

# 非正常妊産婦의 血清中 H.P.L. 의 血球凝集阻止反 應에 의한 測定에 관한 研究\*

서울大學校 醫科大學 産婦人科學教室

金 東 進 · 申 冕 雨

=Abstract=

**H.P.L. Value in Abnormal Pregnancy by Hemagglutination-Inhibition Reaction.**

Dong Jin Kim, M.D. Myon Woo Shin, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, S.N.U.H.*

Serum levels of human placental lactogen were measured by hemagglutination inhibition reaction in 26 normal pregnant state and in patients with 16 toxemia and 6 F.D.I.U. beyond their thirtieth week of gestation to evaluate their clinical usefulness. It was realized that HPL-HAIR Test Kit was easy to use and produced reliable results.

The general conclusion were as follows:

- 1) HPL value was 6~8ug/ml in normal pregnancy.
- 2) The levels in mild toxemia were similar in the normal state.
- 3) The levels in severe toxemia were similar or slightly lower than in the normal and mild toxemia.
- 4) The levels in F.D.I.U. were lower than in the normal state.

## I. 緒 論

아직까지 産科學의 根本 目的은 높은 周産期 死亡率과 罹患率을 減少시키는데 있다. 그러므로 胎兒와 新生兒의 높은 危險과 死亡을 일으키는 母性 疾患을 가려내어 集中的인 管理를 하여 周産期損失을 最大한 減少시켜야 하겠다. 이는 非正常的인 子宮內 環境에서 病든 胎兒를 알아내어 빨리 分娩시키는 것이 죽은 胎兒가 分娩되는 것 보다 더 좋은 治療 및 豫防法이 될 수 있다. 아직까지 病든 胎兒를 알기 위한 完全한 한가지 實驗方法이 없기 때문에 여러 實驗들이 行하여 왔고

또한 새로운 實驗들이 發展되어 왔다. 그중 하나가 HPL 値의 測定이다.

1961年 Ito 와 Higashi 등<sup>1)</sup>에 의해 胎盤에서 HPL 이 抽出된 以後, 1967年 Spellacy 등<sup>2)</sup>은 母體 血液內의 HPL 値는 胎盤 機能의 銳敏하고 實際的 指針이 된다고 하였고, 그後 여러 學者들에 의해서 母體 血液內 HPL 値로 病的인 妊娠에서 臨床的인 意義를 記述하였다. 한편 HPL 을 測定하기 위해 많은 方法들이 研究되어 왔고 그 중의 하나가 正確하고 信憑度가 높은 放射 免疫學的 方法이었다. 그러나 이 方法은 抗體 測定, 同位元素 準備, 放射能 計算裝置 등 高度의 熟練과 過多한 經費가 必要하다는 不便 때문에 今般 著者는 kobe 大學(日本)에서 提供받은 HPL-kobe 를 標準物質로 操作이 쉽고 迅速한 血球凝集阻止反應에 의한 HPL-HAIR test kit 를 利用하여 正常 및 非正常 妊婦의 血清中 HPL 値를 半 定量的으로 測定하였다.

\* 本 研究論文은 1977年度 서울大學校 醫科大學附屬 病院臨床研究費의 補助로 이루어진 것임.  
本論文의 要旨는 1976年 11月 大韓不妊學會 第4次 學術大會에서 發表되었음.

## II. 實驗方法

### 1) 測定材料

서울大學校 附屬病院 産婦人科 外來에 産前管理를 받으러 온 妊婦 및 入院한 妊婦中 妊娠 第30週부터 分娩까지 正常 26例, 妊娠中毒症 16例, 子宮內 胎兒死亡 6例를 對象으로 前膊靜脈에서 血液을 採取하여 遠心分離한 後 血清을 分離하여  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 冷凍保存하였다가 다시 溶解하여 使用하였다. 年齡分布는 18歲에서 36歲까지였고 妊娠 期間은 마지막 月經 첫날부터 計算하였다. 여기서 正常 妊娠이란 正常血壓( $<140/90\text{ mmHg}$ )과 다른 合併症이 없고 體量이  $2,500\sim 4,000\text{ gr}$ 의 正常兒를 낳은 妊婦를 對象으로 하였고, 多胎兒는 除外시켰다. 妊娠中毒症이란 血壓이  $140/90\text{ mmHg}$  以上인 狀態가 2日 以上 繼續되고 이때 浮腫과 蛋白尿는 없을수도 있었다. 輕症과 重症으로 區分하였는데 擴張期血壓이  $90\sim 110\text{ mmHg}$  까지를 輕症이라고 하였고  $110\text{ mmHg}$  以上일 때 重症이라 하였다. 이때 胎兒의 死亡이 있었던 例는 子宮內 胎兒死亡에 包含시켰다. 子宮內 胎兒死亡의 原因은 2例가 妊娠中毒症, 1例가 外傷, 3例는 未詳이었다.

