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

PREEKLAMPSİDE MATERNAL SERUM BAĞLAYAN LEKTİN DÜZEYİ

Dr. Nurhan ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2007

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

PREEKLAMPSİDE MATERNAL SERUM BAĞLAYAN LEKTİN DÜZEYİ

Dr. Nurhan ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2007

ÖZET

Preeklampsi gebeliğin ikinci yarısında görülen anne ve fetusun hayatını tehdit eden bir durumdur. Preeklampsi etyolojisinde damar endotel hasarı ve vazospazmın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampside görülen endotelyal disfonksiyonu, gebeliğe karşı abartılı maternal sistemik inflamasyon ve defektif plasentasyona bağlı olabilir. Mannoz bağlayan lektin doğal immun sistemin bir parçasıdır. MBL ile aktive olan compleman sisteminin defektif trofoblast invazyonunda önemli rolü olduğu düşünülmüştür. Gebelik komplikasyonları ile bağlantısı gösterilmiş olan maternal serum MBL düzeyinin, ağır preeklampsideki düzeyini araştırmak amacıyla Mart 2007 - Ağustos 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ve polikliniğine başvuran 27 ağır preeklamptik gebe, 27 preeklamptik olmayan sağlıklı gebe ve 25 reprodüktif çağda kadın olmak üzere toplam 79 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan serum MBL düzeyi ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Ortalama serum MBL düzeyleri ağır preeklampsi grubunda 3112 ± 128.36 ng/ml , sağlıklı gebe grubunda 2457 ± 221.72 ng/ml ve reprodüktif çağda gebe olmayan grupta 2052 ± 248.92 ng/ml olarak tespit edildi. Serum MBL düzeyi ağır preeklampsi grubunda, anlamlı olarak diğer gruplardan yüksekti($p \leq 0.05$).

Çalışmamızda maternal serum MBL düzeyi, gebelikten bağımsız olarak ağır preeklampside artan bir parametre olarak gözlendi.

SUMMARY

MATERNAL SERUM MANNOSE BİNDİNG LECTİN LEVEL İN PREECLAMPSİA

Preeclampsia is a hipertensive disorder which occurs in the second half of the gestation and threaters both the fetus and mother's life. The endothelial disfunction assosiated with preeclampsia may be a maternal inflamatory response to pregnancy and is thought to be associated with defective placentation. Mannose-binding lectin (MBL) is a component of the innate immune system. MBL-mediated activation of the complement cascade is an important event in the destruction of invading trophoblasts. 79 patient were enrolled in this study between March and August 2007 at the department of Obstetrics and Gynecology in Uludag Universty to investigate the level of MBL in severe preeclampsia. The patient population was composed of 27 severe preeclamptic pregnant, 27 non-preeclamptic healty pregnant and 25 non-pregnant women. MBL levels were measured by enzyme- linked immuno sorbent assay (ELİSA).Mean serum MBL levels were measured as 3112+128.36 ng/ml in the group of sever preeclamptic pregnants, 2457+ 221,72 ng/ml the group of healty pregnants , 2052$\pm$248.92 ng/ml in the group of non- pregnant women. MBL levels in the severe preeclampsia group were significantly increased compared with the other groups ($p \leq 0.05$).In our study , maternal serup MBL levels were determined as aninceasing parameter in sever preeclampsia. But this increase was not associated with pregnancy.

GİRİŞ

Gebeliğe bağlı hipertansiyon sadece insanlara özgü bir bozukluktur. Hem anneyi hem de fetusu olumsuz yönde etkiler. Tüm gebeliklerin % 7-10'u hipertansiyon ile komplike olur.

Preeklampsi, gebelikte hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesi ile karakterize, maternal morbidite ve mortaliteyi artıran, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış önemli bir problemdir. Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampside görülen endotelyal disfonksiyonun nedeni bilinmemekle birlikte, gebeliğe karşı abartılı maternal sistemik inflamasyonun bir parçası olduğu düşünülmüştür(1). Preeklampside proinflamatuar sitokinlerin ve CRP düzeylerinin yüksek tespit edilmesi, bu düşünceyi desteklemektedir(2). Yapılan çalışmalarda inflamatuar cevabın sadece preeklampside değil, daha düşük yoğunlukta da olsa normal gebeliklerde de geliştiği anlaşılmıştır. Ancak bu cevap orta düzeydedir ve gebeliğe zarar vermek yerine tam tersine, faydalı olabileceği öne sürülmektedir(1).

Gebelikte semiallojenik fetus uterusa implante olur ve fetoplasental yapının oluşması ile proinflamatuar uyarı başlar. Erken gebelikte oluşan lokal inflamatuar yanıt, normal plasentasyon için önemlidir. Plasentasyon esnasında salınan sitokinler, spiral arterlerin trofoblast invazyonunu kolaylaştırır. Abartılı maternal sistemik inflamasyon ise trofoblast invazyonunun yetersiz olmasına neden olur, plasental kan akımını bozar, plasental oksidatif stresi artırır(3).

Koryon villusların oluşumunda sinsisyotrofoblastların apoptozisle kontrollü parçalanması gerekir. Apoptozis inflamatuar cevabın bir parçası olabileceği gibi, apoptotik debrisler de maternal inflamatuar cevabı tetikliyor

olabilirler (4).

Apoptotik hücrelere bağlanarak fagositozu stimule eden Mannoz bağlayan lektin (MBL), spiral arterlerin endotelinde depositler halinde gösterilmiştir(5). MBL, karaciğerde sentezlenen 96 kilodaltonluk (kDA) bir akut faz proteinidir. MBL, pek çok şekere etkin bir şekilde bağlanabilen ve oldukça iyi korunmuş bir antikor ve opsonin olarak görev yapar. MBL, aynı zamanda lektin yolu üzerinden kompleman aktivasyonuna neden olur.

MBL'nin gebelikteki rolü ile ilgili çalışmalar , MBL düzeyi veya MBL genotiplerinin gebelik sonuçlarına etkisi üzerine olmuştur. Maternal serum MBL düzeyinin düşüklüğü, tekrarlayan gebelik kayıpları, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile bağlantılı bulunmuştur(6,7). Başka bir çalışmada ise düşük MBL serum konsantrasyonuna neden olan MBL gen polimorfizminin, koryoamnionit ve buna bağlı erken doğumlar ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (8).

Bu çalışmada,ağır preeklampside maternal MBL düzeyini araştırmak için, ağır preeklampsi tanısı alan gebelerde , sağlıklı gebelerde ve reprodüktif yaştaki gebe olmayan kadınlarda serum MBL düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

GEBELİK ve HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, erişkin bireylerin % 20 – 30'unu etkileyen genel bir sağlık problemidir. Hipertansiyonun şiddetine bağlı olarak myokardial iskemi, kalp yetmezliği, renal hasar, hipertansif ensefalopati ve hemoraji görülebilir. Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde, uteroplasental yetmezlik ve buna bağlı intrauterin gelişme geriliği (İUGG) , plasenta dekolmanı gibi fetusu da riske sokan komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hipertansiyon gebeliklerin %7 – 10'unu etkiler.

Terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National Institutes of Health (NIH) hipertansiyon çalışma grubu tarafından gebelikte hipertansiyon 4 grupta tanımlanmıştır. (9)

1. Preeklampsi - Eklampsi
2. Gestasyonel hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon
4. Süperempoze preeklampsi

PREEKLAMPSİ - EKLAMPSİ

Preeklampsi, gebeliğe spesifik, endotel disfonksiyonu ve vazospazm sonucu gelişen organ disfonksiyonu ile seyreden bir durumdur. Gebede preeklampsi tanısı koyabilmek için, yirminci gebelik haftasından sonra;

1. Sistolik kan basıncının 140 mmHg , diyastolik kan basıncının 90 mmHg

ve üzeri ölçülmesi,

2. İdrarda 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri; veya spot idrarda 1 + ve üzeri proteinüri bulunması gerekmektedir (9).

Hipertansiyon, preeklampsinin erken ve kesin bulgusudur. Diastolik kan basıncı belirlemede Korotkoff faz V kullanılır. Yanlış ölçümlerin önlenmesi için kaf, üst kol çevresinin 1,5 katı olmalıdır. Kan basıncı, hasta en az on dakika dinlendikten sonra ve oturur pozisyonda ölçülmelidir (9).

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, en az 2 idrar örneğinde 1 +' den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri için yeterlidir (10). Spot idrarda ölçülen protein düzeyi ile 24 saatlik idrar proteini arasında zayıf bir korelasyon vardır. Yapılan çalışmalar 24 saatlik idrarda protein bakılmasının daha belirleyici olduğunu göstermiştir (9).

Preeklampsi tüm doğumların % 5- 7' sini komplike eder (11). Preeklamptik kadınların 2/3'ü nullipar olmakla birlikte, bimodal yaş dağılımı görülür ve preeklampsi ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar. Bazı risk faktörlerine sahip kadınlarda, preeklampsi daha sık görülür.

Risk faktörleri ;

1- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
2- Nulliparite
3- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
4- Çoğul gebelik
5- Kronik hipertansiyon
6- Kronik renal hastalık
7- Genetik (anne ve/veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü olması)
8- Diabetes mellitus
9- Antifosfolipid sendromu
10- Non-immun hidrops fetalis
11- Gestasyonel trofoblastik hastalıktır.

Yapılan çalışmalarda, önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski % 3,4 olarak bildirilmiştir İlk gebelikte görülen preeklampsi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse, daha sonraki gebelikte görülme riski % 60'tır (12).

Preeklamptik kadında, başka bir nedenle açıklanamayan yeni başlamış grand mal konvülsiyon, eklampsi olarak tanımlanır (10). Eklampsi olgularının %50'si, çoğunluğu 3. trimesterde olmak üzere antepartum dönemde, %25'i doğum esnasında, %25'i erken lohusalıkta görülür Ayırıcı tanıda konvülsiyon ve komanın diğer nedenleri dışlanmalıdır. Doğum sonrası gelişen eklampsi, çoğunlukla ilk 48-72 saatte görülür. Geçmiş yıllarda 700 doğumda 1 görülen eklampsi, yeterli prenatal bakım ile günümüzde 2300- 3250 doğumda 1 görülmektedir (13).

Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampsinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, günümüzde damar endotel hasarı ve vazospazmın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu görüş, ilk olarak Valhard tarafından 1918'de öne sürülmüş ve günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından desteklenmiştir. Vazospazm ile kan akımına karşı direnç artar ve arter kan basıncı yükselir. Damar endotel hasarı ve vazospazm ile NO(Nitrik oksit), endotelinler, VEGF(vasküler endotelyal büyüme faktörü), prostoglandinler, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler ve inflamatuar faktörler sonucunda gelişen endotelyal hücre aktivasyonu arasında ilişki gösterilmiştir(10).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların patogenezinde, nitrik oksitin yokluğu veya azalmasının rol oynadığı düşünülmektedir. NO, endotel hücreleri tarafından L- argininden sentezlenen güçlü bir vazodilatatördür. NO yıkım ürünlerinin, preeklamptik gebelerde arttığı ve bunun uteroplasental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu tespit

edilmiştir(14). Morris ve ark ise, NO konsantrasyonundaki değişikliklerin hipertansiyonu aktive eden bir olaydan çok, hipertansiyonun sonucu olduğunu düşünmüşlerdir(15).

Endotel, vazodilatatör maddeler salgıladığı gibi, endotelin denen güçlü bir vazokonstrüktör de salgılar. Endotelin düzeyinin preeklampside arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, normal ve preeklamptik gebeler arasında endotelin düzeyleri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır(16,17). Başka bir çalışmada ise gebelik hipertansiyonu olan hastalarda, amniotik sıvıda endotelin-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir(18).

Birçok çalışmada, normal gebeliklerde antiagregan ve vazodilatatör prostosiklinin (prostoglandin I2) arttığı, agregan ve vazokonstrüktör tromboksan A2'nin azaldığı gösterilmiştir(19). Preeklampside, tromboksan A2 seviyesi preeklampsinin şiddeti ile doğru orantılı olarak artar, prostosiklin düzeyi anlamlı olarak düşer (20).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, insan plasentasında bulunan glikozillenmiş bir glikoproteindir. Vaskülogenez ve vasküler permeabilite kontrolünde önemli olan VEGF'nin preeklampsili gebelerin serumlarında yüksek olduğu bildirilmiştir(21). Simmons ve ark., uteroplasental damar direnci artışı ile plasental VEGF artışı arasında paralellik tespit etmişlerdir(22) .

Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için, uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun için spiral arterler fizyolojik değişime uğrayarak, uteroplasental arterlere dönüşürler. Bu değişim iki aşamada olur. Birinci aşama, ilk trimesterde görülür ve desidual spiral arterlerde trofoblast invazyonu oluşur. İkinci aşama, ikinci trimesterde görülür ve myometrial spiral arterlerde trofoblast invazyonu oluşur(23). Preeklampside ise, spiral arter değişiklikleri sadece desiduada görülür(24).

Son yıllarda immun cevabın maladaptasyonu ve defektif trofoblastik invazyon, preeklampsinin etyopatogenezinde öne sürülmüştür. Sistemik dolaşımda yabancı fetal antijenlere karşı aşırı maternal inflamatuar cevap, trofoblastik invazyonun daha yüzeyel kalması ve proinflamatuar sitokinlerin artışı ile sonuçlanan bir durum ortaya çıkarmaktadır. Artan apoptosis, trofoblastların invazyon kapasitesinde bozulmalara yol açar(25). İnflamatuar reaksiyonlar sırasında oluşan TNF alfa ve interlökinler, preeklampsideki oksidatif strese katkıda bulunurlar(3). Preeklampsi ve fetal gelişme geriliğinde, serbest oksijen radikallerinin arttığı gösterilmiştir. Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidlerin oluşmasına neden olur. Toksik radikallerin oluşmasıyla endotel hasarı gelişir ve NO'in endotelyal üretimi azalır(26). Preeklampside, geç gebelik döneminde antioksidan defansın yetersizliği görülmüş, bunun da trofoblast apoptosisini artırıp plasental vasküler reaktiviteyi değiştirdiği düşünülmüştür. Oksidatif stres, aterozisin karakteristik bulgusu olan lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimine, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonuna (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabiliteye (ödem ve proteinüri) neden olur (19).

