

PRE-EKLAMPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİNDE ESKİ VE YENİ GÖRÜŞLER

Federico PREFUMO*, Melih Atahan GÜVEN**

* Brescia Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Fetal Tıp Bölümü, Brescia, İtalya

** Anatolia İleri Düzey Ultrasonografi Merkezi, Perinatoloji, Ankara, Türkiye

Pre-eklampsia; fetoplental üniteyi ve anneyi etkileyen, 20. gebelik haftasından sonra gebelerin %3-5'ni komplike eden, hipertansiyon ve proteinüri ile seyreden bir durumdur. Pre-eklampsia fetus ve anne için önemli risklerle ilişkili olup; fetüste intrauterin gelişme geriliği, ölüm ve prematüriteye, anne de ise endotelial hasara bağlı eklampsia, renal yetmezlik, pulmoner ödem, inme ve de ölüme sebep olabilmektedir.

Pre-eklampsinin patofizyolojisi, her aşaması birbirini doğuran, henüz tam çözülememiş üç aşamalı bir problem olarak düşünülür. Birinci aşamada meydana gelen düzensiz bir trofoblast işgalinin durumu başlatan merkezi etmen olduğu düşünülmektedir. İkinci aşamada plasenta hipoperfüzyonunu oluşturur. Son aşamada ise yaygın bir endotelial hasarın meydana gelmesi ile patofizyolojik değişiklikleri oluşturan unsurda oluşmuş olur. İlk trimesterde artmış uterin arter Doppler PI ve RI değerleri, düşük PAPP-A, HCG seviyeleri ve de iskemide modifiye olan albumin (IMA) pre-eklampsia etyolojisinde etkin olabilir.

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2007; Cilt: 4 Sayı: 4 Sayfa: 237- 45

Anahtar kelimeler: gebelik, komplikasyon, pre-eklampsia

SUMMARY

Old and New Aspects in the Pathophysiology of Pre-eclampsia

Pre-eclampsia is a condition affecting the fetoplacental unit and the mother. Three to five percent of pregnancies are complicated by pre-eclampsia, a multisystem disorder characterized by hypertension and proteinuria that occurs after 20 weeks of pregnancy. Pre-eclampsia is associated with substantial risks. For the fetus, these include intrauterine growth restriction, death, and prematurity with attendant complications, whereas the mother is at risk for complications of widespread alterations in endothelial function such as seizures (eclampsia), renal failure, pulmonary edema, stroke, and death. The establishment of pathological uterine perfusion raises the problem of stage two. The problem at stage three describes pre-eclampsia as a syndrome with the global maternal endothelial damage as the central pathophysiological feature.

It has been suggested that the pathophysiology of pre-eclampsia can be thought of as a 'three-stage problem', where each stage generates one, so far unsolved problem. An impaired trophoblast invasion is thought to be the central factor (first step) regarding the etiology of pre-eclampsia. An increased uterine artery Doppler findings (PI, RI), lower maternal serum PAPP-A and free β hCG levels, ischaemia modified albumin (IMA) may be associated with pre-eclampsia.

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, 2007; Vol: 4 Issue: 4 Pages: 237- 45

Key words: complication, pregnancy, pre-eclampsia

Yazışma Adresi: Melih Atahan GÜVEN. Anatolia İleri Düzey Ultrasonografi Merkezi, Cinnah Cd. 50/4, Çankaya, Ankara

Gsm: (0532) 296 67 88, Fax: (312) 442 56 24

e-posta: mguven@anatoliatupbebek.com

Alındığı tarih: 27.09.2007, revizyon sonrası alınma: 27.09.2007, kabul tarihi: 10.10.2007

GİRİŞ

Pre-eklampsisi; fetoplental üniteyi ve anneyi etkileyen, 20. gebelik haftasından sonra gebelerin %3-5'ni komplike eden, hipertansiyon ve de proteinüri ile seyreden bir durumdur. Pre-eklampsisi fetüs ve anne için önemli risklerle ilişkili olup; fetüste intrauterin gelişme geriliği, ölüm ve prematüriteye, anne de ise endotelial hasara bağlı eklampsisi, renal yetmezlik, pulmoner ödem, inme ve de ölüme sebep olabilmektedir (1). Fetüste ve anne adayında, mid-trimesterden doğuma kadar olan dönemde aniden ortaya çıkabilen bu tehlikeli durum pre-eklampsisi olarak adlandırılmıştır (eski yunancada *γκλαμχιω* kelimesinden köken almış olup, ani gelişim anlamına gelmektedir).

