



Orta ve ileri derece preeklampside sitokinler ve C-reaktif protein

Ana Daneva Markova¹, Marija Hadzi Lega¹, Jasmina Popovic²

¹Ss. Cyril and Methodius Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Üsküp, Makedonya

²Niş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Niş, Sırbistan

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebeliğin üçüncü trimesterinde orta ve ileri derece preeklampside pro-enflamatuar (IL-1 β , IL-8) ve anti-enflamatuar (IL-10) sitokin ve C-reaktif protein (CRP) üretimi ile tümör nekroz faktörünü (TNF) değerlendirmektir.

Yöntem: Preeklampsi komplikasyonlu 50 gebe ve normotensif 50 gebe, gebeliklerinin üçüncü trimesterinde değerlendirildi. IL-1 β , IL-8, IL-10 ve TNF- α seviyeleri, katı fazlı enzim immunoassay yardımıyla ölçüldü. İstatistiksel veriler, SPSS Windows 13 yazılımı kullanılarak işlendi. Analiz edilen değişkenlerin dağılımını açıklamak üzere tanımlayıcı yöntemler (ortalama, medyan, minimum ve maksimum) kullanıldı.

Bulgular: İleri derece preeklampside IL-10'un aşağı yönde bir eğilimi bulunurken, IL-8 görece stabil bir parametredir ve CRP, preeklampsi geliştirme riski bulunan kadınlarda daha yüksek olma eğilimindedir. 28-40 haftalık gebeliklerde artan seviyelerde TNF- α ve IL- β 'nin, preeklampsi gelişimi yönünden prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç: Preeklampsi komplikasyonlu gebeliğin üçüncü trimesterinde sitokinlerin analizi yararlıdır. Orta fazın, en fonksiyonel homeostatik sistem belirtisiyle ilgili olarak preeklampside kritik bir aşama olduğu düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: Sitokinler, C-reaktif protein, preeklampsi.

Abstract: Cytokines and C-reactive protein in moderate and severe preeclampsia

Objective: Studying the production of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines, CRP and tumor necrosis factor (TNF) in moderate and severe preeclampsia in third trimester of pregnancy.

Methods: Fifty women with pregnancies complicated by preeclampsia and 50 women with normotensive pregnancy were evaluated in the third trimester of pregnancy. Levels of IL-1 β , IL-8, IL-10, and TNF- α were measured by using a solid-phase enzyme immunoassay. Statistical data processing was done using the application program SPSS for Windows 13.0. Descriptive methods (mean, median, min and max) were used in order to describe the distribution of analyzed variables.

Results: In severe preeclampsia IL-10 had a downward trend, IL-8 was a relatively stable parameter, and CRP levels tend to be higher in women at the risk of developing preeclampsia. Increasing levels of TNF- α and IL- β between 28-40 weeks of gestation may be considered a prognostic marker for the development of preeclampsia.

Conclusion: Analyzing cytokines in third trimester of pregnancy complicated with preeclampsia is useful. Moderate phase can be considered a critical stage in preeclampsia that comes to most functional strain homeostatic system.

Keywords: Cytokines, c-reactive protein, preeclampsia.

Giriş

Preeklampsi, çok faktörlü bir sendromdur ve gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkar. Üç semptomla kendini belli eder: şişkinlik, proteinüri ve hipertansiyon; bazı ciddi durumlarda ise konvülsiyonlar ve koma.^[1]

Preeklampsi patogenezi ve etiyojisine yönelik çalışmadaki başarıya rağmen, hem tanısı hem de önlenmesinde önemli olan preeklampsi gelişiminin sebeplerini ve mekanizmasını açıklayan tek bir teori yoktur.^[2,3] Preeklampsinin nörojenik, hormonal, genetik ve immüno-lojik faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.^[4,5]

Yazışma adresi: Dr. Ana Daneva Markova. Obstetrics & Gynecology Clinic, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia. e-posta: anadaneva@yahoo.com

Geliş tarihi: Ağustos 20, 2015; **Kabul tarihi:** Kasım 10, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Daneva Markova A, Hadzi Lega M, Popovic J. Cytokines and C-reactive protein in moderate and severe preeclampsia. Perinatal Journal 2015;23(3):186-193.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20150233011

doi:10.2399/prn.15.0233011

Karekod (Quick Response) Code:



Preeklampsi, vücudun adaptif mekanizmalarının başarısızlığı olarak görülmektedir.^[6-9]

