

Preeklampsi ve Eklampsi'de T-Hücre Alt Grupları

T-CELL SUBSETS IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

Meral ABAN*, Sabri BATUN**, Gökhan BAYHAN***, Kamuran KONCA****

* Yrd.Doç.Dr.,Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MERSİN

** Doç.Dr.,Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD,

*** Yrd.Doç.Dr.,Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, DİYARBAKIR

**** Yrd.Doç.Dr.,Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, MERSİN

Özet

Amaç: Preeklampsi ve eklampsi hastalarında T-hücre alt gruplarını araştırmak.

Çalışmanın yapıldığı yer: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

Hastalar ve yöntem: Eylül 1997-Ağustos 1998 tarihleri arasında son trimesterde gebeliği olan preeklampsi-eklampsi 35 hasta, normotansif gebeliği olan 20 ve gebe olmayan sağlıklı 10 kadının T hücre alt gruplarına (T helper ve T supresör), lökosit sayıları ve mutlak lenfosit sayılarına bakılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm olgular arasında yaş, gebelik sayısı, gebelik haftası bakımından anlamlı farklılık yoktu. T helper oranı preeklampsi-eklampsi olgularda normotansif gebelere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). T supresör oranı yönünden her üç grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Th/Ts oranı preeklampsi-eklampsi olgularda normotansif gebelere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Normotansif gebelerin Th ve Th/Ts oranları gebe olmayanlara göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Sonuç: Preeklampsi ve eklampsi olgularda normotansif gebelere göre Th ve Th/Ts oranlarının artmış olması bu olgularda immünolojik reaktivitenin artmasına ve fetusun parsiyel rejeksiyonuna neden olarak multiorgan disfonksiyonu oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Eklampsi, T-lenfositler

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:25-28

Summary

Objective: To investigate T-cell subsets in patients with preeclampsia-eclampsia.

Institution: Dicle University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır

Patients and methods: Between September 1997 - August 1998, 35 pregnant women with preeclampsia-eclampsia, 20 normal pregnant women and 10 normal nonpregnant control women were included in this study. Study groups were compared according to their T-cell subsets (T helper and T suppressor), total leucocyte and lymphocyte counts.

Results: There was no difference in age, parity, gestational week among all the groups. T helper ratio was significantly higher in patients with preeclampsia-eclampsia than normotensive pregnant women ($p<0.005$). There was no significant difference of T suppressor ratio in any groups. Th/Ts ratio is significantly higher in preeclampsia-eclampsia group than normotensive pregnant women ($p<0.001$). Th and Th/Ts ratio were significantly decreased in normotensive pregnant women than nonpregnant control group ($p<0.005$).

Conclusion: These data suggest that increased Th, Th/Ts ratio in preeclamptic and eclamptic patients may cause an increased immunologic reactivity and multiorgan dysfunction that leads partial rejection of fetus in these patients.

Key Words: Preeclampsia, Eclampsia, T- lymphocytes

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:25-28

Gebelik, anneden ayrı bir antijenik yapıya sahip olan fetusun varlığı nedeni ile, rejeksiyona uğramayan, başarılı bir "doku allogrefti" olarak

Geliş Tarihi: 09.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Meral ABAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
33070 - Metropol, MERSİN

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10

tanımlanabilir. Yarı antijen yapısı babaya ait olduğu için fetus esas itibariyle bir allogrefttir (1). Buna rağmen gebelik olayı graft versus host (greftte karşı konakçı cevabı) benzeri bir immün tepkiye yol açmamaktadır. 6. kromozomun üzerinde bulunan major histokompatibilite (MHC) genleri, grup I ve II MHC antijenlerini kodlayarak immün reaksiyonları kontrol eder. Grup I MHC antijenleri vücuttaki hemen her hücre üzerinde bulunarak her bireyin

25

immünolojik kimliğini belirler. Bu antijenler CD8 (T süpresör=Ts) hücrelerince tanınır. Grup II MHC antijenleri ise çeşitli antijenlerin işlenerek immün sisteme sunulmasında rol oynar ve CD4 (T helper=Th) hücrelerince tanınır (2). Gebeliğin rejeksiyondan korunması trofoblast üzerinde bulunan TLX denilen antijenlere karşı oluşan bloke edici antikorların yapılması ile olmaktadır. Eğer eşler arasında HLA benzerliği fazla ise bloke edici antikor yapımı gerçekleşemez ve gebelik kayıpla sonlanabilir. Etnik olarak homojen bir populasyonda yapılan çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybı ile başvuran eşlerde yüksek oranda HLA benzerliği olduğu açıklanmıştır (3).

