

بررسی رابطه بین سطح فریتین ترشحات سرویکوواژینال در خانم های باردار ۲۲ تا ۲۶ هفته با بروز زایمان پره ترم خود به خودی

فرزانه واشقانی فراهانی* (M.D.)⁺ ذلیخا عطاراد* (M.D.)

فاطمه اصغری** (M.D.) فرشاد نقش وار*** (M.D.)

چکیده

سابقه و هدف: طبق نظر انجمن متخصصان زنان و زایمان در آمریکا، زایمان زودرس، به صورت تولد نوزاد قبل از ۳۷ هفته کامل بارداری تعریف می شود. میزان بروز آن ۸ تا ۱۱ درصد می باشد. زایمان زودرس یکی از علل مهم مرگ و میر و بیمارگنی نوزادان به شمار می آید و از نظر سبب شناسی، عفونت تحت بالینی دستگاه تناسلی فوقانی، در بروز این مشکل، مطرح می باشد. هدف این مطالعه اندازه گیری فریتین دهانه رحم، به عنوان یک نشانگر التهابی و عفونی، در هفته ۲۲ تا ۲۶ بارداری و بررسی رابطه مقدار آن با بروز زایمان زودرس خود به خودی در آینده می باشد.

مواد و روش ها: طی یک مطالعه مورد-شاهدی آشیان گرفته (nested case-control)، ۳۰۰ خانم بارداریا حاملگی تک قلو در هفته های ۲۲ تا ۲۶ بارداری، وارد مطالعه شدند. میزان فریتین در ترشحات دهانه رحم با روش سنجش پرتو-ایمنی (Radio Immuno Assay) اندازه گیری شد، با پی گیری نمونه ها، ۲۸ بیمار که زایمان زودرس داشتند در گروه مورد و ۲۸ بیمار که زایمان ترم داشتند، در گروه شاهد قرار گرفتند. بیماران دو گروه همانند سازی شدند. سپس فریتین اندازه گیری شده بین ۲ گروه با هم مقایسه گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری از برنامه نرم افزاری SPSS، آزمون T برای متغیرهای کمی و آزمون مربع کای برای متغیرهای کیفی استفاده شد.

یافته ها: میانگین فریتین در گروه مورد $54/5 \pm 5$ ng/ml در برابر $36/39 \pm 1/59$ در گروه شاهد ($P_v < 0/001$) می باشد. همچنین هرچه مقدار فریتین موضعی بیش تر باشد، زایمان زودرس در سن بارداری پایین تری رخ می دهد.

استنتاج: بر اساس نتایج این مطالعه، افزایش فریتین دهانه رحم در هفته ۲۲ تا ۲۶ بارداری به طور معنی داری با بروز زایمان زودرس خود به خودی، رابطه مثبت دارد.

واژه های کلیدی: زایمان زودرس- بارداری، فریتین

این تحقیق طی شماره ۴۸-۸۳ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص زنان و زایمان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ⁺ مؤلف مسئول: ساری- مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

** دستیار زنان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** متخصص پاتولوژی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۸/۲۷ تاریخ تصویب: ۸۶/۱/۲۹

مقدمه

مبنی بر رابطه بین عفونت دستگاه تناسلی فوقانی و زایمان زودرس مطرح گردیده است (۴،۲). بیماری زایی زایمان زودرس ناشی از عفونت، به فعال شدن فسفولیپاز A2 و تولید پروستاگلاندین‌ها و سایر عوامل التهابی مربوط می‌گردد (۵). بر اساس این نظریه محققان به دنبال راه‌هایی برای تشخیص زودرس این بیماران و درمان آن‌ها بوده تا از وقوع زایمان زودرس و عوارض آن پیشگیری گردد. مطالعات انجام شده به نفع آن است که افزایش عوامل التهابی در سرم این مادران (IL6، G-CSF، ferritin) و همچنین بروز این عوامل در ترشحات دهانه رحم و مهبل (IL6، lactoferrin، fetal fibronectin) می‌تواند به عنوان پیشگویی کننده‌های قوی زایمان زودرس باشد (۱۰-۵). نتایج حاصل از مشاهدات انجام شده به دنبال نظریه مطرح شده که وقوع زایمان زودرس را به دنبال عفونت‌های نهفته دستگاه تناسلی فوقانی مطرح می‌نمود، باعث تقویت این نظریه گردید. ولیکن علی‌رغم این روابط نیاز به بررسی نشانگرهایی برای افزایش حساسیت و اختصاصی بودن در تشخیص زایمان زودرس ضروری به نظر می‌رسد. یکی از عوامل مطرح شده فریتین می‌باشد که پروتئین ذخیره‌کننده آهن بوده و در بافت‌های مختلف مثل کبد، طحال، استخوان و جفت ساخته می‌شود (۹). کاهش فریتین یک آزمون حساس برای تشخیص کم‌خونی فقر آهن بوده ولیکن افزایش آن را در واکنش‌های فاز حاد در بیماری‌های التهابی نشان داده‌اند و مطالعات مختلف افزایش سطح فریتین سرم را در عوارض بارداری مثل زایمان زودرس، وزن پایین نوزاد و فشار خون بارداری نشان داده است (۱۳-۱۱). در مطالعه‌ای که توسط تامارا (Taumara) و همکاران در سال ۱۹۹۶ بر روی ۹۴ زن باردار انجام شد افزایش سطح

