

Preeklampsi, Erken Doğum Eylemi ve Normal Gebelikte D-dimer Seviyeleri

D-DIMER LEVELS IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA, PRETERM LABOR AND NORMAL PREGNANCY

Tevfik GÜVENAL*, Feray GÜVENAL**, Hale ARAL***

* Uzm.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, SİVAS

** Uzm.Dr., SSK Van Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, VAN

*** Uzm.Dr., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İSTANBUL

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı intravasküler koagülasyon ve fibrinolitik sistemin spesifik bir belirteci olan D-dimer'in hafif ve şiddetli preeklampsi, erken doğum eylemi ve normal gebelikteki düzeylerini incelemek ve bu düzeylerin preeklampsi ve erken doğum eylemi prognozundaki önemini pratik olarak saptayabilmektir.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Biyokimya Bölümü.

Materyal ve Metod: Gebelik haftası 33-38 olan 10 hafif preeklampsi, 32-38 olan 10 şiddetli preeklampsi ve 32-34 olan 22 erken doğum eylemi olgusu ile 34 haftadaki 17 normal gebelik çalışmaya alındı. D-dimer seviyeleri periferik venöz kan örneğinde ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Normal gebelik grubundakilerde hem 34 hem de 39. haftalarda olmak üzere iki kez ölçüm yapıldı. Hafif ve şiddetli preeklampsi, erken doğum eylemi olanlar ile 34. haftadaki normal gebeliklerin D-dimer düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca normal gebeliklerin 34 ve 39. haftadaki D-dimer düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm hastalar doğuma kadar izlenerek doğum haftaları ve bebek kilo-ları saptandı.

Bulgular: Çalışma gruplarının yaş, parite ve gebelik haftaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Şiddetli preeklampsi-lerin D-dimer düzeyi hafif preeklampsi, erken doğum eylemi ve normal gebelik olanlara göre anlamlı olarak yük-sekti (sırasıyla 825±644, 698±304, 700±406 ng/ml'ye karşı 1751±1557 ng/ml). Otuz dokuz haftalık normal gebeliklerin D-dimer düzeyi 34 haftalık normal gebeliklere göre anlamlı olarak yüksekti (700±406 ng/ml'ye karşı 1082±412 ng/ml).

Geliş Tarihi: 10.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Tevfik GÜVENAL

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, SİVAS

Summary

Objective: The purpose of this study was to evaluate the D-dimer levels as a specific marker for intravascular coagulation and fibrinolysis in women with mild and severe preeclampsia, preterm labor and normal pregnancy and to determine its significance in prognosis of preeclampsia and preterm labor in clinical practice.

Institution: SSK Göztepe Hospital, Departments of Obstetrics and Gynecology, and Biochemistry

Material and Methods: Four groups of pregnant women were enrolled: 10 patients with mild-preeclampsia at 33-38 weeks' gestation, 10 patients with severe-preeclampsia at 32-38 weeks' gestation, 22 patients with preterm labor at 32-34 weeks' gestation and 17 normal pregnant women at 34 weeks' gestation. The D-dimer levels were assayed in peripheral venous blood samples from each patient for D-dimer levels using the ELISA kit. D-dimer levels were only measured twice in normal pregnant women at 34 and 39 weeks' gestation. We compared the D-dimer levels of patients with mild and severe preeclampsia, preterm labor and normal pregnancy at 34 weeks' gestation. We also compared the D-dimer levels of normal pregnancy at 34 and 39 weeks' gestation. We followed up all patients until delivery and assessed their gestational age at delivery and birth weight.

Results: There were no difference with respect to age, parite and gestational age among the study groups. The D-dimer level of patients with severe preeclampsia was significantly greater than those of patients with mild preeclampsia, preterm labor and normal pregnant women (1751±1557 vs. 825±644, 698±304, 700±406 ng/ml, respectively). There was a significant increase in D-dimer levels in normal pregnant women at 39 week' gestation than normal pregnant women at 34 week' gestation (1082±412 vs. 700±406 ng/ml).

