



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Concentraciones plasmáticas de isoprostano-8 en preeclampsia y eclampsia



E. Reyna-Villasmil*, D. Torres-Cepeda, J. Santos-Bolívar, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil y A. Fernández-Ramírez

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 20 de junio de 2016; aceptado el 5 de octubre de 2016
Disponibile en Internet el 1 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

8-isoprostano;
Preeclampsia;
Eclampsia

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones plasmáticas de 8-isoprostano en pacientes con preeclampsia y eclampsia.

Material y métodos: Se seleccionaron pacientes que asistieron al Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo (Venezuela). Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares a los grupos en estudio y consistió en 30 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas. Las muestras de plasma para la determinación de 8-isoprostano se recogieron antes del parto, y en los grupos de estudio, inmediatamente después del diagnóstico.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre los grupos B y C frente al de los controles ($p < 0.05$). Los valores más altos de 8-isoprostano se observaron en el grupo de pacientes eclámpicas (366.0 ± 29.7 pg/mL) junto al de aquellas con preeclampsia severa (354.2 ± 26.9 pg/mL). Se encontraron valores más bajos en las que tenían preeclampsia leve (302.2 ± 31.6 pg/mL). Los grupos de estudio presentaron valores de 8-isoprostano significativamente superiores que el control (209.3 ± 19.1 pg/mL; $p < 0.05$). El análisis de regresión lineal mostró que el factor que se relacionaba significativamente con la concentración plasmática de 8-isoprostano fue la proteinuria de 24 h ($p < 0.05$).

Conclusión: Las pacientes eclámpicas y preeclámpicas presentan concentraciones plasmáticas de 8-isoprostano significativamente más elevadas que las embarazadas normotensas sanas.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

8-isoprostane;
Pre-eclampsia;
Eclampsia

Plasma concentrations of 8-isoprostane in pre-eclampsia and eclampsia**Abstract**

Objective: To compare plasma vascular 8-isoprostane concentrations in pregnant women with pre-eclampsia and eclampsia.

Material and methods: Patients attending the Hospital Central Dr. Urquinaona in Maracaibo, Venezuela, were selected. The study included 30 patients with mild pre-eclampsia (group A), 30 patients with severe pre-eclampsia (group B), and 30 patients with eclampsia (group C). A control group was also included, consisting of 30 healthy pregnant women (group D) of similar age and body mass index to studied groups. Only nulliparous patients were included. Plasma samples were collected for the 8-isoprostane determination from all patients before delivery, and in the studied groups immediately after diagnosis.

Results: Statistically significant differences were found in gestational age between groups B and C compared with the control group ($p < .05$). Higher values of plasma 8-isoprostane were observed in severe pre-eclampsia patients (366.0 ± 29.7 pg/mL), as well as in eclampsia patients (354.2 ± 26.9 pg/mL). Lower values were found in mild pre-eclampsia patients (302.2 ± 31.6 pg/mL). The studied groups had significantly higher values of plasma 8-isoprostane compared with controls (209.3 ± 19.1 pg/mL; $p < .05$). Linear regression analysis found that the factor that was significantly associated with 8-isoprostane concentrations was the 24-h urine protein level ($p < .05$).

Conclusion: Eclampsia and pre-eclampsia patients had higher plasma 8-isoprostane concentrations than healthy normotensive pregnant women.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La preeclampsia está caracterizada por un aumento de la resistencia vascular sistémica materna, una activación plaquetaria y una disminución del flujo sanguíneo placentario^{1,2}. La causa de este desorden es desconocida y está asociada con un aumento de la generación y la activación de radicales libres de oxígeno por los leucocitos circulantes³.

Los radicales libres de oxígeno y los peróxidos lipídicos son compuestos altamente reactivos capaces de dañar las células endoteliales. Diferentes estudios han encontrado que las concentraciones de productos de peroxidación lipídica y de anticuerpos contra las lipoproteínas de baja densidad oxidadas están elevadas en la preeclampsia comparadas con las halladas en los embarazos normales⁴.

