

بررسی ارزش تشخیصی فشار خون متوسط شریانی [Mean Arterial Pressure] سه ماهه دوم بارداری در پیشگویی پراکلامپسی

رضاعلی محمدپور تهمتن (Ph.D.)**

مولود آقاجانی دلاور (M.Sc.)*

فاطمه نصیری امیری (M.Sc.)*

چکیده

سابقه و هدف: از مهم‌ترین مشکلات دوران بارداری، پراکلامپسی است که می‌تواند منجر به بروز عوارض و مرگ و میر در مادر، جنین و نوزاد شود. تشخیص زودرس پراکلامپسی، از مهم‌ترین اقدامات در مراقبت‌های پرنتال می‌باشد. این مطالعه به منظور تعیین ارزش تشخیصی فشارخون متوسط شریانی در سه ماهه دوم بارداری در پیشگویی پراکلامپسی در مراکز بهداشتی درمانی شهر بابل انجام شده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه از نوع بررسی قدرت تشخیصی آزمون بوده و بر روی ۲۴۰ زن باردار مراجعه کننده به مراکز بهداشتی و درمانی شهر بابل از مهر ماه ۱۳۷۹ لغایت مهر ماه ۱۳۸۲ انجام شد. فشار خون متوسط شریانی در هفته‌های ۱۳ الی ۲۶ بارداری حداقل دو بار ثبت گردید و از هفته ۲۸ بارداری تا زمان زایمان، حداقل ۳ بار فشار خون و میزان پروتئینوری تعیین و تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان از نظر بروز پراکلامپسی پی‌گیری شدند. فشار خون متوسط شریانی در سه ماهه دوم بارداری برای پیشگویی پراکلامپسی، با استفاده از سطح زیر منحنی ROC مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: ارتباط مثبت و معنی‌داری بین افزایش میانگین MAP در سه ماهه دوم ($85 > \text{mm/hg}$ و $90 > \text{mm/hg}$) با بروز پراکلامپسی وجود داشت. در صورت $\text{MAP} > 85$ ، ارزش پیشگویی منفی ۹۶/۲ درصد، ارزش پیشگویی مثبت ۴۱/۴ درصد، حساسیت ۶۶/۷ درصد و ویژگی آزمون ۸۹/۹ درصد بود. در صورت $\text{MAP} > 90$ ، ارزش پیشگویی منفی ۹۵/۳ درصد، ارزش پیشگویی مثبت ۵۸/۸ درصد، حساسیت ۵۵/۶ درصد و ویژگی آزمون ۹۵/۹ درصد بود.

استنتاج: با توجه به یافته‌های تحقیق، استفاده از MAP سه ماهه دوم $85 > \text{mm/hg}$ می‌تواند در پیشگویی پراکلامپسی مفید باشد. توصیه می‌شود که در مراقبت‌های پرنتال MAP سه ماهه دوم بارداری در پرونده‌های بهداشتی ثبت گردد.

واژه‌های کلیدی: پراکلامپسی، فشارخون متوسط شریانی، پیشگویی

مقدمه

و میر و عوارض پرنتال می‌باشد (۱، ۲).

پراکلامپسی و اکلامپسی از علل اصلی مرگ و

میر مادران در جهان و علت ۲۵ درصد از مرگ

* کارشناس ارشد مامایی، اعضای هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

✉ بابل: خیابان گنج‌افروز، دانشکده علوم پزشکی

** دکترای آمار، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشکده بهداشت و مرکز تحقیقات بهداشت محیط دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۲/۸/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۸۳/۵/۷

شیوع اکلامپسی ۱ در ۲۰۰ تا ۱ در ۳۰۰۰ و شیوع پراکلامپسی در حدود ۶ تا ۸ درصد حاملگی‌ها است (۴،۳). پراکلامپسی در گروه‌های پرخطر مانند، زنان نخست‌زا، حاملگی چندقلو، حاملگی مولار، هیدروپس جنینی، بیماران دیابتی، فشارخون مزمن و در افرادی که سابقه فامیلی پراکلامپسی دارند، شایع‌تر است (۵،۶).

پراکلامپسی یک اختلال چند سیستمی است که با افزایش مقاومت و انقباض منتشر عروقی همراه است و معمولاً بعد از هفته ۲۰ بارداری بوجود می‌آید (۷). پاتوژن اصلی بیماری کاملاً شناخته شده نیست (۸). اما شواهدی از صدمات آندوتلیال عروق مانند، افزایش آندوتلین -۱ و فیبرونکتین چند ماه قبل از بروز علائم پراکلامپسی مشاهده شده است (۹،۱۰).

