

Preeklampsi Vakalarında Nötrofil, İnterlökin-8 ve Prokalsitonin Düzeylerinin İncelenmesi

EXAMINATION OF NEUTROPHIL, INTERLEUKIN-8 AND PROCALCITONIN LEVELS IN PREECLAMPSIA CASES

Dr. Ekrem SAPMAZ,^a Dr. Vedat BULUT,^b Dr. Aygen ÇELİK,^a
Dr. Handan AKBULUT,^b Dr. Fulya İLHAN,^b Dr. Fethi HANAY^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^bİmmünoloji AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Preeklampsi tanısı konmuş gebelerle, benzer gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerin serum nötrofil, interlökin-8 ve prokalsitonin düzeylerinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntemler: Fırat Tıp Merkezi Kadın Doğum kliniğine başvuran ve preeklampsi (G1= hafif preeklampsi, n= 20, G2= şiddetli preeklampsi, n= 20, G3= eklampsi, n= 20) tanısı konulan ve aynı gebelik haftasında kontrol grubu oluşturulan sağlıklı gebe (G4= G1'in kontrolü, n= 20, G5= G2'nin kontrolü, n= 20, G6= G4'ün kontrolü, n= 20) tanısı konulan 120 gebe randomize blok düzenli, kesitsel prospektif çalışma programına alındı. Maternal serumda nötrofil, interlökin-8 ve prokalsitonin düzeyleri incelendi. Her preeklampsi grubu önce kendi kontrol grubu (G1-G4, G2-G5, G3-G6, Mann Whitney U test) ile, daha sonra kendi aralarında (G1-G2, G1-G3, G2-G3, Kruskal Wallis varyans analizi) karşılaştırıldı. Nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin arasında Sperman bağıntı analizi uygulandı (r_s , p, n).

Bulgular: Tüm preeklampsi gruplarında nötrofil, interlökin-8 düzeyleri kendi kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (G1-G4, G2-G5; $p < 0.05$, Mann Whitney U testi). Eklampsi grubunda ise ek olarak prokalsitonin de yüksek bulundu (G3-G6; $p < 0.05$, Mann Whitney U testi). Preeklampsi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında, nötrofil, interlökin-8 ve prokalsitonin düzeyleri, eklampsi grubunda diğer iki gruptan yüksek bulundu ($p < 0.03$, Mann Whitney U test). Nötrofil ile IL-8 arasında çok güçlü bağıntı tespit edildi ($r_s = 0.8$, $p = 0.000$, $n = 120$).

Sonuç: Hafif ve şiddetli preeklampsi gebelerde maternal serumda nötrofil ve interlökin-8 düzeyleri, eklampsi grubunda ek olarak prokalsitonin düzeyleri sağlıklı gebelere göre artmaktadır. Eklampsi grubunda ise nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri, hafif ve şiddetli preeklampsi grubuna göre anlamlı artmaktadır. Hastalığın şiddeti arttıkça, nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri de artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, nötrofil, interlökin-8, prokalsitonin, interlökin-1

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:119-123

Preeklampsi, gebe kadınların %2-5'inde ortaya çıkan, multisistemik, hipertansif bir hastalıktır. Annede hipertansiyon ve deği-

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ekrem SAPMAZ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ELAZIĞ
ekremlangaza@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16

Abstract

Objective: To examine serum neutrophil, interleukin-8 and procalcitonin levels of pregnant women diagnosed as preeclampsia and healthy pregnant women in a similar week of pregnancy.

Material and Methods: A total of 120 pregnant women who presented at the Obstetrics Clinic of Fırat Medical Center were included in a randomized bloc designed, cross-sectional and prospective study. Of the women, 60 were those diagnosed as preeclampsia (G1= mild preeclampsia, n= 20; G2= severe preeclampsia, n= 20; G3= eclampsia, n= 20) and 60 were healthy pregnant women in the same pregnancy week (G4= control of G1, n= 20; G5= control of G2, n= 20; G6= control of G4, n= 20). Neutrophil, interleukin-8 and procalcitonin levels were examined in the maternal serums. Each preeclampsia group was compared first with its own control group (G1-G4, G2-G5, G3-G6, Mann Whitney U test) and then with one another (G1-G2, G1-G3, G2-G3, Kruskal Wallis variance analysis). Spearman correlation analysis was carried out among interleukin-8, CRP and neutrophil values (r_s , p, n).