Normal gebelikle kıyaslandığında, eklampsili gebelikte artan enflamatuar yanıtlar^[10-12] ve T helper tip 1 (Th1) yönünde immün sapma^[13] bildirilmiştir. Roberts,^[14] preeklampside salınan medyatörlerin endotelial hasarından sorumlu olduklarını ilk ileri sürenler arasındadır. Hasar gören endotel, disfonksiyonel bir koagülasyon, vazokonstriksiyon ve intravasküler sıvı yeniden dağıtım süreci başlatmaktadır; bu süreç, preeklampsi klinik tablosu ile sonuçlanır.^[15]

Birçok çalışmada, sitokin dengesinin gebeliğin regülasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir.^[16,17] Preeklampsi esnasında immün dengedeki bozulmaların diagnostik ve prognostik önemi henüz belirlenmemiştir.^[17]

IL-2, IL-8, TNF gibi pro-enflamatuar sitokinler, preeklampsi esnasında kandaki lökositlerde artmaktadır. Preeklampsili kadınların kanında, TNF- α konsantrasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir.^[18]

Pro-enflamatuar sitokinlerin artan seviyesiyle karşılaştırıldığında, IL-4 ve IL-10^[19] gibi anti-enflamatuar sitokinlerin kan seviyesi preeklampsili hastalarda azalmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, üçüncü trimesterdeki normotansif gebeliklerle kıyaslayarak, pro-enflamatuar TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve anti-enflamatuar IL-10 sitokinlerini ve C-reaktif proteini (CRP) orta ve ileri derece preeklampside değerlendirmektir.

Yöntem

Bu çalışma, üçüncü trimesterlerindeki gebe kadınlara yönelik prospektif bir tek merkezli çalışma olarak tasarlandı. Tekil gebelik (28 ve 40 hafta arası gebelik) ve fertil yaşta olmak, çalışmaya dâhil edilme kriterleri olarak belirlendi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise, akut ve kronik genital ve ekstrasjenital hastalıklardı (esansiyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, diyabet, morbid obezite, immün yetmezlik, sistemik hastalıklar, kronik enfeksiyöz hastalıklar ve genetik patoloji). Tüm hastalar, çalışmaya katılabilmek için aydınlatılmış onam formu imzaladı. Çalışma için kliniğimizin Etik Komitesi'nden onay alındı.

Çalışmaya orta veya ileri derece preeklampsili 50 hasta ile normal gebeliği olan 50 olgu dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: Gebeliklerinin üçüncü trimesterinde çeşitli derecelerde preeklampsi ile komplike olan hastalar (çalışma grubu) ile hipertansiyon ve preeklampsiye yönelik tehditleri olmayan normotansif hastalar (kontrol grubu).

Preeklampsi şiddeti, Dünya Sağlık Örgütü'nün Kılavuz Gelişimi El Kitabı, Cenevre, 2010'da sunmuş olduğu tanımlamaya göre belirlendi. Orta ve ileri derece preeklampsi, maternal serumun alındığı zamanki sınıflandırma kriterlerine göre tanı aldı.

IL-1 β , TNF, IL-8 ve IL-10 seviyeleri, ticari bir test aracılığıyla belirlendi. Serumdaki sitokin seviyesi, çift antikor kullanan katı fazlı enzim immünoassayın "sandviç" yöntemiyle ölçüldü. Testin bir parçası olan rekombinan sitokinler karşılaştırma standardı olarak kullanıldı. Tespit, "Victor" immünoassay analizleriyle yapıldı. Standart örnek titrasyonuna uygun olarak, tespit edilen konsantrasyonların aralığında seviyelerine göre belirlenen (1–2000 pg/ml) her bir sitokin için kalibrasyon grafikleri oluşturuldu.

Veriler, SPSS Statistics for Windows, versiyon 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama, yüzde, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak sunuldu. Sonuçlarda gruplar arasındaki farkları değerlendirmek üzere Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaptığımız analiz sonucunda, fizyolojik gebelikteki ilgili seviyelerle kıyaslandığında preeklampsiyle komplike olmuş gebeliklerde sitokin seviyelerinin dikkat çekici biçimde arttığı görüldü. İleri derece preeklampside düşme eğilimine sahip IL-10 haricinde, preeklampsinin daha hafif bir formu dahi pro- ve anti-enflamatuar sitokinlerin artan seviyeleri gibi yönelimli bir değişim sergilemektedir.

