

بررسی ارتباط سطح سرمی β -hCG مادر در هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری با بروز پره‌اکلامپسی

*دکتر سودابه متین^۱، دکتر ملیحه مروجی اصل^۲، دکتر محمد واسعی^۳

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۸/۷/۲۰

تاریخ اعلام وصول: ۸۸/۴/۱۵

چکیده

سابقه و هدف: در حال حاضر تلاش‌های بسیاری در حال انجام است که بتوان با استفاده از مارکرهای بیوشیمیایی مادری در پیش بینی برخی از حاملگی‌های پرخطر از جمله پره‌اکلامپسی اقدام کرد. یکی از این مارکرها سطح hCG سرمی مادر طی نیمه اول بارداری می‌باشد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین سطح hCG مادری با بروز پره‌اکلامپسی ارتباط وجود دارد. در این مطالعه سعی شده است ارتباط بین سطح β -hCG سرمی مادر طی هفته ۱۶ تا ۲۰ بارداری با بروز پره‌اکلامپسی بررسی شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تحلیلی آینده نگر که در درمانگاه پره ناتال بیمارستان شهید اکبرآبادی طی سال‌های ۸۶ لغایت ۸۸ انجام شد، برای ۵۰۸ مادر مراجعه کننده طی هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری، سطح hCG سرمی اندازه‌گیری شد. سپس این افراد از نظر بروز پره‌اکلامپسی تا پایان حاملگی بررسی شدند.

یافته‌ها: فراوانی بروز پره‌اکلامپسی در مادران مورد بررسی ۹/۳٪ بود. به لحاظ آماری، سطح لگاریتمی β -hCG سرمی مادر طی هفته ۱۶ تا ۲۰ بارداری در مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی به خصوص پره‌اکلامپسی شدید، بیش از مادران با حاملگی طبیعی بود ($p=0/009$). همچنین متوسط سن مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی، بیش از سن مادران با حاملگی طبیعی بود ($p=0/001$). بر اساس مدل رگرسیونی، دو عامل سطح بالای β -hCG سرم مادری طی هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری و سن بالا به عنوان عوامل خطر در بروز پره‌اکلامپسی به شمار می‌آیند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سطح سرمی β -hCG در هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری در مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی بیش از مادران با حاملگی طبیعی می‌باشد که این مساله می‌تواند در پیش بینی پره‌اکلامپسی مورد استفاده قرار گیرد. با این حال لازم است مطالعات تکمیلی در خصوص تعیین cut off point نیز انجام گیرد.

کلمات کلیدی: پره‌اکلامپسی، سطح سرمی hCG، هفته ۱۶-۲۰ بارداری، پیش‌بینی

مقدمه

بارداری به پره‌اکلامپسی مبتلا می‌شوند (۲، ۳). بر این اساس در ایالات متحده، بروز پره‌اکلامپسی ۲۳/۶ مورد در هر ۱۰۰۰ زایمان گزارش شده است (۲). عوارض ناشی از فشار خون سومین عامل مورتالیتی مرتبط با حاملگی می‌باشد (۴). پره‌اکلامپسی با خطر فزاینده جداشدگی جفت، نارسایی حاد کلیوی، عوارض مغزی

پره‌اکلامپسی (Preeclampsia) یک اختلال چند ارگانی اختصاصی دوران حاملگی است که با افزایش فشار خون و پروتئینوری پس از هفته ۲۰ بارداری مشخص می‌شود (۱). مطالعات انجام شده در این خصوص نشان داده است بین ۵ تا ۱۰ درصد مادران در حین

۱- دستیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، گروه زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، تهران (*نویسنده مسؤل)
تلفن: ۰۹۱۲۱۹۷۵۵۹۲ آدرس الکترونیک: matinsoudabeh@yahoo.com

۲- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، گروه زنان و زایمان

۳- پژوهشگر علوم پزشکی، ایران، تهران، پزشک عمومی

قرار دهند (۱۱). از جمله مارکرهای سرمی مادر که برای پیش بینی خطر ابتلا به پره اکلامپسی مورد ارزیابی قرار گرفته است، hCG سرم مادر طی هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ حاملگی است (۱۸).

