

Preeklampitik Gebelerde Kan ve Amniyotik Sıvı Prolaktin Düzeyleri

Selahattin KÜKNER, Nuri DANIŞMAN, Hüseyin YEŞİLYURT, Tolga ERGİN, Oya GÖKMEN
Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi, Ankara

ÖZET

Bu çalışma Mayıs-Ağustos 1993 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesinin Yüksek Riskli Gebelikler Kliniği'ne başvuran 28-40 gebelik haftalarındaki 25 preeklampitik gebe ile, preeklampsi kriterleri taşımayan 46 sağlıklı gebe üzerinde yapıldı. Toplam 71 olgu, maternal serum prolaktin ve amniyon sıvısı prolaktin değerleri başta olmak üzere, arteriyel kan basıncı, amniyon sıvı miktarı, yaş, parite, bebek boy ve doğum ağırlığı, fetal akciğer matürasyonu açısından karşılaştırıldı ve değerlendirildi. Her ikisinde olguların bebeklerin boy, doğum ağırlığı ve fetal akciğer matürasyonu yönünden anlamlı farklılık göstermediği, ortalama maternal serum prolaktin değerlerinin ise preeklamptiklerde istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.02$). Amniyon sıvısı prolaktin değerleri yönünden incelendiğinde, kontrol grubunda 1969.13 ± 995.9 ng/ml olan prolaktinin, preeklamptiklerde 1514 ± 995.9 ng/ml olduğu bulundu ($p>0.05$). Ayrıca maternal serum ve amniyon sıvısı prolaktin düzeylerinin fetal akciğer matürasyonu ile anlamlı bir ilişkisi gösterilemedi.

Anahtar kelimeler: Prolaktin, preeklampsi, amniyon sıvısı

Maternal Serum and Amniotic Fluid Prolactin Levels in Preeclamptic Women

This study was carried out in 25 preeclamptic and 46 healthy pregnant women who were admitted to Dr. Zekai Tahir Burak Women's Hospital between May-August 1993. The total 71 cases were evaluated with maternal serum and amniotic fluid prolactin levels, amniotic fluid amount, maternal age, parity; pulmonary maturation birth weight and length of the babies. Serum prolactin levels of the preeclamptic women were found to be statistically higher than the normal pregnant cases ($p<0.02$). Amniotic fluid prolactin levels in the control group was 1969.13 ± 995.9 ng/ml and in preeclamptic cases 1514 ± 995.9 ng/ml ($p>0.05$). There was also no significant correlation between pulmonary maturation and maternal serum and amniotic fluid prolactin levels.

Key words: Prolactin, preeclampsia, amniotic fluid

Prolaktin insanda hipofiz bezinin ön lobunda bulunan ve asidofilik boyanan laktotrop hücrelerden salgılandığı bilinen 198 amino asitli bir peptid hormondur. Prolaktin etkisini hedef hücreler üzerindeki reseptörlere tutunarak yapmaktadır. Bu reseptörler meme, karaciğer, adrenal, uterus ve testiste bulunmaktadır. Normal gebelik sırasında maternal, fetal ve amniyotik kompartmanlarda prolaktin düzeylerinin arttığı ve en fazla artışın amniyotik sıvıda olduğu pek çok araştırmacı tarafından bildirilmişse de prolaktin artışın biyolojik önemi hakkında pek bilgi yoktur. Maternal serumda gebelikte artan prolaktinin meme üzerine stimulan etkisi bilinmektedir. Anne ve fetal prolaktin kaynakları kendi hipofizleri iken, amniyotik prolaktin desidual kökenli ve moleküler yapısı daha farklıdır⁽¹⁻⁴⁾.

İmmunositokimyasal teknikle fetus hipofizinde 5. gebelik haftasından başlayarak prolaktin yapan laktotrop hücrelerin varlığı gösterilmişse de, RIA ile fetal serumda prolaktin varlığı 11. haftada bildirilmiştir⁽⁵⁾. Fetal prolaktin 12-29 haftalar arası 20 ng/ml'ye ulaşır ve gebelik ilerledikçe düzeyi artarak, 30. haftada ani yükselme ile 230-500 ng/ml'yi bulur. Postnatal ilk günlerde 60-80 ng/ml iken 6. haftadan başlayarak prepubertal düzey olan 4 ng/ml'ye düşer⁽⁶⁾.