از قوی‌ترین تئوری‌های مطرح شده در پاتوژن این بیماری، تهاجم ناکامل و ناقص ترفوبلاست‌ها به عروق اسپیرال در شروع سه ماهه دوم بارداری است که سبب شکل‌گیری ناقص شریان‌های مارپیچی و صدمه به آندوتلیال عروق می‌شود (۱۱).

علائم و نشانه‌های پراکلامپسی معمولاً در اواخر بارداری ظاهر شده، اما عواملی که احتمالاً در ایجاد این بیماری نقش دارند، در اوایل باردای بین هفته‌های ۸ تا ۱۸ بارداری ظاهر می‌شوند. به همین دلیل تحقیق در مورد نشانه‌های زودرس بیماری، جهت تشخیص آن، بسیار مهم است (۱۲). تشخیص زودرس پراکلامپسی، از مهم‌ترین اقدامات مراقبت‌های پرنتال می‌باشد. بیش از صد نوع آزمایش بالینی، بیوشیمیایی و بیوفیزیکی جهت پیشگویی پراکلامپسی توصیه شده است (۱۳). علی‌رغم تحقیقات زیادی که در مورد پیشگویی و پیشگیری و درمان پراکلامپسی انجام شده، هنوز هم نکات ناشناخته زیادی وجود دارد. در مورد اعتبار معیارهای تشخیصی، آزمایشات غربالگری پراکلامپسی و نقش تغذیه مادران

در پیشگیری بالقوه از آن و سبب‌شناسی این اختلال هنوز نکات ناشناخته زیادی وجود دارد. متأسفانه آزمایش غربالگری طلایی، جهت تشخیص زودرس پراکلامپسی وجود ندارد، اما تقریباً در نیمی از موارد ضایعه مشخصی در آندوتلیال گلوامرول‌های کلیه به وجود می‌آید که با روش‌های تهاجمی بیوپسی کلیه قابل شناسایی است (۱۴،۱۵).

افزایش MAP در سه ماهه دوم بارداری (هفته ۲۶-۱۳) یک نشانه زودرس در تشخیص پراکلامپسی می‌باشد (۱۹-۱۶) اما نتایج بعضی از مطالعات نشان داده است که، MAP مساوی ۹۰ و بیشتر در سه ماهه دوم بارداری، قدرت پیشگویی ضعیفی در بروز پراکلامپسی دارد (۲۰،۲۱).

با توجه به تناقضات موجود، هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی فشار خون متوسط شریانی در سه ماهه دوم بارداری در پیشگویی پراکلامپسی در زنان باردار می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت طولی و از نوع بررسی قدرت تشخیص آزمون بوده و بر روی ۲۴۰ زن باردار مراجعه کننده به مراکز بهداشتی- درمانی شهر بابل (درمانگاه موسی الرضا و شهید رستمی) از مهر ماه ۱۳۷۹ لغایت مهر ماه ۱۳۸۲ انجام شد.

در هفته‌های ۱۳ الی ۲۶ بارداری، حداقل ۲ بار میزان فشارخون دست‌راست و چپ ده دقیقه پس از استراحت در وضعیت خوابیده به پهلو چپ، به طوری که سر ۳۰ درجه بالاتر قرار گرفته و دست‌ها در امتداد قلب قرار گرفته بود، حداقل ۲ بار توسط دستگاه اتونومیک نوع ژاپنی اندازه‌گیری شد و میزان MAP با فرمول

(فشار خون دیاستولیک - فشار خون سیستولیک) + فشار خون دیاستولیک

۳

تعیین شد و سپس مجموع میزان MAP هر دو دست را تقسیم بر دو نموده تا میزان MAP در هر مراجعه به دست آید. در هفته ۲۸ بارداری تا زمان زایمان، حداقل ۳ بار فشار خون و میزان پروتئینوری تعیین شد و بیماران تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان از نظر بروز پره‌اکلامپسی پی‌گیری شدند.