### 2) 實驗方法

#### a) 試藥

i) HPL 抗血清: 高度로 純化한 HPL 로 免疫한 成熟家兔의 血清을 凍結乾燥한것(1管中에 HPL  $0.01\mu\text{g}$  中和相當量)—ample A

ii) HPL 感作赤血球: 高度로 純化한 HPL 로 感作한 赤血球  $2.5\text{ mg}$  을 凍結乾燥한것—ample B

iii) 被檢血清稀釋用 및 感作赤血球浮遊緩衝液(PBS):  $1\text{ ml}$  中 無水인 酸二水素나트륨  $13.6\text{ mg}$  을 含有한 pH  $6.4$ 의 緩衝液—Vial

#### b) 原 理

HPL 로 感作한 赤血球(ample B)를 미리 HPL 로 免疫한 家兔의 血清(抗 HPL 血清: ample A)과 混合하면 이 血清中的 抗體와 反應하여 赤血球凝集反應을 일으키어 diffuse sedimentation 을 볼 수 있다. 이 反應에 非妊婦血清을 加하여도 같은 凝集現象을 볼 수 있는 反面 妊婦血清中에는 HPL 이 含有되어 있어서 抗體와 妊婦血清中的 HPL 과의 사이에 抗原抗體反應을

일으키어 抗體가 消費되어 感作赤血球를 加하여도 凝集反應은 일어나지 않고 赤血球의 沈降에 의한 明瞭한 沈降環을 볼 수 있다.

血清成分이 本反應에 對한 影響을 적게 하기 위하여 被檢妊婦血清을 20배 또는 그 以上으로 稀釋하여 測定한다.

#### c) 測定方法

i) vial 中の 稀釋液(PBS)으로 20배 稀釋한 被檢血清  $0.1\text{ ml}$  를 ample A에 注入하고 抗 HPL 血清과 反應시킨다.

ii) vial 中の 稀釋液(PBS)  $0.4\text{ ml}$  를 ample B에 넣어 混合하고 HPL 感作赤血球의 浮遊液을 만든다.

iii) ample B의 HPL 感作赤血球浮遊液 全量을 ample A에 넣어 混合한다.

iv) 靜置用 스펀드에 두시간 靜置한다.

#### d) 判定基準

沈降環의 有無에 따라 判定한다.

### 3) 實驗對象

#### a) HPL-HAIR test kit 感度 檢討群

純化된 標準 HPL-kobe 를 20배 稀釋한 HPL free serum(正常 男子血清)으로  $0.5\ \mu\text{g/ml}$  로부터  $0.05\ \mu\text{g/ml}$  까지(元來 血清中  $10\ \mu\text{g/ml}$  에서  $1\ \mu\text{g/ml}$ )段階的으로 稀釋하여 HPL-HAIR test kit 의 順序에 의하여 反應시켜 ring 의 形成有無에 따라 Kit 의 感度を 測定하였다.

#### b) 正常妊娠群

妊娠 第30週부터 第42週까지의 正常妊婦의 血清을 稀釋用 buffer 에 依해 20, 40, 60, 80배 稀釋하여(各 元來 血清中 HPL 量은 2, 4, 6, 8  $\mu\text{g/ml}$ ) HPL 值를 測定하였다.

#### c) 妊娠中毒症 및 胎兒死亡群

正常妊娠群과 같은 方法에 依해서 測定하였다.