Pre-eklampsinin patofizyolojisi, her aşaması birbirini doğuran, henüz tam çözülememiş üç aşamalı bir problem olarak düşünülür (2). Birinci aşama hastalığın bilinmeyen kaynağının ilk trimesterde ortaya çıkmasıdır. Pre-eklampsinin etyolojisindeki merkez etmenin düzensiz bir trofoblast işgali olduğu düşünülmektedir (3-6). Ancak, plasenta gelişiminin erken dönemde bozulmasının sebep olduğunu gösteren kanıtlar hala mevcut değildir. Ayrıca, hipoksi ve apoptosis gibi etmenlerin rolü de henüz belirli değildir. İkinci aşamada patolojik uterin perfüzyonunun belirmesine rağmen, plasenta hipoperfüzyonunu hastalığın hamilelikte sistemik olarak ortaya çıkmasıyla ilişkilendiren unsurlar açık değildir. Bununla birlikte, anne kan akışında plasental ürünlerin yükselen salınımıyla değişen trofoblastik hücre dinamikleri bir açıklama teşkil edebilir (7,8). Üçüncü aşama olan son aşamada yaygın bir endotelial hasarın meydana gelmesi ile patofizyolojik değişiklikleri oluşturan unsurda oluşmuş olur. Plazma ve plasentada yer alan etkenlerin sayısının değişken olmasından dolayı metabolik, endokrin ve nörovegetatif akslar da etkilenir ve bu aşamada etyolojik faktörler, ilgili patofizyolojik faktörler ve hastalıklarla ilişkilendirilemeyen ikincil fenomenlerin ayrıştırılması zorlaşmaktadır.

Her halükarda, uterus desiduasının ve spiral damarların erken hamilelikte uygun olmayan veya hatalı trofoblastik işgali genel olarak pre-eklampsinin gelişimi ve intrauterin gelişimi kısıtlayan başlıca etyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (4-9). Normal hamilelikte, döllenmiş yumurta fertilizasyonun dördüncü gününde uterin kaviteye girerken, plasentayı oluşturacak olan trofoblastik oluşum daha yeni başlamaktadır.

Hamileliğin dokuzuncu günü civarında, blastosistin tam interstisyel implantasyonu gerçekleştiğinde, trofoblastik kabuğun bariz oranda artışı özellikle bazal kısımlarda gerçekleşir. Bu trofoblastik hücre kütesinin içerisinde, gelecekte primitif intervillus boşlukları oluşacak yarıklar (*lacunae*) gelişir. Yine bu zamanda veya sonraki günde, bir şekilde şişmiş desidual damarlar trofoblast ile tıkanır: bunun, plasenta dolaşımının hamileliğin 10-12. haftasına kadar çok kısıtlı olmasından dolayı trofoblast oksidatif stresin tetiklediği zarardan koruyucu bir etkisi olduğu tahmin edilmektedir (10). Aynı zamanda, trofoblastik hücrelerin merkezi hücresel tip (sitotrofoblast ve gelecekteki Langhans tabası) ve periferik sinsityotrofoblasta ayrıştığı görülebilir. Sadece sitotrofoblastların mitoz yapabilmesinden dolayı, sinsityum hiçbir zaman mitoz göstermez ve sitotrofoblastik çekirdekler ve sitoplazma ile işbirliği içinde büyür (8). Bu fazlarda, fetal trofoblast hücreler, ve annenin uterin hücreleri (endometriyum ve myometriyum) birbirleriyle yakın temas geçerler. Sonuçta ortaya çıkan bu karışık kökenli alana materno-fetal bileşke alanı denir. Doğumdan sonra plasentaya tutunan ve intervillus alanın alt kısmını oluşturan bu kısımlar bazal tabaka olarak adlandırılırken, yine doğumdan sonra uterus duvarına tutunan bu bileşke alanının kalan parçaları ise plasenta yatağını oluşturur (11).