برخی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که غلظت‌های بالای hCG سرمی با عوارضی همانند پره اکلامپسی، زایمان زودرس، ناهنجاری‌های جفتی، عقب افتادن رشد داخل رحمی و مرگ داخل رحمی جنین مرتبط است (۹، ۱۸، ۱۹، ۲۰). با این حال در این زمینه اختلاف نظرهای متعددی وجود دارد و برخی از مطالعات هنوز نتوانستند رابطه قوی به منظور پیش بینی بروز پره اکلامپسی با توجه به سطح hCG سرمی مادر، در نیمه اول بارداری به دست آورند (۱۳، ۲۱، ۲۲ و ۲۳). بر این اساس هدف اصلی این مطالعه یافتن میزان همبستگی بین سطح سرمی β -hCG مادر در هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری با بروز پره اکلامپسی است. بهترین نوع مطالعه برای یافتن این ارتباط انجام یک مطالعه مورد - شاهدی می‌باشد که شرط لازم برای این مساله داشتن میزان مقادیر hCG سرمی مادر در هفته‌های ۱۶ الی ۲۰ حاملگی است ولی این تست در حال حاضر در طی زمان مذکور به طور روتین انجام نمی‌شود. بنابراین تنها راه انجام این مطالعه طراحی یک مطالعه آینده نگر و طولی با در نظر گرفتن میزان بروز بیماری در بین زنان ایرانی است که بتوان در پایان روابط به دست آمده را مورد تجزیه و تحلیل قرار داد.

مواد و روش‌ها

بررسی حاضر به صورت یک مطالعه تحلیلی آینده نگر (Prospective) در درمانگاه پره ناتال بیمارستان شهید اکبر آبادی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران انجام شد. جامعه هدف شامل کلیه مادران بارداری بود که تا هفته ۱۶ الی ۲۰ بارداری یافته‌ای غیرطبیعی در حین بارداری نداشته و برای مراقبت‌های پره‌ناتال به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان مذکور مراجعه می‌نمودند. بر این اساس جمعیت مورد مطالعه از بین این افراد که طی سال‌های ۸۶ لغایت ۸۸ مراجعه می‌نمودند انتخاب شدند. روش نمونه‌گیری به صورت متوالی غیر تصادفی (Nonrandom Sequential Sampling) بود. مادران دارای نتیجه سطح سرمی β -HCG طی هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری بر اساس LMP (در صورت لزوم با تایید سونوگرافی) وارد مطالعه شدند و مادران با وجود ابنورمالیتی‌های جنینی، سابقه

- عروقی و قلبی - عروقی، انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) و مرگ مادر همراه است. به‌طور کلی تشخیص اولیه پره اکلامپسی و شناسایی موارد در معرض خطر و تحت نظر قرار دادن این دسته از مادران از اهمیت به‌سزایی برخوردار است (۴).

حاملگی‌های همراه با اختلال‌های افزایش فشارخون سبب محدودیت رشد داخل رحمی و عوارض دیگری می‌شوند که مسؤول مرگ و میر جنین، نوزاد و مادر هستند (۵، ۶، ۷). اکثر فرضیه‌های اخیر با توجه به مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک فشارخون ناشی از حاملگی، بر روی ناهنجاری‌های جفتی تمرکز دارند. جفت انسان هورمون‌های استروئیدی، پروتئینی و گلیکوپروتئینی را طی بارداری سنتز می‌کند. یکی از مهمترین هورمون‌های ترشحی hCG است. این هورمون گلیکوپروتئینی توسط بافت تروفوبلاستی تولید می‌شود (۸).

