

İkinci Trimester Yüksek Maternal Ürik Asit Değerlerinin Uterin Arterlerde Bilateral Erken Diyastolik Çentiklenme Mevcudiyeti ve Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi

Banu Dane¹, Zeynep Kayaoğlu¹, Cem Dane¹, Gonca Batmaz¹, Murat Kıray¹, Yasemin Döventaş²

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biokimya Laboratuvarı, İstanbul Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı ikinci trimester maternal ürik asit değeri ile anormal uterin arter dalga formunun kötü gebelik sonucu ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Doppler ultrasonografi ile 319 gebeyi 20-26. gebelik haftaları arasında değerlendirdik. Uterin arterlerde erken diyastolik çentiklenme mevcudiyeti ve maternal serum ürik asit değerleri belirlendi. Gebeliğe bağlı hipertansiyon, 20. gebelik haftasından sonra yeni ortaya çıkan, sistolik ≥ 140 mmHg ve diyastolik ≥ 90 mmHg kan basıncı olarak tanımlandı. Doğum kilosu $< 10.$ persentilde olanlar gebelik haftasına göre küçük kabul edildi. Doğumda $< 37.$ Gebelik haftasında olanlar preterm olarak tanımlandı.

Bulgular: Bilateral çentiklenme bulunan (n:145) grupta gebeliğe bağlı hipertansiyon, gebelik haftasına göre küçük ve erken doğum olgularının sayısı anlamlı olarak yüksekti. Bilateral çentiklenme bulunan olgularda ortalama ürik asit değeri anlamlı olarak yüksekti (3.08 ± 0.88 'e karşılık 2.58 ± 0.76 mg/dl). Ürik asit değerleri en yüksek olan dördte birlik grupta ($> 3.4-6.2$ mg/dl) PIH (P=0.016), SGA doğum kilosu (P=0.0013) ve fetal kayıp (P=0.02) gelişen olguların sayısı anlamlı olarak yüksekti. Maternal serum ürik asit değeri doğum kilosu ile anlamlı negatif korelasyon göstermekte idi (r:-0.24; %95 güven aralığı (-0.34-0.14), P<0.0001). Ürik asit değeri > 3.4 mg/dl sınır olarak alındığında gebeliğe bağlı hipertansiyon olguları %40.4 duyarlılık, %79.8 özgüllük ve SGA doğum kilosu %44.2 duyarlılık, %80.45 özgüllük ile tespit edilebildi.

Sonuç: Uterin arterde ikinci trimesterde bilateral çentiklenme mevcudiyeti gebeliğe bağlı hipertansiyon, gebelik haftasına göre küçük, preterm doğum ve yüksek ürik asit değerleri ile ilişkilidir. İkinci trimester maternal serum ürik asit değerleri gebeliğe bağlı hipertansiyon, gebelik haftasına göre küçük yenidoğanların öngörüsünde değerli olabilir.

Anahtar Sözcükler: Ürik asit, Doppler ultrasonografi, PIH, SGA, fetal kayıp.

The relationship between elevated maternal uric acid level, bilateral early diastolic notching at uterine arteries at second trimester and pregnancy complications

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between maternal uric acid level, abnormal uterine artery waveform at second trimester and adverse pregnancy outcome.

Methods: We evaluated 319 women with Doppler sonography at 20-26 weeks of gestation. The presence of early diastolic notching at uterine arteries and maternal serum uric acid levels were determined. Pregnancy induced hypertension was defined as new-onset elevated blood pressure ≥ 140 mmHg systolic or ≥ 90 mmHg diastolic after 20 weeks of gestation. Small for gestational age was defined as birth weight < 10 th centile. Delivery < 37 weeks was termed as preterm.

