

Preeklampsi Olgularında Birinci Trimester Maternal Serum Metastin Düzeyi, Kitotriozidaz Aktivitesi ve Uterin Arter Doppler Bulguları

First-Trimester Maternal Serum Metastin Levels, Chitotriosidase Activity and Uterine Artery Doppler Findings in Preeclampsia

Rıza MADAZLI,^a
Berk BULUT,^a
Burcu AYDIN,^a
Gökhan DEMİRAYAK,^a
Mine KUCUR^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
^bFikret Biyal Merkez Araştırma
Laboratuvarı,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 09.07.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Rıza MADAZLI
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
madazli @superonline.com

ÖZET Amaç: İzlemlerinde preeklampsi gelişen gebeler ile kontrol grubu arasında erken gebelik haftalarında (11-14 hafta) ölçülen maternal serum metastin düzeyi, kitotriozidaz aktivitesi ve uterin arter (UtA) Doppler bulguları arasındaki farkı ortaya koyabilmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, prospektif olarak elde edilen verilere dayanılarak yapılan retrospektif olgu-kontrol çalışması olarak kurgulandı. Kliniğimizde izlemleri yapılan gebelerin 11-14 hafta taraması esnasında kan örnekleri alındı ve UtA Doppler incelemesi yapıldı. Eylül 2008-Mayıs 2010 tarihleri arasında doğum yapan 30 sağlıklı gebe ve 31 preeklampsi olgusu çalışmaya dâhil edildi. Maternal serum metastin, kitotriozidaz ve UtA Doppler bulguları kıyaslandı. **Bulgular:** Ortalama maternal serum metastin düzeyi izlemlerinde preeklampsi gelişen olgularda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (1554±385 pmol/L ve 1995±375 pmol/L, p=0.000). Ortalama maternal serum kitotriozidaz aktivitesi (681,6±248,3 nmol/mL/s ve 527,7 ± 223,1 nmol/mL/s, p=0,014) ve UtA PI değerleri (1,93±0,40 ve 1,27±0,35, p=0,000) ise izlemlerinde preeklampsi gelişen olgularda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi. UtA PI, metastin ve kitotriozidazın preeklampsi öngörüsündeki etkinliği açısından eğrinin altında kalan alan (AUC) sırasıyla 0,896, 0,797 ve 0,681 (p=0,000, p=0,000 ve p=0,015) olarak belirlendi. **Sonuç:** Birinci trimester maternal serum metastin düzeyi, kitotriozidaz aktivitesi ve UtA PI değerleri izlemlerinde preeklampsi gelişen olgularda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak farklılık göstermektedir. Preeklampsi öngörüsünde birinci trimester belirteci olarak UtA Doppler ve metastin kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi; kitotriozidaz; ultrasonografi, Doppler

ABSTRACT Objective: To investigate the difference of first trimester (11-14 weeks) serum levels of metastin, chitotriosidase activity and UtA Doppler findings between women who subsequently develop preeclampsia and controls. **Material and Methods:** Study was designed as a retrospective case-control study of prospectively collected data. Pregnancies that were followed at our clinic had UtA Doppler examination and serum samples were collected during 11-14 weeks screening. 30 healthy pregnant women and 31 women with preeclampsia that delivered during September 2008-May 2010 were included in the study. Maternal serum metastin, chitotriosidase and UtA Doppler findings were compared. **Results:** Mean maternal serum metastin (1554±385 pmol/L vs 1995±375 pmol/L, p=0.000) levels were significantly lower in women who subsequently developed preeclampsia than controls. Mean maternal serum chitotriosidase activity (681.6±248.3 nmol/mL/h vs 527.7±223.1 nmol/mL/h, p=0.014) and UtA PI (1.93±0.40 vs 1.27±0.35, p=0.000) was significantly higher in women who subsequently developed preeclampsia than controls. The areas under the curve equal to 0.896, 0.797 and 0.681 (p=0.000, p=0.000 and p=0.015) for UtA PI, metastin, and chitotriosidase respectively were determined for the prediction of preeclampsia. **Conclusion:** First trimester maternal serum metastin levels, chitotriosidase activity and UtA PI values are altered in women destined to become preeclamptic. UtA Doppler and metastin, have a potential to be used as a first trimester prediction test for preeclampsia.