زایمان زودرس به صورت وقوع زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل بارداری تعریف می‌شود که ۸ تا ۱۱ درصد از تمام حاملگی‌ها را در ایالات متحده آمریکا دچار عارضه می‌نماید (۲،۱). در بسیاری از کشورهای صنعتی از جمله USA نسبت نوزادانی که پیش از موعد به دنیا می‌آیند در ۲۰ سال گذشته افزایش یافته است. این افزایش شیوع، به تغییر در شیوع چندقلویی، افزایش مراقبت‌های مامایی، پیشرفت در کشف زایمان‌های زودرس و افزایش استفاده از سونوگرافی برای تخمین سن حاملگی نسبت داده می‌شود (۱،۲،۳).

زایمان زودرس، مورد اصلی بستری کردن مادران قبل از هفته ۳۷ بارداری می‌باشد (۳). از سوی دیگر زایمان زودرس عامل ۷۵ تا ۸۰ درصد مرگ و میر نوزادان و بروز عوارض نوزادی شامل بیماری ریوی مزمن، خونریزی داخل بطنی درجه ۳ و ۴ و لوکومالسی اطراف بطن‌های مغزی می‌باشد (۴-۱). هرچه سن بارداری در هنگام تولد پایین‌تر باشد، شیوع و شدت این عوارض بیش‌تر بوده و از پیش آگهی بدتری برخوردار است. سندرم زجر تنفسی بین ۳۳ و ۳۴ هفته‌گی کاهش محسوسی پیدا می‌کند اما هنوز در حدود ۶ درصد از نوزادان بین ۳۵ تا ۳۸ هفته را در بر می‌گیرد (۲). تمام عوارض یاد شده علاوه بر صدمات روحی خانواده با هزینه‌های بالای بهداشتی-درمانی همراه است. در رابطه با سبب‌شناسی زایمان زودرس در مطالعات مختلف، پارگی زودرس کیسه آب در ۳۰ درصد موارد، عوارض مادری و جنینی که منجر به ختم بارداری در سنین زیر ۳۷ هفته می‌گردد در ۲۰ تا ۲۵ درصد موارد و زایمان زودرس خود به خودی در ۴۰ تا ۴۵ درصد موارد ذکر گردیده است (۱،۳). اگر چه آسیب‌شناسی فیزیولوژی زایمان زودرس خود به خودی به طور قطع مشخص نگردیده است، شواهدی

مشخصات دموگرافیک بیماران (سن مادر، دفعات بارداری، دفعات زایمان، وضعیت مادردر بارداری اخیر، سابقه سقط وزایمان زودرس قبلی) توسط کارشناسان ماما در پرسشنامه‌ای ثبت گردید. خانم‌های باردار با جنین تک قلو که براساس تاریخ آخرین دوره قاعدگی (LMP)^۱ مطمئن یا سونوگرافی اوایل بارداری، ۲۲ تا ۲۶ هفته بودند، انتخاب شدند، سپس قبل از هرگونه معاینه لگنی برای بیماران اسپیکوم استریل گذاشته و با استفاده از پاک کننده پنبه‌ای (Cotton Swab) استریل و چرخاندن ۳۶۰ درجه آن به دور دهانه رحم، نمونه گرفته شد، سپس پاک کننده (Swab) را دریک لوله آزمایش حاوی ۱ سی سی نرمال سالین به مدت یک دقیقه تکان داده، سواب خارج شده و نمونه به آزمایشگاه ارسال گردید. نمونه به دست آمده با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شده، محلول شفاف فوقانی برداشته و رسوب زیرین دور ریخته شد. میزان فریتین موردنظر توسط ابزار تشخیصی (Diagnostic Kit) کارخانه پادتن علم به روش سنجش پرتو-ایمنی (RIA)^۲ توسط دستگاه اتوماتیک CANTRON ساخت سوئیس اندازه‌گیری گردید. سپس بیماران هر دو هفته یک بار ویزیت شدند. تاریخ زایمان بیماران با مراجعه به دفاتر زایمانی موجود در زایشگاه بیمارستان امام و یا شماره تماس و آدرس موجود در پرسشنامه پی‌گیری گردید.

