

بررسی ارزش پیشگویی کننده سطح β -HCG ترشحات سرویکوواژینال در زایمان زودرس

دکتر مرضیه مهاجری^{۱*}، دکتر نوشین باباپور^۲، دکتر غزال پناهی^۳، آزاده تنها^۴، مرتضی مظلوم فارسی باف^۵

۱. استادیار زنان و مامائی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار زنان و مامائی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.
۴. کارشناسی ارشد آمار، گروه آمار، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.
۵. پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۴/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۱/۱۴

خلاصه

مقدمه: زایمان پیش از موعد، سلامت جنین تازه متولد شده را از جهات مختلف تحت تأثیر قرار می دهد که شامل افزایش خطر زایمان با وزن کم نوزاد، هیپوکسی حین زایمان و ترومای زایمان عوارض محدودیت رشد داخل رحمی، سندرم دیسترس تنفسی، انتروکولیت نکرزانت، خونریزیهای اینتراکرانیاال و سپتی سمی می باشد. بنابراین پیشگیری از زایمان زودرس می تواند در کاهش این مشکلات موثر باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارزش سطح β -HCG در ترشحات سرویکوواژینال به منظور پیش بینی زایمان زودرس است.

روش کار: در این مطالعه مورد-شاهدی، غلظت β -HCG در ترشحات سرویکوواژینال روی ۸۷ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان ۲۲ بهمن دانشگاه آزاد اسلامی مشهد در فاصله سالهای ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۸ انجام شد. که از این میان ۵۵ نفر به عنوان گروه مورد با سابقه زایمان پره ترم و ۳۲ نفر تحت عنوان گروه شاهد بدون این سابقه انتخاب شدند. بعد از توضیح روش و سودمندی این مطالعه برای خانمهای حامله و کسب رضایتنامه کتبی نمونه برداری از ترشحات سرویکوواژن آنها جهت سنجش میزان β -HCG به روش الیزا در هفته های ۲۸-۳۰-۳۲-۳۴ و ۳۶ حاملگی و زمان زایمان انجام شد. اطلاعات پس از جمع آوری توسط نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۵) آنالیز گردید، در تحویل داده ها ابتدا نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون گلوموگروف و اسمیرنوف بررسی شده است که در موارد نرمال از آزمون تی تست و در موارد غیر نرمال از آزمون های نان پارامتری معادل مانند من ویتنی استفاده شده است، سطح معناداری آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته ها: در گروه مورد از میان ۵۵ زن باردار با خطر بالای زایمان زودرس، ۱۲ نفر (۲۱/۹٪) زایمان پره ترم انجام دادند و در گروه شاهد از ۳۲ زن باردار بدون این خطر هیچکدام (۰/۰٪) زایمان پره ترم نداشتند و در زمان ترم زایمان نمودند. متوسط سن مادران تحت مطالعه ۲۴/۵۵±۵/۵۷ سال بود. در مجموع بین میانگین غلظت β -HCG ترشحات سرویکوواژینال در خانم هایی که برای زایمان پره ترم در معرض خطر بالا بودند (بسطح متوسط ۸۱/۰۶۷ mIU/ml) و گروه شاهد که خطر زایمان پره ترم برایشان بالا نبود و ۳۲ نفر از زنان باردار را تشکیل می دادند (بسطح متوسط ۷۸/۸۷۲ mIU/ml) اختلاف آماری معناداری یافت نشد (p> ۰/۰۵). اما در گروه زنان با خطر بالای زایمان زودرس بین ۱۲ نفری که در این حاملگی زایمان پره ترم با سطح mIU/ml ۹۲/۰۹۸ داشتند و ۴۳ نفر باقیمانده که علیرغم وجود خطر پره ترم، در زمان ترم با سطح ۷۵/۴۹۲ mIU/ml زایمان نمودند در هفته های ۲۸-۳۰-۳۲ و ۳۴ حاملگی اختلاف آماری معنی داری مشاهده شد (p> ۰/۰۵).

نتیجه گیری: غلظت β -HCG سرویکوواژینال، معیار پیشگویی کننده خوبی برای زایمان زودرس در بیمارزان باخطر بالا در این بیماری است.

