

# رابطه زایمان زودرس با $\beta$ -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال

ژیلا ترابیزاده (M.D.)\*\*

صفری خانی (MS.C)\*

کبری عابدیان کاسگری (MS.C) \*\*\*\*

علیرضا خلیلیان (Ph.D.) \*\*\*

## چکیده

**سابقه و هدف:** شاخص‌های بیوشیمیایی جدید (فیرونکین، استریول، آلفا- فتوبروتین و...) نسبت به روش‌های معمول موجود (سابقه قبلی - سیستم نمره‌بندی خطر و...)، زایمان زودرس خودبخودی را دقیق‌تر و زود هنگام‌تر پیش‌گویی می‌کنند. زنان زیادی وجود دارند که عوامل خطر آشکاری ندارند ولی به طور زودرس زایمان می‌کنند. هدف اصلی این مطالعه تعیین رابطه بین زایمان پره‌ترم و عیار بنا گنادوتروپین جفتی انسانی موجود در ترشحات سرویکوواژینال بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به روش Nested case-control بود که برروی ۳۰۴ زن مراجعه‌کننده به مرآکز بهداشتی و درمانی شهر ساری از ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ انحصار شد. نمونه ترشحات سرویکوواژینال در ۸۳ زن با سن حاملگی ۲۴-۲۸ هفته و حاملگی یک قلو که از نظر زایمان زودرس پرخطر بوده‌اند، به دست آمد و به آزمایشگاه ارسال شد. زنان باردار بر اساس سن حاملگی به هنگام زایمان به دو گروه مورد (کمتر از ۳۷ هفته) و شاهد (۳۷ هفته یا بیش‌تر) تقسیم شدند. سطح بنا- گنادوتروپین کوریونی انسانی، اندازه‌گیری و در دو گروه مقایسه شد. نسبت شانس (OR)، حساسیت، ویژگی، قدرت پیش‌گویی کنندگی مثبت و منفی محاسبه شد.

**یافته‌ها:** ۲۷/۳ (۸۳) درصد زن پرخطر از میان ۳۰۴ شرکت کننده انتخاب شدند. ۳۶ نفر (۴۳/۳۷ درصد) قبل از هفته ۳۷ حاملگی زایمان نمودند. سطح بنا- گنادوتروپین کوریونی انسانی ترشحات سرویکوواژینال دارای دامنه ۱۸۶-۵ میلی واحد در میلی لیتر بود که با معیار برش ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر (CI ۱/۱۲-۸/۰۶ و OR = ۳/۰۱۶) بود که بین بنا- گنادوتروپین کوریونی انسانی با زایمان زودرس رابطه وجود داشت. حساسیت، ویژگی، قدرت پیش‌گویی کنندگی مثبت و منفی برای این آزمون جهت پیش‌گویی زایمان زودرس به ترتیب برابر: ۴۱/۶۷، ۴۱، ۸۰/۸۵، ۶۲/۵ و ۶۴/۴۱ بود.

**استنتاج:** در این مطالعه حساسیت بالا برای آزمون بنا- گنادوتروپین کوریونی انسانی جهت پیش‌گویی زایمان زودرس به دست نیامد ولی بین این دو رابطه وجود داشت. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات بیش‌تری برای شناسایی سایر مشخصات زنان پرخطر انجام شود.

**واژه‌های کلیدی :** زایمان، زایمان زودرس، زنجیره انسانی، ارزش پیش‌گویی کنندگی آزمون

\* این تحقیق طی شماره ۷۹-۳۳ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه مازندران انجام شده است.

