

11-14. GEBELİK HAFTALARINDA BAKILAN UTERİN ARTER DOPPLERİ, MATERNAL EKOKARDİYOGRAFI VE SERUM BELİRTEÇLERİNİN PREEKLAMPSİ VE İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİNİ TAHMİNİNDEKİ YERİ

The Impact of Uterine Artery Doppler, Maternal Echocardiography and Biochemical Markers on the Prediction of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction At 11-14 Weeks Of Pregnancy

Dr Zeynep Abbas¹, Dr Alin Başgöl¹, Dr. Zehra Neşe Kavak¹, Dr. Sena Tokal², Dr. Hüsnü Gökaslan¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Fetal Maternal Tıp Ünitesi.

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı.

ÖZET

Amaç: 11-14 gebelik haftalarında bakılan uterin arter Doppleri, maternal ekokardiyografi, anne serumunda PAPP-A, inhibin A, activin A ve sE-selectin seviyelerinin preeklampsisi ve intrauterin gelişme geriliğini tahmin etme değerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Gebeliğin 11-14. haftaları arasında 175 gebeden prospektif olarak kan örnekleri alınıp, bilateral uterin arter doppleri ve maternal ekokardiyografi yapıldı. Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi.

Bulgular: Gebelik takibi esnasında preeklampsisi geliştiren hastalarla normotansif hastalar arasında uterin arter Doppleri, maternal ekokardiyografi, anne serumunda PAPP-A, inhibin A, activin A ve sE-selectin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Preeklampsi gebelerdeki kardiyak fonksiyon ve yapıdaki değişiklikler ilk trimesterde belirginleşmemiştir. Preeklampsisi ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarının tahmininde 11-14. gebelik haftalarında uterin arter Doppler ölçümleri ve serum belirteçlerinin rutin olarak kullanılması mümkün gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: ilk trimester, biyokimyasal belirteçler, preeklampsisi, intrauterin gelişme geriliği, Doppler, ekokardiyografi.

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study was to determine whether cardiac structure and function, uterine artery doppler, maternal serum PAPP-A, inhibin A, activin A and sE-selectin levels are changed in the 11-14 weeks of pregnancy in patients who developed preeclampsia subsequently.

Methods: Blood samples of 175 women collected prospectively, bilateral uterine artery Doppler measurements and maternal echocardiography of the patients were performed at 11-14 weeks of gestation.

Results: No statistically significant difference was found for the levels of activin A, inhibin A, sE-selectin, PAPP-A, uterine artery resistance index and maternal echocardiographic findings between the groups.

Conclusion: Preeclampsia may not be associated with abnormalities of cardiac structure and function at the first trimester. Uterine artery Doppler measurements, maternal serum PAPP-A, inhibin A, activin A and sE-selectin levels in the early pregnancy do not prove to be a useful as a screening tool for predicting pre-eclampsia and fetal growth restriction at first trimester.

Key words: First trimester, biochemical markers, intrauterine growth restriction, preeclampsia, Doppler, echocardiography.

GİRİŞ:

Preeklampsisi, tüm gebeliklerin %2-8' inde görülür ve maternal mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir (1,2). Hastalığın etyolojisi bilinmediğinden hastalığı tedavi etmek yada önlemek için patofizyolojik anormallikleri düzeltmeye yönelik çalışmalar düzenlenmiştir (3,4). Fakat özgüllüğü ve duyarlılığı tatmin edici bir yöntem bulunamamıştır (5). İmmun sistem adaptasyon bozukluğu, genetik faktörler, plasental iskemi ve çok düşük dansiteli lipoproteinlere karşı toksisite engelleyici aktivite etiopatogenezinde rol aldığı ileri sürülen mekanizmalardır (1,4,5). Bu konuda ortaya atılan en büyük teori plasentanın hipoperfüzyonuna yol açan, spiral endometrial arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonundan dolayı gelişen plasantasyon defektidir (5,6). Ayrıca preeklampsi gebelerde kalp fonksiyonunun ve yapısının değiştiğini savunan görüşlerde mevcuttur (7). Renkli Doppler ultrason teknolojisinin yaygınlaşması, plasental dolaşımın Doppler ile değerlendirilmesine, plasenta yetmezliğinin ve buna bağlı gelişen komplikasyonların, yani preeklampsisi ve intrauterin gelişme geriliği (İUGG) taranmasında önemli bir rol

oynamasına neden olmuştur (8).

