

رابطه زایمان زودرس با β -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال

صفری خانی (MS.C)*

ژیلا ترابی زاده (M.D)**

علیرضا خلیلیان (Ph.D.)***

کبری عابدیان کاسگری (MS.C)****

چکیده

سابقه و هدف: شاخص های بیوشیمیایی جدید (فیبرونکین، استریول، آلفا-فتوپروتئین و...) نسبت به روش های معمول موجود (سابقه قبلی - سیستم نمره بندی خطر و...)، زایمان زودرس خودبخودی را دقیق تر و زود هنگام تر پیش گوئی می کنند. زنان زیادی وجود دارند که عوامل خطر آشکاری ندارند ولی به طور زودرس زایمان می کنند. هدف اصلی این مطالعه تعیین رابطه بین زایمان پره ترم و عیار بتا گنادوتروپین جفتی انسانی موجود در ترشحات سرویکوواژینال بود.

مواد و روش ها: این مطالعه به روش Nested case-control بود که بر روی ۳۰۴ زن مراجعه کننده به مراکز بهداشتی-درمانی شهر ساری از ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ انجام شد. نمونه ترشحات سرویکوواژینال در ۸۳ زن با سن حاملگی ۲۸-۲۴ هفته و حاملگی یک قلو که از نظر زایمان زودرس پرخطر بوده اند، به دست آمد و به آزمایشگاه ارسال شد. زنان باردار براساس سن حاملگی به هنگام زایمان به دو گروه مورد (کم تر از ۳۷ هفته) و شاهد (۳۷ هفته یا بیش تر) تقسیم شدند. سطح بتا-گنادوتروپین کوریونی انسانی، اندازه گیری و در دو گروه مقایسه شد. نسبت شانس (OR)، حساسیت، ویژگی، قدرت پیش گوئی کنندگی مثبت و منفی محاسبه شد.

یافته ها: ۸۳ (۲۷/۳ درصد) زن پرخطر از میان ۳۰۴ شرکت کننده انتخاب شدند. ۳۶ نفر (۴۳/۳۷ درصد) قبل از هفته ۳۷ حاملگی زایمان نمودند. سطح بتا-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 (۸/۰۶/۹۵ - ۱/۱۲ - CI و OR = ۳/۰۱۶ بود که بین بتا-گنادوتروپین کوریونی انسانی با زایمان زودرس رابطه وجود داشت. حساسیت، ویژگی، قدرت پیش گوئی کنندگی مثبت و منفی برای این آزمون جهت پیش گوئی زایمان زودرس به ترتیب برابر: ۴۱/۶۷، ۴۱، ۸۰/۸۵، ۶۲/۵ و ۶۴/۴۱ بود.

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

واژه های کلیدی: زایمان، زایمان زودرس، زنجیره انسانی، ارزش پیش گوئی کنندگی آزمون

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

* کارشناس ارشد مامایی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** متخصص پاتولوژی عضو هیات علمی (استادیار) 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

تولد پیش از موعد (قبل از ۳۷ هفته حاملگی) ۵ تا ۱۵ درصد (به طور متوسط ۱۰ درصد) زایمان‌ها را شامل می‌شود (۱). علی‌رغم پیشرفت‌های زیادی که در درمان این پی‌آمد نامطلوب بارداری صورت گرفته است، شیوع آن در طول دو دهه اخیر کاهش پیدا نکرده است (۲) از عوارض آن می‌توان از خون‌ریزی داخل بطنی نوزاد، افزایش میزان سزارین، فلج مغزی، عوارض عصبی، هزینه بسیار بالا و... را نام برد (۵ تا ۳) این در حالی است که مسایل و مشکلات ناشی از سایر پی‌آمدهای نامطلوب همراه با تولد زودرس (مانند چندقلویی، جفت سرراهی، عفونت مایع آمیونوتیک، نارسایی سرویکس، ناهنجاری‌های جنینی، ناهنجاری‌های رحم، زیاد بودن مایع آمیونوتیک (Poly Hydramnios)، پره‌اکلامپسی (Preeclampsia) (۱، ۳، ۶) و همچنین عوارض ناشی از داروهایی که جهت مهار زایمان زودرس مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸-۷) 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 (۳ تا ۱).