\* کارشناس ارشد مامایی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ساری: بلوار خزر - دانشکده پرستاری و مامایی نسبه

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

\*\*\* دکترای آمار و اپیدمیولوژی عضو هیئت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\*\* کارشناس ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۳/۶/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۱۰/۲۹ تاریخ تصویب: ۸۴/۱۲/۲۵

## مقدمه

البته تاکنون هیچ کدام از روش‌های فوق، موفقیت چندانی برای پیش‌گویی زایمان زودرس به دست نیاورده‌اند<sup>(۱)</sup>. در این راستا در سال‌های اخیر رویکرد تازه‌ای در انجام پژوهش بر روی سنجش زنجیره بتای گنادوتروپین جفتی انسان  $\beta$ -H.C.G در سرم مادر و ترشحات سرویکوواژینال صورت گرفته است که قدرت پیش‌گویی کنندگی آن را بسیار متفاوت گزارش نموده‌اند<sup>(۲)</sup> (۴۰تا۳۳٪). به طوری که Guvenal و همکارانش<sup>(۱)</sup> در تحقیق خود که قدرت پیش‌گویی کنندگی  $\beta$ -H.C.G در ترشحات سرویکوواژینال را برای وقوع زایمان زودرس مورد بررسی قرار دارند، حساسیت آن را ۵/۷درصد، ویژگی آن را ۴/۶۵درصد ارزش پیش‌گویی کنندگی منفی آن را ۹۷٪ درصد و ارزش پیش‌گویی کنندگی مثبت آن را ۲۸٪ درصد گزارش نمودند<sup>(۲)</sup> در حالی که در یک بررسی دیگر حساسیت این آزمون ۵۰درصد ویژگی آن ۷۷٪ درصد ارزش پیش‌گویی کنندگی منفی آن ۹۳٪ درصد و ارزش پیش‌گویی کنندگی مثبت آن ۳۳٪ درصد گزارش شد<sup>(۳)</sup>. در پژوهشی دیگر مشخص شد که افزایش- $\beta$ -H.C.G در سه ماهه دوم بارداری با زایمان زودرس ارتباط دارد<sup>(۴)</sup>،  $OR=5/66$ ،  $CI=3/22-9/98$ <sup>(۲)</sup> به هر حال در تحقیقات گزارش شده، انجام پژوهش‌های بیشتر جهت ارزیابی قدرت تشخیصی  $\beta$ -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال برای پیش‌گویی زایمان زودرس توصیه شده است<sup>(۳) و (۴)</sup>.

با توجه به این که پژوهش‌های بسیار محدودی خصوصاً به روش تحلیلی در زمینه بررسی رابطه بین عیار  $\beta$ -H.C.G در ترشحات سرویکوواژینال و زایمان زودرس صورت گرفته است، این پژوهش به منظور تعیین ارتباط بین وقوع زایمان زودرس با عیار  $\beta$ -H.C.G در ترشحات سرویکوواژینال در هفته‌های ۲۸-۲۴ که

تولد پیش از موعد(قبل از ۳۷ هفته حاملگی) ۵ تا ۱۵ درصد (به طور متوسط ۱۰ درصد) زایمان‌ها را شامل می‌شود<sup>(۱)</sup>. علی‌رغم پیشرفت‌های زیادی که در درمان این بی‌آمد نامطلوب بارداری صورت گرفته است، شیوع آن در طول دو دهه اخیر کاهش پیدا نکرده است<sup>(۲)</sup> از عوارض آن می‌توان از خون‌ریزی داخل بطنی نوزاد، افزایش میزان سزارین، فلچ مغزی، عوارض عصبی، هزینه بسیار بالا و... را نام برد<sup>(۳) (۴)</sup> این در حالی است که مسایل و مشکلات ناشی از سایر بی‌آمدهای نامطلوب همراه با تولد زودرس (مانند چندقلوبی، جفت سرراهی، عفونت مایع آمینوتیک، نارسایی سرویکس، ناهنجاری‌های جنینی، ناهنجاری‌های رحم، زیاد بودن مایع آمینوتیک(Poly Hydramnios) (Preeclampsia) از سایر بی‌آمدهای که جهت مهار زایمان زودرس مورد استفاده قرار می‌گیرد<sup>(۱)، (۷-۸)</sup> نیز به آنها اضافه می‌شود. درباره اهمیت آن همین بس که مهم‌ترین عامل مرگ نوزاد در عرض ۲۸ روز اول زندگی در سراسر دنیا است<sup>(۱) (۳)</sup>. از سوی دیگر با استقرار کامل زایمان زودرس (اتساع بیشتر از ۳-۴ سانتی‌متر در سرویکس)، امکان توقف آن بسیار کم است<sup>(۱) (۶)</sup>. بنا بر این اهمیت پیش‌بینی و پیش‌گویی زایمان زودرس مشخص می‌گردد. در حال حاضر، روش‌های مختلفی جهت شناسایی زنان در معرض خطر زایمان زودرس مورد استفاده قرار می‌گیرد. روش‌هایی مانند سیستم‌های امتیازبندی خطر (Risk scoring system)<sup>(۹) و (۱۰)</sup>، بررسی اتساع سرویکس<sup>(۱)، (۱۳) (۱۰)</sup> سنجش طول سرویکس به وسیله سونوگرافی<sup>(۱) (۱۴-۲۳)</sup>، بررسی فیرونکتین جنینی در خون مادر و ترشحات سرویکوواژینال<sup>(۱)، (۱۳) (۲۴-۲۸)</sup> ارزیابی انقباضات رحم<sup>(۱)، (۲۹-۳۱)</sup> و استریول برازقی<sup>(۱) (۳۲)</sup> که