کلمات کلیدی: زایمان زودرس، حاملگی پرخطر، β -HCG سرویکوواژینال، ارزش پیشگویی β -HCG در زایمان

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرضیه مهاجری؛ بیمارستان آریا، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱۱-۲۲۲۹۰۹۴؛ پست الکترونیک:

m.mohajeri@mshdiau.ac.ir

مقدمه

زایمان پیش از موعد به شروع زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل از تاریخ آخرین قاعدگی گفته می‌شود. میزان شیوع پره‌ترم لیبر در کشورهای توسعه یافته در طول ۳ دهه گذشته بین ۵ تا ۱۰ درصد باقی مانده است (۱،۲). بسیاری از دلایل وقوع زایمان زودرس به فاکتورهای مادری و برخی به فاکتورهای جنینی مرتبط می‌شود (۳) از طرفی داروهایی که برای درمان زایمان پیش از موعد استفاده می‌شود برای مادر و جنین خالی از خطر نیست (۴-۷).

عواملی شامل: مرگ داخل رحمی جنین، محدودیت رشد داخل رحمی، آنومالی‌های مادرزادی ماژور، عفونت‌های ناشناخته داخل رحمی و حاملگی چندقلویی می‌تواند خطر پره‌ترم را افزایش دهد یا باعث بروز زایمان پیش از موعد شود که حاصل تمامی آنها افزایش موربیدیتی و مورتالیتی در دوره پری‌ناتال است (۸،۹). به جهت اهمیت زایمان زودرس که پیشگویی آن می‌تواند از مشکلات حوالی زایمان جلوگیری نماید بنابراین سنجش‌های بیوشیمی مختلفی برای پیشگویی زایمان زودرس انجام شده است که می‌تواند پیامد جنینی و مادری زایمان را بهبود بخشد و از جمله آنها می‌توان به سنجش فیبرونکتین جنینی در ترشحات واژن و سرویکس (۱۰،۱۱) و β -HCG در ترشحات سرویکوواژینال (۱۲-۱۴) اشاره کرد. هدف از مطالعه حاضر تعیین ارزش پیشگویی‌کننده β -HCG ترشحات سرویکوواژینال در زنان حامله بدون علامت در معرض خطر زایمان زودرس است.

روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی که در فاصله سالهای ۱۳۸۶-۱۳۸۸ در بیمارستان ۲۲ بهمن دانشگاه آزاد اسلامی مشهد انجام شد. از بین زنان بارداری که در حدود هفته ۲۸ حاملگی مراجعه کرده بودند ۸۷ زن باردار بدون علامت که معیارهای خروج را که شامل آنومالی‌های کونژنیتال، جفت سرراهی، خونریزی رحمی، پره اکلامپسی، محدودیت رشد داخل رحمی، زجر جنینی، پارگی کیسه آمنیون، اریتروبلاستوز و حاملگی

چند قلو بود نداشتند مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد گروه مورد ۵۵ نفر که در سابقه مامائی خود زایمان زودرس داشتند و ۳۲ نفر گروه شاهد که بدون این سابقه بودند، انتخاب شدند. هر دو گروه براساس سن مادر و به صورت گروهی یکسان سازی شدند حجم نمونه با استفاده از مقاله گرشاسبی و همکاران (۱۴) و استفاده از فرمول میانگین دو نمونه ای و با در نظرگرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ محاسبه شد.

برای هر دو گروه روش مطالعه و سودمندی آن توضیح داده شده و پس از کسب تاییدیه کمیته اخلاق و رضایتنامه کتبی و آگاهانه افراد مورد مطالعه، اطلاعات در پرسشنامه ای که بدین منظور تهیه شده بود ثبت گردید.

تمامی افراد از هفته ۲۸ حاملگی بر اساس آخرین عادت ماهیانه (LMP) براساس نمونه گیری در دسترس وارد مطالعه شدند که سن حاملگی آنها با سونوگرافی براساس CRL تا هفته ۱۲ و یا قطر بای پاریتال (BPD) تا هفته ۲۰ تأیید شده بود. احتمال خطر زایمان پره‌ترم نیز شامل سابقه نارسایی سرویکس و مالفورماسیون رحمی و وجود سابقه زایمان پره‌ترم بود. از آن زمان هر دو هفته پس از گذاشتن اسپکولوم از ترشحات سرویکوواژینال با سواب پنبه‌ای نمونه‌برداری می‌شد که سواب ابتدا در اندوسرویکس و سپس در فورنیکس خلفی واژن هر کدام به مدت ۳۰ ثانیه قرار گرفته و سپس سواب در یک لوله خشک برای انتقال به آزمایشگاه قرار می‌گرفت. یافته‌ای دال بر اینکه خشک شدن ترشحات بر روی سواب تغییری در نتیجه آزمایش ایجاد کند به ثبت نرسیده بود. نمونه‌ها در عرض ۷۲ ساعت پس از قرارگیری در یخچال بررسی می‌شد. یعنی سطح β -HCG پس از افزودن ۰/۵ سی سی نرمال سالین به لوله حاوی سواب با روش الیزا و با مقیاس میلی واحد بر میلی لیتر سنجش می‌شد (mIU/ml) نمونه‌برداری هر دو هفته در هفته‌های ۲۸-۳۰-۳۲-۳۴-۳۶ و در زمان زایمان انجام می‌شد. در این مطالعه ۵۵ نفر به عنوان گروه مورد و ۳۲ نفر به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند و هر دو گروه براساس

