

Preeklampsia Etiyopatogenezinde İmmun Mekanizmanın Rolü

Erdal Avni ARIGÜLOĞLU*, Nezih HEKİM**, H. Cemal ARK*
S.S.K. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

PREEKLAMPSİ ETYOPATOGENEZİNDE İMMUN MEKANİZMANIN ROLÜ

Amaç: Preeklampsia etiyopatogenezinde immün mekanizmanın rolünün araştırılması.

Yöntem: 25 gebelik hipertansiyonu olgusu, 35 normotansif gebe ile (çalışma grubu), 10 gebe olmayan kadında (Kontrol Grubu), kan basıncı, tam idrar, tam kan biokimyası araştırıldı. Tüm olgularda flow-sitometrik olarak T lenfosit alt gruplarına (Th ve Ts) bakıldı. Kontrol grubundaki olgular doğuma kadar izlendiler. Çalışma ve kontrol grubu, T lenfosit dağılımı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında total lökosit sayıları Ts lenfositleri açısından herhangi bir fark saptanmadı. Mutlak lenfosit sayıları, preeklampşik olgularda anlamlı derecede artmıştı. Th lenfositleri, normal gebelikte düşük iken; preeklampşik olgularda anlamlı derecede artmış idi.

Sonuç: Gebelikte, azalmış immün yanıt (düşük Th/Ts oranı), fetusun allograft olarak yaşamasını açıklayabilir. Preeklampside, immün maladaptasyon sonucu, Th/Ts oranı artar, fetusun parsiyel rejeksiyonuna bağlı multiorgan disfonksiyonu oluşur.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia, immünoloji, T lenfositleri

SUMMARY

THE ROLE OF IMMUNE-MECHANISM IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Objective: The aim of this study; is to determine the effect of immune-mechanisms in the etiopathogenesis of pre-eclampsia.

Methods: 25 pregnant women with gestational hypertension, 35 pregnant women with normal blood pressure (study group) and 10 non-pregnant women (control group) were monitored with blood pressure, complete urine analysis and blood biochemistry analysis. In all patients the subgroups of T lymphocytes (Th and Ts) were measured by flowcytometry. Control group patients follow up was continued until the delivery. The control group and the study group comparison was made according to the T lymphocyte subgroups.

Results: There was no difference in the Ts lymphocyte count in any patient group. Absolute lymphocyte counts increased significantly in pre-eclamptic patients. Th lymphocyte count increased significantly in pre-eclamptic patients in contrast to low Th lymphocyte count in normal pregnancies.

Conclusion: Decreased immune response during pregnancy (decreased Th/Ts ratio) may explain the survival of fetus as an allograft. In pre-eclampsia, as the fetus of immune maladaptation, the Th/Ts ratio increases and due to the partial rejection of the fetus, multiorgan disfunctions occur.

Key words: Pre-eclampsia, Immunology, T lymphocytes

GİRİŞ

Fertilizasyon ve implantasyon, genetik benzerlik göstermeyen hücrelerin immünolojik geçiminin iki esas ve spesifik olayıdır. Döllenmiş yumurta, kendisini maternal immün reaksiyona potansiyel olarak açık hale getiren temel organizasyon değişimleri geçirir. Fetus immunojeniktir ve gebeliğin 12. haftasında fetal HLA klas II antijenleri belirir. Yarı antijen yapısı babaya ait (paternal) olduğu için, fetus esas itibarıyla, bir allograft'tir (1).

Buna rağmen gebelik olayı, host versus graft (greftte karşı konak reaksiyonu) benzeri bir immün tepkiye yol açmamaktadır. Gebeliğin oluşması ve güvenle sürmesi aslında, fetal ve paternal antijenlere karşı immün tepkisizliği değil, tam tersine, maternal bir immün tepkinin doğmasını gerekli kılmaktadır. Nitekim, anne ve babanın MHC (özellikle klas II ve HLA-B antijenleri) yakınlığı ne kadar fazla ise, implantasyon şansı o kadar azalmakta ve tekrarlayan spontan düşüklere sayısı artmaktadır. Bu kadınlar, babanın MHC antijenleri ile (lenfositleri ile) aşılındıklarında anti-paternal anti-

korlar oluşmakta ve düşükler önlenabilmektedir (2).