Plasental villinin dışında kalan bütün trofoblast hücreler ekstravillus trofoblast olarak nitelendirilir. Bazal tabakaya invaze olan ekstravillus trofoblastlar, hücre sütunları olarak adlandırılan proliferatif kök hücre kümelerini oluşturur ki bunlar bazal tabakaya demirleyen villüsler olarak tabir edilir. Hücre sütunlarının non-proliferatif ve uterin interstitiumu işgal eden invazif hücreler (*daughter cells*) interstisyel trofoblastı oluşturur. Uterin spiral damarların intradesidual bölümünü işgal eden bu hücreler, damar duvarlarının elastik ve kaslı dokularını yok eder ve endotelial hücrelerin yerini alır. Maternal arteriyel duvarlara ve lümenlere geçen bu işgalci ekstravillus trofoblast hücreler ise endovasküler trofoblastı oluşturur. Genel olarak bakıldığında, fetüsün normal büyüme ve gelişimi için hayati olan bu maternal uterus spiral damarların yeniden şekillenmesi oluşumu fizyolojik değişim veya fizyolojik dönüşüm olarak bilinir (11). Bileşke alanındaki spiral damarlarda fizyolojik değişimin eksikliği, ilk olarak pre-eklampsili hastalar ve esansiyel hipertansiyon üzerine pre-eklampsisi gelişen

hastalarda tarif edilmiştir⁽³⁾. Defektif fizyolojik değişiklikler daha sonra, farklı derecelerde, fetal gelişim gecikmesi, açıklanamayan ani düşüklükler ve ani erken doğumlar gibi başka hamilelik komplikasyonlarında da kayda geçirilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Defektif fizyolojik değişikliklerin derecesi kesin olarak plasenta in situ olan histerektomi örneklerinde dökümente edilmiştir. Brosens, normal hamileliklerin %96'sında birleşim alanı spiral damarlarında fizyolojik değişikliklerin görüldüğünü, buna karşılık, şiddetli pre-eklampsi ile birlikte seyreden kronik hipertansiyonlu hastalarda bu oranın %10'a düştüğünü rapor etmiştir⁽¹⁹⁾. Bu ikinci durumda, myometriyum damarlarının fizyolojik dönüşümü sıklıkla plasenta yatağının merkezindeki bir veya iki damarla sınırlı kalmaktadır. Fizyolojik değişimlerin eksikliğinde, bileşke alanı spiral damarları genellikle daha yoğun olarak dağılmıştır ve daha küçük çapta lümen ve kalın kas duvarlarına sahiptir⁽²⁰⁾.

Normal hamileliklerde, uterin damarların akım direnci ilerleyen gebelik haftası ile beraber spiral damarların trofoblastik işgali ve düşük rezistanslı damarlara dönüşümlerinden dolayı azalır. Bu durum, uterin damarlarındaki akımın doğrudan trofoblast işgaliyle alakalı olduğunu düşündürülebilir. Bu varsayım, pre-eklampsi veya fetal büyüme kısıtlılığı görülen hamilelikler ve uterin damarlarda artan akımlarla yapılan erken karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları ile desteklenmiştir^(21,22). Bu sonuçlar, hamileliklerde klinik sonuçların ortaya çıkmasından önce uygun olmayan plasantasyon riskini belirlemek amacıyla uterin damarlarının akımını tespitiye yönelik bir seri tarama çalışmasını körüklemiştir.

Bir çok yayınlanmış çalışma, hamilelik komplikasyonlarının tespiti için uterin arter Dopplerlerinin ikinci trimesterde kullanımı üzerine yoğunlaşmaktadır. Yakın zamandaki bir derleme⁽²³⁾, en az 15 iyi kalitede çalışmanın bu konuyu ele aldığı belirtilmektedir⁽²⁴⁻³⁸⁾. Genel olarak, artmış dirençli akıma sahip gebelerde pre-eklampsi gelişim oranı 6 iken, normal Doppler sonuçlu olgularda bu oran yaklaşık 0.5'tir. Pre-eklampsiyi bu bulguların öngörüsünde tahmin edebilmek, bu durumun ağır seyreden formlarının çoğunda daha iyi sonuç verir. Örneğin, Papageorghiou ve arkadaşlarının yazdığı makalede, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde pre-eklampsi gelişen kadınların %41'inde artmış PI tespit edildiğini, ancak pre-eklampsi öngörüsünün doğumdan önceki haftalarda arttığını ve

sırasıyla 38, 36, 34, 32. haftalarda %54, %70, %81, %90 olduğunu göstermiştir⁽³⁸⁾.