از سوی دیگر با استقرار کامل زایمان زودرس (اتساع بیشتر از ۴-۳ سانتی‌متر در سرویکس)، امکان توقف آن بسیار کم است (۱ و ۶). بنابراین 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) (۹ و ۱)، بررسی اتساع سرویکس (۱، ۱۳ تا ۱۰) سنجش طول سرویکس به وسیله سونوگرافی (۱ و ۲۳)، بررسی فیرونکتین جنینی در خون مادر و ترشحات سرویکوواژینال (۱، ۱۳ و ۲۴-۲۸) ارزیابی انقباضات رحم (۱، ۲۹-۳۱) و استریول بزاقی (۱ و ۳۲) که

البته تاکنون هیچ کدام از روش‌های فوق، موفقیت چندانی برای پیش‌گویی زایمان زودرس به دست نیاورده‌اند (۱).

در این راستا در سال‌های اخیر رویکرد تازه‌ای در انجام پژوهش بر روی سنجش زنجیره بتای گنادوتروپین جفتی انسان B-H.C.G در سرم مادر و ترشحات سرویکوواژینال صورت گرفته است که قدرت پیش‌گویی کنندگی آن را بسیار متفاوت گزارش نموده‌اند (۲، ۳ تا ۴). به طوری که Guvenal و همکارانش (۲۰۰۱) در تحقیق خود که قدرت پیش‌گویی کنندگی B-H.C.G ترشحات سرویکوواژینال را برای وقوع زایمان زودرس مورد بررسی قرار دارند، حساسیت آن را ۸۷/۵ درصد، ویژگی آن را ۶۵/۴ درصد ارزش پیش‌گویی کنندگی منفی آن را ۹۷ درصد و ارزش پیش‌گویی کنندگی مثبت آن را ۲۸ درصد گزارش نمودند (۲) در حالی که در یک بررسی دیگر حساسیت این آزمون ۵۰ درصد ویژگی آن ۸۷ درصد ارزش پیش‌گویی کنندگی منفی آن ۹۳ درصد و ارزش پیش‌گویی کنندگی مثبت آن ۳۳ درصد گزارش شد (۳۵). در پژوهشی دیگر مشخص شد که افزایش B-H.C.G در سه ماهه دوم بارداری با زایمان زودرس ارتباط دارد (OR=۵/۶۶، CI=۳/۲۲-۹/۹۸) (۲) به هر حال در تحقیقات گزارش شده، انجام پژوهش‌های بیشتر جهت ارزیابی قدرت تشخیصی B-H.C.G ترشحات سرویکوواژینال برای پیش‌گویی زایمان زودرس توصیه شده است (۲ و ۳۵).

