

Human plasental laktojen, serbest östradiol ile birlikte fetal iyiliğin belirlenmesinde bir belirteç olabilir mi?

Taner TOPRAK (*), İsmail EVREN (*), Erbil ÇAKAR (*), Necdet SÜER (**)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, miadına ulaşmış (40 hafta) gebelerin takibinde human plasental laktojenin önemi ve serbest östriol ile birlikte fetusun iyilik halini belirlemek için değerlendirilmeleridir.

Gereç ve Yöntem: Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Gebe polikliniğine kontrol ve takip amaçlı başvuran 40 miadındaki gebe çalışmaya alındı. 40 gebe riskli ve risksiz olarak 20 şerli iki gruba ayrıldı. Bütün gebeler takibe alındıkları ilk günden doğumlarına kadar USG, NST, CST, Free östriol ve HPL plazma değerleri ile takip süreleri amniotik indeksleri HPL, free östriol ve NST sonuçları, doğum şekli, mekonyumlu olup olmadıkları, apgar skorları kaydedildi

Bulgular: Free östriol değerlerindeki düşme fetal prognozu belirlemede anlamlı bulunmuş olup bu diğer prognoz belirleyicileri NST, CST, USG ile koreledir. Bu açıdan değerlendirildiğinde ardışık alınması gereken ve biokimyasal işlemleri gerektirmesi nedeni ile free östriolün diğer prognoz belirleyicileri kadar pratik olmadığı düşünülmüştür.

HPL değerleri riskli ve risksiz gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır. Maternal patolojisi olmayan gebelerde fetal prognozu belirlemede HPL'nin anlamlı rolü yoktur.

Sonuç: Gebelikte fetal prognozu değerlendirmekte USG, NST, CST ve free östriol değerleri korele ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Buna göre HPL'nin fetal prognozu belirlemede etkin bir parametre olarak kullanılmayacağı vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Human plasental laktojen, östrojen

SUMMARY

Is human plasental lactogen a good marker with free estradiol for determining the fetal well being

Objective: The aim of this study is the impact of human plasental lactogen and to determine the fetal well being with free estriol in 40 weeks gestation pregnancies.

Material and Methods: A total of 40 pregnant women with a gestational age of 40 weeks applied to Göztepe Training Hospital Obstetrics and Gynecology clinic were enrolled in this study. 40 pregnant women were divided into two equal groups as high risk and no risk. All pregnant women were followed from the first day to the end of labor and obstetric ultrasonography, NST, CST were performed. Serum free estriol and HPL levels, the duration they are followed up, amniotic fluid indexes, the way of parturation, if the fetus painted with meconium or not and the apgar scores were all noted.

Results: The decline at the levels of free estriol is a good prognostic factor to determine the fetal well being and is correlated with the other prognostic markers as NST, CST and USG. From another view determining levels of free estriol is not as practical as the other prognostic markers because sequential and biochemical analyses are required.

When serum HPL levels were compared, there is no statistical differance with high risk or no risk groups. At pregnant women without any maternal pathology, there is not any expressive role of HPL for determining the fetal well being.

Conclusion: For determining the fetal prognose USG, NST, CST and serum free estriol levels are correlated with each other and none of them is superior to another and HPL is not a prognostic marker to determine the fetal well being.

Key words: Human Placental Lactojen, Estradiol

Miadına ulaşmış bir gebeliği varsayım yaklaşımı ile sonlandırılması gibi ampirik tedavilerin yerine,

vakaya göre, girişimli veya girişimsiz yaklaşımın göreceli risk saptanması yapılmalıdır. Prenatal tanı

Geliş tarihi: 06.12.2009

Kabul tarihi: 08.05.2010

Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uz. Dr.*; Kl. Şefi Doç. Dr.**

araçlarının plasental fonksiyonlarının göstergelerinin geliştirilmesi ve yaygın kullanımı, neonatal bakım imkanlarının artışı ile artık merkezlerin çoğunda perinatal mortalite ve morbidite azalmıştır. Ancak halen daha doğru ve daha güvenilir perinatal tanı belirteçlerine ihtiyaç vardır.