Conclusion: The D-dimer levels increase in women with severe preeclampsia and the clinical findings of preeclampsia worsens by increasing D-dimer levels. The D-dimer levels may be a useful parameter to evaluate the severity

Sonuç: D-dimer düzeyleri şiddetli preeklampitik gebelerde yüksek bulunmakta ve D-dimer düzeyleri arttıkça preeklampsi prognozu kötüleşmektedir. D-dimer düzeylerinin ölçülmesi preeklampsinin şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı bir test olarak kullanılabilir. Erken doğum eyleminde D-dimer düzeyleri değişmemektedir. Normal gebelerde D-dimer düzeyleri gebelik yaşıyla birlikte artmaktadır

Anahtar Kelimeler: D-dimer, Preeklampsi, Erken doğum eylemi, Normal gebelik

T Klin Jinekolo Obst 1999, 9:244-249

of preeclampsia. The D-dimer levels do not change in women with preterm labor. In women with normal pregnancy, the D-dimer levels increases with advancing gestational age.

Key Words: D-dimer, Preeclampsia, Preterm labor, Normal pregnancy

T Kim J Gynecol Obst 1999, 9:244-249

Gebelikte koagülasyon sisteminde nedeni iyi bilinmeyen bazı değişiklikler sonucunda koagülasyona eğilim artmaktadır (1,2). Bu değişiklikler, preeklampsi ve plasentanın erken ayrılması gibi durumlarda patolojik düzeylere ulaşarak ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Preeklampitik ve eklampitik hastalarda çeşitli organlarda (örneğin, kalp, böbrek ve beyin) yaygın fibrin ve trombosit depolanmasının görülmesi intravasküler koagülasyon ile bu durumlar arasında ilişki olduğunu göstermektedir (3,4). Bu nedenle bazı yazarlar preeklampsiyi kronik DIC olarak tanımlamışlardır (5).

Preeklampside oluşan koagülasyon anomalilerinin vazospazm ve artmış kan basıncının etkisi ile oluşan endotel hücrelerinde hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Preeklampitik bazı hastalarda plasental yatakta biriken immün kompleksler hem intrinsik hem de ekstrinsik yollarla aktive edilmektedir (6). Hangi yolak başlarsa başlasın intravasküler koagülasyonun en önemli bölümlerinden biri, fibrinojenden fibrin oluşumdur. Bu süreç boyunca fibrini stabilize eden faktör (faktör XIIIa), fibrin monomerlerinin spesifik aminoasitleri arasındaki kovalent çapraz bağların oluşmasını sağlar. Bu fibrin polimerlerinin sonradan plazmin ile parçalanması sonucu X, Y, D ve E gibi çaprazlaşmamış fibrin parçaları ve fibrin polimerinin spesifik faktör XIIIa etkisi ile çaprazlaşmış bölümlerinden meydana gelen DD (D-dimer), YD, YY, XD, ve XY gibi kısmen stabil dimerik (iki değerli) fibrin parçaları oluşur (7).

Fibrin oluşumunu saptamada alışılagelmiş olarak yıkım ürünlerinin saptanması kullanılmaktadır. Ancak bu ölçümlerin çoğu yıkım ürünlerinin kaynağının gerçekte fibrin mi, ya da fibrinojen mi olduğunu ayıramadığı için intravasküler koagülasyon

yonu araştırmak için spesifik olmamaktadır. Ek olarak, belirgin bir hastalık olmadan da bunların düzeyleri artabilmektedir. Dimerik fragmanlar fibrin polimerizasyon sürecine özgü oldukları için spesifik olarak fibrin oluşumu ve yıkılmasını tam olarak yansıtabilmektedirler. İntravasküler koagülasyon ve fibrinolizisin değerlendirilmesi için bu dimerik parçaların Ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (6). Bu amaçla en sık kullanılan yöntemler lateks aglütinasyon ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) testleridir. Klasik olarak, trombosit sayımı dışında, koagülasyon anomalilerini değerlendirmede kullanılan fibrinojen ölçümü, PT (protrombin zamanı), PTT (parsiyel tromboplastin zamanı), trombosit sayımı, fibrin(ogen) yıkım ürünleri gibi rutin testlerin, hiçbirinin tam olarak klinik durumu yansıtmadığı ileri sürülmektedir (9).

Bu çalışma hafif ve şiddetli preeklampsi, erken doğum eylemi ve normal gebelikte intravasküler koagülasyon ve fibrinolizisin spesifik bir belirteci olan D-dimer düzeylerini incelemek ve D-dimer düzeylerinin preeklampsi ve erken doğum eyleminin prognozunu belirlemede ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı olup olmayacağını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyel ve Metod

Bu çalışma, Ocak 1997 ile Temmuz 1997 tarihleri arasında, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne başvuran üç grup gebe üzerinde yapıldı. Grup 1'e 20 preeklampitik, Grup 2'ye 22 erken doğum eylemi olan gebe ve Grup 3'e 17 normal gebe alındı.