Gebelikte PAPP-A'nın temel üretim yeri plasentadır (9). PAPP-A sınırsız trofoblast ve plasental X hücrelerinde üretilir ve üretimi gebelik ilerledikçe artar (9). Selectin hücresel adhezyon molekülleri (CAM), hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir (10). Plasenta gebelik boyunca İnhibin salgılar ve maternal inhibin düzeyleri gebelik boyunca artar. İnhibin A gebelik sırasında artan başlıca bioaktif inhibin olup anne kanında plasental fonksiyonun başlamasıyla beraber artmaya başlar. İnhibin ve activin plasenta, desidua ve fetal membranlar tarafından salgılanır fakat en büyük kaynak plasentadır (11). Dolayısıyla bu plasental hormonların seviyeleri preeklampside belirleyici bir rol oynayabileceği düşünüldü.

Bu çalışmanın amacı, birinci trimesterde serum activin-A, inhibin-A, PAPP-A, sE-selectin seviyelerinin, uterin arter Doppler ölçümlerinin ve maternal ekokardiyografi değerlendirilmesinin preeklampsiyi öngörmedeki değerini araştırmaktır.

MATERYALVE METOD:

Bu prospektif, randomize ve vaka kontrollü çalışma Marmara Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları Fetal-Maternal Tıp Ünitesine başvuran gebelerde yapılmıştır. Ekim 2003 ile Eylül 2004 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran sistemik bir hastalığı, kronik hipertansiyonu, gestasyonel diabetes hikayesi olmayan, fetal anomali tespit edilmeyen 11-14. haftalardaki 175 tekil gebe çalışmaya alındı.

Biokimyasal Analiz

Çalışmaya katılan tüm gebelerden alınan venöz kanda PAPP-A prospektif olarak çalışılırken, çalışmanın sonunda -20°C'de saklanan santrifüj edilmiş kanlardan elde edilen tüm serumlarda activin A, inhibin A ve sE-selektin konsantrasyonları iki kademeli ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) yöntemi ile retrospektif olarak ölçüldü. Testin sensitivitesi üretici firma protokolüne göre; inhibin a konsantrasyonunu ölçme kapasitesi < 3.9 pg/ml (interassay değişim katsayısı <%10 : intraassay değişim katsayısı <%10) idi. Aktivin A için bu değer <78 pg/ml (interassay değişim katsayısı <%10: intraassay değişim katsayısı <%10) idi. SE-selektin için ise bu değer 0.1 ng/ml'dir (interassay değişim katsayısı <%10: intraassay değişim katsayısı <%10).

Doppler ultrason ve Ekokardiografik Analiz

Doppler Ultrason

Bilateral uterin arter Doppler ölçümleri ATL HDI 5000 (Advanced Technology Laboratories, Bothwell, WA, USA) cihazı ile, 7 MHz konveks prob kullanılarak, transabdominal olarak yapıldı. Renkli akım Doppler ile uterin arterin eksternal iliyak arteri çaprazladığı yer tespit edildi ve hemen aşağısından ölçüm yapıldı. Her iki taraf uterin arter Doppler ölçümlerinin ortalama değeri istatistiksel analizlerde kullanıldı.

