

# Gestasyonel Hipertansiyonda Maternal Plazma Prolaktin Değerleri

Melih SEZGEN\*  
Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ\*\*  
Candan CENGİZ\*\*

## ÖZET

*Maternal serum Prolaktin konsantrasyonunun, gebelikte hipertansiyon gelişiminde rolü varsa ve bu rol vasküler reaktivite ile ilişkili ise; gestasyonel hipertansiyon olgularında maternal plazma prolaktin düzeylerinin, normotensif gebelerinkinden düşük olması beklenebilir. Bu düşünceden hareketle, 43 gestasyonel hipertansiyonla olgunun maternal plazma prolaktin düzeyi, 45 normotensif gebenin plazma prolaktin düzeyi ile karşılaştırılmış ve gestasyonel hipertansiyon olgularında, maternal plazma prolaktin düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.*

## SUMMARY

### Maternal Plasma Prolactin Levels in Gestational Hypertension

*Maternal plasma prolactin levels must be low in gestational hypertension if prolactin plays a role in the pathogenesis of gestational hypertension and if this role is related with vascular reactivity. In our clinic plasma prolactin levels of 45 pregnant women with gestational hypertension were compared with plasma prolactin levels of 45 normotensive pregnant women. Mean plasma prolactin levels were significantly lower in hypertensive group.*

Hakkında bilinenlerin artması ve antenatal bakım sayesinde insidansının düşmesine karşın, etyoloji ve fizyopatolojisi üzerinde sürüp giden tartışmalar ve bunların esasını oluşturan bilinmezlik nedeniyle gestasyonel hipertansiyon günümüzde, obstetrik bir sorun olarak önemini korumaktadır. İlerlemiş hastalığın birden fazla sistemi ilgilendirmesi, tedavide kullanılan ajanların hem anneyi, hem fetüsü, hem

\* Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

\*\* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

de gebelik olayının bizzat kendisini çeşitli şekillerde etkilemesi, hastalığa karşı takınılacak tavrı konusunda klinisyeni önemli sorunlarla karşı karşıya bırakmaktadır. Etiyoloji ve fizyopatolojinin açıklığı kavuşturulması ile, hastalığın henüz klinik tablo ortaya çıkmadan farkedilebilmesinin ve belki de profilaksisinin mümkün olabileceği görüşünden yola çıkan araştırmacılar çalışmalarını, gestasyonel hipertansiyonun patogenezi üzerinde yoğunlaştırmışlardır. 1975'te Horrobin'in osmoregülatör etkisi nedeniyle prolaktinin (PRL) preeklampsi oluşumundaki rolünden söz etmesinden günümüze; normal gebelikte vasküler sistemde fizyolojik olarak gelişen ve preeklamp-tik gebelerde yetersiz olan ya da hiç gelişmeyen, pressör ajanlara karşı toleransın, maternal plazma PRL'i ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar bildirilmiştir<sup>1-3</sup>.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, değişik gebelik haftalarında bulunan toplam 43 gestasyonel hipertansiyonlu gebenin plazma PRL değerleri ile 45 normotensif gebenin plazma PRL değerleri karşılaştırılmış ve sonuçlar literatürün ışığı altında değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, 43 hipertansiyonlu ve 45 normotensif gebenin plazma PRL düzeyleri tesbit edilmiştir. Hipertansiyonlu grubun 25'i 36 ve daha büyük gebelik haftasında, 12'si 28-36 haftalık, 6'sı 28 haftadan küçük: Normotensif grubun ise 27'si 36 hafta ve daha büyük, 12'si 28-36 haftalık ve 6'sı 28 haftadan küçüktü. Her iki grupta maternal kanlar istirahat halinde, hasta uyanık iken ve herhangi bir tıbbi müdahale yapılmadın önce alınmış, 1800-2000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve serumlar deep-freeze'de muhafaza edilmiştir. Her iki grupta olgular tamamlandıktan sonra serumlarda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında Solid-Phase<sup>1,2,5</sup> I-Radioimmunoassay tekniği ile kantitatif PRL tayini yapılmıştır.

