

Preklampsinin Erken Tanınmasında ve Takibinde Yardımcı Laboratuvar Yöntemler

Candan CENGİZ, Yalçın KİMYA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Gebeliğin en sık medikal komplikasyonu olan, preklampsinin erken tanınması; risk altında oları popülasyonda klinik belirtiler ortaya çıkmadan hastalığın saptanması ve alınabilecek önlemler yönünden önem taşır.

Hastalığın önlenmesi amacıyla 1950 lerden bu yana yatak istirahati ve yüksek proteinli diyet önerilmektedir. 1970'lerin sonunda bu önlemlerin preklampsi gelişimini engellemediği ve oluşabilecek hastalığın ciddiyetini etkilemediği ortaya çıkmıştır. Son yıllarda etiopatogeneizde tromboxane ve prostasiklin'in öneminin anlaşılması ile uygulamaya başlanılan düşük doz aspirin tedavisinin faydalı etkisi olduğu öne sürülmektedir ⁽¹⁾. Hastalığın erken tanınması ve takibinde yararlı, halen kullanılan laboratuvar yöntemleri başlıca şunlardır:

ÜRİK ASİT

Maternal serum ürik asit konsantrasyonunun preklampsi olgularında yükseldiği ayrıca erken tanı değeri olduğu uzun zamandan beri öne sürülmektedir. Preeklampside serum ürik asit konsantrasyonu normale oranla yaklaşık % 150-200 artış gösterir. Artış oranı hastalığın ciddiyeti ve fetal gidiş ile orantılıdır. Serum ürik asit'in diurnal varyasyonundan dolayı normalde % 30'luk bir yükselme görülebilir.

Günümüzde ürik asit değerlerinin hastalığın klinik olarak ortaya çıkışından önce yükseldiği öne sürülse de tartışmalıdır ve ürik asit prediktif amaçla kullanılmamalıdır ⁽²⁾.

MATERNAL SERUM ALFA-FETOPROTEİN (MSAFP)

MSAFP düzeylerinin preklampsi de erken tanı değeri olduğu konusunda çelişkili görüşler vardır. Walters ve ark'ın 3500 gebeyi kapsayan çalışmalarında,

MSAFP düzeyi 3 MOM (multiples of the median) üzerinde olan 89 gebenin % 15 inde preklampsi geliştiği öne sürülmektedir ⁽³⁾.

Diğer bir çalışmada ise MSAFP düzeyinin 2 MOM veya üzerinde olmasının riski % 25 artırdığı öne sürülmektedir ⁽²⁾.

Günümüzde halen MSAFP düzeylerinin prediktif amaçla kullanımı konusunda yeterli kanıt yoktur.

MATERNAL SERUM HCG

Açıklanamayan ikinci trimestir Beta HCG düzeyi artışlarının, anlamlı düzeyde hipertansiyon gelişme riski ile birlikte olduğu öne sürülmektedir ⁽⁴⁾. Ancak bu konudaki bilgiler henüz yetersizdir.

FİBRONEKTİNLER

Fibronektinler, esas olarak karaciğer ve endotel olmak üzere, organizmanın birçok yerinde üretilen glokoproteinlerdir. Plazma içine fibronektin salınımı vasküler harabiyetin bir göstergesi olabileceğinden dolayı, preklampside erken tanı amacıyla kullanımı düşünülmüştür. Normal gebelikte plazma fibronektin düzeyi 3. trimestirde % 20 artar ve erken postpartum döneme kadar bu düzeyini korur ⁽²⁾.

Birçok çalışmada fibronektin düzeyinin preklampside yaklaşık 2.5 kat arttığı bulunmuştur. Hipertansiyon ortaya çıkışından önce 400 mg/ml lik değer kriter olarak alındığında, bu değer ve üzerindeki olguların yaklaşık % 94 ünde preklampsi gelişeceği öne sürülmektedir. Bu yükselme, olguların 3/4 ünde hipertansiyonun ortaya çıkışından bir ay önce olmaktadır ^(5,6).