آهسته تکان داده می شد. پس از آن سواب از محلول خارج می گردید. نمونه تهیه شده با رعایت زنجیره سرد، به آزمایشگاه منتقل و ظرف مدت ۷۲ ساعت، آزمایش تعیین تیتر G-B-H.C.G به روش ELISA آنجام می شد.<sup>(۳۵)</sup>.  
جهت انجام این کار از کیت BETA A- PLUS EIA(RAPID EIA TEST). PARAMAX LABO Diagnostic INC.CA, USA ساخت کارخانه (850) MRO 59, 12 تهران استفاده شد. نتایج براساس میلی واحد در میلی لیتر اندازه گیری شده و در اوراق مربوطه ثبت گردید. سپس کلیه خانم ها تا زمان زایمان پی گیری شدند. در اولین بازدید پس از زایمان، تاریخ دقیق زایمان از روی کارتی که مادر از بیمارستان محل زایمان دریافت کرده بود، و یا از طریق مصاحبه با مادر، در برگه مربوطه ثبت شد. در صورت عدم مراجعت به موقع، تماس تلفنی برقرار می شد. قرار ملاقات حضوری گذاشته می شد و پس از مراجعته حضوری تاریخ زایمان ثبت می گردید. در پایان به هنگام تجزیه و تحلیل آماری خانم هایی که زودرس(پرهترم) زایمان کرده بودند به عنوان گروه مورد ( $n_1=36$ ) خانم هایی که سر موعد(ترم) زایمان نموده بودند به عنوان گروه شاهد ( $n_2=47$ ) در نظر گرفته شدند. دو گروه از نظر سن، تعداد سقط و تعداد زایمان قبلی مشابه بودند. سپس دو گروه از نظر عیار G-B-H.C.G در ترشحات سرویکووازینال با معیار برش (Cut off value) ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر به وسیله Odds ratio مقایسه شدند.

قدرت تشخیص آزمون G-B-H.C.G ترشحات سرویکووازینال جهت پیش گویی کنندگی زایمان زودرس(حساسیت، ویژگی، قدرت پیش گویی کنندگی مثبت و قدرت پیش گویی کنندگی منفی) نیز محاسبه گردید. جهت تجزیه و تحلیل از آمار توصیفی (فراوانی میانگین جدول CI و...) نیز استفاده گردید.

حاملگی با وقوع زایمان زودرس انجام شد. امید است با بهره گیری ازنتایج این پژوهش و همراه نمودن آن با نتایج سایر تحقیقات بتوان گامی هرچند کوچک در جهت شناسایی زودهنگام زنان در معرض خطر زایمان زودرس برداشته، از عوارض سوء و صرف هزینه های گراف پیشگیری نمود.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش تحلیلی (Nested case-control) از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ بر روی زنان باردار مراجعه کننده به مرکز بهداشتی - درمانی شهر ساری انجام شد. در طول این مدت، ۸۳ نفر دارای شرایط ورود به مطالعه بودند. این شرایط عبارت بودند از: حاملگی یک قلو(وسیله معایبات بالینی مشخص شده و توسط سونوگرافی تایید گردید)، سن حاملگی ۲۴-۲۸ هفتگی (بوسیله LMP<sup>1</sup> تعیین و به وسیله سونوگرافی تایید شد)، پرده های جنینی سالم، وجود سابقه ای از درد و یا زایمان زودرس در حاملگی های قبلی و عدم وجود هر گونه عارضه مادری یا جنینی در طول این حاملگی. معیارهای خروج از مطالعه، ناهنجاری های مادرزادی جنینی، جفت سرراهی، هر گونه خونریزی واژینال، هیپوتانسیون ناشی از حاملگی، محدودیت رشد داخل رحمی و زجر جنینی بودند. هیچ یک از شرکت کنندگان، داروهای مهار کننده انقباضات زودرس رحمی را در طول مطالعه دریافت نمی کردند.