غربالگری بیوشیمیایی سرم مادری در هفته‌های ۱۵ الی ۲۰ بارداری، برای شناسایی ناهنجاری‌های جنینی همانند نقایص لوله عصبی، سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی استفاده می‌شود (۹، ۱۰). در برخی از ایالت‌های آمریکا، آلفا فیتوپروتئین، (hCG) Human chorionic gonadotropin و استریول‌های غیرکونژوگه سرم مادری، برای کمک به تشخیص این ناهنجاری‌های جنینی اندازه‌گیری می‌شوند (غربالگری با نشانه‌های سه گانه) (۹). آزمون‌های بیوشیمیایی متعددی به منظور پیش بینی پره اکلامپسی تاکنون گزارش شده و مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (۱۱). تحقیق‌های زیادی صورت گرفته است تا آزمون‌های غربالگری منحصر به فردی شناسایی شوند که خطر پیشرفت پره اکلامپسی را قبل از اینکه نشانه‌های کلاسیک ظاهر شوند، پیش بینی کند و پره اکلامپسی را از سایر اختلال‌های فشارخونی متمایز کند (۱۲، ۱۳). علت غربالگری زود هنگام برای پره اکلامپسی تلاش برای شناسایی حاملگی‌های پر خطر و استفاده از رژیم‌های درمانی پیشگیری کننده است (۱۴). متأسفانه امروزه هیچ آزمون ساده‌ای در دسترس نیست (۱۵) و ردیابی پره اکلامپسی تنها با ویژگی‌های مکرر در بارداری و بررسی مکرر فشارخون‌های اندازه‌گیری شده و آنالیز اداری انجام می‌شود که به طور دیررس پره اکلامپسی را شناسایی می‌کند (۱۶) و البته این رویکرد پر هزینه بوده و حساسیت و ویژگی خاصی ندارد (۱۷). با این حال محققان به دنبال روش‌هایی هستند که بتوانند از طریق آنها مادران در معرض خطر ابتلا به پره اکلامپسی را مورد شناسایی

ویتنی استفاده شد. همچنین از مدل رگرسیون لجستیک برای پیش بینی ابتلا به پره‌اکلامپسی استفاده شد. سطح معنی داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰۸ زن باردار مورد بررسی قرار گرفتند. حداقل سن شرکت کنندگان ۱۶ سال و حداکثر ۳۹ سال بود. متوسط سن مادران مورد بررسی (Mean ± standard deviation) ۲۶/۴ ± ۴/۹ سال (میانگین ۲۶/۵ سال) بود. در ۳۴۵ مادر (۶۷/۹٪) بارداری حاضر به عنوان اولین بارداری آنها محسوب می‌شد. از بین ۵۰۸ زن باردار مورد پیگیری، ۴۷ نفر (۹/۳٪) از مادران دچار پره‌اکلامپسی شدند که از این بین ۳۴ نفر (۶/۷٪) دچار پره‌اکلامپسی شدید - فشار خون سیستولیک مساوی یا بالای ۱۶۰ mmHg یا دیاستولیک مساوی یا بالای ۱۱۰ mmHg، به همراه پروتئینوری معادل ۲ gr یا بیشتر در ادرار ۲۴ ساعته یا به طور ثابت پروتئینوری $\leq 2+$ بودند.

در جدول ۱ توزیع سنی مادران بر حسب ابتلا و عدم ابتلا به پره‌اکلامپسی آورده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود میانگین سنی مبتلایان به پره‌اکلامپسی کمی بیش از مادران سالم می‌باشد که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری مشاهده می‌شود ($p=0/006$). در جدول ۱ ارتباط بین بروز پره‌اکلامپسی با حاملگی اول آورده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود ۹٪ از مادران پریمی پار مبتلا به پره‌اکلامپسی بودند، این در حالی است که ۹/۸٪ از مادران مولتی پار دچار پره‌اکلامپسی بودند که ارتباط معنی داری بین حاملگی اول با پره‌اکلامپسی به لحاظ آماری به دست نیامد ($p=0/763$).

