındı. Tüm olgularda periferik yaymada trombositler yeterli kümeliydi.

## TARTIŞMA

Gebelikte hücresele immünite baskılanır. Ancak bunun kesin nedeni bilinmemektedir (21,36). Konağın savunmasında T lenfositleri antijen olan allograft, viral enfekte hücreler veya herhangi bir yabancı HLA antijeni ile kaplı hücrelere karşı yanıtta asıl hücresele elemanlardır. T lenfositlerinin sayı ve fonksiyonu gebelik süresince değişmektedir (36). Bu konuda birbirleriyle çelişkili bilgiler bulunmaktaysa da gebelik süresince azalmış maternal immün yanıtın allograft olan fetusun yaşamını etkilediği kesin olarak kabul edilen bir görüştür (57).

Gebeliğin en önemli komplikasyonlarından biri olan preeklampsinin etyopatogenezi hakkında birçok görüş ileri sürülmektedir. Son zamanlarda en çok desteklenen hipotezlerden biri etyolojide immün düzensizliklerin rol oynadığıdır (54).

Preeklampsi maternal blokan antikorlar ile fetal antijenik yapı arasındaki dengesizlik olarak kabul edilir . Yani maternal blokan antikorların yokluğu veya kısıtlı olması yada aşırı fetal antijenik yapı preeklampsi gelişimine yol açar (54). Normal gebelik ve preeklampside lenfosit sayısı, subpopulasyonu, fonksiyonel aktiviteleri ve humoral immünite üzerinde bir çok çalışma yapılmıştır. Sonuçlar ise birbirini tutmayan çelişkili verileri içermektedir.

Bu çalışmada üzerinde son zamanlarda çok durulan ama kesin bir veri elde edilemeyen bir konu olan preeklampside hücrel ve humoral immünite komponentlerini araştırdık.

Çeşitli araştırmacılar  $T_4$  lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmalar sonunda çok farklı yorumlar getirmişlerdir. Moore ve arkadaşları (42)  $T_4$  hücreleri yüzdeleri preeklampitik gebelerde, normotansif gebelerde ve sağlıklı kadınlarda çalışmışlar ve preeklampitik gebelerdeki  $T_4$  lenfosit oranındaki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bu genel kaniya uymayan bir saptama olmasına rağmen Lelle ve arkadaşları (37)  $T_4$  oranında belirgin artış saptamışlar ve bunun  $T_8$  oranındaki düşmeyle birlikte olduğunu,  $T_4/T_8$  oranının preeklampitiklerde iki kat arttığını ileri sürmüşlerdir. Diğer  $T_4$  oranını düşük bulan araştırmacıların kan alımında dikkatli davranmadığını, T lenfosit subpopulasyonunun yaş, parite, sigara içimi, fiziksel ve psişik stresten etkilenebileceğini bu yüzden sonuçlar arasında fark olabileceğini belirtmişlerdir (37). Diğer bir çalışmada  $T_4$  oranının gebelik boyunca azalmakta olduğu ve bunun allograft olan fetusun yaşamına izin verdiği ileri sürülmüştür (57).

Bailey ve arkadaşları (6) preeklampitik gebeler, normotansif gebeler ve sağlıklı gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada preeklampitik ve normotansif gebelerde  $T_4$  oranında azalma saptamışlardır. Bu azalma preeklampitik gebelerde daha belirgin bulunmuştur. Preeklampsinin şiddeti ile  $T_4$  oranındaki düşme arasında korelasyon kuramamışlardır.

Bir diğer çalışmada ise normotansif gebeler ve preeklampitik gebeler arasında T lenfosit subpopulasyonu açısından fark olmadığı bildirilmiştir (22).

Bizim çalışmamızda  $T_4$  lenfosit oranı hem preeklampitik gebelerde hem de normotansif gebelerde sağlıklı gebe olmayan kadınların değerlerinden düşük bulundu. Ağır preeklampitik grupta  $34.7 \pm 4.9$ , hafif preeklampitik grupta  $35.5 \pm 3.9$ , normotansif gebelerde  $41.0 \pm 6.7$  ve gebe olmayan sağlıklı kadınlarda ise  $44.2 \pm 6.2$  olarak saptanan oranlar preeklampitik gebe ve normotansif sağlıklı gebelerdeki düşüşün gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Preeklampitik gruplar ve normotansif gebeler arasında da bir fark göze çarpmakta ve preeklampitik gruptaki düşme istatistiksel olarak anlam

ifade etmektedir. Ağır preeklampitik grup ve hafif preeklampitik grup arasındaki farkın ise istatistiksel anlamı yoktur. Bu değerler  $T_4$  oranının preeklampitiklerde normotansif gebelere oranla daha fazla düşme gösterdiğini ama preeklampsinin şiddetiyle  $T_4$  oranındaki düşme arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir ki bu da Sridama ve arkadaşlarının (58) yaptığı bir başka çalışmada bulduğu sonuç olan "preeklampside  $T_4$  oranında düşme vardır fakat bu oran hastalığın şiddetinden etkilenmez" görüşü ile benzerlik göstermektedir.