Results: The number of cases with PIH, SGA and preterm delivery were significantly higher in the group of bilateral notching (n: 145). In cases with bilateral notching mean uric acid level was significantly higher (3.08 ± 0.88 versus 2.58 ± 0.76 mg/dl). The number of the cases which developed PIH (P=0.016), small for gestational age- birth weight (P=0.0013) and fetal demise (P=0.02) were higher in the highest quartile of uric acid level ($> 3.4- 6.2$ mg/dl). Maternal serum level of uric acid showed significant negative correlation with birth weight (r:-0.24; 95% confidence interval for r: -0.34 to-0.14, P<0.0001). Using > 3.4 mg/dl as a cut off value for uric acid level

we could detect the cases with pregnancy induced hypertension with a sensitivity of 40.4%, specificity 79.8%, and small for gestational age birth weight with a sensitivity of 44.2%, specificity 80.45%.

Conclusion: The presence of bilateral notching at uterine arteries at second trimester is related with pregnancy induced hypertension, small for gestational age, preterm delivery and elevated maternal uric acid level. Maternal serum uric acid level at second trimester may be used in the prediction pregnancy induced hypertension and small for gestational age birth weight.

Keywords: Uric acid, Doppler ultrasonography, pregnancy induced hypertension, Small for gestational age, fetal demise.

Giriş

Preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı yetersiz plasentasyon sonucunda ortaya çıktığı düşünülen gebelik komplikasyonlarıdır. Fizyolojik damarsal değişikliklerdeki yetersizlik uterin arter kan akımına yüksek direnç olarak yansır. Uterin arter Doppler taraması komplikasyon gelişimi açısından yüksek risk taşıyan kadınları belirler.^[1] Biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçlerin kombinasyonu ise tekli belirteçlerin öngörü değerini artırabilir.^[2-4]

Ürik asit değerleri genellikle preeklampside hipertansiyon ve proteinüri gelişiminden önce artmıştır.^[5] Proteinürisi bulunmayan gebe bir kadında hiperürisemi fetal morbidite açısından hipertansiyon ve proteinüri kadar iyi öngörü sağlar.^[6] Preeklampitik olgularda kan basıncının normale dönüşünün doğrudan ürik asit değerleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[7] Ürik asidin preeklampsi patolojisinde plasenta ve maternal damarlar üzerine direkt etkili olduğu düşünülmektedir.^[8]

Çalışmamızın amacı ikinci trimester maternal ürik asit değerleri, anormal uterin arter dalga formu ve gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH), gebelik haftasına göre küçük (SGA) doğum ağırlığı, erken doğum ve fetal kayıp arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem

Ocak 2009 ve Şubat 2010 tarihleri arasında ikinci trimester anomali taraması amacıyla başvurmuş olan gebeler çalışmaya dahil edildi. Gebelerin temel demografik verileri ve anamnezleri kaydedildi. Diyabet, hipertansiyon, böbrek hastalığı veya major fetal anomalisi bulunmayan toplam 360 gebe transabdominal doppler ultrasonografi (Logic 400) ile değerlendirildi. Uterin

arterlerde erken diyastolik çentiklenme mevcudiyeti veya yokluğu her iki taraf için kaydedildi.

Bütün gebelerden muayene gününde ürik asit değerlerinin incelenmesi için kan vermeleri istendi. Ürik asit ürikaz bazlı kolorimetrik yöntem (Architect C16000) ile 1mg/dl alt yakalama sınırıyla belirlendi.

Gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH), 20. gebelik haftasından sonra yeni ortaya çıkan, sistolik ≥ 140 mmHg ve diyastolik ≥ 90 mmHg kan basıncı olarak tanımlandı. Gebelikte kan basıncı yükselmemiş olan olgular normotansif olarak kabul edildi. Doğum kilosu < 10 . persantil olan olgular gebelik haftasına göre küçük (SGA) olarak tanımlandı. Gebelik haftası obstetrik değerlendirme ile, mevcut ise erken ultrasonografi verileri ile belirlendi. Doğum haftası < 37 olanlar preterm, < 28 olanlar ileri preterm olarak tanımlandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Toplanan veriler MedCalc for Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Değerler ortalama \pm standart deviasyon veya olgu sayısı ve yüzde olarak sunuldu. Devamlı değişkenler için student t-testi, kategorik değişkenler için kare veya Fisher' s exact test, dört grubun verilerini karşılaştırmak için ANOVA testi kullanıldı. Maternal ürik asit değeri ile doğum kilosu arasındaki korelasyon pearson's korelasyon değeri ile belirlendi. Serum ürik asit değerlerinin PIH ve SGA öngörüsündeki etkinliği receiver operator characteristic (ROC) eğrisi ile araştırıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Değerlendirmeye uygun olan 319 olgunun örnekleme sırasında ortalama gebelik haftası 22.3 ± 1.3 ve ürik asit değeri 2.81 ± 0.85 mg/dl idi.