Gebelik boyunca amniyotik sıvı içindeki prolaktin düzeyi, serum düzeylerinin 10 katına ulaşır. Desidual hücrelerin bol miktarda prolaktin yaptığı pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir^(1,3,4). Bu artış osmoregulator olarak su ve sodyum metabolizmasına etkisi bilinen prolaktinin amniyotik sıvı miktarının düzenlenmesinde önemli rolü olması gerektiğini düşündürmektedir⁽⁷⁾. Maternal serum prolaktin değerleri gebelik boyunca lineer bir artış ile 36. haftada

yaklaşık 224 ng/ml'ye ulaşır. Amniyotik sıvı prolaktin düzeyleri ise 14. haftada 33.1 ng/ml iken 18-26 haftalarda 3750 ng/ml'ye yükselir ve 36. haftaya doğru 500 ng/ml'ye düşer. Yani gebelik süresince bir çan eğrisi çizer⁽⁸⁾.

Prolaktinin bilinen biyolojik etkileri dikkate alındığında amniyon sıvısının volüm ve bsmolalitesinin düzenlenmesinde, fetal akciğer matürasyonunda prolaktinin rolü olabileceği düşünülürse de bu konudaki bilgiler birbirlerini desteklenmekten uzak ve çelişkilidir⁽⁷⁾. Norepinefrin ve anjiotensinin pressör etkilerini antagonize ettiği ileri sürülen prolaktinin gebelikte hipertansiyon oluşturmaya karşı koruyucu bir mekanizma olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür⁽⁹⁾. Lucians ve arkadaşları, kronik hipertansif gebelerde ve polihidramnioslu olgularda amniyotik sıvı prolaktin düzeylerini normal gebelerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir⁽⁹⁾. Plasenta kanlanması bozulacağı her türlü patolojik durumda, desidual prolaktin yapımının etkilenmesi doğal gibi görülse de, Luciana ve arkadaşlarının sonuçları diğer araştırmacılar tarafından desteklenmemiştir.

Amniyotik sıvı prolaktin düzeylerinin, hipertansiyon etyolojisi ve fetal akciğer matürasyonu ile ilişkisi değişik çalışmalarda farklı sonuçlar vermektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız söz edilen ilişkiyi irdelemektir.

MATERYAL ve METOD

Mayıs-Ağustos 1993 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesinin Yüksek Riskli Gebelikler Kliniği'ne başvuran randomize olarak seçilmiş 28 ve üstü gebelik haftasında kanıtlanmış başka sistemik hastalığı olmayan preeklampatik 25 hasta ve preeklampsi kriterleri taşımayan 46 normal gebe çalışma ve kontrol gruplarını oluşturdu. Preeklampsi tanısı ACOG kriterlerine göre konuldu. İdrarda 24 saatte 0.3 gr protein, klinik ödem ve arteriyel kan basıncında gebelik öncesi döneme göre değişiklikler:

- 1) Sistolik kan basıncında 30 mmHg ve üstü artış,
- 2) Diastolik kan basıncında 15 mmHg ve üstü artış,
- 3) Gebelik öncesi değerler bilinmiyorsa 140/90 mmHg ve üstü ölçümler,
- 4) Ortalama kan basıncı değerinde 20 mmHg ve üstü ölçümler veya gebelik öncesi değerler bilinmiyorsa ortalama kan basıncının 105 mmHg üstü bulunması.

Gebelik yaşı; son adet tarihi, takipli hastalarda ilk trimestere ultrasonografik biyometri, geç başvuran olgularda ise femur boyu ve biparietal çap değerleri ile saptandı. Amniyotik indeks hesaplamalarında Phelan ve arkadaşlarının

tarif ettiği dört kadran tekniği uygulandı⁽¹¹⁾. Maternal abdomen umbilikusta dik kesişen iki çizgi ile dört kadrana ayrıldı. Her kadranda hasta yatağına dik olarak tutulan proba ölçülen en büyük amniyotik sıvı keselerinin boyutları toplanarak hesaplandı (Normal değer: 50-180 mm). Çalışmada General Electric RT 3600 model bir ultrasonografi cihazı kullanıldı.

