

**PLASENTA FONKSİYONLARININ ARAŞTIRMASINDA
SERUMDA HPL (İNSAN PLASENTA LAKTOJENİ)
SEVİYESİ TAYİNİ — ÖN ÇALIŞMA—**

Dr. Erkin KANDEMİR(*)

Dr. Sevgi TEZCAN(**)

Dr. Mine ÜNER(***)

GİRİŞ :

Özellikle problemli gebeliklerde, plasenta fonksiyonlarının araştırılması ve gebeliğin prognozu hakkında karar vermek daima sorun teşkil etmiştir. Bu sorunu çözümleyebilmek için çeşitli araştırmacılar bazı yöntemler geliştirmişlerdir. İdrarda östriol, pregnandiol ve HCG titrajları, vajinal epitel tetkikleri, çeşitli enzimatik çalışmalar, maternal serumda alfa -fetoprotein seviyesi tayini, ultrasonik araştırmalar, amnion sıvısında kromatografik olarak lesitin/sfingomelin oranının incelenmesi bu yöntemlere örnek olarak gösterilebilir (1,4).

Bütün bu sayılan araştırmalarla, plasental fonksiyon hakkında kesin ve erken bir sonuca varmak mümkün olmamaktadır (4).

İnsan plasentasında laktojenik bir aktivitenin varolduğu, ilk kez Ehrhardt tarafından 1936 yılında saptandıktan sonra, bu konu üzerine eğilim artmıştır. (8).

Erken gebelik ve düşükte, serumda HPL seviyelerine ait ilk çalışmalardan (3,11,17) sonra prognostik bir yöntem olarak

* A. Ü. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları-Doğum kürsü başkanı

**A. Ü. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları-Doğum Uzman Asistanı

***A. Ü. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları-Doğum Uzman Asistanı

kullanılabilmesi için konu üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (2,7,9,13,18).

Spellacy ve arkadaşları 1967 yılında serumda HPL seviyesinin ölçülmesinin plasenta fonksiyonunu göstereceğini öne sürdüler (16).

Sciarra ve ark. (12), immunofloresans yöntemlerle plasenta'nın villöz trofoblastlarının stoplazmalarında üretildiğini saptadıkları bu hormonun yapısı Li ve arkadaşları tarafından araştırılmış ve 184 - 190 amino asitten oluşan bir protein olduğu bulunmuştur (8).

HPL, plasentada oluşur oluşmaz organda görülmesine karşın, gebeliğin ilk 4 - 5. haftasına kadar serumda bulunmamaktadır. Bu süreden sonra seruma çıkmakta ve gebelik boyunca, maternal serumdaki düzeyi gittikçe yükselmektedir (4,6,16).

Plasentanın uterustan ayrılmasından sonra, serumdaki hormon seviyesi, yarı ömrü 12 - 30 dakika olacak şekilde düşmektedir (495). z

Harding'in çalışmalarına göre, HPL nin maternal dolaşıma geçerek maternal trigliserid depolarının yıkımına yol açtığı ve fetüsün enerji ihtiyacına hizmet ettiği sanılmaktadır (5).

Niven ve ark. 1972 yılında, daha sonra 1973 yılında Jouppila ve Ylikorkala radioimmünoassay yöntemiyle, vajinal kanamalı hastalarda, 14. gebelik haftasından sonra maternal serumda HPL seviyeleri üzerine araştırmalar yapmışlardır. (10, 18).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; problemlili gebeliklerde prognozu tayin edebilecek bir yöntem bulabilmek için normal gebeliklerde HPL seviyelerinin saptanmasıdır.

Materyel ve Metod

Çalışmamız, A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine müracaat eden hastaların 64'ünde yapılmıştır.

Vakalarımızı 3 grup altında topladık :

I. Grup : Birinci trimestrde olan gebeler;

a) 4 - 8 haftalık gebeliği olan 6 vaka (tablo I).

b) 8 - 12 haftalık gebeliği olan 6 vaka (tablo I) .

II. Grup : Üçüncü trimestrde olan gebelikler;

a) Normal doğum yapan 37 vaka (tablo III).

b) Ölü doğum yapan 5 vaka (tablo IV).

III. Grup : Kontrol grubu;

Gebeliği olmayan IO sağlıklı kadın (Tablo V.).