Gebelik hipertansiyonunun immünolojik bir hastalık olduğu fikri ilk kez, 1902 yılında ortaya atılmıştır. O günden beri pek çok bulgu bu teoriyi desteklemektedir.

Plasental bir hastalık olan preeklampsinin gelişimi iki aşamada açıklanabilir. İlk önce akut ateromaya bağlı yetersiz plasantasyon olur (3). İkinci aşamada ise plasental iskemiye bağlı değişiklikler gözlenir (4). Bu değişikliklerin nedeni henüz net olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada, gebelik hipertansiyonu olguları ile normal gebeliklerde T hücre alt gruplarındaki değişimden yola çıkarak, preeklamps patogenezinde immün mekanizmanın rolü araştırıldı.

YÖNTEM

SSK. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Perinatoloji Servisi'nde, Şubat 1995-Ocak 1996 tarihleri arasında, izlem ve tedavi edilen 25 gebelik hipertansiyonu olgusu ile, 35 normotansif -sağlıklı gebe ve 10 sağlıklı- gebe olmayan kadın üzerinde; rastgele örnekleme metodu ile prospektif, kontrollü olarak yapılan bu çalışmada immün sistem değişiklikleri incelendi. Olgu seçiminde yaş, gebelik haftası ve gebelik sayısı benzerliği dışında hiçbir kriter gözönüne alınmadı. Antihipertansif veya diüretik kullananlar ile kronik hipertansiyonu olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca çalışma kapsamındaki olgulardan hiçbirinin sistemik, enfeksiyöz ya da otoimmün hastalığı yoktu.

Kan basıncı, oturur pozisyonda, 6 saat ara ile, iki kez, standart sfignomanometre kullanılarak ölçüldü. Kan basıncı değeri, 140/90 mmHg'nin üzerinde ise ve yabaşlangıca göre sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik 15 mmHg ve daha fazla artıyor, olması hipertansiyon olarak değerlendirildi.

Kan basıncı değerinin I60/I10 mmHg'nin üzerinde olması, oligüri, masif pVoteniüri, epigastrik ağrı, baş ağrısı, görme bulanıklığı, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi bulguların varlığında ağır preeklamps tanısı kondu.

Tüm olgularda tam kan sayımı, tam kan biokimyası araştırıldı. Ardından immün sistemin orkestra şefi rolünde olan yardımcı (Th) ve baskılayıcı (Ts) lenfosit miktar ve oranları araştırıldı. Olgulardan ön-kol veninden 5 cc heparinize kan örneği alındı ve 6 saat içerisinde (bekleyen kanda lenfositler yüzey işaretlerini

kaybettiklerinden) Th ve Ts oranları incelendi.

Th ve Ts oranı Dr. Pakize İ. Tarzi Laboratuvarında, flow sitometrik olarak Behringer Mainheim firmasının kiti kullanılarak, monoklonal antikor tekniği ile araştırıldı.

T lenfosit alt grupları saptandıktan sonra kontrol grubundaki olgular doğuma kadar 4 hafta aralarla izlendiler. İzlemlerde, kan basınçları ölçüldü, kan biokimyası araştırıldı.

Elde edilen sonuçların daha iyi anlaşılabilmesi için veriler sağlıklı-gebe olmayan kadınlardan elde edilen verilerle karşılaştırıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde student t testi, Mann Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Yaş ortalaması; gebelik hipertansiyonu olgularında (n=25) 25.6±4.1, sağlıklı normotansif gebelerde (n=35) 24.3±3.8 iken gebe olmayan sağlıklı kadınlarda (n=10) 25.0±4.5 idi. Yaş ortalaması açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.2). Ayrıca, gebelik haftası, ortalama gebelik sayısı açısından preeklampitik ve sağlıklı gebeler arasında herhangi bir fark yoktu (Tablo-1).

Gebelik hipertansiyonu olgularının (n=25), %60'ı (n=15) hafif preeklamps, %25'i (n=7) ağır preeklamps grubunda yer alırken, 3 olgu (%12) HELLP sendromu tanısı almıştır.

