

PREEKLAMPSİ VAKALARINDA NEOPTERİN VE TNF-alfa DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Ekrem SAPMAZ*, Vedat BULUT**, Aygen ÇELİK*, Handan AKBULUT**, Nevin İLHAN***, Fethi HANAY*

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anadali, Elazığ,

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anadali, Elazığ,

*** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Anadali, Elazığ,

ÖZET

Amaç: Preeklampsisi tanısı konmuş gebelerle benzer gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerin serum Neopterin ve TNF-alfa düzeylerinin incelenmesi.

Çalışmanın yapıldığı yer: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Elazığ.

Materyal ve Metod: Preeklampsisi (G1=Hafif preeklampsisi, n=20, G2=Şiddetli preeklampsisi, n=20, G3=Eklampsisi, 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=G3'ün kontrolü, n=20) tanısı konulan 120 gebe randomize blok düzenli, kesitsel prospektif çalışma programına alındı. Maternal serumda Neopterin ve TNF- α düzeyleri incelendi. Her preeklampsisi grubu önce kendi kontrol grubu (G1-G4, G2-G5, G3-G6) ile, daha sonra kendi aralarında (G1-G2, G1-G3, G2-G3) karşılaştırıldı. Sürekli ve ordinal verilerin kıyaslanmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Preeklampsisi gruplarında TNF- α düzeyleri kendi kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (G1-G4, G2-G5, G3-G6= $p<0.05$, Mann Whitney U testi). Ancak preeklampsisi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$, Kruskal wallis varyans analizi). Neopterin düzeyleri Hafif preeklampsisi grubunda kendi kontrol grubu ile benzer iken (G1-G4= $p>0.05$, Mann Whitney U testi), diğer gruplar arasında anlamlı olarak yüksek tespit edildi (G2-G5, G3-G6= $p<0.05$, Mann Whitney U testi). Preeklampsisi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında, şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi grubunda hafif preeklampsisi grubuna göre anlamlı yükselme tespit edildi (G1-G2, G1-G3= $p<0.03$, Mann Whitney U testi).

Sonuç: Preeklampsi ve eklampsi gebelerde maternal serumda TNF- α düzeyleri sağlıklı gebelere göre artmaktadır. Kendi aralarında ise anlamlı fark yoktur. Hafif preeklampsisi grubu hariç, neopterin düzeyleri hem sağlıklı gebelere göre hem de kendi aralarında şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi vakalarında artmaktadır.

Anahtar kelimeler: eklampsisi, neopterin; TNF- α , preeklampsisi, T helper 1/T helper 2 aktivitesi

SUMMARY

Examination of Neopterin and TNF-Alpha Levels in Preeclampsia Cases

Objective: To examine serum neopterin and TNF-alpha levels of pregnant women diagnosed as preeclampsia and healthy pregnant women in a similar week of pregnancy.

Setting: Fırat University, School of Medicine, Obstetrics and Gynaecology Department, Elazığ.

Material and method: A total of 120 pregnant women 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 G3, n=20). Neopterin and TNF- α levels were examined in the maternal serum. Each preeclampsia group was compared first with its own control group (G1-G4, G2-G5, G3-G6) and then with one another (G1-G2, G1-G3, G2-G3). Mann Whitney U test was used in the comparison of continuous and ordinal data.

Yazışma adresi: Ekrem Sapmaz. PK:60, Elazığ

e-posta: ekremlangaza@hotmail.com / İkinci e-posta: aygencelik@yahoo.com

Alındığı tarihi: 13.12.06, kabul tarihi: 6.3.06

Results: *TNF- α levels were found significantly higher in the preeclampsia groups, when compared to the control groups (G1-G4, G2-G5, G3-G6= $p<0,05$, Mann Whitney U test). However, the comparison of preeclampsia groups among themselves did not show a statistical difference ($p>0,05$, Kruskal Wallis variance analysis). Neopterin levels in the mild preeclampsia group were similar to those in its control group (G1-G4= $p>0,05$, Mann Whitney U test), but significantly higher in the other groups in comparison to their controls (G2-G5, G3-G6= $p<0,05$, Mann Whitney U test). When preeclampsia groups were compared with each other, a significant increase was established in severe preeclampsia and eclampsia groups relative to mild preeclampsia group (G1-G2, G1-G3= $p<0,03$, Mann Whitney U test).*