I. Gurup vakalar polikliniğimize, adet gecikmesi veya kontrol için müracaat eden herhangi bir şikayeti olmayan ve patolojik bir bulguya sahip bulunmayan hastalardan seçildiler. Bunlar, yaşları 17 - 32 arasında ve 1 - 4, gebelikleri olan vak'alardı (Tablo I ve II).

İkinci gurup vak'alar ise kliniğimize ağrı üzerinde müracaat eden veya doğuma kadar izleyebildiğimiz üçüncü trimestrdeki gebelerden seçildi. Bunlardan altısı müdahaleli doğum yapmış, diğerleri ise normal doğum yapmışlardır. 37 vak'ada bebek sağ, 5 inde ise fetus intrauterin ölü idi. Bu vak'aların hiçbirinde, ölüm herhangi bir sebebe bağlanamamıştı (Kordon sarkması, dekolman plasenter, travma v.s. gibi).

Gerek gebelerden gerekse kontrollerden, bir gece açlık sonunda, ön kol veninden beşer ml. heparinli olarak alınan kanların plazmaları ayrılarak —20°C daki derin soğutucuda biriktirilmiştir.

Biriktirilen plazmaların HPL analizleri, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biokimya Enstitüsünde radioimmünoassay yöntemine göre yapılmıştır.

Bu yöntem, HPL'ye özgü antikorun, bağlama bölgelerine, serumda varolan HPL ile, I^{125} ile işaretli HPL'nin yarışmalı olarak bağlanmaları ilkesine dayanır. Antikorla bağlanmış işaret-

li HPL miktarı serumda bulunan HPL seviyesi ile ters orantılıdır.

(TABLO : I)

I. Trimestir gebeliklerinde serumda HPL değerleri (4 - 8 haftalık)

Vaka	İsim	Gebelik haftası	Gebelik sayısı	HPL (µg/ml.)
1	M.Ü.	6	1	0,065
2	H.T.	4	1	0,065
3	A.Y.	8	1	0,056
4	L.A.	4	4	0,060
5	S.T.	8	1	0,015
6	G.V.	5	3	0,060

(TABLO : II)

I. Trimestir gebeliklerinde serumda HPL değerleri (8 - 12 haftalık)

Vaka	İsim	Gebelik haftası	Gebelik sayısı	HPL (µg/ml.)
1	G.T.	10	2	0,070
2	G.V.	9	2	0,085
3	N.Y.	12	2	0,067
4	N.A.	10	1	0,068
5	S.T.	12	3	0,100
6	P.T.	11	4	0,09

(TABLO : III)

Fetusun canlı olduğu III. trimestir gebeliklerinde serumda
HPL değerleri

Vaka	İsim	Yaş	Gebelik sayısı	Gebelik HPL (µg/ml.) haftası	
1	A.Ö.	18	2	34	6.7
2	E.K.	21	1	30	5.5
3	E.D.	19	1	33	6.1
4	Ş.A.	19	1	39	7.0
5	M.T.	28	2	29	5.6
6	H.U.	20	1	35	6.0
7	Ş.A.	19	1	30	5.3
8	V.Ü.	20	1	33	5.4
9	R.S.	20	1	30	4.0
10	Ş.D.	30	3	35	6.4
13	S.P.	18	1	35	5.6
14	V.T.	26	2	36	5.5
11	H.B.	30	1	28	4.2
12	S.Y.	23	1	30	4.9
15	G.C.	21	1	40	7.5
16	G.B.	26	2	40	5.8
17	G.Ü.	34	4	40	5.9
18	S.E.	27	2	29	4.4
19	T.S.	26	1	40	6.1
20	S.K.	21	1	40	7.6

21	N.D.	21	1	34	6.9
22	H.N.U.	23	1	30	5.9
23	B.T.	20	1	30	4.0
24	P.E.	19	1	40	6.8
25	S.E.	36	4	40	7.1
26	A.A.	33	3	35	7.8
27	A.C.	20	1	35	6.3
28	B.G.	25	3	30	5.3
29	N.Ç.	23	1	35	6.9
30	A.A.	32	3	36	6.0
31	H.G.	18	1	28	5.4
32	H.H.	30	5	28	4.9
33	H.T.	36	9	28	4.0
34	F.Ç.	27	2	30	5.5
35	K.Ö.	37	6	32	6.3
36	S.G.	22	2	40	6.8
37	S.A.	40	7	40	5.8

Bulgular

4 - 8 haftalık gebeliği olan ve birinci trimestiri problemsiz geçiren gebelerin serumunda tayın edilen HPL değerleri Tablo I'de gösterildi. Radioimmunoassey yöntemi ile elde edilen değerler 0.015 - 0.056 mikrogram/mililitre arasında idi. Ortalama değer 0.0535 mcgr/mlt olarak bulundu (Tablo :17).