Preeklampsi ile trombofilik faktörler arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Dekker ve ark., erken başlangıçlı ağır preeklamptik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikorları varlığı ile preeklampsi arasında ilişki bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmişlerdir(27).

Preeklampsi etyolojisinde, immünolojik faktörler gittikçe önem kazanmaktadır. Gebelikte semiallojenik fetüse karşı immün hücrelerden salınan medyatörlerin çoğu, preeklamptik gebelerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek saptanmıştır. Bir çalışmada TNF alfa, interlökin 1(IL1) ve IL10 düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve bu yüksekliğin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(28). Başka bir çalışmada, IL4 düzeylerinin ilk

trimesterde normotansif gebelerde yüksek olduğu ve gebeliğin ikinci yarısından itibaren preeklamptik gebelerde arttığı gösterilmiştir(29).

Preeklampsi Sınıflaması

Preeklampsi hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır.

Ağır preeklampsi tanısı;

1- En az 6 saat ara ile ölçülen arteryel sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzerinde, arteryel diastolik kan basıncını 110 mmHg ve üzerinde olması
2- Proteinürinin 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzerinde veya rasgele alınmış iki idrar örneğinde 3 + ve üzerinde olması
3- Serum kreatininin 1,2 mg/lt' den fazla olması
4- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml' den az olması)
5- Trombositopeni (< 100.000/mm3)
6- Karaciğer enzimlerinin yüksekliği (AST 'nin 70 IU/lt üzerinde olması)
7- Pulmoner ödem
8- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısı
9- Serebral yada görme bozuklukları (göz dibi muayenesinde papil ödemi, eksuda veya hemorajiler) olması halinde konur. Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampsi olarak tanımlanırlar (10).

Preeklamptik hastalarda, hafif veya orta derece glomerüler filtrasyon kusuru görülür. Renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak, plazma kreatinini artar. Plazma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklamptik hastalarda daha fazla olmak üzere, yükselmiştir. Preeklampsinin ilerleyen dönemlerinde, glomerüler lezyonlara bağlı olarak proteinüri gelişir (10).

Karaciğer enzim yüksekliği ve epigastrik ağrı, hepatosellüler iskemi, nekroz ve ödeme bağlıdır. İskemi ve nekrozdan kaynaklanabilecek kanama

ve subkapsüler hematom da şiddetli ağrıya yol açabilir. Hematomun doğum sırasında ya da fizik muayene sırasında spontan rüptürü, hasta hayatını tehtid eder(10).

Endotel hasarı sonucu gelişen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz, trombositopeniye neden olur. Hastalığın ağırlığı arttıkça, hemolize bağlı hemoglobinemi, hemoglobinüri, hiperbilirübinemi gelişir (10).

MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN ve LEKTİN YOLU

Kompleman sistemi, doğal immünitenin önemli bir bölümüdür ve adaptif immünitenin gelişmesi ve şekillenmesinde rol alır (30). Kompleman sistemi, klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu olmak üzere 3 yoldan aktive olur

Lektin yolu, patojenlere bağlı karbonhidratların, MBL ve fikolinler tarafından tanınması ile aktive olur. MBL, MBL ilişkili serin proteazlar (MASPs) ile kompleks halinde bulunur(31). Bu kompleks, fonksiyonel olarak klasik kompleman sisteminin ilk komponenti olan C1'e benzer.

Mannoz Bağlayan Lektin

Mannoz bağlayan lektin (MBL), kompleman sisteminin bilinen en eski aktivatörüdür. Konak savunmasının ilk basamağında önemli rol oynar. Kollektin familyasından olan bir C-tip lektindir. Kollektinler, kollajen benzeri bölge ve karbonhidrat tanıma bölgesi (carbonhydrate recognition domain - CRD- lektin alanları) içerir. Fikolinler, akciğer sürfaktan proteini A (SP-A) ve D (SP-D) insandaki diğer ana kollektinlerdir(32).

MBL, her biri 32 kDa'luk üç polipeptid zincirden oluşan oligomerdir ve genel olarak C1q'ya benzer. MBL'nin bir polipeptid zinciri, sisteinden zengin bir N terminal bölümü, kollajen benzeri bölüm, bir boyun bölümü ve bir karboksi terminal bölümü içerir. MBL'de, karbonhidrat tanıma bölgesi (carbonhydrate recognition domain -CRD- lektin alanları) karboksi terminal bölgesindedir(32).

MBL, karaciğerde hepatositlerde sentezlenir. MBL'nin serum konsantrasyonu, büyük oranda genetik olarak belirlenir ve tespit edilemeyen düzeylerle, 10.000 mikrogram/ lt arasında geniş bir yelpazede bulunur. MBL düzeyleri, akut inflamasyonda geçici olarak iki katına yükselir, fakat romatoid artrit ve SLE gibi kronik inflamatuar hastalıklarda stabildir. MBL yetersizliğinin bu hastalıkların şiddetini artırabileceği de gösterilmiştir (33) .

MBL ilişkili Serin Proteazlar (MASPs)

Mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteazlar, serin proteaz süperfamilyasının yeni üyesidir. Lektin yolunun aktivasyonu için gerekli proteolitik enzimlerdir. MASP'ların genel yapısı, klasik kompleman yolundaki C1r ve C1s'e benzerdir. MASPs, MBL ile kollajenöz bölgesi üzerinden kompleksler halinde bulunur ve serum değerleri, MBL serum değerleri ile ilişkilidir(34). MASPs'la bağlı MBL ve fikolinler, mikroorganizmaların yüzeyindeki karbonhidratlarla karşılaştığında, MASPs'ın proenzim formu, bölünerek kompleman komponentlerine karşı proteolitik etki gösterir ve kompleman sistemini aktive eder.

MBL'nin Etki Mekanizmaları

Doğal immun sistemin önemli bir parçası olan MBL'nin, etkilerini 4 ana fonksiyon üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir:

1. Lektin yolu üzerinden kompleman sistemi aktivasyonu
2. Kompleman sisteminden bağımsız opsonizasyon
3. Apoptozisin artırılması
4. İnflamasyonun düzenlenmesi

MBL-MASP kompleksi ile işaretlenmiş mikroorganizma ya da apoptotik hücreler, hem kompleman aktivasyonu, hem de kollektin reseptörleri aracılığı ile fagosite edilir(35). İnflamasyonun düzenlenmesinde MBL'nin majör rol oynadığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mekanizma tam olarak aydınlanmamış olmakla birlikte, MBL'nin, monositlerin sitokin salınımı üzerinden etkileri olduğu gösterilmiştir(36). Düşük serum MBL düzeyinde, TNF alfa, IL6, IL1 beta üretimi artmakta, yüksek serum MBL düzeyinde ise bu inflamatuar sitokinler suprese olmaktadır. Chaka ve arkadaşları, yüksek MBL seviyelerinin, kriptokok membran glikoproteinine karşı oluşan TNF alfa salınımını düşürdüğünü göstermişlerdir(37). Başka bir çalışmada ise, yüksek MBL düzeyi candida albicans ile karşılaşan monositlerde artmış TNF alfa salınımına neden olmuştur(38).