Tüm olgularının invaziv girişimlerini sabah saat 10.00-12.00 arasında yapıldı. Önce anne adaylarından 5 cc kan örneği alındı. Ardından ultrason görüntüsü altında 20 G spinal iğne ile amniyosentez yapıldı. Maternal kontaminasyonu ekarte etmek için ilk 1 cc sıvı atıldı. Diğer bir enjektöre alınan 2 cc amniyon sıvısı ve 5 cc maternal kan santrifüje edildikten sonra çalışılmak üzere uygun şartlarda saklandı.

Prolaktin düzeyleri PRL-İrma Medgenix kitler ile RIA yöntemiyle ölçüldü. Fetal akciğer matürasyonu testi için albumin/surfactant oranını esas alan Abbot TDX system kullanıldı. Amniyon sıvısının spektrofotometrede 650 nm dalga boyundaki optik dansite ölçümleri de fetal akciğer matürasyonu göstergesi olarak değerlendirildi.

Sonuçların istatistik değerlendirilmesinde Microsta Student's t test ve ki kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada preeklampatik gruptaki 25 olgunun yaş ortalaması 27.52±6.73 (18-40), sağlıklı 46 gebenin yaş ortalaması ise 24.59±4.32 (18-37) idi. Preeklampatik grupta ortalama parite 2.56, kontrol grupta 2.06 bulundu. 46 normal gebenin ortalama sistolik kan basıncı 112.61±13.24, diastolik 70±8.89 mmHg iken, bu değerler preeklampatik grupta sırası ile 159.60±20.31 ve 104.80±15.84 mmHg idi (Tablo 1).

Yenidoğan cinsiyeti, boyu ve ağırlığı: Kontrol grubundaki 46 olgunun 28 kg, 18 erkek bebeği oldu. Ortalama boyları 48.28±2.54 cm idi. Preeklampatik 25 olgunun 14 kg ve 11 erkek bebeğin boy ortalaması ise 49.08±2.69 cm bulundu. Yenidoğan ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1).

Gebelik yaşı: Femur boyu ve biparietal çap ile ortalama hesaplanan gebelik haftası dikkate alındığında, grupların ortalama gebelik yaşları benzer bulundu (Tablo 1).

Fetal Akciğer Matürasyonu: Her iki grupta matürasyon ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 1). Amniyotik indeks: Amniyotik sıvı miktarının göstergesi olan bu parametrenin ortalama değeri kontrol grubunda 92.32±30.61 preek-

Tablo 1. Kontrol ve preeklampitik gebelerden elde edilen bulgular (Ort±SS)

	Kontrol Gebeler (n=46)	Preeklampitik Gebeler (n=25)	Farkın önemi
Anne yaşı (yıl) Parite sayısı	24.59±4.82	27.52±6.73	p>0.05
Çocuk boyu (cm) Doğum ağırlığı (g) Gebelik yaşı (hf.)	2.06±1.92	2.56±2.51	p>0.05
Maternal PRL (ng/ml)	48.28±2.54	49.08±2.69	p>0.05
Amniyotik sıvı PRL (ng/ml)	2845.4±456.2	2868.0±577.9	p>0.05
Fetal akciğer olgunluğu (FML)	35.07±1.5	35.48±2.22	p>0.05
Optik dansite Amniyotik indeks (mm) Sistolik kan basıncı (mmHg)	158.69±75.54	207.71±125.4	p>0.02
(mmHg) Diastolik kan basıncı	1969.13±1559.83	1514.0±995.9	p>0.05
	104.25±46.28	99.66±46.21	p>0.05
	251.09±290.13	206.36±208.90	p>0.05
	92.32±30.61	93.06±34.02	p>0.01
	112.61±13.24	159.60±20.31	p<0.01
	70.00±8.89	104.80±15.84	p<0.01

Tablo 2. Kontrol ve preeklampitik gebelerde prolaktin değerleri ve fetal akciğer matürasyonu ilişkisi