Results: Neutrophil and interleukin-8 levels in all preeclampsia groups were higher than those in their control groups (G1-G4, G2-G5; $p < 0.05$, Mann Whitney U test). In the eclampsia group, procalcitonin was also found higher (G3-G6; $p < 0.05$, Mann Whitney U test). The comparison of preeclampsia groups among themselves revealed that neutrophil, interleukin-8 and procalcitonin levels in the eclampsia group were higher than those in the other two groups ($p < 0.03$, Mann Whitney U test). A very strong correlation was established between neutrophil and IL-8 ($r_s = 0.8$, $p = 0.000$, $n = 120$).

Conclusion: Neutrophil and interleukin-8 levels in the mild and severe preeclamptic pregnant women and additionally, procalcitonin levels in the eclampsia group increase in comparison to healthy pregnant women. Neutrophil, IL-8 and procalcitonin levels in the eclampsia group increase significantly when compared to mild and severe preeclampsia groups. As the severity of the disease increases, neutrophil, interleukin-8 and procalcitonin levels also rise.

Key Words: Preeclampsia, neutrophil, interleukin-8, procalcitonin, interleukin-1

şik derecelerde organ disfonksiyonu (örneğin proteinüri, konvülsiyon) yaparken, fetusda intrauterin gelişme kısıtlılığı ve iatrojenik prematüriteye neden olur. Preeklampsinin etiopatogenezi hala tam aydınlatılamamıştır.¹⁻³ Etiopatogenezde, endotelial disfonksiyon major rol oynar. Ayrıca sitokin üretiminde, nötrofil aktivitesinde değişiklikler ve inflamatuvar cevapta artış tespit edilmiştir.⁴⁻⁷

Leik ve ark.⁸ yaptıkları çalışmada preeklampsili vakalarda maternal sistemik damarlarda nötrofil infiltrasyonu tespit etmiştir. Bu olay maternal sistemik damarlarda inflamasyona neden olur, vasküler düz kaslardan interlökin-8 (IL-8) ve inter-sellüler adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) salınımını artırır. Artan IL-8 ve ICAM-1, preeklampsii gelişmesine ve varolan durumun ağırlaşmasına neden olur. Ayrıca infiltre olan nötrofiller, toksik maddeler üreterek endotel ve damar yapısını daha da bozarlar.

IL-8 hücrel immün sistem tarafından üretilen bir sitokin olmasının yanısıra, aynı zamanda bir kemokindir. Kemokinler, kemoatraktan özelliğe sahip küçük peptidlerdir. Kemoatraktan özellikleri ilk kez IL-8'in nötrofillerin kemotaksisini uarması neticesinde tespit edilmiştir. Kemokinler organogeneziste, hematopoieziste, mikroglialarla birlikte nöronal iletişimde ve lökosit trafiğinde çok önemli rol alırlar.⁹ Artan IL-8, nötrofillerin migrasyonuna neden olur. IL-8 düzeyi ile, nötrofiller arasında sıkı bir bağıntı vardır.¹⁰ Kemokinler çeşitli moleküller üzerinden (SDF-1, BCA-1, SLC, ELC, CTACK, ve TECK) homeos-tazis üzerine de etkilidir. Örneğin IL-8 molekülü bir yandan nötrofiller üzerine kemoatraktan etki yaparken, diğer taraftan endotel üzerine ve anjiogenezis üzerine olumlu etki yapar. Böylece nötrofiller ve onların zararlı etkileri onarılmaya çalışılır.¹¹

İnsanlarda çok sayıda calsitonin (CT) peptid vardır. Bunlar procalsitonin (ProCT), adrenomedullin (ADM) ve CT gene related peptid (CGRP) olarak bilinir.¹² ADM ve CGRP vazodilatatör etkiye sahiptir.¹³