İnsanlarda MBL yetmezliği özel klinik hastalıklarla ilişkilendiren birçok çalışma vardır (38,39). MBL eksikliği, insanlarda bilinen en sık rastlanan immun defekttir (39). Bu eksiklik, MBL genindeki ekzon-1'in 52, 54 ve 57. kodonlarında tek nokta mutasyonları ile açıklanmıştır (Şekil 1). Bu mutasyonlar, sırasıyla varyant D, B, C olarak tanımlanmıştır. Kodon 54 ve 57'deki mutasyonlar (varyant B ve C), proteinin sekonder yapısını bozar ve azalmış serum MBL düzeyleri ile ilişkilidir. Kodon 52'deki mutasyonun, proteinin serum düzeyleri üzerine etkisi bulunmamaktadır(40).

Normal Protein	Arg	Y	Gly	X	Y	Gly	X
Normal DN A	CGT		GGC			GGA	
Kodon	52	53	54	55	56	57	58
Mutant DNA	TGT		GAC			GAA	
Mutant Protein	Cys	Y	Asp	X	Y	Glu	X

Şekil 1. MBL geni yapısal mutasyonları

MBL ve Gebelik

Van de Geijn ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, gebelerde 12.,20., 30. gebelik haftalarında ve postpartum 6.,12. haftalarda, 6 ve 9. aylarda kan örneği alınarak, serum MBL düzeyleri ve MBL gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Ortalama serum MBL konsantrasyonlarının gebelikte % 140 oranında arttığı, doğumdan 6 hafta sonra % 57 oranında azaldığı, doğumdan 6 ay sonra ise gebelik öncesi seviyelerine gerilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, MBL düzeylerinin ilk 12 haftada hızla arttığı, sonrasında daha stabil seyrettiği görülmüştür. Fikolin 2 ve klasik kompleman yolu aktivitesinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, MBL-MASP kompleks aktivitesi ve MBL yolu kompleman aktivitesinde anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Maternal tüm MBL genotiplerinde gebelik öncesine göre % 110 ile %140 arasında artış tespit edilirmiştir. Fetal MBL genotipinin ise, maternal serum MBL konsantrasyonuna etkisinin olmadığı gözlenmiştir (40).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2007 - Ağustos 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ve polikliniğine başvuran 27 ağır preeklamptik gebe (Grup I), 27 preeklamptik olmayan gebe(Grup II) ve 25 reprodüktif çağda kadın(Grup III) olmak üzere toplam 79 kişi üzerinde yapılmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, kişiler bilgilendirildikten sonra, aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı. Olguların her birinden alınan 5 'er cc venöz kan, 3000/rpm devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve MBL düzeyine bakılmak üzere -20^0 C derecede biriktirildi.

Preeklampsi tanısı konulması için Working Group kriterleri (kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve spot idrar tahlilinde 1+ ve üzeri protein saptanması) esas alındı(9). Preeklampsi olgularının hafif ve ağır olarak sınıflandırılması ACOG Practice Bulletin kriterlerine göre yapıldı(10).

Yirmisekiz haftadan büyük gebeliği olan ağır preeklamptik gebelerden Grup I, 28 haftadan büyük gebeliği olan sağlıklı gebelerden Grup II ve reprodüktif çağdaki kadınlardan Grup III oluşturuldu.

Tüm olguların demografik bilgileri alındı(yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı ,kullanılan ilaçlar, sistemik hastalık).

Aşağıdaki faktörlerden herhangi bulunduğu olgular çalışmadan dışlandılar:

<u>Tüm gruplar için</u>

- Tip 1 ve 2 diabetes mellitus

- Bağ doku hastalığı
- Kronik böbrek hastalığı
- Lokal veya sistemik enfeksiyonu olanlar

Gebe gruplar için

- Gestasyonel diabetes mellitus
- Erken memran rüptürü
- Erken doğum tehtidi
- Çoğul gebelikler

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuarı'nda Architect Ci8200 otoanalizörde serum üre, kreatinin ,ürik asit, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) , LDH (laktat dehidrogenaz) ve serum elektrolit düzeyleri çalışıldı. Tam kan sayımı ve tam idrar tahlili yapıldı.

Mannoz Bağlayan Lektin Ölçümü: Mannoz bağlayan lektin serum düzeyi tespitinde MBL ELİSA (Enzim immun Assay) Kiti (KIT 030, Antibodyshop, Grusbakken 8, DK-2820 Gentofte, Denmark) kullanıldı. Ölçüm için Saccharomyces cerevisiae'den elde edilen mannoz ile kaplı ELİSA kuyucukları kullanıldı. Kalibratörler ve dilüe serum örnekleri, mannoz kaplı mikrokuyucuklarda, oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Solüsyonlardaki fonksiyonel olarak aktif MBL, mikrokuyucukların kaplı olduğu mannoza karbonhidrat bağlanma bölgesinden bağlandı. Bağlanmayan materyal 3 kez yıkanarak uzaklaştırıldı. Biyotin ile kaplı monoklanal tespit edici antikorlar her kuyucuğa eklenerek oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Tespit edici antikorlar ile MBL oligomerlerinin karbonhidrat bağlanma bölgesi aracılığı ile bağlanması sağlandı. Yıkama işlemi 3 kez tekrarlandıktan sonra, her bir kuyucuğa HRP-konjuge streptavidin eklenerek tekrar oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Biyotin kaplı antikorlar ile bir kompleks oluşturmaları sağlandı. Yıkama işlemi üçüncü kez tekrarlandı ve her bir kuyucuğa tetrametilbenzidin (TMB) içeren kromojenik peroksidaz substrat eklendi. 15 dakika karanlık

ortamda inkübe edildi. Bu substrat bağlı HPR-streptavidine etki ederek renkli bir ürün meydana getirdi. Oluşan kimyasal reaksiyon, her bir kuyucuğa stop solüsyonu eklenerek durduruldu ve her bir kuyucuk optik dansite 450 nm boyunda ELISA okuyucusunda okundu. MBL referans solüsyonlarının çift mikrokuyucuklardan elde edilen değerlerinin ortalaması alınarak, ELISA okuyucu programında serum MBL düzeyleri hesaplandı.

İstatiksel incelemeler: Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmanın verilerinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, 2'den fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Pearson'un korelasyon katsayısı hesaplandı ve korelasyon analizi yapıldı. İstatistiki analizlerde anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Grup I , Grup II ve Grup III'ün ortalama serum MBL düzeyleri tablo 1'de gösterilmiştir.Grup I'in ortalama serum MBL düzeyi, diğer iki grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (Grup I - II $p \leq 0.05$; Grup I-III $p \leq 0.001$). Grup II'nin ortalama serum MBL düzeyi, Grup III'ün ortalama serum MBL düzeyinden yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 1. Grupların serum MBL düzeyleri (Ortalama$\pm$standart sapma)

	GRUP I (n=27) (Ortalama$\pm$SS)	GRUP II (n=27) (Ortalama$\pm$ SS)	GRUP III (n=25) (Ortalama$\pm$ SS)
Serum MBL Seviyeleri (ng/ml)	3112$\pm$128.36[a]	2457$\pm$221.72	2052$\pm$248.92

[a] Grup I - II $p \leq 0.05$; Grup I - III $p \leq 0.001$

Grup I , Grup II , Grup III' ün demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Grup I ve II'nin ortalama gravida sayıları, Grup III'ün ortalama gravida sayısından anlamlı olarak yüksekti (GrupI - III $p \leq 0.001$; GrupII - III $p \leq 0.001$). Grup I ve II'nin ortalama gravida sayıları arasında ise anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Yaş parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı ortalamalarına göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grupların serum MBL düzeyleri ile yaş, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı arasında korelasyon saptanmazken ($p > 0.05$), serum MBL düzeyleri ile gravida sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı($r=0.23, p=0.034$).