پس از دریافت و ثبت اطلاعات اولیه از قبیل مشخصات دمو گرافیک و سابقه مامایی و همچنین دریافت یک شماره تماس، به منظور تعیین عیار G-B-H.C.G به وسیله یک سواب، سرینهای یک نمونه از ترشحات سرویکووازینال (که به مدت ۳۰ ثانیه داخل سرویکس و فورنیکس خلفی قرار داده می شد) تهیه شده و سواب، داخل یک لوله که حاوی ۱ میلی لیتر نرمال سالین بود، قرار داده می شد. سپس لوله به مدت ۱ دقیقه به طور

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی نمونه ها بر حسب سطوح  $\beta$ -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال در دو گروه مورد و شاهد - ساری - \*۱۳۸۲

$\leq ۳۷$	$> ۳۷$	گروه
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	$\beta$ -H.C.G
۹ (۱۹/۱۰)	۱۰ (۴۱/۶۷)	$\leq ۲۵$
۳۸ (۸۰/۸۰)	۲۱ (۵۸/۳۳)	$> ۲۵$
۴۷ (۱۰۰)	۳۶ (۱۰۰)	جمع

### بحث

بین عیار  $\beta$ -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال و زایمان زودرس (قبل از ۳۷ هفته) ارتباط وجود داشت.  $OR = ۳/۰۱۶$  (CI = ۱/۱۲ - ۸/۰۶) ارتباطی بین سطوح  $\beta$ -H.C.G سرم مادر و زایمان زودرس نیز دیده شد (۳۴,۳۳ و ۳۵,۳۶) ولی تحقیقات دیگری نیز انجام شده که بین این دو متغیر، ارتباطی گزارش نکردند (۴۰,۳۹).

جهت بررسی ارتباط  $\beta$ -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال و زایمان زودرس تحقیقات اندکی انجام شده که در آنها حساسیت، ویژگی، قدرت پیشگویی کنندگی منفی متفاوتی گزارش شده است. این شاخص ها در این تحقیق با Cut Off value ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر به ترتیب برابر  $41/67$ ,  $80/85$ ,  $80/85$ ,  $62/5$  درصد بوده است. در حالی که در تحقیق Bernstein و همکاران (۱۹۹۸) این شاخص ها برابر  $50$ ,  $87$ ,  $33$  درصد و  $93$  در تحقیق Guvenal و همکاران (۲۰۰۱) سطوح بالاتری در  $\beta$ -H.C.G در گروه مورد نسبت به گروه شاهد دیده شد ( $P = 0/031$ ) آنان با  $27/1$  Cut off value میلی واحد در میلی لیتر این شاخص ها را به ترتیب  $5$ ,  $87/5$ ,  $87/5$  و  $97$  درصد بدست آوردند (۲). مطابق با این دو مطالعه، قدرت پیشگویی کنندگی منفی، بالاتر از قدرت پیشگویی کنندگی مثبت به دست آمد. بنابراین این