در صورت فشارخون سیستولیک ۱۴۰ میلی متر جیوه و بیشتر و فشار خون دیاستولیک ۹۰ میلی متر جیوه و بیشتر (حد اقل دو بار به فاصله ۴ ساعت) همراه با وجود پروتئین در ادرار حداقل یک پلاس، به عنوان بیمار پراکلامپتیک، به درمانگاه بیمارستان یحیی نژاد ارجاع داده می‌شد. همه بیماران مورد بررسی، تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان از نظر بروز پراکلامپسی پی‌گیری می‌شدند. افرادی که سابقه بیماری دیابت، صرع، قلبی، کلیوی، اختلالات تشنجی و فشارخون مزمن داشتند، از مطالعه حذف شدند. روش‌های آماری مورد استفاده جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات، شامل، آمارهای توصیفی، تعیین شاخص‌های قدرت آزمون مانند سطح زیر منحنی ROC، آزمون t و آزمون کای دو (2) بود.

یافته‌ها

از ۲۴۰ زن باردار مورد بررسی، ۳۸ نفر به دلیل سقط، بچه مرده، مهاجرت، عدم مراجعه مرتب از مطالعه

خارج شدند. از ۲۰۲ زن باردار ۱۸ نفر (۹/۶ درصد) دچار پراکلامپسی شده و اکلامپسی مشاهده نشد.

بیش از نیمی از نمونه‌ها (۵۸/۴ درصد) حاملگی اول، ۲۶/۲ درصد حاملگی دوم و ۱۵/۴ درصد حاملگی سوم یا بیشتر بودند. در مادران گروه پراکلامپتیک، ۶۱ درصد نخست‌زا و در گروه مادران سالم، ۵۴/۴ درصد نخست‌زا بودند. بروز پراکلامپسی در زنان نخست‌زا ۱۰/۷ درصد اما در زنان چندزا ۸/۳ درصد بود. این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است.

میانگین سن مادران مورد مطالعه 24.4 ± 5.15 سال، در گروه پراکلامپسی 27.66 ± 6.9 و در گروه سالم 23.80 ± 5.1 سال بود که با آزمون t این اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0.04$). دو گروه از نظر تعداد سقط، بچه مرده، اشتغال، سطح تحصیلات و تعداد افراد خانوار کاملاً مشابه بودند.

سن حاملگی مادران باردار در اولین بازدید، در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. نتایج مطالعه نشان داد که ۹۱/۱ درصد از نمونه‌ها زایمان ترم، ۸/۴ درصد از آنان زایمان زودرس و ۰/۵ درصد زایمان طولانی داشتند. در گروه پراکلامپسی ۵۰ درصد و در گروه زنان سالم ۴/۸ درصد نمونه‌ها زایمان زودرس داشتند که این اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0.000$).

هم‌چنین نتایج نشان داد که بین MAP مراجعه اول و دوم و میانگین MAP سه ماهه دوم بارداری بیش از ۸۵ و ۹۰، با بروز پراکلامپسی، ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.001$). جدول یک قدرت پیشگویی MAP سه ماهه دوم بارداری را در بروز پراکلامپسی نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱: قدرت تشخیصی MAP سه ماهه دوم بارداری (MAP مراجعه اول و دوم و میانگین) با بروز پراکلامپسی در مراکز بهداشتی - درمانی بابل

شاخص‌ها	MAP2 > ۸۵	MAP2 > ۹۰	MAP1 > ۸۵	MAP1 > ۹۰	MAP > ۸۵	MAP > ۹۰
حساسیت	۹۴/۴	۷۲/۲	۶۶/۷	۳۸/۹	۶۶/۷	۵۵/۶
ویژگی	۸۳/۴	۹۵/۹	۸۵/۲	۹۴/۷	۸۹/۹	۹۵/۹
ارزش اخباری مثبت (PPV)	۳۷/۸	۶۵	۳۲/۴	۴۳/۸	۴۱/۴	۵۸/۸
ارزش اخباری مثبت (PPV)	۹۹/۳	۹۷	۹۶	۹۳/۶	۹۶/۲	۹۵/۳

دچار پره اکلامپسی شدند، به طور معنی داری دارای MAP بیشتر در سه ماهه دوم بارداری بودند.

