

Serum Tumor Necrosis Factor Alpha Receptor 2 In Pregnant Females Prior To Pre-Eclampsia

Thesis

*Submitted For Partial Fulfillment
of the master degree in Obstetrics and Gynecology*

By:

Nermeen Galal Mohamed

MB, B.ch, (December 2003)

Faculty of medicine, Ain Shams University

Supervised By

Prof. Khaled Kamal Aly

Professor of Obstetrics & Gynecology

Faculty of Medicine, Ain Shams University

**Prof. Mohammad Abd-ElHameed
Nasr AdDeen**

Professor of obstetrics & Gynecology

Faculty of Medicine, Ain Shams University

Dr. Gehane Mahmoud Hamed

Assistant professor of physiology

Faculty of Medicine, Ain Shams University

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2011**

قياس مستوى مستقبل عامل تنخر الورم-ألفا(2) فى السيرم للسيدات الحوامل للتنبؤ بتسمم الحمل

رسالة مقدمة

من الطيبة/ نيرمين جلال محمد

بكالوريوس الطب والجراحة ديسمبر (2003)

توظنة للحصول على درجة الماجستير فى أمراض النساء والتوليد

كلية الطب - جامعة عين شمس

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور/خالد كمال على

أستاذ أمراض النساء والتوليد

كلية الطب - جامعة عين شمس

دكتور/محمد عبدالحميد نصر الدين

أستاذ بقسم أمراض النساء والتوليد

كلية الطب - جامعة عين شمس

الدكتورة/جيهان محمود حامد

أستاذ مساعد بقسم الفسيولوجيا

كلية الطب - جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

2011

الملخص العربي

تعد الإصابة بمرض ضغط الدم أثناء فترة الحمل هي أكثر المضاعفات الطبية التي تصيب الحوامل و تمثل خطراً على صحة و حياة الأم والجنين حيث أن الدراسات السابقة قد أكدت حدوث أضرار بالخلايا المبطنة للأوعية الدموية، انقباض بالأوعية الدموية، ندرة الدم المغذي لبعض اجزاء المشيمة و زيادة فرص تخثر الدم داخل الأوعية الدموية وذلك بواسطة عامل يفرز من الخلايا الجنينية في المشيمة والذي يفرز في دم الأم .

ويعتقد أن للخلل الوظيفي للخلايا المبطنة للأوعية الدموية دوراً كبيراً في حدوث مرض تسمم الحمل وهو أحد أمراض ضغط الدم المرتفع أثناء الحمل والذي يتسم بحدوث تغيرات مرضية في الأوعية الدموية بالرحم و المشيمة، و كذلك تلف في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية للكبد و الكلى إلى جانب التغيرات بكرات الدم البيضاء والصفائح الدموية المصاحبة لذلك.

وتعد سيتوكينات الالتهاب عامل مؤثر في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية ووسائط لتلف و خلل وظيفة هذه الخلايا أثناء حدوث تسمم الحمل، فعامل تتخر الورم-ألفا و هو السيتوكين الذي يفرزه كلاً من الخلايا البلعمية الكبيرة، الخلايا اللمفية، الخلايا المبطنة للأوعية الدموية و الخلايا الجنينية في المشيمة إلى جانب خلايا (هوفبور) بداخل المشيمة يعد المسئول عن تحفيز هذه العملية.

سيتوكين عامل تتخر الورم-ألفا هو عديد البيبتيد والذي تفرزه مجموعة من الخلايا كاستجابة لمجموعة من المحفزات من بينها السموم التي تفرزها البكتيريا، الفيروسات، المعقدات المناعية وكما ذكر فإن هذا السيتوكين يؤدي إلى تحفيز الخلايا المبطنة للأوعية الدموية، إنتاج عوامل الأنسجة و زيادة في تركيز الدهون الثلاثية بالدم.