### یافته ها

در طول انجام پژوهش، ۸۳ خانم باردار دارای معیار ورود به مطالعه بودند که ۲۳ نفر (۲۷/۷ درصد) آنان قبل از هفته ۳۴ حاملگی و ۳۶ نفر (۴۳/۳۷ درصد) قبل از هفته ۳۷ حاملگی زایمان نموده بودند. جدول شماره ۱ ضمن نشان دادن وضعیت دو گروه از نظر برخی مشخصات دموگرافیک و مامایی، مشابه بودن دو گروه را از نظر این متغیرها معکس می کند. ۱۵ نفر (۴۱/۶۷ درصد) نمونه ها از گروه مورد (با زایمان زودرس) و ۹ نفر (۱۹/۱۰ درصد) آنان از گروه شاهد (با زایمان به موقع) دارای  $\beta$ -H.C.G بیشتر از ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر (نتیجه مثبت آزمون) بوده اند. عیار  $\beta$ -H.C.G دارای دامنه  $-186$  -  $0$  میلی واحد در میلی لیتر بود که با معیار برش ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر برای سن حاملگی ۳۷ هفته بین عیار  $\beta$ -H.C.G و زایمان زودرس ارتباط دیده شد ( $P < 0/005$ ) [CI = ۱/۱۲ - ۸/۰۶] (۹۵ درصد و  $41/67$  درصد =  $3/016$ ] ولی برای سن حاملگی ۳۴ هفته، هیچ گونه ارتباطی بین این دو متغیر دیده نشد (۹۰ درصد و  $5/60$  =  $1/96$  OR). حساسیت، ویژگی، قدرت پیشگویی کنندگی مثبت و قدرت پیشگویی کنندگی منفی  $\beta$ -h.c.g برای پیشگویی زایمان زودرس (قبل از ۳۷ هفته) براساس معیار برش ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر به ترتیب برابر بود با  $41/67$  درصد،  $80/85$  درصد،  $62/5$  درصد و  $64/41$  درصد. (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نمونه ها بر حسب مشخصات دموگرافیک و مامایی ساری - ۱۳۸۳

گروه	مورد	شاهد	سن
NS	$25/7 \pm 0/0$	$22/86 \pm 0/1$	
NS			تعداد زایمان
	۳۸ (۴۶/۹)	۲۲ (۶۱/۱)	
	۸ (۱۷)	۱ (۲۸)	۱
	۱ (۲/۱)	۱ (۲/۸)	۲
			$\leq ۲۵$
NS			تعداد سقط
	۵۱ (۶۷/۲)	۲۲ (۶۶/۹)	
	۶ (۱۲/۸)	۴ (۸۷)	۱
	۰ (۰)	۱ (۲/۸)	۲

NS = Not significant

یافته‌ها نشان دادند که اکثریت زنان در دو گروه، قبلاً سابقه سقط نداشته و هنوز زایمان را تجربه نکرده بودند. در سایر تحقیقات انجام شده نیز دو گروه از نظر این متغیرها تفاوتی نداشتند (۳۸،۳۵ و ۳۲،۲). علت مشابه بودن این یافته‌ها نیز می‌تواند مربوط به مشابه بودن نمونه‌ها خصوصاً سن پایین آنان باشد.

براساس یافته‌های این تحقیق با استفاده از سنجش  $\beta$ -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال در سه ماهه دوم بارداری می‌توان بستری شدن‌های غیرضروری و انجام اقدامات خطرناک جهت مهار زایمان زودرس را محدود نمود. انجام تحقیقات بیشتر جهت ارزیابی قدرت تشخیصی  $\beta$ -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال به عنوان یک بیومارکر جهت پیشگویی زایمان زودرس توصیه می‌شود.

### سپاسگزاری

ضمن تشکر از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل حمایت مالی از انجام این پژوهش، بدین وسیله مراتب تشکر و سپاسگزاری خود را خدمت همکاران خوبیم سرکار خانم معصومه عسگریان، کبری عابدیان و عذر راضایی (اعضای گروه مامایی) و نیز جانب آقای درزی (تکنیسین آزمایشگاه) و همچنین همکاران خوب حوزه معاونت پژوهشی خصوص آنها که قدمی درجهت انجام این پژوهش برداشته و اینجانب را یاری رسانده‌اند، اعلام نموده، آرزوی توفیق روزافرون تک‌تک آنان را دارم.