	AI	Maternal Serum Prolaktin Düzeyi ng/ml	Amniyotik Serum Prolaktin Düzeyi ng/ml	Akciğer Matürasyon Testi	Optik Dansite
Kontrol (n=46)	92.49±30.03	158.69±75.54	1969.13±1559.83	104.25±46.28	251.17±90.13
Preeklampsi (n=25)					
Normal a. sıvı (n=15)	94.32±33.25	206.68±126.52	1502±992.70	96.81±45.26	226.17±80.90
Oligohidramnios (n=5)	46.36±7.38	203.13±51.02	1196.36±658.30	101.01±56.27	238.25±78.51
Polihidramnios (n=5)	185.50±23.80	224.17±105.40	1917.50±1272.04	98.12±42.17	205.15±101.72
		p<0.02	p>0.05	p>0.05	p>0.05

lamptik grupta ise 93.06±34.02 bulundu. Preeklampitik gebelerden 5 olguda amniyotik indeks <50 mm bulunduğu için oligohidramnios, diğer 5 olguda ise >180 mm bulunarak polihidramnios olarak değerlendirildi.

Prolaktin Düzeyleri: Maternal serum prolaktin düzeyi 46 normal gebede ortalama 158.69±75.54 ng/ml iken, preeklampitik grupta 207.71±125.40 ng/ml ile istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.02). Her iki grupta maternal serum ve amniyotik sıvı prolaktin değerleri ile amniyotik indeks (AI) ve fetal akciğer matürasyonu değerlerinin karşılaştırmalı bulguları Tablo 2'de izlenmektedir.

TARTIŞMA

Çalışma kapsamına alınan normal ve preeklampitik gebelerin yaş ve parkeleri anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Her iki grup olgunun bebeklerinin doğum ağırlığı ve boylarında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Preeklampitik anne çocuklarının doğum ağırlığının normalden % 10 daha düşük olduğunu bildiren yayınlar⁽¹²⁾ yanında, termin-

de gebeliklerde preeklampitik ve kontrol grupları arasında fark bulunmadığını bildiren Parker ve arkadaşlarının çalışması bulgularımızla uyumlu görülmektedir⁽¹³⁾.

Literatürde bazı araştırmalara göre hipertansif gebelerde, amniyotik sıvı prolaktin düzeylerinin hem miktar hemde biyolojik aktivite olarak arttığı bildirilirken⁽¹⁴⁾. Luciano ve arkadaşlarının çalışmasında azaldığı yazılmaktadır⁽⁹⁾. Amniyotik sıvı prolaktin düzeyinin doğum eylemi başlayan hastalarda dramatik olarak düşmesi, yükselen araşidonik asidin desidual prolaktinin yapımını baskılaması ile açıklandığı gözönüne alındığında, preeklampitik gebelerde prostaglandin I₂'ye dönüşmeden artan araşidonik asidin azalan amniyotik sıvı prolaktinin nedeni olabilir.

Amniyotik sıvı prolaktininin gebelik haftalarına göre değişen bir dinamiği olduğu bilinmektedir⁽⁸⁾. 35 haftadan sonra bu değer sürekli azalması, fetal böbrek fonksiyonları ve gerileyen desidual yapım ile açıklanmaktadır⁽⁸⁻¹⁵⁾. Preeklampitik ve normal gebelerimizde amniyotik sıvı prolaktin ortalama değerleri literatür ile uyum göstermektedir.

Amniyon sıvısı miktarı ile prolaktin değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, polihidramniyoslu gebelerde, amniyotik prolaktinin azaldığı, bunda olası nedeninin desidüadaki prolaktinin sentez ve salgılanmasının olumsuz etkilenmesi olduğu bildirilmektedir ⁽⁹⁻¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda preeklampatik gruptaki beş oligohidramniyos ve beş polihidramniyos olgusunun amniyotik sıvı prolaktin ortalamaları farklı görülmeğe de, gerek olgu sayısı azlığı gerek varyasyon büyüklüğü nedeni ile, istatistiksel anlamlılık bulamadık.

Maternal serum prolaktin düzeylerini inceleyen çalışmalarda, gebelik haftası ilerledikçe prolaktinin arttığı ve 36. haftada yaklaşık 200 ng/ml'ye ulaştığı yazılmaktadır ^(8,14). Kontrol grubundaki bulgularımız bu değerler ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda preeklampatik gruptaki olgularda maternal serum prolaktin değerlerini, kontrol gruptan anlamlı olarak ($p<0.02$) yüksek bulmamız Luciano ve arkadaşlarının yazılarına ⁽⁹⁾ ters düşmekteyse de, gebelikte yüksek kan basıncının etyolojisinin de maternal prolaktinin rolü olduğunu bildiren yazarların ⁽²⁾ sonuçlarını desteklemektedir.

