

بررسی رابطه B-HCG سرم با پره اکلامپسی و شدت آن

زهرا بصیرت*(M.D.)⁺ شهناز برات*(M.D.)^{*} محمود حاجی احمدی*(Ph.D.)^{**}

چکیده

سابقه و هدف: پره اکلامپسی یکی از شایع‌ترین و ناشناخته‌ترین عوارض بارداری است. از آن جایی که نقش HCG β در پاتوفیزیولوژی این بیماری به طور دقیق شناخته نشده است، هدف از این مطالعه، بررسی سطح خونی آن در زنان مبتلا به پره اکلامپسی و مقایسه آن با خانم‌های باردار سالم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر باروش مورد-شاهدی بر روی دو گروه ۴۰ نفری از زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار سالم باسن حاملگی ترم مراجعه کننده به زایشگاه بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل طی سال‌های ۱۳۸۲ لغایت ۱۳۸۳ انجام شد. سطح سرمی HCG β به روش Radio Immuno Assay در تمام بیماران سنجش شد. زنان دارای دیابت، فشار خون مزمن، چندقلویی و بیماری‌های داخلی از مطالعه خارج شدند. در آنالیز از آزمون‌های مجذور کای، آزمون تی، ANOVA، کروسکال والیس (Keruskall-wallis) و من-ویتنی (Mann-whitney) استفاده شد.

یافته‌ها: میزان سرمی هورمون HCG β در بیماران پره اکلامپسی 24630 ± 39840 IU/L و در افراد سالم 16758 ± 31991 IU/L بود ($P=0/031$) در بیماران دارای پره اکلامپسی خفیف (۳۴ نفر) میانگین سطح هورمونی HCG β برابر 16758 ± 31991 IU/L و در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی شدید (۶ نفر) 84312 ± 9257 IU/L بوده است ($P < 0/0001$).
استنتاج: سطح HCG β در افراد دچار پره اکلامپسی بالاتر از افراد سالم است. با افزایش شدت پره اکلامپسی در بیماران، میزان سرمی HCG β بالاتر می‌رود. سطح بالای HCG نشانگر پره اکلامپسی شدید و تقویت کننده ارتباط HCG با صدمات جفتی می‌باشد.

واژه های کلیدی: پره اکلامپسی، گونادوتروپین کوریونی انسان، حاملگی

مقدمه

عفونت هستند (۲). تشخیص پره اکلامپسی براساس فشار خون ۱۴۰ روی ۹۰ یا بیش تر پس از هفته ۲۰ بارداری و پروتئینوری 300 mg در ادرار ۲۴ ساعته یا $\geq 1^+$ در نمونه ادرار اتفاقی می‌باشد (۱). پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی

پره اکلامپسی یکی از شایع‌ترین و ناشناخته‌ترین عوارض بارداری است که در ۳-۷ درصد حاملگی‌ها دیده می‌شود (۱). یکی از سه عامل مهم مرگ‌ومیر دوران بارداری است. این عوامل شامل: خونریزی، فشارخون و

⁺ بابل: چهارراه فرهنگ - بیمارستان شهید یحیی نژاد

* متخصص زنان و زایمان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی بابل

^{**} عضو هیئت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ تصویب: ۸۵/۳/۱۰