Ağır preeklampitik olgular ve HELLP sendromlu olgularda hemen, hafif preeklampitik olgularda maternal ve fetal riskler değerlendirilerek doğuma karar verildi. Kontrol grubundaki olgular ise doğuma kadar izlendiler.

Olguların lökosit, mutlak lenfosit sayıları ile Th, Ts oranları Tablo-2'de; gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde lökosit sayıları açısından, gruplar arasında herhangi bir farkın olmadığı gözlenmektedir.

Mutlak lenfosit sayıları bakımından; normotansif gebelerle, sağlıklı gebe olmayan kadınlar arasında herhangi bir farka rastlanmazken, preeklampitik olgularda mutlak lenfosit sayısının diğer iki gruptan anlamlı derecede artmış olduğu gözlemlendi.

Her üç grupta yer alan olgular arasında, baskılayıcı T lenfositlerinin miktarı bakımından herhangi bir fark saptanmadı. Sonuçlarımız literatür verileri ile uyumludur.

Yardımcı T lenfositlerinin (Th=CD4), normotansif gebe kadınlarda, gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre anlamlı derecede azaldığını saptadık. Böylece gebe olmayan kadınlara göre normal gebeliklerde Th/Ts oranında azalma, diğer bir deyişle, immün baskılanma olmaktadır.

Gebelik hipertansiyonu olgularında ise, yardımcı T lenfositlerinde normotansif gebeler ve gebe olmayan kadınlara göre anlamlı artışlar saptadık. Bunun anlamı; Th/Ts oranının, normal gebelerin aksine, arttığıdır.

Tablo 1. olguların temel verileri

	Preeklampitik olgular (n=25)	Sağlıklı Gebeler (n=35)	t değeri	Sonuç
Yaş(x±SD)	25.6±4.1	24.3±3.8	1.26	p> 0.2
Gebelik Sayısı (x±SD)	1.9±0.7	2.1±0.9	0.93	p> 0.2
Gebelik Haftası (X±SD)	28.0±2.5	26.9±2.0	1.89	p> 0.05

Kontrol grubunda yer alan olgulardan hiçbirinin mutlak lenfosit sayısı, Th ve Th/Ts oranı normalden fazla değildi ve hiçbir olgunun izleminde gebelik hipertansiyonu gelişmedi.

Preeklampsi şiddeti ile total lenfosit sayısı ve alt grupları arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde, mutlak lenfosit sayısı ve Th oranının preeklampsi şiddeti ile korele olarak arttığı görülmektedir. Ağır preeklampsi olgularda, mutlak lenfosit sayısı ve Th oranı ve mutlak lenfosit sayısındaki artış en çok HELLP sendromlu olgularda izlenmekte idi.

TARTIŞMA

Maternal endometriyuma implante olmuş plasenta'nın birçok açıdan bir deri greftiyle aynı olduğu açıktır. Fakat fetoplasental birimin diğer bilinen allogreftler gibi davranmadığı da ortadadır. Fetusu rejeksiyondan koruyan mekanizmalar arasında; maternal-fetal birleşim yerinde azalmış trofoblast antijenitesi, birbirinden ayrı olan maternal-fetal dolaşım, lenfatik drenaj sistemleriyle maternal baskılayıcı T hücreleri gibi blokaj faktörlerinin üretilmesi, immun yanıtı baskılayıcı, suda eriyebilen bir takım maddelerin salgılanması, plasenta'nın mekanik bir bariyer oluşturması sayılabilir.

İmplantasyon ve fetoplasental ünitenin gelişmesi için normal gebelik süresince immun sistemde çeşitli değişiklikler olur. Bir erkekten normal gebelik oluşabilen bir kadında diğer bir erkekten oluşan gebeliklerde preeklampsi gelişebilmesi patogeneizde paternal faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (5).

Normal gebelikte B lenfosit sayısında herhangi bir değişiklik olmaz (6). Konağın savunmasında antijen olan allogreft, viral enfekte hücreler veya herhangi bir yabancı HLA antijeni ile kaplı hücrelere karşı yanıtta asıl hücresel elemanlar T lenfositleridir. T lenfositlerinin sayı ve fonksiyonu gebelik süresince değişmekte-

Gebelikte periferik T lenfosit sayı ve oranlarının değişmediği (8), azaldığı (6), arttığı (9) yolunda bulgular vardır. Bu çelişkiler kullanılan yöntemle bağlı olabilir (Eritrositte rozet formasyon tekniği yanıltıcı olabilir, monoklonal antikor tekniği daha hassastır).

