

ارتباط پره‌اکلامپسی با تماس زن با آنتی‌ژن‌های اسپرم همسر

اشرف کاظمی*

Sperm exposure and development of preeclampsia

A Kazemi

پذیرش: ۸۶/۹/۲۴

دریافت: ۸۵/۱۱/۱۹

*Abstract

Backgrounds: It is proposed that the excessive immunological response of mother to feto-placental unit follows by preeclampsia.

Objective: To investigate whether the sperm exposure can reduce the incidence of preeclampsia by increased tolerance of mother to semen antigens.

Methods: This was a prospective cohort study carried out on Iranian primigravid women receiving prenatal care at health clinics of hospitals affiliated to Isfahan University of Medical Sciences in 2006. The study population was divided into two groups marked as sperm-exposed group (n= 143) and non-exposed group (n=250). The data were collected using a questionnaire including information such as time interval between the beginning of sexual contact and conception, duration of sperm exposure, and the development of preeclampsia. Statistical analysis was performed using t-student test, chi square test, and logistic regression.

Findings: Our results showed that the rate of preeclampsia in sperm-exposed group was significantly lower than that of non-exposed group (p=0.043). An inverse relationship between the length of exposure and the occurrence of preeclampsia was demonstrated (p=0.03).

Conclusion: Exposure to sperm seems to offer protection against development of preeclampsia and pre-conception sexual contact over a long period could reduce the risk of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Antigens, Spermatozoa, Pathology

*چکیده

زمینه: همراهی پاسخ آسیب‌شناختی شدید مادر به بافت‌های جنین و جفت با پره‌اکلامپسی یکی از نظریه‌های مطرح شده در توضیح علت پره‌اکلامپسی است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین ارتباط پره‌اکلامپسی با تماس زن با آنتی‌ژن‌های اسپرم همسر طی تماس جنسی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر در سال ۱۳۸۵ در شهر اصفهان انجام شد. شرکت کنندگان زنان نخست‌زا بودند که در دو گروه در تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم (۱۴۳ نفر) و گروه عدم تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم (۲۵۰ نفر) قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به فاصله زمانی بین مدت تماس بدن زن با آنتی‌ژن‌های اسپرم و ظهور علائم پره‌اکلامپسی طی حاملگی و زمان زایمان و تا ۲۴ ساعت پس از زایمان پی‌گیری شد. داده‌ها با آزمون‌های تی مستقل، مجذور کای و رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: شیوع پره‌اکلامپسی در گروه بدون تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم ۱۰/۸٪ و در گروه در تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم ۵/۶٪ و اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ($p < 0.05$). میانگین مدت تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم در افرادی که به پره‌اکلامپسی مبتلا نشده بودند به شکل معنی‌داری بیش از کسانی بود که به این بیماری مبتلا شدند ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تماس بدن زن با آنتی‌ژن‌های اسپرم عامل مهمی در پیش‌گیری از سندرم پره‌اکلامپسی است و هرچه مدت این تماس بیش‌تر باشد، این احتمال کاهش می‌یابد. نتایج این تحقیق فرضیه تأثیر عوامل ایمنی را بر پره‌اکلامپسی تأیید می‌کند.

کلیدواژه‌ها: پره‌اکلامپسی، آنتی‌ژن‌ها، اسپرماتوزوئید، آسیب‌شناسی

* مربی و عضو هیأت علمی گروه مامایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و دانشجوی دکتری بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی تهران
آدرس مکاتبه: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پرستاری و مامایی، تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۹۳۹

مقدمه:

مطالعه تروپین در هلند نشان داد که شیوع اختلال فشارخون حاملگی با طول مدت رابطه جنسی ارتباط معکوسی دارد. به طوری که تماس جنسی زیر ۴ ماه با شیوع ۳ درصد و مدت تماس بالاتر از ۴ ماه با شیوع ۱۰ درصد این اختلال‌ها همراه است.^(۱۳)

مارتی و اینرسون در مطالعه‌های جداگانه گزارش کردند که شیوع پره اکلامپسی در حاملگی اول که زن مدت کوتاهی در معرض آنتی ژن‌های اسپرم شوهر قرار گرفته است، افزایش می‌یابد.^(۱۴،۱۲) اما هال و همکاران ارتباطی بین طول مدت تماس جنسی و شیوع پره اکلامپسی نیافتند.^(۱۰)