Los isoprostanos son marcadores estables del estrés oxidativo, los cuales se forman *in situ* a partir de los fosfolípidos de la membrana celular y son liberados a la circulación en su forma libre, presumiblemente por la fosfolipasa A2^{5,6}. La 8-epi-prostaglandina F2alfa u 8-isoprostano, el isoprostano más importante generado de la peroxidación enzimática del ácido araquidónico, ha demostrado ser un indicador confiable del estrés oxidativo. Es un vasoconstrictor potente, mediador del crecimiento celular del músculo liso, activador de las plaquetas e inductor de alteraciones en la función de la barrera celular endotelial⁵. Se ha demostrado que su elevación en las concentraciones urinarias se asocia con hipercolesterolemia y diabetes⁷.

En contraste con el acuerdo general de aumento del estrés oxidativo placentario descrito en la preeclampsia,

aún existen controversias con relación a las concentraciones en la circulación materna⁸. Se han demostrado concentraciones elevadas de 8-isoprostano libre en tejido decidual, al igual que se ha encontrado un aumento en la producción placentaria *ex vivo* de 8-isoprostano en placentas de las preeclámpticas comparadas con las controles⁹. Sin embargo, existen informes contradictorios de valores de 8-isoprostano en la circulación materna en las preeclámpticas, con resultados que no muestran diferencias en las concentraciones¹⁰ o presentan un aumento de estas¹¹.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones plasmáticas de isoprostano-8 en preeclampsia y eclampsia.

Material y métodos

Este estudio de casos y controles se realizó en el Servicio de Obstetricia del Hospital Central Dr. Urquinaona en Maracaibo (Venezuela), de enero del 2009 a febrero del 2016. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo el consentimiento por escrito de todas las pacientes. Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener una edad materna y un índice de masa corporal similares a los grupos de estudio y consistió en 30 embarazadas sanas sin enfermedades obstructivas o sistémicas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas en la investigación. En las pacientes con eclampsia el consentimiento informado se obtuvo luego de la desaparición del episodio convulsivo o de coma.

Se consideró la preeclampsia como severa si la presión arterial diastólica estaba por encima de 110 mmHg y la presión arterial sistólica superaba los 160 mmHg, 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o 5 g en una muestra de orina de 24 h, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 mL/24 h), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1.0 mg/dL), trombocitopenia (menos de 150,000/mm³) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. Las pacientes que cumplieron los criterios para el diagnóstico de preeclampsia, pero no para ser consideradas en el grupo de preeclampsia severa, fueron asignadas al grupo de preeclampsia leve. La eclampsia se definió como la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La presión sanguínea se midió en posición sedente después de 15 min de descanso.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor del percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (antes de las 20 semanas de embarazo), tratamiento con antihipertensivos, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico. También se excluyeron las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

Se tomó una muestra de 10 mL de sangre en un tubo libre de pirógenos con EDTA (1 mg/mL) en todas las pacientes antes del parto, y en los grupos de estudio, inmediatamente después del diagnóstico y antes de cualquier intervención. Las muestras se centrifugaron inmediatamente a 1,500 g durante 10 min. El plasma fue separado, protegido de la oxidación al agregarle hidroxitolueno butilado (Sigma Chemical, St. Louis, EE. UU.), y almacenado a -70°C . Las concentraciones totales de 8-isoprostano se midieron usando un kit de inmunoanálisis enzimático comercial según las instrucciones del fabricante (Cayman Chemical, Ann Arbor, EE. UU.). El intervalo de la curva estándar fue de 3.9 a 500 pg/mL. Las muestras fueron evaluadas en 50 picol de después de una dilución de 1:10 o 1:20. Las muestras se leyeron a 420 nm en un autolector Spectra (Tecan, Research Triangle Park, EE. UU.) y los valores se expresan en pg/mL. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio fue el resultado final. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores del 10%.