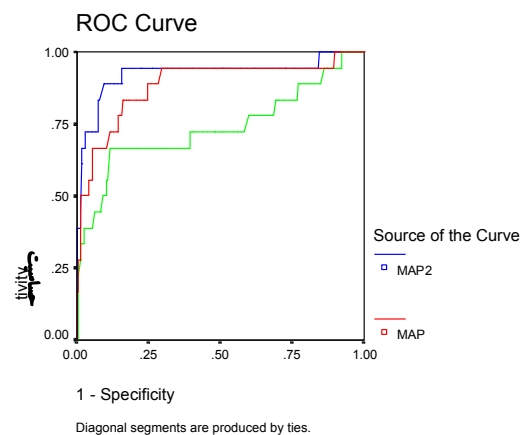
ارزش پیشگویی MAP سه ماهه دوم در بروز پره اکلامپسی، در نتایج تحقیقات دیگر، متفاوت گزارش شده است. میزان اختصاصی بودن این آزمایش را از ۸ تا ۹۳ درصد، میزان حساسیت آن را ۴۸ تا ۹۵ درصد و ارزش پیشگویی مثبت آن را ۶ تا ۷۸ درصد گزارش کرده اند (۲۳، ۲۰).

نتایج مطالعه Sibai و Dekker (۱۹۹۹) نشان داد، MAP > ۹۰ در سه ماهه دوم بارداری، دارای میزان حساسیت ۸۲ درصد، اختصاصی ۸۸ درصد، پیشگویی مثبت ۷۸ درصد و پیشگویی منفی ۹۰ درصد می باشد (۲۴). اما در مطالعه Conde-Agustin (۱۹۹۳) افزایش MAP سه ماهه دوم، دارای میزان حساسیت ۳۹ درصد تا ۴۸ درصد، میزان اختصاصی ۶۰ درصد تا ۸۰ درصد و ارزش پیشگویی مثبت ۵ تا ۳۳ درصد بود (۲۰).

نتایج مطالعه Shaarawy و Magid abdel (۲۰۰۰) در مصر در مورد بررسی مقایسه ای MAP و آندوتلین-۱ در پیشگویی پراکلامپسی، نشان داد که MAP > ۸۰ سه ماهه دوم به تنهایی دارای میزان حساسیت ۴۸/۴ درصد و میزان اختصاصی ۴۵ درصد و ارزش پیشگویی مثبت ۳۵/۷ درصد و ارزش پیشگویی منفی ۵۸ درصد بود. اما اگر افزایش میزان آندوتلین-۱ در سه ماهه اول همراه با افزایش MAP > ۸۰ در سه ماهه دوم باشد، میزان حساسیت به ۸۵/۷ درصد میزان اختصاصی ۴۸/۴ درصد و ارزش پیشگویی مثبت ۶۸/۲ درصد و ارزش پیشگویی منفی ۷۲/۵ درصد می رسد. آنها نتیجه گیری کردند که دقت پیشگویی پراکلامپسی با تلفیق این دو آزمون، بهتر از استفاده هر یک به تنهایی است (۹).

Hanish و همکاران (۲۰۰۳) در یک مطالعه گذشته نگر نشان دادند که زنان پراکلامپتیک به طور

در نمودار شماره ۱، منحنی ROC (Receiver-operating curve) مشاهده می شود که دقت MAP (در مراجعه اول و دوم و میانگین آن) برای پیشگویی پراکلامپسی با افزایش سن حاملگی بیشتر می شود؛ به طوری که قدرت پیشگویی MAP در ابتدا به پراکلامپسی در اولین مراجعه با سطح زیر منحنی ۰/۷۳۵ کمتر است اما در مراجعه دوم (و سوم) ارزش تشخیصی آن به ترتیب با سطح زیر منحنی ۰/۸۸۶ و ۰/۹۲۶ خیلی بیشتر شده است.



(نمودار)

نمودار شماره ۱: سطح زیر منحنی ROC بر حسب مقادیر مختلف حساسیت و ویژگی MAP

بحث

آزمایش پیشگویی باید ساده، در دسترس، غیر-تهاجمی و با ارزش پیشگویی مثبت و حساسیت بالا بوده و نیز در اوائل بارداری قابل اجرا باشد، تا بتوان با استفاده از آن از بروز مشکل پیشگیری نمود (۲۲).