با توجه به مطالب فوق ممکن است استفاده از کاندوم و نزدیکی منقطع به عنوان روش‌های پیش‌گیری از بارداری که باعث عدم تماس بافت‌های زن با آنتی ژن‌های پدري موجود در اسپرم می‌شود، شیوع پره اکلامپسی را به دنبال داشته باشد. ولی در مطالعه مایلز در افریقای جنوبی این فرضیه رد شد. در این مطالعه روابط جنسی غیرمتعارف که زن را در معرض آنتی ژن‌های اسپرم قرار می‌دهد، در نظر گرفته نشده است.^(۱۶) از طرفی استفاده از روش‌های سدکننده به غیر از کاندوم مطلقاً فرد را از تماس با آنتی ژن‌های اسپرم محافظت نمی‌کند. لذا، تحقیق حاضر با هدف تعیین ارتباط پره اکلامپسی با تماس بافت‌های بدن زن قبل از بارداری با آنتی ژن‌های اسپرم انجام شد.

*** مواد و روش‌ها:**

این تحقیق هم گروهی بر روی زنان ۱۸ تا ۳۵ ساله نخست‌زا در سن حاملگی ۲۰ هفته انجام شد. از دی ماه ۱۳۸۳ فروردین ۱۳۸۵ که در درمانگاه‌های بیمارستان‌های دانشگاهی شهر اصفهان تحت مراقبت‌های دوران بارداری بودند و برای زایمان یا پی‌گیری مشکلات بارداری در این بیمارستان‌ها

اختلال فشارخون در دوران بارداری به همراه خون‌ریزی و عفونت سه عامل مهم مرگ و میر مادران را تشکیل می‌دهند. پره اکلامپسی شایع‌ترین نوع اختلال فشارخون است که با افزایش فشارخون و وجود پروتئین در ادرار مشخص شده و در ۵ تا ۱۰ درصد حاملگی‌های بالای ۲۴ هفته دیده می‌شود.^(۱) عمده‌ترین عامل خطر برای این بیماری، حاملگی اول است. اخیراً پیشنهاد می‌شود که باردارشدن از همسر جدید حتی بیش از حاملگی اول استعداد ابتلا به بیماری را بالا می‌برد و به عنوان عامل خطر مطرح است.^(۳،۲)

در گزارش لی مشخص شد که احتمال پره اکلامپسی در حاملگی زنی که همسرش دارای زن دیگری دچار پره اکلامپسی بوده است، به دو برابر افزایش می‌یابد.^(۴) تحقیق‌ها نشان دادند که احتمال پره اکلامپسی به دنبال استفاده از جنین یا تخمک اهدایی نسبت به حاملگی حاصل از کاشت تخمک خود فرد (IVF) افزایش می‌یابد.

نتایج این تحقیق‌ها این نظریه را مطرح می‌کند که ژن‌های پدري یا ژن‌های مادري (در حاملگی حاصل از تخمک اهدایی) ممکن است خطر پره اکلامپسی را در مادر تغییر دهند و بر تأثیر عوامل ایمنی بر اختلال فشارخون بارداری تأکید دارند.^(۴-۹)

آنتی ژن‌های لکوسیتی انسانی که در پلاسمای مایع جنسی (semen) وجود دارند ممکن است به سطح غشای پلاسمایی اسپرم نفوذ کنند و در حین رابطه جنسی با ورود به درون رحم واکنش‌های ایمنی‌شناسی را در بدن زن برانگیزند.^(۱۰) تماس مداوم با این آنتی ژن‌ها قبل از حاملگی می‌تواند تحمل بدن مادر را نسبت به آنتی ژن‌های پدري بالا ببرد^(۱۱) و واکنش‌های التهابی ناشی از تماس بعدی (تماس بدن زن با آنتی ژن‌های جنین) را کاهش دهد.^(۱۲) در صورت عدم تحمل آنتی ژن‌های پدري توسط مادر ممکن است فرایند التهابی طی حاملگی با پره اکلامپسی بروز نماید.^(۳)

بستری شده بودند، به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند.