Annenin durumu stabilken, gebeliğin sonlandırılmasına ilişkin tedavi kararları yarar zarar bilançosuna dayalıdır. İdeal olan intrauterin ölüm riskinin neonatal ölüm riskinden fazla olduğu hallerde yapılmasıdır.

Fetal kaynaklı östrojenler bu amaçla kullanılması düşünülmüş önemli belirteçlerdendir. Östrojenlerin esas prekürsörleri 19 karbonlu androjenlerdir. Gebeliğin 8-9. haftalarından sonra da östrojenin primer kaynağı plasentadır.

Gebelik maternal östrojen düzeylerinde belirgin bir artışla karakterizedir ⁽¹⁾. Bu fetus ve maternal birliktelik ile olduğundan maternal kan veya idrardaki östrojen miktarı fetal ve plasental enzim durumunun dolayısıyla iyilik halinin bir göstergesidir. Özellikle maternal östriol, % 90'ı fetal prekürsörlerden oluştuğu için daha önemlidir. Östrojenlerin maternal metabolizma hızı ve maternal böbrekten atılım miktarı idrardaki günlük östrojen miktarını etkiler. Uteroplasental kan akımında azalma sonucu oluşan fetal hipoksemi fetal ACTH'da artışa ve bu da yanıt olarak adrenal androjen üretiminde artışa yol açar. Buna bağlı olarak maternal östrojen düzeyinde artış meydana gelir ⁽²⁾. Kronik uteroplasental yetersizliğin aksine akut strese cevap olarak fetal androjenlerde veya maternal östrojenlerde azalma olur.

Yıllarca fetusun sağlığını belirlemek için 24 saatlik idrarda östrojen ölçümü standart hormonal metod olarak kullanılmıştır. Bugün ise immünassay yöntemlerle plazmada serbest östriol düzeyi ölçülmek-

tedir ⁽³⁾. Maternal kanda yarı ömrü kısa (5-10 dk.) olduğu için, serbest östriol üriner veya total kan östriolünden daha az değişiklik gösterir.

Östriol ölçümlerinin klinikte iki önemli özelliği vardır. Birincisi tek bir örnek yeterli değildir, arka arkaya olan değişiklikleri değerlendirmek için bir seri günlük ölçümler yapılmalıdır. İkincisi birbirini takip eden en yüksek 3 değerden % 40 veya fazla oranda azalma olmalıdır ^(2,3).

E4 aslında fetal orijindir ve fetal durum hakkında bilgi verir ancak klinikte E3 kadar yaygın kullanılmaz ^(4,5).

Plasentadaki Human Plasental Laktojen (HPL) yapımı ise sinsityotroblastların majör metabolik biosentez aktivitelerinden biri olarak gösterilebilir. HPL'nin tibia epifiz gelişimi, vücut ağırlık artışı ve kostal kıkırdakta sülfat uptake'ı gibi growth hormon benzeri aktiviteleri vardır. Yarı ömrü kısa; yaklaşık 15 dakikadır. Maternal dolaşımdaki HPL düzeyi fetal ve plasental ağırlık ile ilişkilidir. Gebeliğin son 4 haftasına kadar yavaşça artar sonra ise plato çizer (5-7 ng/ml). Sirkadien değişimi yoktur. Fetal dolaşıma çok az oranda karışır, çoğul gebeliklerde çok yüksek maternal düzey saptanır. Dördüncü ve beşizlerde 40 ng/ml düzeyine ulaşır. Son trimesterde 4 ng/ml altındaki her düzey anormaldir.

HPL hipoglisemi ile artar, hiperglisemi ile azalır. HPL'nin metabolik rolü lipidleri serbest yağ asidi olarak mobilize etmektir. Bu mekanizma, maternal öğünler arasında fetus için enerji sağlamanın önemli bir yolu olarak kabul edilebilir. Maternal periferik kandaki HPL konsantrasyonu umbrikal venöz kandaki konsantrasyondan 300 kat fazladır. HPL düzeyleri amnion sıvısında maternal plazmadan az ancak fetal plazmadan fazladır.