ENDOTELİN

Endotelin kardiovasküler fizyolojide etkili bir mediatördür. 21 aminoasitten oluşan bir peptittir ve güçlü bir vazokonstrüktördür. Normal gebelikte düzeyi azalan endotelin'in, endotel tarafından yapıldığı ve lokal etki ile altındaki düz adaleyi kontrakte ettiği öne sürülmektedir. Ağır preeklampside düzeyi belirgin ölçüde artmıştır. Ancak erken patogeneze sorumluluğu olup olmadığı ve erken tanı değeri halen açıktır (2,7,8).

İDRARDA ALBUMİN VE KALSİYUM ATILIMI

Preeklampitik gebelerin idrar kalsiyum atımlarının normalden düşük olduğu ve bunun erken tanı değeri olduğu öne sürülmektedir (9).

Ayrıca 24 saatlik idrarda kalsiyum-kreatinin oranını 0.04 veya daha az olduğu olgularda preeklampsi gelişme riskinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde arttığı bildirilmektedir (10).

TROMBOSİT KALSİYUM METABOLİZMASI

Bazı çalışmalarda preeklampitik gebelerde intrasellüler trombosit kalsiyum konsantrasyonunun arttığı ve bunun erken tanı değeri olabileceği öne sürülmektedir (2).

DOPPLER VELOSİMETRİ

Son zamanlara kadar uteroplasental sirkülasyon ancak invaziv metodlarla araştırılabiliyordu. Noninvaziv bir metod olan doppler velosimetri ile uterin ve umbilikal sirkülasyon hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Bu bilgiler preeklampsinin fizyopatolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunduğu gibi, hastalığın erken tanınmasına da yardımcı olmuştur.

Uterin arterlerdeki kan akımı uteroplasental sirkülasyondaki resistansı yansıtır ve inceleme subplasental, arkuat arterler ve direkt uterin arterlerin incelenmesi şeklinde yapılabilmektedir. Umbilikal arterlerin şekli ve özelliği nedeniyle lokalize edilebilmeleri kolaydır ve fetusun abdomenini takip edilerek kolayca bulunabilirler (11).

Umbilikal ve uterin arterin resistansı birçok gösterge ile ölçülebilir. Bunlar başlıca sistol/diastol (S/D) oranı, pulsatilite indeksi ve resistans index olarak sıralanabilir. S/D oranı basit bir orandır ve bu sirkülasyondaki impedansı indirek olarak ölçülebilir (12).

2. trimesterde uterin sirkülasyondaki resistans dramatik olarak azalır ve 26. gebelik haftasında S/D oranı 2.6 dan küçüktür ve dalga form'unda diastolik çentik yoktur. Diastolik çentik damar elastisitesini gösterir ve 2. trimesterde normalde kaybolur. 26. gebelik haftasından sonra S/D > 2.6 ve diastolik çentik görünümü varsa bu uterin arterlerdeki normal morfolojik değişikliklerin olmadığını ve resistansın arttığını gösterir (11).

Bu anormal doppler bulgularının hastalığın klinik olarak ortaya çıkışından önce oluşabileceği bildirilmektedir (13).

Yine resistans index kullanılarak yapılan bir çalışmada; 1014 nullipar kadında 16-22 gebelik haftalarında resistans index 0.58 den yüksek ise 24. gebelik haftasında tekrar doppler velosimetri çalışılmış, 118 olguda bu anormal kabul edilen bulgu persiste etmiş ve bu çalışmada preeklampsi erken tanısı için sensitivite % 63, spesifite % 90 olarak bulunmuştur (14).

PREEKLAMPSİ TANI VE İZLENMESİNDE KULLANILAN DİĞER LABORATUAR YÖNTEMLER

MATERNAL HEMODİNAMİK ÖLÇÜMLER

Preeklampside hemodinamik değişiklikler klasik olarak artan vasküler resistans, azalan perfüzyon ve plazma volümünde azalma olarak ifade edilir (15).