Grup 1'e gebelik haftası 32-38 olan, 6 saat ara ile yapılan 3 ölçümde kan basıncı 140/90 mm Hg ve üzerinde ya da gebelik öncesine göre sistolik kan basıncında 30 mm Hg ve diastolik kan

basıncında 15 mınHg artışı bulunan, rastgele alınan idrar örneğinde 1(+) ya da daha fazla veya 24 saatlik idrarda 300 mg'ın üzerinde proteinürisi olan ve yüzde, göz kapaklarında ve ellerinde ödemi bulunan gebeler alındı. Kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek hastalığı veya yetmezliği olan gebeler bu gruba alınmadı. Grup I'deki gebeler şiddetli preeklampsia kriterlerinin olup olmamasına göre iki subgruba ayrıldı. Gebeler 160/100 mm Hg ve üzerinde kan basıncı, idrarda 3(+) ya da 4(+) proteinüri, baş ağrısı ve skotom gibi serebral ya da görsel bozukluk, oligüri (24 saatlik idrar miktarının 400 ml'den az olması), epigastrik ya da üst kadranda ağrısı ve trombositopeni gibi belirti ve bulguların en az iki tanesinin birlikte olması durumunda şiddetli preeklampsi olarak kabul edildi. Grup IA'ye hafif preeklampsia olan 10 gebe alındı. Grup IB'ya şiddetli preeklampsia kriterlerini içeren 10 gebe alındı.

Grup 2'ye 32-37. haftalarda düzenli kontraksiyonlarla birlikte servikal değişiklikleri olması nedeniyle erken doğum eylemi tanısı alan ve erken doğuma yol açabilecek ikiz gebelik, polihidramnion, servikal yetmezlik gibi herhangi bir nedenin bulunmadığı ve erken doğum eyleminin idiyopatik olduğu düşünülen gebeler alındı.

Grup 3'e herhangi bir yakınması olmayan ve sistematik hastalık bulgusu saptanmayan 34 haftalık normal gebeler alındı. Bu gruptaki gebelerden 34. haftada ve 39. haftada iki örnek alındı.

D-dimer ölçümü için antekübital venden 5 cc kan alındı. Doku tromboplastinlerinin karışmaması için enjektörün iğnesi çıkarılarak alınan kanın 4 cc'si %3.2'lik sodyum trisitat içeren bir tüpe aktarıldı ve geri kalan lcc kan döküldü. Turnike süresi mümkün olduğunca kısa tutulmaya çalışıldı.

Alınan kan 20 dakika içinde 3000 devirde 15 dak. santrifüj edilerek şekilli elemanlar ile plazma ayrıştırıldı. 1000 mikrolitrelik pipet ile lcc plazma alındı ve hemen -30°C'de saklandı. Alınan örnekler Asserrchom D-Di (Stago, France) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Veriler ortalama \pm SD olarak sunuldu. Verilerin gruplar arası karşılaştırılması için ANOVA ve Student-Newman-Kuels testleri kullanıldı. Normal gebelerin 34 ve 39. hafta D-dimer seviyelerinin karşılaştırılması Wilcoxon işaret testi ile yapıldı. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