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۴/۱۰/۱۲

تاریخ دریافت: ۸۴/۷/۲۴

بیماران پره اکلامپسی و در نتیجه کاهش عوارض فرم شدید استفاده نمود(۵). لیکن در مطالعات دیگر این موضوع به اثبات نرسیده است(۷،۶). باتوجه به این که فشارخون حاملگی و مسمومیت حاملگی یک عارضه نسبتاً شایع در زنان باردار کشور ماست و با مرگ و میر بالا و عوارض در مادر و جنین همراه است و پاتوفیزیولوژی آن نیز کاملاً شناخته شده نیست، هدف این مطالعه بررسی میزان β HCG در زنان پره اکلامپسی و مقایسه آن با زنان باردار سالم است تا بتواند نقش میزان β HCG را در پره اکلامپسی مشخص کند.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر با روش مورد-شاهدی (Case-Control) بر روی دو گروه ۴۰ نفری (جمعاً ۸۰ نفر) از زنان باردار با سن حاملگی ترم (۴۰-۳۸ هفته) مراجعه کننده به زایشگاه بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل طی سال‌های ۱۳۸۲ لغایت ۱۳۸۳ انجام شد. حجم نمونه با توجه به اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و اختلاف پیش‌بینی شده 15000 IU/L و انحراف معیارهای 24500 IU/L و 22500 IU/L برای گروه شاهد، تعداد نمونه مورد نیاز ۳۱ نفر برای هر گروه پیش‌بینی گردیده بود که به ۴۰ نفر افزایش یافت. گروه اول ۴۰ نفر از زنان باردار با فشارخون حاملگی طبیعی (در محدوده فشار سیستولیک کم‌تر از ۱۳۰ و دیاستولیک کم‌تر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) بودند و گروه دوم (۴۰ نفر) افراد حامله مبتلا به پره اکلامپسی بودند. سرم تمامی افراد در یخچال نگهداری شد. سپس سطح سرمی β HCG در دو گروه با کیت شرکت کاوشیار IRMA به روش Radio Immuno Assay در یک آزمایشگاه با حساسیت اندازه‌گیری 1 IU/L توسط دستگاه گاما کانتر Genesis مدل LTI تیتراژ شد. پره اکلامپسی، هایپرتانسیون ناشی از بارداری و

دقیقاً شناخته نشده است، اما یکی از مهم‌ترین عوامل دخیل، وازواسپاسم است که با ایجاد صدمه عروقی و هایپوکسی موضعی باعث خونریزی- نکروز و اختلال ارگان‌های انتهایی می‌شود(۱). در حاملگی عادی مقاومت به مواد قابض ایجاد می‌شود که در پره اکلامپسی این مقاومت کاهش می‌یابد. در پره اکلامپسی سنتز پروستاگلین I2 و نیتریک اکساید (متسع کننده عروق) به طور قابل ملاحظه‌ای کم شده و ترومبوکسان A2 بالایی می‌رود. این تغییرات از هفته ۲۲ حاملگی، در زنانی که بعداً مبتلا به پره اکلامپسی می‌شوند، ایجاد می‌شود(۳). احتمالاً اختلال عملکرد سلول‌های آندوتلیال علت اصلی پره اکلامپسی می‌باشد. در حاملگی‌های عارضه‌دار شده با پره اکلامپسی ۳۰-۵۰ درصد کاهش در جریان خون رحم دیده می‌شود، که منجر به افزایش جبرانی تعداد مویرگ‌های جفتی، جهت افزایش خونرسانی رحم می‌شود. این افزایش در پرزهای جفتی می‌تواند عامل بلوغ زودرس جفت در پره اکلامپسی باشد(۳). عوامل خطر ساز پره اکلامپسی شامل اول زایی، سن بالای ۴۰، نژاد آفریقایی- امریکایی، تاریخچه خانوادگی، فشارخون مزمن و بیماری‌های مزمن کلیوی، دیابت و چندقلویی می‌باشد(۲). HCG یا به عبارتی هورمون حاملگی، نوعی گلیکوپروتئین با چهار چوب لپیدی است که نقش عمده آن در حاملگی حمایت از جسم زرد می‌باشد، همچنین موجب تحریک ترشح ریلکسین از جسم زرد می‌شود و این فرضیه مطرح است که HCG موجب اتساع عروق رحمی و شل‌شدگی عضلات صاف میومتر می‌شود(۴). بعضی محققین نشان دادند که اندازه‌گیری سطح سرمی HCG ابزار مهمی در تشخیص و اداره بالینی پره اکلامپسی می‌باشد. مخصوصاً سطح آن در فرم شدید و اضافه شده بالاتر می‌باشد. بنابراین می‌توان از آن در پیشگویی، تشخیص و درمان

یافته ها

سطح سرمی B-HCG در ۴۰ نفر از افراد پره‌اکلامپسی و ۴۰ نفر حامله با فشارخون طبیعی اندازه‌گیری شد. میانگین و انحراف معیار سن افراد پره‌اکلامپسی ($24/88 \pm 6/0$) و میانگین و انحراف معیار سن در افراد با فشار خون طبیعی ($25/2 \pm 5/0$) بود ($P=0/795$). که این دو گروه از لحاظ سنی مشابه هم بودند.