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri (Ortalama±standart sapma)

PARAMETRELER	GRUP I (n=27) (Ortalama± SS)	GRUP II (n=27) (Ortalama± SS)	GRUP III (n=25) (Ortalama± SS)
Yaş	30.26 ± 1.2	29.48± 1.02	29.12± 1.04
Gravida	2.1± 0.36[a]	2.3± 0.33[a]	064± 0.18
Parite	0.85± 0.25	0.85± 0.24	0.48± 0.14
Abortus	0.37± 0.14	0.5± 0.14	0.40± 0.26
Yaşayan	0.7± 0.24	0.7± 0,19	0.40± 0.14

[a] Grup I - III p≤ 0.001 , Grup II - III p≤ 0.001

Grup I' in ortalama arteriel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, Grup II ve Grup III'ün ortalama arteriel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (Grup I - II p≤ 0.001 ; Grup I - III p≤0.001). Grup II ve Grup III' ün ortalama arteriel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 3). Tüm grupların ortalama serum MBL seviyeleri ile arteriel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.(r=0.35, p≤0.02). Ağır preeklampsi grubunun ortalama Esbach değeri 3.1± 0.23 gr/ gün idi.

Tablo 3.Grupların ortalama arteriel kan basıncı değerleri(Ortalama±standart sapma)

PARAMETRELER	**GRUP I** (n=27) (Ortalama± SS)	**GRUP II** (n=27) (Ortalama± SS)	**GRUP III** (n=25) (Ortalama± SS)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	168.5 ± 2.48 [a]	114 ± 1.6	112.1 ± 1.2
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	113.3 ± 1.3 [a]	74.2 ± 1.47	69.8 ± 1.3

[a] Grup I - II, Grup I - III p≤ 0.001

Grupların ortalama tam kan sayımı değerleri Tablo 4'de verilmiştir. Grup I'ün ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri, Grup II ve Grup III'ün ortalama hemoglobin ve hematokrit değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p \leq 0.05$). Grup II ve Grup III'ün ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ortalama kan lökosit sayımına göre gruplar karşılaştırıldığında ise , Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), Grup I ve II'nin ortalama kan lökosit seviyeleri, Grup III'ün ortalama kan lökosit seviyesinden anlamlı olarak yüksekti ($p \leq 0.001$). Ortalama trombosit seviyelerine göre ise Grup I ve II arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), Grup I ve II'nin ortalama trombosit seviyeleri Grup III' ün ortalama trombosit seviyesine anlamlı olarak düşüktü ($p \leq 0.001$). Serum MBL düzeyleri ile tam kan sayımı parametreleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4. Grupların tam kan sayımı değerleri (n:olgu sayısı,SS:standart sapma)

PARAMETRELER	**GRUP I** (n=27) (Ortalama± SS)	**GRUP II** (n=27) (Ortalama± SS)	**GRUP III** (n=25) (Ortalama± SS)
Hemoglobin (gr/dl)	13.32 ± 0.22[a]	12.42 ± 0.16	11.93 ± 0.14
Hemotokrit (% / dl)	39.59 ± 0.75[a]	36.71 ± 0.60	35.68 ± 0.44
Lökosit (sayı / ml)	11247±520 [b]	10896±525 [b]	7160± 392
Trombosit (sayı / ml)	208192±18813[c]	217333±11322[c]	307160±14257

[a] Grup I - II , Grup I - III $p \leq 0.05$

[b] Grup I - III ,Grup II - III $p \leq 0.001$

[c] Grup I - III ,Grup II - III $p \leq 0.001$

Grupların ortalama karaciğer enzim ve böbrek fonksiyonu değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Grup I'in ortalama serum AST değeri, Grup II ve IIII'ün ortalama serum AST değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (Grup I - II $p \leq 0.001$, Grup I - III $p \leq 0.001$). Grup II ve III'ün ortalama serum AST değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grupların ortalama serum ALT düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup I'in düzeyi, Grup II'nin düzeyinden anlamlı olarak yüksekti ($p \leq 0.05$), ancak Grup III ile arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Grup I'in ortalama serum üre değeri, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (Grup I - II $p \leq 0.001$, Grup I - III $p \leq 0.05$). Grup II ve III'ün ortalama serum üre değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ortalama serum kreatinin seviyelerine göre gruplar kaşılaştırıldığında, Grup I ve III'ün ortalama serum kreatinin değeri, Grup II'nin ortalama serum kreatinin değerinden anlamlı olarak yüksekti ($p \leq 0.001$), Grup I ve III arasında ise anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama serum ürik asit düzeylerine göre tüm gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p \leq 0.001$). Grupların serum MBL düzeyleri ile serum AST($r=0.25, p=0.02$), ALT($r=0.24, p=0.03$) ürik asit($r=0.23, p=0.03$), üre($r=0.36, p=0.01$) değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Tablo 5. Grupların ortalama karaciğer enzim ve böbrek fonksiyonu değerleri (Ortalama±standart sapma)

PARAMETRELER	GRUP I (n=27) (Ortalama± SS)	GRUP II (n=27) (Ortalama± SS)	GRUP III (n=25) (Ortalama± SS)
AST (IU/ml)	51.29±8.25[a]	22.59±1.47	22.44 ± 1.59
ALT (IU/ml)	41.92±8.33[b]	19.33±1.77	23.92 ± 1.38
ÜRE (mg/dl)	30.33 ± 1.84[c]	17.5 ± 1.06	22.52±1.38
KREA TİNİN (mg/dl)	0.85 ± 0.49[d]	0.6 ± 0.02	0.85±0.02[d]
ÜRİK ASİT (mg/dl)	6.5 ± 0.18[e]	3.66 ± 0.11[e]	2.77± 0.11[e]

[a]Grup I - II , GrupI - III p≤ 0.001,
[b] Grup I - II ile p≤ 0.05,
[c] Grup I - II p≤ 0.001 , Grup I - III p≤0.05
[d] Grup I - II ,Grup II - III p≤ 0.001
[e] Her üç grup da birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı p≤0.001