Tablo 1'de, yaş ve gestasyonel yaştaki farklılığın istatistiksel analizi gösterilmektedir. Orta ve ileri derece preeklampsili gebeler arasındaki ortalama yaş farkı (29.9 \pm 4.7'ye karşı 34.2 \pm 3.85) istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$). İncelenen gruptaki gebe kadınlar, ortalama gestasyonel yaş uzunluğundan hafif bir farklılık göstermekteydi; ileri derece preeklampsili grupta 34.4 \pm 3.6 haftadan başlamakta olan ortalama, orta derece preeklampsi semptomlarına sahip grupta 35.5 \pm 3.4 hafta idi (**Şekil 1**).

Etnisite dağılımı bakımından, Arnavut hastaların oranı preeklampsili grupta %56, orta derece preeklampsi semptomları olan grupta %44 ve ileri derece preeklampsi semptomları olan grupta %68 idi (**Tablo 1**). Gebe Arnavut hastalar, %68 oranla normotansif ge-

Tablo 1. Orta derece ve ileri derece preeklampsi ve kontrol gruplarında yaş (yıl), gebelik haftası ve VKİ bakımından karşılaştırmalı değerler.

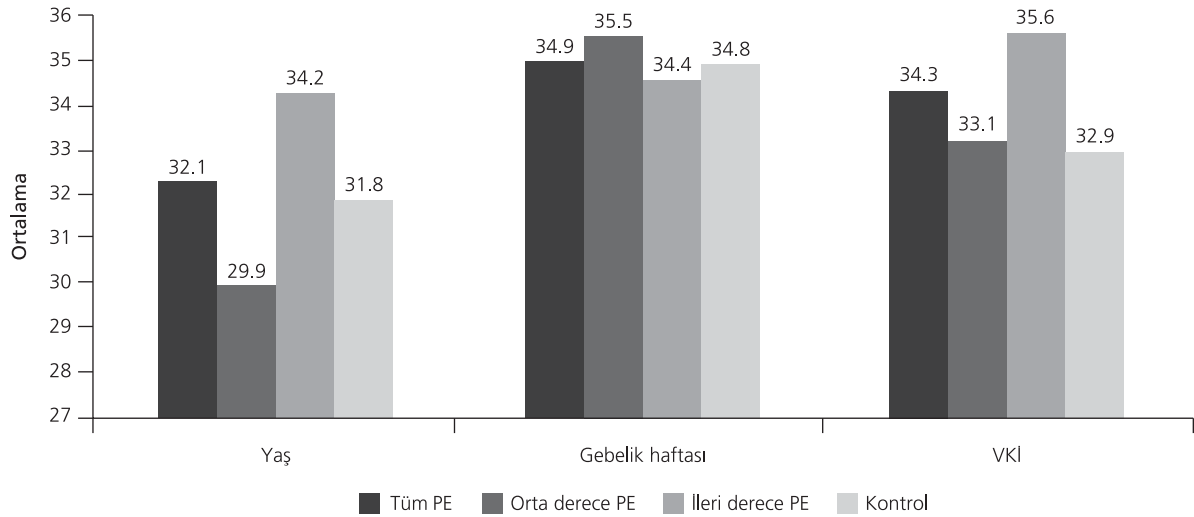
| Değişken | Gruplar | | | |
|--|----------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | Tüm PE n=50 | Orta derece PE (mPE) n=25 | İleri derece PE (sPE) n=25 | Kontrol (c) n=50 |
| Yaş Ortalama±SS Tüm PE/c t=0.27 p=0.8 mPE/sPE/c F=5.5 p=0.005 | 32.06±4.8 | 29.9±4.7 | 34.2±3.85 | 31.8±4.8 |
| | | | post hoc mPE/c p=0.004 | |
| Gebelik haftası Ortalama±SS Tüm PE/c t=0.2 p=0.8 mPE/sPE/c F=0.6 p=0.5 | 34.99±3.5 | 35.5±3.4 | 34.4±3.6 | 34.8±3.6 |
| Etnisite n(%) | | | | |
| Makedonyalı | 18 (%36) | 10(%40) | 8 (%32) | 15 (%30) |
| Arnavut | 28 (%56) | 11(%44) | 17 (%68) | 34 (%68) |
| Romanyalı | 4 (%8) | 4(%16) | 0 | 1 (%2) |
| VKİ Ortalama±SS Aralık | 34.33±4.5 24.2–44 | 33.1±4.7 24.2–41 | 35.57±4.1 27–44 | 32.88±3.8 27–43.9 |
| Tüm PE/c t=1.7 p=0.09 mPE/sPE/c F=3.8 p=0.026 | | | post hoc sPE/c p=0.025 | |