Ancak bu konuda çelişkili veriler vardır. Örneğin plasental perfüzyonun bir göstergesi olan dehidroisoepiandrosteron sülfat klirensinin angiotensin II sensitif olgularda arttığını bildiren çalışmalar vardır (12).

Yine son yapılan çalışmalarda preeklampitik olgularda atriyel natüretik faktör (ANF) ün arttığı bildirilmektedir. Plazma volümünün azaldığı öne sürülen preeklampitik olgularda ANF'nin tersine azalmasının

gerektiği düşünüldüğünde, bu konuda halen karmaşık verilerin olduğu görülmektedir⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Pulmoner arter kateteri yerleştirilen preeklampitik olgularda toplanan verilerin heterojen olduğu görülmüştür^(18,19). Ancak bu olguların çoğunun ağır ve oligüri, pulmoner ödem, renal bozuklukla komplike olduğu ve antihipertansif tedavi aldıkları belirtilmiştir.

Herhangi bir tedavi uygulanmamış hastalarda pulmoner arter kateteri yerleştirilerek yapılan bir çalışmada, olgularda vazokonstriksiyon olduğu saptanmış, elektroliti sıvı ile hidrasyonu takiben, vasküler resistansın düştüğü ve kardiyak verimin arttığı bulunmuştur⁽²⁰⁾.

İnvaziv metodlar yanında doppler incelemeleri preeklampsili olgularda hemodinamik değişiklikler konusunda yeterli bilgiler vermiştir. Bu verilere göre gebeliğin erken devrelerinde, preeklampsi aday olgularda kardiyak verimin arttığı ve buna bağlı vazodilatasyon olduğu, bunlarla uyumlu olarak dehidroizoeplandosteron klirensinin ve ANF düzeyinin arttığı, ancak ağır olgularda kardiyak verimin azalıp periferik resistansın anabildiği bildirilmektedir. Sonuç olarak preeklampside hemodinamik değişikliklerle ilgili bilgiler henüz kesinlik kazanmamıştır ve daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır⁽¹²⁾.

BÖBREK FONKSİYONLARI İLE İLGİLİ LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Preeklampsi olgularında renal kan akımı ve glomerular filtrasyon oranı azalır. Renin angiotensin sistemi normal gebelikten farklıdır. Sodyum atılımı azalmıştır. Ürik asit klirens azalma ve serum ürik asit seviyesinde artma meydana gelir.

Kreatinin klirens ağır preeklampsili olguların çoğunda azalmıştır ancak orta ve hafif olgularda değişmemiştir. Serum kreatinin düzeyi belirgin yükselmedikçe yardımcı değildir. Çünkü normal değer sınırları geniştir. Değerdeki küçük oynamalar, fonksiyonel değişikliklere veya laboratuara ait teknik değişikliklere bağlı olabilir⁽²¹⁾.

Bu değerdeki değişiklikler kreatinin değişikliklerine benzer BUN, aynı zamanda diyetdeki protein alınan-

dan da etkilenir⁽²¹⁾. İdrar sedimentinde preeklampsiye özgü spesifik değişiklikler yoktur⁽²¹⁾.

Proteinüri, preeklampsinin diagnostik bulgularındandır. Proteinürinin artması maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin artışı ile paralellik gösterir. 300 mg/gün üzeri proteinüri patolojik kabul edilir. Proteinürinin 5 g/gün dan fazla olması ağır preeklampsi kriteridir⁽²²⁾.

Chesley preeklampsidedeki proteinürinin saatten saate değişiklik gösterdiğini, bu özelliğin diğer proteinüri renale hastalıklarda olmadığını bildirmiştir⁽²³⁾.

Normal gebelikte plazma renin aktivitesi, renin konsantrasyonu, angiotensin II ve aldosteron artar. Preeklampside bu değerler konusunda karmaşık veriler vardır. Yükseldiği, değişmediği veya azaldığını söyleyen çalışmalar vardır. Bu konu halen açıklığa kavuşmamıştır⁽²¹⁾.