Grupların ortalama serum elektrolit ve LDH düzeyleri Tablo 6'de verilmiştir. Ortalama serum sodyum ve potasyum değerlerine göre gruplar karşılaştırıldığında, Grup I'de, Grup II ve III'e göre ortalama serum sodyum düzeyi anlamlı olarak düşük, ortalama serum potasyum düzeyi ise anlamlı olarak yüksek saptandı (p≤0.001). Grup II ve III arasında ise anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ortalama serum kalsiyum düzeylerine göre gruplar karşılaştırıldığında ise, Grup I'de, Grup II'ye göre anlamlı olarak düşüklük saptanırken (p≤0.05), Grup I ile Grup III ve Grup II ile III arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Grup I'in ortalama serum LDH düzeyi, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu(p≤0.001). Grup II ve III'ün serum LDH düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı(p>0.05). Serum MBL düzeyleri ile serum sodyum değerleri arasında negatif yönde (r=-0.23 ,

p=0.04), serum potasyum değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (r= 0.30, p=0.006). Serum MBL düzeyleri ile LDH düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05)

Tablo 6. Grupların serum elektrolit ve LDH düzeyleri (Ortalama±standart sapma)

PARAMETRELER	**GRUP I** (n=27) (Ortalama± SS)	**GRUP II** (n=27) (Ortalama± SS)	**GRUP III** (n=25) (Ortalama± SS)
SODYUM mEq/L	134± 0.62[a]	137 ± 0.27	138.28 ± 0.60
POTASYUM mEq/L	4.28 ± 0.08[a]	3.91± 0.05	3.78 ± 0.54
KALSİYUM mEq/L	8.2 ± 0.12[b]	8.7 ± 0.72	8.5 ± 0.05
LDH IU/dl	384±16.57[a]	261.44±8.56	223.62 ±13.28

[a] Grup I - II , Grup I - III $p \leq 0.001$

[b] Grup I - II $p \leq 0.05$

Gebe grupların kan alma zamanı, gebelik yaşı, doğum ağırlığı değerleri Tablo 7'da gösterilmiştir. Grup II'den bir gebenin doğum bilgilerine ulaşılamadı. Doğumda ortalama gebelik yaşı ve yenidoğan ağırlığı, Grup I'de Grup II'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p \leq 0.001$). Gruplar arasında gebelikte kan alma zamanları açısından anlamlı fark yoktu($p>0.05$). Serum MBL düzeyleri ile gebelik yaşı (r= -0.43,p=0.01) ve yenidoğan ağırlığı (r=-0.41,p=0.02) arasında negatif yönde korelasyon saptanırken, gebelikte kan alma zamanı arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 7. Gebe grupların kan alma zamanı, gebelik yaşı, doğum ağırlığı değerleri (Ortalama±standart sapma)

	GRUP I (n=27) (Ortalama±SS)	**GRUP II** (n=26) (Ortalama±SS)	**P**
Gebelik Yaşı (gün)	234.4± 4.4	273± 1.85	≤0.001
Doğum Ağırlığı (gram)	1695± 119	3370± 86	≤0.001
Gebelikte Kan Alma Zamanı (gün)	232.3 ± 5.1	223± 7.2	>0.05

Grup I ve II'nin doğum bilgileri tablo 8'de gösterilmiştir. Doğum şekline göre iki grup karşılaştırıldığında, Grup I'de sezeryan ile doğum oranı % 74.1 olup, anlamlı olarak yüksekti ($p \leq 0.05$). Gruplar arasında bebeğin cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı($p > 0.05$).

Tablo 8.Grupların doğum şekli ve bebek cinsiyet oranları

		GRUP I		**GRUP II**		***p***
		Ağır Preeklampsi		**Sağlıklı gebeler**		
		n	**%**	**n**	**%**	
DOĞUM	**Vaginal**	**7**	**25.9**	**14**	**53.8**	**≤0.05**
ŞEKLİ	**C/S**	**20**	**74.1**	**12**	**46.2**	
BEBEĞİN	**Kız**	**16**	**59.3**	**15**	**55.6**	**>0.05**
CİNSİYETİ	**Erkek**	**11**	**40.7**	**12**	**44.4**	

Grup I' de, 1 gebede eklampsi(% 3) gelişti.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Normal gebeliklerde trofoblastlar maternal spiral artelere invaze olarak plasental yatağı oluştururlar. Spiral arterlerin yeniden yapılanmasıyla, anne-fetus arasındaki gaz ve besin transferi en yüksek kapasitede gerçekleşir (41). Anne kanının bulunduğu koryonik villusları trofoblast hücreleri kaplar ve fetus maternal immun sistemle karşı karşıya kalır. Ayrıntılı olarak açıklanamayan mekanizmalarla inflamatuar bir süreç başlar.

Preeklampsi implantasyondan itibaren gelişmeye başlar ve gebeliğin ikinci yarısından sonra klinik olarak görülür(11). Yapılan histolojik çalışmalar, plasental yatakta spiral arterlerin inkomplet trofoblastik invazyonunu, preeklampsinin primer patolojik mekanizması olarak göstermektedir. İnkomplet trofoblastik invazyona bağlı yetersiz fetoplasental perfüzyon gelişir ve maternal endoteli hasara uğratan, multisistem disfonksiyona neden olan faktörler ortama salınır. Doğal immun sisteme ait monosit kemoattraktan protein 1,2,3 ,makrofaj inflamatuar protein 1delta, 3alfa ve TNF alfa gibi kemokin - sitokinler artarken, adaptif immun sisteme ait interferon gama, interlökin,4,5,13, transforming growth faktör beta1ve 3 gibi interferon - sitokinler azalır (42). Doğal immun sistemin parçası olan MBL preeklampside artar (43).

Van de Geijn bir çalışmasında, sağlıklı gebelerin serum MBL konsantrasyonlarının gebelik öncesine göre % 140 oranında arttığını ve doğumdan 6 hafta sonra % 57 , 6 ay sonra ise gebelik öncesi seviyelerine gerilediğini, klasik yol aktivasyonunda ise değişiklik olmadığını göstermiştir. MBL ile birlikte, lektin yolu üzerinden kompleman sistem aktivasyonunun anlamlı olarak arttığını ve bunun da gebeliğe spesifik

olduğunu belirtmiştir (40). Spiral arterlerin yeniden yapılanması, ilk trimesterde plasentada kompleman sistem aktivasyonu ile birlikte olmaktadır (44). MBL aracılıklı kompleman aktivasyonu fetomaternal yüzdeki trofoblastların apoptozisine neden olur. Abartılı MBL aracılıklı trofoblast zedelenmesinin ise spiral arter invazyon defektine neden olduğu düşünülmüştür(45) .

Killpatrick ve arkadaşları, 95 preeklampsili gebe ve eşlerinin serum MBL düzeylerini, sağlıklı gebelerin serum MBL düzeyleri ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, doğum öncesinde kanları alınan 69 preeklamptik gebenin ortalama serum MBL düzeylerinin, sağlıklı gebelere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada , postpartum 1. ayda kanları alınan 26 preeklamptik gebenin serum MBL düzeyleri, sağlıklı gebelerin değerlerine yakın saptanmıştır(43).

Bizim çalışmamızda, sağlıklı gebelerin ortalama serum mannoz bağlayan lektin düzeyi, gebe olmayan gruba göre %20 daha fazla tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ağır preeklampsi grubunda ortalama serum MBL düzeyi, hem sağlıklı gebe, hem de gebe olmayan grubun ortalama serum MBL düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç Killpatrick ve ark.'nın çalışmasını destekler bir bulguydu.