گروه زنانی که با آنتی‌ژن‌های اسپرم تماس نداشتند، کسانی بودند که در روابط جنسی قبل از بارداری تنها به مدت دو ماه یا کمتر کاندوم استفاده نموده بودند یا نزدیکی منقطع داشتند و گروه در تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم را زنانی تشکیل می‌دادند که قبل از بارداری حداقل به مدت شش ماه روابط جنسی بدون استفاده از کاندوم و نزدیکی منقطع داشتند. حجم نمونه بر اساس ضریب اطمینان ۹۹ درصد و برآوردی از فراوانی نسبی پره‌اکلامپسی که حدود ۵ درصد بود، ۱۸۳ نفر تعیین شد. برای حصول اطمینان از کفایت تعداد نمونه‌ها پس از ریزش احتمالی، ۳۲۲ نفر در گروه بدون تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم و ۲۰۰ نفر در گروه در معرض آنتی‌ژن‌های اسپرم در تحقیق شرکت داده شدند. معیارهای خروج شامل داشتن سابقه بیماری سیستمیک قبل و پس از بارداری، مصرف سیگار، حاملگی دوقلو، حاملگی حاصل از ازدواج مجدد، حاملگی به دنبال روش‌های کمک باروری، وجود پرفشاری خون قبل از هفته ۲۰ بارداری، وزن مخصوص ادرار پایین‌تر از ۱۰۱۵ گرم بر میلی‌لیتر بودند. طی نمونه‌گیری ۵۷ نفر در گروه در معرض اسپرم و ۷۲ نفر به دلیل عدم مراجعه به مراکز درمانی دانشگاهی شهر اصفهان از مطالعه حذف شدند. بنابراین، ۱۴۳ نفر در گروه اول و ۲۵۰ نفر در گروه دوم باقی ماندند.

اطلاعات مربوط به مشخصات فردی، مدت رابطه جنسی بدون استفاده از کاندوم یا به طور منقطع و تعداد روابط جنسی قبل از بارداری برای هر فرد ثبت شدند. فشارخون شرکت‌کنندگان در هفته‌های ۲۴، ۲۸، ۳۲، ۳۶ و ۴۰ حاملگی، زمان زایمان و ۲۴ ساعت پس از زایمان کنترل شد. در صورت بالا بودن فشارخون، آنالیز ادرار در دو اندازه‌گیری به فاصله ۲۰ دقیقه از نظر وجود پروتئین انجام شد. در صورتی که فشارخون ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر

جیوه یا بالاتر بود، بیمار بستری و آزمایش‌های بعدی در بیمارستان برای وی انجام شد. تشخیص پره‌اکلامپسی براساس افزایش فشارخون مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ در دو اندازه‌گیری به مدت ۶ ساعت و وجود پروتئین ادرار بیش‌تر یا مساوی ۱+ پس از ۲۰ هفته حاملگی بود.^(۱) در صورت تشخیص پره‌اکلامپسی، علائم شدت پره‌اکلامپسی شامل سردرد، اختلال بینایی، درد اپی‌گاستر، کاهش حجم ادرار، افزایش کراتینین سرم، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی، پروتئین ادرار بیش‌تر یا مساوی ۲+ و تشنج بررسی شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری مجذور کای و تی تجزیه و تحلیل شدند. حداکثر خطای نوع اول مورد قبول برای پذیرش فرضیات تحقیق $p < 0.05$ بود.

* یافته‌ها:

میانگین سن زنان در گروه در تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم $22/87 \pm 3/67$ سال و در گروه عدم تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم $22/51 \pm 3/36$ سال بود که تفاوت معنی‌داری نداشت.

میانگین سن حاملگی در زمان ختم حاملگی در گروه تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم $38/18 \pm 2/65$ هفته و در گروه عدم تماس $38/19 \pm 2/65$ هفته بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

میانگین مدت تماس جنسی (صرف نظر از روش پیشگیری از بارداری) قبل از بارداری در گروه در تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم $20/75 \pm 15/04$ ماه و در گروه عدم تماس $9/77 \pm 8/55$ ماه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.01$ ، $-9/44$ تا $-14/96$ ، CI). فراوانی نسبی پره‌اکلامپسی در شدت‌های مختلف در گروه بدون تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم ۱۰/۸ درصد و در گروه در تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم ۵/۶ درصد و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = 0.043$) (جدول شماره ۱)

جدول ۱- فراوانی به پره اکلامپسی در گروه‌های مورد بررسی

| پره اکلامپسی گروه | | ندارد | | خفیف | | شدید و اکلامپسی | |
|----------------------|--|-------|------|-------|------|-----------------|------|
| | | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| در تماس با آنتی ژن | | ۱۳۵ | ۹۴/۴ | ۲ | ۱/۴ | ۶ | ۴/۲ |
| بدون تماس با آنتی ژن | | ۲۲۳ | ۸۹/۲ | ۷ | ۲/۸ | ۲۰ | ۸ |
| جمع | | ۳۵۸ | ۹۱/۱ | ۹ | ۲/۳ | ۲۶ | ۶/۶ |

در گروهی که قبل از بارداری بیش از ۱۲ ماه در معرض آنتی ژن‌های اسپرم قرار داشتند، پره اکلامپسی مشاهده نشد. بین مدت تماس با آنتی ژن‌های اسپرم و پره اکلامپسی ارتباط معنی‌دار وجود داشت ($p=0/03$ ، $R=1/2$) (جدول شماره ۲).