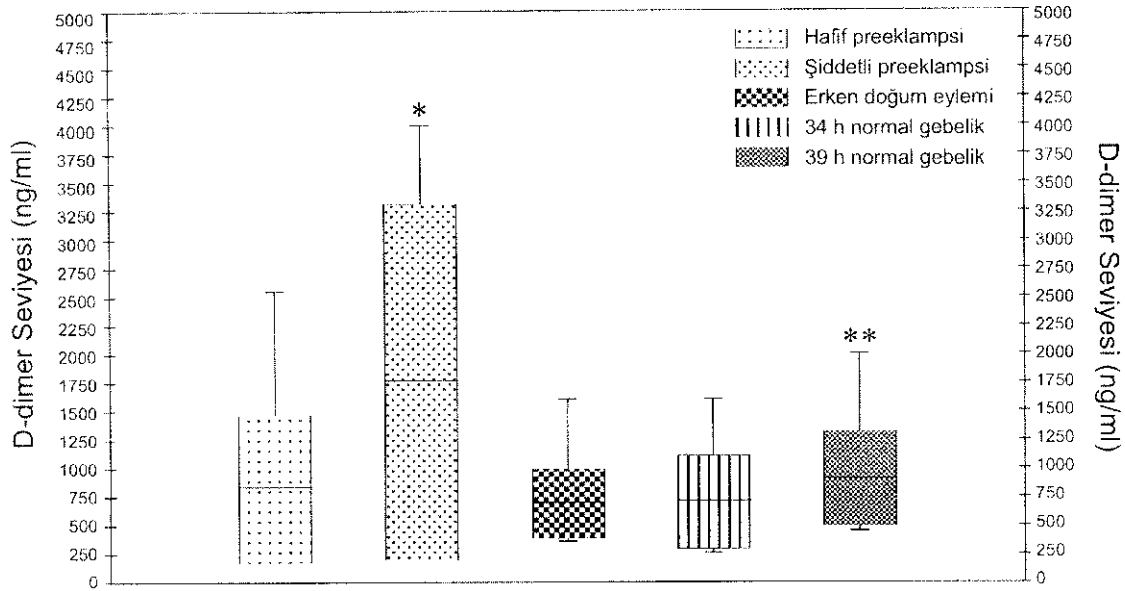
Çalışma Grup IA'dan 10 gebe, Grup IB'den 9, Grup 2'den 22 ve Grup 3'den 14 gebe ile tamamlandı. Şiddetli preeklampsia olan bir gebe laboratuvar verilerinin elde edilememesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Normal gebelerin ikisinde erken doğum gerçekleşmesi ve birinde de 36. haftada erken membran rüptürü olması nedeni ile üç gebe çalışma dışı bırakıldı. Çalışma gruplarımızın yaş, gebelik sayısı ve başlangıçtaki gebelik haftaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Normal gebelerin doğumdaki gebelik haftası ve bebek kiloları anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 1).

Çalışma gruplarının elde edilen D-dimer seviyeleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Hafif preeklampsia, şiddetli preeklampsia, erken doğum eylemi ve 34 haftalık normal gebelerden alınan D-dimer seviyeleri karşılaştırıldığında sadece şiddetli preeklampsia olan gebelerin D-dimer seviyeleri diğer çalışma gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.05). Şiddetli preeklampsia grubunda bulunan ve D-dimer düzeyi 4000

Tablo 1. Çalışma gruplarındaki gebelerin özellikleri.

	Hafif preeklampsia (n=10)	Şiddetli preeklampsia (n=9)	Erken doğum eylemi (n=22)	Normal gebeler (n=14)
Anne yaşı (yıl)	24.3±4.7	26.7±4.2	25.0 ±5.2	27.3±5.9
Gebelik sayısı	1.8±1.6	2,0±1.4	1.9±1.3	2.9±2.4
Gebelik haftası				
Başlangıç	34.4±2.0	35.5±2.5	33.1±0.8	34.2±1.2
Doğum	36.8±2.5*	37.6±3.0*	36.1±2.4*	39.2-1=1.0
Bebek ağırlığı (gr.)	2480±432*	2264±474*	2817±764*	3281±440

Normal gebelerin doğumdaki gebelik haftaları ve bebek ağırlıkları "" ile işaretli gruplardan anlamlı olarak daha fazladır; p<0.05.



Şekil 1. Hafif preeklampsisi, şiddetli preeklampsisi, erken doğum eylemi ve 34 haftalık normal gebelik ve 39 haftalık normal gebeliği olan kadınların D-dimer seviyeleri kutu grafik olarak gösterilmiştir. Kutuların ortasındaki düz çizgi ortalama değeri, kutuların alt ve üst çizgileri \pm SD (standart sapma)yı ve kutulardan aşağı ve yukarı çıkan çizgiler grupların minimum ve maksimum değerlerini göstermektedir.

*Şiddetli preeklampitik gebelerin D-dimer seviyeleri hafif preeklampitik, erken doğum eylemi ve 34 haftalık normal gebeliği olanlarda anlamlı olarak yüksektir (ANOVA ve Student-Newman-Keuls testi, $p < 0.05$).