Her iki grubun yaş ortalaması 26, hipertansiyon grubunda 16, kontrol grubunda 13 olgu primigravid idi. American Committee on Maternal Welfare'in tanımlamasına uygun olarak diastolik kan basıncı herhangi bir ölçümde 110 mmHg'nın, ya da dört saat aralıklı iki ölçümde 90 mmHg'nın üzerinde olan olgular hipertansiyon grubuna dahil edilmiştir. Her iki grupta olguların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapıldı. Çalışma sonucunu etkileyecek — gestasyonel hipertansiyon dışında — komplikasyonu olan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Sonuçların değerlendirilmesinde Student "t" testi kullanıldı ve anlamlılık sınırı olarak  $p \leq 0.05$  değeri kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların total olarak değerlendirilmesinde, hipertansiyon grubundaki 43 olgunun ortalama maternal plazma PRL düzeyi  $76.4 \pm 9.7$  ng/ml iken, kontrol grubundaki 45 olgunun maternal plazma PRL düzeyi  $168.8 \pm 14.3$  ng/ml bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

Olguların gebelik haftalarına göre gruplandırılarak yapılan değerlendirilmesinde ise, hipertansiyonlu grupta 36. haftadan büyük 25 olgunun maternal plazma

PRL düzeyi  $85.1 \pm 12.1$  ng/ml. kontrol grubunda 36 haftadan büyük 27 olgunun maternal plazma PRL düzeyi  $173.8 \pm 18.9$  ng/ml idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

28-36. gebelik haftasında her iki grupta 12 olgu mevcuttu ve bunların ortalama plazma PRL düzeyleri, hipertansiyonlu grupta  $72.4 \pm 22.0$  ng/ml iken, kontrol grubunda  $193.3 \pm 33.6$  ng/ml idi. Bu grupta da fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.005$ ).

Hipertansiyonlu grupta 28. gebelik haftasından küçük 6 olgunun maternal plazma PRL düzeyi  $52.6 \pm 25.1$  ng/ml, kontrol grubunda ise 28. haftadan küçük 6 olgunun maternal serum PRL düzeyi  $113.0 \pm 21.3$  ng/ml bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.1$ ).

36. gebelik haftasından küçük tüm olguların bir arada değerlendirilmesinde, hipertansiyonlu gruptaki 18 olgunun ortalama maternal plazma PRL değerleri  $65.0 \pm 15.8$  ng/ml, kontrol grubundaki 18 olgunun maternal plazma PRL değerleri ise  $161.6 \pm 23.1$  ng/ml bulundu. Bu gruplandırmada farkın istatistiksel anlamlılığını sürdürdüğü gözlemlendi ( $p < 0.005$ ).

Böylece gerek grup, gerekse total olarak yapılan değerlendirmede, hipertansiyonlu gebelerde maternal plazma PRL değerleri normotensif gebelerin maternal plazma PRL değerlerine göre anlamlı şekilde düşük bulundu.

Bulgular Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

Tablo: I  
Deney ve Kontrol Gruplarındaki Maternal Plazma PRL (Ortalama  $\pm$  SEM) Değerleri

	36 Hafta		28-36 Hafta		28 Hafta		Total	
	n	PRL (ng/ml)	n	PRL (ng/ml)	n	PRL (ng/ml)	n	PRL (ng/ml)
Hipertansiyon Grubu	25	$85.1 \pm 12.1$	12	$72.4 \pm 22.0$	6	$52.6 \pm 25.1$	43	$76.4 \pm 9.7$
Kontrol Grubu	27	$173.8 \pm 18.9$	12	$193.3 \pm 33.6$	6	$113.0 \pm 21.3$	45	$168.8 \pm 14.3$
	t = 4.283 p < 0.001		t = 3.157 p < 0.005		t = 1.765 p > 0.1 N.S.		t = 5.537 p < 0.001	

(N.S.: İstatistiksel Olarak Anlamsız)

Tablo: II  
Gebelik Haftasından Küçük Olguların Birlikte Değerlendirilmesinde Deney ve Kontrol Gruplarında Maternal Plazma PRL (Ortalama  $\pm$  SEM) Değerleri

	36 Hafta		36 Hafta		Total	
	n	PRL (ng/ml)	n	PRL (ng/ml)	n	PRL (ng/ml)
Hipertansiyon Grubu	25	$85.1 \pm 12.1$	18	$65.0 \pm 15.8$	43	$76.4 \pm 9.7$
Kontrol Grubu	27	$173.8 \pm 18.9$	18	$161.6 \pm 23.1$	45	$168.8 \pm 14.3$
	t = 4.283 p < 0.001		t = 3.576 p < 0.005		t = 5.537 p < 0.001	

## TARTIŞMA

Gestasyonel hipertansiyonda klinik tabloyu oluşturan esas olay generalize vazospazmdir<sup>4-5</sup>. Eklampitik krizlerin oluşumunda da vazospazm ve onun doğurduğu vasküler harabiyet etkindir. Bu nedenle preeklampsinin etyolojisini araştıranlar, bu vazospazmı oluşturan etkenlere yönelmişlerdir.