همه افراد در گروه پره‌اکلامپسی و سالم از نظر سن حاملگی ترم و از نظر دفعه بارداری، شکم اول و یا دوم بودند. در گروه افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولیک ($147/25 \pm 9/8$) و در افراد سالم ($106/75 \pm 7/29$) میلی متر جیوه بود ($P<0/001$).

میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولیک در افراد پره‌اکلامپسی ($92/63 \pm 3/75$) و در افراد سالم ($68/13 \pm 8/12$) میلی متر جیوه بود ($P<0/001$). از تعداد ۴۰ نفر بیمار مورد مطالعه، ۳۴ نفر (۸۵ درصد) پره‌اکلامپسی خفیف و ۶ نفر (۱۵ درصد) شدید بودند.

میزان سرمی B-HCG در گروه پره‌اکلامپسی میانگین و انحراف معیاری برابر (39840 ± 24630) $\frac{IU}{L}$ داشت که کم‌ترین مقدار آن $4800 \frac{IU}{L}$ و بیش‌ترین مقدار $100/000 \frac{IU}{L}$ بوده است. میانگین و انحراف معیار B-HCG در افراد سالم (25862 ± 27460) $\frac{IU}{L}$ ، حداقل آن $4431 \frac{IU}{L}$ و حداکثر آن $90/000 \frac{IU}{L}$ بود ($P=0/031$) (جدول شماره ۱).

در تقسیم‌بندی شدت پره‌اکلامپسی به دو گروه خفیف و شدید و مقایسه مقدار B-HCG در آنها دریافتیم که در افراد پره‌اکلامپسی خفیف میانگین B-HCG برابر با $31991 \pm 16758 \frac{IU}{L}$ و در پره‌اکلامپسی شدید $84317 \pm 9257 \frac{IU}{L}$ بود ($P<0/0001$) (جدول شماره ۱).

پروتئینوری تعریف شد. تشخیص هیپرتانسیون براساس فشارخون در حد ۱۴۰ روی ۹۰ یا بیش‌تر در دو نوبت و به فاصله حداقل ۴ ساعت بوده است. پره‌اکلامپسی به دو دسته خفیف و شدید طبقه‌بندی شد (۱).

معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion Criteria) در مبتلایان به پره‌اکلامپسی (گروه مورد):

۱. $140/90 \geq$ فشارخون
۲. $1+ \geq$ پروتئین ادراری بوده است.

معیارهای خروج (Exclusion Criteria): چند قلوبی، دیابت، فشار خون مزمن و بیماری‌های داخلی در نظر گرفته شد. گروه شاهد خانم‌های حامله سالم بودند که جهت زایمان به زایشگاه مراجعه نمودند. پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات زیر از هر بیمار تکمیل گردید: سن بیمار- سن حاملگی- تعداد حاملگی- آلبومین ادرار- پلاکت- آزمون انعقادی- کراتینین سرم- فشار خون و علائم پره‌اکلامپسی شدید شامل: سردرد- تاری دید- درد پای گاسترو ...

روش نمونه‌گیری غیر تصادفی از افراد مورد نظر و به وسیله ثبت اطلاعات در پرسشنامه بود. اطلاعات مورد نظر در نرم‌افزارهای آماری SPSS و توسط آزمون‌های ANOVA، من-ویتنی (Mann whitney)، کروسکال-والیس (Kruskal-wallis) و آزمون تی جهت مقایسه سطح HCG در مراحل خفیف و شدید و مقایسه گروه مورد و شاهد برحسب برخورداری از توزیع نرمال و عدم توزیع نرمال استفاده گردید. همچنین از آزمون مجذور کای جهت همسان‌سازی دفعات بارداری در دو گروه استفاده گردید.