Fetal akciğer matürasyonunda; kortikosteroidler östrojen, ACTH, growth hormon, tiroid hormonları yanında; prolaktinin de önemi bildirilmektedir ^(16,17). Prolaktinin fetal, maternal ve amniyotik kompartmanlarda değişik dolanımı ve kompartmanlar arası geçişin sınırlı olduğu yazılmaktadır. Fetal prolaktinin, fetal akciğer matürasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾. Literatürde maternal serum ve amniyotik sıvı prolaktin değerleri ile fetal akciğer matürasyonunun ilişkisi çelişkili olup açık değildir ^(10,19).

Çalışmamızda her iki grup olguda fetal akciğer matürasyonunun göstergesi olarak seçilen testler ile ne amniyotik sıvı, ne de maternal serum prolaktin değerleri arasında önemli bir korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak, klinikte fetal akciğer matürasyonunun bazı preeklampatik gebelerde, gebeliği sonlandırma kararının verilmesindeki önemli gözönüne alındığında, prolaktin gibi matürasyon etyopatogenezinde rol oynayabilecek faktörlerin daha geniş çalışmalarda incelenmesinin önemini belirtmek istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Andersen JR, Borggaard B, Olsen EB, et al: Decidual prolactin content and secretion at term. Acta Obstet Gynecol Scand 66:591-596, 1987.
2. Atasü T: Prolactin patolojisi, Proclactin patolojisi ve Kliniği, Başkent Yayınları bl. 6 S:86-119, 1984.
3. Guyton AC: Pregnancy and lactation. Textbook of medical physiology. W.B Saunders comp. 8th. edition chapter: 82:922-923, 1991.
4. Kinoshita T, Taketani Y, Mizuno M: A decline in prolactin levels in amniotic fluid and decidua at term persiancy after initiation of labour. J Endocrinology 130:151-153, 1991.
5. Atasü T: Prolactin hormon fizyolojisi, prolactin patolojisi ve kliniği. Başkent Yayınları bl. 3, s:21 -58, 1984.
6. Findling JW: Anterior pituitary gland. Basic and clinical endocrinology. Appleton and lange comp. Third Edition, Chapter: 6:87-89, 1991.
7. Pullano JG, Cohen N, Apuzzio JJ, et al: Water and salt conservation in the human fetus and newborn. Evidence for a role fetal Prolactin. J Clin Endocrinol Metab 69:1180-1186, 1989.
8. Kletzky O, Rossman F, Bertolli S, et al: Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 151:878-884, 1985.
9. Luciano AA, and Varner MW: Decidual, amniotic fluid maternal and fetal prolactin in normal and abnormal pregnancies. Obstet Gynecol 63:384-8, 1984.
10. Parker C, McDonald PC, Guzick DS, et al: Prolactin levels in umbilical cord blood of human infants: Relations to gestational age, maternal complications and neonatal lunsz functions. Am J Obstet Gynecol 161:795-802, 1989.
11. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, et al: Amniotic fluid volume assesment with the four-quadrant techingue at 30-42 weeks gestation. J Reprod Med 32:540, 1987.
12. Mabie BC: Hypertansive states of pregnancy: Obstetric Gynecologic Diagnosis and Treatment edited by Martin L. Pernoll Sixth edition Appleton and Lange publ. Chap. 18:343, 1987.
13. Parker CR, Hankins GDV, Caarr BR, et al: Prolactin levels in umbilical cord serum and it's relation fetal adrenal activity in newborns of women with pregnancy induced hypertension. Pediatric Research 20(9):876-878, 1986.
14. McCoshen JA, Tyson JE: Altered prolactin bioactivity in amniotic fluid of hypertensive pregnancy. Obstet Gynecol 65:24-29, 1985.
15. Kubota T, Tsuzuki H, and Saito M: Determination of prolactin, growth hormone, b-endorphin and cortisol in both maternal plasma and amniotic fluid during human cestation. Acta Endocrinologica (Copenh) 121:297-303, 1989.