## III. 實驗成績

#### 1) HPL-HAIR test kit 感度

HPL 의 濃도가  $0.5\ \mu\text{g/ml}$  에서  $0.1\ \mu\text{g/ml}$  사이에서 明瞭한 ring 의 形成이 있었고 그 以下에서는 ring 의

合成된다고 하였다. Florini<sup>7)</sup> 등은 이 호르몬을 purified placental protein 이라命名하였고, Friesen<sup>8)</sup>은 Human placental factor 와 placenta protein 이라고命名하였다. 요즘은 여러 學者들은 이 胎盤 蛋白質을 HCS(Human Chorionic Somatomammotropin)<sup>9)</sup>으로 부르기로 同意했다. 그러나 이 論文에서는 最初로命名된 HPL 이라는 用語를 使用하였다.

HPL 에 對한 처음 關心은 이 호르몬의 動態 및 生物學的 活性度에 關한 面이었다. 이 호르몬은 많은 量이 母體의 血液內로 分泌되고 極小數가 胎兒에 到達되고, 10, 11, 12, 13) 妊娠 後半期의 母體 血清內의 濃度는 다른 蛋白호르몬보다 상당히 높고 成長호르몬의 약 100배<sup>12), 14)</sup> 이므로 母體에서 正確하고 쉽게 測定할 수 있다. 血清內 HPL 値는 하루중 晝는 時刻, 食事, 患者의 運動量 등과 같은 外部 環境變化에 아무 影響을 받지 않고<sup>10), 15)</sup> 生物學的 半減期는 매우 짧아(±20分) 胎盤이 體外로 나간後 血清 濃度는 急速하게 떨어져 2~4時間後에는 發見할 수 없다.<sup>4, 10, 13)</sup> 또한 正常値의 範圍는 다른 호르몬値와 비교하면 좁고, 단 한번 測定을 하여도 다른 臨床的 觀察을 할 때 상당한 意義를 가질 수 있다. 血清內 HPL 値는 妊娠 5週부터 測定할 수 있으며<sup>10)</sup> 妊娠 34~36週까지 점차로 增加하다가 妊娠 末期에는 그대로 維持되거나 若干 低下된다.<sup>16), 17), 18)</sup> 妊娠中 血液內 遊離 脂肪酸과 인슐린値의 上昇, 空腹時 血糖과 成長호르몬値의 低下등과 같은 新陳代謝의 變化가 많은데 이는 HPL 의 生物學的 活性으로 因한 것이라고 部分的으로 說明할 수 있다.<sup>19), 20)</sup>

1967年 어떤 妊娠婦의 HPL 値가 胎兒 死亡 前에 低下된다고 처음 報告하여 HPL 測定은 胎盤의 機能을 評價하는데 도움을 주고, 子宮內 狀態를 反映하는 것임을 알게 되었다. 그後 여러 實驗에서 非正常 또는 危險이 높은 妊娠에서 HPL 値의 臨床的 意義를 記述하였다. Spellacy 등<sup>21), 22)</sup>은 非正常的으로 낮은 HPL 値는 妊娠 第30週 以後의 4 μg/ml 以下일때로 定하고 HPL 値가 이런 낮은 範圍에 있을때 Fetal Danzer Zone (F-D Zone)에 있다고 하였다. 妊娠이 胎兒死亡으로 끝난 例에서 死亡 1~5週前에 흔히 HPL 値는 F-D zone 에 있는 것을 보았다고 하였다.<sup>21)</sup> 그러므로 HPL 値가 F-D zone 에 있을 境遇 醫師는 子宮內 威脅이 있음을 念頭에 두어 集中的인 管理를 해야 된다고 하였다.

낮은 HPL 値와 關係있는 疾患중의 하나가 妊娠中毒症이다. 妊娠中毒症때 血清中 HPL 値의 測定은 그간 여러 學者들에 의해 行하여 졌다. Josimovich 등<sup>23)</sup> Toeh