در این مطالعه، فشار خون متوسط شریانی بیش از ۸۵ و ۹۰ در هفته های ۱۳ الی ۲۶ بارداری به عنوان یک آزمایش زودرس برای پیشگویی پره اکلامپسی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد، زنانی که

قابل ملاحظه‌ای دارای MAP سه ماهه دوم بیشتری نسبت به زنان با فشار خون طبیعی می‌باشند ($p < 0.001$). و نتیجه‌گیری کردند که تعیین MAP سه ماهه دوم می‌تواند به عنوان یک آزمون پیشگویی کننده بیماری فشار خون در بارداری مفید باشد (۱۷).

Shaarway, M و Salem ME (۲۰۰۱) بررسی جهت ارزش تشخیصی میکروتانسفرینوری و میکرو آلبومینوری در پیشگویی پراکلامپسی انجام دادند. در این مطالعه MAP سه ماهه دوم نیز تعیین گردید. نتایج نشان داد که میکروتانسفرینوری در هفته ۱۰-۱۲ حاملگی به طور معنی‌داری با افزایش MAP سه ماهه دوم و بروز پراکلامپسی در سه ماهه سوم همراه است (۱۸).

نتایج تحقیق Stamilio Dm و همکاران (۲۰۰۰) نیز نشان داد که افزایش MAP در سه ماهه دوم بارداری با خطر نسبی ۳/۵ (۹۵٪ CI) احتمال بروز پراکلامپسی را افزایش می‌دهد (۱۹).

Robert و Joyce (۱۹۹۴) با بررسی چندین مطالعه در مورد افزایش MAP سه ماهه دوم در پیشگویی پراکلامپسی، به این نتیجه رسیدند که افزایش MAP یک متغیر پیشگویی کننده مهم و قابل توجه برای تشخیص زودرس پراکلامپسی است اما یک متغیر ضروری نمی‌باشد. نویسندگان توصیه نمودند، تشویق مادران به مراقبت‌های پرنااتال زودرس باعث شناسایی افراد پرخطر می‌شود زیرا فشار خون متوسط شریانی در سه ماهه دوم می‌تواند مورد ارزیابی قرار گرفته و ثبت گردد (۲۱).

از دیدگاه برخی از محققین، پراکلامپسی، بیماری «اولین حاملگی» است. زمانی که برای اولین بار زن باردار در معرض بافت‌های کوریونیک قرار می‌گیرد خطر پراکلامپسی افزایش می‌یابد (۲۵). در این بررسی ۶۱/۱ درصد از زنان پراکلامپتیک، نخست‌زا بودند. در مطالعه

Tomada و همکاران (۱۹۹۶)، نیز شیوع پراکلامپسی در زنان نخست‌زا ۸/۷ درصد و در زنان چندزا ۵/۹ درصد بود (۲۶).

شایع‌ترین سن بروز پراکلامپسی، ۲۰ تا ۲۹ سالگی است (۲۵) در این مطالعه نیز، میانگین سن مادران پراکلامپتیک، 27.66 ± 6.9 سال بود.

در مطالعه اخیر، ۵۰ درصد زنان پراکلامپتیک زایمان زودرس داشتند که در مقایسه با زنان گروه شاهد (۴/۵ درصد) اختلاف معنی‌دار بوده است. نتایج مطالعه Michal D.Hnat و همکاران (۲۰۰۲) نیز نشان داد، ۶۷ درصد زنان پراکلامپتیک دارای زایمان زودرس قبل از ۳۷ هفته و ۳۶ درصد دارای زایمان زودرس قبل از ۳۵ عفتگی بودند (۲۷).

در تحقیق Omu و همکاران (۱۹۹۶)، میزان بروز زایمان زودرس، عمل سزارین، تولد نوزاد کم وزن و مرگ و میر پرناتال در زنان پراکلامپتیک به طور معنی‌داری از زنان سالم بیشتر بود. نویسندگان توصیه کردند که با توجه به تاثیر پراکلامپسی بر عوارض مادری و نوزادی، باید در مورد آزمون‌های پیشگویی و پیشگیری این بیماری و مراقبت‌های مخصوص این زنان و نوزادان متولد شده آنان تاکید شود (۲۸).

با توجه به یافته‌های تحقیق، استفاده از MAP سه ماهه دوم >85 و >90 mm/hg می‌تواند در پیشگویی پراکلامپسی مفید باشد. از آنجایی که، تعیین فشار خون متوسط شریانی یک روش غیر تهاجمی می‌باشد توصیه می‌شود در مراقبت‌های پرنااتال، فشار خون متوسط شریانی سه ماهه دوم بارداری در پرونده‌های بهداشتی زنان باردار ثبت شود تا گام مفید و موثری در کاهش بروز پراکلامپسی برداشته شود.

