

**Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Διευθυντής: Καθηγητής Αριστείδης Αντσακλής**

**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ
ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ (1^ο)
ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ**

**ΥΠΟ:
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ Γ. ΑΝΤΣΑΚΛΗ
ΙΑΤΡΟΥ ΜΑΙΕΥΤΗΡΑ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥ**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2010

***Στη σύζυγό μου
Τατιάνα***

***Στους γονείς μου
Γεώργιο και Ελένη***

***Με ευγνωμοσύνη και σεβασμό στον
Καθηγητή Αριστείδη Ι. Αντσακλή***

Με εκτίμηση και ιδιαίτερες ευχαριστίες στους:
Καθηγητή κ. Δ. Λουτράδη
Αν. Καθηγητή κ. Σ. Μεσογίτη
Αν. Καθηγητή κ. Ν. Παπαντωνίου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>1. Βιογραφικό Σημείωμα</u>	8
I. Προσωπικά στοιχεία-Εκπαίδευση	8
II. Επιστημονικό έργο	10
<u>2. Πρόλογος</u>	20
<u>3. Γενικό Μέρος</u>	21
I. Κεφάλαιο 1^ο – Παράγοντες Κινδύνου	22
Iα. Εισαγωγή	22
Iβ. Κατηγορίες Πρόωρου Τοκετού	24
Iγ. Παράγοντες Κινδύνου	27
Iδ. Συμπέρασμα	49
II. Κεφάλαιο 2^ο - Λοιμώξεις και πρόωρος τοκετός	50
IIα. Εισαγωγή	50
IIβ. Ιστορικά στοιχεία	51
IIγ. Λοιμώξεις & πρόωρος τοκετός	54
IIδ. Συμπέρασμα	68
III. Κεφάλαιο 3^ο – Τοκόλυση και πρόωρος τοκετός	70
IIIα. Εισαγωγή	70
IIIβ. Μηχανισμός δράσης	72
IIIγ. Γιατί χρησιμοποιούμε τοκολυτικά	73
IIIδ. Τοκολυτικά και αποτέλεσμα κύησης	74
IIIε. Συζήτηση	79
IV. Κεφάλαιο 4^ο – Μήκος τραχήλου και πρόωρος τοκετός	83
IVα. Εισαγωγή	83
IVβ. Μήκος τραχήλου ως μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου	83
IVγ. Μήκος τραχήλου – προγνωστική αξία	85
IVδ. Περίδεση τραχήλου	87
IVε. Διαστολή έσω τραχηλικού στομίου	87
IVστ. Άλλες μέθοδοι πρόληψης του ΠΤ	88
IVζ. Πρόωρος τοκετός	90
IVη. Συμπέρασμα	90

<u>4. Ειδικό Μέρος</u>	95
I. Σκοπός της μελέτης	96
II. Υλικό και μέθοδος	97
III. Στατιστική ανάλυση	100
IV. Αποτελέσματα	101
V. Συζήτηση	116
VI. Συμπεράσματα	121
VII. Περίληψη	124
VII. Summary	126
<u>5. Βιβλιογραφία</u>	127

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Γ. ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ Μαιευτήρας-Γυναικολόγος

Ι. Προσωπικά Στοιχεία - Εκπαίδευση

Ια. Προσωπικά Στοιχεία

Επίθετο:	Αντσακλής
Όνομα:	Παναγιώτης
Όνομα Πατρός:	Γεώργιος
Εθνικότητα:	Ελληνική
Ημερομηνία γεννήσεως:	2 Ιουνίου 1976
Οικογενειακή Κατάσταση:	Έγγαμος
Στρατιωτική Θητεία:	Πολεμικό Ναυτικό (ΠΝ)
Εγγραφή:	ΙΣΑ - Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών, <i>Αρ.Μητ:</i> 56378 GMC - General Medical Council, <i>No:</i> 6119635
Διεύθυνση κατοικίας:	Μιμόζας 9, Εκάλη Αττικής Τ.Κ. 14578
Τηλέφωνο:	210-813861 (<i>οικία</i>) 6945-586417 (<i>κινητό</i>)
Ξένες Γλώσσες:	Αγγλικά Γαλλικά

