

Isı şok protein 70 (Heat Shock Protein 70) düzeylerinin normal ve preeklamptik gebelerdeki seviyesi

Heat Shock Protein 70 levels in normal and preeclamptic pregnant

Alparslan PULUR¹, İbrahim KARACA², Suna YILDIRIM KARACA³

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Afyon

²İzmir Aliağa Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, İzmir

³İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZ

Amaç: Hafif preeklamptik hastalar, şiddetli preeklamptik hastalar ve normotansif gebelerden seçilmiş kontrol grubunda, serum ısı şok protein 70 (HSP70) konsantrasyonlarının farklı olup olmadığının araştırılması.

Yöntem: Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-45 yaş arası, 20. gestasyonel haftanın üzerindeki monofetüs gebeliğe sahip 30 hafif preeklamptik, 30 şiddetli preeklamptik hasta ile kontrol amaçlı seçilen poliklinikte takip edilmekte olan 30 normotansif sağlıklı gebe, randomize prospektif olarak incelendi. Serum HSP70 konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışma sonuçları incelendiğinde, hafif preeklamptik hastaların HSP70 değerleri: $0,634 \text{ ng/mL} \pm 0,30$, şiddetli preeklamptik hastalarda $0,881 \text{ ng/mL} \pm 0,37$, kontrol grubunda ise $0,619 \text{ ng/mL} \pm 0,27$ olarak saptandı. Şiddetli preeklamptik grubun değerlerinde hafif preeklamptik gruba göre anlamlı yükseklik mevcuttu ($p=0,01$, GA: 0,0467-0,4483), şiddetli preeklamptiklerin kontrol grubu ile kıyaslanmasında da yine yüksek değerler tespit edildi ($p=0,006$, GA: 0,0612-0,4628). Korelasyon analizlerinde ise HSP70 düzeyleri ile sistolik kan basıncı ($r=0,325$, $p=0,002$); diastolik kan basıncı ($r=0,273$, $p=0,009$) ve 24 saatlik idrarda protein ($r=0,291$, $p=0,005$) düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda şiddetli preeklamptik hastaların serum HSP70 düzeyleri hafif preeklamptik hastalara göre ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Preeklampsisi ve komplikasyonlarını öngörme konusunda HSP70 önemli bir gösterge olabilir, ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, preeklampsisi, ısı şok protein70, HSP 70, HSPA

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate whether serum levels of heat shock protein 70 (HSP70) in patients with mild preeclampsia, severe preeclampsia differ when compared with normotensive pregnant controls.

Methods: In this randomize prospective study, we enrolled a total of 90 monoparous (30 mild, and 30 severe preeclamptic patients, and 30 normotensive healthy pregnant controls) pregnant aged 18-45 years who passed their 20. gestational weeks, and admitted to the Clinics of Obstetrics and Gynecology of Atatürk University Hospital. Serum HSP70 concentrations were measured by standard ELISA techniques.

Results: The mean values of serum HSP70 in mild ($0.634 \pm 0.30 \text{ ng/ml}$), and severe ($0.881 \pm 0.37 \text{ ng/ml}$) preeclamptic patients and normotensive controls ($0.619 \pm 0.27 \text{ ng/ml}$) were measured. Severe preeclamptic patients had statistically significantly higher concentrations of serum HSP70 when compared with mild preeclamptic patients ($p=0.01$; CI: 0.0467-0.4483), and controls ($p=0.006$; CI: 0.0612-0.4628). We found that HSP70 concentrations positively correlated with systolic ($r=0.325$; $p=0.002$), and diastolic blood pressures ($r=0.273$; $p=0.009$) and daily urinary protein ($r=0.291$; $p=0.005$) levels.

Conclusion: Our study revealed higher serum concentrations of HSP70 in patients with severe preeclampsia when compared those with mild preeclamptics, and controls. To predict preeclampsia and its complications HSP70 may be an important marker but more comprehensive further studies are needed.

