

Preeklampside Maternal Serum IL-2, IL-10 Konsantrasyonları ve Th1/Th2 Dengesi

Serum IL-2, IL-10 Concentration and Th1/Th2 Balance in Preeclampsia

Dr. Alper BAŞBUĞ,^a
Dr. Derya BAŞBUĞ,^a
Uz.Dr. Bekir Serdar ÜNLÜ,^a
Dr. Sunullah SOYSAL,^a
Doç.Dr. Muammer M. DOĞAN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 14.12.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Doç.Dr. Muammer M. DOĞAN
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
muadogan@gmail.com

ÖZET Amaç: Preeklampsia; etiyojisi halen net olarak bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, bazı interlökin (IL-2, IL-10)'lerin preeklampsia etiyojisindeki rolünü immünmodülatuar açıdan tanımlamaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma grubu 44 preeklampitik gebeden (25 hafif, 12 ağır ve 7 HELLP sendromlu) oluşturuldu. Kırk dört sağlıklı gebe ise kontrol grubuna dâhil edildi. Serum IL-2 ve IL-10 konsantrasyonları kemiluminesan immunoassay yöntemi ile çalışıldı. **Bulgular:** Serum IL-2 konsantrasyonu preeklampitik hasta grubunda normotansif gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Serum IL-10 konsantrasyonları ise iki grup arasında benzerdi. Preeklampitik hasta grubunda Th1/Th2 dengesi Th1 yönünde iken, normotansif gebelerde Th1/Th2 dengesi Th2 lehineydi. Preeklampitik gebe grubu hafif preeklampsia, ağır preeklampsia ve HELLP grubu olarak sınıflandırıldığında, gruplar arasında Th1/Th2 (IL-2/IL-10) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. **Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlar; preeklampitik hastalarda Th1/Th2 imbalansı olduğunu ve preeklampsinin Th1 tip predominant-preinflatuar immün bozukluk olabileceğini gösterdi. Bu konuda yapılacak daha sonraki çalışmalar; preeklampsinin patofizyolojisini anlamaya ve maternal ve fetal iyilik halinin gelişmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia; interlökin-2; interlökin-10; Th1 hücreleri; Th2 hücreleri

ABSTRACT Objective: Preeclampsia is a multisystemic disorder of unknown etiology. The objective of this study was to determine the role of some interleukins (IL-2, IL-10) in the etiology of preeclampsia from an immunomodulatory view. **Material and Methods:** The study group consisted of 44 pregnant women with preeclampsia (25 mild, 12 severe and 7 HELLP syndrome), 44 healthy pregnant women comprised the control group. The serum concentration of IL-2 and IL-10 was measured with chemiluminescent immunassay procedure. **Results:** The serum IL-2 concentration was significantly higher in the women with preeclampsia compare with normotensive pregnancies ($p<0.001$). Concentrations of serum IL- 10 were similar in both groups. The balance of Th1/Th2 shifted to Th1 type immunity in preeclamptic pregnancies and in normotensive pregnancies the balance of Th1/Th2 shifted to Th2 type immunity. There were no significant differences observed in the Th1/Th2 balance among mild preeclampsia, severe preeclampsia and HELLP groups. **Conclusion:** These results suggest that in patients with preeclampsia there is Th1/Th2 imbalance with predominant-preinflammatory Th1 immunity. Development in understanding the pathophysiology of preeclampsia could improve maternal and fetal well-being.

Key Words: Preeclampsia; interleukin-2; interleukin-10; Th1 cells; Th2 cells

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2012;22(1):1-7

Preeklampsia; gebeliğin ikinci yarısından sonra ortaya çıkan gebeliğe özgü bir sendromdur. Semptom ve bulgular yüksek kan basıncı, proteinüri ve generalize ödemidir.¹ Bu hastalık dünyada, maternal ve

perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir.² Sendrom gebelerin %7-10'unu etkileyerek erken doğum, fetal büyüme geriliği ve perinatal ölüm gibi fetal; plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon, pulmoner ödem, akut renal yetmezlik ve konvülsiyon gibi maternal komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Preeklampsi, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, artmış sistemik vasküler direnç, artmış platelet agregasyonu, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve endotel hücre disfonksiyonu ile ilişkili plasantasyona anormal vasküler yanıtla karakterize multisistem bir hastalıktır. Preeklampsinin fetal veya maternal klinik belirtilerine sebep olan patolojik süreç hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Preeklampsi etyopatogenezisinde günümüzde en yaygın kabul gören teoriler ise, maternal immün sistem defekti ve-veya genetik yatkınlığın yanı sıra tromboksan-prostasiklin arasındaki dengesizliktir.³