Biz çalışmamızda 20-40 haftalar arası gebeleri olgularımız arasına aldık. Bardeguet ve arkadaşları (7) ise preeklampitik ve normotansif gebeleri 16-20, 28-32, 36-40 haftalar arası olarak sınıflamış ve preeklampitik gebelerde  $T_4$  lenfosit oranındaki düşmenin hastalığın klinik belirtileri çıkmadan 4 hafta önce yani 16'ncı hafta civarında ortaya çıktığını ifade ederek preeklampsinin erken tanısında kullanılabilecek bir yöntem olarak belirtmişlerdir.

$T_8$  lenfosit oranları üzerinde de bir çok çalışma yapılmış ve çok çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Sridama ve arkadaşları (57,58) yaptıkları iki farklı çalışmada  $T_8$  oranının komplike olmayan gebeliklerde değişmediğini buna karşın preeklampitik gebeliklerde düştüğünü saptamışlardır. Fakat bu düşmenin  $T_4$ 'teki düşme ile birlikte olduğunu, bu yüzdende preeklampitiklerde görülen  $T_4/T_8$  oranındaki azalmanın etkilenmediğini belirtmişlerdir. Buna karşın Bailey ve arkadaşları (6) ile Bardeguet ve arkadaşları (7) preeklampitik gebeler ve normotansif gebelerde yaptıkları çalışmalarda  $T_8$  oranında değişiklik saptamamışlardır. Ayrıca Iwatani ve arkadaşları (33) III. trimesterde  $T_8$  oranının değişmediğini ama II. trimesterde azaldığını belirtmişlerdir.

Biz  $T_8$  lenfosit oranını ağır preeklampitik gebelerde  $27.8 \pm 4.6$ , hafif preeklampitik gebelerde  $29.3 \pm 4.5$ , normotansif gebelerde  $30.3 \pm 6.9$  ve gebe olmayan sağlıklı kadınlarda  $31.1 \pm 2.8$  olarak saptadık. Elde edilen değerler incelendiğinde sadece ağır preeklampsisi grubuyla gebe olmayan sağlıklı kadın grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, diğer gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulundu.

Çinde 20 normotansif gebe, 36 preeklampitik gebe ve 20 gebe olmayan kadın üzerinde yapılan bir çalışmada normotansif gebelerde  $T_8$  oranının erken gebelik dö-

neminde arttığını, geç gebelik döneminde ve preeklampitik gebeliklerde ise düştüğü bildirilmiştir (38).

T lenfosit subpopulasyonu içinde en çok çalışılanlardan biri  $T_3$  lenfositleridir. İngilterede 10 preeklampitik ve 10 normotansif gebe üzerinde yapılan çalışmada preeklampitik grupta diğer gruba oranla hafif bir artış saptanmış ama bu artışın istatistiksel olarak önemi olmadığı belirtilmiştir (42). Buna karşın Danimarka ve Amerika'dan bildirilen 3 farklı çalışmada  $T_3$  lenfosit oranları preeklampitik gebelerde ve normotansif gebelerde sağlıklı gebe olmayanlara oranla düşük bulunmuş, bu düşmenin preeklampitik gebelerde daha belirgin olduğu belirtilip  $T_3$  lenfosit oranlarındaki düşmenin preeklampsi şiddetinden bağımsız olduğu ifade edilmiştir (6,9,58). Iwatani ve arkadaşları (33) ise  $T_3$  lenfosit oranlarının gebelik ve puerperium süresince dalgalanmalar gösterip, III. trimesterden itibaren düşme gösterdiğini ve postpartum dördüncü ayda ise geçici bir yükselme saptadıklarını belirtmişlerdir.