Ιβ. Εκπαίδευση-Σπουδές

1994:	Αριστούχος Απόφοιτος Εκπαιδευτηρίων «Λύκειον η Αθηνά», Γ. Ζηρίδη
2002:	Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός Πτυχίου «Λίαν Καλώς»
Αύγουστος '02 - Νοέμβριος '03:	Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου (Αγροτικός) Γ.Ν. – Κ.Υ. Καρύστου Περιφερ. Ιατρείο Στύρων, Ν.Ευβοίας
Ιανουάριος '04 - Ιούλιος '04:	Σημαιοφόρος Επίκουρος Αξιωματικός (ΣΕΑ) Ν.Θ.Η. Καλλιστώ, Πολεμικό Ναυτικό (Π.Ν.)
Αύγουστος '04 - Ιούνιος '05:	Σημαιοφόρος Επίκουρος Αξιωματικός (ΣΕΑ), Ειδικευόμενος Χειρουργικής, Α' Χειρουργική Κλινική-Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (ΝΝΑ). <i>Λήψη ειδικότητας ενός έτους χειρουργικής</i>
Φεβρουάριος '06 -Φεβρουάριος '07:	Ειδικευόμενος Μαιευτικής- Γυναικολογίας, ως έμμισθος εσωτερικός βοηθός. Γενικό Νοσοκομείο «Jersey», Ηνωμένο Βασίλειο (Η.Β.)
Φεβρουάριος '07 -Φεβρουάριος '10:	Ειδικευόμενος Μαιευτικής- Γυναικολογίας, ως έμμισθος εσωτερικός βοηθός Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «John Radcliffe», Πρυτανείο Οξφόρδης, Η.Β.
Φεβρουάριος '10 - σήμερα:	Επιμελητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «John Radcliffe», Πρυτανείο Οξφόρδης, Η.Β.

II. Επιστημονικό Έργο

IIα. ΕΛΛΗΝΙΚΑ

IIα₁. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Α ΚΑΡΚΑΛΕΤΣΗΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, **Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ**, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ. «Υποκάψιο αιμάτωμα ήπατος: Μια σπάνια επιπλοκή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής». (Ανακοίνωση στο 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής). *Ελληνική Χειρουργική (Συμπληρωματικό τεύχος I) 2002, 74(6): 311.*
2. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Δ ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ, Ι ΣΑΧΙΝ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Χ ΚΥΡΑΤΣΑΣ, **Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ**, Δ ΖΟΓΚΑΣ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Τοποθέτηση ραμμάτων τάσεως με στήριξη τεσσάρων σημείων». (Ανακοίνωση στο 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής). *Ελληνική Χειρουργική (Συμπληρωματικό τεύχος I) 2002, 74(6): 311.*
3. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Α ΚΑΡΚΑΛΕΤΣΗΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Ο ΤΣΙΜΠΟΥΚΙΔΗ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Γ ΧΗΝΟΠΟΥΛΟΣ, **Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ**, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Διάρτηση γαστρικού κολοβώματος μετά από γαστρεκτομή ». (Ανακοίνωση στο 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής). *Ελληνική Χειρουργική (Συμπληρωματικό τεύχος I) 2002, 74(6): 311.*
4. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Ι ΣΑΧΙΝ, Π ΣΙΑΠΕΡΑΣ, **Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ**, Ν ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Τοποθέτηση Intra-port στην έσω σφαγίτιδα». (Ανακοίνωση στο 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής). *Ελληνική Χειρουργική (Συμπληρωματικό τεύχος I) 2002, 74(6): 314*
5. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Π ΚΑΡΥΔΑΚΗΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, **Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ**, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ. «Οξεία θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας: Παρουσίαση δύο περιστατικών». (Ανακοίνωση στο 22^ο Πανελλήνιο. Συνέδριο. Γαστρεντερολογίας). *Annals of Gastroenterology Suppl 1 2002; 15: 38*

6. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Ε ΜΠΟΜΠΟΤΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ. «Οξεία εκκολπωματίτις: Συντηρητική και χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς τρίτης ηλικίας». (Ανακοίνωση στο 22^ο Πανελλήνιο. Συνέδριο. Γαστρεντερολογίας). *Annals of Gastroenterology Suppl* 1 2002; 15: 43.
7. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Ι ΣΑΧΙΝ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Π ΣΙΑΠΕΡΑΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ. «Η χειρουργική αντιμετώπιση της αιμορραγίας του γαστρο-δωδεκαδακτυλικού έλκους (ΓΔΕ) μετά από μη επιτυχή συντηρητική-ενδοσκοπική θεραπεία». (Ανακοίνωση στο 23^ο Πανελλήνιο. Συνέδριο. Γαστρεντερολογίας). *Annals of Gastroenterology Suppl* 2003; 16: 37.