Conclusion: *TNF- α levels in the maternal serum significantly increase in preeclamptic and eclamptic pregnant women, in comparison to healthy pregnant women, but there is no significant difference between preeclampsia and eclampsia groups. Neopterin levels increase both in comparison to the healthy pregnant women and among themselves, in severe preeclampsia and eclampsia groups, but not in the mild preeclampsia group.*

Key words: eclampsia, neopterin; TNF- α , preeclampsia, T helper 1/T helper 2 activity

GİRİŞ

Preeklampsia, gebe kadınların %2-5’de ortaya çıkan, multisistemik, hipertansif bir hastalıktır. Annede hipertansiyon ve değişik derecelerde organ disfonksiyonu (örneğin proteinüri, konvülsiyon) yaparken, fetusta intrauterin gelişme kısıtlılığı ve iatrojenik prematüriteye neden olur. Preeklampsinin etyopatogenezi hala tam aydınlatılmamıştır⁽¹⁻³⁾. Etyopatogeneizde, endotelial disfonksiyon major rol oynar. Ayrıca sitokin üretiminde, nötrofil aktivitesinde değişiklikler ve inflamatuvar cevapta artış tespit edilmiştir⁽⁴⁻⁷⁾.

Gebelik ürününden sadece plasenta, preeklampsia gelişimi için yeterlidir, fetusa gerek yoktur. Çünkü komplet Mol vakalarında, preeklampsia ortaya çıkmıştır. Bu vakalarda çok yüksek tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) (Thelper-1 ürünü) düzeyleri tespit edilmiştir. Preeklampsia vakalarında TNF- α ’nın asıl üretim yeri plasentadır⁽⁸⁾. Plasentanın yüksek düzeyde TNF- α sentezleme nedeni ise hipoksi veya hipoksi-reoksijenasyondur. Çünkü insan plasenta kültür ortamı, hipoksi veya hipoksi-reoksijenasyona maruz kalınca yüksek miktarda TNF- α üretir^(9,10).

TNF- α üzerine hipotez dahi kurulmuştur⁽¹¹⁻¹³⁾. Bu hipotezin gerekçeleri

1. Kandaki TNF- α , in vivo ortamda, maternal endotelial hücrelerle direkt ilişki içindedir ve onlarda hasara neden olur (=Endotel disfonksiyonu),
2. Gebe ratlarda kronik TNF- α infüzyonu renal vasküler direnci ve arter basıncını artırır (=Hipertansiyon),
3. Endotel üzerine etki eder, mikrovasküler protein kaçağına neden olur,(=Ödem, proteinüri),
4. TNF- α - çok sayıda aktif molekülün (platelet-derived growth factor, cell adhesion molecules, endothelin-1 ve plasminogen activator inhibitor) sentezini

artırır⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Ayrıca TNF- α damar yapısını da tahrip eder, ki bu preeklampsinin en önemli özelliğidir⁽¹⁸⁾. Normal gebelik boyunca triptofan düzeyleri giderek azalır⁽¹⁹⁾. Triptofan katabolizmasında ise en önemli rolü IFN- γ (Th-1 ürünü) oynar. IFN- γ tarafından, sinsityotrofo-blastlarda bulunan indolamin deoksijenaz enzimi (IDO) uyarılır, triptofanı neopterin ve triptofan yıkım ürünlerine (L-kynurenine, anthranilic acid ve quinolinic acid) dönüştürür⁽²⁰⁾. Neopterin hücrel immüitenin önemli bir belirtecidir⁽²¹⁾.

Normal bir gebelikte Th-2 ürünleri artış gösterir. Th-1 ürünlerinde artış gebeliğin akibetini kötü yönde etkiler (Spontan düşük, missed abortus, rekürren abortus, preeklampsia) ortaya çıkar⁽²²⁻²⁶⁾. TNF- α ve neopterin hücrel immün sistem (Th-1) aktivitesini yansıtan iki önemli sitokindir.

Amaç: Preeklampsia tanısı konmuş gebelerle benzer gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerin serum Neopterin ve TNF-alfa düzeylerinin incelenmesi.

MATERYAL ve METOD

Fırat Tıp Merkezi Kadın Doğum kliniğine başvuran ve Preeklampsia (G1=Hafif preeklampsia, n=20, G2=Şiddetli preeklampsia, n=20, G3=Eklampsia, n=20) tanısı konulan ve aynı gebelik haftasına uygun (age-matched) 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 Komisyonundan onay alındı. Preeklampsia tanısı ACOG kriterlerine göre yapıldı.