به علاوه در این جدول توزیع سطح β -HCG سرمی مادران در سه

فشار خون مزمن، سابقه پره‌اکلامپسی، دیابت، دارای بیماری‌های زمینه‌ای مزمن که ممکن است اختلال‌های افزایش فشار خون ایجاد نماید، چند قلوبی و عدم رضایت از انجام تست از مطالعه کنار گذاشته شدند. با توجه به این مطلب که انجام آزمون سنجش سطح سرمی β -HCG در هفته‌های ۱۶ الی ۲۰ بارداری بر اساس LMP مادران در مراقبت‌های پره ناتال انجام نمی‌گردد، بنابراین از یک مطالعه آینده‌نگر برای دستیابی به اهداف مطالعه استفاده شد. بر این اساس ابتدا پس از هماهنگی انجام گرفته با درمانگاه پره ناتال بیمارستان شهید اکبرآبادی، مشخصات مادرانی که منطبق با معیارهای مطالعه بوده و در هفته‌های ۱۶ الی ۲۰ بارداری بر اساس LMP مراجعه می‌نمودند، شامل اطلاعات دموگرافیک و بالینی، پس از ارائه توضیحات شفاهی و کسب رضایت بیمار جهت انجام مطالعه، در فرم ثبت اطلاعات درج می‌شد. علاوه بر آن شماره تماس آنها نیز ثبت می‌شد تا در صورت لزوم بتوان پیگیری‌های لازم را انجام داد. پس از این کار برای آنها سطح سرمی β -HCG در خواست می‌شد و نتایج آن در پیگیری‌های بعدی در فرم جمع‌آوری اطلاعات و همچنین در پرونده مراقبت‌های پره ناتال مادران ثبت می‌شد. سپس این افراد پیگیری شده و در نهایت پیامد بارداری آنها از لحاظ ابتلا به فشار خون حاملگی، پره‌اکلامپسی و سایر موارد تهیه و ثبت می‌شد.

اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری ۱۵ Spss (spss Inc, chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و یافته‌های کیفی به صورت فراوانی و درصد فراوانی نمایش داده شد. برای تعیین ارتباط معنی داری از روش‌های آماری t-test، کای دو (Chi square) و من

جدول ۱- توزیع و مقایسه مشخصات مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی و مادران سالم

p-value	مادران مبتلا به پره اکلامپسی (n=۴۷)	مادران سالم (n=۴۶۱)	
۰/۰۰۶	۲۸/۵ (۵/۲)	۲۶/۵ (۴/۹)	میانگین سن (انحراف معیار)، سال
۰/۷۶۳	۳۱ (۶۶٪)	۳۱۴ (۹۱٪)	فراوانی حاملگی اول، (%)
	۳۲۶۳۸ (۱۲۵۵۴)	۲۸۰۸۴ (۱۱۲۵۳)	میانگین سطح hCG مادری، (انحراف معیار)، U/ml
۰/۰۰۹	۴/۴۸۵ (۰/۱۵۹)	۴/۴۱۲ (۰/۱۸۶)	میانگین log hCG مادری (انحراف معیار)

جدول ۳- بررسی رگرسیونی عوامل خطر ابتلا به پره اکلامپسی

پ-value	شانس ابتلاء (Odds Ratio)	
۰/۰۰۹	۱۰/۵	سطح hCG (loghCG)
۰/۰۰۱	۱/۱۵	سن، سال
۰/۳۲۲	۱/۴۴	گراویته یک

پره اکلامپسی شدید و بارداری طبیعی به لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=۰/۰۳$)، ولی اختلاف بین پره اکلامپسی خفیف با بارداری طبیعی به لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=۰/۰۶$).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه نشان داده شده که سطح بالای β -HCG سرمی مادری طی هفته‌های ۱۶-۲۰ بارداری با بروز پره اکلامپسی به خصوص پره اکلامپسی شدید ارتباط معنی داری دارد. فراوانی ابتلا به پره اکلامپسی در این مطالعه ۹/۳٪ بود. همچنین نتایج این مطالعه نشان داده است که سن بالا نیز می تواند به عنوان یک عامل خطر در بروز پره اکلامپسی مطرح باشد. ولیکن ارتباط بین حاملگی اول با پره اکلامپسی به لحاظ آماری معنی دار نبود.

بررسی پاتولوژیک جفت در پره اکلامپسی نشان داده است که نکروز سلولی در سن سیشیوتروفوبلاست و افزایش فعالیت میتوتیک با تکثیر سلولی در سیتوتروفوبلاست وجود دارد (۸). علاوه بر آن سیتوتروفوبلاست در پره اکلامپسی شدید به سرعت تکثیر یافته و طی ۷۲ ساعت به سن سیشیوتروفوبلاست تبدیل می شود (۲۴). جفت نرمال به طور غالب در اوایل حاملگی شامل سیتوتروفوبلاست بوده و در مراحل پایانی حاملگی به طور غالب سن سیشیوتروفوبلاست می باشد که از این طریق قابل افتراق می باشد (۲۵). به خوبی مشخص شده است که سیتوتروفوبلاست یک سلول بنیادی غیر تمایز یافته می باشد و سن سیشیوتروفوبلاست نیز یک تروفوبلاست تمایز یافته از سیتوتروفوبلاست می باشد (۲۶). اگرچه هنوز مکانیسم تنظیم hCG حاملگی به خوبی مشخص نشده، ولی این مساله پذیرفته شده است که hCG از سن سیشیوتروفوبلاست ها ترشح می شوند (۲۷). در یک مطالعه نشان داده شده است که β -hCG می تواند در سیتوتروفوبلاست در مراحل خیلی اولیه بارداری اندازه گیری شود