8 - 12 haftalık normal gebeliklerde elde edilen HPL değerleri ise 0,0 - 0,1 mikrogram/ml. arasında değişmekte idi. Bulunan ortalama değeri ise 0,08 mikrogram/ml. olarak ilk bulunan ortalamadan daha yüksek idi (Tablo : II).

III. trimestir gebeliklerinden alınan serum örneklerindeki HPL değerleri ise 4.0 - 7,6 mikrogram/ml. arasında değişmekte idi. Bu guruba sokulan gebelerdeki kriterler şöyle özetlenebilir.

- Kan basıncı 140/90 mm. Hg'nin altında,
- Rh uygunsuzluğu veya diabetes mellitus mevcut değil,
- Doğumdan sonra bebek normal ve 36 - 40 haftalık,
- Konjenital anomali mevcut değil ve doğum ağırlıkları 2500 - 4000 gm. arasında değişiyordu.

Bu grupta kadınlarda HPL değerleri bilhassa 34. haftadan sonra hızlı bir yükselme göstermekteydi.

Ölü doğum yapan beş vak'ada serum HPL değerleri normal gebeliklerle mukayese edilmeyecek kadar düşüktü (Tablo : IV).

(TABLO : IV)

Ölü doğum yapan miadındaki gebelerde serumda HPL değerleri

Vaka	İsim	Yaş	Fetus	HPL (µg/ml.)
1	M.Ü.	40	İ.U. Ölü	2,9
2	Ş.Ç.	26	»	3,9
3	İ.A.	19	»	2,9
4	N.Ş.	18	»	2,0
5	R.T.	27	»	3,0

Kontrol grubunda ise 7 vak'adan ikisinde 0,015 ve 0,005 µg./ml. gibi iki değer bulunmuş, diğerlerinde ise HPL tespit edilmemiştir (Tablo : V).

(TABLO : V)

Kontrol grubunda; HPL değerleri

Vaka	İsim	Yaş	Gebelik Sayısı	HPL (µg/ml.)
1	S.D.	46	6	0,00
2	S.S.	26	2	0,015

3	H.K.	19	—	0,00
4	H.E.	23	1	0,00
5	N.Ç.	22	2	0,00
6	A.Y.	26	1	0,005
7	G.T.	22	—	0,00
8	E.K.	21	1	0,00
9	A.V.	28	3	0,00
10	S.T.	39	4	0,00

Tartışma

HPL'ye ilgi 1962 de Josimovich ve Maclaren'in retroplasenter kanda bu protein hormonu ayırtetmesinden sonra başlamış ve sonraki çalışmalar hormonun sinsityotrofoblastlar tarafından meydana getirildiğini göstermiştir. Böylece bu proteinin plasental fonksiyonu gösterebileceği düşünülmüştür. 1967 de diabetli gebe kadında metabolik çalışmalar fetal ölümden önce HPL seviyesinde düşme olduğunu göstermiştir (13).

Çalışmalar vasküler hastalıklarda, gebelikte, hipertansiyonda bu hormonda düşme olduğunu göstermiştir (15).

HPL seviyesi radioaktif ve radioaktif olmayan metodlarla kolaylıkla tespit edilebilir (14). Ayrıca foto-plasenta fonksiyonların tespitinde kullanılan diğer metodlardan bazı üstünlükleri vardır. Örneğin HPL sadece plasentada meydana getirilmektedir, güncel değişimleri yoktur, invivo olarak çok kısa yarı ömre sahiptir, böylece dolaşımdaki seviyesi plasentanın yakın zamandaki değişimini gösterir (4,5,16).