Bizim değerlerimiz ise ağır preeklampitiklerde  $59.3 \pm 8.9$ , hafif preeklampitiklerde  $57.9 \pm 11.8$ , normotansif gebelerde  $59.9 \pm 12.2$ , gebe olmayan sağlıklı kadınlarda ise  $62.6 \pm 7.5$  di. Gruplar arasında istatistiksel önemli fark bulunamadı. Bu haliyle sonuçların yukarıda çeşitli merkezlerden bildirilenlerle farklı olmadığı göze çarpmaktadır. Fakat 11 preeklampitik, 10 normotansif gebe üzerinde yapılan bir çalışmada  $T_3$  lenfosit oranlarının gruplar arası fark göstermediği de bulunmuştur (37). Çalışmamız incelendiğinde preeklampitik grupların  $T_3$  lenfosit oranları özellikle gebe olmayan gruba göre belirgin olarak düşüktür. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için göz önüne alınmamıştır.

Organizmada bulunan neoplazik hücreleri yok ederek organizmayı neoplazik invazyonlara karşı koruyan NK hücrelerin gebelikteki aktivitesi hakkında çok değişik görüşler bildirilmekteyse de genel kanı NK hücrelerinin oranlarında değişme olmadığı ama sitotoksik aktivitelerinin azaldığı yönündedir (19). 94 sağlıklı normotansif gebe üzerinde yapılan bir çalışmada NK hücre oranının I. trimesterde artarken daha sonra tüm gebelik boyunca azaldığı bildirilmiştir (33). Öte yandan yapılan bir diğer çalışmada preeklampitik gebelerde NK aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (13).

Hill ve arkadaşları (28) 19 gebe olmayan kadın, 19 normotansif gebe ve 19 preeklampitik gebe üzerinde yaptıkları çalışmada preeklampitik ve normotansif

gebelerde gebe olmayan kadınlara oranla NK litik aktivitesinin düşük olduğunu, preeklampitik grup ve normotansif grup arasında fark olmadığını saptamışlardır.

Bizim verilerimiz ağır preeklampitik gebelerde  $13.6 \pm 11.9$ , hafif preeklampitik gebelerde  $18.3 \pm 11.3$ , normotansif gebelerde  $18.9 \pm 10.5$ , gebe olmayan kadınlarda  $15.8 \pm 3.7$  seklindeydi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu. Bu sonuçlar bildirilen diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (19).

Preeklampsi gelişiminde HLA sisteminin çeşitli komponentlerinin rolü tam olarak açıklanamamıştır (54). Kilpatrick ve arkadaşları (34, 35) HLA-DR düzeyinin preeklampsi ile ilişkisinin bulunduğunu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtip, asıl HLA-DR4 düzeyinin preeklampsi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Preeklampitik olanlarda ve onların kız kardeşlerinde HLA-DR4 oranının normotansif gebelere ve onların kız kardeşlerine göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Amerika'da 715 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise HLA-DR4 antijenlerinin yüzdesinin normotansif gebelerde preeklampitik gebelere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonucun Kilpatrick ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmayla farklı olduğu belirtilmiş aradaki farkın hasta popülasyonu arasındaki farka bağlı olabileceği ifade edilmiştir (29).

Çalışmamızda HLA-DR antijen yüzdeleri ağır preeklampitik grupta  $28.1 \pm 4.9$ , hafif preeklampitik grupta  $27.7 \pm 3.6$ , normotansif gebelerde  $28.8 \pm 5.8$ , gebe olmayan kadınlarda  $29.6 \pm 5.5$  olarak bulundu, gruplar arası istatistiksel önemi olan fark bulunamadı. Bu ise teknik nedenlerden dolayı HLA-DR4'ün değil, HLA-DR antijeninin çalışılmasına bağlı olabilir.

C3 düzeyi için preeklampitik gebeler ve normotansif gebeler arasında yapılan çalışmalarda fark bulunamamıştır (5,54). Ayrıca normotansif gebeliklerde de C3 düzeyinin değişmediği veya çok az arttığı belirtilmektedir (19). Preeklampsi veya HELLP sendromunda kompleman aktivasyonunun olduğunu, C3 ve C5a gibi anaflatoksinler aracılığıyla C5b-9 kompleman kompleksinin serbestleştiği bildirilmiştir. Bununda preeklampitik gebelerin serumunda C3 düzeyinde artışa yol açtığı ifade edilmiştir (24,40,44,46). Öte yandan yapılan bir çalışmada preeklampitik gebelerde C3 düzeyinin normotansif gebelere göre düşük olduğu bildirilmiştir (30).