Ekokardiyografi ve Doppler Ekokardiyografi

Tüm hastalara aynı ekokardiyografi uzmanı tarafından standart M-mode iki boyutlu maternal ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ultrason görüntüsü sol göğüs kemiği

hizasında uzun ve kısa akstransdüser pozisyonundan alındı. Tüm ölçümler nefes sonunda sol yan "decubitus" pozisyonunda ve 20 dakikalık istirahat sonrasında alındı. Sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacim ise Teicholtz formülüne göre hesaplandı. (ölçümvariabilitesi $\pm 5\%$).

Hasta Takibi

Tüm gebeler doğuma kadar izlendi. Gestasyonel hipertansiyon tanısı 6 saat ara ile yapılan en az iki ölçümle kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg olması ile kondu. Proteinüri varlığı ise 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg protein veya herhangi bir zamanda alınan idrarda ≥ 30 mg/dl (+1 batırma çubuğuyla) olduğunda kabul edildi. İUGG kriteri yenidoğan doğum kilosunun 10.persentilin altında olmasıydı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL) bilgisayar paket programı kullanıldı. Demografik özelliklerin sunumunda tanımlayıcı analiz metodu, preeklampatik grup ile normal gebelik grubunu karşılaştırmak için non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında alınan 175 olgunun 13'ünde (7.42%) preeklampsi geliştiği gözlemlendi. Preeklampsi tablosu hastalarda 32-40. gestasyonel haftalar arasında (ortalama 35) gelişti. Preeklampatik gebeler ile normal gebelerin arasında maternal yaş, maternal kilo ve parite arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). (Tablo 1). Preeklampatik gebelerin normotansif gebelere oranla yaklaşık 2 hafta önce doğum yaptığı ve yenidoğan doğum kilosunda daha düşük olduğu izlendi ($p < 0.05$). ($P < 0.05$). (Tablo 1). Preeklampatik gebelerde proteinüri ortalama 540 ± 351 mg/dl iken normal gebelerde proteinüri saptanmadı ($p < 0.05$). (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya katılan normal ve preeklampatik gebelerin demografik özellikleri.

	Normal Gebelik (n=162)	Preeklampatik gebelik (n= 13)	P
Doğum esnasında maternal yaş(yıl)	29.04 \pm 4.78	31.92 \pm 6.07	$p > 0.05$
Birinci trimesterde maternal kilo(kg)	64.01 \pm 12.97	70.21 \pm 14.27	$p > 0.05$
Nulliparite(%)	50.97	53.85	$p > 0.05$
Doğumda gestasyonel yaş (hafta+ gün)	38.27 \pm 3.41	36.86 \pm 2.76	$p < 0.05$
Maksimum diastolik basınc(mmHg)	70.4 \pm 7.6	108 \pm 14.2	$p < 0.05$
Maksimum sisstolik basınc(mmHg)	110.6 \pm 20.1	151.6 \pm 19.3	$p < 0.05$
Proteinüri(mg/dl)	00 \pm 00	540 \pm 351	$p < 0.05$
Yenidoğan kilosu(gr)	3260 \pm 618	2899 \pm 665	$p < 0.05$

Normotansif gebeler ile preeklampitik gebe grubu karşılaştırıldığında Uterin arter Doppler ölçümleri, ortalama aktivin A, inhibin A, PAPP-A, sE-selektin serum düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($P>0.05$) (Tablo2).

Yine normotansif gebelerle preeklampitik gebeler arasındaki ekokardiyografik parametrelerde de anlamlı bir fark

tespit edilmedi ($p>0.05$), (Tablo3).Çalışma kapsamında alınan 175 olgudan 17 sinde(% 9.71) İUGG gözlendi. Normotansif ve İUGG'li gebeler arasında maternal yaş, maternal kilo, nulliparite, uterin arter Doppler ölçümleri, serum belirteçleri ve maternal ekokardiyografik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo4,5,6).