El análisis estadístico usó los procedimientos disponibles en el programa del Sistema de Análisis Estadístico (SAS Institute, EE. UU.). Los datos se presentan como valores promedios \pm desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba de ANOVA con posprueba de Dunnett para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones de isoprostano-8 entre los grupos, tomando como controles a las normotensas sanas (grupo D). Los coeficientes de correlación entre isoprostano-8 y los parámetros de laboratorio en las preeclámpticas y eclámpticas se evaluaron usando

la prueba de Pearson. Se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Las características generales de las pacientes de los 4 grupos se muestran en la [tabla 1](#). No hubo diferencias significativas en la edad materna ni el índice de masa corporal entre el grupo control y los grupos de estudio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional en el momento del parto entre los grupos B y C comparados con el control ($p < 0.05$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los 3 grupos de estudio con respecto al peso de los recién nacidos ($p < 0.05$). Se observaron diferencias estadísticas en los valores promedio de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y proteinuria de los 3 grupos en estudio comparados con el control ($p < 0.05$).

Las pacientes con preeclampsia severa presentaron las mayores concentraciones de hemoglobina de los 4 grupos estudiados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo control ($p < 0.05$). Las pacientes con preeclampsia severa y las eclámpticas presentaron valores más altos de transaminasas, deshidrogenasa láctica y ácido úrico comparadas con los sujetos control ($p < 0.05$; [tabla 2](#)). Los niveles promedio de plaquetas fueron significativamente menores en los 3 grupos de estudio comparados con el control ($p < 0.05$).

Las concentraciones de isoprostano-8 en cada uno de los grupos se muestran en la [tabla 2](#) y la [figura 1](#). Los valores más elevados se observaron en el grupo de eclámpticas (366.0 ± 29.7 pg/mL) junto a las que tienen una preeclampsia severa (354.2 ± 26.9 pg/mL). También se encontraron valores elevados en las que tenían preeclampsia leve (302.2 ± 31.6 pg/mL). Los grupos de estudio presentaron valores de isoprostano-8 significativamente menores que el control (209.3 ± 19.1 pg/mL; $p < 0.05$).

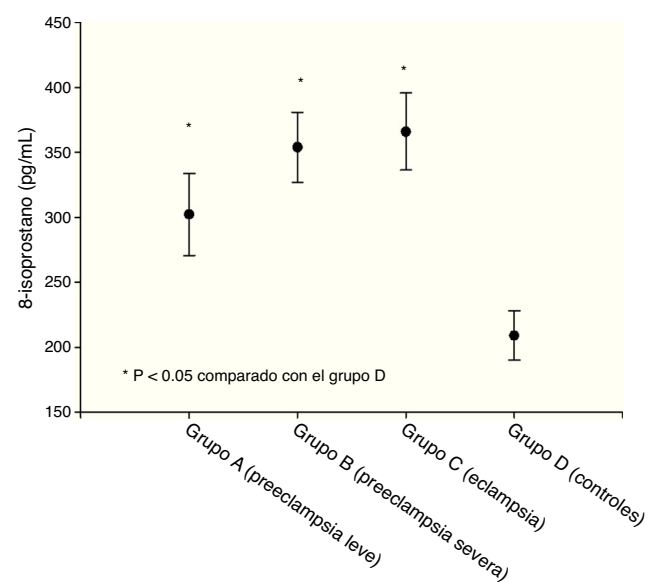


Figura 1 Concentraciones plasmáticas de 8-isoprostano en cada grupo.

Tabla 1 Características generales de los grupos de estudio y control

	Grupo A Preeclampsia leve (n = 30)	Grupo B Preeclampsia severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Controles (n = 30)
Edad materna, años	20.4 ± 2.2	20.1 ± 2.5	21.6 ± 3.2	21.3 ± 1.8
Edad gestacional en el momento del parto, semanas	37.0 ± 1.7	34.1 ± 1.3*	34.7 ± 1.9*	37.6 ± 1.78
Índice de masa corporal, kg/m ²	27.9 ± 1.1	27.4 ± 1.2	27.1 ± 0.8	27.6 ± 0.8
Peso del recién nacido, g	2,845 ± 295*	2,319 ± 357*	2,041 ± 301*	3,251 ± 469
Presión arterial sistólica, mmHg	136.0 ± 6.7*	152.3 ± 7.7*	142.3 ± 13.3*	104.9 ± 6.59
Presión arterial diastólica, mmHg	97.6 ± 5.0*	110.3 ± 6.1*	112.3 ± 6.9*	73.9 ± 7.7
Proteinuria, g/24 h	1.7 ± 0.6*	5.6 ± 0.8*	6.2 ± 1.1*	0.2 ± 0.1

Datos expresados como promedio ± desviación estándar.