IIα₂. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΑ ΑΡΘΡΑ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Ι ΚΑΒΑΛΑΚΗΣ, Ι ΚΟΣΜΑΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Εκτίμηση εμβρυϊκής ανατομίας στο υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων. Υπερηχογραφία Απρίλιος-Ιούνιος 2004; 1(2): 125-132
2. Γ ΔΑΣΚΑΛΑΚΗΣ, Κ ΜΠΑΣΑΓΙΑΝΝΗΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Θ ΧΑΡΙΤΟΣ, Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Διάγνωση συγγενούς διαφραγματοκήλης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Υπερηχογραφία Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2005; 2(3): 145-149
3. Α ΣΟΥΚΑ, Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Σύνδρομο βραχύας πλευράς πολυδακτυλίας με αυξημένη αυχενική διαφάνεια. Παρουσίαση περιστατικού. Υπερηχογραφία Οκτώβριος-Δεκέμβριος 2007; 1(3): 49-52
4. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΟΣΜΑΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Υπερηχογραφική εκτίμηση του διαφανούς διαφράγματος. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Υπερηχογραφία Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2008; 3(3): 177-182
5. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΟΣΜΑΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Κοιλότητα του διαφανούς διαφράγματος: υπολογισμός και κλινική σημασία. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Υπερηχογραφία. 2006; 3(3): 177-182

6. Ι ΚΟΣΜΑΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Τρίτη κοιλία του εγκεφάλου: υπερηχογραφική εκτίμηση και κλινική σημασία. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Υπερηχογραφία 2008; 3(2)
7. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ε JWARAH, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Α PILSNIAK. Επιτυχής κύηση σε ασθενή με μεταμόσχευση ήπατος και ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη: περιγραφή περιστατικού και ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Περιγεννητική ιατρική και νεογνολογία. Υπό δημοσίευση
8. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Ο ρόλος της τοκόλυσης στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού: ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής Υπό δημοσίευση
9. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ν ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Μήκος τραχήλου της μήτρας και πρόωρος τοκετός: ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Υπερηχογραφία. 2009 Ιανουάριος-Μάρτιος; 6(1): 9-26
10. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, C GREENWOOD, Ν ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος και κύηση. Περιγεννητική ιατρική και νεογνολογία. Υπό δημοσίευση
11. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ν ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, Σ ΜΕΣΟΓΙΤΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Επιδημιολογικοί παράγοντες πρόωρου τοκετού: ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας & Μαιευτικής. Υπό δημοσίευση
12. Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Γ ΔΑΣΚΑΛΑΚΗΣ, Ν ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, Σ ΜΕΣΟΓΙΤΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Λοιμώξεις και Πρόωρος τοκετός. Περιγεννητική ιατρική και νεογνολογία. Υπό δημοσίευση

IIα₃. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Ε ΜΠΟΜΠΟΤΗΣ, Ν ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Ι ΣΑΧΙΝ, Ο ΤΣΙΜΠΟΥΚΙΔΗ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Κακοήθεις όγκοι παχέος εντέρου και ορθού. Ενδείξεις και θεραπευτική προσπέλαση στις επείγουσες εγχειρήσεις». 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθήσεων Παχέος Εντέρου-Πρωκτού. Αθήνα 2002.
2. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Ε ΚΕΦΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Έγκαιρη