Artan bilimsel kanıtlar belirtmektedir ki; uterin arter Doppleri ile ilk trimesterdeki yüksek riskli gebelikler tespit edilebilmektedir. Buna rağmen yakın dönemde yapılan retrospektif dalga form indekslerini tanımlayan bir çalışmada; uterin arter akım indeksleri ile gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilememiştir⁽³⁹⁾. Onikinci ve 13. gebelik haftalarında yapılan sürekli dalga Doppler çalışması ile uterin arter PI'de yüksek değerlere sahip 35 yaş ve üzeri gebelerde; Van den Elzen ve arkadaşları hipertansif bozukluk ve fetal büyüme kısıtlılığı riskinde bir artış gözlemlemiştirlerdir⁽⁴⁰⁾. Ek olarak; Harrington ve ark. transvajinal yoldan renkli pulsed Doppler ile 12-16. gebelik haftalarında 652 gebe kadını incelemiştirlerdir⁽⁴¹⁾. Normal sonuçlu kontrol ile karşılaştırıldığında pre-eklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığı gelişen gebe kadınlarda anlamlı yüksek PI ve RI bulmuşlardır. Hatta; çift taraflı notch (çentik) varlığı notch yokluğu ile karşılaştırıldığında; notch varlığının pre-eklampsi için 43, fetal büyüme kısıtlılığı içinde 8 değerinde odds (risk artışı) oranları hesaplamışlardır. Yakın zamanda düşük riskli gebelerde ilk trimester uterin Doppler tarama performansını değerlendiren geniş serili çalışmalar yapılmıştır⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Önemli olarak; Doppler ultrasonografi ile ölçülen ilk trimester uterin arter akımlarının ekstrasvillöz trofoblastik invazyon⁽⁴⁶⁾ ve doğum ağırlığı⁽⁴⁷⁾ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Mid-trimesterde başlayan ilaç ile korunma stratejilerinin; yakın zamanda kuşkulu değere sahip olduğunun gösterilmesi sebebiyle ilk trimester tarama çalışmalarına olan ilgi eğilimi yeniden güç kazanmıştır⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Randomize kontrollü bir çalışmada Vainio ve ark.'ları pre-eklampsi için risk faktörleri ve hatta ilk trimesterde uterin arter çift taraflı notch varlığı olan bayanlara aspirin uygulanmasını takiben gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve pre-eklampsi insidansında anlamlı bir azalmayı ortaya koymuşlardır⁽⁵¹⁾. Anormal fizyolojik oluşum; örneğin pre-eklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı ve muhtemelen birtakım preterm eylem vakaları gibi çok farklı klinik durumlar ile paylaşılan bir süreçtir. Anormal plasantasyonun maternal faktörler ile bir klinik sendrom veya diğerini sonuçlandırmak için etkileşmesi gerektiği daha önceleri önerilmişti⁽⁵²⁾. Örneğin; erken başlangıçlı pre-eklampsili bayanlarda kardiyovasküler hastalık için varolan klinik ve subklinik risk faktörleri sıklıkla mevcuttur^(53,54). Gebelik

sırasındaki sağlam değişiklikler maternal kalp ve sirkülasyonu içerir ve kardiyak atımı, kalp hızını ve plazma hacim varyasyonlarını⁽⁵⁵⁾ hatta arteriyel kompliyansı, ventriküler morfolojiyi ve sistolik-diyastolik kardiyak fonksiyonu etkiler⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Maternal kardiyovasküler sistemdeki gebeliğin indüklediği değişikliklerin büyük çoğunluğu ilk trimester sırasında oluşur⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Bu değişikliklere sebep olan esas mekanizma açığa çıkmamış olmasına rağmen, plasental gelişme sürecinin ve trofoblast invazyonunun muhtemel rolü vardır. Maternal kardiyovasküler fonksiyonun; gebelik komplikasyonları patofizyolojisinde direk bir rolü de olabilir. Novelli ve ark.'ları sol ventrikül konsantrik geometrisinin gestasyonel hipertansiyonlu bayanlarda kötü sonuç ile anlamlı ilişkili olduğunu bulmuşlardır⁽⁶⁴⁾, aynı grup fetal büyüme kısıtlılığı olan bayanlarda, normal fetüsü olanlar ile karşılaştırdığında sistolik ve diyastolik ventriküler fonksiyon indekslerinin baskılandığını göstermişlerdir⁽⁶⁵⁾. Komplikasyonsuz gebeliklerde bile kardiyak diyastolik fonksiyonun bir spesifik indeksi ile uterin arter RI arasında anlamlı negatif bir korelasyon tanımlanmıştır⁽⁶⁶⁾. Artmış RI ve notch varlığı ile baskılanan anormal plasentasyon süreci muhtemelen bütün kardiyovasküler sistemi içine alan bir adaptasyon mekanizmasına sebep olmakta ve de patolojik gebelik sonucu bu sürecin başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir^(52,67).