ماهه اول بارداری به تفکیک در دو گروه مادران سالم و مبتلا به پره اکلامپسی آورده شده است. از آنجا که توزیع سطح β -HCG مادران از توزیع نرمال تبعیت نمی کرد، لذا برای مقایسه بین دو گروه از تبدیل (ترانسفورمسیون) لگاریتمی β -HCG در مبنای ۱۰ استفاده شد. بر این اساس، همان گونه که در جدول ۱ آورده شده، توزیع $\log \beta$ -HCG در گروه مادران مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی داری بیش از مادران سالم می باشد ($p=۰/۰۰۹$). از طرفی دیگر با مقایسه سه گروه مادران سالم، مبتلایان به پره اکلامپسی خفیف و پره اکلامپسی شدید، مشخص شد که اختلاف سطح لگاریتمی β -HCG سرمی بین سه گروه به لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=۰/۰۱۴$). همچنین در مقایسه جفت جفت بین دو گروه ها، اختلاف مشاهده شده بین دو گروه پره اکلامپسی شدید و بارداری طبیعی به لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=۰/۰۳$)، ولیکن این اختلاف بین پره اکلامپسی خفیف با بارداری طبیعی به لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=۰/۰۶$). (جدول ۲) به منظور پیش بینی بروز پره اکلامپسی بر اساس سه متغیر سطح β -HCG مادری طی هفته‌های ۱۶-۲۰ بارداری (لگاریتم آن بر مبنای ده)، سن مادر بر حسب سال و سابقه پاریتی از مدل رگرسیونی لجستیک استفاده شد. در این مدل متغیر وابسته بروز پره اکلامپسی بود و سن مادر، سطح لگاریتمی β -HCG و پاریتی به عنوان متغیر مستقل در نظر گرفته شد. همان گونه که در جدول ۳ آورده شده است افزایش سن و افزایش سطح β -HCG هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری بر حسب لگاریتم آن بر مبنای ده موجب افزایش خطر ابتلا به پره اکلامپسی می شود.

اختلاف بین سه گروه به لحاظ آماری معنی دار می باشد (one way ANOVA). همچنین در مقایسه جفت جفت بین دو گروه ها بر اساس آنالیز post Hoc Tukey اختلاف مشاهده شده بین دو گروه

جدول ۲- مقایسه سطح لگاریتمی β -HCG سرمی در هفته‌های ۱۶ تا ۲۰ بارداری با بروز پره اکلامپسی

میانگین سطح لگاریتمی β -HCG	انحراف معیار	p-value	
۴/۴۲	۰/۱۳		پره اکلامپسی خفیف
۴/۵۱	۰/۱۶	۰/۰۱۴	پره اکلامپسی شدید
۴/۴۱	۰/۱۸		بارداری طبیعی

بار این ارتباط در سال ۱۹۳۹، مشاهده شد و از آن به بعد مطالعات مختلف این مساله را مورد تایید قرار دادند (۳۴، ۳۵، ۳۶ و ۳۷). حتی در برخی از این مطالعات سعی کردند ارتباط بین hCG سرمی مادر در طی تریمستر سوم با بروز پره‌اکلامپسی نشان دهند. (۳۸). با این حال به دلیل عدم شناسایی میزان ارتباط، هنوز جنبه پیش بینی کننده hCG سرمی مادری برای بروز پره‌اکلامپسی در پرده ابهام قرار دارد (۱۵، ۲۱ و ۳۹). در مطالعه حاضر نیز مشخص گردید که سطح سرمی hCG طی هفته‌های ۱۶-۲۰ حاملگی در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی به خصوص پره‌اکلامپسی شدید بالاتر از مادرانی است که حاملگی طبیعی داشتند. با این حال برای استفاده از این یافته‌ها در پیش بینی پره‌اکلامپسی لازم است که طی مطالعات تکمیلی Cut off point مناسبی تعریف گردد تا بتوان به طور دقیق تری میزان خطر را برای مادران (با استفاده از سطح hCG سرمی مادران در نیمه اول دوره بارداری) محاسبه کرد.