شاخص‌ها می‌توانند معیار قابل اعتمادی برای اطمینان از عدم وقوع زایمان زودرس باشد. در این پژوهش ۳۶ نفر (۴۳/۳۷ درصد) قبل از هفته ۳۷ حاملگی و ۲۳ نفر (۲۷/۷ درصد) قبل از هفته ۳۴ حاملگی (که مرگ و میر پری ناتال بیشتر است) زایمان نموده بودند. نسبت وقوع زایمان زودرس در سایر تحقیقات ۳۱ درصد و ۸۷/۸۳ درصد، ۳۳ درصد و ۱۶/۵ درصد (۲ و ۳۵ و ۳۸)، بود در حالی که شیوع زایمان زودرس در منابع معتبر مامایی ۵ تا ۱۵ درصد و به طور متوسط ۱۰ درصد کل زایمان‌ها اعلام شده است<sup>(۱)</sup>. به نظر می‌رسد علت متفاوت بودن شیوع زایمان زودرس در این تحقیقات با منابع معتبر مربوط به پرخطر بودن نمونه‌ها از نظر زایمان زودرس باشد. در این تحقیق مشخص شد ۴۱/۶۷ درصد نمونه‌ها در گروه مورد و ۱۹/۱۵ درصد آنان در گروه شاهد دارای  $\beta$ -H.C.G مثبت (بیشتر از ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر) بوده‌اند. در تحقیقات Benn و همکاران (۱۹۹۶) ۳۲۲ نفر از ۱۲۶۳ نفر (۲۵/۴۹ درصد) دارای  $\beta$ -H.C.G بالا بوده‌اند (۳۸). در تحقیق Onderoglu و همکاران (۱۹۹۷) در ۱۳ درصد نمونه‌ها  $\beta$ -H.C.G افزایش پیدا کرده بود (۳۳). تفاوت یافته‌های این پژوهش با دو مطالعه گزارش شده می‌تواند به این علت باشد که نمونه اخذ شده در این پژوهش، ترشحات سرویکوواژینال ولی در دو پژوهش مذبور، سرم مادر بوده است. در این پژوهش مطابق با تحقیقات Bernstein (۱۹۹۸) و Benn (۱۹۹۶) دو گروه از نظر میانگین سنی تفاوتی نداشتند (۳۵ و ۳۸). مشابه بودن یافته‌ها می‌تواند به علت مشابه بودن نمونه‌ها (خانم‌های باردار واقع در سنین باروری) باشد.

### فهرست منابع

- Cunningham FG , Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, et al . *Williams obstetrics*. 21<sup>st</sup> ed; Newyork: McGraw hill, 2001.

2. Guvenal T, Kuntas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A, et al . Beta human chorionic gonadotropin and prolactin assays in crevicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 75: 229-234.
3. Mizrahi M, Furman B, Shoham V, Vardi H, Maymom E. perinatal Outcome and peripartum complications in preterm singleton and twins deliveries: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol*, 1999; 87(1):55-61
4. Mazor M, Hershkvit R, Bashiri A, Maymom E, Ruth S, Dukler D, et al. Meconium stained amniotic fluid in preterm delivery is an independent risk factor for perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol*. 1998; 81(1); 9-13
5. Brandt I, Sticker E, Hocky Y, Marianne L, Micheal Y. Transient abnormal neurologic signs (TANS) in a longitudinal study of very low birth weight preterm infants. Early *human development* 2000; 50(2): 107-126.
6. Jogen VHWM and Roosmalen VY. complications of cervical cerclage in rural areas. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 57(1): 23-26.
7. Goffinet F, Maillard F, Fulla Y, Cabrol D. Biochemical markers(without markers of infection) of the risk of preterm delivery implications for clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol*. 2001;4: 59-68.
8. Ali FM, Ali F, Baha F, Ahmed B, Hoda R, Asherf A, Ei T. Treatment of preterm labor with human chorionic gonadotropin: a new modality. *Obstet Gynecol* 2000; 25:161
9. Crane JMG, Arsmson BA , Dodds L, Feinberg R, Kennedy W, et al . Risk scoring, fetal fibronectin and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 517-522.
10. Guinn DA Goldenberg RL Cliver SP, Owen J. Relationship of gestational age and cervical dilation to the timing of delivery. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 64: 233-237.
11. Kurkinen RM , Ruokonen A , Vuopala S, Koskela M, Rutanan EM, Karkkainen T, et al. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of peterm birth . *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 875-881.
12. Taipale P, Hiilesmaa V . Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902-907.
13. Coleman MAG, Keelan JA , McCowan LME, Townend KM, Mitchell MD.