SS: Standart sapma; Tüm PE: Tüm preeklampsi grupları; VKİ: Vücut kitle indeksi

be grubunda çoğunlukta idi. Preeklampsi gebeler grubundaki ortalama VKİ (kg/m^2) $34.33 \pm 4.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ idi ve $32.8 \pm 3.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ 'lik ortalama VKİ değerine sahip kontrol grubundan anlamsız olarak ($p=0.09$) daha yüksekti. Ancak orta ve ileri derece preeklampsi gebeler ve normotensif gebeler arasındaki ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) incelenen farklılık, ileri derece preeklampsi gebelerin normotensif gebelere kıyasla anlamlı de-

recede daha yüksek ortalama indeksi ($35.57 \pm 4.1 \text{ kg}/\text{m}^2$ 'ye karşı $32.88 \pm 3.8 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p=0.025$) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.026$) (Tablo 1).

Preeklampsi ve sağlıklı gebeler, serumda hafif oranda farklı IL-8 değere sahipken ($p=0.7$), orta ve ileri derecede preeklampsi gebeler, kontrol grubundan anlamsız derecede daha yüksek değerlere sahipti ($p=0.17$). Analiz edilen gruplardaki IL-8'in ortalama,



Şekil 1. Orta derece ve ileri derece preeklampsi ve kontrol gruplarında ortalama yaş (yıl), gebelik haftası ve VKİ seviyeleri (PE: Preeklampsi; VKİ: Vücut kitle indeksi).

en düşük ve en yüksek serum değerleri **Tablo 2**'de gösterilmektedir.

İstatistiksel analiz, orta derece preeklampsili ve sağlıklı gebe kadınlar arasında IL-10 serum değerlerinde anlamlı farklılığı doğruladı ($p=0.5$), ancak orta/ileri derece preeklampsili/kontrol grubu arasındaki oldukça anlamlı farklılık ($p<0.01$), kontrol grubuna ilişkin olarak orta derece preeklampsisi ile karşılaştırıldığında ileri derece preeklampsisi grubundaki düşük interlökin değerlerinden ve orta derece preeklampsisi grubuna ilişkin olarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında oldukça anlamlı düşük değerlerden kaynaklanmakta idi (**Tablo 2**). Serumdaki ortalama IL-10 konsantrasyonları, preeklampsisi grubunda 23.2 ± 40.7 pg/ml, orta derece preeklampsisi grubunda 45.5 ± 48.4 pg/ml ve ileri derece preeklampsisi grubunda 0.8 ± 0.4 pg/ml idi. Normotensif grupta IL-10'un ortalama serum konsantrasyonu 4.2 ± 6.7 pg/ml idi.

Kontrol grubuna kıyasla ileri derece preeklampsili gruptaki oldukça anlamlı ($p<0.01$) yüksek konsantrasyonlar nedeniyle preeklampsili hastalar, normotensif gruba kıyasla daha yüksek IL- β serum konsantrasyonlarına sahipti ve orta derece preeklampsisi grubuyla kontrol grubu arasında gözlemlenen fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.5$) (**Tablo 2**). Ancak preeklampsinin iki alt grubu arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). IL-1 β 'nin kontrol grubunda

kaydedilen en düşük ortalama değeri 1.8 ± 7.4 pg/ml olup, orta derece preeklampsisi grubunda benzer ortalama değerler gözlemlendi, buna karşın ileri derece preeklampsili gruptaki en yüksek ortalama değer 11.3 ± 35.7 pg/ml olarak ölçüldü.

Orta ve ileri derece preeklampsisi grubu ve kontrol grubundaki hastaların ortalama IL-8, IL-10 ve IL-1 β değerleri, **Şekil 2**'de gösterilmektedir.