Fertilizasyon ve implantasyon genetik benzerlik göstermeyen hücrelerin immünolojik geçiminin olduğu iki olaydır. Fetüs immünolojiktir ve 12. haftadan itibaren HLA klas II antijenlerine sahiptir. Yani antijenik yapısının %50 paternal kaynaklı olması nedeniyle fetüsü semiallograft olarak kabul edebiliriz. Annenin bu antijenik yapıya karşı gösterdiği immün tolerans sayesinde gebelik, graft versus host benzeri bir immün tepkiye yol açmadan sürdürülür.⁴

T hücreleri, interlökin (IL)-2, interferon (IFN)- γ , tümör nekrozis faktör (TNF)- β sentezleyen ve hücrel immüniteyi indükleyen Th1 hücreleri ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 sentezleyen ve antikor üretimini indükleyen Th2 hücreleri olarak sınıflandırılabilir.

IL-10, sitokin sentez inhibitör faktör olarak bilinen (CISF) 18,5 kD molekül ağırlığında bir proteindir.⁵ IL-10 makrofajları, NK hücrelerini ve T hücrelerini stimüle eden IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α gibi ana sitokinlerin sentezini inhibe eder. IL-10 bunun yanı sıra geçikmiş tip hipersensitivite yanıtını baskılayarak B hücre proliferasyonunu stimüle eder. IL-10 gebelik için önemli bir sitokindir. Sitotoksik aktiviteyi baskılayarak spiral

arterlerin musküloelastik tabakasına yeterli trofoblastik invazyonu ve plasentaya yeterli kan akımının oluşmasını sağlar.⁶

IL-2, 133 aminoasitten oluşan 15,5 kD molekül ağırlığında immünmodülatör etkiye sahip, hidrofobik yapıda bir sitokindir. IL-2 T hücresi büyüme faktörü (TCGF) olarak da adlandırılmaktadır.⁷ Th1 tip sitokin olan IL-2, sitotoksik aktiviteyi indükler bu da trofoblast aponekrozunu arttırarak uterin spiral arterlerin musküloelastik tabakasına trofoblast invazyonunu azaltıp preeklampsideki anahtar lezyonun oluşmasına neden olur. Sonuç olarak endotelial disfonksiyon ve zayıf plasantasyon meydana gelir.^{8,9}

Normal gebelikte maternal immün yanıtlar bazı değişikliklere uğrar. IL-2 oluşturan Th1 sitokin profili gebelik süresince baskılanır ve profil Th2 yönüne kayar. Gebelerde fetomaternal karşılıklı yüzeylerde Th2 sitokin yapımının artmış bulunması, fetal yaşam bakımından önemlidir ve muhtemelen, immünolojik toleransı korumaya yönelik bir durumu ifade eder.

Preeklampside ise normal gebelikte görülen bu maternal immüntolerans mekanizmalarında meydana gelen aksaklık sonucu; fetüse karşı aşırı immün yanıt gelişmekte ve bunun da fetüsün parsiyel rezeksiyonu ile sonuçlandığı savunulmaktadır.

Son bilgiler preeklampsinin gelişmesinde değişmiş immün sistemin anahtar rol oynayabileceğini göstermiştir. Preeklampsideki en karakteristik immünolojik bulgu, hem doğal hem de edinsel immün sistemin aktivasyonudur. Aktive nötrofiller, monositler ve NK hücreleri endotelial disfonksiyonu indükleyen inflamasyonu başlatırlar ve aktive T hücreleri gebelik süresince yetersiz toleransı destekleyebilir. Preeklampsideki sitokin profili, inflamasyonu indükleyen tip 1 sitokin üretiminin dominant olduğunu gösterirken, inflamasyonu regüle eden tip 2 sitokinlerin üretiminin baskılandığını gösterir. Dahası preeklampside immünregulatuvar sistem baskılanır ve persistan inflamasyon düzenleyici T hücre fonksiyonunu azaltır. Bu yüzden sistematik immünoaktivasyon preeklampsinin bir sebebi olabilir.