Coulom (10), normal gebelik boyunca Th lenfositlerinde bir değişme gözlememiştir. Sridama ve arkadaşları (11), normotansif gebeler ve sağlıklı gebe olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, normotansif gebelerde Th oranında azalma olduğu ve bunun doğumdan sonraki 3-5 ayda normale döndüğünü saptamışlardır. Biz çalışmamızda Th oranını normotansif gebelerde sağlıklı gebe olmayan kadınların değerinden anlamlı derecede düşük bulduk ($p<0.05$).

Gebelikte Th lenfosit azalması, gebeliğin hormonal değişimlerine bağlı olabilir. Human koryonik gonadotropin (hCG), östradiol, progesteron, kortikosteroidler, alfa fetoprotein, prolaktin ve alfa globulin'in, in vitro çalışmalarda immunosupresif etki yaptığı görülmüştür (12).

Ts lenfositleri üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bailey (13) ve Bardeguez (14), normotansif gebelerde yaptıkları çalışmada, Ts oranında hiçbir değişiklik saptamazken, Iwatani (15), Ts'un ikinci trimesterde azaldığını, üçüncü trimesterde ise normal düzeylerine döndüğünü göstermiştir. Biz de normal gebeliklerde ve preeklampsi gebelerdeki Ts oranının gebe olmayanlardan farklı olmadığını saptadık ($p>0.2$).

Gebelikte azalmış maternal immun yanıt, fetusun bir allogreft olarak yaşamasını açıklayabilir. Gebelikte immun sistemin baskılandığının bir diğer göstergesi, otoimmun hastalıkların gebelikte remisyona girmesidir. Otoimmun hastalıklar, düşük Ts sayısı ve artmış Th/Ts oranı gösterirler. Bu hastalar, gebe kalırsa gebelikte Th düzeylerinde *azalma* olur, dolayısı ile daha düşük Th/Ts oranı oluşur. Sonuçta, daha az antikor

üretilir ve klinik iyileşme görülür. Bu hastalıklardaki artmış fetal kayıp ve düşük oranı, Ts azalması ve Th/Ts oranının artışına bağlı olabilir (16,17). Doğum sonrası alavlenme ise Th/Ts oranının tekrar normalleşmesiyle otoantikor yapımında rebound artış ile açıklanabilir.

Preeklampsi etyolojisi multifaktöriyeldir. Bazı çalışmalar etyopatogeneizde maternal immun sistemin fetusa adaptasyonun-

Tablo 2. Olguların lökosit, mutlak lenfosit sayısı ve Th, Ts oranlarına göre dağılımı

	Preeklampsi olgular (n=25)	Normotansif gebeler (n=35)	Sağlıklı gebe olmayanlar (n=10)	Sonuç t değeri	P
Lökosit sayısı	10163±2218	9309±1755	9718±13.15	1 ve 2 1.66* 1 ve 3 0.73** 2 ve 3 0.68* 1 ve 2 2.35** 1 ve 3 2.46** 2 ve 3 0.59*	$p>0.1$ $p>0.2$ $p>0.2$ $p<0.05$ $p<0.05$ $p>0.2$
Mutlak lenfosit sayısı	2159±657	1809±418	1723±374	1 ve 2 4.15* 1 ve 3 2.06** 2 ve 3 2.05** 1 ve 2 0.26*	$p<0.001$ $p<0.05$ $p<0.05$ $p>0.2$
CD4 oranı (%)	43.23±9.4	34.05±7.7	38.21±4.9	1 ve 2 0.03* 1 ve 3 0.16* 2 ve 3 0.74*	$p>0.2$ $p>0.2$ $p<0.001$
CD8 oranı (%)	25.46±7.6	24.96±7.1	25.03±5.4	1 ve 2 2.06** 1 ve 3 2.23*	$p<0.05$ $p<0.05$
CD4/CD8	1.698±0.12	1.364±0.19	1.527±0.25		

da değişiklik olduğunu göstermektedir. Böylece preeklampsinin fetusun parsiyel rejeksiyonu olduğu söylenebilir (18). Böbrek nakli sonrası rejeksiyonda; damarda görülen değişikliklerin benzeri, preeklampside plasental düzeyde olmaktadır (Fibrinoid nekroz, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, kompleman ve immunoglobülin depozitleri görülür) (19).