Midgestasyonda uzamış açlığın ve insülin bağımlı hipogliseminin, HPL konsantrasyonunu arttırdığı ve PGF2 α 'nın intraamniotik geçişinin, HPL düzeylerini belirgin olarak azalttığı saptanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, miadına ulaşmış (40 hafta) gebelerin takibinde human plasental laktojenin önemi ve serbest östriol ile birlikte fetusun iyilik halini belirlemek için değerlendirilmeleridir.

MATERYAL ve METOD

Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği gebe polinikliğine kontrol ve takip amaçlı başvuran gebelerden 40 adet miadında gebe çalışmaya alındı. Bu gebelerin seçiminde intrauterin büyük bir malformasyon ve maternal bir patoloji olmaması dikkate alındı. Gebeler seçilirken son adet tarihlerinden emin olmaları ve en azından ilk trimesterde miadı teyid etmek için mevcut USG'nin olması şartı arandı.

Çalışmaya alınan gebelerden ilk vizitelerinde sabah aç karnına rutin biokimya testlerinden AKŞ, üre, kreatinin, SGOT, SGPT ve tam kan sayımı istendi.

İlk ziyaret ve 2 gün ara ile kontrollerde, rutin USG özellikle amnios mayii değerlendirmek üzere yapıldı. USG'de amnios mayii değerlendirilirken en az iki dikey cepte 10 mm'nin altı oligohidramnioz olarak değerlendirildi. Buna göre hastaların 12'si oligohidramnioz nedeniyle risk grubu olarak değerlendirildi (Risk Grubu 1).

Her kontrollerinde human plasental laktojen ve free östriol istendi. Human plasental ve free östriol radioimmünassay yöntem ile çalışıldı.

Free östriol değerlerinde takiplerde anlamlı azalma olan 8 hasta diğer bir risk grubu olarak değerlendirildi (Risk Grubu 2).

Tüm gebelere USG ile beraber NST uygulandı.

Takip edilen bütün gebelerin doğum şekli, doğum süresi, müdahale gerektirip gerektirmediği, mekonyumlu sularının olup olmadığı, doğum ağırlığı ve apgar skorlaması kaydedildi.

Hastalara indüksiyon gerektiğinde 500 cc % 5 dekstroz içerisine 10 U sympitan uygulandı.

Çalışma grubu olarak kabul edilen 20 gebe (12 oligohidramniozlu + 8 free östriol düzeylerinde düşme olan) ve risksiz grup olarak kabul edilen kontrolleri normal sınırlardaki 20 gebenin HPL düzeyleri ölçülerek gruplar arasındaki farklar istatistiksel karşılaştırılmaları yapılırken Student t ve Anova testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubuna alınan 40 hastanın yaş ortalaması 26,6 (20-35 yaş) idi. Çalışma grubundaki hastaların % 35'i primipar, % 35'i ikinci gebeliği, % 25'i üçüncü gebeliği, % 5'i de grand multipardı.

Tüm gebelerde ilk değerlendirmede rutin biokimya, tam kan sayımı ve tansiyon arteriel kontrolleri normal sınırlarda bulundu.

Gebeler takip edilirken amnion mayi indekslerindeki değişiklikler ile NST reaktivitesi ve free östriol düzey değişikliklerine bağlı olarak gebelerin 20 si risk grubu olarak kabul edildi ve kendi aralarında 2 risk grubuna ayrıldı.

Risk 1 grubu olarak adlandırılan grupta 12 gebe mevcuttur. Bu gruptaki gebelerde risk olarak amnion indeksleri 10 mm'nin altında bulunmuştur. Bu gebeler takip edilirken ilk 6'sı spontan doğum ağırlarının başlaması ile hastanemize başvurmuş interne edilmiştir. Bu 6 gebede muayene-

lerinde kollumda açıklık mevcuttu, 2'sinin amnion mayiisi berraktı. Takip süreleri 4-6 gün devam etti. İkisinde CST'de geç deselerasyon mevcut olduğundan C/S planlandı. İlk dakika Apgarları düşük olmasına rağmen (6-7) 5. dk. apgarları müdahale ile normale döndü. Diğer 4 gebe normal spontan doğum ile doğum yaptı. Bu gebelerden sadece ikisinde ilk dakika apgarı düşüktü, ortalama apgar 7 idi. Daha sonra müdahale ile apgarları normale döndü.