Bizim değerlerimiz ağır preeklampitik gebelerde  $112.6 \pm 16.7$  mg/dl, hafif preeklampitik gebelerde  $113.0 \pm 20.6$  mg/dl, normotansif gebelerde  $112.1 \pm 15.1$  mg/dl, sağlıklı gebe olmayan kadınlarda  $110.5 \pm 8.4$  mg/dl şeklindedir. Gruplar arasında C3 düzeyi açısından istatistiksel fark bulunamamıştır.



B lenfosit fonksiyonlarının göstergelerinden biri de Ig düzeyleridir. B lenfosit sayısının gebelikte düştüğünü bildiren çalışmalar olduğu gibi sayısında değişiklik saptamayan çalışmalarda vardır (9,33,37). Ig düzeyleri komplike olmayan gebeliklerde normal sınırlardadır (19,54). Preeklampside ise birbiri ile benzerlik göstermeyen çalışmalar bulunmaktadır (54,60).

Bailey ve arkadaşları (6) gebelerde IgM üretiminin azaldığını, IgG düzeyinin ise değişmediğini bildirmiş ve Ig üretiminin gestasyonel yaş, parite, preeklampsi bulunup bulunmamasından etkilenmediğini ilave etmişlerdir. Preeklampsideki kısıtlanmış immünolojik reaktivitenin IgG ve IgM üretimini de azalttığı ileri sürülmektedir (58). Yeni Zellanda da yapılan bir çalışmada gebelikte IgG düzeylerinde düşme saptanırken IgM düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir (10). Ayrıca Moore ve arkadaşları (42) IgG düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise preeklampside IgG'nin düştüğü, IgM ve IgA'nın yükseldiği bildirilmiştir (66).

Biz IgG düzeylerini ağır preeklampside 995.2±227.6 mg/dl, hafif preeklampside 988.5±113.6 mg/dl, normotansif gebelerde 991.1±189.0 mg/dl, gebe olmayanlarda ise 1331.5±211.9 mg/dl olarak bulduk. Preeklampsideki gebeler ve normotansif gebelerdeki IgG düzeyi düşüklüğü gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Preeklampsideki gebeleri kendi aralarında ve normotansif gebe grubuyla karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

IgM değerlerimiz ağır preeklampside 203.5±58.2 mg/dl, hafif preeklampside 211.4±104.4 mg/dl, normotansif gebelerde 175.2±77.2 mg/dl, gebe olmayan kadınlarda 193.1±53.6 mg/dl olarak saptandı. Bu veriler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel önemi olan fark bulunamadı.

IgA sonuçları ağır preeklampside 211.7±56.9 mg/dl, hafif preeklampside 242.3±115.9 mg/dl normotansif gebelerde 192.5±75.5 mg/dl, gebe olmayan kadınlarda ise 228.1±85.8 mg/dl saptandı. Bu değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu.

Bu çalışma sonunda T<sub>4</sub> oranlarının preeklampsideki gebelerde ve normotansif gebelerde düştüğünü, ancak bu düşmenin preeklampsideki gebelerde çok daha belirgin olduğunu saptadık. Preeklampsiye erken tanı koymanın önemi herkesce kabul edilmektedir. Ne yazık ki bu konuda yeterli metod yoktur. T<sub>4</sub> düzeylerinin saptanması

ise bu konuya biraz olsun açıklık getirebilir. Bu yüzden bu çalışmanın daha geniş bir hasta grubu veya preeklampsi riski taşıyanlarda 14-16. haftadan itibaren yapılmasının daha yararlı olabileceği kanısına vardık.





## SONUÇLAR

\*  $T_4$  lenfosit oranları ağır preeklampitik gebeler, hafif preeklampitik gebeler, normotansif sağlıklı gebelerde, gebe olmayan sağlıklı kadınların  $T_4$  oranlarına göre düşük bulundu. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlıydı. Preeklampitik grupların  $T_4$  oranları ile normotansif gebelerin  $T_4$  oranları karşılaştırıldığında preeklampitik grupta istatistiksel olarak anlamlı olan düşme görüldü. Preeklampitik gruplar arasında ise istatistiksel açıdan fark yoktu.

\*  $T_8$  oranlarında ağır preeklampitik gebelerde görülen düşme gebe olmayan kadınlardaki  $T_8$  oranlarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

\*  $T_3$  hücre oranları arasında ağır preeklampitik grup, hafif preeklampitik grup, normotansif gebe grubu ve sağlıklı gebe olmayan kadınlar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli değildi.