Bu çalışmadaki amacımız; preeklampitik gebelerle sağlıklı gebe kadınlardaki Th1/Th2 dengesini araştırmaktır. Çalışma ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde kemiluminesans immünoassay yöntemi kullanılarak Th1 aktivitesi IL-2 düzeyi, Th2 aktivitesi ise IL-10 düzeyi çalışılarak belirlendi. Böylece preeklampsi patogeneğinde immün sistemin rolü değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2010 ile Haziran 2010 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniğine yatan ve antenatal polikliniğine başvuran toplam 88 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dâhil olan hastalardan sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma; hastanemiz EPK Kurulu onayı alındıktan sonra başlatıldı.

Çalışma grubunu 25-41. gebelik haftaları arasındaki 44 preeklampitik/eklamptik gebe oluşturdu. Kontrol grubu ise; antenatal polikliniğine rutin gebelik takibi için başvuran çalışma grubu ile benzer gestasyonel yaşta, gebelik takiplerinde sorunsuz, normotansif ve diğer sistemik hastalıkları bulunmayan 44 gebeden oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol gruplarına; gestasyonel diabetes mellitus (DM), Tip 1 ve 2 DM, bağ doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı olanlar ve çoğul gebelikler dâhil edilmedi. Ayrıca preterm eylem, erken membran rüptürü veya koryoamnionit gibi durumlarda serum inflamatuvar sitokin seviyelerini etkileyebileceğinden, çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarının yaş, gebelik, parite, yaşayan, abortus, küretaj sayıları ile beden kitle indeksleri (BKİ) tespit edildi. Son adet tarihleri (SAT)'ne göre hafta cinsinden gebelik haftaları, başvuru esnasındaki ultrason bulguları kayıt edildi.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarından serum IL-2 ve IL-10 seviyeleri ölçüldü.

Preeklampsi tanısında kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve spot idrar örneğinde 0,1 g/dL veya üzerinde, 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg (0,3 g) veya üzerinde protein bulunması esas

alındı.¹⁰ Hafif ve ağır preeklampsi olgularının belirlenebilmesi için ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanılmıştır.¹ Hellp sendromu tanısı hemoliz; periferik yaymada mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları, artmış bilirubin düzeyleri (>1,2 mg/dL), artmış laktat dehidrogenaz düzeyleri (LDH>600 U/l), artmış karaciğer enzimleri (SGOT, SGPT, LDH). SGOT, SGPT > 70 U/l, düşük platelet sayısı (100.000/mm³ altında) varlığına göre konuldu.¹¹

Serum IL-2 ve IL-10 düzeyleri IMMULITE 1000 cihazında SIEMENS IMMULITE IL-2 ve IL-10 kitleri kullanılarak kemiluminesans immünoassay ile tayin edilerek IL-2/IL10 (Th1/Th2) oranı preeklampitik ve sağlıklı gebelerde karşılaştırıldı. IL-2 ve IL-10 için en düşük saptama limiti 1 pg/mL idi.

Gruplar arası farklılıklar Student's t testi ile değerlendirildi, değişkenler normal dağılım göstermediğinde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubu klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve HELLP sendromu olarak üç kategoriye ayrıldı. Çalışma grubu 25 hafif preeklampitik, 12 ağır preeklampitik ve 7 HELLP sendromlu gebeyi içeriyordu. Kontrol grubu ise çalışma grubu ile benzer gestasyonel yaşta 44 normotansif gebeden oluşuyordu. Gruplar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan, abortus, D&C sayıları, BKİ, evlilik süresi, gebelik haftası arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Çalışma grubunda yapılan ölçümlerde serum IL-2 konsantrasyonu median değeri (min-max) 5,33 pg/mL (2,14-11,19) olarak saptanırken, kontrol grubunda serum IL-2 konsantrasyonu median değeri (min-max) 3,30 pg/mL (2,00-8,87) olarak saptandı. Çalışma grubundaki preeklampitik gebelerin serum IL-2 konsantrasyonları, kontrol grubundaki normotansif gebeler ile karşılaştırıldığında belirgin ölçüde yüksekti, iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 2).

Çalışma grubundaki olgular preeklampsi şiddetine göre hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve

HELLP sendromu olarak 3 gruba ayrıldığında; hafif preeklampsisi grubunda serum IL-2 konsantrasyonu 4,96 pg/mL (2,14-11,19), ağır preeklampsisi grubunda serum IL-2 konsantrasyonu 5,58 pg/mL (2,61-10,50) ve HELLP sendromu grubunda ise serum IL-2 konsantrasyonu 5,54 pg/mL (2,67-7,96) olarak saptandı. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,434$) (Tablo 3).

