

بررسی میزان 8-iso-prostaglandin آزاد در زنان حامله مبتلا به

پره‌اکلامپسی و مقایسه آن با زنان حامله با فشار خون طبیعی

فریناز سیفی^۱، ابوالفضل مهدیزاده^۲، عیسی نورمحمدی^۳

^۱ رزیدنت گروه زنان و زایمان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران
^۲ استاد، گروه زنان و زایمان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران
^۳ دانشیار، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

سابقه و هدف: پره‌اکلامپسی یک علت عمده بیماری‌زایی و مرگ و میر مادران در سراسر جهان است. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی، ارتباط بین سطح سرمی ۸-ایزوپروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ آزاد ($8\text{-iso-PGF}_{2\alpha}$) به عنوان یک مارکر استرس اکسیداتیو با پره‌اکلامپسی و شدت آن بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی تحلیلی، دو گروه زنان حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی (۴۲ نفر) و زنان حامله سالم (۳۹ نفر) در دو بیمارستان دانشگاه علوم پزشکی ایران طی سال ۱۳۸۶ بررسی شدند. دو گروه از نظر سن، سن حاملگی و وضعیت اجتماعی-اقتصادی با هم همسان شده و همه آنها اولین حاملگی خود را تجربه می‌کردند. پس از اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران، در بین هفته‌های ۲۸ تا ۳۸ حاملگی نمونه خون جهت بررسی سطح سرمی $8\text{-iso-PGF}_{2\alpha}$ آزاد از بیماران گرفته شد.

یافته‌ها: بین بروز پره‌اکلامپسی و شدت آن با سطح سرمی $8\text{-iso-PGF}_{2\alpha}$ آزاد ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت (NS). وزن نوزادان مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی بطور معنی‌داری کمتر از مادران گروه شاهد بود ($2685/3 \pm 653/9$ در گروه پره‌اکلامپسی در مقابل $3139/1 \pm 244/7$ در گروه شاهد، $p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد، اگرچه $8\text{-iso-PGF}_{2\alpha}$ آزاد یک مارکر استرس اکسیداتیو در محیط تجربی است ولی اندازه‌گیری سطح سرمی آن در شرایط استرس اکسیداتیو نظیر پره‌اکلامپسی ممکن است شاخص نباشد و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: پره‌اکلامپسی، $8\text{-iso-Prostaglandin } F_{2\alpha}$ بارداری.

مقدمه

عارضه دار شدن ۷-۳ درصد حاملگی‌ها می‌شود و یک علت عمده بیماری‌زایی (morbidity) و مرگ و میر (mortality) مادران در سراسر جهان به شمار می‌رود (۱،۲). در پره‌اکلامپسی مقاومت عروق سیستمیک مادری و فعالیت پلاکت‌ها افزایش یافته و کاهش در جریان خون جفت به وجود می‌آید (۳). تاکنون علت دقیق این عارضه مشخص نشده است. با این حال، اختلال عملکرد سیستمیک سلول‌های اندوتلیال مادر نقش کلیدی در بروز پره‌اکلامپسی دارد (۴).

پره‌اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی بارداری است که با فشار خون بالا و پروتئینوری بعد از هفته بیستم حاملگی شناخته می‌شود. این بیماری با کاهش خون‌رسانی به اعضای بدن ثانویه به وازواسپاسم و فعال شدن آندوتلیوم مشخص و موجب

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دکتر فریناز سیفی

(email: f_seifi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۴/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۷/۲۰

دیاستولیک ≤ 90 میلی‌متر جیوه) به همراه پروتینوری بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت بود. انتخاب گروه زنان حامله با فشار خون طبیعی با توجه همسان‌سازی سن مادر، سن بارداری و وضعیت اجتماعی - اقتصادی زنان حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی از بین مراجعه‌کنندگان به درمانگاه‌های پری‌ناتال صورت گرفت. معیارهای خروج در هر دو گروه شامل سابقه فشار خون مزمن، بیماری‌های کلیوی، کبدی، آسم، دیابت، بیماری قلبی و عروقی و بیماری‌های خودایمنی بود.