Zhang ve ark. preeklampsii vakalarında yaptıkları çalışmada CGRP düzeylerinin preeklampsinin şiddetine bağlı olarak, anlamlı şekilde azaldığını tespit etmiştir.¹⁴ Adrenomedullin güçlü vazorelaksasyon yapar, diüretik ve natriüretiktir. Hipertansif hastalarda, kan basıncını kontrol etmek için düzeyi yükselir.¹⁵ Gerçekten de preeklampsii hastalarında ADM düzeyi, normal gebelere göre anlamlı olarak artmış ve bu artış preeklampsinin derecesi ile doğru orantılı bulunmuştur.¹⁵ Prokalsitonin 116 amino aside sahip bir Calsitoninin propeptididir. Moleküler ağırlığı 13kDa olup, şiddetli enfeksiyonlarda veya inflamasyonlarda erken yükselen bir markerdir. IL-6, TNF-alfa gibi

sitokinlerle güçlü bir bağıntısı var iken, IL-8 ve IL-10 ile yoktur. Ayrıca, inflamasyon için lökosit sayımı, vücut sıcaklığı ve CRP'den daha değerlidir.¹⁶

Pub Med'de yaptığımız taramada (preeclampsia, procalsitonin veya pregnancy induced hypertension, procalsitonin veya eclampsia, procalsitonin) bu konuda herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Gereç ve Yöntemler

Fırat Tıp Merkezi Kadın Doğum kliniğine başvuran ve preeklampsii (G1= hafif preeklampsii, n= 20, G2= şiddetli preeklampsii, n= 20, G3= eklampsii, n= 20) tanısı konulan ve aynı gebelik haftasına uygun kontrol grubu oluşturulan sağlıklı gebe (G4= G1'in kontrolü, n= 20, G5= G2'nin kontrolü, n= 20, G6= G4'ün kontrolü, n= 20) tanısı konulan 120 gebe randomize blok düzenli, kesitsel prospektif çalışma programına alındı.

Hastalardan çalışma için yazılı izinleri alındı. Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı.

Preeklampsii tanısı ACOG kriterlerine göre yapıldı. Şiddetli preeklampsii için kan basıncı >160/110 mm Hg, proteinüri= 5g/gün, platelet sayısı <100.000/mL ve oligüri varlığı (500 mL/<gün) kabul edildi. Preeklampitik bir gebede konvülsiyon gelişmesi, eklampsii olarak kabul edildi.¹⁷

Vakalarda klinik parametreler olarak; gebelik yaşı (hafta), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), yaş (yıl), laboratuvar parametreler olarak; maternal serumda, nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri, kan grubu, hemogram, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları incelendi. Şiddetli preeklampsii ve eklampsii vakalarında koagülasyon defektlerinin araştırılması için kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, periferik yayma PT, PTT, fibrinojen, %aktivite istendi.¹⁸ Kronik inflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.) veya akut enfeksiyona (tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) sahip olanlar çalışmadan çıkarıldı.

IL-8 düzeyleri (pg/mL) ELISA yöntemi ile (043002 Hu IL-8 ELISA Kit KHC0081, Camarillo, USA), prokalsitonin düzeyleri ise (ng/mL) (PCT), LUMItest PCT kit (Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) luminometer LIA-MAT System 300 (BYK-Sangtec Diagnostica GmbH,

Dietzenbach, Germany) ile maternal serumda ölçüldü. Sensitivitenin en alt düzeyi, IL-8 için 1 pg/mL, PCT için 0.1 ng/mL kabul edildi.

Hafif preeklampsisi tanısı konulan vakalar, miada kadar önerilerle (diyet, istirahat ve tehlike işaretleri anlatılarak) takip edildi. Şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi grubundaki vakalara ise MgSO₄ tedavisi başlandı. Hastalar stabilize edildi. Takiben vajinal yoldan doğum için indüklendi.¹⁸

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 9.0 programı kullanıldı.

Her preeklampsisi grubu önce kendi kontrol grubu (G1-G4, G2-G5, G3-G6) ile karşılaştırıldı. Mann Whitney U testi kullanıldı. P< 0.05 anlamlı kabul edildi. Daha sonra preeklampsisi ve sağlıklı kontrol grupları kendi aralarında, (G1-G2-G3, G4-G5-G6) Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. P< 0.05 bulunan değerler için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı, p< 0.03 anlamlı kabul edildi.

Nötrofil ile IL-8 ve prokalsitonin arasında Sperman bağıntı analizi uygulandı (r_s, p, n).

Bulgular

Tüm vakaların sosyodemografik verileri benzer olup Tablo 1'de gösterildi.