جدول شماره ۱: توزیع میانگین و انحراف معیار سطح HCG β در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی (خفیف و شدید) و افراد سالم

متغیر	تقسیم بندی	تعداد	میانگین	انحراف معیار	دامنه	حداقل	حداکثر	P-Value
BHCG	افراد پره اکلامپسی	۳۴	۳۱۹۹۱	۱۶۷۵۸	۵۶۰۰۰	۴۸۰۰	۶۰۸۰۰	<۰/۰۰۱
	خفیف	۶	۸۴۳۱۲	۹۲۵۷	۲۶۰۰۰	۷۴۰۰۰	۱۰۰۰۰۰	
	شدید	۴۰	۳۹۸۴۰	۲۴۶۳۰	۹۵۲۰۰	۴۸۰۰	۱۰۰۰۰۰	۰/۰۳۱
	جمع	۴۰	۲۷۴۶۰	۲۵۸۶۲	۸۵۵۶۹	۴۴۳۱	۹۰۰۰۰	
افراد سالم								

بحث

پره اکلامپسی $\frac{IU}{L}$ ۴۹۸۱۷ و در افراد سالم $\frac{IU}{L}$ ۱۲۵۵۸ بوده است ($P < 0/001$). آن‌ها نتیجه گرفتند که اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون B-HCG می‌تواند به عنوان یک نشانگر سودمند در تشخیص و کنترل بیماری‌های فشار خون در زنان حامله مورد استفاده قرار بگیرد (۵).

در مطالعات مشابه، محققین سطح B-HCG را در سه ماهه دوم حاملگی در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون حاملگی و افراد سالم اندازه گرفتند، که سطح B-HCG در مادران حامله دارای فشار خون افزایش یافته، به طور معنی‌داری بالاتر بوده است. آن‌ها پیشنهاد نمودند که می‌توان از این آزمون جهت بیماریابی و پیشگویی وقوع عوارض ناشی از پره اکلامپسی در مادر و جنین استفاده نمود (۹-۱۱). در مطالعه وایلان^۲ و همکاران (۱۹۹۶)، سطح B-HCG در زنان نخست‌زا در سه ماهه سوم اندازه‌گیری شد که میانگین سطح سرمی B-HCG در پره اکلامپسی بیش از گروه شاهد بوده است (۱۲).

در مطالعه دیگری، سطح B-HCG در دو گروه ۳۰ نفری باردار سالم و مبتلا به پره اکلامپسی در سه ماهه سوم بارداری، اندازه‌گیری شد که میزان آن در گروه پره اکلامپسی بیش‌تر از افراد سالم بود (۱۳). بنابراین نتایج مطالعه حاضر، مشابه با مطالعات مذکور نشان‌دهنده نقش مفید B-HCG در تشخیص و اداره بیماری می‌باشد.

پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی به‌طور دقیق شناخته نشده است. اما یکی از مهم‌ترین عوامل دخیل، وازواسپاسم است که با ایجاد صدمه عروقی و هایپوکسی موضعی صدماتی را ایجاد می‌کند (۱).

B-HCG موجب اتساع عروق جفت و رحم می‌شود و نشانه مهمی جهت شروع تطابق قلبی-عروقی در اوایل بارداری می‌باشد. همچنین موجب تامین کارآمد گردش خون جفتی-رحمی در تمام طول حاملگی می‌شود (۸).

در این مطالعه با اندازه‌گیری سطح خونی هورمون B-HCG هشتاد زن باردار در دو گروه مبتلا به پره اکلامپسی و افراد سالم، ارتباط این هورمون با پره اکلامپسی بررسی شد. از نظر میانگین و انحراف معیار سن، بین دو گروه مورد مطالعه، تفاوت آماری وجود نداشت و این دو گروه از لحاظ سنی مشابه هم بودند ($P = 0/79$). میانگین میزان سرمی هورمون B-HCG در گروه بیماران مبتلا به پره اکلامپسی ($\frac{IU}{L}$ ۳۹۸۴۰) و در افراد سالم ($\frac{IU}{L}$ ۲۷۴۶۰) بود و این اختلاف با توجه به ($P = 0/031$) معنی‌دار بوده است.