یافته ها

از بین ۸۷ خانم حامله تحت مطالعه، ۵۵ نفر به عنوان گروه مورد با خطر بالای زایمان زودرس و گروه شاهد، ۳۲ نفر آنها که فاکتور خطری برای زایمان زودرس نداشتند، انتخاب شدند. در جدول شماره ۱ مشخصات فردی افراد مورد مطالعه گروه مورد با خطر بالای زایمان پره ترم و افراد گروه شاهد بدون ریسک بالای زایمان پره ترم از نظر سن، پاریتی، عامل خطر برای پره ترم لیبر و سن حاملگی در زمان زایمان آورده شده است.

سن مادر و به صورت گروهی یکسان سازی شدند و اطلاعات پس از جمع آوری توسط نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۵) آنالیز گردید، در تحویل داده ها ابتدا نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون گلوموگروف و اسمیرنوف بررسی شده است که در موارد نرمال از آزمون تی تست و در موارد غیر نرمال از آزمون های نان پارامتری معادل مانند من ویتنی استفاده شده است سطح معناداری آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

جدول ۱- مشخصات فردی ۸۷ خانم باردار مورد مطالعه ریسک بالای زایمان پره ترم (گروه مورد) و افراد بدون ریسک بالای زایمان پره ترم (گروه شاهد) مراجعه کننده به درمانگاه ۲۲ بهمن دانشگاه آزاد اسلامی مشهد در سالهای ۸۸-۱۳۸۶

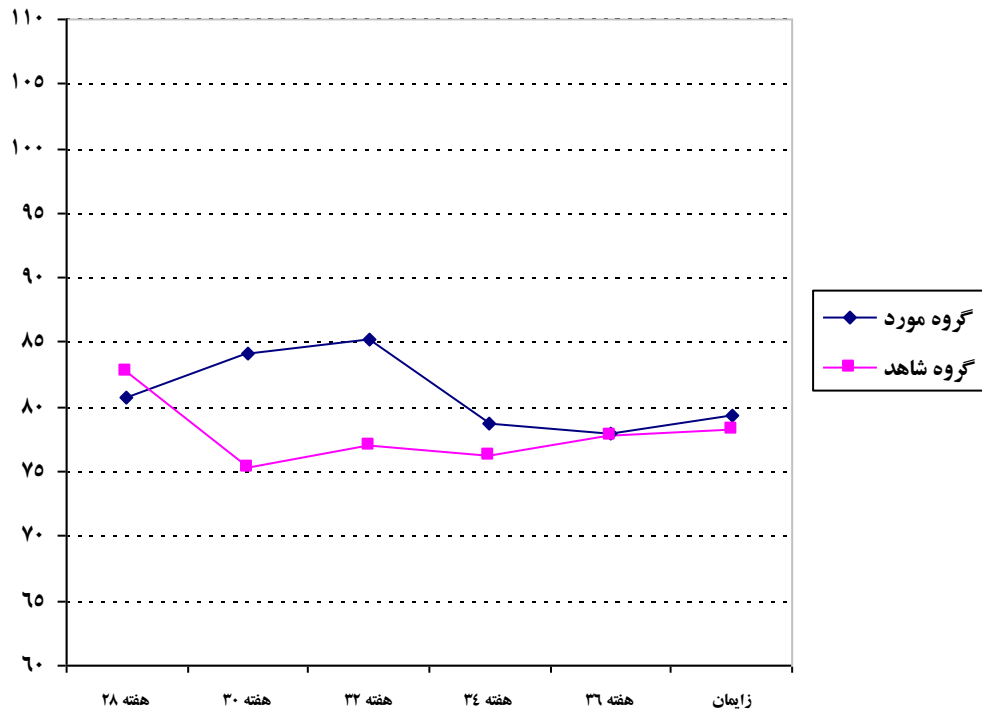
p-Value	افراد مورد مطالعه بدون ریسک بالای زایمان پره ترم (۳۲ نفر شاهد)	افراد مورد مطالعه با ریسک بالای زایمان پره ترم (۵۵ نفر مورد)		سن مادر ۵/۵۷ ± ۲۴/۵۵
		گروه زایمان پره ترم (۱۲) (درصد)	گروه زایمان ترم (۴۳) (درصد)	
		ریسک بالای زایمان پره ترم (۳۲ نفر شاهد)	ریسک بالای زایمان ترم (۴۳)	
NS	۲۴/۶۲ ± ۵/۵۸	۲۴/۶۲ ± ۵/۵۸	۲۴/۳۶ ± ۶/۳۱	سن مادر ۵/۵۷ ± ۲۴/۵۵
۰/۰۰۱	(/۰/۲۸/۱۲)۹	(/۰/۳۰/۲۳)۱۳	(/۰/۱۶/۶۶)۲	نولی پار
۰/۰۰۱	(/۰/۷۱/۸۸)۲۳	(/۰/۶۹/۷۷)۳۰	(/۰/۸۳/۳۴)۱۰	مولتی پار
۰/۰۰۱	(/۰/۰/۰)۰	(/۰/۸۳/۷۲)۳۶	(/۰/۷۵)۹	ریسک زایمان پره ترم قبلی
NS		(/۰/۱۶/۲۸)۷	(/۰/۲۵)۳	سقط سه ماهه دوم
۰/۰۰۱	۳۸/۲۲ ± ۱/۱۸	۳۸/۲۲ ± ۱/۱۸	۳۳/۵۶ ± ۲/۲۶	سن حاملگی در زمان زایمان