(۲۸). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که آسیب عروقی جفت در مراحل اولیه بارداری منجر به کاهش تبادل اکسیژن شده و این مساله می‌تواند منجر به افزایش تولید hCG در سلول‌های هیپرپلاستیک سن سیشیوتروفوبلاست گردد (۲۹). همچنین نشان داده شده است که تولید hCG در زمانی که ویلوزیته‌های جفت دچار هیپوکسی می‌شوند افزایش می‌یابد (۳۰). به طور معمول جفت طی بارداری در شرایط ابتلاً به هیپرتانسیون دستخوش تغییراتی می‌شود (۳۱). همچنین مشخص شده است که hCG و β -hCG به طور غالب توسط سن سیشیوتروفوبلاست تولید شده و آنها می‌توانند در تشخیص تمایز سیتوتروفوبلاست مورد ارزیابی قرار گیرند (۳۲، ۳۳).

همان‌گونه که عنوان شد بسیاری از محققان سعی کردند با استفاده از سطح hCG در پره‌اکلامپسی به شاخصی برای پیش بینی پره‌اکلامپسی قبل از آنکه تظاهرات بیماری آغاز گردند دست یابند. برای اولین

References

- 1- Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in Preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92: 883-9.
- 2- Samadi AR, Mayberry RM, Zaidi AA, Pleasant JC, McGhee N Jr, Rice RJ. Maternal hypertension and associated pregnancy complications among African-American and other women in the United States. *Obstet Gynecol* 1996;87: 557-63.
- 3- Basirat Z, Barat S, Hajjahmadi M, Serum beta human chorionic gonadotropin levels and preeclampsia, *Saudi Med J* 2006;27(7):1001-4.
- 4- Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-8.
- 5- National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in 5-pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;163:1691-712.
- 6- Harrington K, Campbells S. Fetal size and growth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:186-94.
- 7- Wax JR, Lopes AM, Benn PA, Lerer T, Steinfeld JD, Ingardia CJ, Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk and association with adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Med* 2000;9(3):161-4.
- 8- Redman CWG. Platelets and the beginning of pre-eclampsia. *N Engl J Med* 1990;323:478-80.
- 9- Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray T. Second trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;341(27):2033-8.
- 10- Sayin NC, Canda MT, Ahmet N, Arda S, Süt N, Varol FG. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. *Arch Gynecol Obstet* 2008 Jan;277(1):47-53.
- 11- Jones CJP, Fox H. An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal preeclampsia. *Placenta* 1980;1:61-6.
- 12- Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(10):918-49.
- 13- Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otiqbah C, Nicolaidis KH, Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25(10):949-53.
- 14- Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, Kuller JA, Patil S, Williamson RA. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997 Dec;90(6):884-8.
- 15- Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Elevated midtrimester maternal serum hCG in chromosomally normal pregnancies is associated with preeclampsia and velamentous umbilical cord insertion. *Am J Perinatol* 1996;