إن عامل تنخر الورم-ألفا يؤدي دوره من خلال التفاعل مع إثنين من المستقبلات القابلة للذوبان بالدم ولكل منهما دوره الحيوي المنفصل عند تفاعل هذا السيتوكين معها وهذين النوعين هما:

الأول: 55- كيه دي أيه مستقبل عامل تنخر الورم(مستقبل عامل تنخر الورم-1) وهو المسئول عن تحفيز موت الخلايا المبرمج.

الثاني: 75- كيه دي أيه مستقبل عامل تنخر الورم(مستقبل عامل تنخر الورم-2) وهو المسئول عن تحفيز النمو التوسعي للخلايا من خلال تنشيط عامل الاستنساخ.

إن إراقة هذه المستقبلات في الدم من فوق سطح غشاء الخلايا لذو دور هام في تنظيم الوظائف الحيوية لعامل تنخر الورم-ألفا وذلك بتقليل تركيز الكمية الحرة و المتاحة منه لتأدية وظيفته والجدير بالذكر أن تركيز هذه المستقبلات في السيرم يعد مؤشراً على ازدياد الأنشطة الحيوية لعامل تنخر الورم-ألفا لأن هذه المستقبلات عمر نصفي أطول من عامل تنخر الورم-ألفا نفسه.

قد أثبتت العديد من الدراسات أن عامل تنخر الورم-ألفا وكذا مستقبلاته (1و2) الذائبين في الدم يزدادوا في التركيز أثناء فترة تسمم الحمل.

الهدف من الدراسة :

ان الهدف الرئيسى لهذه الدراسة كان محاولة ايجاد طريقه للتنبؤ بمرض تسمم الحمل عن طريق قياس نسبة مستقبل معامل تنخر الورم الفا (2) فى الدم.

و قد تمت هذه الدراسه على حوالي ستمائة سيدة من الحوامل اللواتى يترددن على العيادة الخارجية بمستشفى الولادة بكلية الطب جامعة عين ثمس ذوات اعمار متقاربة ، وكلهن من البكرات ذواعمار حمل من الاسبوع الثانى والعشرون حتى الاسبوع السادس و العشرون من الحمل.

وقد تم اخضاع الحالات الضابطة والمدرسه الى الاتي : اخذ التاريخ المرضي،فحص طبي شامل.ثم تم سحب عينات دم من جميع الحالات و تخزينها في انايب فارغة بعدها تم فصل السيرم و تخزينه فى درجة حرارة عند سالب سبعون درجة مئوية .

بعد ذلك تم متابعة جميع الحالات الى ان تمت الولادة ،اثناء فترة المتابعة وهي قرابة الثلاثة اشهرخضعت هذه الحالات الي قياس دوري كل خمسة عشر يوما لضغط الدم ونسبة الزلال في البول ،الى ان تم حصرعدد خمسة واربعين حالة اصيبين بمرض تسمم الحمل وعندها تم تقسيم حالات الدراسة الى مجموعتين :المجموعة الاولى تتكون من خمسة و اربعون مريضة بتسمم الحمل و المجموعة الثانية تتكون من خمسة و اربعون سيدة حامل حملا " طبيعيا".

وقد اظهرت النتائج اولا" انخفاض واضح في عمر الولادة لدى المجموعة الاولى بالمقارنة بالمجموعة الثانية .ثانيا"ارتفاع قيمة المتوسط الحسابى لمستقبل معامل تنخر الورم الفا (2)ارتفاعا" ملحوظا" لدى المجموعة الاولى بالمقارنة بالمجموعة الثانية. ثالثا"ارتفاع نسبة مستقبل معامل تنخر الورم الفا (2)فى الدم للسيدات اللواتى اصبن بتسمم الحمل قبل الاسبوع الرابع والثلاثون من الحمل. ومن هذا نستنتج ان مستوى مستقبل معامل تنخر الورم الفا (2) فى الدم يجب اخذه فى الاعتبار كدليل كاشف للتنبؤ بحالات تسمم الحمل.

Acknowledgment

First and foremost, I thank ALLAH who gave me the strength to fulfill this work, as a part of his generous help throughout my life.