از ۳۰۰ خانم باردار، ۲۵ بیمار به دلیل عدم مراجعه مجدد و بی‌اطلاعی از نتیجه بارداری و ... از مطالعه حذف شدند، از ۲۷۵ بیمار ۲۸ بیمار دچار زایمان زودرس شدند که پس از همانند سازی با گروه شاهد، ۲۸ بیمار در گروه مورد (case) و ۲۸ بیمار در گروه مشاهده (control) قرار گرفتند. جهت بررسی نتایج در دو گروه از آزمون T برای متغیرهای کمی و مربع کای برای متغیرهای کیفی استفاده شد.

فریتین سرم رابطه مستقیمی با زایمان زودرس داشت (۱۴). همچنین در مطالعه‌ای که توسط ساها (Saha) و همکاران در سال ۱۹۹۹ در هند انجام شد، نتایج به دست آمده افزایش سطح فریتین سرم را با زایمان زودرس و پارگی زودرس کیسه آب مرتبط نشان داد (۱۵). با توجه به نظریه مطرح شده و نقش عفونت‌های دستگاه تناسلی و این که فریتین در دستگاه تناسلی بتواند به عنوان یک نشانگر قوی در تشخیص بیماران در معرض زایمان زودرس کمک کند، این مطالعه مورد-شاهدی آشیان گرفته (nested case-control) جهت بررسی فریتین در ترشحات دهانه رحم و مهبل در زنان باردار ۲۲ تا ۲۶ هفته و بدون علامت مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی شهر ساری در سال ۱۳۸۲ تا ۸۳ انجام شد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه مورد-شاهدی آشیان گرفته (nested case-control) بوده است. جامعه مورد مطالعه شامل زنان باردار با حاملگی تک قلو و سن بارداری ۲۲ تا ۲۶ هفته بود که از تاریخ آبان ۸۲ لغایت آذر ۸۳ به درمانگاه مراقبت‌های بارداری بیمارستان امام خمینی شهرستان ساری مراجعه نموده بودند. تعداد نمونه بر اساس توان آزمون ۸۰ درصد برابر ۲۰ عدد بود که در مطالعه حاضر ۲۸ نفر در گروه مورد و ۲۸ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. عوامل مداخله‌گر اصلی که باعث بروز زایمان زودرس می‌شوند، از مطالعه حذف گردیدند، که شامل: کم خونی مادر، تالاسمی‌ها، ناهنجاری جنینی، پارگی زودرس کیسه آب، اتساع دهانه رحم، خونریزی مهبل هنگام نمونه‌گیری، جفت سرراهی، چند قلوبی، مرحله قبل از مسمومیت حاملگی، سرکلاژ، بیماری مزمن سیستمیک (دیابت-نارسایی مزمن کلیه) می‌باشد.

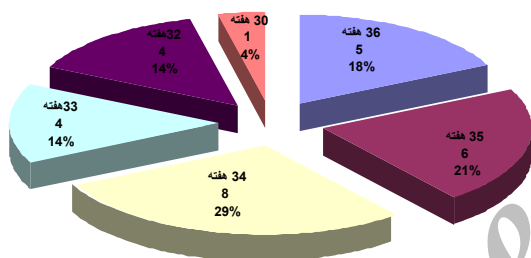
1. Last Menstruation Period
2. Radio Immuno Assay

یافته ها

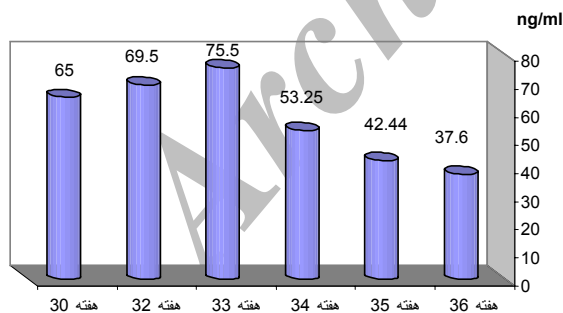
(معادل ۱۸ درصد)، در ۳۵ هفتهگی ۶ مورد (معادل ۲۱ درصد)، در ۳۴ هفتهگی ۸ مورد (معادل ۲۹ درصد)، و ... بوده است (نمودار شماره ۲).