RENAL BİYOPSİ

Elektron mikroskopik incelemede renal değişiklikler spesifiktir. Esas değişiklik endotel hücrelerini kapsar. Bu hücrelerinin boyutları artmıştır, kapiller lümeni yer yer tıkanmıştır, sitoplazmalarında elektron-dens materyaller ihtiva ederler. Bazal membran, epitel sınırı kalınlaşmıştır. Bu bulgular, glomerular kapiller endoteliosis olarak adlandırılır⁽²¹⁾.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Bilirubin, alkalen fosfataz, SGOT ve SGPT değerlerinde yükselme görülebilir. Ancak bu değerlerin prognoz ve hastalığın ciddiyetinin göstergesi olmaya yönünden fazla faydalı olmadıkları bildirilmiştir^(23,24).

Ancak SGOT, SGPT yükselmesi ile subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptürü arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hemoliz, SGOT, SGPT düzeylerinde artma ve trombositopeni ile saptanan HELLP sendromu, oldukça kötü perinatal prognozunu göstergesidir.

NÖROLOJİK LABORATUAR YÖNTEMLER

EEG, tomografi (CT) ve manyetik rezonans (MR)

incelemeleri nonspesifik sonuçlar verir. Margaret ve ark. tarafından yapılan çalışmada eklampitik olguların % 46 sında MR, % 33 ünde CT anormal bulgular gösteriyordu. Anormal bulgular çoğunlukla kortikal, subkortikal ve beyaz matrix'te ödem olmak üzere nonspesifikdir. Bu otörler komplike olmayan olgularda bu incelemelerin gerekmediğini öne sürmektedirler.

KOAGÜLOPATİ İLE İLGİLİ LABORATUAR BULGULARI

Koagülasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren klasik laboratuar incelemeler preeklampitik ve eklampitik hastalarda sınırlı kullanıma sahiptir. Trombosit sayısı anlamlı seviyelere düştüğünde bile protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kanama zamanı gibi incelemeler ancak % 20 den daha az olguda anormallik gösterir. Bu laboratuar değişiklikler sıklıkla gelişen dissemine intravasküler koagülasyona sekonder oluşur. Örneğin PT ve PTT, ancak koagülasyon faktörlerinin aktivitelelerinde yeterli azalma olduğunda uzar ve azalan trombosit sayısından etkilenmez. Kanama zamanı ise trombosit sayısı ve fonksiyonu aşırı bozulduğu zamanı zar. Koagülasyon faktörleri, fibrinolitik sistem aktivasyonu ve trombosit aktivasyonunu yansıtan daha sensitif ve gelişmiş laboratuar yöntemler kullanılmaktadır⁽²⁶⁾.

FİBRİNOJEN, FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ

Koagülasyon olayının en son ürünü fibrindir. Plazmin, fibrinojenin D ve E fragmanları denen iki parçaya bölünmesini kolaylaştırır. Trombin'in etkisi ile fibrinopeptid A ve B salınır ve fibrin D-dimer haline yıkılır. Proteaz plazmin, fibrin'in fibrin yıkım ürünü X,Y,D ve E olarak parçalar. Dolayısıyla yukarıda sıralanan bu maddelerdeki artış trombin üretimindeki ve fibrinojenin fibrin haline dönüşümündeki artışı yansıtır.

Normal gebelikte serum fibrin yıkım ürünleri (FDP) artmıştır ancak preeklampsi ve eklampside bu daha belirgindir. Fibrinojen, ağır preeklampitik olgularda azalmıştır⁽²⁶⁾.

Preeklampside monoklonal antikor yöntemi ile D-dimer saptanması, FDP ve platelet miktarı ile kore-

lasyon gösterir. D-dimer negatif olguların üçte ikisinde FDP <10 mg/dl ve platelet sayısı > 100.000/l'dir.