فهرست منابع

1. Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW. Maternal mortality in the United States, 1976-1986. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 1055-1060.
2. Klockenbusch W, Steinhard J. Early detection of pre-eclampsia within the scope of prenatal care. *Zentralbi Gynakol* 1999; 121(12): 617-22.
3. Andrea G, Witlin Do, George R, Saade, Faeid Mattar and Baha M. sibai. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: Analysis of 445 consecutively managed women with severe pre-eclampsia and eclampsia. *Am Obstet ynecol.* Jun 1999; 180(6): part1: 1322-1329.
4. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1984; 27: 801-820.
5. Roberts JM, Redman CWG. re-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1993; 341: 1447-1451.
6. Cunningham, F. Gary. Hypertention disorders of pregnancy. *Williams obstetrics.* 21th ed 2001: 763-817.
7. Vanwijk MJ, Kublickiene KR, Boer K, Vanbavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 38-48.
8. Wallenburg HC, Visser W. pregnancy induced hypertensive disorder. *Curr Opin obstet gynecol.* 1994; 6: 19-29.
9. M. Shaarawy, A.M.A. Abdel-Magid, Plasma endothelin-1 and arterial pressure in the prediction of pre-eclampsia. *International Journal of Gyn and Obs.* 2000; 68: 105-111.
10. Chavarria, Maria Eugenia. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am Journal of Obs and Gyn.* 2002 Sep; 187(3): 595-601.
11. Muller HM, Widschwendter M, Mortl MG, Schrocksnadel H, Prediction of preeclampsia: new hypotheses, new approaches. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1998; 38(4): 222-31.
12. Dekker, Prediction and prevention of pregnancy induced hypertension disorders: a clinical and pathophysiology study (thesis), Erasmus university, 1986.
13. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 159: 1-5.
14. Fisher KA, Lugar A, Spargo BH. Hypertension in pregnancy; clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine.* 1981; 60: 267-276.
15. Thomson D, Paterson WG, Smart GE. The renal lesions of toxemia and abruptio placentae studied by light and electron microscopy. *Journal Obstet Gynaecol Br commonw* 1972; 76: 311-320.
16. Steve caritis. Predictor of preeclampsia in women at high risk, *Am Journal Obestet Gyncol,* 1998; 179(4): 946-51.

17. Hanish CG, Pfeiffer KA, Schlebusch H, Schmolling J. Adhesion molecules, activin and inhibin-Candidates for biochemical prediction of hypertensive disease in pregnancy. *Arch Gyn Obs Jul* 2003; 25: publish online.
18. Shaarawy M, Salem ME, The clinical value of microtransferrinuria and microalbuminuria in the prediction of pre-eclampsia. *Clin Chem Lab* 2001 Jan; 39(1): 29-34.
19. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Probert K, Marcones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Mar; 182(3): 589-94.
20. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lede R, Bergel EF, What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict-gestational hypertension or preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(3): 509-514.
21. Joyce Robert, Current perspectives on preeclampsia, *Journal of Nurse Midwifery*, 1994; 39(2): 70-90.
22. Baker PN, Broughton-Pipkin, Screening tests for pregnancy induced hypertension. in: Studd J, editor, *progress in obstetrics and gynecology*, vol 10, Edinburgh, London: churchill livingstone, 1993:69-81.
23. Fallis NE Langford Hg, Relation of second trimester blood pressure to toxemia of pregnancy in the primigravid patient, *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 123-125.
24. Dekker, Baha, Sibai, Early detection of preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6): 1322-29.
25. Cuckle H, Sechin I, Jones R, Maternal inhibin can predict pre-eclampsia, *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 1101-3.
26. Tomoda S, Tamura T, Kitanaka T, Ogita S, First trimester biological markers for the prediction of pregnancy-induced hypertension, *Am J Perinatol* 1996 Feb; 13(20): 89-93.
27. Michael D. Hnat Do, Baha M, Sibai, Steve caritis, John Hauth, et al, Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women with develop preeclampsia as nulliparas, *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar; 186(3): 422-8.
28. Omu AE, al-Othman S, al-Qattan F, al-Falah FZ, Sharma P, A comparative study of obstetric outcome of patients with pregnancy induced hypertension: economic considerations, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 May; 75(5): 443-8.