Plasentanın önemli endokrin rolü nedeniyle, trofoblast gelişimi anne serumundaki plasental orijinli proteinlerin konsantrasyonlarını etkileyebileceği beklenir. İkinci trimester Down sendromu taraması için alınan ve saklanan maternal serum örneklerinden pre-eklampsinin başlangıcından önce birçok değişik belirteçleri değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Genellikle bu çalışmalar human koryonik gonadotropin (hCG) ve inhibin A seviyesi artan gebeliklerde, daha sonra pre-eklampsi gelişme olasılığının arttığını göstermiştir⁽⁶⁸⁻⁷³⁾. Wald ve Morris, inhibin A, serbest βhCG ve uE3'ün ikinci trimester değerlerini kombine ederek etkilenmiş gebeliklerin %55'ini, %5 yanlış pozitif oranı ile tespit eden bir tarama testi oluşturulabileceğini belirtmişlerdir⁽⁷⁴⁾.

İlk trimestere yoğunlaşılarak, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarla PAPP-A ve serbest βhCG'nin gebeliğin 9-14. haftasındaki değerlerinin kötü gebelik prognozu ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların tümü olmasa da bazıları, anne serumundaki düşük PAPP-A ve serbest βhCG seviyelerinin gebelikte

görülen hipertansiyon komplikasyonları ile ilişkisi olduğunu göstermiştir . PAPP-A 'nın düşük seviyelerinin fetal gelişme geriliği ile daha belirgin bir ilişkisi vardır . Bu ilişki muhtemelen PAPP-A'nın insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) kaskatı üzerindeki kontrol edici rolüne bağlıdır ve IGF'nin etkinliğini artırır⁽⁸⁷⁾. PAPP-A gebelikte sinsityotrofoblastlardan büyük miktarlarda üretilir⁽⁸⁸⁾ ve plasental dokuda, desiduada, anne serumda, amniyotik ve çöломik sıvılarda tespit edilebilir^(89,90). Farelerde, PAPP-A 'nın araştırılan birçok embryonel gelişim aşamasındaki dokularda üretildiği gösterilmiştir ve PAPP-A geni için homozigot mutant olan bireyler yaşayabilirler ama normal geni taşıyanların %60'ı büyüklüğündedir. Bununla birlikte, sadece bir çalışmada insan gebeliklerinde küçük ve büyük bebekler arasında PAPP-A seviyesi açısından farklılık olduğunu gösterilmiştir⁽⁸¹⁾. Son zamanlarda, ilk trimesterin son kısmındaki anne serumundaki PAPP-A seviyesi daha sonraki zamanlardaki fetal gelişim arasında (hem fizyolojik varyasyon ve hem de anormal gelişim) ilişki olduğu gösterilmiştir ancak, azalmış serbest βhCG gebelikteki hipertansif hastalıklar için daha belirleyicidir. Anne cevabı ve plasental gelişim ile ilişkili diğer bir mekanizmada oksidatif streştir. Serbest radikal oluşumu yolağının normal plasenta gelişiminde önemli olduğunun kanıtları vardır. Daha önce gösterildiği gibi, gebeliğin erken dönemlerinde trofoblastların hipoksik ortamla karşılaşması, trofoblastların proliferasyonunu uyaran bir faktördür . Gebeliğin erken fazlarında desidual arterlerin tıkanması, gebelik kayıplarında etkili bir mekanizma olan trofoblast hücrelerinin iskemi-reperfüzyon hasarını engelleyen bir faktör olabilir . Gebeliğin hangi aşamasında veya hangi ağırlıktaki bir hipoksinin trofoblast fonksiyonunu olumsuz etkilediği, pre-eklampsinin maternal bulgularına yol açacak oksidatif stresi ortaya çıkarttığı tam olarak bilinmemektedir. Trofoblast fonksiyonları, hipoksi ve gebelik prognozu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesindeki problemlerden biri, sürmekte olan bir gebelikte oksidatif stresi değerlendirmede kullanılabilecek güvenilir ve girişimsel olmayan tekniklerin olmamasıdır. İlk olarak myokardiyal hasarın değerlendirilmesi için tarif edilmiş olan iskemide modifiye olan albumin (IMA), son zamanlarda geliştirilen bir beliteçtir. İskemi sırasında üretilen reaktif oksijen türlerinin, yüksek reaktif hidroksil serbest radikallerini oluşturabileceği, bunun albuminin N ucuna özgün değişikliklere yol