Key words: Pregnancy, preeclampsia, heat shock protein 70

Alındığı tarih: 06.10.2016

Kabul tarihi: 19.10.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İbrahim Karaca, İzmir Aliağa Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 35000-İzmir

e-mail: dribrahimkaraca@hotmail.com

GİRİŞ

Isı Şok Proteini 70 (HSP70) organizmada stres durumunda ekspresyonu artan, aslen hücre içi protein olmalarına rağmen, hücre dışına da ekspresyona edilebilen moleküllerdir ⁽¹⁾. Hücre koruyucu fonksiyonları olduğu bilinmektedir ve gebe olmayan, sağlıklı bireylerde de periferel dolaşımında HSP70 saptanmıştır ⁽²⁾. Periferel ve renal vasküler hastalıkta ⁽³⁾, egzersiz ile ⁽⁴⁾, akut enfeksiyonda ⁽⁵⁾, konjestif kalp yetmezliğinde ⁽⁶⁾, septik şokta ⁽⁷⁾, cerrahi sonrası ⁽⁸⁾ ve myokard enfaktüsünde ⁽⁹⁾ periferel dolaşımaki HSP70 düzeyinin arttığı saptanmıştır.

Etiyolojisinde plasental iskemi ve oksidatif stres, artmış maternal sistemik inflamatuvar yanıt, sistemik oksidatif stres ve hemodinamik stresin bulunduğu preeklampside, bu durumların HSP70 düzeyleri için uyarıcı faktörler olduğu düşünülerek pek çok çalışma yapılmıştır. Serum HSP70 düzeyleri, plasental biyopsilerdeki HSP70 düzeyleri, HSP70 mRNA düzeyleri, anti-HSP70 antikor düzeyleri araştırılmış HSP70'in preeklampside bir gösterge olarak değeri ya da preeklampsi patogenezindeki olası etkisi anlaşılmasına çalışılmıştır. Preeklampitik gebelerde serum HSP70 düzeylerini artmış seviyelerde bulan çalışmalar bulunmasına karşın arada anlamlı ilişkinin bulunmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Bununla beraber, akut tansiyon yüksekliğinin yarattığı hemodinamik stres sonucunda hücre içi HSP70 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾. İn vitro ortamda preeklampsideki oksidatif stresin modellendiği bir çalışmada plasental dokularda daha yüksek seviyelerde HSP70 düzeyleri saptanmıştır ⁽¹¹⁾.

Bu çalışmamızda, normal sağlıklı gebeler, hafif ve şiddetli preeklampitik hastalar arasındaki HSP70 düzeylerini karşılaştırıp, hastalığı öngörme ve preeklampsinin şiddeti ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde takip edilen 18-45 yaş arası 30'u hafif preeklampitik, 30'u şiddetli pre-

eklampitik hasta ve kontrol amaçlı seçilen 30 normotansif gebeden oluşan toplam 90 olgu çalışmaya dahil edildi.

HSP70 düzeyi ölçümleri için 2cc venöz kan alındı. Kan örnekleri 3000rpm devirde 10 dk. santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri HSP70 düzeyleri çalışılincaya kadar -80°C soğutucuda korundu. İdrar tetkikleri için spot idrar ve 24 saatlik idrar örnekleri temin edildi.

Olguların takipleri yapılarak sezaryen doğum, indüklenmiş doğum, preterm doğum eylemi ve neonatal solunum güçlüğü gibi olası preeklampsi komplikasyonları kaydedildi.

Serum HSP70 ölçümü:

Olgulardan alınan ve -80°C soğutucuda korunan serum örnekleri tüm örnek alımları tamamlandıktan sonra soğutucudan çıkartılarak oda ısısına getirildi. Human Heat Shock Protein 70, HSP-70 ELISA Kit Catalog No: E0873h 96 Tests/Usnlife isim ve katalog numaralı kit kullanılarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında serum örnekleri test prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Referans aralığı 0,156-10 ng/mL olan kitlerin sensitivite çalışmalarında ölçebileceği en düşük düzeyin 0,039 olduğu saptanmışken, spesifite çalışmalarında başka olası bir madde ile herhangi bir çapraz reaksiyon göstermiyordu. Serum örneklerinden standart dilüsyonlarla hazırlanan yedi standartın (10 ng/mL, 5 ng/mL, 2,5 ng/mL, 1,25 ng/mL, 0,625 ng/mL, 0,312 ng/mL, 0,156 ng/mL) 450 nm'de okunan optik dansitelerine karşılık gelen absorbans grafikleri elde edilerek serum HSP70 konsantrasyonları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen tüm veriler SPSS 17.0 for Windows (SPSS inc. Chicago, IL,USA) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılım ölçütleri One Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normalite açısından test edildi. Sonuçların değerlendirilmesinde niteliksel veriler için yüzde dağılımı, niceliksel veriler için ise ortalama±sd veya median (25-75 persantil) değerleri kullanıldı. Veri analizinde