Risk grup 1 deki 12 gebenin diğer 6'sında ise spontan doğum ağrıları başlamadan son kontrollerinde NST'nin nonreaktif olması üzerine interne edildi. Kollumda açıklık mevcut değildi. Bütün gebelere induksiyon uygulandı. 5 gebede mekonyumlu suları geliyordu 3 gebeye geç deselerasyon nedeniyle C/S planlandı. 4 gebenin ilk dakika apgarları düşük bulundu. Fakat müdahale ile normale döndü. Toplam 12 gebede fetal ve maternal komplikasyon gelişmedi.

Risk 2 grubunda 8 gebe mevcuttu. Bu gebelerin amniotik indeksleri normal değerlerdeydi. (10 mm'nin üzerinde). NST takiplerine ve free östriol değerlerinin anlamlı azalması üzerine interne edildi. Risk 2 grubundaki takip bulguları tablo 5'de özetlenmiştir. 8 gebenin 6'sı takip sürelerinin sonunda NST'nin nonreaktif olması üzerine interne edildi. Gebelerin takip süreleri 4-5 gündür, CST'de geç deselerasyonların olması üzerine 4 gebeye C/S planlandı, 2'si NSD ile sonuçlandı. 6 gebede amnion mayiinde mekonyum mevcuttu. C/S olan ve mekonyumlu olan 4 gebenin 1 dk. apgarları düşüktü (6-7). Ancak müdahale ile normale döndü. Diğer 2 gebenin 1 ve 5. dk. apgarları normaldi.

Risk 2 gruptaki NST'leri reaktif olan diğer 2 gebe de free östriol düzeylerinin anlamlı olarak düşmesi üzerine interne edildi. Takip süreleri 4-6 gündü,

2'sinde de amnion mayii mekonyumlu idi, 2'sinin de apgarları düşük idi (6). Müdahale ile normale döndü. Risk 2 grubunda da fetal ve maternal komplikasyon olmadı.

Risksiz gruptaki 20 gebenin takip süreleri 4-6 gündür. Hepsinin amnion mayiileri normaldi. Toplam 11 gebeye induksiyon uygulandı. Sadece 1 gebede mekonyum mevcuttu. Bütün gebelerin 1-5 dk. apgarları normaldi.

Riskli ve risksiz gruplara ait HPL ve free östriol değerlerinde günler arasında düşme izlenmekte olup istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 7-8'de verilmiştir.

Tüm gebelerdeki hormon değişimini günlere göre istatistiksel verileri Student t testine göre hesaplanmıştır. Buna göre riskli ve risksiz gruplara ait takip edilen gebelerde % 0.1'e göre t kritik 2 uç değeri 3,88324 alınmıştır.

Tüm gebelere ait free östriol değerlerinin günlük değişimlerinin t standart değerleri hesaplanmış Tablo 1'de görüldüğü gibi hepsi t kritik değerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. bu sonuca göre free östriol değerlerinde tüm gebelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttur.

Tablo 1. Çalışmada takip edilen gebelerin free östriol düzeylerinin günlük değişimlerinin t standart değerleri.

	1-2. vizit	2-3. vizit	1-3. Vizit
Riskli gebeler	9,779903	9,089637	10,58847
Risksiz gebeler	7,209122	4,220041	6,356605

Student t testi - % 0,1'e göre t kritik iki uç değer 3,88324

Tüm gebelerin aynı test ve t kritik değerine göre HPL günlük değişimlerinin t standart değerleri hesaplandığında yine t kritik < t standart bulunmuştur. T standart değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada takip edilen gebelerin HPL düzeylerinin günlük değişimlerinin t standart değerleri.

	1-2. vizit	2-3. vizit	1-3. Vizit
Risksiz gebeler	5,354839	4,816984	7,67731
Riskli gebeler	10,03226	4,950904	6,537729

Student t testi - % 0,1'e göre t kritik iki uç değer 3,88324

Risksiz ve riskli gruptaki gebelerin günlük hormon değişimleri birbirleri ile karşılaştırılmış, istatistiksel değerlendirme için Anova testi kullanılmıştır. İki uç değer 2,093025 olarak hesaplanmış olup buna göre HPL ve free östriol t standart değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3.