등<sup>17)</sup> Spellacy 등<sup>22)</sup> Spona 와 Janisch,<sup>24)</sup> Lindberg 등<sup>25)</sup>에 依하면 正常 妊娠보다 妊娠中毒症에서 낮은 HPL 値를 나타냈고 重症의 境遇 輕症보다 더 낮은 値를 보였다고 하였다. Letchworth 와 Chard<sup>26)</sup> 등은 輕症의 妊娠中毒症이 重症보다 더 낮은 HPL 値를 보였다고 하였고, Singer 등<sup>27)</sup>은 正常妊娠보다 妊娠中毒症에서 12 例中 7例가 오히려 上昇됨을 보았다고 하였다. Spellacy 등<sup>28)</sup>에 依하면 妊娠中毒症의 初産婦에서는 HPL 値의 變化를 볼 수 없지만 經産婦의 심한 高血壓 患者에서는 低下된다고 하였다. 著者의 16例의 妊娠中毒症患者에서는 HPL 値는 輕症일때 正常値와 비슷하나, 重症일때는 正常値와 비슷하거나 若干 低下됨을 볼 수 있었으나 HPL 値는 全部 4.0 μg/ml 以上이었고 子宮內 胎兒死亡은 그 以下에서 일어났다. 즉 妊娠中毒症이 심할수록 胎盤의 機能은 점점 不充分하여 胎兒의 成長을 妨害시키고 結局은 胎兒死亡까지 일으킬 수 있다고 할 수 있다. 이는 Spellacy 등<sup>21)</sup>과 Lindberg 등<sup>25)</sup>의 F-D zone 에 對한 概念과 비슷한 結果이었다.

Saxena 등<sup>29)</sup>과 Verma 등<sup>30)</sup>은 自然流産이거나 胎兒死亡의 合併症이 있는 妊娠에서 HPL 値는 低下되거나, 이런 合併症이 일어나기 前에 HPL 値는 妊娠期間에 따라 上昇되지 못함을 보여줬다. 이는 著者의 實驗과 비슷한 結果이었다. 그러나 Keller 등<sup>31)</sup>에 依하면 胎兒死亡이 妊娠末期에 일어난 境遇 HPL 値는 一定하지 않아 胎兒死亡 11일 後에도 正常値인 境遇가 있었는데 이는 胎兒에 關係되는 原因으로 胎兒死亡이 일어난 境遇, 胎盤機能이 크게 低下되지 않았기 때문이라 하였다.

以上과 같이 妊娠中 높은 危險에 있는 合併症에서 血清中 HPL 値의 測定은 胎盤 機能評價의 有用한 臨床的 檢査가 될 수 있고, 同時에 小便의 estriol, 血漿 progesterone 과 같은 다른 호르몬의 測定을 兼하면 胎盤의 機能을 豫測하는데 더욱 좋은 指針이 될 수 있을 것이다.

## V. 結 論

妊娠 第30週에서 分娩까지 HPL-HAIR test kit 를 利用하여 正常 妊婦 26例, 妊娠中毒症 16例, 子宮內 胎兒死亡 6例의 血清中 HPL 値를 測定하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 正常 妊婦의 HPL 値는 3例에서 4 μg/ml 이었고 대부분 6~8 μg/ml 이었다.

2) 輕症의 妊娠中毒症에서의 HPL 値는 正常値와 거의 비슷하였고 重症의 妊娠中毒症에서는 正常値와 거의

形成이 分明치 않으므로 HPL-HAIR test kit의 感度는 0.1  $\mu\text{g/ml}$  (原血清中 2 $\mu\text{g/ml}$ )의 濃度이다<表1>

<表 1> 感度檢討

Standard HPL ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.05	0
Ring의 形成	+	+	+	+	+	±	-
反應溫度: 室溫							
判定時間: 2時間							

### 2) 正常 妊婦의 HPL 值

妊娠 第30 週에서 42週까지 HPL 値는 3例에서 4 $\mu\text{g/ml}$  이었고 나머지 例는 6~8  $\mu\text{g/ml}$  이었다<表 2>

<表2> 正常妊婦의 HPL 值

Gestation wks	No. of Samples	HPL Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )
30	2	6.0 (1例 4.0)
32	1	6.0
33	3	6.0 (1例 4.0)
35	3	6.0~8.0
36	2	6.0~8.0
38	4	6.0~8.0
39	3	6.0~8.0
40	5	6.0~8.0 (1例 4.0)
41	2	6.0
42	1	6.0

<表 3> 妊娠中毒症妊婦(輕症)의 HPL 值

Gestation wks	HPL conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )
33	4.0
35	6.0
37	8.0
38	6.0
38	8.0
38	4.0
39	6.0
39	8.0
40	8.0
42	6.0