Şiddetli preeklampsi için kan basıncı>160/110 mm Hg, proteinüri=5 gram/gün ve oligüri varlığı (500ml</gün) kabul edildi. Preeklamptik bir gebede konvülsiyon gelişmesi, eklampsi olarak kabul edildi (27).

Vakalardan klinik parametreler olarak gebelik yaşı (hafta), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), laboratuvar parametreler olarak maternal serumda, *TNF-α*, neopterin düzeyleri, kan grubu, hemogram, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları incelendi. HELLP grubu çalışmaya alınmadı. Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi vakalarında koagülasyon defektlerinin araştırılması için kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, periferik yayma PT, PTT, fibrinojen, %aktivite istendi (28). Kronik inflamasyon (SLE, Romatoid artrit vb.) veya akut enfeksiyona (tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) sahip olanlar çalışmadan çıkarıldı. Neopterin düzeyleri ELISA yöntemi ile (IBL Immuno-Biological Laboratories, Hamburg, Germany), *TNF-α* düzeyleri yine ELISA yöntemi ile (043002 Hu IL-8 ELISA Kit KHC0081, Camarillo, USA) maternal serumda incelendi. Sensitivitenin en alt düzeyi, Neopterin için 0.33 ng/ml, *TNF-α* için ise 1.7 pg/ml kabul edildi. Hafif preeklampsi tanısı konulan vakalar, miada kadar önerilerle (diyet, istirahat ve tehlike işaretleri anlatılarak) takip edildi. Şiddetli preeklampsi ve eklampsi grubundaki vakalara ise MgSO4 tedavisi başlandı. Hastalar stabilize edildi. Takiben vajinal yoldan doğum için indüklendi(28).

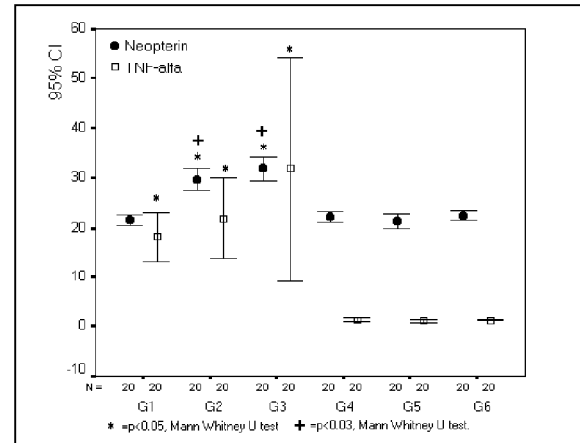
Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 9.0 programı kullanıldı.

Her preeklampsi 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 preeklampsi ve sağlıklı gebelik grupları kendi aralarında, (G1-G2-G3), (G4-G5-G6) Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. P<0.05 bulunan değerler için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi uygulandı. p<0.03 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

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

Tüm preeklampsi gruplarında *TNF-α* düzeyleri kendi kontrol gruplarına göre (G1-G4, G2-G5, G3-G6) anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05, Mann Whitney U testi). Preeklampsi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05, Kruskal wallis varyans analizi). En yüksek *TNF-α* düzeyi eklampsi grubunda tespit edildi. Neopterin düzeyi için yapılan karşılaştırmada ise hafif preeklampsi grubu, kendi kontrol grubu ile benzer iken (G1-G4=p>0.05, Mann Whitney U test), Şiddetli preeklampsi ve Eklampsi grubunda neopterin düzeyi kontrol gruplarına göre anlamlı artmıştı (G2-G5, G3-G6=p<0.05, Mann Whitney U test). Preeklampsi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında, Eklampsi ve şiddetli preeklampsi grubunda neopterin düzeyi, hafif preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak artmıştı (G1-G2, G1-G3=p<0.03, Mann Whitney U test). Neopterin en yüksek düzeyde eklampsi grubunda tespit edildi. Ancak şiddetli preeklampsi grubu ile benzer bulundu (G2-G3=p>0.03, Mann Whitney U test). Sağlıklı gebe gruplarında *TNF-α* ve neopterin değerleri benzer bulundu (G4-G5-G6=p>0.05, Kruskal Wallis Test). *TNF-α* ve neopterin ait değerler Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1: Tüm grupların, Neopterin ve TNF-alfaya ait %95 CI grafiği