* p < 0.05 comparado con el grupo control.

Tabla 2 Parámetros de laboratorio de los grupos de estudio y control

	Grupo A Preeclampsia leve (n = 30)	Grupo B Preeclampsia severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Controles (n = 30)
Hemoglobina, g/dL	10.3 ± 1.0	11.9 ± 1.6	9.4 ± 0.9	10.1 ± 1.5
Plaquetas/mm ³	199,000 ± 29,914*	149,000 ± 41,292*	138,343 ± 28,945*	252,000 ± 32,335
Aspartato aminotransferasa, UI/dL	31.3 ± 10.0	133.1 ± 46.3*	170.7 ± 60.3*	23.8 ± 5.1
Alanino aminotransferasa, UI/dL	20.8 ± 5.0	148.4 ± 46.9*	137.9 ± 33.1	18.9 ± 0.4
Deshidrogenasa láctica, UI/dL	614.8 ± 97.6	1,169.3 ± 181.1*	1,733.8 ± 641.2*	531.8 ± 64.0
Creatinina, mg/dL	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.6	1.0 ± 0.3*	0.7 ± 0.2
Ácido úrico, mg/dL	5.9 ± 1.1*	7.1 ± 1.5*	8.6 ± 0.9*	3.6 ± 0.4
8-isoprostano, pg/mL	302.2 ± 31.6*	354.2 ± 26.9*	366.0 ± 29.7*	209.3 ± 19.1

Datos expresados como promedio ± desviación estándar.

* p < 0.05 comparado con el grupo control.

Al correlacionar las concentraciones de isoprostano-8 con los diferentes parámetros de laboratorio se observó una correlación positiva y significativa con los valores de proteinuria de 24 h ($r=0.445$; $p<0.05$), la alanino aminotransferasa ($r=0.356$; $p<0.05$), la aspartato aminotransferasa ($r=0.314$; $p<0.05$), el ácido úrico ($r=0.219$; $p<0.05$) y la creatinina ($r=0.054$; $p<0.05$), y una correlación negativa y significativa con el número de plaquetas ($r=-0.170$; $p<0.05$). El análisis de regresión lineal mostró que el factor que se relacionaba significativamente con la concentración plasmática de isoprostano-8 era el valor de la proteinuria de 24 h ($p<0.05$).

Discusión

Los hallazgos de un aumento de las concentraciones de 8-isoprostano en esta investigación indican un incremento del estrés oxidativo en la circulación materna en el grupo de preeclámpticas y eclámpticas comparado con el grupo de embarazadas normotensas sanas. Estos hallazgos son similares a los reportados por Barden et al.¹¹ y contrarios a lo reportado en otras investigaciones previas^{10,12}.

El estrés oxidativo es un fenómeno normal en las embarazadas normotensas. Sin embargo, el estrés oxidativo en la preeclampsia es exagerado^{13,14}. Esta inflamación exagerada inducida por la exposición del endotelio a sustancias

proinflamatorias, al igual que el estrés oxidativo, puede llevar a una disfunción vascular. Varios estudios han involucrado al estrés oxidativo como un intermediario clave en el desarrollo de la preeclampsia^{15,16}. Todos estos efectos pueden ser evaluados y monitorizados por la determinación de las concentraciones de biomarcadores como malondialdehído e isoprostano¹⁷.