Tüm preeklampsisi gruplarında nötrofil ve IL-8 düzeyleri, kendi kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05, Mann Whitney U testi). Eklampsisi grubunda ise ek olarak prokalsitonin de yüksek bulundu (p< 0.05, Mann Whitney U testi). Preeklampsisi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında, şiddetli preeklampsisi grubundaki nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin değerleri daha yüksek olmasına rağmen hafif preeklampsisi grubu ile benzer (G1-G2= p> 0.03) bulundu. Ek-

lampsisi grubunda ise nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri, diğer iki gruptan yüksek bulundu (G1-G3, G2-G3= p< 0.03, Mann Whitney U testi). Sağlıklı gebe grubunda (G4-G5-G6) nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri benzer bulundu (p> 0.05, Kruskal Wallis varyans analizi).

Tüm gruplardaki nötrofil ve prokalsitonin düzeyleri Şekil 1'de, IL-8 düzeyleri ise Şekil 2'de saplı kutu grafiği ile gösterildi.

IL-8 ile nötrofil arasında çok güçlü bağıntı (r_s= 0.8, p= 0.000, n= 120) varken prokalsitoninle yok (r_s= 0.2, p= 0.04, n= 120) idi.

Tartışma

Preeklampsisi grubundaki hastalarda nötrofil, IL-8 düzeyleri kendi kontrol gruplarına göre (G1 vs G4, G2 vs G5, G3 vs G6), ayrıca eklampsisi grubunda prokalsitonin de anlamlı olarak artmış bulundu. Kendi aralarında ise şiddetli preeklampsideki değerler daha yüksek olmasına rağmen nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri, hafif preeklampsisi ile benzer bulundu. Eklampsisi grubunda ise nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri en yüksek olup, hafif ve şiddetli preeklampsisi grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edildi.

Çalışmamızda Preeklampsisi vakaları ayrıntılı olarak tanımlanmış (Hafif, şiddetli, Eklampsisi) ve iyi standardize edilmiştir. Randomize blok düzeni uygulanarak ve her gruba gebelik yaşına uygun sağlıklı kontrol grubu (age-matched) oluşturularak gruplar arasında homojenizasyon sağlanmaya çalışılmıştır.

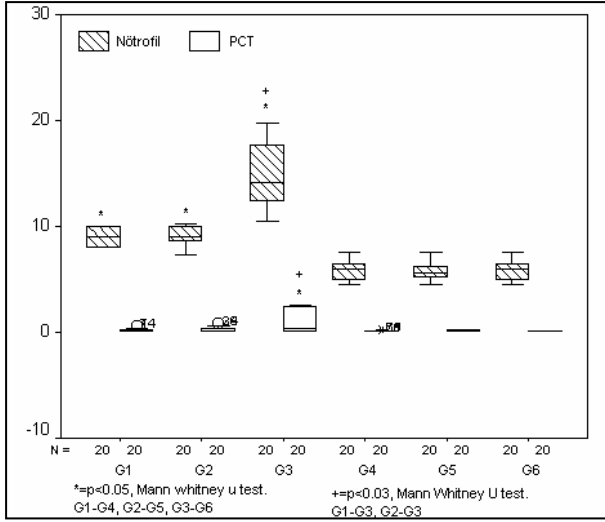
Preeklampsisi vakalarında prokalsitonin düzeyleri ilk kez incelenmiş olup, çalışmamız bu yönü ile orijinaldir.

Eklampsisi grubunda prokalsitonin düzeyini en yüksek bulduk. Bu durum eklampsisi grubunda

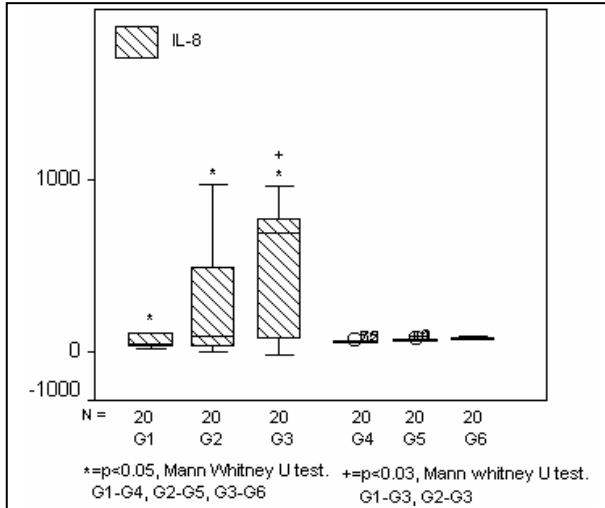
Tablo 1. Vakaların sosyodemografik verileri (Değerler ortalama ± SEM olarak verildi).