Fibrinopeptid A seviyesi artan tromboz ve koagülopatinin iyi bir belirleyicisidir. Fibrinopeptid A ve B hafif preeklampside minimal artış gösterirken, ciddi olgularda belirgin olarak artmışlardır⁽²⁶⁾.

Faktör VII antijen endotel harabiyetine sekonder olarak artar, dolayısı ile faktör VIII antijen/faktör VIII aktivite oranındaki artış preeklampside gebelerde gözlenmektedir ve hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır⁽²⁷⁾.

ANTİTROMBİNLER

Antitrombin III, koagülasyon faktörleri ile irreversibl kompleksler yaparak, pıhtılaşmayı yavaşlatan majör inhibitördür. Antitrombin III-aktivitesi düzeyi preeklampatiklerde azalır. Bu azalma trombin üretim artışına sekonderdir. Antitrombin III ün kronik tüketiminde artış söz konusudur. Düşük antitrombin III-aktivitesi seviyeleri maternal morbiditenin ciddiyeti ile orantılıdır⁽²⁸⁾.

Trombin-antitrombin III kompleksi düzeyi de preeklampsi ve eklampside, normal gebeliğe oranla anlamlı ölçüde artmıştır⁽²⁹⁾.

TROMBOSİTOPENİ

Preeklampside gebelerin yaklaşık % 15 inde trombositopeni vardır. Bu olguların çoğunda koagülopati bulguları mevcut değildir. Trombositopeninin muhtemel nedenleri: trombin üretimindeki artışı, trombosit agregasyonunda artış, immün mekanizmalar nedeniyle trombosit aglütinasyonunda artış olarak sıralanabilir⁽³⁰⁾. Aynı zamanda preeklampitik olgularda kalitatif trombosit disfonksiyonu ile ilişkili kanıtlarda bulunmaktadır⁽³¹⁾.

Trombosit aktivasyonu, preeklampside artmıştır. Bunun kanıtları, trombosit miktarında azalma, trombosit agregasyonunda artış, betatromboglobulin salınımında artma olarak sıralanabilir. Aynı zamanda genç trombosit miktarında artma ve megatrombositlerin mevcudiyeti de bunu desteklemektedir⁽³²⁾. Preeklampitik hastaların serumlarında trombosit ak-

tive eden faktör'ün (PAF) ün inhibisyonunda belirgin azalma bulunmuştur. Bu defektin trombosit aktivite artışını izah edebileceği öne sürülmüştür⁽³³⁾. Prostatiklin ile trombositlerin agregasyonunun inhibisyonu normal gebelerde, gebe olmayan duruma kıyasla, azalmıştır. Bu azalmanın preeklampsili olgularda daha belirgin olduğu bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Preeklampside fibrin birikiminin artması doğal olarak fibrinolitik sistemin aktivasyonunda artmaya yol açacaktır. Fibrinolitik aktivite konusunda çelişkili raporlar olmasına rağmen birçok çalışmada plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör'leri arasındaki dengenin preeklampside değiştiği ve plazminojen seviyesinin buna bağlı olarak arttığı bildirilmektedir.

Endotel tarafından oluşturulan, doku plazminojen aktivatör'ün (tPA), endotel harabiyetine sekonder arttığı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyesinin de arttığı, ancak plasental kaynaklı plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2) nin azaldığı bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Protein C, trombin üretimini inhibe etmekle görevlidir. Aktive edildiği zaman fibrinolizi sağlar ve aktive faktör V ve VIII i yıkar. Başlıca trombin tarafından aktive edilir. Preeklampitik olgularda protein C düzeyinin azaldığı bildirilmektedir⁽³⁴⁾. Ağır preeklampside kan volümünde azalmaya sekonder, hızlı bir hematokrit artışı vardır. Postpartum veya volüm replasmanı ile değerler normale döner. Hafif olgularda sıklıkla normal değerler saptanır⁽²¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC: Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1:840,1985.
2. O. Brien WF: The prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35:351,1992.
3. Walters BNJ, Lowe T, Smith V: Alpha-fetoprotein elevation in proteinuric preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 92:341, 1985.
4. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Mcrksamer R, Sharf M: The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complication. *Obstet Gynecol* 80:83, 1992.
5. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D: The fubation of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166:526, 1992.
6. Lazarchich J, Stubbs TM, Romcin L, Dorsten JPV, Loadhold CB: Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 154:1050,1986.
7. Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH: Plazma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Gynecol* 166:962,1992.
8. Schiff E, Baruch GB, Peleg E, Rosenthal T, Akalay M, De-