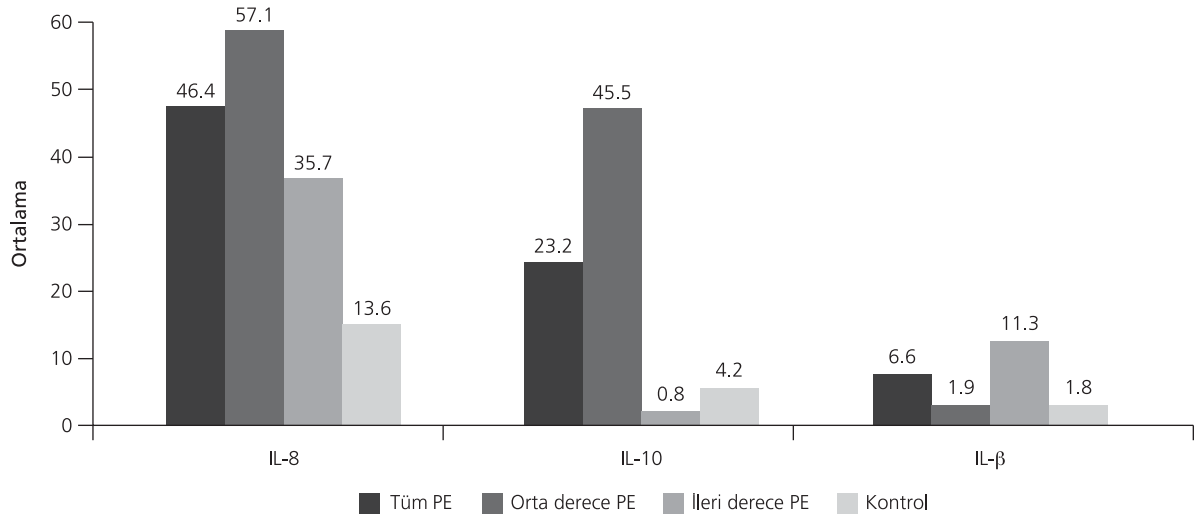
CRP değerleri bakımından her iki alt grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.7$) (**Tablo 3**). Sağlıklı gebelere kıyasla preeklampsili gebelerde ve orta ve ileri derece preeklampsili gebelerde anlamlı farklılık görüldü ($p<0.01$). İleri derecede preeklampsisi grubunda ortalama CRP değerleri yaklaşık 12 mg/L olarak ölçüldü, sağlıklı gebelerin olduğu grupta ise bu değer 4.7 ± 4.6 mg/L olarak bulundu (**Şekil 3**).

TNF- α değerleri bakımından gruplar arasındaki farkların analiz sonuçları, preeklampside ekspres edilen ikincil semptomlara sahip gebelerin olduğu grubun serum değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla preeklampsili gebe kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterdi ($p=0.012$). Preeklampsili gebelerin ortalama TNF- α değeri 146.3 ± 254.3 olarak ölçüldü. Aynı değer orta derece preeklampsisi grubunda 206.6 ± 300.9 ve ileri derece preeklampsisi grubunda 86.1 ± 184.3 olarak bulundu. Normotensif grupta ise en düşük ortalama değer 58.3 ± 243.4 olarak ölçüldü.

Tablo 2. Orta derece ve ileri derece preeklampsisi ve kontrol gruplarında karşılaştırmalı IL-8, IL-10 ve IL-1 β değerleri (pg/ml).

| Değişken | Gruplar | | | |
|---|------------------|---|-------------------------------|---------------------|
| | Tüm PE n=50 | Orta derece preeklampsisi (mPE) n=25 | İleri derece PE (sPE) n=25 | Kontrol (c) n=50 |
| IL-8 Ortalama \pm SS | 46.4 \pm 117.2 | 57.1 \pm 93.6 | 35.7 \pm 138 | 13.6 \pm 33.1 |
| Medyan | 6.31 | 8.11 | 5.99 | 6.03 |
| Aralık | 2.39–697 | 3.05–259 | 2.39–697 | 1.2–237 |
| Tüm PE/c Z=0.4 p=0.7 mPE/sPE/c H=3.6 p=0.17 | | | | |
| IL-10 Ortalama \pm SS | 23.2 \pm 40.7 | 45.5 \pm 48.4 | 0.8 \pm 0.4 | 4.2 \pm 6.7 |
| Medyan | 1.36 | 27.28 | 0.75 | 1.47 |
| Aralık | 0.2–164 | 0.56–164 | 0.2–2.12 | 0.44–26.28 |
| Tüm PE/c Z=0.6 p=0.5 m PE/ s PE/c H=37.68 p<0.01 | | mPE/c p<0.01 | sPE/c p<0.01 | mPE/sPE p<0.01 |
| IL- β Ortalama \pm SS | 6.6 \pm 25.7 | 1.9 \pm 4.9 | 11.3 \pm 35.7 | 1.8 \pm 7.4 |
| Medyan | 0.78 | 0.67 | 0.95 | 0.665 |
| Aralık | 0.42–131 | 0.42–24.67 | 0.49–131 | 0.13–53 |
| Tüm PE/c Z=2.3 p=0.02 mPE/sPE/c H=9.8 p<0.01 | | mPE/c p=0.5 | sPE/c p<0.01 | mPE/sPE p=0.04 |