Olguların 145'inde bilateral erken diyastolik çentiklenme (BLN+) mevcuttu ve 174'ünde bilateral veya unilaterale (BLN- or ULN-) çentiklenmenin olmadığı tespit edildi. Ortalama anne yaşı ve 30 yaşından büyük olguların oranı BLN+ olan grupta anlamlı olarak yüksek iken, anlamlı olarak yüksek oranda olgu nullipar idi (Tablo 1).

Tüm çalışma grubundaki olguları ürik asit değerlerine göre dört gruba ayırarak değerlendirdik, en yüksek gruptaki (>75. persantil) olguları daha düşük gruplardakiler ile karşılaştırdık. En yüksek değerlere sahip olan grupta BLN+ olan olguların sayısı anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 3).

Tablo 1. Bilateral çentiklenmenin olduğu ve olmadığı gruplardaki demografik bulgular.

	BLN+ (n:145)	BLN- veya ULN- (n:174)	P değeri
Maternal yaş (yıl) (ort.±SD)	27.3±5.55	28.8±5.86	0.02
Yaş≥30	29.6%	45.9%	0.0042
Gestasyonel yaş (hafta) (ort.±SD)	22.3±1.39	22.3±1.29	1
Parite (ort.±SD)	0.74±0.9	1.15±1.16	0.0006
Nulliparite	46.8%	29.3%	0.0019

BLN: Bilateral çentiklenme, ULN: Ünilateral çentiklenme).

PIH, SGA ve preterm doğum gelişen olguların sayısı BLN+ olan grupta anlamlı olarak yüksekti. Ortalama doğum kilosu ve doğum sırasındaki gebelik haftası normal Doppler bulgusu olan grupta anlamlı olarak yüksekti. Ortalama ürik asit değeri BLN+ olan grupta anlamlı olarak yüksekti (Tablo 2).

Ürik asit değeri en yüksek çeyreklikte olan grupta PIH, SGA doğum kilosu ve fetal kayıp gelişen olguların sayısı anlamlı olarak yüksekti. Bu grupta ortalama doğum kilosu anlamlı olarak diğer gruplardan düşük idi. Erken doğum yapan olguların sayısı ise anlamlı fark göstermemekteydi (Tablo 4).

Tablo 2. Doppler bulgularına göre olguların prognoz, neonatal özellikleri ve ortalama ürik asit değerleri.

	BLN+ (n:145)	BLN- veya ULN- (n:174)	P değeri
PIH (n)	44	8	<0.0001
SGA (n)	35	17	0.0009
Preterm (<37h) (n)	33	14	0.0004
Ciddi preterm (<28h) (n)	5	1	0.09
Fetal kayıp (n)	7	1	0.025
Doğum kilosu (gram) (ort.±SD)	2888±786	3215±496	<0.0001
Doğumdaki gestasyonel yaş (hafta) (ort.±SD)	37.9±3.15	38.8±1.77	0.0015
Ürik asit (mg/dl) (ort.±SD)	3.08±0.88	2.58±0.76	<0.0001

PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon, BLN: Bilateral çentiklenme, SGA: Gebelik haftasına göre küçük olgular, ULN: Ünilateral çentiklenme

Tablo 3. Ürik asit değerlerine göre dört gruba ayrılan olguların çentiklenme değerlendirilmesi (ki-kare testi).