I am deeply grateful to Professor Dr. Khaled Kamal, Professor of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for suggesting and planning this study and for his support and generous cooperation throughout this work.

I would like to express my deep appreciation and utmost thanks to Professor Dr. Mohammad Abd-ElHameed, Professor of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his close supervision, and his precious help in solving all problems met throughout the entire work.

I am indeed extremely grateful to Dr. Gehane Hamed, Assistant Professor of Physiology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her kind supervision, continuous encouragement, extreme patience and faithful advice throughout this work.

Last but not least, I would like to offer my deepest gratitude to my family for their helpful assistance and moral support.

Contents

List of Abbreviations	
List of Tables	
List of Figures	
Protocol	
Introduction	1
Aim of the work	2
The review of literature	
Preeclampsia.....	3
Tumour Necrosis Factor.....	21
Preeclampsia & Tumour Necrosis Factor.....	35
Subjects and methods.....	38
Results	44
Discussion	63
Summary	70
Conclusion.....	73
Recommendations	74
References	75
Arabic Summary	

List of Abbreviations

ANG-II	:	Angiotensin II
AT1	:	Angiotensin type 1 receptors
COX-2	:	Cyclooxygenase-2
CRH	:	Cortisol releasing hormone
EGF	:	Epidermal growth factor
ET1	:	Endothelin -1
ETA	:	Endothelin type A receptors
EtK	:	Epithelial tyrosine kinase
EVT	:	Extravillous trophoblast
GnRH	:	Gonadotropin-releasing hormone
hCG	:	Human chorion gonadotrophin
HELLP	:	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet
HLA	:	Human leukocyte antigen
ICM	:	Inner cell mass
IL	:	Interleukin
INF γ	:	Interferon- γ
IQR	:	Interquartile range
IUGR	:	Intra-uterine growth restriction

List of Abbreviations (Cont.)

LR	: Likelihood ratio
MMP	: Matrix metallo proteinase
NF κ B	: Nuclear factor kappa B
NK cells	: Natural killer cells
NOS	: Nitric oxide synthase
NPV	: Negative predictive value
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor
PCOS	: Polycystic ovary syndrome
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PE	: Preeclampsia
PG	: Prostaglandin
PIGF	: Placenta induced growth factor
PLAD	: Pre-ligand binding assembly domain
PPV	: Positive predictive value
RIP-1	: Serine/threonine kinase receptor interacting protein-1

List of Abbreviations (Cont.)

ROS	: Reactive oxygen species
RSA	: Recurrent spontaneous abortion
RUPP	: Reduction in uterine perfusion pressure
SMC	: Smooth muscle cell
SOD	: Super oxide dismutase
sTNF	: Soluble tumour necrosis factor alpha
TACE	: TNF-converting enzyme
TGF	: Transforming growth factor
Th1	: T helper 2
TNF	: Tumour necrosis factor alpha
TNFR1	: Tumour necrosis factor receptor 1
TNFR2	: Tumour necrosis factor receptor 2
TRAF2	: TNF receptor-associated factor 2
UAP	: Uterine activation protein
uPA	: Urokinase-type plasminogen activator
vEGF	: Vascular endothelial growth factor
vSMC	: Vascular smooth muscle cells

List of tables

<i>Table</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
Table of Review		
1	Diagnostic Criteria for Preeclampsia	
2	Risk Factors for Preeclampsia	
3	Laboratory Tests	
Table of Results		
1	Difference between the Study Groups concerning Initial Characteristics	
2	Difference between the Study Groups concerning Gestational Age at Delivery	
3	Difference between the Study Groups concerning Serum Level of TNF-R2	
4	Area under the ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of Pre-eclampsia	
5	Diagnostic Accuracy of Serum TNF-R2 as Predictor of Pre-eclampsia	
6	Area under the ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of Developing Pre-eclampsia at Gestational Age < 34 weeks	
7	Diagnostic Accuracy of Serum TNF-R2 as Predictor of Developing Pre-eclampsia at Gestational Age < 34 weeks	
8	Area under the ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of Delivery at Gestational Age < 34 weeks among Preeclamptic Group	
9	Diagnostic Accuracy of Serum TNF-R2 as Predictor of Developing Pre-eclampsia at Gestational Age < 34 weeks	

List of tables (Cont.)