açabileceği, özellikle de N-Asp-Ala-His-Lys dizinini değiştirebileceği, bu yolla IMA oluşumuna yol açabileceğini gösteren kanıtlar da vardır. . Son zamanlarda yapılan bir çalışma, erken gebelikteki IMA seviyelerinin birçok kadında myokardiyal iskemi tanısında kullanılabileceğini göstermiştir⁽¹⁰⁴⁾. IMA seviyesindeki fizyolojik seviyelerin üstündeki bu artış, normal trofoblast gelişiminin hipoksik intrauterin ortam ile ilişkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte IMA ve pre-eklampsi arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Solomon CG, Seely EW. Preeclampsia-searching for the cause. *N Engl J Med* 2004; 350: 641- 2. Epub 2004 Feb 05.
2. Stepan H, Faber R, Froster UG, Heinritz W, Wallaschofski H, Dechend R, Walther T, Huppertz B. Pre-eclampsia as a 'three stage problem'a workshop report. *Placenta* 2004; 25: 585- 7.
3. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Pathol* 1970; 101:Pvi.
4. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177- 91.
5. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049- 59.
6. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1416- 23.
7. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003; 162: 637- 43.
8. Huppertz B, Kingdom JC. Apoptosis in the trophoblast--role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 353- 62.
9. Brosens IA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 573- 93.
10. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003; 162: 115- 25.
11. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1- 7.
12. De Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 678- 85.
13. Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 695- 705.
14. Khong TY, Liddell HS, Robertson WB. Defective haemochorial placentation as a cause of miscarriage: a preliminary study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 649- 55.
15. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 585- 91.
16. Arias F, Victoria A, Cho K, Kraus F. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 265- 71.
17. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, Thaler HT, Romero R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1137- 42.
18. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, Rotmensch S, Romero R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1063- 9.
19. Brosens IA. The utero-placental vessels at term: the distribution and extent of physiological changes. *Trophoblast Res* 1988; 3: 61- 7.
20. Starzyk KA, Salafia CM, Pezzullo JC, Lage JM, Parkash V, Vercruyse L, Hanssens M, Pijnenborg R. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Hum Pathol* 1997; 28: 353- 8.
21. McCowan LM, Ritchie K, Mo LY, Bascom PA, Sherret H. Uterine artery flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 499- 504.
22. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, Koenigsberg M. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 806- 13.
23. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 78- 88.

24. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 403- 10.
25. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990; 335: 1548- 51.
26. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 871- 9.
27. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 989- 94.
28. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78- 83.
29. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 18- 22.
30. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 378- 86.
31. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V, Biolcati M, Bonazzi B, Gabrielli S, Pilu GL, Rizzo G, et al. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 343- 8.
32. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182- 8.
33. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Hum Dev* 1997; 48: 177- 85.
34. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422- 9.
35. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 339- 45.
36. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559- 64.
37. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 477- 84.
38. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441- 9.
39. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Doppler ultrasonography in early pregnancy does not predict adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 180- 5.
40. van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 328- 33.
41. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 674- 81.
42. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583- 6.
43. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 490- 4.
44. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, D'Alton M E. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1208- 12.
45. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernandez V, Munoz H, Soto-Chacon E. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1486- 91.
46. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod* 2004; 19: 206- 9.
47. Hollis B, Prefumo F, Bhide A, Rao S, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol 2003; 22: 373- 6.
48. Yu CK, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 233- 9.
 49. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145- 54.
 50. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006; 354: 1796- 806.
 51. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *Bjog* 2002; 109: 161- 7.
 52. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359- 72.
 53. Sibai B, Gordon T, Thom E. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 642- 8.
 54. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175.
 55. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540- 3.
 56. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, Lang RM. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997; 95: 2407- 15.
 57. Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn WK, Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999; 99: 511- 7.
 58. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1627- 33.
 59. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1449- 53.
 60. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1382- 92.
 61. Kametas NA, McAuliffe F, Cook B, Nicolaides KH, Chambers J. Maternal left ventricular transverse and long-axis systolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 467- 74.
 62. Kametas NA, McAuliffe F, Hancock J, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 460- 6.
 63. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 574- 81.
 64. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, Larciprete G, Altomare F, Di Piero G, Casalino B, Galante A, Arduini D. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 469- 75.
 65. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Altomare F, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function precedes the clinical manifestation of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 23- 9.
 66. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Borzi M, Arduini D, Galante A, Romanini C. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 487- 97.
 67. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Larciprete G, Romanini ME, Arduini D, Galante A, Romanini C. Maternal diastolic function in asymptomatic pregnant women with bilateral notching of the uterine artery waveform at 24 weeks' gestation: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 450- 5.
 68. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21: 487- 92.
 69. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71: 7- 11.
 70. Lee LC, Sheu BC, Shau WY, Liu DM, Lai TJ, Lee YH, Huang SC. Mid-trimester beta-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2000; 20: 738- 43.
 71. Merviel P, Muller F, Guibourdenche J, Berkane N, Gaudet R, Breart G, Uzan S. Correlations between serum assays of human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) and pre-eclampsia or intrauterine growth restriction (IUGR) among nulliparas younger than 38 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 59- 67.
 72. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *Bjog* 2003; 110: 46- 52.
 73. Ay E, Kavak ZN, Elter K, Gokaslan H, Pekin T. Screening

- for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 283- 8.
74. Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen* 2001; 8: 65- 8.
 75. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, Mantingh A. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998; 18: 147- 52.
 76. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *Bjog* 2000; 107: 1265- 70.
 77. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1762- 7.
 78. Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, Hwa KY, Cheong ML, She BQ. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia. *Prenat Diagn* 2002; 22: 747- 51.
 79. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 778- 82.
 80. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 438- 42.
 81. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23: 990- 6.
 82. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, Hankins G, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Vidaver J, D'Alton M E. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1446- 51.
 83. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, Johnson A, Mahoney M, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Wapner R. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1452- 8.
 84. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature* 2002; 417: 916.
 85. Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 505- 8.
 86. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, Dobbie R. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *Jama* 2004; 292: 2249- 54.
 87. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR, 3rd, Conover CA. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3149- 53.
 88. Guibourdenche J, Frendo JL, Pidoux G, Bertin G, Luton D, Muller F, Porquet D, Evain-Brion D. Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during human villous trophoblast differentiation in vitro. *Placenta* 2003; 24: 532- 9.
 89. Grudzinskas JG, Obiekwe BC, Perry LA, Houghton DJ, Sinosich MJ, Bolton AE, Chard T. The relation of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the umbilical circulation of the human fetus to oestriol production by the placenta. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1985; 11: 425- 8.
 90. Iles RK, Wathen NC, Sharma KB, Campbell J, Grudzinskas JG, Chard T. Pregnancy-associated plasma protein A levels in maternal serum, extraembryonic coelomic and amniotic fluids in the first trimester. *Placenta* 1994; 15: 693- 9.
 91. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM, Oxvig C, van Deursen J. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004; 131: 1187- 94.
 92. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, De Biasio P. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2007.
 93. Poston L, Rajmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome - a review. *Placenta* 2004; 25: S72- 8.
 94. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, Fisher SJ. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004; 114: 744- 54.

95. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001; 159: 1031- 43.
96. Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 65- 73.
97. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 222- 35.
98. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res* 2002; 90: 1274- 81.
99. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311- 5.
100. Anwaruddin S, Januzzi JL, Jr., Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 140- 5.
101. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1985; 236: 397- 400.
102. Gidenne S, Ceppa F, Fontan E, Perrier F, Burnat P. Analytical performance of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test on the Cobas MIRA Plus analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 455 -61.
103. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006; 92: 113- 4.
104. Prefumo F, Gaze DC, Papageorghiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod* 2007; 22: 2029- 32.