

Preeklampside PGE2 ve Lökotrien'ler

PGE₂ AND LEUKOTRIENS IN PREECLAMPSIA

Dr.Merih BAYRAM

TCDD Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, preeklampitik gebelerde, Prostaglandin E₂ (PGE₂) ve Lökotrien (LTC₄/I_H) rolü araştırıldı. Yaşları 16 ile 34 arasında olan 10 adet normal gebe ile, yaşları 28 ile 34 arasında olan 7 adet preeklampitik gebe araştırmaya alındı. Tansiyonu normal olan gebe grubunda, PGE₁-benzeri aktivite değeri ortalama 14.8± 2.2 ng/ml, LTC₄-benzeri aktivite değeri ortalama 2.6± 0.8 ng/ml olarak bulundu. Buna karşılık preeklampitik gebe grubunda ise bu değerler sırasıyla 6.4± 0.6 ng/ml ve 4.8± 0.8 ng/ml olarak tesbit edildi. Buna göre, ku\TCtli vasodilatör etkili olan PGE₂ normal gebelere göre, preeklampitiklerde anlamlı olarak azalmış, buna karşın LTC₄ sentezi ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, preeklampsisi patogenezinde lökotrienlerin de rolü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsisi, PGE₂, Lökotrienler

T Klin Jinekoloj Obst 1992, 2:81-84

Gebeliğin sebep olduğu hipertansiyon veya kısaca preeklampsisi, gebeliklerin %5-7'sinde görülen bir komplikasyondur (1). Basit olarak, normotansif kadınlarda, gebeliğin ikinci yarısında kan basıncının, 140/90 mmHg veya üzerinde olması şeklinde tanımlanabilir.

Geliş Tarihi: 21.11.1991

Kabul Tarihi: 6.12.1991

Yazışma Adresi: Dr.Merih BAYRAM
TCDD Ankara Hastanesi Kadın
Hast ve Doğum ABD, ANKARA

SUMMARY

This study investigated the role of Prostaglandin E₂ (PGE₂) and Leukotrien (LTC₄) in preeclamptic pregnancy. 10 normal pregnancies aged between 16-34 and 7 preeclamptic pregnancies aged 28-34 were included in this study. Appropriate PGE₂ and LTC₄-like activities in control group were 14.8± 2.2 ng/ml, 2.6± 0.8ng/ml, respectively. PGE₂ and LTC₄-like activities in preeclamptic group were found 6.4± 0.6 ng/ml, 4.8± 0.4 ng/ml respectively Hence, PGE₂ that was a strong vasodilator, was found to decrease in preeclamptic versus normal pregnancies, while LTC₄ synthesis was determined to increase in preeclamptic versus normal pregnancies. These findings showed that, LTC₄ might have a role in the pathogenesis of preeclampsia.

Key Words: Preeclampsia, Leukotriens, PGE₂

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:81-84

Preeklampsisi etyolojisi hakkındaki varsayımlar, ilk kez 1916'da Alman fizikçi Zweifel tarafından tanımlanmıştır. O günden bu yana yıllar geçmiş olmasına rağmen, etyolojiyi ilgilendiren teoriler hala aynı olup, henüz preeklampsisi patogenezi kesin olarak aydınlanmamıştır (1,2).

Preeklampsisi; çoğunlukla, trombosit agregasyonunda artma, uteroplasenter kan akışkanlığında düşme ve vazokonstriksiyonda artma ile karakterizedir (1,3,4,5). Bu olaylar, etyolojide prostaglandinlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür ve ça-

Table 1. Tansiyonu normal olan grup

Adı Soyadı	Yaşı	Doğum. sayısı	Gebelik yaşı (Hafta)	Daha önceki		Tansiyon Düzenleyici Tedavi Yapılmış mı?	Tansiyon Ödem	Tansiyon mm/l lg
				Gelirlikten önce Hipertansiyon Var mı?	Gebeliklerinde Hipertansiyon Var mı?			
1—Z.E.	24	2	28	—	—	—	—	120/80
2—R.K.	34	3	34	—	—	—	—	110/80
3—S.K.	21	—	30	—	—	—	—	130/80
4—Ö.K.	21	—	32	—	—	—	—	130/80
5—P.Ç	22	—	30	—	—	—	—	100/60
6—N.T	28	2	28	—	—	—	—	110/70
7—A.M.	16	—	30	—	—	—	—	110/75
8—A.B	23	1	34	—	—	—	—	120/80
9—N.Ç	22	—	36	—	—	—	—	110/75
10—M.T	24	—	37	—	—	—	—	110/80