<i>Table</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
10	Correlation between Serum TNF-R2 Level and Systolic Blood Pressure among Pre-eclamptic Group	
11	Difference between the Mild and Severe Pre-eclamptic Women concerning Serum Level of TNF-R2	
12	Area under the ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of mild Pre-eclampsia	
13	Diagnostic Accuracy of Serum TNF-R2 as Predictor of mild Pre-eclampsia	
14	Area under the ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of severity of Pre-eclampsia	
15	Diagnostic Accuracy of Serum TNF-R2 as Predictor of severity of Pre-eclampsia	

List of figures

<i>Fig.</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
Figures of review		
Fig. 1	An algorithm for differentiating among hypertensive disorders in pregnant women.	
Figures of results		
Fig. 1	Box-Plot Chart showing Difference between the Study Groups concerning Gestational Age at Delivery	
Fig. 2	Box-Plot Chart showing Difference between the Study Groups concerning Serum Level of TNF-R2	
Fig. 3	Box-Plot Chart showing Difference between the Study Groups concerning Serum Level of TNF-R2	
Fig. 4	ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of Developing Pre-eclampsia at Gestational Age < 34 Weeks	
Fig. 5	ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of Delivery at Gestational Age < 34 Weeks among Pre-eclamptic Women	
Fig. 6	Scatter-Plot showing Correlation between Serum TNF-R2 Level and Systolic Blood Pressure among Pre-eclamptic Group	
Fig. 7	Scatter-Plot showing Correlation between Serum TNF-R2 Level and Diastolic Blood Pressure among Pre-eclamptic Group	
Fig. 8	Scatter-Plot showing Correlation between Serum TNF-R2 Level and Mean Arterial Blood Pressure among Pre-eclamptic Group	
Fig. 9	Box-Plot Chart showing Difference between the Mild and Severe Pre-eclamptic Women concerning Serum Level of TNF-R2	
Fig. 10	ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of mild Pre-eclampsia	
Fig. 11	ROC Curve for Serum TNF-R2 as Predictor of Severity of Pre-eclampsia	

Introduction

Preeclampsia (PE) affects 2% -7% of healthy nulliparous women and is a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality (*Sibai et al., 2005*). It is further subclassified into late onset and early onset PE, severe and mild PE, and into a maternal and fetal syndrome (*Von Dodelszen et al., 2003*). The syndrome is characterized by hypertension and proteinuria, and a common fetal feature is intrauterine growth restriction (*ACOG, 2002*).

The pathophysiologic processes that underlie preeclampsia have been proposed to occur in two stages: stage 1, reduced placental perfusion, and stage 2, the maternal clinical syndrome (*Roberts et al., 2005*). Placental ischemia/hypoxia is believed to result in the release of a variety of placental factors that have profound effects on blood flow and arterial pressure regulation (*Roberts et al., 2005*). To date, there are no effective prevention or treatment strategies for women with this disease, except for early delivery of fetus and placenta.

It is believed that preeclampsia is derived from insufficient trophoblast invasion and poor remodelling of the uterine spiral arteries, the etiology of which remains unclear. Placental hypoxia may ultimately lead to systemic effects through secretion of cytokines and endothelial dysfunction (*Granger et al., 2001*). Cytokines are involved in fetoplacental development, and have been suggested to be the placental factor capable of damaging endothelial cells and contributing to many of the pathophysiological changes associated with preeclampsia (*Fukushima et al., 2003*).

TNF- α is an inflammatory cytokine that has been shown to induce structural and functional alterations in endothelial cells (*Fukushima et al., 2003*). In normal pregnancy, at