Oneway ANOVA testi kullanıldı anlamlı farklılık saptanan sonuçlar için Post-Hoc Testlerine ilerletilerek Benforroni çoklu karşılaştırmaları yapılarak aralarında anlamlı fark olan gruplar tespit edildi. Parametrik testler için test şartlarının karşılanamadığı durumlarda ve niteliksel değişkenlerin analiz edildiği durumlarda nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis Testi ve Mann-Whitney Testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyonlar için Pearson Korelasyon katsayıları hesaplandı. $P < 0,05$ bulunan değerler istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 30'u hafif preeklampitik, 30'u şiddetli preeklampitik ve 30'u normotansif toplam 90 gebe olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada daha önceye ait hipertansiyon veya preeklampsi öyküsü ve antihipertansif ilaç kullanım öyküsü yoktu. Her üç grubun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesinde elde edilen demografik veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma gruplarındaki klinik karakteristikler.

	Hafif Preeklampsi	Şiddetli Preeklampsi	Kontrol Grubu	p
Yaş	29,4±6,2 (19-41)	28,1±5,2 (18-39)	30±6 (18-42)	0,355
Gebelik haftası	33,5±3,2 (28-40)	32,5±4,8 (25-40)	33,2±2,1 (30-36)	0,002 0,001
Gravida	3 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-5)	0,565
Parite	1,5 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-3)	
Abortus	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	

Gebelik haftası ve yaş değişkenleri için Oneway ANOVA, gravida, parite ve abortus değişkenleri için Kruskal Wallis Testleri uygulanmıştır. Değerler mean ± sd olarak verilmiştir. Gravida, parite ve abortus değişkenlerinin median değerleri gösterilmiş, minimum ve maksimum değerler parantez içlerinde belirtilmiştir.

Gebelik haftası ve yaş değişkenleri için Oneway ANOVA, gravida, parite ve abortus değişkenleri için Kruskal Wallis Testleri uygulanmıştır. Değerler mean±sd olarak verilmiştir. Gravida, parite ve abortus değişkenlerinin median değerleri gösterilmiş, minimum ve maksimum değerler parantez içlerinde belirtilmiştir.

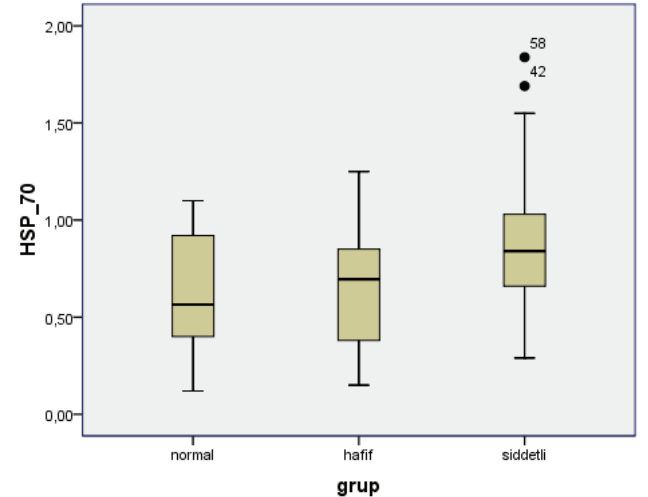
Olguların sistolik kan basıncı ve diastolik kan

basıncı değerleri, spot idrarda protein ve 24 saatlik idrarda protein değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Beklenildiği gibi her üç grup arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı farklılık mevcuttu.

Çalışma gruplarında ELISA ile elde edilen HSP70 konsantrasyon değerleri Şekil 1'de gösterilmiş ve ayrıntılı olarak Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışma gruplarındaki kan basıncı ve idrar protein değerleri.

	Hafif Preeklampsi	Şiddetli Preeklampsi	Kontrol	p değeri
TA sistolik (mmHg)	141,1±2,8 (140-150)	166,6±7,4 (160-180)	101,8±5,3 (90-120)	<0,0001
TA diyastolik (mmHg)	89,3±4,8 (80-100)	100,8±2,6 (100-110)	67,1±4,8 (60-80)	<0,0001
Spot Protein	+1 (+1) - (+2)	+3 (+3) - (+4)	0 (0-Eser)	<0,0001
24 saatlik idrar proteini (g)	1,29±0,45 (0,7-2,3)	4,46±1,03 (3-7,2)	0,141±0,04 (0,1-0,2)	<0,0001



Şekil 1'de çalışma gruplarındaki serum HSP70 konsantrasyonları, median ve %25-75 persantil değerlerine ait saplı kutu grafikleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma gruplarında HSP70 konsantrasyonları ve karşılaştırmaları.