Serum MBL seviyelerinin yaşla ilişkisini araştıran yeterli literatür bilgisi yoktur. Bizim çalışmamızda, maternal serum MBL düzeyleri ile hastaların yaş ortalaması arasında korelasyon saptanmadı. Yapılan çalışmalarda, açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları ile düşük maternal serum MBL düzeyleri arasında ilişkili gösterilmiştir (46,47). Chiristiansen ve ark. yaptıkları bir çalışmada, popülasyonda düşük serum MBL düzeyi frekansı

arttıkça gebelik kaybı sayısının arttığını göstermişlerdir(47). Bizim çalışmamızda ortalama abortus sayısında anlamlı fark yoktu ve maternal serum MBL düzeyleri ile hastaların abortus sayıları arasında korelasyon saptanmadı.

Grupların tam kan sayımları ele alındığında, ağır preeklampsi grubunda ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Bu bulgu, ağır preeklampsi grubunda proteinüri ve hipoalbuminemi nedeniyle gelişen hemokonsantrasyona bağlı olarak çıkabilir. Gebelik sürecinde, ilk trimesterden itibaren kan lökosit sayımında artış gözlenir. Nötrofil ve monosit sayısı , nötrofil aktivasyon indeksi ve bunlara bağlı fagositik aktivite gebelikte artar(3). Yapılan bir çalışmada, preeklampside lökosit ve nötrofil sayısında artış olduğu ve bu artışın klinik tablonun şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(48). Bizim çalışmamızda sağlıklı gebeler ve ağır preeklampsi grubunun ortalama lökosit sayımları, gebe olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p \leq 0.001$). Ancak inflamatuar sürecin bir göstergesi olan lökosit sayımı ile hastaların serum MBL seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı.

Serum üre ve kreatinin seviyeleri, gebelikte artmış glomerüler flitrasyon hızına bağlı olarak düşer. Preeklampside ise gelişen glomerüler endotelyozise bağlı olarak glomerüler filitrasyon hızı düşer, serum üre kreatinin seviyeleri yükselir. Glomerüler filitrasyon hızı klinik tablo ortaya çıkmadan önce düşmeye başlar ve serum ürik asit seviyesi artar. Sibai ve ark. ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermişlerdir (49). Bizim çalışmamızda da, serum üre, kreatinin, ürik asit değerleri ağır preeklampsi grubunda, normal gebe grubuna göre yüksek bulundu ($p \leq 0.001$) ve serum MBL seviyeleri ile serum ürik asit ve üre seviyeleri arasında pozitif yönde

korelasyon saptandı(r=0.23,p=0.03 ; r=0.36,p=0.01).

Sziller ve ark. yaptıkları çalışmada düşük serum MBL seviyelerine neden olan MBL kodon 54 gen mutasyonunun, preeklampsiden koruyucu olduğunu, yüksek serum MBL seviyesi olan gebelerde preeklampsi görülme insidansının yüksek olduğunu göstermişlerdir (45). Bizim çalışmamızda olguların serum AST ve ALT değerleri ağır preeklampsi grubunda yüksek bulundu ($p \leq 0.001$, $p \leq 0.05$), ve serum AST ve ALT değerleri ile serum MBL seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptandı (r=0.25, p=0.02; r=0.24,p=0.03). Maternal serum LDH düzeyi ağır preeklampsi grubunda literatürle uyumlu olarak anlamlı olarak yüksekti($p \leq 0.001$).

Çalışmamızda preeklampsi grubunda ortalama doğum zamanı ve yenidoğan doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük bulundu($p \leq 0.001$). Bunun sebebi, preeklampsi grubunda doğum haftasının anlamlı olarak düşük olması olabilir. Doğumların % 74.1'i sezeryan ile doğum gerçekleşirken, %80 olguda endikasyon akut fetal distres gelişmesiydi.

Çalışmamızda, gebelik komplikasyonları ile bağlantısı gösterilmiş olan maternal serum MBL düzeyinin, ağır preeklampsideki düzeyini araştırmak hedeflendi ve maternal serum MBL düzeyi, gebelikten bağımsız olarak ağır preeklampside artan bir parametre olarak gözlendi. Ancak maternal MBL düzeylerini gebelik öncesinde bilinmiyordu. Gebelik öncesi serum MBL düzeyleri bilinen hasta grubunda yapılan benzer bir çalışmada, serum MBL düzeylerinin preeklampsi ile bağlantısı daha net anlaşılabilecektir.

MBL'nin gebelik ve ağır preeklampsideki rolü tam olarak

bilinmemektedir. Serum MBL yüksekliği nedeniyle mi preeklampsi oluştuğu, yoksa preeklampsi nedeniyle mi serum MBL yüksekliği oluştuğu, diğer inflamatuar belirteçlerde olduğu gibi açıklığa kavuşmamıştır. Akut inflamatuar sürecin bir göstergesi olan MBL'nin, ağır preeklampsiyi öngörmedeki rolü ileride araştırılması gereken bir konudur ve büyük gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1- Redman C.W., Sacks G.P., Sargent I.L., : Preeclampsia : An excessive maternal inflammatory response to pregnancy Am J Obstet Gynecol 1999; 180(2) : 499-506

2- Teran E., Escudero C., Moya W., Flores M., Vallace P., Lopez-Jaramillo P.: Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2001 ; 75(3) : 243-9

3- Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W. : Inflammation and pre-eclampsia. Semin Fetal Neonatal Med. 2006 ;11(5):309-16

4- Sargent I.L., Germain S.J., Sacks G.P., Kumar S., Redman C.W. : Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. J Reprod Immunol. 2003 59(2):153-60

5- Bulla R. ,Bossi F., Agostinis C., Tedesco F. : The multiple functions of the complement system in pregnancy. Am J of Reprod Immunol 2006; 56, 24-25

6- Kilpatrick D.C., Starrs L., Moore S., Souter V., Liston W.A. : Mannan binding lectin concentration and risk of miscarriage. Hum Reprod 1999 ;14(9):2379-80

7- Annells M.F., Hart P.H., Mullighan C.G., Heatley S.L., Robinson J.S., Bardy P., McDonald HM :Interleukins-1, -4, -6, -10, tumor necrosis factor, transforming growth factor-beta, FAS, and mannose-binding protein C gene polymorphisms in Australian women: Risk of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2004;191(6):2056-67

8- Bodamer O.A., Mitterer G., Maurer W., Pollak A., Mueller M.W., Schmidt W.M. : Evidence for an association between mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene polymorphisms and pre-term birth. Genet Med 2006 ;8(8):518-24

9- National Institutes of Health Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Preesure Education Program. Am J Obstet Gynecol 2000;183(1): S1-22.

10- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet.Gynecol. 2002; 99, 159

11- Feinberg B.B. : Pre-eclampsia: the death of Goliath. Am J Reprod Immunol 2006; 55(2):84–98

12- Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C: Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol. 1991; 165:1408-12.