El incremento de las concentraciones de 8-isoprostano en las preeclámpticas de esta investigación indica un aumento de la conversión de isoprostano de la forma esterificada a la forma libre, por lo cual estaría disponible para su paso a la circulación materna y fetal. El aumento de estos valores en la preeclampsia puede ser secundario al incremento en la actividad de la fosfolipasa A2 placentaria, la cual está aumentada en la preeclampsia¹⁸. Por otra parte, los explantes de placenta normal expuestos al anión superóxido (generados por la xantina más la oxidasa de xantina) producen isoprostano a una tasa equivalente a los explantes placentarios de las preeclámpticas. Esto evidencia que el incremento de las concentraciones de isoprostano en la preeclampsia ocurre en respuesta al estrés oxidativo⁹.

Las diferencias en las concentraciones de 8-isoprostano entre los grupos de pacientes seleccionadas no son inesperadas debido a que estas ya presentaban manifestaciones clínicas de la enfermedad en el momento de la toma de la muestra. Al igual que varios estudios previos que demostraban que las concentraciones de 8-isoprostano eran más

elevadas en las preeclámpticas leves y severas que en las embarazadas normotensas¹⁹. Los resultados de esta investigación demostraron un aumento en los valores séricos de 8-isoprostano con relación a la gravedad del síndrome. Estos hallazgos difieren de informes previos que reportan concentraciones de isoprostano urinario similares entre las preeclámpticas y las controles²⁰.

El estrés oxidativo se ha asociado tanto con aterosclerosis como con el desarrollo de disfunción endotelial observado en la preeclampsia²¹. Este aumento del estrés oxidativo con posterior liberación de 8-isoprostano a la circulación materna fue demostrado por Walsh et al.⁹ en placentas de preeclámpticas *ex vivo*. Por lo tanto, es posible que las elevaciones de las concentraciones de 8-isoprostano observadas en la circulación materna de las preeclámpticas pueda ser un reflejo de la relativa hipoxia en la circulación uteroplacentaria.

Se ha demostrado que el 8-isoprostano ejerce una potente actividad vasoconstrictora en pulmón, riñón, arteriolas cerebrales y vena porta hepática, aparentemente actuando a través de los receptores de endoperoxido-tromboxano A2 (prostaglandina H2)²². Estos hallazgos pueden explicar las alteraciones renales y hepáticas en presencia de un aumento de las concentraciones del isoprostano en las preeclámpticas. También se ha descrito el aumento de la secreción de la endotelina 1 en la preeclampsia²³ y el estímulo que esta produce sobre la liberación de isoprostanos²⁴. Diferentes estudios han planteado la posible presencia de un receptor para isoprostanos, lo cual explicaría los efectos sobre la actividad endotelial²⁴.

La elevación de las concentraciones de 8-isoprostano en la preeclampsia (y su correlación positiva con los valores de la proteinuria de 24 h, el ácido úrico y la creatinina) posiblemente puede explicar la alteración de la función renal en las preeclámpticas, ya que las concentraciones de peróxidos lipídicos son las responsables del síndrome materno en las preeclámpticas. También ha sido implicado como un mediador causal del síndrome hepatorenal con toxicidad pulmonar. Las concentraciones elevadas indican una deficiencia de mecanismos antioxidantes sistémicos y altos niveles de estrés²⁵.

Un elemento importante es que las concentraciones de 8-isoprostano permanecen sin alteraciones durante el embarazo de bajo riesgo de las mujeres que no desarrollan preeclampsia²⁶. Por lo tanto, es poco probable que las diferencias en la edad gestacional disminuyan las desigualdades observadas en las concentraciones de 8-isoprostano entre los 4 grupos. Se necesitan estudios longitudinales para demostrar en qué momento del embarazo en mujeres que desarrollan preeclampsia para demostrar las modificaciones de las concentraciones plasmáticas en comparación con las mujeres que no desarrollan la enfermedad y si la severidad de esta se asocia con la elevación de las concentraciones de este marcado de estrés oxidativo.