Normal insan gebeliğinde dolaşımdaki pressör ajanların bu etkilerine karşı vasküler cevapta, birinci trimesterde başlayıp terme kadar devam eden tolerans meydana gelir. Bu toleransın oluş mekanizması bu gün için açıklığa kavuşmuş olmamakla beraber, olayın prostaglandinlerle ilişkili olduğunu gösteren bulgular mevcuttur<sup>6-8</sup>. Dahası, araştırmalar, gebe olmayan kadında angiotensin-II (A-II) konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olan vasküler reaktivitenin, gebede A-II konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olan vasküler reaktivitenin, gebede A-II konsantrasyonundan bağımsız, vasküler düz kasların cevabı ile ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>9</sup>. Gebedeki bu fizyolojik tolerans gestasyonel hipertansiyon olgularında oluşmamakta ya da 20. haftadan itibaren kaybolmaktadır<sup>7</sup>. Bir başka deyişle, gestasyonel hipertansiyoda prelinik seyir vazoaktif ajanlara karşı toleransın kaybı ile başlar. Bu noktada, pressör ajanlara karşı toleransı ortadan kaldıran ya da vasküler cevap artışını ortaya çıkaran etken veya etkenlerin ne olduğu sorusu ortaya çıkmaktadır. Preeklampitik kadınların serumunun normal kadınlara verilmesi ile vazoaktif etki ortaya çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur<sup>9</sup>. Preeklampsinin hâlâ toksemi olarak nitelendirilmesine de neden olan bu görüş doğru ise, preeklampitik kadının serumunda, vazoaktiviteyi oluşturan faktörlerin varlığı veya toleransın ortaya çıkmasını sağlayan faktörlerin yokluğu ya da azlığı söz konusu olmalıdır. Pressör ajanlara karşı vasküler cevabın prostaglandinlerce yönlendirildiğini gösteren çalışmalar, preeklampitik kadınların kanında vazoaktiviteyi oluşturan faktör ya da faktörlerin etkilerini prostaglandin aktivitesi üzerinden gösterebilecekleri düşüncesini doğrulamaktadır<sup>6-9</sup>.

Bu konu üzerinde çalışan araştırmacılar, normal insan gebeliğinin birinci trimesterindeki 30 ng/ml lik değerinden, termde 200-600 ng/ml'ye kadar ulaşan ve memeleri laktasyona hazırlamanın dışında, gebelikteki bu progressif artışının biyolojik önemi tam olarak açıklığa kavuşmamış bulunan PRL üzerinde durmaktadırlar. PRL in memelilerde osmoregülatör etkiye sahip olduğunu gösteren bulgular mevcuttur<sup>2-3</sup>. 1975'te Horrobin bu etkiden yola çıkarak, preeklampsi patogenezinde PRL in muhtemel rolünden söz etmiştir<sup>1</sup>. Ancak PRL'in gestasyonel hipertansiyonla ilişkisinin sadece osmoregülatör etkiden ibaret olduğu düşünülemez. Horrobin ve ark. 1976 ve 1978'de yaptıkları hayvan deneylerinde PRL'in pressör ajanlara vasküler cevabı etkilediğini ve bunu prostaglandinler aracılığı ile yaptığını gözlemişlerdir<sup>1-10</sup>. Değişik araştırmacılar normal ve preeklampitik gebeliklerde maternal plazma PRL düzeyleri ile ilgili değişik sonuçlar bildirmekte ise de, preeklampitik gebelerde maternal plazma PRL düzeyini yüksek bulan araştırmacılar, bu yükseklik ile hipertansiyon arasındaki ilişkiye açıklık getirememişlerdir<sup>1-3-11</sup>. Diğer taraftan Mati ve ark. hayvan deneylerinde 250 mikrogram ve 2.5 mg/gün dozunda PRL'in kan basıncında düşmeye, kan hacminde artışa ve vasküler sistemin A-II'ye cevabında azalmaya neden olduğunu bildirmektedirler. Mezenter ve aortik örnekler üzerinde yapılan

çalışmalar norepinefrin ve A-II'ye kontraktıl cevapların 50 ng/ml PRL konsantrasyonunda potansiyalize, 500 ng/ml konsantrasyonda ise depresse edildiğini göstermektedir<sup>1,2</sup>.