جدول ۲- فراوانی شدت پره اکلامپسی بر حسب طول مدت تماس با آنتی ژن‌های اسپرم

| شدت پره اکلامپسی (ماه) | | ۰ - ۲ | | ۶ - ۱۲ | | بیش از ۱۲ | |
|------------------------|--|-------|------|--------|------|-----------|------|
| | | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| طبیعی | | ۲۲۲ | ۶۲ | ۹۵ | ۲۶/۵ | ۴۱ | ۱۱/۵ |
| خفیف | | ۷ | ۷۷/۸ | ۲ | ۲۲/۲ | ۰ | ۰ |
| شدید و اکلامپسی | | ۱۸ | ۷۵ | ۶ | ۲۵ | ۰ | ۰ |
| جمع | | ۲۴۹ | ۶۳/۴ | ۱۰۳ | ۲۶/۲ | ۴۱ | ۱۱/۵ |

میانگین مدت تماس جنسی قبل از بارداری در کسانی که به پره اکلامپسی مبتلا نشده بودند $13/29 \pm 13/24$ ماه و در کسانی که به پره اکلامپسی مبتلا شده بودند $10/37 \pm 13/33$ ماه بود. بین مدت تماس جنسی و بروز پره اکلامپسی ارتباط معنی‌دار نبود.

* بحث و نتیجه گیری:

این تحقیق نشان داد که تماس بدن زن با آنتی ژن‌های اسپرم همسر قبل از بارداری با کاهش

پره اکلامپسی همراه است و افزایش طول مدت تماس، احتمال پره اکلامپسی را کاهش می‌دهد.

در مطالعه اینارسون نیز بروز پره اکلامپسی در کسانی که مدت کوتاهی در معرض آنتی ژن‌های اسپرم بودند، بیش از زنانی بود که قبل از بارداری با این آنتی ژن‌ها تماس داشتند.^(۱۲) در مطالعه سالکا مشخص شد که استفاده از گامت‌های اهدایی (اسپرم یا تخمک) به عنوان منبع آنتی ژنی که مادر قبل از بارداری با آنها تماس نداشته است در مقایسه با افرادی که برای باروری آنها از گامت همسر یا از گامت خودشان استفاده شده است، با میزان بروز بالاتر پره اکلامپسی همراه بوده است.^(۸)

در برخی مطالعه‌ها افزایش احتمال پره اکلامپسی در حاملگی حاصل از همسر جدید نشان داده شده است. در مطالعه لی و وی این میزان ۳۰ درصد گزارش شده است.^(۱۸،۱۷) اما در تحقیق نس و همکاران بین استفاده از روش‌های سدکننده پیش‌گیری از بارداری و پره اکلامپسی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.^(۱۹)

در این مطالعه هیچ مورد پره اکلامپسی و اکلامپسی در گروهی که بیش از ۱۲ ماه در تماس با آنتی ژن‌های اسپرم بودند، دیده نشد و با افزایش طول مدت تماس با آنتی ژن‌های اسپرم، احتمال پره اکلامپسی کاهش یافت. روبیلارد و همکاران در تحقیق خود گزارش کردند که احتمال بروز پره اکلامپسی در زنانی که کمتر از ۴ ماه با آنتی ژن‌های اسپرم تماس داشتند، بیش از کسانی بود که این تماس را نداشتند.^(۲) در تحقیق اینارسون نیز بین احتمال بروز پره اکلامپسی و طول مدت رابطه جنسی بدون استفاده از روش‌های سدکننده و تعداد رابطه جنسی ارتباط غیر مستقیمی وجود داشت.^(۱۲)

در این تحقیق مدت روابط جنسی قبل از بارداری در گروهی که در تماس با آنتی ژن‌های اسپرم بودند به طور معنی‌داری بیش از گروه دیگر بود، اما بین پره اکلامپسی و طول مدت رابطه جنسی قبل از بارداری ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. بنابراین طول مدت رابطه جنسی به تنهایی عامل اصلی برای پیش‌گیری از