### 3) 妊娠中毒症 妊婦의 HPL 值

輕症의 妊娠中毒症에서의 HPL 値는 正常値와 거의

<表 4> 妊娠 中毒症妊婦(重症)의 HPL 值

Gestation wks	HPL conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )
33	4.0
34	6.0
36	4.0
38	6.0
38	6.0
39	4.0

비슷하였고 重症의 妊娠中毒症에서는 正常値와 거의 비슷하거나 약간 減少되었다. 그러나 전부 4  $\mu\text{g/ml}$  이상이였다. 그러므로 妊娠中毒症이 심할수록 HPL 値가 약간 低下되는 趨勢를 볼 수 있다<表 3, 4>

### 4) 子宮內 胎兒死亡 妊婦의 HPL 值

大部分이 正常値보다 낮게 나왔고 原因이 妊娠中毒症 1例와 未詳 1例에서 2  $\mu\text{g/ml}$  로 나왔다고<表 5>

<表 5> 子宮內 胎兒死亡妊婦의 HPL 值

Gestation wks	HPL conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	cause
30	2.0	unknown
31	4.0	unknown
33	6.0	trauma
35	2.0	toxemia, severe
36	6.0	unknown
38	4.0	toxemia, severe

## IV. 考 按

1961年 Ito 와 Higashi<sup>1)</sup>는 胎盤에서 pigeon crop sac assay 로 prolactin 의 作用을 가진 蛋白質을 發見하였고 1962年 Josimovich 와 MacLaren<sup>2)</sup>은 免疫擴散法으로 이 胎盤 蛋白質은 lactogenic activity 와 人間 成長ホルモン과 部分的으로 同一한 免疫 化學的 反應을 가졌다고 하였고 human placental lactogen(HPL)이라 命名하였다 Kaplan 과 Grumbach<sup>3)</sup>는 生體內에서 이 蛋白質을 immunoassay 法으로 測定하였고 chorionic growth hormone prolactin (CGP)라 命名하였다. Sciarra<sup>4)</sup>등은 免疫螢光法으로 이 蛋白質은 胎盤의 syncytiotrophoblast 細胞의 原形質에 있다고 하였고 Gusdon 과 Yen<sup>5)</sup>은 이 蛋白質은 아미노酸 前驅物質이 이 細胞에 依하여

의 비슷하거나 약간 減少되었다. 즉 妊娠中毒症이 심할수록 HPL 値는 약간 低下되는 趨勢를 볼 수 있다.

3) 子宮內 胎兒死亡 妊婦의 HPL 値는 大部分이 正常値보다 낮게 나왔다.