Tablo 2. Tansiyonu yüksek olan grup

Adı Soyadı	Yaşı	Doğum sayısı	Gebelik yaşı (Hafta)	Daha önceki		Tansiyon Düzenleyici Tedavi Yapılmış mı?	Tansiyon Ödem	Tansiyon mm/Hg
				Gebelikten önce Hipertansiyon Var mı?	Gebeliklerinde Hipertansiyon Var mı?			
1-F.B	37	4	34	—	—	—	—	160/95
2—H.K	26	3	32	—	—	—	—	150/90
3—S.M	20	—	28	—	—	—	—	150/95
4—T.A	30	2	30	—	—	—	—	180/100
5—M.O	23	—	28	—	—	—	—	150/95
6—S.Y	33	—	30	—	—	—	—	140/90
7—Z.P	35	4	34	—	—	—	—	170/95

Tablo 3. Tansiyonu normal ve yüksek olan gebe gruplarındaki PGE₂ ve LTC₄-benzeri aktivite ortalamaları

	PGE ₂ -benzeri aktivite	LTC ₄ -benzeri aktivite
Tansiyonu normal normal grüp n:10	14.8± 2ng/ml p<0.02	2.6± 0.8 ngml p<0.05
Tansiyonu yük sek grüp n:7	6.4± 0.6ng/ml p<0.02	4.8± 0.4ng/ml p<0.05

hşmalar bu konuda yoğunluk kazanmıştır (6). Son zamanlarda, iki önemli prostanooid olan prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TxA₂) üzerinde durulmaktadır. Gerçekte, PGI₂ ve TxA₂ arasındaki den-

genin, sistetnik sirkülasyonda vasküler tonus ve trombosit agregasyonunu düzenlediği ifade edilmektedir (Moncada ve ark. 1979) (7). Arteriyolar yataktaki bu denge bozulduğunda, özellikle uterus ve böbrekte karakteristik bulgular meydana getirmektedir (Koulopis ve ark. 1982) (7). Çalışmaların çoğu PGI₂ ve TxA₂ arasındaki dengenin TxA₂ lehine değiştiğini göstermektedir (3-7).

Bizim bu çalışmamızda, daha önce çalışıldığı konusunda literatür verilerine rastlamadığımız pre-eklamptik gebelerde PGE₂ ve LTC₄'in rolü araştırılmıştır.

MATERYELVE METOD

Bu çalışma, iki gebe grubu üzerinde TCDD Ankara Hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

1. Grup: Gebeliğin son trimesterinde olan ve gelişimi normal seyreden 10 normal gebe kadın kontrol grubu olarak alınmıştır (Tablo 1). Yaş ortalaması: 23.5, ortalama gebelik yaşı: 31.9 hafta idi. Bu grupta en yüksek TA: 130/80 mmHg olarak tesbit edildi.

2. Grup: Tansiyonu yüksek olarak tesbit edilen 7 adet preeklampitik araştırma grubu (Tablo2) yaş ortalaması: 29.1, ortalama gebelik yaşı: 30.8 hafta idi. En yüksek TA: 180/100 mmHg, en düşük TA: 140/90 mmHg olarak ölçüldü. 4 hastada pretibial ödeme rastlandı. Proteinüri tesbit edilmedi.

Her iki grupta da gebeler daha önce hipertansiyon yönünden herhangi bir tedavi almamışlardı ve daha öncesine ait primer hipertansiyon olayı yoktu.

Her iki grupta, brakial venden alınan kan, santrifüje edilerek serumları şekilli elementlerden ayrıldı. Çalışma için bu serumlarda ikiye ayrıldı. Ayrılan bu serumların ilki üzerine IN HCI ve etil asetat ilave edilip, çalkalandıktan sonra etil asetat fazı ayrılıp, ayrı tüpe konuldu. İkinci örneklerde, 10 mg/ml aspirin ilavesinden sonra tüp iyice çalkalanıp +4°C'de 3000 g'de 15 dakika santrifüj edilip, üst faz alınarak, ayrı bir tüpe alındı ve azot gazı uçuruldu. Tüp üzeri parafilm ile kapatılıp, tayin yapılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

Tayinlerinde, aspirinsiz olarak etil asetat fazına alınan örnekler PGE2-benzeri aktivite, aspirinli örnekler ise LTC4-benzeri aktivite tayininde kullanıldı.

PGE2-benzeri aktivite için sıçan mide fundus kası, LTC4-benzeri aktivite için kobay ileumu kullanılmış, Vane (1957) tekniğine uygun olarak hazırlanan sıçan mide fundus kasında standart PGE2 ile doz-cevap eğrisi elde edildikten sonra, numuneler denenmiş, elde edilen cevaplardan logaritmik doz-cevap eğrisi üzerinden miktar tayini yapıldı (8). LTC4-benzeri aktivite Anderson ve ark. (1983) tekniğine uygun hazırlanmış kobay ileumunda standart LTC4-doz-cevap eğrisi üzerinden hesaplandı (9).

Sonuçların istatistiksel analizi için Student's Mes-ti kullanıldı.