تشخیص پره‌اکلامپسی خفیف با فشار خون سیستولیک بین ۱۴۰ تا ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولیک بین ۹۰ تا ۱۱۰ میلی‌متر جیوه و پروتینوری بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته و یا بیشتر از ۳۰ میلی‌گرم در دو نمونه تصادفی ادرار صورت می‌گرفت. در صورت فشار خون مساوی یا بیشتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و یا فشار خون دیاستولیک مساوی یا بیشتر از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه و وجود پروتینوری بیش از ۲+ در آزمایش ادرار، وجود علائم سردرد، درد اپی‌گاستر، تاری دید، ادم ریوی، تاخیر در رشد داخل رحمی (IUGR)، اولیگوری، تشنج و یا بالا رفتن آنزیم‌های کبدی و کراتینین سرم تشخیص پره‌اکلامپسی شدید برای مادر داده می‌شد.

قبل از نمونه‌گیری، اهداف طرح برای مادران توضیح و رضایت کتبی آنها برای گرفتن نمونه خون اخذ شد. از تمام مادران بین هفته ۲۸ تا ۳۸ حاملگی و در زمان بروز علائم پره‌اکلامپسی ۲ سی سی خون لخته تهیه و پس از سانتریفوژ و جدا کردن سرم آنها، نمونه‌ها در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. سپس توسط کیت Enzyme Immunoassay direct 8-iso-prostaglandine F2 α free از شرکت Assay Design کشور کانادا، سطح پلاسمایی 8-iso-PGF2 α اندازه‌گیری شد.

اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS تحلیل شد. داده‌های کمی بصورت میانگین و انحراف معیار و در صورت عدم تبعیت از توزیع نرمال بصورت میانگین (میان) نمایش داده شد. به منظور تعیین ارتباط آماری از آزمون‌های آماری کای دو، student t test، Mann Whitney U و Kurskal Walis استفاده شد. سطح معنی‌داری در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع، ۸۰ زن حامله با میانگین سن بارداری ۳۷/۴ \pm ۲/۱ هفته مورد بررسی قرار گرفتند. از این بین، ۴۲ نفر مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۳۸ نفر زن حامله با فشار خون طبیعی بودند. در جدول ۱ مشخصات دموگرافیک دو گروه نشان داده شده

مطالعات نشان داده است که در پره‌اکلامپسی، تولید و فعالیت رادیکال‌های آزاد اکسیژن افزایش یافته است که این پدیده را از طریق وجود واسطه‌ها و مارکرهای التهابی در گردش خون می‌توان نشان داد (۵). محور این آسیب‌اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد. رادیکال‌های اکسیژن و پراکسیدهای چربی ترکیبات بسیار فعالی هستند که قابلیت آسیب رساندن به سلول‌های اندوتلیال را دارند. مطالعات نشان داده‌اند که سطح پلاسمایی محصولات پراکسیداسیون لیپید و سطح آنتی‌بادی‌های LDL اکسید شده در زنان حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله با فشار خون طبیعی بالاتر است (۸-۶).

در سال‌های اخیر، یک گروه جدید از ترکیبات مشابه پروستاگلاندین‌ها با عنوان ایزوپروستان‌ها (isoprostanes) شناخته شده‌اند که از ایزومرهای پروستاگلاندین به شمار می‌روند و با واسطه پراکسیداسیون اسید آراشیدونیک به وجود می‌آیند (۹،۱۰). در میان ایزوپروستان‌ها، ۸-ایزوپروستاگلاندین F2 α آزاد (free 8-iso-PGF2 α) به شدت مورد توجه قرار گرفته است، چرا که این ترکیب، مارکر استرس اکسیداتیو در شرایط تجربی است (۱۰). از آنجایی که استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی نقش دارد، به نظر می‌رسد که می‌توان از 8-iso-PGF2 α free به عنوان مارکری در تشخیص و یا تعیین شدت پره‌اکلامپسی استفاده کرد. در این مطالعه سعی شد علاوه بر بررسی ارتباط بین سطح سرمی 8-iso-PGF2 α آزاد با پره‌اکلامپسی، ارتباط آن با شدت بیماری نیز ارزیابی شود.

مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی، دو گروه زنان حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی (n=۴۲) و زنان حامله با فشار خون طبیعی (n=۳۹) در اولین حاملگی در دو بیمارستان آموزشی حضرت رسول اکرم (ص) و شهید اکبرآبادی دانشگاه علوم پزشکی ایران طی سال ۱۳۸۶ بررسی شدند.