## REFERENCE

- 1) Ito, T. & Higashi, K.: *Studies on the prolactin-like substance in human placenta. II. Endocr. Jap.* 8:279, 1961.
- 2) Spellacy, W.N., Cohen W.D., and Carlson, K.L.: *Human placental lactogen levels as a measure of placental function. Am. J. OB. Gyn.* 97: 560, 1967.
- 3) Josimovich, J.B., & Mac Laren, J.A.: *Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. Endocrinol.* 71:209, 1962.
- 4) Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M.: *Immunoassay for human chorionic "growth hormone-prolactin" in serum and urine, Science,* 147: 751, 1965.
- 5) Sciarra, J.J., Kaplan, S.L., and Grumbach, M. M.: *Localization of antihuman growth hormone serum within the human placenta: Evidence for a human chorionic "growth hormone prolactin." Nature (London),* 199:1005, 1963.
- 6) Gusdon, J.P., and Yen, S.S.C.: *In vitro biosynthesis of human placental lactogen by placental tissue. OB. Gyn.,* 30:635, 1967.
- 7) Florini, J.R., Tonelli, G., Brewer, C.B., Coppola, J., Ringler, I., and Bell, P.H.: *Characterization biologic effects of purified placental protein (Human). Endocrinology,* 79:692, 1966.
- 8) Friesen, M.G.: *Lactation induced by human placental lactogen and cortisone acetate in rabbits. Endocrinology,* 79:212, 1966.
- 9) Li, OH., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., Josimovich, J.B., Friesen, H., and Caff, K.J.: *Human chorionic somatomammotropin proposed terminology for designation of a placental hormone. Experientia,* 24:1288, 1968.
- 10) Spellacy, W.N., Carlson, K. L. and Birk, S.A.: *Dynamics of human placental lactogen. Am. J. OB. Gyn.* 96:1164, 1966.
- 11) Kaplan, S.L., and Grumbach M.M.: *Serum chorionic "growth-hormone prolactin" and serum pituitary growth-hormone in mother and fetus at term. J. Cl. Endocrinol. & Metab.* 25:1370, 1965.
- 12) Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., Sciarra, J.J., Burr, I.M.: *Chorionic growth hormone-prolactin (CGP): Secretion, disposition, biologic activity in man, and postulated function as "growth hormone" of the second half of pregnancy. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 148:501, 1968.
- 13) Back, P., and Daughaday, W.H.: *Human placental lactogen: Studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man J. Cl. Invest.* 46:103, 1967.
- 14) Saaman, N., Yen, S.C.C., Friesen, H. et al: *Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease. J. Clin. Endocrin.* 26:1303, 1966.
- 15) Hartog, M.: *Human chorionic somatomammotropin and its clinical significance* 1:209, 1972.
- 16) Saxena, B.N., Refetoff, S., Emerson, K., and Selenkow, H.A.: *A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen. Am. J. OB. Gyn.* 101:874, 1968.
- 17) Teoh, D.S., Spellacy, W.N., and Buhi, W.C.: *Human chorionic somatomammotropin (HCS): A new index of placental function. J. OB. Gyn. Brit. Comm.* 78:673, 1971.
- 18) Genazzani, A.R., Cocola, F., Casoli, M., Malle, G. et al.: *Human chorionic somatomammotropin radioimmunoassay in evaluation of placental function. J. OB. Gyn. Brit. Comm.* 78: 577, 1971.
- 19) Spellacy, W. N., and Goetz, F.C.: *Plasma insulin in normal late pregnancy, New England, J. Med.* 268:988, 1963.
- 20) Spellacy, W.N., and Buhi, W.C.: *Pituitary growth hormone and placental lactogen levels measured in normal term pregnancy and at*

- the early and late postpartum periods. Amer. J. OB. Gyn. 105:588, 1969.*
- 21) Spellacy, W.N., Teoh, E.S., and Buhi, W.C.: *Human chorionic somatomammotropin (HCS) levels prior to fetal death in high-risk pregnancies. OB. Gyn. 35:685, 1970.*
  - 22) Spellacy, W.N. Teoh, E.S., Buhi, W.C., Birk, S. A., and McCreary, S.A.: *Value of human chorionic somatomammotropin in managing high-risk pregnancies. Am. J. OB. Gyn. 109: 588, 1971.*
  - 23) Josimowich, J.B., Kosor, B.S., Bocella, B.A., Minitz, D.H., and Hutchinson, D.L.: *Placental lactogen in maternal serum as an index of fetal health, OB & Gyn. 36:244, 1970.*
  - 24) Spona, J., and Janisch, H.: *Serum placental lactogen as index of placental function. Acta. Endocrinologic, 68:401, 1971.*
  - 25) Linberg, B.S., and Nilsson, B.A.: *Human placental lactogen levels in abnormal pregnancies. J. OB & Gyn. Brit. Comm. 80:1046, 1973.*
  - 26) Letchworth, A.L., and Chard, T.: *Variations in maternal plasma levels of human placental lactogen in normal pregnancy and labour J. OB. & Gyn. Brit. Comm. 80:619, 1973.*
  - 27) Singer, W., Desjardins, P., and Friesen, H.G.: *Human placental lactogen-An index of placental function. OB. & Gyn. 36:222, 1970.*
  - 28) Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Birk, S.A. and McCreary, S.A.: *Distribution of human placental lactogen in the last half of normal and complicated pregnancies. Am. J. OB. & Gyn. 120:214, 1974.*
  - 29) Saxena, B.N., Emerson, K. Jr., Selenkow, H.A.: *Serum placental lactogen levels as an index of placental function. New Eng. J. Med. 281:225, 1969.*
  - 30) Verma, K., Driscoll, S.G., Emerson, K. and Selenkow, H.A.: *Clinical and pathologic evaluation of serum immunoreactive human placental lactogen in abnormal pregnancy. OB. & Gyn. 38:487, 1971.*
  - 31) Keller, P.J., Baertschi, U., Bader, P., Gerber, C., et al: *Biochemical detection of fetoplacental distress in risk pregnancies. Lancet 2:729, 1971.*