Tablo 2. Normal ve preeklampitik gebelerin biokimyasal ve Doppler bulguları

	Normal Gebelik (n=162)	Preeklampitik gebelik (n= 13)	P
Ortalama aktivin A serum düzeyi (MoM)	1.33 ± 1.11	1.53 ± 1.28	p>0.05
Ortalama inhibin A ser um düzeyi (MoM)	1.27 ± 0.89	1.25 ± 0.74	p>0.05
Ortalama PAPP - A serum düzeyi (MoM)	1.19 ± 0.67	0.95 ± 0.43	p>0.05
Ortalama sE -selektin serum düzeyi (MoM)	1.16 ± 0.77	1.17 ± 0.43	p>0.05
Uterine arter doppleri (RI)	0.73 ± 0.14	0.74 ± 0.08	p>0.05

Tablo 3. Normal ve preeklampitik gebelerin ekokardiyografik bulguları.

	Normal Gebelik (n=162)	Preeklampitik gebelik (n=13)	P
Sol ventrikül diyastol sonu boyut(mm)LVDD	48.23 ±6.48	48.19 ± 3.36	p>0.05
Sol ventrikül sistol sonu hacim(ml)ESV	30.86 ± 10.01	41.84 ± 29.59	p>0.05
Sol ventrikül diyastol sonu hacim(ml)EDV	112.77 ±19.63	108.52 ± 16.93	p>0.05
Sol ventrikül "ejection fraction"(%LVEF	72.7 ± 6.78	71.56 ± 7.99	p>0.05
Sol ventrikül "fractional shortening"(%FS	42.14 ± 6.01	41.11 ± 6.79	p>0.05
E dalgası ile A dalgaların oranı E/A	1.49 ± 0.33	1.55 ± 0.30	p>0.05
Kardiyak out put(L/dk) E dalgası ile A dalgasının oranı E/A	4.33 ± 0.90	4.74 ± 1.19	p>0.05

Tablo 4. Çalışmaya katılan normal ve İUGG gebelerin demografik özellikleri

	Normal Gebelik (n=158)	Gelişme geriliği(İUGR) (n= 17)	p
Doğum esnasında maternal yaş(yıl)	29.18 ± 4.89	29.88 ± 5.32	p>0.05
Birinci trimesterde maternal kilo(kg)	64.57 ± 12.89	63.28 ± 15.55	p>0.05
Nulliparite (%)	50.33	58.82	p>0.05
Doğumda gestasyonel yaş (hafta+ gün)	38.20 ± 3.34	37.81 ± 3.77	p>0.05
Yenidoğan kilosu(gr)	3306 ± 589	2592 ± 589	p<0.05

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi
P değeri p< 0.05 anlamlı olarak Kabul edildi

Tablo 5. Normal ve İUGG gebelerin biokimyasal ve Doppler bulguları

	Normal Gebelik (n = 158)	Gelişme geriliği (İUGG) (n = 17)	P
Ortalama aktivin A serum düzeyi (MoM)	1.33 ± 1.09	1.44 ± 1.39	p>0.05
Ortalama inhibin A serum düzeyi (MoM)	1.27 ± 0.89	1.32 ± 0.83	p>0.05
Ortalama PAPP- A serum düzeyi (MoM)	1.19 ± 0.67	0.99 ± 0.56	p>0.05
Ortalama sE -selektin serum düzeyi (MoM)	1.16 ± 0.74	1.24 ± 0.81	p>0.05
Uterine arter doppler (RI)	0.73 ± 0.14	0.74 ± 0.09	p>0.05

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi
P değeri p< 0.05 anlamlı olarak Kabul edildi