Key Words: Preeclampsia; kisspeptins; ultrasonography, Doppler

Preeklampsisi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir, her yıl dünyada yaklaşık 50 bin kadın ve 900 bin çocuk bu hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir.¹ Preeklampsinin klinik belirtileri çoğunlukla gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkar ancak, mevcut patoloji gebeliğin erken dönemlerinden itibaren mevcuttur.² Dolayısıyla klinik bulgular ortaya çıkmadan önce preeklampsiyi öngörmeye yönelik pek çok test önerilmiştir.

Metastin (Kisspeptin-54), *Kiss-1* geni tarafından üretilen ve tümör metastazını inhibe eden bir proteindir.³ Metastinin invitro koşullarda trofoblast invazyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴ Son yıllarda metastinin implantasyon ve plasenta oluşumunda önemli roller üstlendiği düşünülmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde ölçülen maternal serum metastin düzeylerinin düşük doğum ağırlıklı çocuk doğuran gebelerde kontrol olgulara kıyasla daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir.⁵ Kitotriozidaz aktive olmuş makrofajlar tarafından sentezlenen bir kitinaz enzimidir ve makrofaj aktivasyon belirteci olarak değerlendirilmektedir.⁶ Makrofajlar implantasyon ve plasenta oluşumunda önemli fonksiyonlara sahiptir.⁷ Preeklampsi gebelerde kitotriozidaz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla yükseldiği gösterilmiştir.⁸ Uterin arter (UtA) Doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır ve UtA Doppler incelemesi ile uteroplasental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir.⁹ Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyişle plasentasyon sorunu olan olgularda UtA Doppler incelemesinde direnç artışı bulguları saptanmaktadır.¹⁰ Literatürde UtA Doppler incelemesinin preeklampsisi öngörüsünde önemli bir yeri olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur.¹⁰

Çalışmamızın amacı, izlemlerinde preeklampsisi gelişen gebeler ile kontrol grubu arasında erken gebelik haftalarında (11-14 hafta) ölçülen maternal serum metastin düzeyi, kitotriozidaz aktivitesi ve UtA Doppler bulguları arasındaki farkı ortaya koyabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, prospektif olarak elde edilen verilere dayanılarak yapılan retrospektif olgu-kontrol çalışması olarak kurgulandı. Fakültemizin etik komite onayı ve çalışmaya dâhil edilen olgulardan onam formu alındı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında izlemleri yapılan gebelerin 11-14 hafta taraması esnasında kan örnekleri alındı ve UtA Doppler incelemesi yapıldı. Bahsi geçen gebelerden Eylül 2008-Mayıs 2010 tarihleri arasında doğum yapan 30 sağlıklı gebe ve 31 preeklampsisi çalışmaya dâhil edildi. Preeklampsisi, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan ve doğumdan sonra kaybolan hipertansiyon (en az altı saat arayla iki ölçümde kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg) ve proteinüri (≥ 300 mg/gün veya $>1+$) olarak tanımlandı. Gebelik yaşı tayini, son adet tarihi ve birinci trimesterde baş-makat mesafesi (CRL) ölçümlerine göre hesaplandı. Çoğul gebelik, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, otoimmün hastalıklar, kronik hipertansiyon, diyabet ve inflamatuvar hastalıkları olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Kontrol grubunu oluşturan olguların tamamı sağlıklı çocuklar doğurdular ve gebeliklerinde kan basıncı yükselmeleri olmadı.

Gebelerin 11-14 gebelik haftaları arasında alınan venöz kan örnekleri 2500 g santrifüj edilerek -70 °C'de saklandı. Maternal serum metastin düzeyine ELISA yöntemiyle hazır kitler (Phoenix Pharmaceuticals Inc, Belmont, CA, ABD) kullanılarak bakıldı ve minimal ölçülebilir değeri 12 pg/mL idi. Maternal serum kitotriozidaz aktivitesine ise Hollak ve ark.nın önerdiği metoda göre bakıldı.¹¹ UtA Doppler incelemesi 11-14 gebelik haftaları arasında transabdominal olarak 5 Mhz probe kullanılarak yapıldı. Renkli akım ile her iki UtA belirlendi ve elde edilen dalga formlarında PI oranları saptandı ve diyastolik çentiklenme değerlendirildi. Sağ ve sol UtA PI oranlarının aritmetik ortalaması hesaplanarak ortalama UtA PI oranları belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmede "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS Release 17.0, SPSS inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Parametrik değişkenler için one-way ANOVA; non-parametrik değişkenler için ise Mann-Whitney U

testleri uygulandı. "Receiver operator characteristic curve (ROC)" eğrisi oluşturularak eğrinin altında kalan alan (AUC) hesaplandı ve incelenen parametrelerin preeklampsisi öngörüsündeki etkinlikleri değerlendirildi.