\* NK hücre oranları gruplar arasında istatistiksel açıdan fark göstermedi.

\* HLA-DR antjeni oranları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli fark yoktu.

\* C3 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan fark göstermedi.

\* IgG düzeyleri ağır preeklampitik gebeler, hafif preeklampitik gebeler ve normotansif gebelerde gebe olmayan sağlıklı kadınlara oranla düşüktü. Bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlıydı. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel açıdan fark yoktu

\* IgM düzeyleri istatistiksel açıdan gruplar arasında fark göstermedi.

\* IgA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel önemi olan fark yoktu.



## ÖZET

Çalışmaya 20'si ağır preeklampitik, 18'i hafif preeklampitik, 32'si normotansif sağlıklı gebe, 39'u gebe olmayan sağlıklı kadın olmak üzere toplam 109 olgu alındı. Olgularda monoklonal antikor tekniğiyle immünofloresan mikroskopta T<sub>4</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>3</sub>, NK, HLA-DR oranlarıyla, immünodifüzyon yöntemiyle C3, IgG, IgM, IgA oranları çalışıldı.

T<sub>4</sub> oranları ağır preeklampitik grupta (34.7±4.9), hafif preeklampitik grupta (35.5±3.9), normotansif gebe grubunda (41.0±6.7) sağlıklı gebe olmayan kadın grubuna (44.2±6.2) oranla düşük bulundu. Bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlıydı. Düşme preeklampitik grupta daha belirgindi ve normotansif gebe grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Preeklampitik gruplar arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

T<sub>8</sub> oranlarındaki düşme sadece ağır preeklampitik grup ve gebe olmayan sağlıklı kadın grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

IgG düzeyleri ağır preeklampitik, hafif preeklampitik ve normotansif gebe gruplarının gebe olmayan sağlıklı kadın grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel

olarak anlamlı derecede düşük bulunurken diğler gruplar arasında fark yoktu.

NK, HLA-DR, C3 IgM, IgA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.



## **SUMMARY**

### **(Immunologic Alterations in Preeclampsia)**

A total of 109 women were examined in this study. Of these women 20 were severe preeclamptic, 18 were mild preeclamptic, 32 were normotensive women and 39 were healthy non-pregnant controls. The percentage of  $T_4$ ,  $T_8$ ,  $T_3$ , NK, HLA-DR positive cells in all subjects were tested by immunofluorescent microscopic technique using appropriate monoclonal antibodies and C3, IgG, IgM, IgA levels were examined by immunodiffusion method.

$T_4$  positive cells were found to be significantly decreased in severe preeclamptic ( $34.7 \pm 4.9$ ), in mild preeclamptic ( $35.5 \pm 3.9$ ), and in normotensive pregnant women ( $41.0 \pm 6.7$ ), compared to healthy non-pregnant subjects ( $44.2 \pm 6.2$ ). The decrease in preeclamptic subjects was more prominent and significantly lower when compared to normotensive pregnant women. There was no significant difference between the preeclamptic groups.

$T_8$  positive cells were found to be significant by lower only when severe preeclamptic group was compared to the healthy non-pregnant subjects. No significant difference was present among the other groups.

IgG levels were significantly lower in severe preeclamptic, mild preeclamptic

and normotensive pregnant women than the levels in healthy non-pregnants. A significant difference was not present between the other groups.

NK, HLA-DR, C3, IgM, IgA levels were not significantly different between the groups.



## KAYNAKLAR


1. Akgül C, Salmanyenli N, İbrahimoglu L, ve ark: The value of Determinating Plasma Fibronectin Concentration in the Early Diagnosis of Pre-eclampsia. **Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetri** 3: 10-12, 1993.
2. Ales KL: Predicting Preeclampsia. **Obstet Gynecol** 76: 731-732, 1990
3. Ales KL, Norton ME, Druzin ML: Early prediction of Antepartum Hypertension. **Obstet Gynecol** 73: 928-933, 1989
4. Arisan K: **Doğum Bilgisi** volum 2 Çeltüt Yayınevi İstanbul 1989, ss 970-1010
5. Armstrong NPI, Teisner B, Redman CWG, et al: Complement activation, circulating protease inhibitors and pregnancy associated proteins in severe pre-eclampsia. **Br J Obstet Gynaecol** 93: 811-814, 1986.
6. Bailey K, Herrod HG, Younger R, Shaver D: Functional aspect of T- lymphocyte subsets in pregnancy. **Obstet Gynecol** 66: 211-215, 1985
7. Bardeguet AD, McNeerney R, Frieri M: Cellular Immunity in preeclampsia: Alterations in T- Lymphocyte Subpopulations During Early Pregnancy. **Obstet Gynecol** 77: 859-862, 1991
8. Bilgehan H: **Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi**. Doğruluk Matbaası, İzmir 1987, ss 301-313.