3. Trogstad LI, Eskild A, Magnus P, et al. Changing paternity and time since last pregnancy, the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547238 women with and without previous preeclampsia *Inter J Epidemiol* 2001 Dec; 30(6): 1317-22
4. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998 May 2; 316 (7141): 1343-7
5. Pados G, Camus M, Van Steirteghem A, et al. The evaluation and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994 Mar; 9(3): 538-42
6. Serhal PF, Craft IL. Oocyte donation in 61 patients. *Lancet* 1989 May 27; 1(8648): 1185-7
7. Abdalla HI, Billett A, Kan AK, et al. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Mar; 105(3): 332-7
8. Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999 Sep; 14(9): 2268-73
9. Soderstrom- Anttila V, Tiiti-nen A, Foudila T, Hovattu O. Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod* 1998 Feb; 13(2): 483-90
10. Hall GH, Noble L, Lindow S, Masson E. Long-term sexual co-habitation offers no protection from hypertensive disease of pregnancy. *Hum Reprod* 2001 Feb; 16(2): 349- 52
11. Eskenazi B, Harley K. Commentary: Revisiting the primipaternity theory of pre-eclampsia. *Int J Epidemiol* 2001 Dec; 30(6): 1323- 4

پره‌اکلامپسی نیست، بلکه طول مدت تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم عامل اصلی پیش‌گیری کننده است. همچنین نتایج این تحقیق فرضیه تأثیر عوامل ایمنی بر پره‌اکلامپسی را تأیید می‌کند. در برخی تحقیقات تأثیر فرایند التهابی در القای پره‌اکلامپسی با تأثیرات آن بر روند تشکیل جفت در نیمه اول حاملگی توضیح داده شده و تشکیل غیرطبیعی جفت با پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی همراه بوده است.^(۲۱،۲۰)

هرچند سندرم پره‌اکلامپسی یک پدیده چند عاملی است، اما با توجه به مدارک موجود می‌توان نتیجه گرفت که تماس مداوم با آنتی‌ژن‌های اسپرم همسر مقاومت بدن زن را در مقابل واکنش‌های ایمنی ناشی از حضور بافت آلوگراف کاهش می‌دهد. لذا، توصیه می‌شود قبل از حاملگی روابط زناشویی تا مدتی بدون استفاده از روش‌های سدکننده و روش نزدیکی منقطع و با استفاده از سایر روش‌های پیش‌گیری انجام شود. همچنین افرادی که قبل از بارداری کمتر از شش ماه در تماس با آنتی‌ژن‌های اسپرم بوده‌اند، به عنوان افراد در معرض خطر پره‌اکلامپسی، تحت درمان با آنتی‌کسیدانت قرار گیرند تا در مقابل واکنش‌های اکسیداتیو ناشی از واکنش‌های ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های آلوگراف جنین محافظت شوند.

* سپاس‌گزاری:

بدین‌وسیله از همکاری خانم‌ها فاطمه کمالی، سوسن عطایی و اعظم دادخواه قدردانی می‌شود.

* مراجع:

1. Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. USA: McGraw-Hill; 565
2. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, et al. Association of pregnancy - induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994 Oct 8; 344(8928): 973-5

12. Einarsson JI, Sangi- Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May; 188(5): 1241-3
13. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996 May; 7(3), 240-4
14. Laivuori HM, Hovatta OLL, Ylikorkala RO. Lack of previous exposure to paternal antigens does not predispose to hypertensive pregnancy complications. *Hypertention in Pregnancy* 1998; 17: 291-5
15. deLuca Brunori I, Battini L, Simonelli M, et al. HLA-Dr in couples associated with preeclampsia: background and updating by DNA sequencing, *J Reprod Immunol* 2003 Aug; 59(2) 235-43
16. Marti JJ, Herrmann U. Immunogestosis: a new etiologic concept of "essential" EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient; preliminary report of a clinical study. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul 1; 128(5): 489-93
17. Mills JL, Klebanoff MA, Graubard BI, et al. Barrier contraceptive methods and preeclampsia. *JAMA* 1991 Jan; 265(1): 70-3
18. Li DK, Wi S. Changing paternity and risk of preeclampsia/ eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000 Jan 1; 151(1), 57-62
19. Deen ME, Ruurda LG, Wang J, Dekker GA. Risk factors for preeclampsia in multiparous women: primipaternity versus the birth interval hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 Feb; 19(2): 79-84
20. Ness RB, Markovin N, Harger G, Day R. Barrier methods length of preconception intercourse, and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(3): 227-35
21. Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, et al. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Jul; 171(1): 158-64