Çalışma grubunda yapılan ölçümlerde serum IL-10 konsantrasyonu median değeri (min-maks) 5,0 pg/mL (5-41,4 pg/mL) olarak saptanırken, kontrol grubunda da serum IL-10 konsantrasyonu median değeri (min-maks) 5,0 pg/mL (5-16 pg/mL) olarak saptandı. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum IL-10 median değerleri eşitti ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,39$) (Tablo 2).

Çalışma grubundaki olgular preeklampsisi şiddetine göre hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve HELLP sendromu olarak 3 gruba ayrıldığında; hafif preeklampsisi grubunda serum IL-10 konsantrasyonu 5 (5-30,5) pg/mL, ağır preeklampsisi grubunda serum IL-10 konsantrasyonu 5 (5-9,62) pg/mL ve HELLP sendromu grubunda ise serum IL-10 konsantrasyonu 5 (5-41,4) pg/mL olarak saptandı. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,088$) (Tablo 3).

Çalışma grubunda serum IL-2/IL-10 oranı 1,04 (0,06-2,23) olarak saptanırken; kontrol grubunda serum IL-2/IL-10 oranı 0,65 (0,25-1,77) olarak saptandı. Çalışma grubunda serum IL-2/IL-10 (Th1/Th2) oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin ölçüde yüksekti. Aradaki bu fark istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 2).

Hafif preeklampsisi grubunda serum IL-2/IL-10 oranı 0,98 (0,16-2,23), ağır preeklampsisi grubunda serum IL-2/IL-10 oranı 1,11 (0,50-2,10), HELLP sendromu grubunda serum IL-2/IL-10 oranı ise 0,88 (0,0,-1,59) olarak saptandı. Bu üç grup karşılaştırıldığında; IL-2/IL-10 (Th1/Th2) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,657$) (Tablo 3).

TABLO 1: Çalışma ve kontrol gruplarında olguların demografik özellikleri.

Değişkenler	Çalışma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	p
Yaş	28,8±6,0	27,2±4,8	0,194 ^a
Gravida	2 (1-7)	2 (1-6)	0,780 ^b
Parite	1 (0-6)	1 (0-3)	0,939 ^b
Yaşayan sayısı	0 (0-6)	1 (0-3)	0,667 ^b
D/C sayısı	0 (0-2)	0 (0-3)	0,958 ^b
Abort sayısı	0 (0-2)	0 (0-4)	0,515 ^b
Beden Kitle İndeksi	29,0±4,3	27,9±4,0	0,207 ^a
Evlilik Süresi	5,5 (1-25)	4 (1-16)	0,687 ^b
Gebelik Haftası	33,2±3,8	33,2±3,8	0,947 ^a

^aStudent's t testi (değerler ortalama±SD olarak verilmiştir).

^bMann Whitney U testi [değerler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir].

TABLO 2: Çalışma ve kontrol gruplarında serum IL-2 ve IL-10 konsantrasyonlarının ve IL-2/IL-10 oranlarının değerlendirilmesi.

	Çalışma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	p
IL-2 (pg/mL)	5,33 (2,14-11,19)	3,30 (2,00-8,87)	<0,001
IL-10 (pg/mL)	5 (5-41,4)	5 (5-16)	0,39
IL2/>IL10	1,04 (0,06-2,23)	0,65 (0,25-1,77)	<0,001

Mann Whitney U testi [değerler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir].

TABLO 3: Çalışma grubunda preeklampsisi şiddetine göre serum IL-2, IL-10 konsantrasyonlarının ve IL2/IL10 oranlarının değerlendirilmesi.

	Hafif Preeklampsisi (n=25)	Ağır Preeklampsisi (n=12)	HELLP Sendromu (n=7)	p
IL-2 (pg/mL)	4,96 (2,14-11,19)	5,58 (2,61-10,5)	5,54 (2,67-7,96)	0,434
IL-10 (pg/mL)	5 (5-30,5)	5 (5-9,62)	5 (5-41,4)	0,088
IL2/IL10	0,98 (0,16-2,23)	1,11 (0,50-2,10)	0,88(0,06-1,59)	0,657

Kruskal Wallis testi [değerler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir].

TARTIŞMA

Maternal mortalite ve morbiditenin en sık sebeplerinden birisi olan preeklampsi; plasental dekolman, preterm eylem, IUGR ve fetal ölüme yol açması nedeniyle perinatal mortalitenin de yaklaşık %25'inden sorumlu tutulmaktadır.