Etiyolojisinde birçok faktörün suçlandığı preeklampsinin fetal allogreftin parsiyel rejeksiyonunun bir sonucu olarak gelişebileceği düşünülmüştür (4). Çalışmamızda preeklampitik-eklamptik kadınların serumlarında T hücre alt gruplarındaki değişiklikleri araştırarak bu değişikliklerin preeklampsisi patogenezinde rol alıp alamayacağını açıklamaya çalıştık

Hastalar ve Yöntem

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Eylül 1997

- Ağustos 1998 tarihleri arasında takip ve tedavileri yapılan son trimesterde gebelikleri olan 35 preeklampitik-eklamptik gebe, 20 sağlıklı normotensif gebe ve gebe olmayan sağlıklı 10 kadın çalışma gruplarını oluşturdu. Çalışma prospektif olarak planlandı. Olgu seçimi yapılırken yaş, gebe olanlarda gebelik sayısı ve gebelik haftalarında benzerlik arandı. Kronik hipertansiyon, enfeksiyöz ya da otoimmün hastalığı olanlar çalışmaya alınmadılar. Kan basıncının 140/90 mmHg veya daha yüksek olması, sistolik 30 mmHg ve diastolik 15 mmHg veya daha fazla artıyor olması hipertansiyon olarak değerlendirildi. Kan basıncı değerinin 160/110 mmHg'nın üzerinde olması, oligüri, massif proteinüri, epigastrik ağrı, görme bulanıklığı, trombotopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi bulguların varlığında ağır preeklampsisi, başka bir nedene bağlı olmayan kovulsiyon geçirme öyküsü varsa eklampsisi tanısı konuldu.

Tüm olguların tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, biyokimyasal tetkikleri ve ultrasonografik

muayeneleri yapıldı. Olguların Th ve Ts lenfosit miktarını ölçmek için ön kol veninden 10 cc heparinize kan örneği alındı ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim dalı laboratuvarında indirekt immün floresan teknikle monoklonal antikor kullanılarak incelendi. Histopaque (1077) ile santrifüj edilerek tam kandan lökositler izole edildi. Lökositler CD4 ve CD8 (Serotec) monoklonal antikorları ile muamele edilip, floresan (FITC) boya ile boyanıp, floresan mikroskopta incelendi. 100 hücrede pozitif hücre sayılarak değerlendirildi (5,6). Elde edilen sonuçlar "t" testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Preeklampitik-eklamptik grup ile sağlıklı normal gebeler arasında gebelik haftası ve gebelik sayısı yönünden farklılık yoktu. Preeklampitik-eklamptik gebeler ile normotensif gebeler ve gebe olmayan kadınların yaş ortalamaları arasında farklılık yoktu. Preeklampitik-eklamptik gruptaki olguların 5'i (%8.3) hafif preeklampsisi 10'u (%10) ağır preeklampsisi ve 20 (%33.3) eklampsisi tanısı aldılar. Preeklampitik-eklamptik grup ile sağlıklı normal gebelerin ve gebe olmayan kontrol grubunun lökosit sayıları, mutlak lenfosit sayıları, Th, Ts oranları ve Th/Ts oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Lökosit sayıları yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yok iken mutlak lenfosit sayıları preeklampitik-eklamptik grupta normotensif gebelere göre anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). CD8 oranları bakımından her üç grup arasında anlamlı farklılık yoktu. CD4 oranları normotensif gebelere ve gebe olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). CD4/CD8 oranları da preeklampitik-eklamptik grupta normotensif gebelere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Tartışma

Preeklampsisi etyolojisi günümüzde kesin olarak bilinmemekle birlikte fetomaternal immünolojik bozukluğa bağlı olarak, normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplasenter ve sistemik dolaşımında endotel hasarına neden olmaları sonucu geliştiği fikri ağırlık kazanmaktadır (7-10).

Muhtemelen yabancı (paternal) fetal antijen ile ilk karşılaşma immün reaksiyonu başlatmaktadır.