Birkeland ve Kristofferson (7), 5 preeklampitik ve 20 normal gebe ile bunların doğurdıkları bebeklerde immün sistem değişikliklerini incelediler. Kontrol grubundaki olgularda gebelik öncesinde, gebeliğin 2.-4.-6.-8. aylarında, doğumda; preeklampitik olgularda tanı konulduğu anda ve doğumda, bebeklerde de doğumda kan örneği alarak total T lenfosit sayısı, T ve B lenfosit oranı ve T lenfosit fonksiyonları araştırıldı. Doğumdan sonra 3-5. aylarda analizler tekrarlandı. Sonuçta; preeklampitik gebelerde hem T ve B lenfosit sayısı hem de fonksiyonlarında azalma, bebekte ise B lenfosit sayısında artış saptadılar. Bu bulgular annede immün yanıtın baskılandığını, bebekte ise aktive olduğunun bir göstergesidir.

Marinoni ve arkadaşları (20), normal gebelikte ve preeklampitik olgulardaki T lenfosit alt gruplarını inceledikleri çalışmalarında; Ts oranının normal ve hipertansif gebelerde normalden farklı olmadığını, preeklampitik olgularda Th oranının normal gebelere göre anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir.

Bettin'in yaptığı çalışmada ise (21), preeklampitik olgularda T lenfosit sayısının, özellikle Th miktarının anlamlı derecede artmış olduğunu bulmuştur. Biz de preeklampitik gebelerde Th sayısının anlamlı derecede artmış olduğu ve Th/Ts oranının arttığını saptadık ($p<0.001$).

Bardeguet ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada (22), daha sonra preeklampsia gelişecek olgularda, daha kan basıncının normal olduğu dönemde bile Th oranında belirgin azalma vardı ve bu durum postpartum 6-10. haftalarda normale dönmekte idi. Bu çalışmanın verileri çalışmamızla ve diğer pek çok literatür verileri ile çatışmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışmanın ve literatür verilerinin ışığında, im-

münolojik mekanizma ile preeklampsia arasındaki ilişki şu şekilde açıklayabiliriz:

İmmünolojik maladaptasyon sonucu trofoblast invazyonu yetersizleşir (23). Trofoblastlara karşı anormal yanıt sonucu Th/Ts oranında beklenen azalma olmaz ve desiduanın lenfoid dokusu tarafından oksijen serbest radikalleri salınır (24). Oksijen serbest radikalleri etkisiyle plasental yatakta nötrofiller aktive olur. Nötrofilik elastaz etkisiyle vasküler endotelin hasarı olur (25). Lipid peroksidler siklooksijenazı uyarır, prostasiklin sentetazı baskılar (26). Normal gebeliğin aksine, tromboksan A2/prostasiklin oranı artar. Trombosit agregasyonu ve adezyonu gerçekleşir, hipoksik damar endotelinden vazokonstriktör maddeler açığa çıkar. Sonuçta arteriolmer vazospazm ile karakterize multiorgan disfonksiyonu oluşur.