9. Birkeland SA, Kristofferson K: Pre-eclampsia-A state of Mother-Fetus Immune Imbalance. *Lancet* 2: 720-723, 1979.
10. Bisset LR, Fiddes TM, Gillett WR, et al: Altered Humoral Immunoregulation During Human Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 23: 4-9, 1990
11. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R: Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 92: 131-140, 1985.
12. Chesley LC, Sibai BM: Blood pressure in the mid trimester and future eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 157: 1258-1261, 1987.
13. Cignetti M, Garzetti GG, Marchegiani F, et al: Naturel killer cells and Tac antigen in the hypertension of pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 17: 13-15, 1990.
14. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF: *Williams Obstetrics*. Appleton and Lange, Connecticut 1989, pp 653-694.
15. Degenne D, Canepa S, Lecomte C, et al: Serial study of T-Lymphocyte Subsets in Women during Very Early Pregnancy. *Clin Immunol Immuno* 48: 187-191, 1988.
16. Dekker GA, Sibai BM: Early Detection of Pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 165:160-172, 1991.
17. Dekker GA, Sibai BM: Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: Rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 168: 214-227, 1993.
18. Dudley DJ, Weidmeier S: The Ontogeny of the Immun Responce: Perinatal Perspectives. *Semin Perinatol* 15: 184-185, 1991.
19. Feinberg BB, Gonik B: General Precepts of the Immunology of Pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 34: 3-16, 1991.
20. Gehrz RC, Christianson WR, Linner KM, et al: A longitudinal analysis of lymphocyte proliferative responses to mitogens and antigens during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 140: 665-670, 1981.
21. Guo F, Qian SZ: Preliminary study on the immune function of red cells in patiens with pregnancy-induced hypertension. *Cbung Hua Fu Cban Ko Tsa Cbib* 24: 215-216, 1989.
22. Gusdon JP Jr, Heise ER, Quinn KJ, Matthews LC: Lymphocyte subpopulation in normal and preeclampsia pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 5: 28-31, 1984.
23. Haeger M, Bengtson A, Karlsson K, Heideman M: Complement Activation and Anaphylatoxin (C3a and C5a) Formation in preeclampsia and by amniotic Fluid. *Obstet Gynecol* 73: 551-556, 1989.
24. Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, et al: Complement, Neutrophil, and Macrophage Activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet count. *Obstet Gynecol* 79: 19-26, 1992.
25. Haynes BF, Faucci AS: The Immun System. In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine* Vol 1 McGraw-Hill, New York 1991 pp 76-86.