براساس خطای آلفا (α) برابر با ۰/۰۵ و توان مطالعه (1- β) برابر با ۰/۸ و میزان اختلاف مورد انتظار (d) ۱۵ واحد، تعداد حجم نمونه لازم برای هر گروه ۴۰ نفر محاسبه شد. نمونه‌گیری در این مطالعه بصورت غیرتصادفی ساده (Nonrandom sequential sampling) بود و بیمارانی که منطبق با معیارهای ورود و خروج بودند، در صورت تمایل وارد مطالعه شدند.

تشخیص پره‌اکلامپسی در زنان حامله بر اساس وجود هیپرتانسیون (سیستولیک ≤ 140 میلی‌متر جیوه و

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی 8-iso-PGF_{2α} آزاد به عنوان یکی از مارکرهاي استرس اکسیداتیو با بروز پره-اکلامپسی ارتباط معنی داری ندارد. علاوه بر این، ارتباط ارتباط معنی داری بین شدت پره-اکلامپسی و سطح سرمی 8-iso-PGF_{2α} آزاد مشاهده نشد.

انواع مختلفی از مارکرهاي بیولوژیک و بیوشیمیایی و بیوفیزیکی، در پاتوفیزیولوژی پره-اکلامپسی و به منظور پیش بینی وقوع پره-اکلامپسی مطرح شده اند. محققان سعی کرده اند که مارکرهاي زودرس اختلال در تشکیل جفت، کاهش پرفیوژن جفت، اختلال عملکرد و فعال سازی سلول اندوتلیال و فعال سازی انعقاد را شناسایی نمایند (۱۱). تقریباً تمام این تلاش ها منجر به راهبردهای آزمایشی کم حساسیت برای پیش بینی پره-اکلامپسی شده اند. در حال حاضر، آزمایش غربالگری قابل اعتماد، معتبر و اقتصادی برای تشخیص پره-اکلامپسی وجود ندارد.

مطالعات نشان داده است که در پره اکلامپسی، تولید و فعالیت رادیکال های آزاد اکسیژن افزایش می یابد که این پدیده را از طریق وجود واسطه ها و مارکرهاي التهابی در گردش خون می توان نشان داد (۵). علت اصلی، آسیب اکسیداتیو ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها می باشد. رادیکال های اکسیژن و پراکسیدهای چربی ترکیبات بسیار فعالی هستند که قابلیت آسیب رساندن به سلول های اندوتلیال را دارند (۱۲). افزایش سطوح پراکسیدهای لیپید و کاهش فعالیت آنتی اکسیدانها در حاملگی، احتمال مفید بودن مارکرهاي استرس اکسیداتیو در پیش بینی پره اکلامپسی را مطرح کرده است. تعداد زیادی از مطالعات انجام شده در این زمینه بر اساس اندازه گیری مالون دی آلدئید به عنوان مارکر پراکسیداسیون چربی بوده است. سایر مارکرهاي استرس اکسیداتیو شامل انواعی از پرو-اکسیدان ها مانند آهن، ترانسفرین و فریتین، تری گلیسریدها، اسیدهای چرب آزاد و لیپوپروتئین ها و آنتی اکسیدان ها شامل اسید اسکوربیک و ویتامین E هستند.

مشخص شده که سطح پلاسمایی محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها در پره اکلامپسی در مقایسه با حاملگی های طبیعی بالاتر است (۸). اگرچه پراکسیداسیون لیپید در پره اکلامپسی به تایید رسیده است، ولی هنوز مشخص نیست که پراکسیداسیون لیپید یک عامل علیتی پره اکلامپسی است و یا تنها یکی از تظاهرات این بیماری است.

است. دو گروه از نظر سن و سن بارداری همسان شده بودند. همچنین میانگین وزن افراد به لحاظ آماری اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱). میانگین وزن نوزادان در زنان گروه پره اکلامپسی ۳۱۳۹/۱±۲۴۴/۷ گرم بود (p<۰.۰۰۱). بروز IUGR تنها در زنان مبتلا به پره اکلامپسی مشاهده شد که بطور معنی داری بیش از گروه زنان حامله با فشار خون طبیعی بود.