KAYNAKLAR

1. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, Danforth's Obstetric and Gynecology. Sixth Ed., Philadelphia, JB Lippincott Company, 551:1990.
2. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. 3. Baskı, Güneş-Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 1994.
3. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In Wynn RM (ed): Obstetrics and Gynecology Annual: New York, Appleton Century Crofts. 172-1991; 1972.
4. Redman CWG. Immunology of preeclampsia. Semin Perinatol. 15:257-67; 1991.
5. Need JA. Preeclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. Br. Med. J. i, 548^9; 1975.
6. Bulmer R, Hancock KW. Depletion of circulating T lymphocytes in pregnancy. Clin. Exp. Immunol. 28:302-5; 1977.
7. Birkeland SA, Kristofferson K. Pre-eclampsia-A state of mother-fetus immune imbalance. Lancet. 6:720-23; 1976.
8. Dodson MG, Kerman RH, Lange CF, Sefani SS, O'Leary JA. T and B cells in pregnancy. Obstet. Gynecol. 49:299-302; 1977.
9. Clements PJ, Yu DTY, Lewy J, Pearson CM. Human lymphocyte subpopulations: the effect of pregnancy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 152:664-6; 1976.
10. Coulam C, Silverfield J, Kazmar R, Fathman G. T lymphocyte subsets during pregnancy and the menstrual cycle. Am. J. Reprod. Immunol. 4:88-90; 1983.
11. Sridama V, Pacini F, Yang SL, Moawad A, Reilly M, De Groot LJ. Decreased levels of helper T cells. A possible cause of immunodeficiency in pregnancy. N. Engl. J. Med. 307: 6,352-6; 1982.
12. Lawrance R, Church JA, Richards W, Borzy M. Immunological mechanisms in the maintenance of pregnancy. Ann. Allergy. 44: 166-73; 1980.
13. Bailey K, Herrod HG, Younger R, Shover D. Functional aspect of T-lymphocyte subsets in pregnancy. Obstet. Gynecol. 66:211; 1985.
14. Bardeguet AD, McNerney R, Fr, er, M, Verma UL, Tejani N. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T lymphocyte subpopulations during early pregnancy. Obstet. Gynecol. 77 (6): 859-62; 1991.

Tablo 3. Preeklampsia Şiddeti ile Lenfosit AltGrupları Arasındaki İlişki

	Hafif preeklampitik olgular (n=7)	Ağır preeklampitik olgular (n=15)	HELLP sendromu (n=3)	Sonuç t değeri	p
Mutlak lenfosit sayısı	1797±345	2311±488	2982±375	1 ve 2 2.49* 1 ve 3 4.86* 2 ve 3 2.23*	p<0.05 p<0.001 p<0.05
Th oranı (%)	37.19±6.1	43.11±5.8	46.03±3.1	1 ve 2 2.19* 1 ve 3 3.02** 2 ve 3 2.68**	p< 0.02 p<0.02 p<0.05
Ts oranı (%)	25.14±6.9	25.81±7.4	26.03±5.9	1 ve 2 0.67* 1 ve 3 0.20* 2 ve 3 0.05*	0>0.2 p>0.2 p>0.2

15. Iwatani Y, Amino N, tachi J. Changes of lymphocyte subsets in normal and postpartum women: postpartum increase of MK/K(Leu7) cells. *Am.J.Reprod. Immunol. Microbiol.* 18:52;1988.
16. Persellin RH. The effects of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 27:922-7;1976.
17. Bresnihan B, Grigor RR, Oliver M, et al. Immunological mechanism for spontaneous abortion in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2:1205-7;1977.
18. Sibai BA. Immunological aspects of preeclampsia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 34:27-32;1991.
19. Fox H. Pathology of placenta. London, Saunders, 1978.
20. Marinoni E, De Pita O, Bresadola M, Ippoliti F, Di Iorio R. Cell mediated immunity imbalance in pregnancy induced hypertension. *Gynecol. Obstet. Invest.* 38:236-40;1994.
21. Bettin S, Halle H, Wenzkowski BM, Volk HD, John S. Immunologic parameters in women with normal pregnancy and pre-eclampsia. *Zentralbl-Gynakol.* 116(5):260-2;1994.
22. Varga P, Gunther W, Bolte A, Szekeres-Bartho J. Natural lymphocyte cytotoxicity of women with different symptoms of toxemia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 39:133;1991.
23. Robertson WB, Khong TY. Pathology of the uteroplacental bed. In: Sharp F, Symonds EM, eds. Hypertension in pregnancy. It-haca, NY: Perinatology Press, 101; 1987.
24. Klebanoff SJ. Phagocytic cells: products of oxygen metabolism. In: Gallin JI, Goldstein IM, Syndermann R, eds. Inflammation: basic principles and clinical correlates. New York: Raven. 391;1988.
25. Greer IA, Leask R, hodson BA, Dawes J, Kilpatr, ck DC, Liston WA. Endothelin, elastase and endothelial dysfunction, n preeclampsia. *Lancet* 337:228;1991.