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

آهسته تکان داده می‌شد. پس از آن سواب از محلول خارج می‌گردید. نمونه تهیه شده با رعایت زنجیره سرد، به آزمایشگاه منتقل و ظرف مدت ۷۲ ساعت، آزمایش تعیین تیترا B-H.C.G به روش ELISA انجام می‌شد (۳۵). جهت انجام این کار از کیت BETA A- PLUS EIA (RAPID EIA TEST). PARAMAX LABO ساخت کارخانه (850 MRO 59, USA) تهران استفاده شد. نتایج براساس میلی واحد در میلی لیتر اندازه‌گیری شده و در اوراق مربوطه ثبت گردید. سپس کلیه خانم‌ها تا زمان زایمان پی‌گیری 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 مراجعه به موقع، تماس تلفنی برقرار می‌شد. قرار ملاقات حضوری گذاشته می‌شد و پس از مراجعه حضوری تاریخ زایمان ثبت می‌گردید. در پایان به هنگام تجزیه و تحلیل آماری خانم‌هایی که زودرس (پره‌ترم) زایمان کرده بودند به عنوان گروه مورد ($n_1=36$) خانم‌هایی 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 B-H.C.G در ترشحات سرویکوواژینال با معیار برش (Cut off value) ۲۵ میلی واحد در میلی لیتر به وسیله Odds ratio مقایسه شدند. قدرت تشخیص آزمون B-H.C.G ترشحات سرویکوواژینال جهت پیش‌گویی‌کنندگی زایمان زودرس (حساسیت، ویژگی، قدرت پیش‌گویی‌کنندگی مثبت و قدرت پیش‌گویی‌کنندگی 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 بهره‌گیری از نتایج این پژوهش و همراه نمودن آن با نتایج سایر تحقیقات بتوان گامی هرچند کوچک در جهت شناسایی زود هنگام زنان در معرض خطر زایمان زودرس برداشته، از عوارض سوء و صرف هزینه‌های گزاف پیشگیری نمود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تحلیلی (Nested case-control) از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ بر روی زنان باردار مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی-درمانی شهر ساری انجام شد. در طول این مدت، ۸۳ نفر دارای شرایط ورود به مطالعه بودند. این شرایط عبارت بودند از: حاملگی یک‌قلو (به‌وسیله معاینات بالینی مشخص شده و توسط سونوگرافی تایید گردید)، سن حاملگی ۲۸-۲۴ هفتگی (بوسیله LMP^۱ تعیین و به وسیله سونوگرافی تایید شد)، پرده‌های جنینی سالم، وجود سابقه‌ای از درد و یا زایمان زودرس در حاملگی‌های قبلی و عدم وجود هرگونه عارضه مادری یا جنینی در طول این حاملگی. معیارهای خروج از مطالعه، ناهنجاری‌های مادرزادی جنینی، جفت سرراهی، هرگونه خونریزی واژینال، هیپرتانسیون ناشی از حاملگی، محدودیت رشد داخل رحمی و زجر جنینی بودند. هیچ یک از شرکت‌کنندگان، داروهای مهارکننده انقباضات زودرس رحمی را در طول مطالعه دریافت نمی‌کردند. پس از دریافت و ثبت اطلاعات اولیه از قبیل مشخصات دموگرافیک و سابقه مامایی و همچنین دریافت یک شماره تماس، به منظور تعیین عیار B-H.C.G به وسیله یک سواب، سرپنجه‌ای یک نمونه از ترشحات سرویکوواژینال (که به مدت ۳۰ ثانیه داخل سرویکس و فورنیکس خلفی قرار داده می‌شد) تهیه شده و سواب، داخل یک لوله که حاوی ۱ میلی لیتر نرمال سالین بود، قرار داده می‌شد. سپس لوله به مدت ۱ دقیقه به طور

2- Enzyme Linked Immuno Sorbent assay

1- Last menstrual period

یافته‌ها

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی نمونه‌ها بر حسب سطوح β -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال در دو گروه مورد و شاهد - ساری - ۱۳۸۲*

گروه	β -H.C.G	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
$25 \leq$	$37 >$	۱۵ (۴۱/۶۷)	۹ (۱۹/۱۵)
$25 >$		۲۱ (۵۸/۳۳)	۳۸ (۸۰/۸۵)
جمع		۳۶ (۱۰۰)	۴۷ (۱۰۰)

بحث

بین عیار β -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال و زایمان زودرس (قبل از ۳۷ هفته) ارتباط وجود داشت. (۹۵ درصد و $OR = 3/016$ ($CI = 1/12 - 8/06$) چنین ارتباطی بین سطوح β -H.C.G سرم مادر و زایمان زودرس نیز دیده شد (۳۴،۳۳ و ۳۸ تا ۳۶) ولی تحقیقات دیگری نیز انجام شده که بین این دو متغیر، ارتباطی گزارش نکردند (۴۰،۳۹).

جهت بررسی ارتباط β -H.C.G ترشحات سرویکوواژینال و زایمان زودرس تحقیقات اندکی انجام شده که در آنها حساسیت، ویژگی، قدرت پیش‌گویی‌کنندگی مثبت و قدرت پیش‌گویی‌کنندگی منفی متفاوتی گزارش شده است. این شاخص‌ها در این تحقیق با Cut Off value ۲۵ میلی واحد در میلی‌لیتر به ترتیب برابر $41/67$ ، $80/85$ و $62/5$ و $64/41$ درصد بوده است. در حالی که در تحقیق Bernstein و همکاران (۱۹۹۸) این شاخص‌ها برابر ۵۰، ۸۷، ۳۳ درصد و ۹۳ و در تحقیق Guvenal و همکاران (۲۰۰۱) سطوح بالاتری β -H.C.G در گروه مورد نسبت به گروه شاهد دیده شد ($P = 0/031$) آنان با $27/1$ میلی واحد در میلی‌لیتر این شاخص‌ها را به ترتیب $65/4$ ، $87/5$ و 23 و 97 درصد به دست آوردند (۲). مطابق با این دو مطالعه، قدرت پیش‌گویی‌کنندگی منفی، بالاتر از قدرت پیش‌گویی‌کنندگی مثبت به دست آمد. بنابراین این