İlk trimenstirde yaptığımız HPL araştırmaları literatür gözden geçirildiği zaman görüleceği üzere diğer araştırmacıların normal bulgularına uymaktadır (18). Bilhassa tedavi edilen abortus vak'alarında gebeliğin prognozunu takipte önemli bir kriter olacağı anlaşılmaktadır (2,18). Özellikle missed abortion vak'alarında, tanıda tereddüt olan vak'alarda serumda

HPL seviyesi tespiti kolaylıkla kullanılacak bir yöntemdir. Ylikorkola ve Jouppila (18). uterus büyüklüğü, tahmin edilen gebelik haftasında çok az küçük olan üç vak'ada serumda HPL seviyesi tayini ile fötusun ölümünü birkaç gün sonra tespit etmişlerdir.

Üçüncü trimenstir gebeliklerinde yaptığımız HPL tayinlerinde elde ettiğimiz neticeler Lindberg ve ark. (9) ile Spellacy ve ark. (13) nın bulgularına uymaktadır. 34. haftadan sonra plazma HPL seviyesinde hızlı bir yükselme olmaktadır. Yukarıdaki araştırmacıların bulgularına uygun şekilde bizim vakalarımızda da 34 - 35. haftadan sonra, seviyede belirli bir yükselme tespit edilmiştir.

Spellacy (13) 30. haftadan sonraki gebeliklerdeki 4,05 mikrogram/ml. HPL seviyesini sınır olarak kabul etmiş, bu seviyenin altını fetal risk bölgesi olarak adlandırmıştır.

Letchworth ve ark. (7) tamamen normal gebeliklerde 35. haftadan sonra HPL seviyesini 4,05 mikrogram/ml. den az olması halinde intrauterin veya neonatal komplikasyonların olabileceğini bildirmiştir.

Preeklamtik hastalarda düşük HPL seviyesi, plasental fonksiyonun yetersiz olduğunu ve fötusun büyüme potansiyelini inhibe ettiğini gösterir. Düşük Apgar skorda, travay esnasında plasenta yetersizliğinin sebep olabileceğini bildirilmiştir. (7).

Bizim incelediğimiz 5 fetal ölüm vak'asında serumda HPL seviyesi literatüre uyar şekilde 4 mikrogram/ml. nin altında bulunmuştur ve bu vakalar Spellacy'nin tarif ettiği fetal risk bölgesine girmektedir.

Lindberg ve Nilsson (9) nın incelediği vakalarda da intrauterin ölüm veya fetal hidrops vakalarında plazmada HPL seviyesinde hızlı bir düşüş kaydedilmiştir.

Birçok yazarlar tarafından Rh uygunsuzluklarında fetal prognozun tayininde, HPL kolaylıkla kullanılabilir bir yöntem olarak takdim edilmiştir (9,12).

Klinik olarak fetal gelişimde gerilik saptanması ve alçak HPL seviyesi, fatus için yüksek bir riski gösterir (9).

Diabetli annelerde fetal prognozun tayininde serumda HPL seviyesindeki değişiklikler çelişkilidir. Josimowich'in (18), normal değerler bulunacağını bildirmesine karşılık, Lindberg ve Spellacy değişik değerler bulduklarını bildirmişlerdir (9,13).

Diabetli vakalarda serumda HPL seviyesi tayini ile fetal komplikasyonların tayininin sınırlı olduğu düşünülebilir.

Normalde serum HPL dozajının sıfır olması gerekirken, iki vakada sınırın üzerinde değer saptamamız, hipofizer somatotropinin immunolojik reaksiyona karışması şeklinde açıklanabilir. Zaten bu kadar küçük değerlerin de tanıyı etkilemeyeceği açıktır.

HPL seviyeleri çeşitli laboratuvarlar tarafından, değişik teknikler kullanıldığı için farklı olarak bildirilmiştir. Biz bu çalışmamızda komplikasyonlu gebeliklerin prognozunu saptayabilmek için, gebelik süresince serum HPL seviyesi değişiklikleri üzerinde durmayı uygun bulduk. Bundan sonraki çalışmalarımızda bu, normal değerlerin, komplikasyonlu gebeliklerin takibinde bir kriter olacağı kanısındayız.

Sonuç

Plasental fonksiyonların araştırılması için daha önce kullanılan yöntemler, çeşitli nedenlerle plasental fonksiyonlar hakkında tam ve zamanında bilgi verememektedirler.

Serumda HPL'nin ölçülmesi, hormonun sadece plasentada imal edilmesi ve plasental fonksiyonların bozulmasından hemen sonra etkilenmesi bakımından iyi neticeler verebilmektedir.

4 haftalıktan büyük gebeliklerin izlenmesinde kolaylıkla kullanılabilecek bir yöntemdir.