Parametre	G1	G2	G3	G4	G5	G6	P
Gebelik yaşı (hafta)	35.2 ± 0.8	34.5 ± 1	35.6 ± 0.3	35.2 ± 0.8	34.5 ± 1	35.6 ± 0.3	NS
Gravida (adet)	1.9 ± 0.2	1.5 ± 0.2	2 ± 0.2	2 ± 0.2	1.7 ± 0.2	2 ± 0.3	NS
Parite (adet)	0.7 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.3	NS
Abortus (adet)	0.2 ± 0.08	0.2 ± 0.09	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.09	0.2 ± 0.09	0.4 ± 0.1	NS
Yaşayan (adet)	0.8 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	NS

Ns= p> 0.05, Mann Whitney U testi.



Şekil 1. Tüm gruplardaki nötrofil ve prokalsitonin düzeyleri. Prokalsitonin eklampsi grubunda hem kendi sağlıklı kontrol grubuna göre hem de preeklampsi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu.



Şekil 2. Tüm gruplardaki IL-8 düzeyleri. IL-8 eklampsi grubunda hem kendi sağlıklı kontrol grubuna göre hem de preeklampsi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. IL-8 ile nötrofil arasında çok güçlü bağıntı ($r_s=0.8$, $p=0.000$, $n=120$) varken prokalsitoninle yok ($r_s=0.2$, $p=0.04$, $n=120$) idi.

inflamasyonun en şiddetli olduğuna delil olabilir. Literatürde ilk kez prokalsitonin düzeyi incelendiği için kıyas yapamıyoruz. Ancak kalsitonin ailesine mensup diğer peptidlerden gerek CGRP, gerekse adrenomedullin, preeklampsi hastalarda hastalığın şiddetine bağlı olarak artarlar.^{14,15} Prokalsitonin, calsitonin ailesine mensup bir peptid olup, diğer calsitonin ailesine mensup peptidler gibi,

preeklampsinin şiddeti arttıkça, düzeyi de artmış bulundu. Bu yönden bulgumuz benzerdir.

Çalışmamızda IL-8 ile nötrofil arasında çok güçlü bağıntı ($r_s=0.8$) tespit edildi. Bir çok çalışmada IL-8 ile nötrofil arasında bağıntı tespit edilmiş olup, bulgularımız uyumludur.¹⁰ Prokalsitonin ile IL-8 arasında güçlü bağıntı olmayıp ($r_s=0.2$), bulgularımız uyumludur.¹⁶

Preeklampsi kadınlarda artmış inflamatuvar cevap ve hücrel immün cevap vardır. Çünkü preeklampsi bir kadında gerek serumda gerekse plasentada proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8, TNF-alfa) vb. artarken, antiinflamatuvar sitokinler (IL-10) azalır.¹⁹⁻²² Çalışmamızda IL-8 ve inflamasyon belirteci olan prokalsitonin düzeyleri, preeklampsi grubunda yüksek bulundu. Bulgularımız uyumludur.

Haeger ve ark. yaptıkları çalışmada şiddetli preeklampsi vakalarında kompleman, nötrofil ve makrofaj aktivasyonunda artış olduğunu tespit etmiştir.²³ Ayrıca hücrel immünitenin aktivitesini gösteren neopterin düzeyinin, doğumdan bir hafta sonra dahi yüksek kaldığını tespit etmiştir. Çalışmamızda preeklampsi grubunda nötrofiller ve IL-8 düzeyi yüksek bulunmuş olup bulgularımız uyumludur.