Tablo 6. Normal ve İUGG gebelerin ekokardiyografik bulguları

	Normal Gebelik (n= 158)	Gelişme geriliği(İUGG) (n= 17)	P
Sol ventrikül diyastol sonu boyut(mm)LVDd	48.23 ± 6.51	48.18 ± 4.09	p>0.05
Sol ventrikül sistol sonu hacim(ml)ESV	31.55 ± 12.35	31.62 ± 12.07	p>0.05
Sol ventrikül diyastol sonu hacim(ml)EDV	112.83 ± 19.23	109.30 ± 21.98	p>0.05
Sol ventrikül "ejection fraction"(%LVEF	72.80 ± 6.85	71.00 ± 6.75	p>0.05
Sol ventrikül "fractional shortening"(%FS	42.23 ± 6.06	40.55 ± 5.82	p >0.05
E dalgası ile A dalgaların oranı E/A	1.48 ± 0.33	1.59 ± 0.31	p>0.05
Kardiyak out put(L/dk)	4.34 ± 0.88	4.49 ± 1.29	p>0.05

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi
P değeri p< 0.05 anlamlı olarak kabul edildi

TARTIŞMA

Preeklampsinin insidansını azaltmak yada önlemek amacıyla çoğunlukla ikinci trimesterde olmak üzere birçok çalışma yapılmış ve preeklampsiyi öngörmek amacıyla pek çok belirteç araştırılmıştır (12-14). Gebelikte sol ventrikülün yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler olduğu ve normal gebelikte dolaşım hacminin artması ve sistemik damarlarda rezistans azalmasına bağlı sol ventrikül büyüklüğünde artış olduğu tanımlanmıştır (15,16). Preeklampitik hastalarda ise damar rezistansında patolojik artışa bağlı ve sol ventrikülün performansını düzeltmek için, sol ventrikül boyutunda artış olduğu düşünülmektedir (17,18). Bizim çalışmamızda preeklampitik gebelerdeki ikinci ve üçüncü trimesterde artması veya değişmesi beklenen ekokardiyografik bulguların ilk trimesterde bulunmadığı gözlemlendi.

Borghı ve Esposti yaptıkları çalışmada sol ventrikülün yapısını ve fonksiyonunu 75 gebe hasta (n= 40 preeklampitik, n=35 normotansif gebeler) ve 10 normotansif gebe olmayan kontrol grubu arasında karşılaştırdı. Bu çalışmada preeklampitik gebelerin sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu hacminde artış ölçülmüştü ve bu sol ventrikülün değişikliği artmış sistemik kan basıncına adaptasyon olarak yorumlanmıştı (7). Hunyor SN ve ark. çalışmalarında kardiyovasküler adaptasyonu normal ve hipertansif gebelerde araştırdı ve hafif preeklampsili hastalarda

sol ventrikülün kütlelerinde artış gözledi. Artmış rezistansa rağmen hafif preeklampsi olgularında kardiyak 'output'ın normal olmasını, sol ventrikülün büyüyerek adapte olası şeklinde yorumladı (19). Novelli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 39 gestasyonel hipertansif (GH), 38 gebe olmayan kronik hipertansif (EH) ve 38 gebe olmayan normotansif (N) kadının ekokardiyografik bulgularını karşılaştırdılar. Bu çalışmanın sonucunda EH grubunda sol fonksiyonunda artış izlenirken, GH ve N grupta normal değerlendirilmiş, ancak sol ventrikülün geometrisinde hem EH hemde GH grubunda , N grupla karşılaştırdığımızda farklılık tespit edilmişti. Buna göre sol ventrikül geometri farklılığı hem gestasyonel hemde kronik hipertansiyonda olabileceği kanaatine varıldı (20). Bununla beraber bizim çalışmamızdaki gibi preeklampitik hastalarda bile sol ventrikül fonksiyonlarında değişiklik saptamayan hatta azalma saptayan çalışmalarda vardır.

Normal gebelikte uterin arterdeki akım rezistansının gebelik haftası ilerledikçe azaldığı dolayısıyla spiral arterlerin trofoblast invazyonunun gerçekleştiği ve trofoblast invazyonu gerçekleşmediği takdirde uteroplental yetmezlik oluştuğu düşünülür (21). Çoğunluğu ikinci trimesterde yapılan çalışmaların bir kısmında uterin arterdeki rezistans artışı ile preeklampsi gelişmesi, İUGG ve perinatal ölüm arasında bağlantı tespit edilmiştir (12-14). Bizim yaptığımız bu

çalışmada ilk trimesterde uterin arter Doppler ile preeklampsi ve İUGG arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bunun sebebi çalışmamızın hasta sayısının çok yüksek olmaması da olabilir.