NS: not significant

غلظت متوسط β -HCG در ترشحات سرویکوواژینال در افراد در خطر بالا برای زایمان زودرس (گروه مورد) $۸۱/۰۶۷ \text{ mIU/ml}$ و در افراد بدون ریسک برای زایمان زودرس (گروه شاهد) $۷۸/۸۷۲ \text{ mIU/ml}$ بود که از این نظر اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت بنابراین سابقه زایمان پره ترم اثری معنی دار روی سطح غلظت β -HCG سرویکوواژینال نداشت. ($p > ۰/۰۵$) (شکل ۱).

از بین ۵۵ خانم حامله با ریسک فاکتور برای زایمان پره ترم ۱۲ نفر ($۰/۲۱/۹$) زایمان زودرس و بقیه ۴۳ نفر ($۰/۷۸/۱$) زایمان ترم داشتند درحالی که هیچکدام از خانم های حامله گروه شاهد زایمان پره ترم نداشتند و همه در زمان ترم زایمان نمودند. متوسط سن مادران در گروهی که زایمان پره ترم داشتند $۲۴/۳۶ ± ۶/۳۱$ و در گروهی که زایمان ترم داشتند $۲۴/۶۲ ± ۵/۵۸$ بود.

شکل ۱- سطح β -HCG سرویکوواژینال در ۵۵ فرد در معرض خطر بالای زایمان زودرس (گروه مورد) و ۳۲ نفر بدون وجود عامل