با توجه به نمودار شماره ۲، طبق این مطالعه، ۵۰ درصد از زایمان های زودرس در ۳۴ و ۳۵ هفتهگی رخ داده است.

سیس براساس هفته زایمان، میانگین فریتین اندازه گیری شده میان بیماران مورد، با هم مقایسه شد (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۲: فراوانی زایمان پره ترم بر حسب هفته بارداری در گروه مورد.



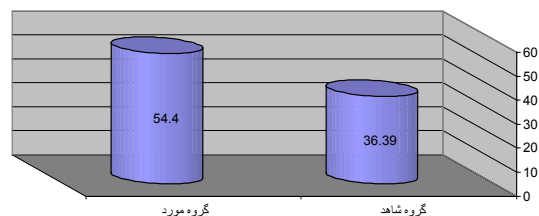
نمودار شماره ۳: میانگین فریتین دهانه رحم و مهبل بر حسب هفته زایمانی در گروه مورد.

با توجه به نمودار ملاحظه می شود مادرا نی که در هفته ۳۳ و ۳۴ بارداری دچار زایمان زودرس خود به خودی شدند، میانگین فریتین بالاتری داشتند و هر چه

بروز زایمان زودرس خود به خودی در این مطالعه ۱۰/۱ درصد (۲۸ مورد) بوده است. میانگین سن بیماران در گروه مورد $24/42 \pm 5/08$ سال و در گروه شاهد $25/4 \pm 5/9$ سال بوده است ($P < 0/48$) که عدم تفاوت به دلیل همانند سازی قبلی بوده است.

از ۲۸ بیمار در گروه مورد، ۷۵ درصد نخست زا و ۲۵ درصد چندزا بوده اند. ۴ بیمار سابقه سقط قبلی (۱۴/۲۸ درصد)، ۳ بیمار سابقه زایمان زودرس قبلی و ۱۲ مورد سابقه خونریزی مهملی (۴۲/۸۵ درصد) داشتند، هیچ یک از بیماران گروه مورد و شاهد مصرف سیگار را ذکر نکردند.

میانگین شاخص توده بدنی (BMI) در گروه مورد $24/5 \pm 3/02$ Kg/m^2 در برابر $24/4 \pm 2/2$ Kg/m^2 از گروه شاهد ($P = 0/85$) بوده است. جهت ارزیابی رابطه بین سطح فریتین دهانه رحم با زایمان زودرس خود به خودی، میانگین سطح فریتین اندازه گیری شده در هفته ۲۲ تا ۲۶ بارداری در دو گروه محاسبه گردید که میانگین فریتین در گروه مورد $54/5 \pm 5$ ng/ml در برابر $36/39 \pm 1/59$ ng/ml در گروه شاهد بود ($p < 0/001$) که تفاوت معنی داری داشته است (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: میانگین فریتین سرویکو واژینال در گروه مورد و شاهد بر حسب ng/ml

فراوانی زایمان زودرس بر حسب هفته بارداری در گروه مورد نیز ارزیابی شد که در ۳۶ هفتهگی ۵ مورد،