SS: Standart sapma; Tüm PE: Tüm preeklampsisi grupları; VKI: Vücut kitle indeksi



Şekil 2. Orta derece ve ileri derece preeklampsi ve kontrol gruplarında ortalama IL-8, IL-10 ve IL-1β seviyeleri (pg/ml) (PE: Preeklampsi).

Tartışma

Bu araştırmanın sonuçları, pro-enflamatuar sitokin konsantrasyonlarındaki en fazla değişikliğin, orta derece preeklampside görüldüğünü ortaya koymuştur. Orta derece preeklampside, bu sitokinlerin sentezi artar ve IL-10 ile IL-8 seviyeleri maksimum değerlere ulaşır. İleri derece preeklampside pro-enflamatuar sitokin seviyesi artmış olarak kalır ancak fizyolojik gebeliğin değer özelliklerinde bir değişme görülmez. Bu nedenle çalışmamızda, sitokin profili açısından preeklampsiyle komplike gebeliklerde pro-enflamatuar sitokin seviyesinin artmakla kalmayıp, diğer çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu ola-

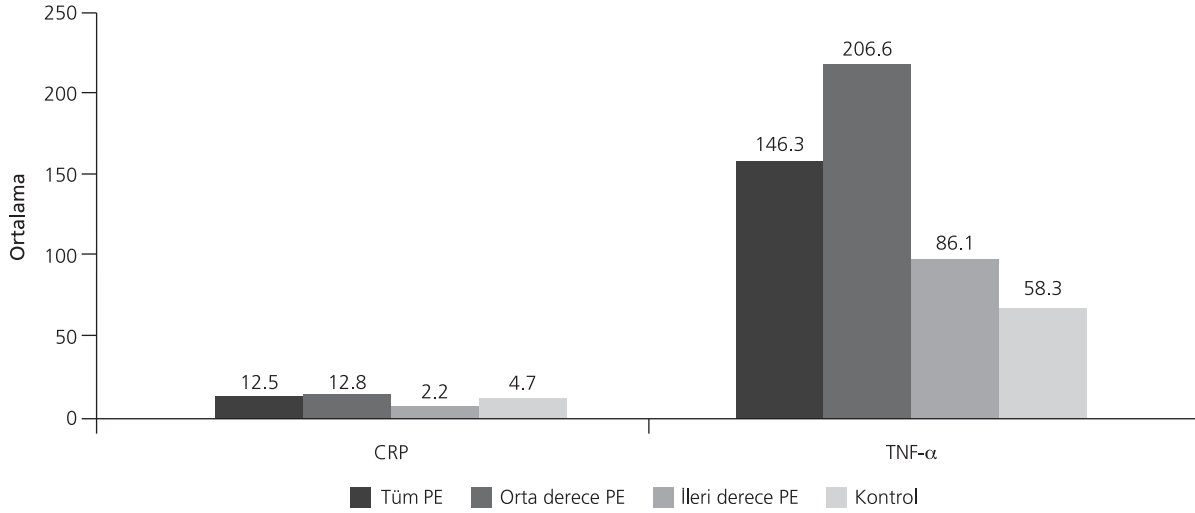
rak karşıt grupların oranında da değişiklik yaptığı görülmüştür.