**39 haftalık normal gebelerin D-dimer seviyeleri 34 haftalık gebelerden anlamlı olarak yüksektir (Wilcoxon işaret testi, $p < 0.05$).

ng/ml'nin üzerinde olan bir hastada 34.haftada intrauterin fetüs ölümü oluştu. Otuzdört ve 39 haftalık normal gebelerin D-dimer seviyeleri karşılaştırıldığında 39 haftalık normal gebelerin D-dimer seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tartışma

Normal gebelikte koagülasyon ve fibrinolitik sistemde oluşan değişiklikler bir hiperkoagülopati durumu olduğunu göstermektedir. Doğum sonu kanamalarını önlemekte yardımcı olan bu hiperkoagülopati durumu aynı zamanda tromboembolik olayların şansını da arttırabilmektedir. Preeklampsisi, eklampsisi ve erken doğum eylemi gibi gebelik komplikasyonlarının etyopatogenez ve aktivasyonunda bu tromboembolik olayların etkili olup olmadığı tartışmaları sürmektedir (10,11). Bazı erken doğum eylemi olgularında klinik olarak henüz ortaya çıkmamış fakat laboratuvar düzeyinde tespit edilebilecek bir koagülopati olabileceği ileri sürülmektedir (12). Bu çalışmada preeklampsisi ve erken doğum eylemi tanısı ve normal gebelik bul-

guları ile izlenen gebe kadınlarda koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki değişiklikler maternal plazmadaki fibrin yıkım ürünlerinden biri olan D-dimer seviyeleri ölçülerek incelendi.

Preeklampitik hasta grubunu hafif ve şiddetli preeklampsisi olmak üzere iki grupta incelediğimizde, hafif preeklampitik hasta grubunun plazmadaki D-dimer seviyelerinin normal gebe plazmasından yüksek olduğunu, ancak bu yüksekliğin anlamlı olmadığı görüldü. Buna karşın, şiddetli preeklampitik hasta grubundaki D-dimer seviyeleri hem normal hem de hafif preeklampsisi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu. Nolan ve arkadaşları da (14) preeklampsinin tüm şekillerinde D-dimer seviyelerini normal gebelerinkine göre daha yüksek bulmuşlardır. Koli ve arkadaşlarının (15) yaptıkları çalışmada ise, preeklampsisi grubundaki hastalar hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç altgrupta incelenmiş ve normal gebelerle, bu üç preeklampitik gruptaki hastaların D-dimer seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. İlginç olarak normal gebelerdeki D-

dimerc seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer iki gruptan daha yüksek bulmuşlardır. Buna karşı Trofatter ve arkadaşları (6) lateks aglütinasyon (DIMERTEST) yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada D-dimer' i pozitif buldukları preklamptik hastalarda daha yüksek kan basıncı seviyeleri, daha fazla proteinüri, daha çok anormal karaciğer fonksiyon testleri ve daha yüksek kan üre nitrojeni (BUN) olduğunu göstermişlerdir. Görüldüğü gibi bu parametreler şiddetli preeklampsiye işaret etmekte olup, bu da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Literatür eşliğinde bizim sonuçlarımız incelendiğinde, preeklamptik hastalarda özellikle şiddetli preeklamptiklerde intravasküler koagülasyon ve fibrinolizisin bir göstergesi olan D-dimer'in yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle preklamptik hastalarda yüksek D-dimer seviyelerinin diğer klinik bulgularla birlikte şiddetli olguların erken tanısında ve takibinde kullanılabilceği düşünülebilir. Dolayısıyla bu D-dimer yüksekliği ile seyreden koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri tanınıp zamanında müdahalesiyle şiddetli preeklamptik hastaların prognozunun değişebileceği kanısındayız.

Erken doğum eylemi tanısıyla izlediğimiz hastalarda plazma D-dimer düzeyleri, normal gebeliktekinden farklı değildi. Nolan ve arkadaşları (13) erken doğum eyleminde D-dimer düzeylerini normal gebelerden anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar ve bu sonucu beklenmeyen bir bulgu olarak yorumlamışlardır. Trofatter ve arkadaşları (16) ise idrar ya da plazmada latex aglütinasyonla saptanan ve D-dimer'i pozitif olan 33 hastanın 13'ünde (%39) erken doğum oluşurken D-dimer negatif olan 52 hastanın sadece 10'nunda (% 19) erken doğum olduğunu bulmuşlar ve bu farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. D-dimer seviyelerinin erken doğum eylemindeki hastalarda yüksek olmasının nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Hurd ve arkadaşlarının (12) çalışmasında 2500 gramın altında doğum yapan 671 olgunun 33'ünde dekolman bulmuşlar ve bu olguların 1/3'ünden fazlasının başlangıçta idiopatik erken doğum eylemi tanısı ile izlendiklerini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılara göre D-dimer seviyesi yüksek olan erken doğum eylemi olgularının subklinik bir abruptio placentae olma olasılıkları yüksektir. Ancak bizim bulgularımız bu görüşü destekler nitelikte değildir.