1. Body Mass Index

نمونه‌گیری در هفته ۲۲ تا ۲۶ بارداری به این نتیجه رسیدیم که افزایش فریتین در ۳ ماهه دوم بارداری، بدون این که هیچ نشانه و علامتی از عفونت کوریوآمنیون داشته باشیم، به طور معنی‌داری با افزایش بروز زایمان زودرس همراه بوده است. (میانگین فریتین در گروه مورد $54/5 \pm 5$ ng/ml در برابر $36/39 \pm 1/59$ ng/ml در گروه شاهد بود) ($p < 0/001$) مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ در آلمان بر روی خانم‌های باردار مبتلا به زایمان زودرس انجام گردید، نشان داد که کاهش سطح فریتین سرم در ارتباط با زایمان زودرس می‌باشد (۱۶). مطالعه دیگری نیز در سال ۱۹۹۲ توسط شولتو (Scholto) در آمریکا صورت گرفت که نشان دهنده زایمان زودرس و سطوح پایین فریتین سرم بود (۱۷). از آنجایی که در این مطالعات عواملی که باعث کاهش سطح فریتین سرم می‌گردید مثل کم‌خونی فقر آهن از مطالعه خارج نشده بودند، مطالعات بعدی توسط شولتو (Scholto) در سال ۱۹۹۵ بر روی ۱۱۶۲ زن باردار در آمریکا نشان داد که بین افزایش سطح فریتین سرم و زایمان زودرس رابطه مستقیمی وجود دارد (۱۸). همچنین مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ توسط ساها (saha) در هند انجام شد، سطح فریتین سرم در زنان باردار با زایمان زودرس بالا بوده است (۱۵). از آنجایی که این مطالعات بر روی سطح فریتین سرم انجام شده بود، مطالعاتی نیز بر روی سطح فریتین ترشحات دهانه رحم و مهبل و مایع آمنیون انجام گرفت. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ توسط رامسی (Ramsy) و همکاران بر روی ۱۸۲ خانم باردار مبتلا به زایمان زودرس انجام گرفت، میزان فریتین ترشحات دهانه رحم در زنان باردار مبتلا به زایمان زودرس در مقایسه با زایمان ترم به صورت معنی‌داری بالا تر بوده است (۹). مطالعه دیگری که توسط رامسی (Ramsy) در سال ۲۰۰۲ بر روی ۶۶ خانم باردار مبتلا به زایمان زودرس انجام شد، افزایش میزان IL6 و فریتین در مایع

سرم بارداری افزایش یافت، میانگین فریتین در میانه بارداری، مقدار کم‌تری داشت.

همچنین میزان برش مطلوب (optimal cut off value) بر اساس مقادیر فریتین گروه شاهد در صدک‌های ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۹۵ محاسبه گردید که بر اساس صدک ۵۰، این مقدار 37 ng/ml بوده است. طبق این برش (cut off)، ۵ بیمار از گروه مورد، مقدار فریتین کم‌تر از این سطح داشتند که باید به دنبال عامل خطر ساز دیگری برای بروز زایمان زودرس در این بیماران بود. همچنین میزان برش مطلوب بر اساس مقادیر فریتین برای زایمان‌های زودرس کم‌تر از ۳۵ هفته که در خطر بالاتری از عوارض زایمان زودرس می‌باشند، معین گردید که بر اساس صدک ۵۰ میزان آن $24/5$ ng/ml بوده است و بر این اساس حساسیت آزمون ۴۶ درصد و ویژگی آن ۳۸ درصد و ارزش اخباری مثبت آزمون برابر با ۷۱ درصد می‌باشد.

بحث

شواهد آسیب شناسی موید ارتباط بین عفونت دستگاه تناسلی فوقانی و زایمان زودرس، رو به افزایش است. مشخص شده است که عفونت‌های ناحیه کوریون و دسیدوا باعث ایجاد واکنش‌های التهابی و منجر به شروع دردهای زایمانی زودرس می‌گردد. این واکنش‌های التهابی باعث فعال شدن منوسیت‌ها و آزاد شدن سیتوکین‌هایی مثل IL6 و IL8 و G-CSF و IL-1b و IL-1a و TNF α در محیط می‌گردد. این عوامل باعث آمادگی دهانه رحم و شروع انقباضات رحمی و بروز زایمان زودرس می‌گردد. مشاهده این عوامل می‌تواند به عنوان عامل پیشگویی کننده در بروز زایمان زودرس مورد استفاده قرار گیرد. از میان نشانگرهای ذکر شده فریتین نیز توسط لکوسیت‌ها در پاسخ به عفونت‌های حاد و مزمن آزاد می‌گردد. در این مطالعه، ما با یکبار

مطالعات بیش‌تری جهت تعیین دقیق حساسیت و اختصاصیت فریتین انجام شود. کما این‌که امروزه آزمون‌های غربالگری مینی بر چند فاکتور در پیشگویی زایمان زودرس می‌باشند تا میزان حساسیت و اختصاصی بودن آزمون را افزایش دهند.