Ancak preeklampsi derecesiyle belirlenen sitokin seviyelerindeki değişiklikler,^[20-23] diğer yazarların çalışmalarında^[24] tespit edilen dinamiklere kıyasla çalışmamızda değişiklik sergilememiştir. Bu nedenle birçok araştırmacı, preeklampsi derecesinin artışıyla birlikte IL-1β konsantrasyonunun anlamlı derecede arttığını ve ileri derece preeklampsi boyunca maksimum değerlere^[25] ulaştığını bildirmiştir.^[26] Benzer bir durum, diğer pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-6 ve TNF-α) konsantrasyonundaki değişiklikler olup, hastalığın kötüleşmesiyle birlikte artmıştır.^[27]

Tablo 3. Orta derece ve ileri derece preeklampsi ve kontrol gruplarında karşılaştırmalı CRP (mg/L) TNF-α (pg/ml) değerleri.

| Değişken | Gruplar | | | | |
|-----------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Tüm PE n=50 | Orta derece PE (mPE) n=25 | İleri derece PE (sPE) n=25 | Kontrol (c) n=50 | |
| CRP | Ortalama±SS Medyan Aralık | 12.5±8.5 12 0.1-35.1 | 12.8±7.3 12 0.1-29 | 12.2±9.6 12 0.9-35.1 | 4.7±4.6 2.6 0.1-15.9 |
| Tüm PE/c mPE/sPE/c | Z=4.9 p<0.01 H=24.8 p<0.01 | mPE/c p<0.01 | sPE/c p<0.01 | mPE/sPE p=0.7 | |
| TNF-α | Ortalama±SS Medyan Aralık | 146.3±254.3 31.15 5.41-954.8 | 206.6±300.9 46.33 5.41-954.8 | 86.1±184.3 22.07 6.98-896 | 58.3±243.4 19.14 6.27-1743 |
| Tüm PE/c mPE/sPE/c | Z=1.6 p=0.1 H=6.1 p=0.048 | mPE/c p=0.012 | sPE/c p=0.8 | mPE/sPE p=0.1 | |

CRP: C-reaktif protein; SS: Standart sapma, TNF: Tümör nekroz faktörü; Tüm PE: Tüm preeklampsi grupları; VKI: Vücut kitle indeksi



Şekil 3. Orta derece ve ileri derece preeklampsisi ve kontrol gruplarında ortalama CRP (mg/L) ve TNF- α (pg/ml) seviyeleri (CRP: C-reaktif protein; PE: Preeklampsisi; TNF: Tümör nekroz faktörü).

Her ikisi de, enflamatuar ve immün yanıtın önemli mediyatörleridir. Bu sitokinler birçok hücre tipi üzerinde, prostaglandin, platelet aktivasyon faktörü ve nitrik oksit gibi diğer pek çok faktörün yanı sıra diğer sitokinlerin üretiminin indüksiyonu ve baskılanması gibi çeşitli etkilere sahiptir.^[28]

Bazı yazarlar, preeklampsıyla komplike olmuş gebeliğin üçüncü trimester döneminde IL-2'nin artan sentezini ve TNF- α /IL-4 ve IL-2/IL-4 oranlarında önemli derecede artışı vurgulamaktadırlar.^[29] Elde edilen veriler temelinde, bu patolojideki Th1 immün yanıtının prevalansı hakkında bir sonuca varmaktadırlar. Sitokin profilindeki değişimlerin preeklampsinin artan derecesiyle karşılaştırılması, homeostazisi sürdürmeye yönelik çeşitli mekanizmaların uygulanma derecesini ve fonksiyonel yedeğini yansıtan bu patolojik durumun telafi derecelerini belirlememizi olanaklı kılar.^[30] Hafif derece preeklampside görülen değişikliklerin ilk aşaması, IL-4 ve IL-10 hariçinde çalışılan tüm sitokinlerin oluşturulması esnasında artar. İkinci aşamada IL-1 β ve TNF- α azalmaya başlayarak yerini, enflamatuar reaksiyonu baskılayan ve IL-1 β ve TNF- α 'nın antagonisti işlevini gören IL-8 ve IL-6 seviyesindeki artışa bırakır. Bu süreç boyunca IL-10'un kısıtlayıcı rolü zayıflar ve gücü azalan dengeleyici mekanizmalara tanık olarak normal gebelikteki değerlere kıyasla kendisini azalmış seviyelerle ortaya koyar. IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde anlamlı farklılıkların eksikliğiyle ka-

rakterize olan ve dekompanstasyon olarak anılabilecek üçüncü aşama ise, normal gebelikteki aynı seviyeye karşılaştırılabilir. Bu durum, arka planda diğer pro-enflamatuar sitokinlerin artan konsantrasyonları ve anti-enflamatuar sitokinler IL-4 ve IL-10'un azalan seviyeleriyle birlikte gerçekleşir.