Omu ve ark. yaptıkları çalışmada, 76 preeklampsi ve 76 normotansif hastanın plasentasını incelemiş, preeklampsi grubunda intervillöz trombüs, lökosit ve makrofaj infiltrasyonu, villöz vaskülarizasyonda kayıp, aşırı sinsityal düğüm (Tenney-Parkes değişikliği) intervillöz aralıkta kontraksiyon veya obliterasyonu anlamlı olarak yüksek bulmuştur.²⁴ Ayrıca Th-1 sitokinlerinden IL-8, TNF- α ve IFN- δ preeklampsi grubunda hem maternal serumda hem de plasentada yüksek miktarda tespit edilirken, Th-2 ürünü olan IL-4 ise düşük miktarda bulunmuştur. Yani hücrel immünite ürünleri artmış, humoral immünite ürünü azalmıştır. Bizim çalışmamızda IL-8 düzeyi yüksek bulunmuş olup, bulgumuz uyumludur.

Schrocksnadel ve ark. yaptıkları çalışmada, hipertansif gebelerle normotansif gebelerde sitokin düzeyini incelemiş, hipertansif gebelerde IL-6, TNF- α ve neopterin düzeyinin arttığını tespit etmiştir.^{25,26} Ayrıca hastalığın şiddetine bağlı olarak sitokin düzeylerinin yükseldiğini belirtmiştir. Biz

de nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeylerini en yüksek konsantrasyonda eklampsi grubunda, en düşük konsantrasyonda hafif preeklampsi grubunda tespit ettik. Bulgularımız uyumludur.

Sonuç

Hafif ve şiddetli preeklampsi gebelerde maternal serumda nötrofil ve interlökin-8 düzeyleri, eklampsi grubunda ek olarak prokalsitonin düzeyleri sağlıklı gebelere göre artmaktadır. Eklampsi grubunda ise nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri, hafif ve şiddetli preeklampsi grubuna göre anlamlı artmaktadır. Hastalığın şiddeti arttıkça, nötrofil, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri de artmaktadır.

KAYNAKLAR

- Matthys LA, Coppage KH, Lamberts DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: An experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1464-6.
- Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble R, Sauk J, Ecker JL, Thadhani R. Differential risk of hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1330-8.
- Makris A, Thornton CE, Xu B, Hennesy A. Garlic increases IL-10 and inhibits TNF-alfa and IL-6 production in endotoxin-stimulated Human Placental Explants 2005; doi:10.1016. (in press).
- Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:102-11.
- Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:978-82.
- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
- Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: New aspects. *J Perinat Med* 2000;28:464-71.
- Leik CE, Walsh SW. Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia. *Hypertension* 2004;44:72-7.
- Olson TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R7-28.
- Ankermann T, Wiemann T, Reisner A, Orłowska-Volk M, Kohler H, Krause MF. Topical interleukin-8 antibody attracts leukocytes in a piglet lavage model. *Intensive Care Med* 2005;31:272-80.
- Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol* 2003;170:3369-76.
- Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Muller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology* 2005;10; [Epub ahead of print].
- Bühlmann N, Leuthäuser K, Muff R, Fischer JA and Born W. A Receptor Activity Modifying Protein (RAMP)2-Dependent Adrenomedullin Receptor is a Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor when Coexpressed with Human RAMP1.
- Zhang W, Zhao Y, Wang L. The changes of plasma calcitonin gene-related peptide level in women with normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;33:715-6.
- Lu B, Wang A, Fei Y. Study of the plasma adrenomedullin value in pregnancy induced hypertension patients. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999;34:17-9.
- Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:363-8.
- American College of Obstetrician and Gynecologist. Hypertension in pregnancy. Technical bulletin no. 219. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1996.
- Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Anderson GD. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:32-7.
- Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999;117:550-5.
- Hayman R, Brockelsby J, Kenny L, Baker P. Preeclampsia: The endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J Soc Gynecol Investig* 1999;6:3-10.
- Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J. T helper 1- and T helper 2-type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:165-70.
- Hennesy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol* 1999;163:3491-5.
- Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A. Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 1992;79:19-26.
- Omu AE, Al-Azemi MK, Al-Qattan F, Al-Yatama M. Connection between human leucocyte antigens D region and T helper cytokines in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:79-84.
- Schrocksnadel H, Fuchs D, Herold M, Wachter H, Dapunt O. Activated macrophages in the pathologic mechanism of pregnancy-induced hypertension. *Zentralbl Gynakol* 1994;116:274-5.
- Schrocksnadel H, Herold M, Steckel-Berger G, Fuchs D, Wachter H, Dapunt O. Cellular immunity in pregnancy-induced hypertensive diseases. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992;52:592-5.