سپاسگزاری

در پایان از کمک‌های معاون محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، جهت تصویب این طرح و تامین بودجه لازم، بی‌نهایت تشکر و قدردانی می‌شود.

آمنیون زنان باردار مبتلا به زایمان زودرس مورد تایید قرار گرفت (۱۹). با توجه به این‌که در مطالعات گذشته و همچنین مطالعه حاضر اختلاف سطح فریتین در گروه مورد شاهد معنی‌دار بوده ($P_v < 0/001$) و ارزش اخباری مثبت این آزمون در زایمان‌های زیر ۳۵ هفته برابر با ۷۱ درصد می‌باشد، این میزان بیانگر آن است که این آزمون می‌تواند افراد مورد خطر زایمان زودرس را پیش‌بینی کند و به دنبال آن می‌توان اقدامات لازم را جهت پیشگیری و درمان زودرس بیماران به کار برد. البته هنوز نمی‌توان این آزمون را به‌طور معمول برای تمام خانم‌های باردار توصیه نمود و برای این منظور لازم است

فهرست منابع

1. Krupa F.G, Faltin D, Ceatti J.G, Surita F.G.C, Souza J.P. Predictors of preterm birth. *Int. J. Gyn. Obs.* 2006; 94: 5-11.
2. Philip Steer. The epidemiology of pereterm labor. *BJOG*. 2005 March; 112(1): 1-3.
3. Svigos J, Robinson J, Vignes waran R. Threatened and actual preterm labor including made of delivery. *High risk pregnancy management options*. James DK. steer p. 2 th. uk: WB sanders; 1999: 999-1012.
4. Dammann O, Leviton A, Gappa M, D ammann Ch.el. Lung and brain damage in pereterm newborns, and their association to G.age, prematurely subgroup, infection, inflammation and Longterm outcome. *BJOG*, 2005 March; 112(1): 4-9.
5. Ustum C, Kocak I, Baris S, Uzel A, Saltic F. Subclinical chorioamnionitis as an etiologic factor in preterm delivery. *Int. Gyn. Obstet.*; 2001; 72: 109-115.
6. Hagberg. H, Mallard. C, Jacobsen B.O. Role of cytokines in preterm labor and brain injury. *BJOG*. 2005 March; 112(1): 16-18.
7. Harold letich. Secondary Predictors of preterm labor. *BJOG*. 2005 March; 112(1): 48-50.
8. Ingles S.R, Jermias J, Konok, leacalek, people & et al. Detection of tumor necrosis factor, IL-6, fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy. Relation to out come. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1994 May; 171: 5-10.
9. Ramsy P.S, Tamura T, Goldenberg R.L, Mercer B.M, Iams J.D, Meis P.J, et al. The preterm prediction study; Elevated cervical ferritin levels at 22-24 weeks of gestation are associated with spontaneous

- preterm delivery in asymptomatic woman. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002 March; 186(3): 458-463.
10. Hones H, Bacham L.M, Gupta J.K, Klijnen J, Khan K.S. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth. *BMJ.* 2002; 325: 30.
11. Robert, L Goldenberg. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996 Nov; 175-p; 5-8.
12. Gurnal T. Kantas, Ersalcan T. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 164: 59-63.
13. Say Lind, Allen. Iron deficiency Anemia: effect on pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutrition.* 2000; 71: 128-45.
14. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston-KE, Cliver. *Abstet. Gynecol.* 1996 March; 87(3): 360-5.
15. saha CK, Jain V, Gupta I. Serum ferritin level as a marker of preterm labor. *Int. J. Obstet. Gynecol.* 2000 Nov; 71(2): 107-11.
16. ulmer HU, Geoper E. Anemia, ferritin and preterm labor. *J. Preinant. Med.* 1988; 16: 459-65.
17. Scholl T. Hediger ML, fischer RL, shiarer JW. Anemia vs iron deficiency increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am. J. Clinical. Nutrition.* 1992; 55: 985-8.
18. Scholl T. High Third- trimester ferritin concern titration: association with very preterm delivery, infection and nutritional status. *Obstet. Gynecol.* 1998 Aug; 92(2): 160-1.
19. Ramsy P.S, Andrews L, Tamura T, Wensterom KD, Johnston K.E. Elevated amniotic fluid ferritin levels are associated with inflammation-related pregnancy loss following mid-trimester amniocentesis. *J. Maternfetal. Neonatal. Med.* 2002 May; 11(5): 302-6.