Grup	Ürik asit (mg/dl)	BLN+	BLN- veya ULN-	P değeri
1 (<25. persantil)	0.9-2.17	21	59	
2 (25-50. persantil)	>2.17-2.81	42	52	
3 (>50-75. persantil)	>2.81-3.4	33	36	
4 (>75. persantil)	>3.4-6.2	49	27	
Total		145	174	<0.0001

BLN: Bilateral çentiklenme, ULN: Ünilateral çentiklenme

Tablo 4. Ürik asit çeyreklik gruplarına göre Doppler bulguları ile maternal ve neonatal prognoz.

	Grup 1 (n:80)	Grup 2 (n:94)	Grup 3 (n:69)	Grup 4 (n:76)	P değeri
BLN+ (n)	21	42	33	49	<0.0001
PIH (n)	10	10	11	21	0.016
SGA (n)	7	11	11	23	0.0013
Preterm (<37h) (n)	10	14	10	13	0.88
Ciddi preterm (<28h) (n)	0	1	1	4	0.083
Fetal kayıp (n)	1	2	0	6	0.02
Doğum kilosu (gram) (ort.±SD)	3193	3135	3116	2803	0.001
Doğumdaki gestasyonel yaş (hafta) (ort.±SD)	38.65	38.68	38.62	37.72	0.051

PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon, BLN: Bilateral çentiklenme, SGA: Gebelik haftasına göre küçük olgular

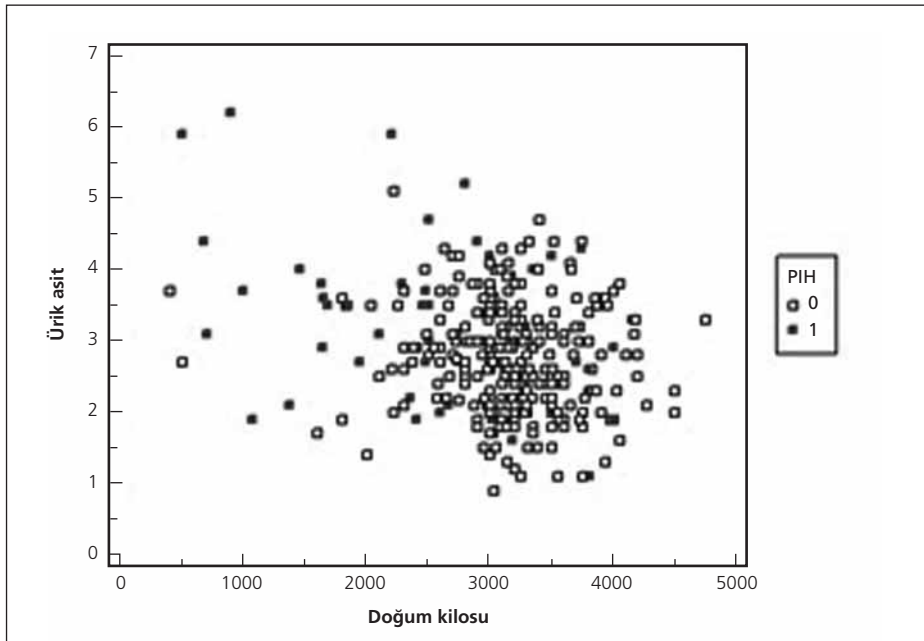
Maternal serum ürik asit değeri ile doğum kilosu arasında anlamlı derecede negatif korelasyon tespit edildi ($r:-0.24$; r değeri için %95 güven aralığı: $-0.34-0.14$, $P<0.0001$). Ürik asit değerleri ve doğum kilosu dağılım şeması, PIH olguları belirtilerek Şekil 1'de sunuldu.