Tablo 1. Grupların laboratuvar özellikleri

| | Preeklampsia n=35 | Normal gebe n=20 | Gebe olmayan n=10 | t* | p* | t** | p** |
|-----------------|----------------------|---------------------|----------------------|------|--------|------|--------|
| | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | | | | |
| CD4 % | 56.26±8.18 | 43.30±5.03 | 51±2.36 | 7.27 | <0.001 | 5.71 | <0.001 |
| CD8 % | 22.71±7.62 | 25.55±6.04 | 26.30±5.54 | 1.52 | >0.05 | 0.34 | >0.05 |
| CD4 / CD8 | 2.68±1.64 | 1.61±0.42 | 2.01±0.40 | 3.48 | <0.001 | 2.18 | <0.05 |
| Lökosit sayısı | 10603±3142 | 10670±3676 | 8300±1307 | 0.05 | >0.05 | 1.92 | >0.05 |
| Lenfosit sayısı | 1774±322 | 1440±331 | 1610±133 | 2.83 | <0.05 | 1.51 | >0.05 |

SD = Standart sapma

p* = Preeklampitik gebelerle, normal gebelerin sonuçlarının karşılaştırması

p** = Normal gebelerle, gebe olmayan kadınların sonuçlarının karşılaştırması

İlk gebeliklerde daha sık preeklampsia görülmesi partner değiştirildiğinde ya da bariyer kontraseptif kullanımını takip eden gebeliklerde insidansın artması da olayın bu yönüne dikkati çekmektedir (11-14). Maternal IgG düzeyleri preeklampside azalmıştır. Kompleman faktörleri C3-C4 komponentlerinin de azalmış olarak bulunması kompleman kullanımının arttığına bir göstergesi olarak kabul edilebilir (15).

Sridama (16) normal gebelerde her trimesterde ve postpartum dönemde Th ve Ts hücrelerinin oranlarını ölçmüş ve Th hücre oranının ve Th/Ts oranının azaldığını ve buna bağlı olarak da annenin fetal allogreftin rejeksiyonunu önleyebileceğini vurgulamıştır. Th/Ts oranının azalması azalmış immünolojik reaktiviteyi gösterirken, Th/Ts hücre oranındaki artış ise artmış immünolojik reaktiviteyi göstermektedir. Otoimmün hastalıklarda, renal allogreftin rejeksiyonunda olduğu gibi. (17,18). Sridama'nın bulgularının aksine Coulam ve arkadaşları normal gebelikte her trimesterde Th ve Ts hücre sayısı oranında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (19). Biz çalışmamızda son trimesterde normal gebeliği olan kadınlardaki Th ve Ts hücre oranında gebe olmayan kadınlara göre anlamlı bir düşme saptadık (p<0.05). Sibai preeklampsinin fetusun parsiyel rejeksiyonu olduğunu söylemiştir (20). Preeklampside plasental yüzeyde fibrinoid nekroz, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu gibi böbrek naklinde görülen değişikliklere benzer bulgular olduğu belirtilmiştir (21). Preeklampitik gebelerin Th ve Ts hücre oranları karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde Th

oranlarının normal gebelere göre daha yüksek olduğu ve buna bağlı olarak Th/Ts oranının arttığı bildirilmiştir (22-24). Malinowski ise preeklampitik gebelerde Ts hücre sayısının azaldığını ve buna bağlı olarak preeklampitik gebelerde Th/Ts oranında normal gebelere göre 2.5 kat bir artış olduğunu bildirmiştir (25). Bardeguez (26) ise yaptığı çalışmada preeklampsia gelişmesi açısından çok yüksek riskli grupta gebeliğin 16-20. haftaları arasında normotensif gebelere göre Th oranında azalma olduğunu bildirmiştir, bu azalmanın preeklampitik olgularda gebeliğin bu döneminde plasental yatakta görülen değişiklikler ile ilgili olduğunu ve preeklampsinin klinik belirtileri ortaya çıkmadan Th oranının azaldığını belirtmiştir. Bizim sonuçlarımıza göre de preeklampitik olgularda Th oranında normotensif gebeler ve gebe olmayanlara göre anlamlı bir azalma saptadık. Ts oranında ise normal gebelere göre preeklampitik grupta anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Th/Ts oranı ise normal gebelere göre preeklampitik grupta anlamlı olarak yüksekti ve bu da preeklampside artmış bir immünolojik reaktivite olabileceğini düşündürmektedir. Normotensif gebelerde Th oranı ve Th/Ts oranı gebe olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.001, p<0.05) ve bu da normal gebelikte immünolojik aktivitede bir baskılanma olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak spiral arterlere trofoblastik invazyonun yetersizliği sonucu immünolojik mekanizmaların uyarılabileceği ve bunun sonucunda sistemik organ hasarına neden olabilecek faktörlerin oluşarak preeklampsia ve eklampsinin klinik tablosunun ortaya çıkmasına ne-

KAYNAKLAR

den olabileceği görüşündeyiz.

1. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetric and Gynecology. 6th ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990: 551.
2. Arıcı A, Bükülmez O. Üreme immünolojisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, ve ark. (Eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara, Güneş Kitabevi, 1996: 1226-38.
3. Carp HJA, Toder V, Mashiach S, Nebel L, Serr DM. Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms, and results of treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 657-69.
4. Scott JS, Jenkins DM, Need JA. Immunology of pre-eclampsia. *Lancet* 1978; 1: 704-6.
5. Ault K. Clinical applications of fluorescence-activated cell sorting techniques. *Diagn Immunol* 1: 2, 1983.
6. Herzenberg LA, Sweet RG, Herzenberg LA. Fluorescence-activated cell sorting. *Sci Am* 1976; 234 (3): 108-17.
7. Wallenburg HCS. Prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Clin and Exper- hyper in Pregnancy*, 1988; B7:121-37.
8. Redman CWG. Immunology of the placenta. *Clinics in Obstet.Gynecol* 1986; 13(3): 469-99.
9. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia; An endothelial cell disorder. *Am J Obstet.Gynecol* 1989; 161:2000-4.
10. Dekker GA, van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1992; 4(1):10-27.
11. Stirrat GM. The immunology of hypertension in pregnancy. In: Sharp F, Symond EM. (Eds.) *Hypertension in Pregnancy*. Ithaca NY: Perinatology Press, 1987: 249.
12. Feeney JG, Scott JS. Preeclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11:35.
13. Klonoff-Cohen HS, Sawitz DA, Cefalo RJ. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989; 262:3143
14. Cooper DW. Immunological relationships between mother and conceptus in man. In: Hearn JP (Eds.) *Immunological aspects of reproduction and fertility control*. Lanceseter, UK. MTP Press, 1980: 33.
15. Pettruchio O. Etiology of preeclampsia. In: Studd J.(Ed.) *Progress in obstetrics and gynaecology*. Vol. 1. Edinburgh:Longman Group, 1981: 51.
16. Sridama V, Pacini F, Yang SL, Moawad A, Reilly M, DeGroot LJ. Decreased levels of helper T cells: a possible cause of immunodeficiency in pregnancy. *N Engl J Med* 1982; 307(6):352-6.
17. Bach MA, Bach JF. The use of monoclonal anti-T cell antibodies to study T cell imbalances in human diseases. *Clin Exp Immunol* 1981; 45(3): 449-56.
18. Pritchard JA, and MacDonald PC, editors: *Williams' Obstetrics*, ed.16, New York, Appleton-Century Crofts 1980: 666.
19. Coulam C, Silverfield J, Kazmar R, Fathman G. T lymphocyte subsets during pregnancy and the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol* 1983; 4:88-90.
20. Sibai BA. Immunological aspects of preeclampsia. *Clin. Obstet. Gynecol* 1991; 34: 27-32.
21. Fox H. *Pathology of placenta*. London, Saunders, 1978.
22. Marinoni E, De Pita O, Bresadola M, Ippoliti F, Di Iorio R. Cell-mediated immunity imbalance in pregnancy-induced hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38(4): 236-40.
23. Bettin S, Halle H, Wenzkowski BM, Volk HD, John S. Immunologic parameters in women with normal pregnancy and pre-eclampsia. *Zentralbl-Gynakol* 1994; 116(5): 260-2.
24. Arıgüloğlu EA, Hekim N, Ark HC. Preeklampsi Etyopatogenezinde İmmun Mekanizmanın Rolü. *Perinatoloji Dergisi* 1997; 5(1-2): 24-7.
25. Malinowski A, Prochowska A, Banasik M, et al. Clinical and immunological condition of newborns of mothers treated for recurrent spontaneous abortions with paternal lymphocytes immunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73(1): 55-61.
26. Bardeguet AD, McNerney R, Frieri M, Verma UL, Tejani N. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T lymphocyte subpopulations during early pregnancy. *Obstet. Gynecol* 1991; 77(6): 859-62.