جدول ۱- مشخصات اولیه در دو گروه مادران مبتلا به پره اکلامپسی و مادران سالم

متغیرها	پره اکلامپسی (n=۴۲)	مادران سالم (n=۳۸)	p-value
سن (سال)*	۲۴/۴±۲/۶	۲۴/۳±۳/۸	NS [§]
سن حاملگی (هفته)*	۳۷±۲/۳	۳۷/۹±۱/۸	۰/۰۶
وزن مادر (کیلوگرم)*	۷۹/۴±۱۴/۲	۷۸/۸±۱۲/۹	NS
وزن نوزاد (گرم)*	۳۱۳۹/۱±۲۴۴/۷	۳۱۳۹/۱±۲۴۴/۷	<۰/۰۰۰۱
تاخیر رشد داخل رحمی [†]	۱۹ (۴۵/۲)	۰	<۰/۰۰۰۱
روش زایمان سزارین [‡]	۲۹ (۶۹)	۱۶ (۴۲/۱)	۰/۰۱۵
8-iso-PGF _{2α} * [‡]			NS
سطح سرمی	۱۷۸۰۸	۲۴۲۸۸/۲	
میانگین	۱۷۸۰۸	۲۴۲۸۸/۲	
میان	۱۷۰۰۰	۱۶۷۵۰	
حدود	۱۰۰۰-۳۸۰۰۰	۱۰۴-۱۰۰۰۰۰	

* میانگین ± انحراف معیار؛ [†] تعداد (درصد)؛ [‡] پیکوگرم در دسی لیتر؛ [§] Not Significant

همانگونه که در جدول ۱ مشاهده می شود، سطح سرمی 8-iso-PGF_{2α} free در دو گروه مبتلایان پره اکلامپسی و زنان با فشار خون طبیعی به لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشت (NS). در جدول ۲ سطح سرمی 8-iso-PGF_{2α} free بر اساس شدت پره اکلامپسی و در مقایسه با گروه شاهد نشان داده شده است. مقایسه سه گروه پره اکلامپسی شدید و خفیف و بدون ابتلا به پره اکلامپسی اختلاف معنی داری را نشان نداد. همچنین رابطه بین سطح سرمی 8-iso-PGF_{2α} آزاد با سن بارداری، وزن نوزاد و بروز IUGR ارزیابی شد و به لحاظ آماری هیچ ارتباط معنی داری بدست نیامد.

جدول ۲- سطح سرمی 8-iso-PGF_{2α}* بر اساس شدت اکلامپسی[†]

مادران سالم (n=۳۸)	پره اکلامپسی خفیف (n=۱۸)	پره اکلامپسی شدید (n=۲۸)
۲۴۲۸۸(۱۶۷۵۰)	۱۳۶۱۸ (۲۷۰۰)	۲۰۹۵۱(۲۹۵۰۰)

^{*} پیکوگرم در دسی لیتر
[†] اختلاف معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد.

در سال‌های اخیر، یک گروه جدید از ترکیبات مشابه پروستاگلان‌دین‌ها با عنوان ایزوپروستاگلان‌دین‌ها شناسایی شده است که از ایزومرهای پروستاگلان‌دین به شمار می‌روند و بواسطه پراکسیداسیون اسید آراشیدونیک به وجود می‌آیند (۹،۱۰). علاوه بر آن، ایزوپروستاگلان‌دین‌ها به شکل‌های آزاد توسط فعالیت فسفولیپاز A2 نیز تولید می‌شوند (۱۳). در میان ایزوپروستاگلان‌دین‌ها، ۸ ایزو پروستاگلان‌دین $F_{2\alpha}$ آزاد (free 8-iso-PGF $_{2\alpha}$) به شدت مورد توجه قرار گرفته است، چرا که این ترکیب مارکر استرس اکسیداتیو در شرایط تجربی است و یک متابولیت پایدار از نظر شیمیایی است. بعلاوه در تمامی بافت‌ها و مایعات بیولوژیک بدن یافت می‌شود و با محتوای چربی رژیم غذایی تغییر نمی‌کند. هم‌چنین یک فعالیت بالقوه بیولوژیکی در محیط‌های آزمایشگاهی دارد و می‌توان از آن به عنوان بهترین مارکر جهت بررسی وضعیت اکسیداسیون استفاده کرد.