İkinci trimester maternal serum ürik asit değerlerinin PIH (AUC:0.622, $P=0.006$) ve SGA (AUC: 0.65, $P=0.0003$) doğum kilosu açısından öngörü değerlerini ROC eğrisi oluşturularak inceledik. Sınır değer olarak $>3.4\text{mg/dl}$ kullanıldığında, PIH olgularının %40.4 duyarlılık, %79.8

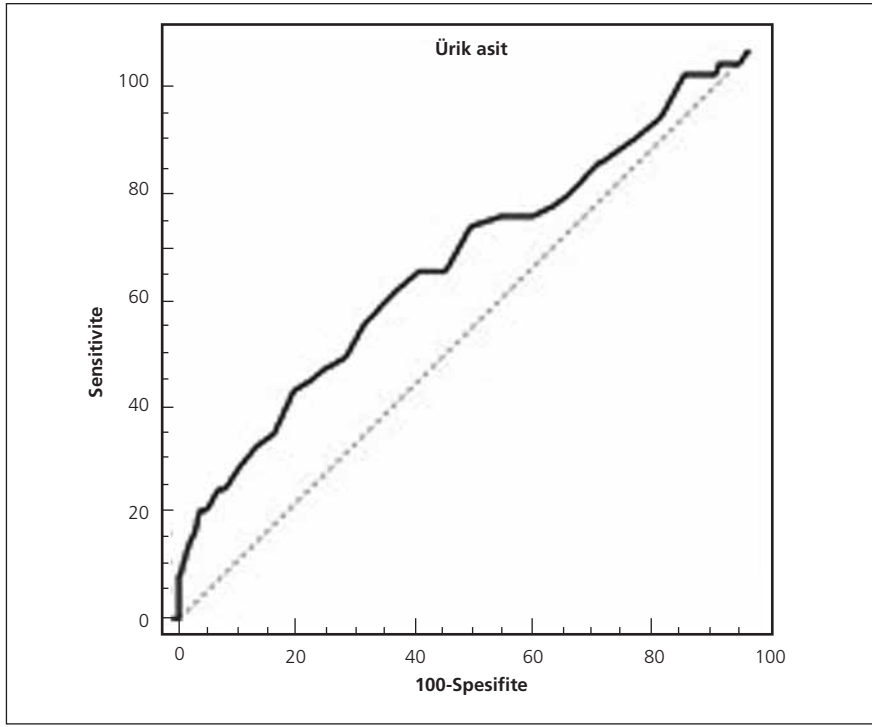
özgüllük ve SGA doğum kilosunun %44.2 duyarlılık ve %80.45 özgüllük ile tespit edilebildiğini belirledik (Şekil 2 ve 3).

Tartışma

Bu çalışmada ikinci trimester maternal ürik asit değerlerinin uterin arterde bilateral erken diastolik çentiklenme mevcudiyeti ile ilişkisini değerlendirdik. Çalıştığımız grupta ortalama ürik asit değeri ve çeşitli gebelik komplikasyonları gelişen olgu sayısının BLN+ olan grupta da-



Şekil 1. Ürik asit ve doğum kilosu arasındaki korelasyonu gösteren dağılım şeması (içi dolu kutucuklar PIH olgularını göstermektedir). PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon.