Deneyisel çalışmalar, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

SONUÇLAR

Tansiyonu normal olan grupta çalışılan PGE2-benzeri aktivite değeri ortalama 14.8 ± 2.2 ng/ml (n:10) $p < 0.02$, LTC4-benzeri aktivite değeri ortalama 2.6 ± 0.8 ng/ml (n:10) $p < 0.05$ olarak tesbit edildi.

ma 2.6 ± 0.8 ng/ml (n:10) $p < 0.05$ olarak tesbit edildi.

Tansiyon yüksekliği gözlediğimiz ikinci grupta ise, PGE2-benzeri aktivite ortalama değeri 6.4 ± 0.6 ng/ml (n:7) $p < 0.02$, LTC4-benzeri aktivite ortalama değeri 4.8 ± 0.4 ng/ml (n:7) $p < 0.05$ olarak ölçüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA

Preeklampside TxA2 sentezinin arttığı bilinmektedir (3-7). Kuvvetli vasokonstriktör etkili bu eikozanoid'in artışı diğer prostanooidlerin azaldığını ifade etmektedirler. Zira arakidonik asid hepsinin prekürsörü olduğundan aynı prekürsörden sentezin daha ziyade TxA2 yönüne kaydığını göstermektedir. Yapılan tezin bu çalışmada da, kuvvetli vasodilatör olan PGE1'nin normale göre hipertansiyonda anlamlı olarak azalması, buna karşılık LTC4 sentezinin anlamlı olarak artması preeklampsi patogenezinde lökotrienlerin de rolü olabileceğini göstermektedir. Nitekim, LTC4, kan basıncında önce vasokonstriksiyon, bunu takiben uzun süreli vazodilatasyon yaptığı ifade edilmiştir (10). Bu bifazik cevapta oluşan vazokonstriksiyon TxA2'nin artmış olması, muhtemelen LTC4 cevabındaki vazokonstriktör fazında potansiyasyonuna neden olacaktır. Lökotrienlerin prekürsörü olan 15-HPETE'lerin de kuvvetli vazodilatör olan prostasiklin sentezini inhibe etmeleri dikkate alındığında bu hastaların ya prostasiklinin stabil analogları veya LT ve TxA2 sentez inhibitörleri ile tedavi edilebilecekleri olasılığını akla getirmektedir.

Ancak, hemen ifade edelimki, bu konuda kesin bir kanıya varmak için zaman erken ve şu anda sunulan vak'a sınırlıdır. Fakat biz bunu bir ön çalışma olarak sunmaktayız. Bu konudaki çalışmamız devam etmektedir. Vak'a sayısının arttığı çalışmalarımızdan sonra yada başkalarının da aynı konuda daha geniş serileri sunmalarıyla, bu konu üzerinde daha belirgin kanaatte bulunmak mümkün olacaktır.

Sonuç olarak, hipertansiyonda PGE2 sentezinin azaldığı, buna karşılık LTC4 sentezinin anlamlı olarak arttığı görülmektedir. Bu durum, preeklampsinin patogenezinde LTC4'ünde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda yaptığımız çalışmada vak'a sayısının çok az olduğunun bilincindeyiz. Vak'a sayımız arttığında, ya da aynı konuda başka araştırmacılarında sonuçları çıktığında belirgin veriler elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Danforth DN, Scott JR. *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Company, Philadelphia 1986; 446-72.
2. Benson RC. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 7th Edition. Lange Medical Book. Prentice-Hall International Inc. Printed in the United States of America 1991; 373-87.
3. Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:335-40.
4. Walsh SW, Belir MJ, Allen NH. Placental prostacyclin production in nonnal and toxemic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:110-5.
5. Ylikorkila O, Makila UM. Prostacyclin and tromboxane in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 318-29.
6. Yamaguchi M, Mori N. 6-keto prostaglandin Fix, tromboxane B, and 13-14-dihydro-15-keto prostaglandin F concentrations of norcnotensive and preeclamptic patients during pregnancy, delivery and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 121-7.
7. Ogina M, Abe Y, Jimbo T, Okahara T. Plasma Tromboxane and Proslaeyclin: Comparison During Normal Pregnancy and Pregnancy Complicated by Hypertension. *Endocrinol Japon* 1986; 33: 197-202.
8. Vane JR. A sensivite method for the assey of 5 hydroxytryptamine. *Br J Phannac* 1957, 12: 344-5.
9. Anderson WH, O'Donnell M, Simko BA, Welton AF. An invivo model for measuring anligen-indiiced SRS-A mediated broncoconstrictioii and plasma SRS-A levels in the guinea-pig. *Br J Phannac* 1983; 78: 67-9.
10. Lewis RA and Austen KF. The biologically active leucotrienes: Biosynthesis, metabolism, receptors, functions ami phannacology. *J Clin Invest* 1984; 73: 889-95.