Tablo I: Vakaların sosyodemografik verileri. Değerler ortalama± SEM olarak verildi

Parametre	G1	G2	G3	G4	G5	G6	P
Gebelik yaşı (hafta)	35±0,8	34,5±1	35,6±0,3	35,2±0,8	34,5±1	35,6±0,3	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±0,2	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)	0,17±0	0,2±0	0,4±0,1	0,2±0	0,2±0	0,4±0,1	Ns

Ns=p>0.05, Kruskal Wallis Varyans analizi

TARTIŞMA

Preeklampsi grubundaki hastalarda *TNF-α* düzeyi kendi kontrol gruplarına göre (G1 vs G4, G2vsG5, G3 vs G6) anlamlı olarak artmakta, kendi aralarında ise (G1vsG2vsG3) benzerdir. Neopterin düzeyi hafif preeklampsi grubu kendi kontrol grubu ile benzer iken (G1 vs G4) şiddetli preeklampsi (G2 vs G5) ve eklampsi (G3 vs G6) grubunda anlamlı olarak artmaktadır. Preeklampsi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırılmasında ise, neopterin (G1 vs G2, G2 vs G3, G1 vs G3) şiddetli preeklampsi ve eklampsi grubunda, hafif preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. Bu sonuçlar, preeklampsi etyopatogenezinde, hücrel immün sistemdeki artışın etkili olabileceğine delil olabilir.

Çalışmamızda Preeklampsi vakaları ayrıntılı olarak tanımlanmış (Hafif, şiddetli, Eklampsi) 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. Yoneyama Y ve ark.⁽²⁹⁾ 22 preeklampsi ile 22 normal gebenin serum adenozin deaminaz (ADA) ve neopterin düzeyini ölçmüş, preeklampsi grubunda hem ADA düzeyinin hemde neopterin düzeyinin anlamlı olarak arttığını tespit etmiştir. Bu ürünler hücrel immünite ürünleri olup, aynı zamanda preeklampsi patogenezinde hücrel immün sistemdeki artışa da delil olabilir. Bulgularımız uyumludur.

Kaleli I ve ark.⁽³⁰⁾ 14 şiddetli preeklampsi (4 eklampsi, 4 HELLP, 6 şiddetli preeklampsi) ve 14 sağlıklı normotansif gebelerde neopterin ve IL-2 reseptör düzeyini incelemiş, şiddetli preeklampsi grubunda neopterin ve IL-2R düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Bulgularımız uyumludur.

Omu AE ve ark.⁽³¹⁾ yaptıkları çalışmada, 76 preeklampsi ve 76 normotansif hastanın plasentasını incelemiş, preeklampsi grubunda intervillöz trombüs, lökosit ve makrofaj infiltrasyonu, villöz vaskularizasyonda kayıp, aşırı sinsityal düğüm (Tenney–Parkes değişikliği) intervillöz aralıkta kontraksiyon veya obliterasyonu anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Bu durum *TNF-α* hipotezi ile uyumludur. Ayrıca T h-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, hücrel immünite ürünü azalmıştır. Bizde çalışmamızda preeklampsi grubunda, maternal serum *TNF-α* ve neopterin düzeyini yüksek bulduk, bulgularımız uyumludur. Haeger M ve ark.⁽³²⁾ şiddetli preeklampsi vakalarında neopterin düzeyini yüksek bulmuştur. Hatta bu yükseklik postpartum 7 gün devam etmiştir. Bulgularımız uyumludur. Doğumdan 7 gün sonra serum neopterin değerlerine bakmadığımız için bu konuda yorum yapamıyoruz.

Schrocksadel H ve ark.^(33,34) yaptıkları çalışmada, hipertansif gebelerle normotansif gebelerde sitokin düzeyini incelemiş, *TNF-α* ve neopterin düzeyinin arttığını tespit etmiştir. Ayrıca hastalığın şiddetine bağlı olarak sitokin düzeylerinin yükseldiğini belirtmiştir. Biz de hem *TNF-α* hemde neopterin en yüksek konsantrasyonda eklampsi grubunda, en düşük konsantrasyonda hafif preeklampsi grubunda tespit ettik. Bulgularımız uyumludur.