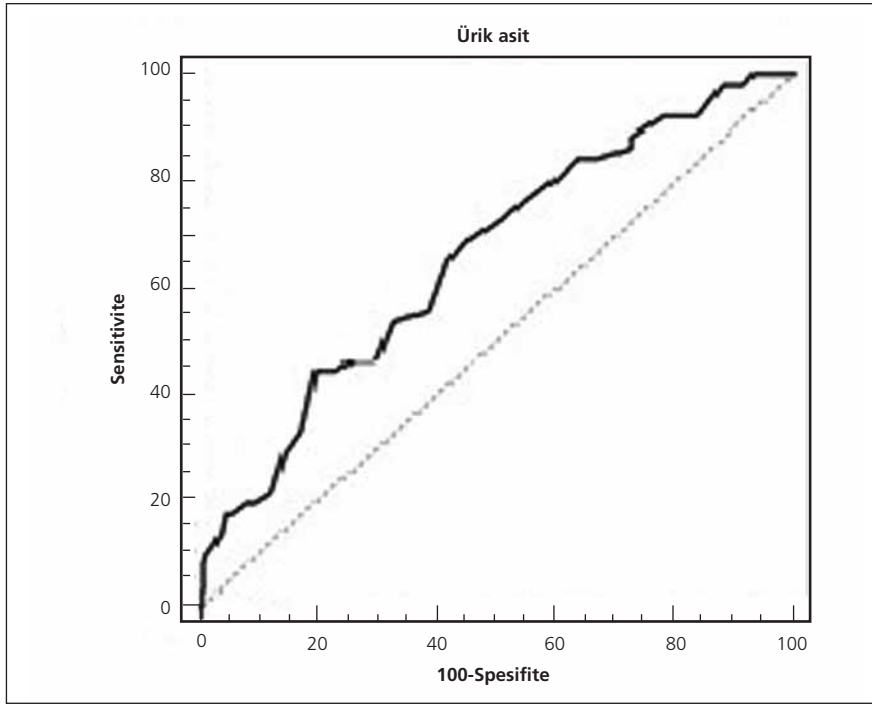
Şekil 2. Ürik asit değerinin PIH öngörüsü açısından etkinliğini gösteren ROC eğrisi (AUC:0.622, P=0.006).

ha yüksek bulundu. Ürik asit değerleri en yüksek dörtte birlik grupta olan olgularda PIH, SGA doğum kilosu ve fetal kayıp oranı anlamlı olarak yüksek idi.

Anormal uterin arter dalga formunun preeklampsi için intrauterine gelişme geriliğinden daha etkin bir öngörü sağlayabildiği bildirilmiştir. Pulsatilite indeksinin tek başına veya çentiklenme mevcudiyeti ile kombine edilerek klinikte kullanımı önerilmektedir.^[9] Uterin arterde bilateral çentiklenme mevcudiyeti 23-25. gebelik haftaları arasında erken preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiş ve bu gebelik komplikasyonlarının gelişimi açısından risk belirlenirken kullanılması önerilmiştir.^[10] Ayrıca preeklampsi, SGA, intrauterin ölüm ve erken doğum açısından risk taşıyan olgularda doppler dalga formunun değerlendirilmesi ile daha yüksek risk taşıyanların belirlenebileceği bildirilmiştir.^[11] Biz de bu çalışmada uterin arter dalga formunda bilateral çentiklenme mevcudiyetinin PIH, SGA, erken doğum ve fetal kayıp ile

ilişkili olduğunu tespit ettik. Bu nedenle tek başına patolojik doppler bulgusu olarak kabul edilebileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle biz de bilateral çentiklenme mevcudiyetinin risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Ürik asit değerinde yükselmenin PIH olgularında glomerüler filtrasyonda azalma ve hipovolemi gelişiminden önce var olduğu daha önce bildirilmiştir.^[12] Serum ürik asit değerinde yükselme hipertansiyon gelişimi açısından yüksek risk ile ilişkilidir. Hafif derecede hiperürisemi dahi renin-angiotensin sisteminin uyarılması ve nöronal NO sentezinin inhibisyonu ile böbrek hasarına yol açmaktadır.^[13] Preeklampsi gelişen kadınların metabolik sendromun bir bileşeni olan yüksek ürik asit düzeyleri ile gebeliğe başladığı veya erken gebelikte ürik asit üretiminin arttığı düşünülmektedir. Yüksek ürik asit düzeyleri preeklampitik kadınlarda hastalığın derecesini gösteren basit bir belirteç olmaktan ziyade hastalığın patogenezinde rol almaktadır.^[14] Ürik asitin plasental yatakta damarsal şekillenmeyi trofoblast invazyonunu etkileyerek



Şekil 3. Ürik asit değerlerinin SGA öngörüsü açısından etkinliğini gösteren ROC eğrisi (AUC:0.65, P=0.0003).