BULGULAR

Kontrol ve izlemlerinde preeklampsisi gelişen olguların klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. İki grup arasında maternal yaş, nulliparite ve kan örneklenmesinin yapıldığı gebelik haftaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Preeklampsisi gelişen olgularda kontrol grubuna kıyasla ortalama doğum haftası anlamlı olarak daha düşük ($p=0,000$), fetal gelişim kısıtlılığı ve perinatal mortalite oranları ise anlamlı olarak daha yüksek oranlarda gözlemlendi ($p=0,003$, $p=0,044$).

Kontrol ve izlemlerinde preeklampsisi gelişen olguların 11-14 gebelik haftalarında elde edilen kan parametreleri ve UtA Doppler bulgularının sonuçları Tablo 2'de ve Şekil 1'de görülmektedir. Ortalama maternal serum metastin düzeyi izlemlerinde preeklampsisi gelişen olgularda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,000$). Ortalama maternal serum kitotriozidaz aktivitesi ($p=0,014$) ve UtA PI değerleri ($p=0,000$) ise izlemlerinde preeklampsisi gelişen olgularda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi. 11-14 gebelik haftaları arasında uygulanan UtA Doppler incelemesinde UtA'larda iki taraflı çentiklenme tespiti açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,213$).

TABLO 1: Preeklampsisi gelişen olguların klinik özellikleri.

	Kontrol (n=30)	Preeklampsisi (n=31)	p
Yaş (yıl)	32,4±4,9	30,7±4,9	0,161
Nullipar	19(63,3)	24(77,4)	0,232
Örnek alma gebelik haftası	12,3±1,1	12,4±1,1	0,611
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	67,7±6,7	97,7±10,5	0,000
Doğum hafta	38,4±1,4	34,4±3,6	0,000
Doğum ağırlığı (g)	3252±374	2013±934	0,000
Fetal gelişim kısıtlılığı	-	8(25,8)	0,003
Perinatal mortalite	-	3(9,6)	0,044

Veriler n (%), ortalama±SD olarak verildi.

TABLO 2: Kontrol ve izlemlerinde preeklampsisi gelişen olguların 11-14 gebelik haftalarında elde edilen kan parametreleri ve uterin arter Doppler bulgularının sonuçları.

	Kontrol (n=30)	Preeklampsisi (n=31)	p
Metastin, (pmol/L)	1995±375	1554±385	0,000
Kitotriozidaz, (nmol/mL/s)	527,7±223,1	681,6±248,3	0,014
Ortalama uterin arter PI	1,27±0,35	1,93±0,40	0,000
Uterin arter iki taraflı çentiklenme	11(36,6)	18(58,1)	0,213

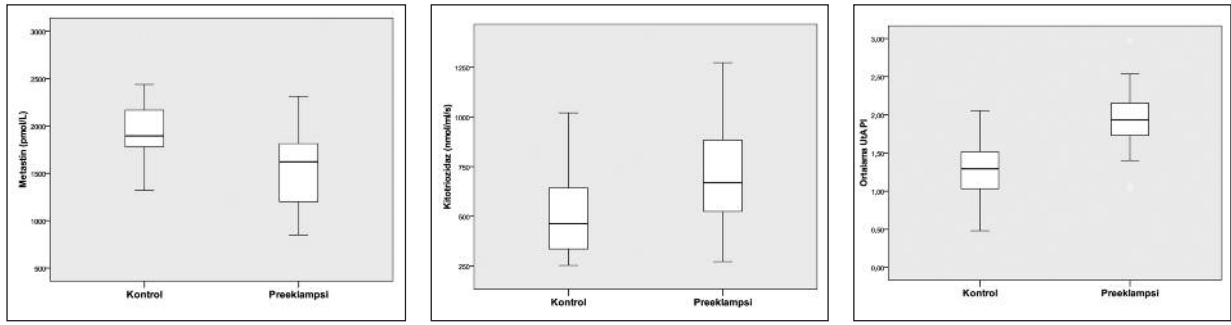
Veriler n (%), ortalama±SD olarak verildi.