- 13(7):437-41.
- 16- Petit A, Geoffroy P, Bélisle S. Expression of G proteins in human placentas from pregnancies complicated by gestational hypertension. *Life Sci* 1997;60(12):953-60.
- 17- Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005;20(1):48-53.
- 18- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106(2):260-7.
- 19- El-Baradie SM, Mahmoud M, Makhoul HH. Elevated serum levels of interleukin-15, interleukin-16, and human chorionic gonadotropin in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(2):142-8.
- 20- Kharfi A, Giguère Y, De Grandpré P, Moutquin JM, Forest JC. Human chorionic gonadotropin (hCG) may be a marker of systemic oxidative stress in normotensive and preeclamptic term pregnancies. *Clin Biochem* 2005;38(8):717-21.
- 21- Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3):552-6.
- 22- Casart YC, Camejo MI, Proverbio F, Febres F. Bioactivity of serum hCG in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3):463-5.
- 23- Brajenović-Milić B, Tislarić D, Zuvčić-Butorac M, Bacić J, Petrović O, Ristić S, et al. Elevated second-trimester free beta-hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2004;19(6):483-7.
- 24- Hoshina M, Boothby M, Boime I. Cytological localization of chorionic gonadotropin and placental lactogen mRNAs during development of the human placenta. *J Cell Biol* 1982; 93:190-8.
- 25- Enders AC. Formation of syncytium from cytotrophoblast in the human placenta. *Obstet Gynecol* 1965;25:378-86.
- 26- Kliman HJ, Feimann MA, Strauss JF III. Differentiation of human cytotrophoblast in to syncytiotrophoblast in culture. *Trophoblast Res* 1987;2:407-21.
- 27- Fox H, Khorkongor FN. Immunofluorescent Localization of chorionic gonadotropin in the placenta and in tissue cultures of human trophoblast. *J Pathol* 1970;101:277-82.
- 28- 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(4):1135-8.
- 29- Crosignani PG. Correlation of human chorionic somatotropin (hCS) with fetal nutrition. In: Sosimovich JB ed. *Lactogenic hormones, fetal nutrition and lactation*. NY: John Wiley; 1993. P. 203-20.
- 30- Fox H. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture: a morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1058-64.
- 31- Frusca T, Morassi L, Pecorelli S, Grigolato P, Gostaldi A. Histological factors of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birth weight. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:838-9.
- 32- Langbein M, Strick R, Strissel PL, Vogt N, Parsch H, Beckmann MW, et al. Impaired cytotrophoblast cell-cell fusion is associated with reduced Syncytin and increased apoptosis in patients with placental dysfunction. *Mol Reprod Dev* 2008;75(1):175-83.
- 33- Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:8.
- 34- Smith GV, Smith OW. Anterior pituitary like hormone in late pregnancy toxemia: summary of results since 1932. *Am J Obstet Gynecol* 1939;36:618-24.
- 35- Crosignani PG, Trojsi L, Attanasio AE, et al. Value of HCG and HCS measurement in clinical practice. *Obstet Gynecol* 1974;44:673-81.
- 36- Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-L, Iompart M, Paloma-Castro O, Comino-Delgado R. Human chorionic gonadotropin and vascular endothelial growth factor in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Sep;189(3):775-81.
- 37- 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?. *Hypertens Pregnancy* 2004;23(1):1-12.
- 38- Muller F, Savey L, Le-Fiblec B, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:37-40.
- 39- 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. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 Pt 1):666-70.

Evaluation of correlation between maternal serum level of beta-human chorionic gonadotropin during 16-20 weeks of pregnancy and preeclampsia incidence

*Matin. S; MD¹, Moravvejie Asl. M; MD², Vaseie. M; MD³

Received: 6 Jul 2009

Accepted: 12 Oct 2009

Abstract

Background: Most current hypotheses Background: regarding the pathophysiologic mechanisms of preeclampsia point to early placental abnormalities. Therefore, we attempted to determine whether maternal human chorionic gonadotropin (hCG) levels in second trimester predict preeclampsia.

Materials and Methods: in this prospective study, 508 pregnant women who referred to Shahid Akbar Abadi prenatal clinic for prenatal care during 2007-2009 were enrolled. Maternal serum hCG was measured of all these women during 16-20 wks of gestational age. All these women were followed and evaluated for preeclampsia.

Results: in 47 women (9.3%), preeclampsia was detected. The mean of log serum hCG levels during second trimester of pregnancy were found to be significantly higher in severe preeclampsia, compared with controls ($p < 0.05$). Furthermore, increase of maternal age enhances risk of preeclampsia.

Conclusions: our finding indicates that a serum level of maternal hCG during weeks 16-20 pregnancy, could be a value for predicting of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, hCG, serum

1- (*Corresponding author) Resident Medical Officer, Iran Medical Sciences University, Dept of Women and Childbirth, Akbarabadi Hospital, Tehran, Iran. Tel: 09121975592 E-mail: matinsoudabeh@yahoo.com

2- Assistant Professor, Iran Medical Sciences University, Dept of Women and Childbirth, Akbarabadi Hospital, Tehran, Iran

3- Medical Sciences Researcher, Tehran, Iran