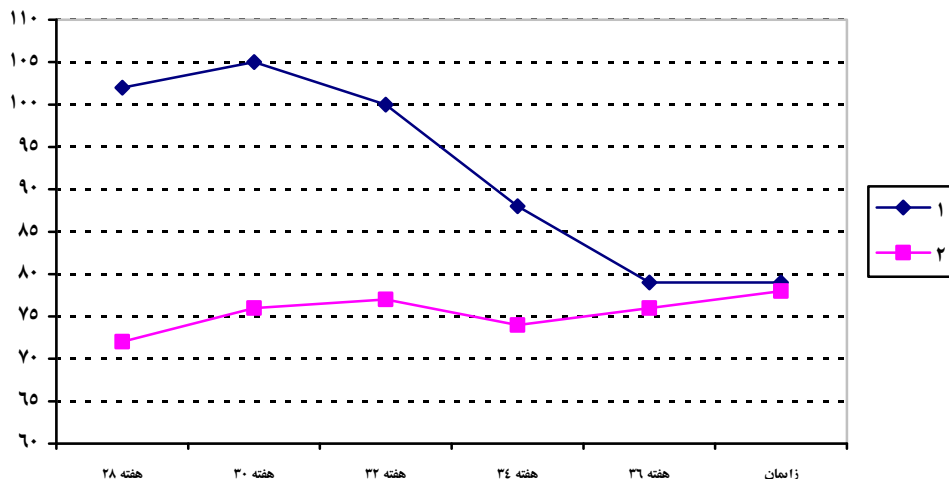


خطر (گروه شاهد) مراجعه کننده به درمانگاه ۲۲ بهمن دانشگاه آزاد اسلامی مشهد در سالهای ۸۸-۱۳۸۶

اختلاف در هفته های ۲۸، ۳۰، ۳۲ و ۳۴ از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.005$) ولی در هفته ۳۶ ($p = 0.55$) و زمان زایمان ترم ($p = 0.77$) این اختلاف معنی دار نبود ($p > 0.05$) (شکل ۲).

اما از بین ۱۲ نفری که زایمان پیش از موعد در حاملگی داشتند سطح متوسط β -HCG $92/098$ mIU/ml بود در حالی که در ۴۳ نفر دیگر با ریسک بالای زایمان پره ترم که در این حاملگی زایمان ترم داشتند، این میزان برابر متوسط $75/492$ mIU/ml بود که این

شکل ۲- سطح β -HCG سرویکوواژینال در بیماران در معرض خطر بالای زایمان زودرس مراجعه کننده به درمانگاه ۲۲ بهمن دانشگاه آزاد اسلامی مشهد در سالهای ۸۸-۱۳۸۶



بحث

با توجه به این که در جریان حاملگی، زایمان پیش از موعد یک اختلال جدی محسوب می‌شود که به شکل های مهم و خطرناکی هم برای مادر و هم جنین همراه است و چنانچه به موقع تشخیص داده شود می‌توان با استفاده از داروهای توکولیتیک آن را به تأخیر انداخت. بنابراین داشتن یک روش تشخیصی مطمئن و دقیق برای پیش‌بینی زایمان قبل از موعد (پره ترم لیبر) جهت حفظ تمام زنان حامله‌ای که در خطر آن می‌باشند بسیار مهم است. پیشگیری از بروز زایمان زود هنگام می‌تواند از اشغال غیر ضروری تخت‌های NICU (به دلیل محدود بودن تعداد این تخت‌ها و هزینه‌های اضافی مربوط به آن) جلوگیری کند زیرا ارجاع نوزادان پره ترم به این مراکز (دارای NICU) می‌تواند مشکلات فراوانی را بوجود آورد و هزینه بالایی را نیز به خانواده نوزاد تحمیل کند چنان که منابع مورد استفاده جهت مراقبت از نوزادان با وزن کم، هنگام تولد معیاری از بار اجتماعی تولد پیش از موعد به شمار می‌رود (۲۰) و حال آنکه هزینه‌های اقتصادی این نوع زایمان، در سال ۲۰۰۳ در آمریکا بیش از ۱۸ میلیارد دلار برآورد شد که نیمی از کل هزینه‌های بیمارستانی مربوط به مراقبت از نوزادان را در این کشور تشکیل می‌داد (۲۱)، از سوی دیگر عواقب اقتصادی بیماری‌های وابسته به یک تولد پره ترم که تا دوران بزرگسالی ادامه می‌یابد که همانند فشار خون بالا و دیابت چشمگیر می‌باشد (۲۲). براین اساس تعیین روشی جهت پیشگویی احتمال زایمان پیش از موعد می‌تواند در رسیدن به این هدف کمک کننده باشد؛ البته روشهای متفاوتی نظیر تعیین طول سرویکس با سونوگرافی و یا میزان فیبرونکتین جنینی وجود دارد که از نظر قدرت پیشگویی کنندگی مورد سوال هستند (۲۳) و نیز روشهای کیفی اندازه‌گیری میزان β -HCG ترشحات سرویکوواژینال وجود دارد که نیاز به وسایل اضافی و خاصی نداشته و ارزان و ساده می‌باشند اما به طور رسمی ارزش پیشگویی کننده‌ای ندارد (۱۹). البته در مقاله‌ای که در سال ۲۰۰۹ توسط رنگاراج و همکارانش با بررسی