- vir M, Mashiach S: Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 166:624,1992.
9. Sanchez-Remos L, Jones DC, Cullen NT: Urinary calcium as a marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 77:685,1991.
10. Rodriguez MH, Maskaka DI, Mestman J, Kumar D, Rude R: Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159:1452,1988.
11. Trudinger B: Doppler ultrasound assesment of blood flow. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice*. WB Saunders Company, Philadelphia, p:254-267, 1989.
12. Trudinger BJ: Obstetric doppler applications. *The Priciples and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Appleton & Lange, California p:173-191, 1991.
13. Easterling TR: The maternal hemodynamics of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1:375,1992.
14. Steel SA, Pearce JM, McParkland P, Chamberlain GVP: Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 335:1548, 1990.
15. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF: Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetrics*. Appleton Century Crofts, Connecticut, p. 525, 1985.
16. Harai N, Yanaiharu T, Nakayama T, Ishibashik M, Yamaji T: Plasma levels of atrial natiuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 160:1112, 1989.
17. Bond AL, August P, Drusin M, Atlask SA, Sealey JE, Larragh JH: Atrial natiuretic factor in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:1112, 1989.
18. Henderson DW, Vilow GA, Milne KJ, Nichol PM: The role of Swan-Ganz catheterization in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 148:570,1984.
19. Benedetti TJ, Cotton DB, Read JC, Miller FC: Hemodynamic observations in severe preeclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol* 136:465, 1980.
20. Grocendijk R, Wallenburg HCS: Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 150:232, 1984.
21. Roberts JM: Pregnancy related hypertension. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice*. WB Saunders Company, Philadelphia, p.777-823,1989.
22. Tervila L, Goecke C, Timonen S: Estimation of gestosis of pregnancy (EPH gestosis). *Acta Obstet Scand* 52:235,1973.
23. Chesley LC: Hypertensive Disorders in Pregnancy. New York. Appleton-Century-Crofts, 1978.
24. Gordon SC, Schiff ER: Liver disease, Medical and surgical complications of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia p. 527.
25. Dahinus MA, Barton JR, Sibai BM: Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 167:935, 1992.
26. Perry KG, Martin JN: Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35:338, 1992.
27. Thorton CA, Bonnar J: Factor VITI related antigen and factor Vm coagulant activity in normal and preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 84:919, 1977.
28. Weiner CP, Brandt J: Plasma antitrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 142:275, 1982.
29. Rcinthaller A, Mursch-Eldmayr G, Tatra G: Trombin anti trombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and after delivery. *Br J Obstet Gynecol* 97:506, 1990.
30. Burrows RF, Hunter DJS, Andrew M, Kilton JG: A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 70:334,19X7.
31. Samuels P, Main EK, Tomaski A, Mvnnutti MT, Gabbe SG, Cines DB: Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 157:109, 1987.
32. Inglis TCM, Stuart J, George AJ, Davics AJ: Haemostatic and rheological changes in normal pregnancy and preeclampsia. *Br J Haematol* 50:461, 1982.
33. Benedetto C, Massobrio M, Bertini E, Abbondanza M, Enriciv N, Tetta C: Reduced serum inhibition of platelet activating factor activity in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 160:100, 1989.
34. Zccinan GG, Dekker GA: Pathogenesis of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35:317,1992.