ROC eğrisi olarak metastin, kitotriozidaz ve ortalama UtA PI değerlerinin preeklampsisi öngörüsündeki etkinliği Şekil 2'de görülmektedir. UtA PI, metastin ve kitotriozidazın preeklampsisi öngörüsündeki etkinliği açısından AUC sırasıyla 0,896, 0,797 ve 0,681 ($p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,015$) olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Preeklampsisi, yetersiz trofoblastik invazyon ile karakterize bir plasenta oluşum sorunu hastalığıdır.² Plasentanın oluşum aşamasında trofoblast fonksiyonu üzerine etkili faktörler, trofoblast fonksiyonlarında bozukluğa yol açarak gebeliğin ilerleyen haftalarında preeklampsisi oluşumunda etkili olabilirler. Çalışmamızda, birinci trimester maternal serum metastin düzeyi, kitotriozidaz aktivitesi ve UtA PI değerlerinin izlemlerinde preeklampsisi gelişen olgularda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir.

Metastinler malign tümör invazyonunu ve metastazını inhibe eden proteinlerdir.¹² Metastinlerin plasenta oluşum aşamasında trofoblast invazyonu üzerine de etkili oldukları gösterilmiştir.¹³ Çalışmamızda, izlemlerinde preeklampsisi gelişen olgularda 11-14 gebelik haftaları arasında ölçülen maternal serum metastin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir. Armstrong ve ark.nın yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında da, 16-20 gebelik haftalarında ölçülen maternal serum metastin düzeylerinin preeklampsisi gelişen olgularda anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Trofoblastlardaki metastin

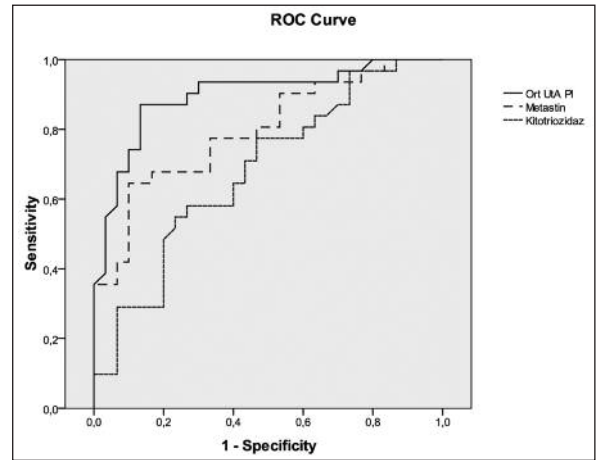


ŞEKİL 1: Kontrol ve izlemlerinde preeklampsi gelişen olguların 11-14 gebelik haftalarında elde edilen metastin, kitotriozidaz ve ortalama uterin arter PI değerleri Box plot grafiği olarak görülmektedir.

ekspresyonunun, trofoblast invazyon regülasyonunun en önemli olduğu birinci trimesterde en yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir.⁴ Trofoblastlarda metastin ekspresyonundaki azalmanın trofoblast invazyonundaki yetersizlikle ilişkilendirilebileceği ve dolayısıyla özellikle birinci trimesterde düşük maternal serum düzeyleri ile preeklampsi gelişimi arasında ilişki olabileceği speküle edilmektedir.⁵ Çalışmamızda elde edilen bulgular da, bu spekülasyonu destekler niteliktedir.

Birinci trimesterde, desiduanın özellikle trofoblastların yerleştiği bölümlerinde makrofajların çoğaldığı gösterilmiştir.¹⁵ Makrofajlar apoptotik hücreleri temizleyerek desidayı trofoblast invazyonu için uygun hale getirmektedir.¹⁵ Buna karşılık aşırı makrofaj infiltrasyonu ise trofoblast invazyonu üzerine olumsuz etkide bulunarak yetersiz trofoblastik invazyonuna yol açmaktadır.¹⁶ Preeklampitik gebelerin desidularında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde makrofaj belirlenmiştir.¹⁶ Biz de daha önceki bir çalışmamızda, makrofaj aktivasyon belirteci olarak maternal serum kitotriozidaz aktivitesinin preeklampitik olgularda yükseldiğini gösterdik.⁸ Mevcut çalışmamızda da, izlemlerinde preeklampsi gelişen olguların 11-14 gebelik haftalarındaki maternal serum kitotriozidaz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu belirlendi. Bu bulgu, artmış maternal makrofaj aktivitesinin preeklampsi klinik bulguları ortaya çıkmadan önce de var olduğunu göstermektedir.

UtA Doppler incelemesinde saptanan direnç artışının spiral arterlerdeki yetersiz trofoblastik invazyonun bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir.¹⁷ Literatürde özellikle ikinci trimester UtA



ŞEKİL 2: Receiver operating characteristic curve (ROC) eğrisi olarak metastin, kitotriozidaz ve ortalama uterin arter PI değerlerinin preeklampsi öngörüsündeki etkinliği görülmektedir.