Son yıllarda preeklampsinin etiolojisini araştıran pek çok çalışma yapılmış, ancak hiçbir çalışma tek başına preeklampsinin nedenini açıklayamamıştır. Preeklampsinin ilk gebelikte ortaya çıkması, daha önce fetal antijenlerle karşılaşmanın preeklampsiye karşı koruyucu olması etiolojide immünojenik sebeplerin rol aldığını düşündürmektedir. Preeklampsinin; immünojenik adaptasyon mekanizmalarındaki bozukluğa bağlı fetüsün parsiyel rezeksiyonu olduğu söylenebilir.¹²

Fetüsün maternal immün sistem tarafından rejekte edilmesini önleyen mekanizma hâlâ belirsizdir. Son zamanlarda başarılı bir gebelikte Th2 fenomeni ileri sürülmektedir. Gebelikte Th1/Th2 immün yanıtıyla ilgili önceki araştırmalar fetomaternal yüzeyde ve sistemik alanlarda meydana gelen Th2 tip reaksiyona doğru belirgin bir kayma olduğunu gösterebilmiştir.¹³⁻¹⁷ Aynı zamanda buna karşıt verilerde rapor edilmiştir.¹⁸⁻²⁰

Biz de bu çalışmamızda immün sistemin preeklampsi etiopatogenezinde rolünü araştırmak için, Th1 tip sitokin olan IL-2 ve Th2 tip sitokin olan IL-10 düzeyini preeklampitik ve normal gebe serumlarında ölçtük.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerde serum IL-2 konsantrasyonu (Th1 tip sitokin) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu, serum IL-10 (Th2 tip sitokin) konsantrasyonu ise kontrol grubu ve preeklampitik gebelerde eşitti.

Th1/Th2 (IL-2/IL-10) oranı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde Th1 tarafına doğru kayma gösterirken; preeklampitik gebe grubu hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve HELLP grubu olarak sınıflandırıldığında bu üç grup arasında Th1/Th2 (IL-2/IL-10) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İlk olarak, bizim çalışmamıza benzer olarak Sunder-Plassman ve ark., 1989 yılında preeklampitik kadınlarda serum IL-2 seviyelerini artmış saptadılar.²¹

Tarnowska- Madra ve ark. 2010 yılında yayınlanan 34 preeklampitik ve 16 sağlıklı gebeyi inceledikleri çalışmalarında; bizim çalışmamıza benzer olarak, serum IL-2 konsantrasyonunu preeklampitik gebelerde, sağlıklı gebelere oranla anlamlı olarak yüksek, serum IL-10 konsantrasyonunu ise preeklampitik gebeler ve sağlıklı gebeler arasında benzer olarak buldular.²²

Madazlı ve ark. 35 preeklampitik ve 34 sağlıklı gebenin plazmalarında ELISA yöntemiyle PLGF, VEGF, TGF-beta1, sTNFp55, IL-2R, IL-6 and IL-10 seviyelerini karşılaştırmış; serum IL-2R ve IL-10 seviyelerini preeklampitik gebelerde anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.²³

2007 yılında Sharma A ve ark. yayınladıkları çalışmada; preeklampitik gebelerde serum IL-10 konsantrasyonunu sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızdan farklı olarak, anlamlı olarak düşük buldular.²⁴ Ağır ve hafif preeklampitik gebeler arasında ise serum IL-10 konsantrasyonundaki bu düşüklük anlamlı değildi.

Conrad ve ark., immünoaktif TNF- α ve - β , IL-1 α ve - β , IL-6 ve IL-10'un plazma seviyelerini preeklampitik kadınlarda, geçici gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde ve normal gebelerde ölçtüler. Preeklampitik ve diğer gruplar arasında plazma IL-1 β ve IL-10 seviyelerinde anlamlı fark saptamadılar.²⁵ Biz de preeklampitik gebeler ve sağlıklı gebeler arasında serum IL-10 seviyelerinde farka rastlamadık.

Eneroth ve ark. yaptıkları çalışmada, gebelik takiplerinde sonradan preeklampsi gelişen 10 gebe ile 10 sağlıklı gebeyi karşılaştırdılar.²⁶ Gebelik takiplerinde sonradan preeklampsi gelişen hasta grubunda, bizim çalışmamıza benzer olarak, sağlıklı gebelere göre serum IL-2R düzeyini anlamlı olarak yüksek bulurken, serum IL-10 konsantrasyonları ise her iki grup arasında benzer buldular. Erken gebelikte yüksek serum IL-2R düzeyinin immünojenik maladaptasyonun bir işareti olabileceği ve

trofoblastik invazyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini öne sürdüler.