Conclusión

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones plasmáticas de 8-isoprostano significativamente más elevadas que las embarazadas normotensas sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dusse LM, Rios DR, Pinheiro MB, Cooper AJ, Lwaleed BA. Preeclampsia: Relationship between coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Clin Chim Acta*. 2011;412:17–21.
- Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation*. 2014;21:4–14.
- Montuschi P, Barnes P, Roberts LJ 2nd. Insights into oxidative stress: The isoprostanes. *Curr Med Chem*. 2007;14:703–17.
- Jain M, Sawhney H, Aggarwal N, Vashistha K, Majumdar S. Auto antibodies against oxidized low density lipoprotein in severe preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004;30:188–92.
- Milne GL, Dai Q, Roberts LJ. The isoprostanes-25 years later. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:433–45.
- Gao L, Zackert WE, Hasford JJ, Danekis ME, Milne GL, Remmert C, et al. Formation of prostaglandins E2 and D2 via the isoprostane pathway: A mechanism for the generation of bioactive prostaglandins independent of cyclooxygenase. *J Biol Chem*. 2003;278:28479–89.
- Bauer J, Ripberger A, Frantz S, Ergün S, Schwedhelm E, Bendorff RA. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: Implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2014;171:3115–31.
- Kaur G, Mishra S, Sehgal A, Prasad R. Alterations in lipid peroxidation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem*. 2008;313:37–44.
- Walsh SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. *FASEB J*. 2000;14:1289–96.
- Llurba E, Gratacós E, Martín-Gallán P, Cabero L, Dominguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:557–70.
- Barden A, Ritchie J, Walters B, Michael C, Rivera J, Mori T, et al. Study of plasma factors associated with neutrophil activation and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension*. 2001;38:803–8.
- Ishihara O, Hayashi M, Osawa H, Kobayashi K, Takeda S, Vessby B, et al. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in preeclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy. *Free Radic Res*. 2004;38:913–8.
- Bilodeau JF. Review: Maternal and placental antioxidant response to preeclampsia - Impact on vasoactive eicosanoids. *Placenta*. 2014;35 Suppl:532–8.
- Perkins AV. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46:77–83.
- Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014;38:139–45.
- Dordević NZ, Babić GM, Marković SD, Ognjanović BI, Stajin AS, Zikić RV, et al. Oxidative stress and changes in antioxidative defense system in erythrocytes of preeclampsia in women. *Reprod Toxicol*. 2008;25:213–8.
- Petrosino T, Serafini M. Antioxidant modulation of F2-isoprostanes in humans: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54:1202–21.
- Börekçi B, Aksoy H, Tokar A, Ozkan A. Placental tissue cyclooxygenase 1 and 2 in pre-eclamptic and normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95:127–31.
- McKinney ET, Shouri R, Hunt RS, Ahokas RA, Sibai BM. Plasma, urinary, and salivary 8-epi-prostaglandin f2alpha levels in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:874–7.

20. Regan CL, Levine RJ, Baird DD, Ewell MG, Martz KL, Sibai BM, et al. No evidence for lipid peroxidation in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:572-8.
21. Gouloupoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med.* 2015;21:88-97.
22. Piłacik B, Nofer TW, Wasowicz W. F2-isoprostanes biomarkers of lipid peroxidation: Their utility in evaluation of oxidative stress induced by toxic agents. *Int J Occup Med Environ Health.* 2002;15:19-27.
23. Vinayagam V, Bobby Z, Habeebullah S, Chaturvedula L, Bharadwaj SK. Plasma markers of endothelial dysfunction in patients with hypertensive disorders of pregnancy: A pilot study in a South Indian population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2077-82.
24. Fukunaga M, Yura T, Badr KF. Stimulatory effect of 8-Epi-PGF2 alpha, an F2-isoprostane, on endothelin-1 release. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26 Suppl 3:S51-2.
25. Chu X, Ageishi Y, Nishimura K, Jisaka M, Nagaya T, Shono F, et al. Development of enzyme-linked immunosorbent assay for 8-isoprostaglandin F2alpha, a biomarker of oxidative stress in vivo, and its application to the quantification in aged rats. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;50:911-6.
26. Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Idriansyah L, Fitriana I. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38:1152-61.