13- Ventura S.J.,Martin J.A., Curtin S.C., Mathews T.J., Park M.M.: Births: Final data for 1998. Natl Vital Stat Rep. 2000 ;28;48(3):1-100

14- D'Anna R., Baviera G., Corrado F., Crisafulli A., Ientile R., Buemi M., Squadrito F. :Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. BJOG 2004 ;111(10):1046-50

15- Morris N.H., Eaton B.M., Dekker G.: Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103(4) 4-15

16- Slowinski T., Neumayer H.H., Stolze T., Gossing G., Halle H., Hocher B. : Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy. Clin Sci 2002 ;103 (Suppl 48):446S-449S

17- Otani S, Usuki S, Saitoh T, Yanagisawa M, Iwasaki H, Tanaka J, Suzuki N, Fujino M, Goto K, Masaki T : Comparison of endothelin-1 concentrations in normal and complicated pregnancies. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17 Suppl 7:S308-12

18- Di Iorio R., Marinoni E., Anceschi M.M., Emiliani S., Letizia C., Cosmi E.V..Amniotic fluid endothelin-1 levels are increased in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation. Am J Reprod Immunol 1996 ;36(5):260-3

19- Cunningham F.G., Mac Donald P.C., Gant N.F., Leveno K.J., Gilstrap L.J., Hankins G.D.V., Clark S.L.: Williams Obstetrics. 21th Edition 2001; 567-609

20- Fitzgerald D.J., Rockı W. : Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. Lancet 1990 31;335(8692):751-4

21- Baker P.N., Krasnow J., Roberts J.M. : Eleveted serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia. Obstet Gynecol 1995 ; 86(5) 815-21

22- Simmons LA, Hennessy A, Gillin AG, Jeremy RW Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. BJOG. 2000;107(5):678-85

23- Brosens I., Robertson W.B., Dixon H.G.: The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy J Pathol Bacteriol 1967; 93(2) :569-579

24- Ong S.S., Baker P.N., Mayhev T.M., Dunn W.R. : Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005 192(2):572-9

25- Redman C.W., Sargent I.L.: The pathogenesis of pre-eclampsia. Gynecol Obstet Fertil. 2001 ;29(7-8):518-22

26- Takagi Y., Nikaido T., Toki T., Kita N., Kanai M., Ashida T., Ohira S., Konishi I. : Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. Virchows Arch 2004 ; 444(1):49-55

27- Dekker G.A., de Vries J.I., Dozlitzsch P.M., Huijgens P.C., von Blomberg B.M., Jakobs C., van Geijn H.P. : Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995 ;173(4):1042-8

28- Rinehart B.K., Terrone D.A., Lagoo-Deenadayalan S., Barber W.H., Hale E.A., Martin J.N. Jr, Bennett W.A. : Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ;181(4):915-20

29- Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M : Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. Acta Obstet Gynecol Scand 1999 ;78(8):675-80

30- Degn S.E., Thiel S., Jensenius J.C.: New perspectives on mannan-binding lectin-mediated complement activation. Immunobiology 2007;212(4):301-11

31- Fujita T., Endoa Y., Nonakab M. : Primitive complement system—recognition and activation. Mol Immunol 2004 ;41(2-3):103-11

32- Turner M.W. :The role of mannose binding lectin in health and disease Mol Immunol 2003 ;40(7):423-9

33- Saevarsdottir S., Vikingdottir T., Valdimarson H.:The potantial role of MBL in the clearence of self-components including immune complexes. Scand J Immunol. 2004 ;60(1-2):23-9

34- Fujita T., Endo Y., Nonaka M.,. The lectin-complement pathway—its role in innate immunity and evolution. Immunol Rev. 2004 ;198:185-202

35- Ogden C.A., de Cathelineau A., Hoffmann P.R., Bratton D., Ghebrehiwet B., Fadok V.A., Henson P.M. : C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. J. Exp. Med. 194, 781–795

36- Jack D.L., Read R.C., Tenner A.J., Frosch M., Turner M.W., Klein N.J. : Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to Neisseria meningitidis serogroup B. J Infect Dis. 2001 ;184(9):1152-62

37- Chaka W., Verheul A.F., Vaishnav V.V., Cherniak R., Scharringa J., Verhoef J., Snippe H., Hoepelman A.I.: Induction of TNF alfa in human peripheral blood mononuclear cells by the mannoprotein of cryptococcus neoformans ınvolves human mannose binding protein J Immunol. 1997 15;159(6):2979-85

38- Ghezzi M.C., Raponi G., Angeletti S., Mancini C.: Serum- mediated enhancement of TNF- alfa release by human monocytes stimulated with the yeast form of candida albicans. J Infect Dis. 1998 ;178(6):1743-9

39- Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. Biochim Biophys Acta. 2002 19;1572(2-3):401-13

40- Van de Geijn F.E., Roos A., de Man Y.A., Laman J.D., de Groot C.J., Daha M.R., Hazes J.M., Dolhain R.J. : Mannose-binding lectin levels during pregnancy : a longitudinal study. Hum Reprod. 2007 ;22(2):362-71

41- Redman C.W., Sargent I.L. : Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005 10;308(5728):1592-4

42- Wang CC, Yim KW, Poon TC, Choy KW, Chu CY, Lui WT, Lau TK, Rogers MS, Leung TN. Innate immune response by ficolin binding in apoptotic placenta is associated with the clinical syndrome of preeclampsia. Clin Chem. 2007 ;53(1):42-52

43- Kilpatrick D.C. : Human mannan binding protein in pre-eclampsia. Immunol Lett. 1996 ;49(3):175-7

44- Girardi G., Bulla R., Salmon J.E., Tedesco F.: The complement system in the pathophysiology of pregnancy. Mol Immunol. 2006;43(1-2):68-77

45- Sziller I., Babula O., Hupuczi P., Nagy B., Rigo B., Szabo G., Papp Z., Linhares I.M., Witkin S.S. : Mannose-binding lectin (MBL) codon 54 gene polymorphism protects against development of pre-eclampsia, HELLP syndrome and pre-eclampsia-associated intrauterine growth restriction. Mol Hum Reprod. 2007 ;13(4):281-5

46- Kilpatrick D.C., Starrs L., Moore S., Souter V., Liston W.A. :Mannan binding lectin concentration and risk of miscarriage. Hum Reprod. 1999 ;14(9):2379-80

47- Christiansen O.B., Kilpatrick D.C., Souter V., Varming K., Thiel S., Jensenius J.C.: Mannan-binding lectin deficiency is associated with unexplained recurrent miscarriage. Scand J Immunol. 1999 ;49(2):193-6.

48- Sapmaz E., Çelik A., Bulut V., İlhan F., Hanay F.: Preeklampsi olgularında İnterlökin-6, CRP, nötrofil ve platelet düzeylerinin incelemesi Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006;16:218-223

49- Sibai B.M., Anderson G.D., McCubbin J.H.: Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol. 1982 ;59(2):153-7.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hakan Ozan olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Candan Cengiz, Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi, Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Gürkan Uncu, Prof. Dr. Osman Haldun Develioğlu ve uzmanım Uzm. Dr. Kemal Özerkan'a, çalışmam sırasında bana yardımcı olan Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Barbaros Oral'a, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma gösterdikleri büyük fedakarlık için sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Nurhan ÇELİK
BURSA - 2007