	Hafif Preeklampsi	Şiddetli Preeklampsi	Kontrol Grubu	p değeri
HSP70 ng/ml	0,634±0,30 (0,110-0,43)	0,881±0,37 (0,359-2,10)	0,619±0,27 (0,103-0,701)	0,003

Değerler mean ± sd olarak verilmiş, minimum ve maksimum değerler parantez içlerinde gösterilmiştir. Tabloda bulunan tüm analizler için Oneway ANOVA kullanılmıştır.

Değerler mean±sd olarak verilmiş, minimum ve maksimum değerler parantez içlerinde gösterilmiştir. Tabloda bulunan tüm analizler için Oneway ANOVA kullanılmıştır

Yapılan çoklu karşılaştırmada hafif preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında HSP70 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, şiddetli preeklampitik gruptaki değerlerin hem hafif preeklampitik gruptan hem de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

Korelasyon analizi sonuçları:

HSP70 konsantrasyonları ile sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve 24 saatlik idrarda protein değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 4. Şiddetli preeklampitik hastaların serum HSP70 değerlerinin hafif preeklampitik hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

HSP70 karşılaştırması	P değeri	Güven Aralığı
Şiddetli-Hafif	0,01	0,0467-0,4483
Şiddetli-Kontrol	0,006	0,0612-0,4628

Tablo 5. Serum HSP70 konsantrasyonlarının kan basıncı değerleri ve 24 saatlik idrarda protein değerleri ile korelasyon analizleri sonuçları.

	R	P değeri
Sistolik TA	0,325	0,002
Diastolik TA	0,273	0,009
24 saatlik idrar proteini (g)	0,291	0,005

R=Pearson korelasyon katsayısıdır. R'nin aldığı 0,26-0,49 arasındaki değerler analiz edilen değerler arasındaki zayıf bir korelasyonun göstergesidir.

TARTIŞMA

Preeklampsi gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalite ve morbitenin en sık nedenlerinden biridir. Preeklampsiyi ve komplikasyonlarını önleme ve öngörme konusu bu nedenle önemlidir. Bu konuda birçok çalışma yapılmış, preeklampsiyi ve komplikasyonlarını öngörme konusunda tarama yöntemi olarak kullanılabilir markerlar aranmıştır.

Isı şok proteinleri genel olarak intraselüler prote-

inler olarak düşünülmesine rağmen, sağlıklı normal bireylerde de serum ve plazmada bulunabildiği, ayrıca hücre yüzeyinde eksprese edilebildiği gösterilmiştir. İntraselüler HSP70'in antiinflamatuvar etkileri olduğu halde, ekstraselüler HSP70 tabii ve adaptif proinflamatuvar immun yanıt sağlamak için, selüler stres ya da hasar gibi fizyolojik olmayan bir koşulun tehlike sinyalini oluşturmak amacı ile intraselüler stres sinyal molekülü gibi davranabilir ⁽¹²⁾. Hemodinamik stresin konu alındığı bir çalışmada, ani yükselen tansiyon ile intraselüler HSP70 ekspresyonunda artış ortaya çıktığı gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾. Preeklampside HSP70'in olası etkilerinin araştırıldığı bir laboratuvar çalışmasında ise oksidatif stres modellenmiş ve plasental dokulardaki HSP70 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ⁽¹¹⁾. Çalışmamız sonucunda serum HSP70 konsantrasyonlarının hafif preeklampitik hastalar ile kontrol grubunda bulunan gebeler arasında anlamlı farklılık göstermediğini, şiddetli preeklampitik hastalarımızın serum HSP70 konsantrasyonlarının ise hem hafif preeklampitik hastalardan hem de kontrol grubundaki gebelerden anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Tüm hastalarımız analize dahil edildiğinde sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve 24 saatlik idrarda protein seviyeleri ile serum HSP70 konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptadık.