Ho Yuen ve ark. çalışmalarında gestasyonel hipertansiyon olgularında maternal plazma PRL düzeylerini normotensif gebelere göre daha düşük bulmuşlardır<sup>1,3</sup>. Bizim çalışmamızda da olguların gerek total olarak, gerekse gebelik haftalarına göre grup grup değerlendirilmesinde, 28 haftadan büyük gebeliklerde, gestasyonel hipertansiyon olgularında maternal plazma PRL düzeyleri, normotensif gebelerdekine göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. 28. haftadan küçük gebeliklerde farkın istatistiksel olarak anlamsız oluşu, bu grupta olgu sayısının azlığına ve ekstrem değerlerin mevcudiyetine atfedilmiştir. Olguların 36. gebelik haftasından küçük ve 36. haftadan büyük olarak iki gruba ayrılması halinde de maternal plazma PRL düzeyleri arasındaki fark anlamlılığını sürdürmektedir. Gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde gözlenen plazma PRL düzeyindeki düşüklüğün, plazma volüm artışı ile ilgili olacağı düşünülemez, zira preeklampsi olgularında plazma volümünün artmadığı, bilinen bir gerçektir<sup>1,4</sup>.

Bulgularımız, maternal plazma PRL'inin gestasyonel hipertansiyonla direkt ilişkisinin bulunduğunu düşündürür niteliktedir. İster sadece osmoregülatör etki ile, ister pressör ajanlara karşı vasküler cevabın yönlendirilmesi şeklinde olsun, PRL ile gestasyonel hipertansiyon arasında bir sebep-sonuç ilişkisinin ortaya konulması, erken gebelik döneminden itibaren yapılacak plazma PRL ölçümleri ile hastalığın preklinik tanısını ve belki de profilaksisini mümkün kılması açısından önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. JENKINS, D.M., PERRY, L.A.: Plasma Prolactin in Pregnancy Induced Hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 85: 754-757, 1978.
2. ATASÜ, T.: Prolaktin. Patolojisi ve Kliniği. Başkent Yayınları, İstanbul, 1984.
3. YUEN, H.B., KEYE, W.R., JAFFE, R.B.: Human Prolactin: Secretion, Regulation and Pathophysiology. *Obstet Gynecol Surv* 28(8): 527-538, 1973.
4. PRITCHARD, J.A., MAC DONALD, P.C., GANT, N.F.: Hypertensive Disorders in Pregnancy. In *Williams Obstetrics*. Appleton Century-Crofts/Norwalk, Connecticut, 1985, chap. 27, pp: 525-560.
5. REDMAN, C.W.G., BONNAR, J., BEILIN, L.J., MCNEILLY, A.S.: Prolactin in Hypertensive Pregnancy. *Br Med J* 1: 304-306, 1975.
6. EVERETT, R.B., WORLEY, R.C., MAC DONALD, P.C., GANT, N.F.: Effect of Prostaglandin Synthetase Inhibitors on Pressor Response to Angiotensin II in Human Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 1007-1010, 1978.
7. RAMOS, L.S., O'SULLIVAN, M.J., CALDERON, J.G.: Effect of Low-Dose Aspirin on Angiotensin II Pressor Response in Human Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 156(1): 193-194, 1987.
8. WEINER, C.W.: The Role of Serotonin in The Genesis of Hypertension in Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 156(4): 885-888, 1987.
9. WORLEY, R.J.: Pathophysiology of Pregnancy Induced Hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 27(4): 821-835, 1984.

10. HORROBIN, D.F., MANKU, M.S., KARMALI, R.A., ALLY, A.I., KARMAZYN, M., MORGAN, R.O., SWIFT, A.: Prostaglandins as Second Messengers of Prolactin Action. Implications for Studies on Prolactin. In Progress in Prolactin Physiology and Pathology. Ed. Robyn C., Harter M., Elsevier/North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, Newyork, 1978, pp: 189-200.
11. JENKINS, D.M., SOLTAN, M.H.: Plasma Prolactin and Puerperal Blood Pressure. Br J Obstet Gynecol 87: 597-599, 1980.
12. MATI, J.K.G., MUGAMBI, M., ODIPO, W.S., NGLUI, K.: Prolactin and Hypertension. Am J Obstet Gynecol 127: 616-619, 1977.
13. YUEN, H.B., CANNON, W., WOOLLEY, S., CHARLES, E.: Maternal Plasma and Amniotic Fluid Prolactin Levels in Normal and Hypertensive Pregnancy. Br J Obstet Gynecol 85: 293-298, 1978.
14. PAGE, E.W.: On The Pathogenesis of Preeclampsia and Eclampsia. J. Obstet Gynecol Br Commonw 79: 883-894, 1972.

Doç. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ  
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi  
Kadın Doğum ve Hast.Anabilim Dalı  
BURSA