Tanısı konmuş preeklampside maternal serumda inhibin A ve aktivin A düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (22). Biz bu serum belirteçlerini daha preeklampsi başlamadan ilk trimesterde ölçerek preeklampsinin klinik yerleşimini önceden saptayabilirmiyiz ve bu biokimyasal parametreler preeklampsiyi öngörmeye faydalı olabilir mi? sorularına yanıt aradık. Aktivinler ve inhibinler endokrin ve parakrin regülatörler olarak görev yaparlar, fakat plasenta fonksiyonu regülasyonu ve preeklampsi etyolojisindeki yerleri henüz netleşmemiştir (11). Aktivinin plasental yatak oluşurken trofoblast invazyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (22). Çalışmamızda ilk trimester aktivin A, inhibin A ve PAPP-A seviyeleri ile

preeklampsi ve İUGG arasında ilişki saptamadık. Günümüzde literatürde bu konuyla ilgili net bir bilgi yoktur. Bazı araştırmacılar aktivin A, inhibin A serum düzeylerini preeklampsi gelişecek gebelerde yüksek olduğunu ve PAPP-A'nın düşük olduğunu belirtirken (13,14,22,23), bazı araştırmacılar da bu çalışmadaki gibi bu belirteçlerin serum düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (24).

Sonuç olarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarının tahmininde 11-14. gebelik haftalarında uterin arter Doppler ölçümleri, maternal kalpteki fonksiyonların ölçülmesi ve pahalı serum belirteçlerinin rutin olarak kullanılması mümkün gözükmemektedir. Yinede bu konuda çok merkezli daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Maulik D. Pre-eclampsia and maternal-fetal endothelial dysfunction: an expanding web. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14(5):289-90.
- 2- Şen C, Yayla M. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi* 1999;7(3):217-32.
- 3- Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991;12(4):301-8.
- 4- Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341(1447-51).
- 5- Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23(5):359-72.
- 6- Önderoğlu L. Preeklampsi: Etiyoloji ve patogenezi. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1;11-17.
- 7- Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):140-7.
- 8- Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD et al. FASTER Trial Research Consortium. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1208-12.
- 9- Bischof P. Purification and characterization of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A). *Arch Gynecol* 1979;227(4):315-26.
- 10- Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom JC. The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia: does this indicate the mechanism of leucocyte activation? *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(6):485-7.
- 11- Lockwood GM, Muttukrishna S, Ledger WL. Inhibins and activins in human ovulation, conception and pregnancy. *Hum Reprod Update* 1998;4(3):284-95.
- 12- Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):429-36.
- 13- Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25(10):949-53.
- 14- Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(6):658-63.
- 15- Clapp JF 3rd, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997;80(11):1469-73.
- 16- Rubler S, Damani PM, Pinto ER. Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol* 1977;40:534-40.
- 17- Kuzniar J, Piela A, Skret A, Szmigiel Z, Zaczek T. Echocardiographic estimation of hemodynamics in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:430-7.
- 18- Kuzniar J, Piela A, Skret A. Left ventricular function in preeclamptic patients: an echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:400-5.
- 19- Hunyor SN. Vascular volume and cardiac response to normal and hypertensive pregnancy. *Hypertension* 1984;6(6):129-32.
- 20- Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, et al. Are gestational and essential hypertension similar? Left ventricular geometry and diastolic function. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(3):225-37.
- 21- Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(4):806-13.
- 22- Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, Fernandez H, Duyme M, Taieb J et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1517-22.
- 23- Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(3):251-7.
- 24- Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003;23(12):990-6.