Doppler incelemesinin preeklampsi öngörüsünde önemli bir yeri olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur.¹⁰ Son yıllarda 11-14 gebelik haftaları arasında elde edilen UtA Doppler bulgularının da preeklampsi öngörüsünde etkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁸ Çalışmamızda da, izlemlerinde preeklampsi gelişen olgularda ortalama UtA PI düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Uterin arterlerde gözlenen diyastolik çentiklenme bulgusunun damardaki direnç yüksekliğinin bir belirteci olduğu bilinmektedir.¹⁹ Ancak birinci trimesterde çentiklenmenin yüksek oranda gözlemlendiği ve preeklampsi açısından önemli bir anlam ifade etmediği bildirilmiştir.¹⁹ Çalışmamızda da, 11-14 gebelik haftaları arasında UtA Doppler tetkikinde yüksek oranda diyastolik çentiklenme saptanmış ve izlemlerinde preeklampsi gelişen olgular ile

kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Preeklampsi anne ve çocuk sağlığını tehdit eden çok ciddi bir hastalık olduğundan, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce öngörüsüne yönelik yoğun bir çaba sarf edilmektedir. Preeklampsi gelişme riski yüksek olan olguları birinci trimesterde belirleyebilmek, daha yakın ve dikkatli izlemelerine, olası koruyucu tedbirlerin alınmasına ve dolayısıyla perinatal ve maternal mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesine olanak sağlayacaktır. Öngörü konusundaki yoğun çalışmaların ortak sonucu, tek bir testin yeterli etkinliğe sahip olamayacağı yönündedir.¹⁷ Dolayısıyla birkaç testin birarada kurgulandığı risk belirleme modelleri üzerinde durulmaktadır.¹⁷ Bu modeller içerisinde UtA Doppler en etkili testlerden biridir ve birinci trimesterde preeklampsi öngörüsü için kurgulanan modellerin çoğunda önerilmektedir.¹⁸

Çalışmamızın sonuçları da bu öneriyi destekler niteliktedir. Çalışmamız ayrıca maternal serum metastin düzeylerinin de birinci trimester öngörü testi olarak etkili olabileceğini göstermiştir. Kanımızca metastin, preeklampsi öngörüsü için önerilen modellerin içinde anlamlı bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilir. Ancak, çalışmamızın retrospektif olgu-kontrol çalışması olması, kurgusu gereği yetersizlikler içermektedir ve bu konuda daha değerli sonuçlara ulaşmak için geniş prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

Preeklampsi etiyojisinde söz konusu olan plasentasyon sorununa yönelik biyokimyasal ve Doppler bulguları preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan çok önce, birinci trimesterde dahi mevcuttur ve bu belirteçler preeklampsi öngörüsünde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Madazli R. [Preeklampsi]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2010;3(1):45-52.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-99.
- Kotani M, Dethoux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KISS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001;276(37):34631-6.
- Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, et al. Kisspeptin-10, a KISS/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 2004;117(Pt 8):1319-28.
- Smets EML, Deurloo KL, Go ATJI, vanVugt JM, Blankenstein MA, Oudejans CB. Decreased plasma levels of metastin in early pregnancy are associated with small for gestational age neonates. *Prenat Diagn* 2008;28(4):299-303.
- Kurt İ. [Chitotriosidase: a new macrophage/phagocyte activation marker]. *Türkiye Klinikleri J LSD* 2011;3(1):8-15.
- Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2004;51(4):275-82.
- Madazli R, Kucur M, Gezer A, Isman F, Bulut B. Chitotriosidase and YKL-40 in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Int J Gynecol Obstet* 2008;100(3):239-43.
- Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetry of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 2003;24(5):510-6.
- Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(4):888-98.
- Hollak CE, vanWeely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: a novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994;93(3):1288-92.
- Hidden U, Bilban M, Knofler M, Desoye G. Kisspeptins and the placenta: regulation of trophoblast invasion. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8(1):31-9.
- Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):914-9.
- Armstrong RA, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder AA, Riley SC. Decreased serum levels of kisspeptin in early pregnancy are associated with intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29(10):982-5.
- Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest* 2001;81(8):1143-52.
- Lockwood CJ, Matta P, Krikun G, Koopman LA, Masch R, Toti P, et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-(alpha) and interleukin-1 (beta) in first trimester human decidual cells: implications for preeclampsia. *Am J Pathol* 2006;168(2):445-52.
- Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duveko JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-44.
- Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2010;30(4):293-308.
- Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhida A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):133-7.