روی ۱۰۰ زن حامله با میزان β -HCG ترشحات سرویکوواژینال در حد ۳۴/۵ mIU/ml انجام شد به این نتیجه رسیدند که تست های کیفی نسبت به تست های کمی در پیشگویی زایمان پیش از موعد کارآمد تر هستند (۲۴)، اما امروزه از روشهای اندازه‌گیری کمی جهت این کار استفاده می‌شود. همانگونه که ثابت شده است، منشأ افزایش سطح β -HCG در ترشحات سرویکوواژینال به دو طریق فرار β -HCG به واسطه التهاب از سرم مادر به ترشحات سرویکوواژینال و یا نشت آن از مایع آمنیوتیک به طور انتخابی از طریق غشاهای جنینی می‌باشد (۱۴).

غلظت HCC در مایعات بدن مادر بین ۲۰۰۰ تا ۷۰۰۰ mIU/ml متغیر است (۱۵) که بررسی‌های آنایی و همکاران وی بین مقدار HCC مایع واژینال و بروز پاری زودرس پرده‌های جنینی (PROM^۲) ارتباط معنی داری را نشان داد، وی همچنین در مطالعه دیگری، مشخص کرد که میزان β -HCG ترشحات سرویکوواژینال برای زایمان پیش از موعد ارزش پیش‌گویی کننده مفیدی دارد (۱۸). از سوی دیگر یافته‌های گونال و همکاران وی نشان داد که سطح β -HCG سرویکوواژینال زنان، بین هفته های ۲۴-۳۶ حاملگی و در آنهایی که زایمان پیش از موعد خودبخودی داشتند بیشتر از کسانی بود که به موقع زایمان کرده بودند ($p=0/031$) (۱۳)؛ سطح میزان ایده آل β -HCG ۲۷/۱ mIU/ml، حساسیت ۸۵/۵٪، اختصاصیت ۶۵/۴٪ و ارزش پیشگویی کنندگی منفی و مثبتی به اندازه ۹۷٪ و ۲۸٪ داشت (۱۴). مقایسه میزان بیان HCG در ترشحات سرویکال با سایر روشها اعم از سطح فیبرونکتین در ترشحات سرویکوواژینال برای پیشگویی زمان زایمان افراد حامله قبل از هفته‌های ۳۵ و ۳۷ حاملگی طی ۱۰۰ ساعت، ۷ روز و ۱۴ روز بعد، هیچ تفاوتی را در حساسیت، اختصاصیت و ارزش پیشگویی کنندگی منفی این روشها نشان نداد اما یک

1. premature rupture of membranes

ارزش پیشگویی کنندگی مثبت بالاتر را در روش اول اثبات کرد (۱۳). همچنین براساس گزارش برن اشتاین که غلظت β -HCG ترشحات سرویکوواژینال مادران ۲۴ تا ۳۶ هفته حاملگی را هر ۲ هفته تعیین کرده بود، سطح β -HCG در حد 50 mIU/ml را به ترتیب دارای حساسیت 50% ، اختصاصیت 87% و ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و منفی در حد 33% و 93% جهت پیش بینی زایمان پیش از موعد، قبل از هفته ۳۴ نشان داد (۱۲).

در مطالعه دیگری که توسط گرشاسبی و همکاران بر روی زنان باردار طی هفته‌های ۲۰-۲۸ حاملگی انجام شد با سطح β -HCG ترشحات سرویکوواژینال در حد $77/8 \text{ mIU/ml}$ حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی بالاتری به ترتیب در حد 87% ، 97% ، $88/5$ و 98% برای زایمان پیش از موعد خودبخودی بدست آمد که نشان می‌دهد افراد با سطح بالاتر از این میزان β -HCG در بازه زمانی ذکر شده تقریباً 87% زایمان‌های پیش از موعد را قبل از هفته ۳۴ حاملگی به خود اختصاص می‌دهند (۱۴).