Çalışmamızda normal gebe grubunda D-dimer seviyelerinin gebelik ilerledikçe arttığı görüldü. Otuz dokuzuncu haftada bakılan D-dimer düzeyleri 34. haftaya göre anlamlı derecede yüksekti. Nolan ve arkadaşları (13) 28, 32, 36 ve 40. haftada D-dimer seviyelerinin anlamlı olmasa da gebelik haftası ile birlikte yükseldiğini bulmuşlardır. D-dimer'in gebelik haftası ile paralel olarak artması doğuma yaklaştıkça koagülasyon ve fibrinolitik sistemde bir hareketlenme olduğunu ve bu durumun da doğum sırasında oluşacak kanamalara karşı bir önlem olduğu düşüncesini kuvvetlendirmektedir.

Sonuç olarak, gebelik haftası ilerledikçe arttığı göz önünde tutularak maternal plazma D-dimer seviyesinin ölçümü, preeklamptik gebelerde hastalığın şiddetini saptamakta, koagülopati ile birlikte çeşitli organ yetmezliklerini öngörmede diğer parametrelere yardımcı bir test olarak kullanılabilir. Ancak erken doğum eylemi etyopatogenezinde koagülasyon bozukluklarının rolünün olmadığı ve D-dimer ölçümünün bu hastaların değerlendirilmesinde yararlı olamayacağı göülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy. In: Bloom AL, Thomas DP (eds). Haemostasis and thrombosis. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1987:570-84.
2. Stirling Y, Wolof L, North WRSS, Seghatchian M.T, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. Throm Haemost 1984:52.
3. McKay DG, Merrill SJ, Werner AE, Hertig AT, Reid DE. Pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomenon. Am J Obstet Gynecol 1953;66:507.
4. Page EW. On the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1972:79:883.
5. Koyayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Gynecol Obstet Invest. 1987;24:170-8.
6. Trofatter KF, Howell ML, Greenberg CS, Hage ML. Use of the fibrin D-dimer screening for coagulation abnormalities in preeclampsia. Obstet Gynecol 1989;73:3:435-9.
7. Kopec M, Teisseyre E, Dudek-Wojciechowska G, Kloczewiakk M, Tankiewicz A, Latallo Z. Studiess on "double D" fragment from stabilized bovine fibrin. Thromb Res 1973;2:283-92.
8. Graeff PJ, Hafter R. Detection and relevance of cross-linked fibrin derivaties in blood. Semin Thromb Hemost 1982;8:57-68.

9. Galton M, Merritt K, Beller FK. Coagulation studies on the peripheral circulation of patients with toxemia of pregnancy: A study for the evaluation of disseminated intravascular coagulation in toxemia. *J Reprod Med* 1971 ;6:89-100.
10. Terao T, Maki M, Ikenoue T, et al. The relationship between clinical signs and hypercoagulable state in toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1991;31:74-85.
11. Proietti A, Johnson MJ, Proietti FA, et al. Assessment of fibrinogen degradation products in preeclampsia using immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay, and latex-bead agglutination. *Obstet Gynecol* 1991;77;5:696-700.
12. Hurd WW, Miodovnik M, Hertzberg V, Lavin P. Selective management of abruptio placentae: A prospective study. *Obstet Gynecol* 1983;61:467.
13. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:235-8.
14. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. A rapid test for abruptio placentae: Evaluation of A D-dimer latex agglutination slide test. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:265-9.
15. Koh CL, Anadakumar C, Montan S. Plasminogen activators, plasminogen activator inhibitors and markers of intravascular coagulation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:214-21.
16. Trofatter KF, Trofatter MO, et al. Detection of fibrin D-dimer in plasma and urine of pregnant women using Diniertest Latex Assay. *South Med J* 1993;86:1017-21.