26. Heinzl FP, Root RK: Antibodies. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): **Principles of Infectious Diseases**, Vol 1. John Wiley and Sons, New York 1990, pp 41-61.
27. Herrera JA: Nutritional factors and rest reduce pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in positive roll-over test primigravidas. **Int J Gynecol Obstet** 41: 31-35, 1993
28. Hill JA, Hsia S, Doran DM, Bryans CI: Naturel killer cell activity and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in preeclampsia. **J Reprod Immunol** 9: 205-212, 1986.
29. Hoff C, Mendenhall H, Peterson RDA, Spinnato JA: Association between risk for preeclampsia and HLA-DR4. **Lancet** 1: 660-661, 1990.
30. Houwert-de Jong MH, Claas FHJ, Meyling-Gmelig FHJ, et al: Humoral immunity in normal and complicated pregnancy. **Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol** 19: 205-214, 1985.
31. Imperiale TF, Petrusis AS: A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. **JAMA** 226: 260-264, 1991
32. Ismail AAA, Medhat I, Tawfic TAS, Kholeif A: Evaluation of calcium-antagonist(Nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. **Int J Gynecol Obstet** 40: 39-43, 1993
33. Iwatani Y, Amino N, Tachi J, et al: Changes of lymphocete Subsets in Normal and Postpartum Women: Postpartum Increase of NK/K(Leu7)Cells. **Am J Reprod Immunol Microbiol** 18: 52-55, 1988.
34. Kilpatrick DC, Gibson F, Livingston J, Liston WA: Pre-eclampsia is associated with HLA-DR4 sharing between mother and fetus. **Tissue Antigens** 35: 178-181, 1990.
35. Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingston J: Association Between Susceptibility to Pre-eclampsia With in Families and HLA-DR4. **Lancet** 4: 1063-1065, 1989.
36. Landers DV, Bronson RA, Pavia CS, Stites DP: Reproductive Immunology. In Stiles DP, Terr AI(eds): **Basic and Clinical Immunology**, Librairie du Liban, Lebanon, 1991 pp 200-215.
37. Lelle VRJ, Toball G, Kaulhausen H, Heidenreich W: Lymphozyten subpopulationen bei gestose. **Zent. bl. Gynakol** 108: 919-924, 1986.
38. Lin QD: The subpopulations of T lymphocyte and the function of suppressor T cell in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. **Chung Hua Fu Chan Ko Tsu Chib** 25: 275-277, 1990.
39. Mabie WC, Sibai BM: Hypertensive States of Pregnancy. In Pernoll ML(ed): **Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment**, Librairie du Liban, Lebanon 1991, pp 373-387.
40. Massabrio M, Benedetto C, Bertini E, et al: Immune complexes in preeclampsia and normal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 152: 578-583, 1985.
41. Moncharmont P, Bonnard M, Bernaud J, et al: Study of the immune profile of pregnant women. **J Gynecol Obstet Biol Reprod** 21: 214-218, 1992.
42. Moore MP, Carter NP, Redman CWG: Lymphocyte subsets in normal and pre-eclamptic pregnancies. **Br J Obstet Gynaecol** 90: 326-331, 1983.
43. Naithani J, Shukla HS, Mukherjee K, et al: Cell mediated immune response in spontaneous abortion and toxemia of pregnancy. **Indian J Med Res** 81: 149-156, 1985.
44. O'Brien WF: Predicting Preeclampsia. **Obstet Gynecol** 75: 445-452, 1990.

45. O'Brien WF: The Prediction of Preeclampsia. *Clin Obstet Gynaecol* 35: 351-364, 1990.
46. Okerengwo AA, Williams AIO, Ibeziako PA: Immunological studies on pre-eclampsia in Nigerian women. *Int Gynecol Obstet* 33: 121-125, 1990.
47. Özgür K, Üner M, Trak B: Hellp Syndrome. *Türkiye Klinikleri Jinokoloji Obstetri* 2: 85-88, 1992.
48. Paul WE: The Immune System: Introduction. In Wyngaarden JB, Smith LH(Eds): *Cecil Textbook of Medicine*, Vol 1. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1988, pp 332-337.
49. Petrucco OM, Seamark RF, Holmes K, et al: Changes in Lymphocyte Function During Pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 83: 245-250, 1976.
50. Robert JM: Pregnancy-Related Hypertension. In Creasy RK, Resnik R(eds): *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practise*, W.B.Saunders Company, Philadelphia 1989, pp 777-823.
51. Scott JR: Immunologic Disorders in Pregnancy. IN Scott JR, DiSala PJ, Hamman CB, Spellacy WN (eds): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1990, pp 461-493.
52. Scott JR, Worley RJ: Hypertensive Disorders in Pregnancy. In Scott JR, DiSaia PJ, Hamman CB, Spellacy WN (eds): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, J.B.Lippincott Company, 1990, pp 411-431
53. Sibai BM: Hypertension in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 35: 315, 1992.
54. Sibai BM: Immunologic Aspects of Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35: 27-34, 1992.
55. Sibai BM: Pitfalls in diagnosis and manegement of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159: 1-5, 1988.
56. Sibai BM: Preeclampsia-Eclampsia. In Sciarra JJ, Dilts PV (eds): *Gynecology and Obstetrics*, Vol 2 Harper and Row, Philadelphia 1987, pp 1-12.
57. Sridama V, Pacini F, Yang SL, et al: Decreased levels of Helper T Cells. *N Engl J Med* 307: 352-356, 1982.
58. Sridama V, Yang SL, Moawad A, DeGroot LJ: T-Cells Subsets in Patiens With Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 147: 566-569, 1983.
59. Stark J.M.: Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 105-109, 1993.
60. Starostina TA, Belokrinitskii DV, Kudriashova NM, et al: Circulating immune complexes and immunoglobulins A,M and G in the mother-fetus system in normal pregnancy and gestosis. *Akush Ginekol* 1:19-22, 1992.
61. Sutherland A, Cooper DW, Howie P.W, et al: The Incidence of Severe Pre-eclampsia Amongst Mothers and Mothers-in-law of Pre-eclamptics and Controls. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 785-791, 1981.
62. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik*. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1989, ss 58-67.
63. Taner CE, Erden AC, Kocabaylı C: Hellp Syndrome, 12 Cases and Manegement. *T Klin Jinekoloj Obstet* 3: 129-133, 1993.