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد میزان β -HCG در ترشحات سرویکوواژینال بین هفته‌های ۲۸ تا ۳۴ حاملگی در مادرانی که زایمان پیش از موعد داشتند به وضوح بالاتر است که این میزان $92/098 \text{ mIU/ml}$ بود و در هفته‌های ۲۸ و ۳۰ و ۳۲ و ۳۴ از نظر آماری معنادار بود. در حالی که وجود سابقه پره ترم لیبر روی سطح غلظت β -HCG سرویکوواژینال اثر معنی‌داری نداشت. در

واقع چون در افرادی که هیچ فاکتور خطری برای زایمان زودرس نداشتند سطح β -HCG هم نرمال بود و حتی یک مورد پره ترم دیده نشد این یک تست غربالگری مناسب برای خانم‌های با سابقه زایمان زودرس به شمار می‌رود و این مطالعه نشان‌دهنده ارزش پیشگویی کننده مثبت بالای β -HCG سرویکوواژینال در پیش بینی بروز زایمان زودرس و متعاقباً درمان آن و جلوگیری از عوارض و مشکلات عدیده نوزادان نارس است. با توجه به این که حجم نمونه در مطالعه حاضر محدود بود تحقیقات دیگری با حجم نمونه بیشتر می‌تواند در جهت تایید نتیجه گیری این مطالعه کمک نماید.

نتیجه گیری

با توجه به در دسترس بودن و سهولت و دقت نسبی بالای این روش در مقایسه با روشهای دیگر می‌توان با اندازه‌گیری میزان β -HCG، ترشحات سرویکوواژینال در زنان باردار مخصوصاً کسانی که برای زایمان زودرس در معرض خطر بالاتری قرار دارند، احتمال بروز آن را پیشگویی و قبل از شروع زایمان زودرس با اتخاذ اقدامات درمانی به موقع از عواقب احتمالی این نوع زایمان جلوگیری نمود.

تشکر و قدردانی

از حوزه پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد که در کلیه مراحل انجام و نتیجه گیری طرح تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی داریم.

منابع:

1. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. Natl Vital Stat Rep 2006 28;55 (11):1-18..
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. Natl Vital Stat Rep 2005 Sep 8; 54 (2):1-116.
3. Tucker JM, Goldberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? Obstet Gynecol 1991 Mar; 77 (3):343-7.
4. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral beta-sympathomimetic therapy for premature labor. Am J Obstet Gynecol 1983 Jan; 145 (1):1-6.
5. Lam F, Elliot J, Jones JS, Katz M, Knuppel RA, Morrison J, et al. Clinical issues surrounding the use of terbutaline sulfate for preterm labor. Obstet Gynecol Surv 1998 Nov; 53 (11 Suppl):S85-95.
6. Epstein MF, Nicholls E, Stubblefield PG. Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy. J Pediatr 1979 Mar; 94 (3):449-53.

7. Rhodes MC, Seidler FJ, Abdel-Rahman A, Tate CA, Nyska A, Rincavage HL, et al. Terbutaline is a developmental neurotoxicant: effects on neuroproteins and morphology in cerebellum, hippocampus, and somatosensory cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2004 Feb; 308 (2):529-37.
8. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2003 Dec; 52 (10):1-113.
9. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110 (1 Pt 1):143-51.
10. Chien PF, Khan KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 Apr; 104 (4):436-44.
11. Gomez R, Romeo R, Medina I, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Feb; 192 (2):350-9.
12. Bernstein PS, Stern R, Lin N, Furguele J, Karmen A, Comerford-Freda M, et al. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretion as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct; 179 (4):870-3.
13. Guvenal T, Kantas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A. Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Dec; 75 (3):229-34.
14. Garshasbi A, Ghazanfari T, Faghih Zadeh S. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Sep; 86 (3):358-64.
15. Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, Platt LD, Mishell DR Jr. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Apr; 151 (7):878-84.
16. Yeast JD, Poskin M, Stockbauer JW, Shaffer S. Changing patterns in regionalization of perinatal care and the impact on neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Jan; 178 (1 Pt 1):131-5.
17. Towers CV, Bonebrake R, Padilla G, Rumney P. The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2000 Feb; 95 (2):291-5.
18. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997 Feb; 89 (2):261-4.
19. Sanchez-Ramos L, Mentel C, Bertholf R, Kaunitz AM, Delke I, Loge C. Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Nov; 83 (2):151-7.
20. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III L, Wenstrom KD. *Williams's obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill; 2010: 804-41.
21. Behrman RE, Butler AS. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington, D.C: National Academies Press; 2007:154-70.
22. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for diabetes in later life. *Diabetes* 2009 Mar; 58 (3):523-6.
23. Perfetto P, Siddiqui D, Niederhauser A, Magann EF, Hill J, Chauhan SP. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletins: original versus revised. *Am J Perinatol* 2010 Sep; 27 (8):611-8.
24. Rengaraj G, Guleria K, Suneja A, Gambhir JK. Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm birth. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67 (3):202-7.