bozduğu, plasentada iskemi reperfüzyon hasarı mekanizmasını başlattığı düşünülmektedir.^[8] Bu çalışmada ikinci trimester ürik asit değerleri en yüksek çeyrekte bulunan grupta bilateral çentiklenme bulunan olguların sayısının anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuç gebelik komplikasyonlarının klinik bulgularının henüz ortaya çıkmadığı ikinci trimesterde yüksek maternal ürik asit değerleri ile yetersiz plasantasyon ilişkisi işaret etmektedir. Myers ve ark. 22-26. Gebelik haftaları arasında maternal ürik asit değerlerini değerlendirdi ve preeklampsi tanısından uzak olan bu zaman noktasında farkın anlamlı olmadığını bildirdiler.^[15] Bizim çalışmamızda is aynı zaman noktasında ürik asit değeri >3.4mg/dl sınır değer olarak alındığında PIH %40.4 duyarlılık ve %79.8 özgülük ile öngörülelebilmekteydi.

Preeklampsik kadınlarda ürik asit değerlerindeki artışa bağlı gebelik haftasına göre küçük bebek riskinde dikkat çekici artış daha önce bildirilmiştir.^[6,16] İki haftadan daha uzun süreli hiperürisemi (>58.3 mg/l) bulunan annelerin be-

beklerinin daha düşük doğum ağırlığında olması hiperüriseminin sonucu olarak bildirilmiştir.^[17] Bizim çalışma grubumuzda maternal ürik asit değerleri ile doğum kilosu arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon izlendi ve ürik asit değeri en yüksek dördte birde olan grupta SGA olgularının sayısı anlamlı olarak fazlaydı. Yüksek ürik asit düzeyleri yıllar önce dahi preeklampside fetal risk açısından kan basıncından daha iyi bir belirteç olarak kabul edilmiştir.^[18,19] Biz de çalışma grubumuzda ikinci trimesterde yüksek maternal ürik asit değeri bulunan grupta fetal kayıp oranının yüksek olduğunu tespit ettik.

Sonuç

İkinci trimesterde uterin arterlerde bilateral çentiklenme mevcudiyeti PIH, SGA, erken doğum ve yüksek maternal ürik asit değeri ile ilişkilidir. Maternal serum ürik asit değeri ikinci trimesterde PIH ve SGA doğum kilosu öngörüsünde kullanılabilir.

Kaynaklar

- Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:103-9.
- Groom KM, North RA, Stone PR, Chan EH, Taylor RS, Dekker GA, et al. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009;113:332-8.
- Palma Dias RS, Fonseca MM, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann CB, et al. Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:462-9.
- Giguere Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010; 56:361-75.
- Redman CWG, Williams GF, Jones DD, Wilkinson RH. Plasma urate and serum deoxycytidylate deaminase measurements for the early diagnosis of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:904-8.
- Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46:1263-9.
- Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:506-12.
- Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008;22:67-72.
- Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariate meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
- Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi CMAJ MT, Romero R, Lee W, et al. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010;29:1103-15.
- El-Hamedi A, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:137-45.
- Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194: 160.e1-160.e8.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
- Kang DH, Finch J, Nakagawa T, Karumanchi SA, Kanellis J, Granger J, et al. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertens* 2004;22:229-35.
- Myers JE, Jewsbury S, Sheikh N, Crocker I, Baker PN. Plasma uric acid levels do not correlate to plasma-evoked changes in endothelial function in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:118-27.
- Merviel P, Ba R, Beaufils M, Breart G, Salat-Baroux J, Uzan S. Lone hyperuricemia during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:145-50.
- Bainbridge SA, von Versen-Höyneck F, Roberts JM. Uric acid inhibits placental system amino acid uptake. *Placenta* 2009;30:195-200.
- Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976;1:1370-3.
- Varma TR. Serum uric acid levels as an index of fetal prognosis in pregnancies complicated by pre-existing hypertension and preeclampsia of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1982;20:401-8.