در مطالعه گریز و همکاران (۲۰۰۴)، سطح سرمی B-HCG در ۴۳ زن باردار در سه ماهه سوم بارداری در دو گروه دارای فشارخون طبیعی و بالای حاملگی اندازه‌گیری شد. سطح سرمی B-HCG در

2. Vaillant

1. Gurbuz

۲۵۳۳۰، در گروه پره‌اکلامپسی متوسط $\frac{IU}{L}$ ۳۳۱۲۰ و در پره‌اکلامپسی شدید $\frac{IU}{L}$ ۴۲۱۹۰ بود. سطح سرمی B-HCG بیانگر شدت پره‌اکلامپسی بوده است (۱۷). در این مطالعه نیز با افزایش شدت پره‌اکلامپسی، میزان B-HCG افزایش یافت.

در مطالعه دیگری، سطح B-HCG را در ۳۲ زن حامله با فشار خون حاملگی و ۱۷ مورد حاملگی ترم سالم مقایسه نمودند. سطح B-HCG به طور چشمگیری در پره‌اکلامپسی بیش‌تر از حاملگی طبیعی بود (خصوصاً در پره‌اکلامپسی متوسط و شدید). لیکن اختلاف معنی‌داری بین پره‌اکلامپسی خفیف و گروه شاهد وجود نداشت. افزایش سطح B-HCG نشانگر اختلال عملکردی جفت بوده و ممکن است همراه با آسیب سلول‌های آندوتلیال در بیماران با فشار خون باشد (۱۸).

سطح بالای HCG، نشانگر پره‌اکلامپسی شدید و زودرس که مرگ و میر و بیمارگنی بالایی دارد، می‌باشد و ارتباط HCG بالا و صدمات جفتی را تقویت می‌کند. سطح بالای HCG، مشخص‌کننده گروهی از افراد دچار پره‌اکلامپسی است که نیاز به مراقبت بیش‌تری دارند (۱۹).

بنابراین سطح B-HCG در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی بیش‌تر از افراد با فشارخون طبیعی و در فرم شدید بیش‌تر از فرم خفیف می‌باشد. پس می‌توان از این آزمون به دلیل ساده بودن، ارزان بودن، جهت غربالگری پره‌اکلامپسی در زنان اول‌زا استفاده نمود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از واحد پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل که حمایت علمی و مالی این طرح تحقیقاتی را عهده‌دار بوده‌اند و از سرکارخانم راضیه طبری

مورسینک و همکاران (۱۹۹۷)، در سه ماهه دوم سطح B-HCG و آلفا فیتوپروتئین سرم را اندازه‌گیری نموده و نتیجه گرفتند گرچه نمی‌توان ارتباط ضعیف بین پره‌اکلامپسی و B-HCG را رد نمود، این هورمون اهمیت بارزی در پیشگویی بروز هیپرتانسیون حاملگی ندارد (۱۴) مقدمی و همکاران به صورت آینده‌نگر سطح سرمی B-HCG را در ۲۶۰ زن حامله اندازه‌گیری و نتیجه زایمان آن‌ها را از نظر موارد پره‌اکلامپسی مورد بررسی قرار دادند. از این تعداد ۱۷ نفر (۶/۵ درصد) به پره‌اکلامپسی مبتلا شدند. متوسط سطح سرمی B-HCG در دو گروه، اختلاف آماری نداشت (۰/۲۸) (p=۰/۱۵). این اختلاف در نتیجه‌گیری ممکن است به علت تعداد کم مبتلایان به پره‌اکلامپسی در این مطالعه باشد. بنابراین مطالعات دیگر با مبتلایان بیش‌تر جهت اثبات نتایج، ضروری است.

در بررسی شدت پره‌اکلامپسی در دو گروه خفیف و شدید در این مطالعه معلوم شد سطح هورمون B-HCG در بیماران با پره‌اکلامپسی شدید $9257 \pm 84317 IU/L$ و در پره‌اکلامپسی خفیف $16758 \pm 31991 IU/L$ بوده است. با افزایش شدت پره‌اکلامپسی، میزان سرمی B-HCG در مبتلایان بالاتر بوده است و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/0001$).

در مطالعه دیگر، محققین با اندازه‌گیری B-HCG در دو گروه (پره‌اکلامپسی ۱۲ نفر و افراد سالم ۳۲ نفر) پی به قدرت پیشگویی این آزمون در فشارخون بالا بردند و نتیجه‌گیری کردند که سطح هورمون B-HCG در مبتلایان به پره‌اکلامپسی به طور معنی‌داری بیش‌تر از افراد سالم تحت مطالعه ($P < 0/05$) و در گروه پره‌اکلامپسی شدید، بیش‌تر از دیگر بیماران مبتلا بود (۱۶).