	1-2. vizit	2-3. vizit	1-3. Vizit
Free östriol	- 0,716571	- 2,1403996	-1,735
HPL	- 0,014699	- 0,014699	0,320465

Tabloda görüldüğü gibi 2-3 gün free östriol değerleri arasındaki farklılık dışındaki değerlerin tümü t kritik değerden düşük olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Riskli grupta, risk olarak oligohidramnioz, nonreaktif NST ve free östriol değerlerinin anlamlı olarak azaldığı gebeler mevcuttu. Riskli grup incelendiğinde bu toplam 20 gebede, mekonyum oranı çok yüksekti, 15 gebe (% 75); geç deselerasyon nedeniyle C/S oranı 11 adet (% 55) idi, düşük apgarlarla doğan bebek sayısı 14 adet idi (% 70). Oysa risksiz gruba bakıldığında mekonyum oranı çok az 1 gebe (% 5), C/S oranı % 0 olup düşük apgarlı bebek yoktu. Sonuç olarak USG'de oligohidramnios tesbit edilmesi, NST'nin reaktif olması, CST'nin pozitif olması ve free östriol değerlerinin anlamlı azalması çalışmamızdaki riskli ve risksiz gruplar karşılaştırıldığında güvenilir risk kriterleridir. Bu literatür bilgileri ile uyumludur (6).

HPL'nin riskli grup ve risksiz grubundaki istatistiksel olarak incelenmesinde; her iki grupta da Student t testi uygulanarak 1. gün, 2. gün, 3. gün, birbiriyle tek tek karşılaştırıldıklarında belirgin olarak bir azalma söz konusuydu. Ancak riskli grupla risksiz grup karşılaştırıldığında Anova testine göre istatistiksel bir anlamlılık yoktu

TARTIŞMA

Günümüzde fetal prognozu belirleyen gerek invaziv gerekse noninvaziv antepartum testler hızla gelişmektedir. Gebelikte oluşabilecek riskler bebeği hipoksiye sokan sebeplerdir. Bunlar gebeliğin gidişini olumsuz yönde etkileyebilirler. Bu amaçla tüm gebeler bu tür riskler taşıyın taşımasını bazı standart testlerle takip edilir. Bunlar NST, USG, CST, fetal biofizik profil testleridir. Bu testlerle gebeliğin gidişine doğum şekline karar verilebilir.

Gebelikte fetusun durumunda amnion mayii ve özellikleri önemlidir. Sonuçta oluşabilecek oligohidramnios fetus kordonunun kompresyonuna sebep olur, yeterli oksijen transportu olamayacağından fetusu hipoksik ortama maruz bırakır. Bu nedenle USG'de amnios mayii miktarı tespit edilebilir.

Gebelik fizyolojisinde hormonlar ana rol oynarlar. Birbirleri ile etkileşim halinde pek çok hormon etkilidir. Östrojen düzeyleri gebelikte belirgin şekilde artmaktadır. Bu hormonun üretiminin fetus ve maternal yardımlaşma ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu hormon değerine bakılarak gebeliğin durumu hakkında fikir sahibi olunabilir. Özellikle de östriolün % 90'ı fetal prekürsörlerden oluştuğu için daha önemli bir yer almaktadır. Östriol değerleri plasental fonksiyonu gösterdiğine göre iyi görev yapamayan bir plasentanın yeterli östriol üretemeyeceğinden yola

çıkılarak, miadını tamamlamış bir gebelikte ardışık alınan östriol değerleri ile fetusun iyilik hali tahmin edilebilir. Ayrıca üçüncü trimesterde dehidroepiandrosteron sülfat ve dehidroandrosteron uygulanmasını takiben plasma östradiol değişimlerini ölçen dinamik plasental fonksiyon testleri geliştirilmeye çalışılmıştır (7,8). Günümüzde free östriol değerlerine bakılmaktadır. Yarı ömür kısıdır ve üriner-total östriolden daha az değişkenlik gösterir.