ترکیب 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ علاوه بر اینکه یک منقبض کننده عروقی بوده، در رشد سلول‌های عضلات صاف و فعال کردن پلاکت‌ها نیز نقش دارد و می‌تواند موجب اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال شود (۱۴،۱۵). افزایش تولید 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ با عوامل خطر قلبی عروقی نظیر هیپرکلسترولمی و دیابت ارتباط دارد (۱۴). از طرف دیگر، آسیب‌های اکسیداتیو نیز در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی نقش دارند. بنابراین به نظر می‌رسد که می‌توان از 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ آزاد به عنوان یک مارکر شدت پره‌اکلامپسی استفاده کرد.

در مطالعه‌ای که توسط Barden و همکارانش در سال ۱۹۹۶ انجام شد، سطح پلاسمایی 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ آزاد در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان سالم مقایسه گردید و تفاوتی در میزان

سطح سرمی 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ آزاد دو گروه مشاهده نشد (۱۶). در مطالعات قبلی نشان داده شده است که سطح پراکسیدهای لیپید و 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ آزاد در دس‌یدوا (اندومتريوم حاملگی) در هنگام زایمان در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه شاهد بیشتر است (۱۷،۱۸). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ میلادی، در افرادی که میزان دفع ادراری ایزو پروستاگلان‌دین‌ها در آنها بالا بود میزان بروز پره‌اکلامپسی ۵ برابر بیشتر بود و این تفاوت در میزان ایزوپروستاگلان‌دین‌ها قبل از تشخیص بالینی بیماری وجود داشت (۱۹).

مطالعه‌ای در ژاپن نشان داد که میزان 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ آزاد در زنان حامله به طور معنی‌داری از زنان غیرحامله بالاتر بود، ولی اختلاف آن در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی با افراد حامله بدون عارضه معنی‌دار نبود (۲۰).

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از خانم یگانه شعاعی و آقای محمدرضا رحیمی جهت انجام آزمایشات تشکر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

- Robillard P, Dekker G, Chauat G, Hulsey TC. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease-mutual exclusion or complementarity? *J Reproduct Immunol* 2007;76:1-7.
- Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-65.
- Lyall F, Greer IA. Preeclampsia: a multifaceted disorder of pregnancy. *J Hypertens* 1994;12:1339-45.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-1204.
- Morrow JD, Roberts LJ II. The isoprostanes: current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol* 1996;51:1-9.
- Wickens D, Wilkins MH, Lunec J, Ball G, Dormandy TL. Free radical oxidation (peroxidation) products in plasma in normal and abnormal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1981;18:158-62.
- Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1695-700.
- Branch DW, Mitchell MD, Miller E, Palinski W, Witztum JL. Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein. *Lancet* 1994;744:237-42.

9. Kayganich-Harrison KA, Rose DM, Murphy RC, Morrow JD, Roberts LJ II. Collision-induced dissociation of F2-isoprostane containing phospholipids. *J Lipid Res* 1993;34:1229-35.
10. Pratico D, Reilly M, Lawson JA, Fitzgerald GA. Novel indices of oxidant stress in cardiovascular disease: specific analysis of F2 isoprostanes. *Agents Actions Suppl* 1997;48:25-41.
11. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007;29:151-62.
12. McKinney ET, Shouri R, Hunt S, Ahokas RA, Sibai BM. Plasma, urinary, and salivary 8-epi-prostaglandin F2 α levels in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:874-77.
13. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, Blair IA, Roberts LJ. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10721-25.
14. Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2309-15.
15. Hart CM, Karman RJ, Blackburn TL, Gupta MP, Garcia JG, Mohler ER. Role of 8-epi PGF2 α , 8-isoprostane, in H2O2-induced derangements of pulmonary artery endothelial cell barrier function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;58:9-16.
16. Barden A, Beilin LJ, Ritchie J, Croft KD, Walters BN, Michael CA. Plasma and urinary 8-iso-prostane as an indicator of lipid peroxidation in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Clin Sci* 1996;91:711-18.
17. Staff AC, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:587-92.
18. Staff A, Halvorsen B, Ranheim T, Henriksen T. Elevated level of free 8-iso-prostaglandin F2 α in the decidua basalis of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1211-15.
19. Scholl To, Leskiw M, Chan X, Sims M, Stein Tp. Oxidative stress ,diet and the etiology of preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2005;81:390-96.
20. Ishihara O, Hayashi M, Osawa H, Kobayashi K, Takeda S, Vessby B, et al. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in preclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy. *Free Radic Res* 2004;38:913-18.