Bilhassa I. trimestir gebeliklerinde, abortus tedavisinin kontrolünde ve III. trimestirde, eklampsi ve hipertansiyonlu gebelerde plasental fonksiyonların saptanmasında faydalı olabilmektedir.

Özet

Bu çalışmada normal gebeliklerde, maternal serum HPL konsantrasyonunun klinik değeri incelendi. Örnekler, 4 - 12 haftalık ve 28 - 40 haftalık normal gebelerdi. Bu hastalardan alınan kanda HPL seviyeleri radioimmunoassay yöntemiyle incelendi ve normal değerler saptandı. Sonuç olarak bu metodun plasental fonksiyonun incelenmesinde kolaylıkla kullanılabileceği kanısına varıldı.

Summary

DETERMINATION OF SERUM HUMAN PLACENTAL LACTOGEN LEVELS IN INVESTIGATION OF PLACENTAL FUNCTION

In this study, clinical value of human placental lactogen concentration in maternal serum is studied. The subjects were between 4 - 12 weeks and 28 - 40 weeks of pregnancy. HPL levels were determined by radioimmunoassay method, in the serum collected from these patients, and normal levels were established.

Consequently, it is agreed that this method can easily be used in determination of placental function.

LİTERATÜR

- 1 — Boots, L., Younger, J. B., Mulls, J. W., Beck, L. R.: Endocrinology of the maternal - fetoplacental unit. Am. J. Obs. Gyn. 120: 4, 515 - 523, 1974.
- 2 — Gartside, M. W., Tindall, V. R.: The prognostic value of HPL levels in threatened abortion. Brit. J. Obs. Gyn. 82: 4, 303-309, 1975.
- 3 — Genazzani, A. R., Cocola, F., Neri, P., Fioretti, P.: Acta Endocrinologica Supp. 167, 5, 1972.
- 4 — Gürgüç, C. A.: Doğum Bilgisi (3.Baskı), S: 87, 106, Ankara, 1976.

- 5 — Gold, J. J.: *Gynecologic Endocrinology* (Second edition), Maryland, P: 78-86, 1975.
- 6 — Hellman, L.M., Pritchard, J. A.: *Williams Obstetrics* (Fourteenth Edition), New York, 1970.
- 7 — Letchworth, A.T., Chard, T.: Placental Lactogen levels as a screening test for foetal distress and neonatal asphyxia. *Lancet* 1: 704-706, 1972.
- 8 — Li, Hao, C., Dixon, S. T.: Primary structure of human chorionic somatomammotropin (HCS) molecule. *Science*, 173: 56-57, 1971.
- 9 — Lindberg, S.B., Nilsson, A.: Human placental Lactogen levels in abnormal pregnancies. *The J. Obs. Gyn. Brit. Com.* 80: 1046-1053, 1973
- 10 — Niven, P.A.R., Landon, J., Chard, T.: *Brit. J. Med.* 3: 799, 1972.
- 11 — Saxena, B.N., Emerson, K., Slenkow, H. A.: *New Eng. J. Med.* 281: 225 1969.
- 12 — Sciarra, J. J., Kaplan, S. L., Grumbach, M. M.: Localization of antihuman growth serum, within the human placenta: *Nature*, 199: 1005 - 1006, 1963.
- 13 — Spellacy, W. N., Buhi, W. C.: Distribution of human placental lactogen in the last half of normal and complicated pregnancies. *Am. J. Obs. Gyn.* 120: 2, 214-223, 1974.
- 14 — Spellacy, W. N., Buhi, W. C. and McCreary, S. A.: *Obs. Gyn.* 43: 306-1974.
- 15 — Spellacy, W. N., Buhi, W. C. Teoh, E.S., Birk, S. A. and McCreary, S. A.: *Am. J. Obs. Gyn.* 109: 588, 1971.
- 16 — Spellacy, W. N., Cohen, W.D. Carlson, K. L.: Human placental lactogen levels as a measure of placental function: *Am. J. Obs. Gyn.* 97: 560, 1967.
- 17 — Spona, J., Janish, H.: *Acta Endocrinologica*, 68; 1971.
- 18 — Ylicorkala, O., Jouppila, P.: Human placental lactogen in serum in complicated early pregnancies: *The J. Obs. Gyn. Brit. Com.* 80: 1040-1045 1973.