Sonuçlarımızla benzer şekilde serum HSP70 düzeylerini araştıran çalışmalardan, Molvarec ve ark. yaptığı çalışmalarda serum HSP70 değerlerinin şiddetli preeklampitik hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanarak HSP70'in preeklampsi için sadece bir gösterge olmadığı aynı zamanda immüno-lojik katkılarından dolayı kısmen de olsa preeklampsinin patogenezinde rol alabileceği öne sürülmüştür. Jirecek ve ark. ⁽¹⁾ şiddetli preeklampsinin başlangıç aşamasında anlamlı derecede yüksek serum HSP70 konsantrasyonları saptarken; Fukushima ve ark. ⁽¹³⁾ preeklampitik hastalarda daha yüksek serum HSP70 düzeylerinin saptandığı çalışmalar yayınlamışlardır. Literatürde preeklampsideki HSP70 düzeylerinin çalışıldığı fakat preeklampitik hastalarda anlamlı yüksekliklerin tesbit edilmediği çalışmalar da mevcuttur.

Livingston ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, şiddetli preeklampatik hastaların serum HSP70 düzeyleri çalışılmış, istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler saptanmamıştır.

Çalışmamız sonucunda, şiddetli preeklampatik hastaların serum HSP70 konsantrasyonlarının hafif preeklampatik hasta grubundan ve normotansif gebelerden anlamlı derecede yüksek saptanması yanı sıra sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve 24 saatlik idrarda protein düzeylerinin HSP70 ile pozitif korelasyon göstermesi, literatür bilgilerinin ışığında HSP70'in preeklampsi için dikkate değer bir protein olduğunu, gerek patogeneizde oynadığı rolün aydınlatılması gerekse klinik pratiğe yansıtılabilecek bir marker olarak kullanıma sunulması açısından çok daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılması gereken çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

şiddetli preeklampatik hastaların serum HSP70 konsantrasyonlarını hafif preeklampatik hastalardan ve normotansif gebelerden anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde tespit ettik. Literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik gösteren çalışmamız sonucunda, HSP70'in preeklampsi patofizyolojisindeki rolü ve bu hastalar için bir gösterge olarak klinik kullanıma girebilmesi için çok daha fazla sayıda hasta içeren ve seri olmlerin de yapıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Jirecek S, Hohlagschwandtner M, Tempfer C, Knfler M, Husslein P, Zeisler H. Serum levels of heat shock protein 70 in patients with preeclampsia: a pilot-study. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(15-16):730-2.
- Hightower LE. Heat shock, stress proteins, chaperones, and proteotoxicity. *Cell* 1991;66:191-197. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90611-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90611-2)
- Wright BH, Corton JM, El-Nahas AM, Wood RF, Pockley AG. Elevated levels of circulating heat shock protein 70 (Hsp70) in peripheral and renal vascular disease. *Heart Vessels* 2000;15:18-22. <https://doi.org/10.1007/s003800070043>
- Walsh RC, Koukoulas I, Garnham A, Moseley PL, Hargreaves M, Febbraio MA. Exercise increases serum Hsp72 in humans. *Cell Stress Chaperones* 2001;6:386-393. [https://doi.org/10.1379/1466-1268\(2001\)006<0386:EISHIH>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1379/1466-1268(2001)006<0386:EISHIH>2.0.CO;2)
- Njemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T. Elevated serum heat-shock protein 70 levels in patients with acute infection: use of an optimized enzyme-linked immunosorbent assay. *Scand J Immunol* 2003;58:664-669. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2003.01341.x>
- Genth-Zotz S, Bolger AP, Kalra PR, von Haehling S, Doehner W, Coats AJ, Volk HD, Anker SD. Heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure: relation to disease severity and survival. *Int J Cardiol* 2004;96:397-401. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.08.008>
- Wheeler DS, Fisher LE Jr., Catravas JD, Jacobs BR, Carcillo JA, Wong HR. Extracellular hsp70 levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:308-311. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000161075.97355.2E>
- Kimura F, Itoh H, Ambiru S et al. Circulating heat-shock protein 70 is associated with postoperative infection and organ dysfunction after liver resection. *Am J Surg* 2004;187:777-784. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.08.029>
- Dybdahl B, Slordahl SA, Waage A, Kierulf P, Espevik T, Sundan A. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. *Heart* 2005;91:299-304. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.028092>
- Prohaszka Z, Fust G. Immunological aspects of heat shock proteins-the optimum stress of life. *Mol Immunol* 2004;41:29-44. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.02.001>
- 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;159:1031-1043. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61778-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61778-6)
- Pockley AG. Heat shock proteins are regulators of the immune response. *Lancet* 2003;362:469-476. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14075-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14075-5)
- Fukushima A, Kawahara H, Isuguri C, Siyogi T, Oyama R, Siguyama T, Horiuchi S. Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:72-77. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2005.00244.x>