در طول انجام پژوهش، ۸۳ خانم باردار دارای معیار ورود به مطالعه بودند که ۲۳ نفر ($27/7$ درصد) آنان قبل از هفته ۳۴ حاملگی و ۳۶ نفر ($43/37$ 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 منعکس می‌کند. ۱۵ نفر ($41/67$ درصد) نمونه‌ها از گروه مورد (با زایمان زودرس) و ۹ نفر ($19/15$ درصد) آنان از گروه شاهد (با زایمان به موقع) دارای β -H.C.G بیش‌تر از ۲۵ میلی واحد در میلی‌لیتر (نتیجه مثبت آزمون) بوده‌اند. عیار β -H.C.G دارای دامنه $0-186$ میلی واحد در میلی‌لیتر بود که با معیار برش ۲۵ میلی واحد در میلی‌لیتر برای سن حاملگی ۳۷ هفته بین عیار β -H.C.G و زایمان زودرس ارتباط دیده شد ($P < 0/05$) ($CI = 1/12 - 8/06$ درصد و $OR = 3/016$) ولی برای سن حاملگی ۳۴ هفته، هیچ‌گونه ارتباطی بین این دو متغیر دیده نشد (۹۵ درصد و $0/65 - 0/68$) ($OR = 1/96$) حساسیت، ویژگی، قدرت پیش‌گویی‌کنندگی مثبت و قدرت پیش‌گویی‌کنندگی منفی برای پیش‌گویی زایمان زودرس (قبل از ۳۷ هفته) براساس معیار برش ۲۵ میلی واحد در میلی‌لیتر 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 نمونه‌ها بر حسب مشخصات دموگرافیک و مامایی ساری - ۱۳۸۳

گروه	مورد	شاهد
سن	$23/86 \pm 0/10$	$25/07 \pm 4/05$
تعداد زایمان	۳۲ (۶۱/۱)	۳۸ (۴۶/۹)
۱	۱ (۲/۸)	۸ (۱۷)
۲	۱ (۲/۸)	۱ (۲/۱)
$3 \leq$		
تعداد سقط	۳۲ (۸۸/۹)	۴۱ (۸۷/۲)
۱	۳ (۸/۳)	۶ (۱۲/۸)
۲	۱ (۲/۸)	۰ (۰)

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 (۳۲،۲ و ۳۸،۳۵) 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 B-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 B-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 خویم سرکار خانم معصومه عسگریان، کبری عابدیان و عذرا رضایی (اعضای گروه مامایی) و نیز جناب آقای درزی (تکنیسین آزمایشگاه) و همچنین همکاران خوب حوزه معاونت پژوهشی خصوصاً آنها که قدمی در جهت انجام این پژوهش برداشته و اینجانب را یاری رسانده‌اند، اعلام نموده، آرزوی توفیق روزافزون تک تک آنان را دارم.

شاخص‌ها می‌تواند 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 ۴۸)، 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 (۱) 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 B-H.C.G مثبت (بیش‌تر از ۲۵ میلی واحد در میلی‌لیتر) بوده‌اند. در تحقیقات Benn و همکاران (۱۹۹۶) (۳۲۲ نفر از ۱۲۶۳ نفر (۲۵/۴۹ درصد) دارای B-H.C.G بالا بوده‌اند (۳۸). در تحقیق Onderogln و همکاران (۱۹۹۷) در ۱۳ درصد نمونه‌ها B-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 مزبور، 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

1. Cunningham FG , Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, et

al . *Williams obstetrics*. 21st ed; Newyork: McGraw hill, 2001.

2. Guvenal T, Kantas 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 VHW 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, Armson 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, Rutanen 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 β , 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 JJM , 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 obstet* 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, Hagens 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 gonadatotropin 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.