- Predicting preterm delivery: Comparison of cervicovaginal interleukin(1L)-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation. *Eru J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 154-158.
14. Dijkstra K, Funai EF, O, Neill L, Rebarber A, Paias MJ, et al . Change in cervical length after cerclage as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96 346-350.
15. Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 450- 454.
16. Cetin M, Cetin A . The role of transvaginal sonography in predicting recurrent preterm labor in patients with intact membranes. *Eru J Obstet Gynecol reprod biol* 1997; 74:7-11.
17. Onderoglu LS . Digital examination and transperineal sonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59: 223-228.
18. Hartmann K, Thorp J, John M, McDonald TL, Savitz DA, Granados JL. Cervical dimensions and risk of preterm birth: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 504-509.
19. Yost NP, Bloom SL, Twickler, DM, Leveno KJ. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting birth. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 510-516.
20. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 972-978.
21. Guzman ER, Mellon C, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C; et al. Longitudinal assessment of endocervical canal length between 15 and 24 weeks gestation in women at risk for pregnancy loss or preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 31-37.
22. Iams JD, Goldsmith LT, weiss G . The preterm prediction study: maternal serum relaxin, sonographic cervical length, and spontaneous preterm birth in twins. *J Soc Gynecol invest* 2001; 8: 39-42.
23. Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C; et al .Second Trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 222-226.
24. Volumenie JL, Guibourdenche J , Doridot V, Sibony O, Oury JF; et al. Failure of cervical fibronectin to predict premature delivery in a population of monofetal pregnancies with idiopathic preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97: 35-39.
25. Goldenberg RL , Mercer BM , Meis PJ, Copper RL, Dos A, Mc Nellis D. The preterm prediction study: Fetal fibronectin testing and spontaneous

- preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 643-648.
26. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNeils D. The preterm prediction study :L fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Int J Gynecol Obstet* 1996;55:122.
27. Thorp JMM , Lukes AG . Predictors of positivity for cervico-fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *J Soc Gynecol Invest.* 1996; 3: 247 A .
28. Faron G , Boulvain M , Irion O, Bernard PM, Fraser WD. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: A meta analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 153-158.
29. Hueston WJ. Preterm contractions in community setting: II. Predicting preterm birth in women with preterm contractions. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 43-46.
30. Verdenik I, PaJntar M , Leskosek B. Uterine electrical activity as predictor of preterm birth in women with preterm contractions. *Eur J obstet Gynecol reprod Biol* 2001;95: 149-153.
31. Macones GA, Segal SY. Can delivery be predicted in patients with preterm labor using clinical factors alone? *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5 supplment 1: 71 A
32. Heinc RP, McGregor JA, Goodwin T, Murphy, Artal R, Robert H, et al .serial salivary estriol detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 490- 497.
33. Onderoglu LS, Kabucu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol obste* 1997; 56: 245-249.
34. Lieppman RE, Williams MA, Cheng Ey, Resta R Zingheim R, Hickok, DE, Luthy DA. An Association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am. J Obstet Gynecol*, 1993; 108:1852-6
35. Bernstein Ps, stern R, Lin N. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am- y- obstet- gynecol* 1998; 179: 870- 873.
36. Van RM, Schouw VDYT, Hagenaars AM, Visser GHA, Christiaens GCML. Adverse obstetric outcome in low and high risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 929-934.
37. Liu DF, Dickerman LH, Redlive Rw. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J clin pathol* 1999; 111: 209-215.
38. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second trimester maternal serum hcg alone or in

- combination with elevated alpha fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 217-222.
39. Morssink Lp , Kornman LH, Beekhuis JR, Wolf DB, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gondatotropin and alpha-feto-Protein in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenat diagn* 1995; 15: 1041-1046.
40. Morssink Lp, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, Wolf DB, et al. Maternal serum levels of free beta- h.c.g and Papp- A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat diagn* 1998 18: 147- 152.