Sonuç: Preeklampsi ve eklampsi gebelerde maternal serumda *TNF-α* düzeyleri sağlıklı gebelere göre artmaktadır. Kendi aralarında ise anlamlı fark yoktur. Hafif preeklampsi grubu hariç, neopterin düzeyleri hem sağlıklı gebelere göre hem de kendi aralarında şiddetli preeklampsi ve eklampsi vakalarında artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mathtys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190(5): 1464- 6.
2. 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(5): 1330- 8.
3. Makris A, Thornton CE, Xu B, Hennesy A. Garlic increases IL-10 and inhibits TNF- α and IL-6 production in endotoxin-stimulated Human placental explants. 2005; doi:10.1016. (in press).
4. 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.
5. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol. 1989; 96: 978- 82.

6. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia. an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 499- 506.
7. Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. *J Perinat Med.* 2000; 28(6): 464- 71.
8. Wang Y, Walsh SW: TNF concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J Reprod Immunol* 1996; 32: 157- 69.
9. Benyo DF, Miles TM, Conrad KP: Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1582- 88.
10. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol.* 2004;164(3): 1049- 61.
11. Conrad KP, Benyo DF: Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997, 37:240-9.
12. Hubel CA: Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 222- 35.
13. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA: Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38: 718- 22.
14. Hajjar KA, Hajjar DP, Silverstein RL, Nachman RL: Tumor necrosis factor-mediated release of platelet-derived growth factor from cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1987; 166: 235- 45.
15. Read MA, Neish AS, Luscinskas FW, Palombella VJ, Maniatis T, Collins T: The proteasome pathway is required for cytokine-induced endothelial-leukocyte adhesion molecule expression. *Immunity* 1995; 2: 493- 506.
16. Marsden PA, Brenner BM: Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF- α . *Am J Physiol* 1992; 262:C854- C861.
17. van Hinsbergh VW, Kooistra T, van den Berg EA, Princen HM, Fiers W, Emeis JJ: Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor in human endothelial cells in vitro and in rats in vivo. *Blood* 1988; 72: 1467- 73.
18. Roberts JM, Lain KY: Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359-72.
19. Schrocksnadel H, Baier-Bitterlich G, Dapunt O, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma tryptophan in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996; 88(1): 47- 50.
20. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin formation and tryptophan degradation by a human myelomonocytic cell line (THP-1) upon cytokine treatment. *Cancer Res.* 1990 May 15; 50(10): 2863- 7.
21. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin formation and tryptophan degradation by a human myelomonocytic cell line (THP-1) upon cytokine treatment. *Cancer Res.* 1990 May 15; 50(10): 2863- 7.
22. Balkanli-Kaplan P, Gucer F, Ali Yuce M. T-helper 2-cytokine levels in women with threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Jun 15; 114(2): 239- 40.
23. Vassiliadis S, Ranella A, Papadimitriou L, Makrygiannakis A, Athanassakis I. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators Inflamm.* 1998; 7(2): 69-72.
24. Mallmann P, Mallmann R, Krebs D. Determination of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin 2 (IL 2) in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Arch Gynecol Obstet.* 1991; 249(2): 73-8.
25. 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(2): 165- 70.
26. 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.
27. American College of Obstetrician and Gynecologist. Hypertension in pregnancy. Technical bulletin no. 219. Washington, DC; American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
28. 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(1): 32- 7.
29. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Otsubo Y, Miura A, Kuwabara Y, Ishino H, Kiyokawa Y, Doi D, Yoneyama K, Kobayashi H, Araki T. Serum adenosine deaminase activity in women with pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 54(3): 164- 7.
30. Kaleli I, Kaleli B, Demir M, Yildirim B, Cevahir N, Demir S. Serum levels of neopterin and interleukin-2 receptor in women with severe preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2005; 19(2): 36- 9.
31. 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(2): 79- 84.
32. 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(1): 19- 26.
33. Schrocksnadel H, Fuchs D, Herold M, Wachter H, Dapunt O. Activated macrophages in the pathologic mechanism of pregnancy-induced hypertension. *Zentralbl Gynakol.* 1994; 116(5): 274-5.
34. Schrocksnadel H, Herold M, Steckel-Berger G, Fuchs D, Wachter H, Dapunt O. Cellular immunity in pregnancy-induced hypertensive diseases. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1992; 52(10): 592- 5.