HPL için günlük düzeylerden daha çok bu gösterdiği gebelik seyri anlamlıdır. HPL'yi değiştirebilen birçok faktör olduğundan ardışık değerleri alınıp takibi öyle yapılmalıdır. Fetal prognozu belirlemede östriol düzeyleri gibi önemli rol alabileceği fikrinden yola çıkılarak çalışmamızda riskli ve risksiz gebelerde HPL değerlerindeki değişiklikleri araştırıp, diğer bilinen risk belirleyicilerinden Free östriol, NST, USG, CST ile karşılaştırdık.

HPL ile birlikte estriol ve estetrolü fetal morbiditeyi belirlemek üzere düzenlenen bir çalışmada ise preeklampitik ve diabetik gebelerde akut fetal distresi ve intrauterin ölümü göstermede HPL çok az etkili görülmüştür. Estetrol preeklampitik gebelerde estriole göre daha sensitif ve güvenilir bulunmuştur (9).

Yüksek riskli gebelerde HPL ile estradiol pek çok plasental substrat ile karşılaştırılmıştır. Plasental alkalen fosfataz ölçümleri preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği olgularında plasental yetersizliği göstermede östriolden daha çok bilgi verici bulunmuştur (10).

HPL'nin fetal prognozu belirlemede kullanılacağına dair literatürde mevcut olan çalışmada östriol ve HPL'nin prognoz ile korele olduğu ve risk grubunda anlamlı azalma gösterdiği bulunmuştur. Ancak bu çalışma grubuna alınan gebeler preeklampitik ve

diabetik olup bizim çalışmamızda farklı olarak çalışmaya alınan gebelerde maternal patoloji olması özelliği aranmıştır. Preeklampsi-diabet gibi maternal riskler normal gebelik seyri ile uyumlu olan hormonal dengede değişiklikler oluşturabilmektedir (11). Literatürdeki çalışmada HPL'deki anlamlı değişiklik bu çalışmada maternal risklerin bu hormonlar üzerindeki etkilerine bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızdaki gibi maternal risk taşımayan gebelerde HPL düzey değişikliğini ve prognozdaki rolünü araştıran literatürde başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda gebelikte HPL'nin fetal prognozu belirlemede kullanımını anlamlı bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Buster JE, Sakakini J, Killam AP, et al.** Serum unconjugated estriol levels in the third trimester and their relations-hip to gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:672.
2. **Sperof L, Glass R, Kase NG.** Beşinci Basım, 1996.
3. **Distler W, Gabbe SG, Freman RK, Mestman JH, Goebelsmann U.** Estriol in pregnancy: V. Unconjugated and total plasma estriol in the management of pregnant diabetic patient, *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:424.
4. **Tulchinsky D, Frigoletto FD, Ryan KJ, et al.** Plasma estetrol as an index of fetal well being. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 40:560.
5. **Yen and Jaffe.** Third Edition 943, 1991.
6. **Petraglia F, Sutton S, Vale W.** Neurotransmitters and peptides modulate the release of immunoreactive corticotropin-releasing factor from human cultured placental cells. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:247.
7. **Korda AR, Challis JJ, Anderson ABM.** Assesment of plasental Function in normal and pathological pregnancies by estimation of plasma estradiol levels after injection of dehydroepiandrosterone sulfate. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82:656.
8. **Klopper A, Jandial V.** The conversion of dehydroandrosterone to estrogen: a dynamic placental function test. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 5:93.
9. **Kundu N, Carmody PJ, Didolkar SM.** Sequential determination of serum human placental laktojen, estriol, and estetrol for assesment of fetal morbidity; *Obsteetrics and Gynecology* 1978; 52:5.
10. **Walknowska ER, Holmgren PA, Schoultz B.** Placental alkaline phosphatase compared with human placental laktojen

and oestriol in High Risk Pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1985; 18:206-211.

11. Gunter HH, Berger L, Messner U, Niesert S. Estriol and

human placental lactogen as risk indicators in pregnancies of diabetic and hypertensive patients. *Z Geburtshilfe Neonatal* 1995; 199(4):142-7.