İstatistiksel analiz, orta ve ileri derece preeklampsili gebeler arasındaki ortalama yaşta anlamlı bir fark ortaya koymuştur. Aşırı uçtaki maternal yaşlar (<20 ve >40), preeklampsisi için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.^[31] Maternal yaş (>35) da preeklampsisi için artmış riskle ilişkilidir. Çalışmamızda benzer risk faktörleri gözlemlenmiştir; yaşı daha yüksek kadınlar (>30) hem orta hem de ileri derece preeklampsisi için daha büyük bir risk altındadır.

C-reaktif protein, doku hasarı ve enflamasyon belirticidir. Maternal CRP seviyeleri, aşikar diyabette artmaktadır, ancak gebeliğin birinci ve ikinci trimesteri boyunca preeklampsiyeye yönelik prediktif bir belirteç olarak faydalı oluşu üzerine tartışmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalarda benzer bulgular elde edilmiştir. Chunfang ve ark.,^[31] VKİ değeri ≤ 25 kg/m² ve artmış CRP'si olan kadınlarda preeklampsisi bakımından 2.5 artmış risk bildirilmiş, ancak fazla kilolu kadınlarda benzer bir ilişki gözlemlenmemiştir. Wolf ve ark.,^[32] birinci trimester CRP seviyelerinin preeklampsisi geliştiren kadınlar arasında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Anti-enflamatuar sitokin konsantrasyonlarının ileri derece preeklampside ters yönde oluşturduğu değişikliklerle bağlantılı olarak orta aşamanın, en fonksiyonel homeostatik sistem belirtisiyle ilgili olarak komplike gebelikte kritik bir aşama olduğu düşünülebilir

Sonuç

Patolojik sürecin artan şiddetiyle birlikte, sistemik etkiyi sınırlayan düzenleyici faktörlerin etkisi azaltılmaktadır.

Bu sürecin belirli bir aşamasında, ağır preeklampsili kadınların kan serumundaki IL-4 ve IL-10 konsantrasyonunda anlamlı bir azalma görülürken, orta dereceli preeklampside diğer belirteçler için konsantrasyon seviyeleri artmaktadır. Bu durum, ağır preeklampsisi ve normal gebelik arasındaki majör bir patojenetik farklılıktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159–67.
3. Cowley AW Jr, Nadeau JH, Baccarelli A, Berecek K, Fornage M, Gibbons G, et al. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on epigenetics and hypertension. *Hypertension* 2012;59:899–905.
4. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance: United States 1991–1998. *MMWR Surveill Summ* 2003;52 (SS-2):1–8.
5. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 2008;78:93–100.
6. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:309–16.
7. Sibai BM, Romero R. Preeclampsia: an inflammatory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1061–6.
8. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28:192–209.
9. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:21–6.
10. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004;24:565–70.
11. Lamarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:480–5.
12. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003;59:161–73.
13. Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, Mitchell MD. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta* 2002;23:239–56.
14. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;24:24–8.
15. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:102–11.
16. Kocytig Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:267–73.
17. Serin IS, Ozelik B, Basbug M, Kiliç H, Okur D, Erez R. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2002;100:143–5.
18. Velzing-Aarts FV, Muskiet FA, van der Dijs FP. High serum interleukin-8 levels in afro-caribbean women with pre-eclampsia. Relations with tumor necrosis factor-alpha, duffy negative phenotype and von Willebrand factor. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:319–322.
19. Chistyakova GN, Gaziyeva IA, Remizova II. Assessment of the cytokine systems in gestosis-complicated pregnancy. [Article in Russian]. *Akuşerstvo i ginekologiya* 2006:25–8.
20. Darmochwal-Kolarz D, Saito S, Rolinski J, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Leszczynska-Gorzela B, et al. Activated T lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:39–45.
21. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:297–306.
22. Sibai B, Romero R, Klebanoff MA, Rice MM, Caritis S, Lindheimer MD, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal plasma concentrations of the soluble tumor necrosis factor receptor 2 are increased prior to the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:630.e1–e8.
23. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007;178:5949–56.
24. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:186–94.
25. Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, Mitchell MD. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition. *Placenta* 2002;23:257–73.

26. Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *J Reprod Immunol* 2012; 95:1–14.
27. Kang L, Chen CH, Yu CH, Chang CH, Chang FM. Interleukin-1, gene is not associated with preeclampsia in Taiwanese. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51:240–4.
28. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:21–6.
29. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al.; World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194: 921–31.
30. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens* 2010;28:1349–55.
31. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004;17:154–60.
32. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001;98:757–62.