64. Taufield PA, Suthanthiran M, Ales K, et al: Maternal-Fetal Immunity:presence of specific cellular hyporesponsiveness and humoral supressor activity in normal pregnancy and their absence in preeclampsia. *Clin Exp Hypertens* 2: 123-131, 1983.
  65. Villar MA, Sibai BM: Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 160: 419-423, 1989.
  66. Voronin KB, Kriachkova NV, Iakovleva NI, Kul'berg AI: Immunity indices in the diagnosis of pretoxicosis in women with an increased risk for the development of late toxicosis. *Akush Ginekol* 2: 26-28, 1991.
  67. Wilson CB: The cellular immune system and its role in host defense. In Mandell GL, Douglas RG, Benett JE(eds): *Principles of Infectious Diseases*, Vol 1. John Wiley and Sons, New York 1990, pp 101-138.
  68. Zeeman GG, Dekker AG: Pathogenesis of Preeclampsia:A Hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 35: 317-337, 1992.
- 

## EK-I

MONOKLONAL ANTİKOR TEKNİĞİYLE T<sub>4</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>3</sub>, NK, HLA-DR ORANLARININ  
SAPTANMASI

1. Beş cc heparinize venöz kan (4.5 cc venöz kan+0.5 cc heparin) alınır. Eşit oranda kullanılan kitin "Phosphate Buffered Saline" solusyonu ile dilüe edilir.
2. Bu karışımdan üç cc ficoll hypaque üzerine yayılır.
3. 1650 devir/dakika'da 30' santrifüj edildikten sonra lenfosit halkası Pasteur pipeti ile dereceli konik tabanlı tüpe konur.
4. Yıkama solusyonu ile üç defa yıkama yapılır(1650 devir/dakika'da). Daha sonra hücre süspansiyonu 1 ml'ye tamamlanır, 5x10<sup>6</sup>/ ml olacak şekilde ayarlanır.
5. Hücre süspansiyonu ayrı tüplere 1x10<sup>6</sup>/ml olacak şekilde dağıtılır.1600 devir/dakika'da 10' santrifüj edilir, süpernatant aspire edilir. 100µl antikor (T<sub>4</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>3</sub>, NK, HLA-DR )eklenip vortekslenir.
6. Karışım 45' buz banyosunda bekletildikten sonra beş cc yıkama solusyonu ile karıştırılır. +4<sup>0</sup>c'de soğutmalı santrifüjle üç defa yıkanır (1650 devir/dakika'da 10'). 100µl fluorescein isotyosyanate ile işaretli antikor eklenir. 45' buz banyosunda inkube edildikten sonra aynı şekilde üç yıkama daha uygulanır.
7. Hazırlanan hücreler tamponlu formol solusyonu ile fikse edilerek preparatlar hazırlanır. İmmünofloresan mikroskopta(450-490 nm blueviole ) değerlendirilerek yüzde olarak sonuçlar elde edilir.

## EK-II

**RADIAL İMMÜNODİFÜZYON YÖNTEMİ İLE IgG, IgM, IgA ve C3 DÜZEYLERİNİN  
SAPTANMASI**

1. 3cc venöz kan alınarak 30' oda ısısında bekletilir.
2. 2000-3000 devir/dakika'da 5'-10' santrifüj edilerek serum ayrılır (Serum C3 için -65<sup>0</sup>C'de, Ig'ler için 2<sup>o</sup>-4<sup>o</sup>C'de saklanır).
3. 15 µl serum radial immünodifüzyon plaklarına applike edilir. IgG ve IgA için 48 saat IgM ve C3 için 72 saat oda ısısında inkube edilir.
4. Oluşan presipitasyon çapları mm olarak saptanıp kalibrasyon eğrileri çıkarılır.

EK: B2

Jüri Başkanı

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Prof.Dr.Yücel ARITAŞ

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Prof Dr.Neşide ÇETİN

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.Süheyl ÖKTEN

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.Erdal KAYA

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.Yılmaz ŞAHİN