در مطالعه فنگ^۱ و همکاران (۲۰۰۰)، سطح سرمی B-HCG در گروه بیماران با پره‌اکلامپسی خفیف $\frac{IU}{L}$

1. Morssink
2. Feng

آقای فرداد چراچی که در جمع آوری اطلاعات زحمات فراوانی متحمل شدند، تشکر و قدردانی می‌شود.

عمواوغلی مسئول محترم زایشگاه بیمارستان شهیدیهی نژاد که در جمع آوری نمونه‌ها همکاری نمودند و از

فهرست منابع

1. Cunningham FG, Leverno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstron KD, *William s Obstetrics*, 22nd edition, USA, MC graw Hill, 2005 P. 116-140.
2. Myers J. Brockelsby J. The epidemiology of preeclampsia. In Baker NP. Kingdom CPJ, editors. In *Preeclampsia, current perspectives on management*. USA. Parthenon publishing group 2004-p. 24-25.
3. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalea- Gleason A, Garcia-paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Prostacyclin, thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J obstet gynecal*. 2003; 188: 986-999.
4. Kurtzman JT, Wilson H, Rao CV, A proposed role for HCG in clinical obstetrics. *semin Reprod Med*. 2001; 19: 63-68.
5. Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M, Gedikbasi A, Ozturkmen M, Kabaca C, et al. Can serum hCG values be used in the differential diagnosis of pregnancy complicated by hypertension. *pregnancy*. 2004; 23: 1-12.
6. Hietala R, Pohja-Nylander P, Rutanen EM, Laatikainen T. Serum insulin-like growth factor binding protein-1 at 16 weeks and subsequent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 185-189.
7. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of pre-eclampsia. *Pleacenta* 2000; 21: 487-492.
8. Hermsteiner M, Zoltan DR, Doetch J, Rascher W, Kuenzel W. Human chorionic gonadotropin dilates uterine and mesenteric resistance arteries in pregnant and nonpregnant rats. *Pflugers Arch* 1999; 439: 186-194.
9. Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT. The value of elevated second trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obster Gynecol*. 1997; 176: 438-442.
10. Lambert-Messerlian GM, Silver HM, Petraglia F, Luisi S, Pezzani I, Maybruck WM, et al. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin a as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. 2000; 7: 170-174.

11. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of preeclampsia. *BJOG*. 2003; 110:46-52.
12. Vaillant P, David E, Constant I, Athmani B, Devulder G, Fievet P, et al. Validity in nulliparas of increased beta- human chorionic gonadotropin at mid- term for predicting pregnancy-induced hypertension complicated with proteinuria and intrauterine growth retardation. *Nephron*. 1996; 72: 557-563.
13. CaSart YC, Camejo MI, Proverbio F, Febres F. Bioactivity of Serum HCG in preeclampsia. *obstet Gynecol* 2001; 98: 463-465.
14. Morssink LP, Heringa MP, Beekhuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. The association between hypertensive disorders of pregnancy and abnormal second-trimester maternal serum levels of hCG and alpha-fetoprotein. *Obster Gynecol*. 1997; 90: 480-481.
15. Moghadami Tabrizi N, Isadi N, Tahmasbi M. Midtrimester serum Beta-HCG levels and the subsequent development of preeclampsia. *Tabriz J of Med Sciences*. 1380: 63-69.
16. Hsu CD, chan DW, Iriye B, Johnson TR, Hong SF, Repke JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 1135-1138.
17. Feng Q, Cui S, Yang W. Clinical significance of beta-HCG and human placental lactogen in serum of normal pregnancies and patience with pregnancy induced hypertention. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35: 648-650.
18. Li Z, Lin H, Mai M. Levels of endothelin and beta-HCG and their relationship in patients with pregnancy induced hypertention. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998; 33: 661-663.
19. Heikkila A, Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Elevated maternal serum HCG in the second trimester increase prematurity rate and need for neonatal intensive care in primiparous preeclamptic pregnancies. *Hypertens pregnancy*, 2001; 20: 99-106.