Dong ve ark. 22 preeklamptik, 15 gestasyonel hipertansiyonu olan ve 32 sağlıklı term gebenin plasentalarındaki IL-2, TNF- α ve IL-10 seviyelerini radioimmünoassay yöntemi ile incelediği çalışmasında (165); preeklamptiklerde, gestasyonel hipertansiyonu olan grupta ve sağlıklı gebelerde plasental IL-2, TNF- α ve IL-10 seviyeleri arasında anlamlı fark saptamazken, IL-2/IL-10 ve TNF- α /IL-10'un plasental oranlarını normal gebelere göre preeklampside anlamlı olarak yüksek buldular.²⁷

Yapılan çalışmalarda preeklamptik ve normal gebelerdeki serum IL-2 ve IL-10 konsantrasyonları arasında bahsettiğimiz bu tutarsızlıkların olması; sitokinlerin kısa yarı ömrüne, geçici ve epizodik sa-

lınımına bağlı olabilir. Bu da plazma seviyelerinin oldukça değişken olmasına neden olabilir. Alternatif olarak bazı preeklamptik kadınlarda endotel sitokinler tarafından aktivasyona daha duyarlı olabilir ve bu nedenle normal sitokin seviyeleri bile preeklampsie neden olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda, preeklamptik hastalarda Th1/Th2 imbalansı olduğu ve preeklampsinin Th1 tip predominant immün bozukluk olabileceği sonucuna varılmıştır. Preeklampsinin patofizyolojisini anlamaya yönelik daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızın katkı sunduğu bu alandaki ilerlemeler, maternal ve fetal iyilik halinin gelişmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67-75.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102(1):181-92.
- Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(5):441-9.
- Scott JR, Worley RJ. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, eds. *Danforth's Obstetric and Gynecology*. 6th ed. Philadelphia: JP Lipincott Comp; 1990. p.551-62.
- Howard M, O'Garra A, Ishida H, de Waal Malefyt R, de Vries J. Biological properties of interleukin 10. *J Clin Immunol* 1992;12(4):239-47.
- Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta* 2003;24(2-3):181-90.
- Smith KA. IL-2. Cytokine Reference. 3rd ed. New York: Academic Press; 2001. p.113-5.
- Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.833-72.
- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* 1981;2(4):303-16.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
- Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*. 4th ed. St. Louis: Churchill Livingstone; 2002. p.945-96.
- Sibai BM. Immunological aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34(1):27-34.
- Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993;151(9):4562-73.
- Michimata T, Tsuda H, Sakai M, Fujimura M, Nagata K, Nakamura M, et al. Accumulation of CRTH2-positive T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites of human decidua in a prostaglandin D(2)-mediated manner. *Mol Hum Reprod* 2002;8(2):181-7.
- Krishnan L, Guilbert LJ, Russell AS, Wegmann TG, Mosmann TR, Belosevic M. Pregnancy impairs resistance of C57BL/6 mice to Leishmania major infection and causes decreased antigen-specific IFN-gamma response and increased production of T helper 2 cytokines. *J Immunol* 1996; 156(2):644-52.
- 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(3):550-5.
- Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998;4(9):1020-4.
- Bates MD, Quenby S, Takakuwa K, Johnson PM, Vince GS. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod* 2002; 17(9):2439-44.
- Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2003;131(3):393-5.
- Chaouat G, Ledee-bataille N, Zourbas S, Dubanchet S, Sandra O, Martal J, et al. Implantation: can immunological parameters of implantation failure be of interest for preeclampsia? *J Reprod Immunol* 2003;59(2):205-17.

21. Sunder-Plassmann G, Derfler K, Wagner L, Stockenhuber F, Ender M, Nowotny C, et al. Increased serum activity of IL-2 in patients with preeclampsia. *J Autoimmun* 1989;2(2): 203-5.
22. Tarnowska-Madra U, Leibschang J, Kowalska B, Filipp E, Kozar A, Nimer A, et al. [Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension]. *Ginekol Pol* 2010;81(3):192-6.
23. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(9):797-802.
24. Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol* 2007;58(1):21-30.
25. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;40(2):102-11.
26. Eneroth E, Remberger M, Vahlne A, Ringden O. Increased serum concentrations of interleukin-2 receptor in the first trimester in women who later developed severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(6):591-3.
27. Dong M, He J, Wang Z, Xie X, Wang H. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(8):788-93.