- διάγνωση και χειρουργική αντιμετώπιση των παραεδρικών αποστημάτων». 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθήσεων Παχέος Εντέρου-Πρωκτού. Αθήνα 2002.
3. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Ε ΜΠΟΜΠΟΤΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ. «Οξεία εκκολπωματίτιδα. Συντηρητική και χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς τρίτης ηλικίας». 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθήσεων Παχέος Εντέρου-Πρωκτού. Αθήνα 2002.
4. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Α ΚΑΡΚΑΛΕΤΣΗΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ. «Υποκάψιο αιμάτωμα ήπατος: Μια σπάνια επιπλοκή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής». 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 2002.
5. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Δ ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ, Ι ΣΑΧΙΝ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Χ ΚΥΡΑΤΣΑΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Δ ΖΟΓΚΑΣ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Τοποθέτηση ραμμάτων τάσεως με στήριξη τεσσάρων σημείων». 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 2002
6. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Α ΚΑΡΚΑΛΕΤΣΗΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Ο ΤΣΙΜΠΟΥΚΙΔΗ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Γ ΧΗΝΟΠΟΥΛΟΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Διάρτηση γαστρικού κολοβώματος μετά από γαστρεκτομή ». 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 2002.
7. Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Ι ΣΑΧΙΝ, Π ΣΙΑΠΕΡΑΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ν ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Τοποθέτηση Intra-port στην έσω σφαγίτιδα». 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 2002.
8. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Σ ΛΑΜΠΡΟΥ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Π ΚΑΡΥΔΑΚΗΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ. «Οξεία θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας: Παρουσίαση δύο περιστατικών». 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας. Αθήνα 2002.
9. Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Ε ΜΠΟΜΠΟΤΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ. «Οξεία εκκολπωματίτις: Συντηρητική και χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς

- τρίτης ηλικίας». 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας. Αθήνα 2002.
- 10.Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Ι ΣΑΧΙΝ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Π ΣΙΑΠΕΡΑΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ. «Η χειρουργική αντιμετώπιση της αιμορραγίας του γαστρο-δωδεκαδακτυλικού έλκους (ΓΔΕ) μετά από μη επιτυχή συντηρητική-ενδοσκοπική θεραπεία». 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας. Θεσ/νίκη 2003.
- 11.Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Π ΚΑΡΥΔΑΚΗΣ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ο ΤΣΙΜΠΟΥΚΙΔΗ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ. «Αντιμετώπιση ενδοκοιλιακών αποστημάτων και μετεγχειρητικών σηπτικών συλλογών με διαδερμική παροχέτευση υπό αξονικό τομογράφο». 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικών Λοιμώξεων. Αθήνα 2003
- 12.Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Γ ΧΗΝΟΠΟΥΛΟΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ. «Άμεση επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση νεκρωτικών λοιμώξεων μαλακών μορίων». 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικών Λοιμώξεων. Αθήνα 2003.
- 13.Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Π ΣΙΑΠΕΡΑΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Ε ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, Σ ΓΚΟΥΛΙΑΜΑΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ν ΝΕΟΦΥΤΟΥ, Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. «Αποκατάσταση περισφιγμένης κήλης. Είναι ασφαλής η τοποθέτηση πλέγματος;». 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Θεσ/νίκη 2004.
- 14.Γ ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΑΛΕΞΙΟΥ, Ι ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ, Γ ΓΕΡΟΠΑΠΑΣ, Τ ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Α ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Ν ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ. «Οξεία σκωληκοειδίτιδα». 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Θεσ/νίκη 2004.
15. Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΜΠΑΣΑΓΙΑΝΝΗΣ, Ε ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ, Ν ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, Σ ΜΕΣΟΓΙΤΗΣ, Γ ΔΑΣΚΑΛΑΚΗΣ, ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ Α. Πρόβλεψη επιπλοκών μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας με την χρήση Doppler μητριάων αρτηριών κατά το υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία, Αθήνα 24-26 Φεβρουαρίου 2006
16. Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Μ ΘΕΟΔΩΡΑ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Ι ΚΑΡΑΜΟΥΝΤΖΟΣ, Ν ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, Σ ΜΕΣΟΓΙΤΗΣ, Γ

ΔΑΣΚΑΛΑΚΗΣ, ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Πρόβλεψη προεκλαμψίας και ενδομήτριας καθυστέρησης στην ανάπτυξη με συνδυασμό Doppler των μητριάων αρτηριών και PAPP-A κατά το υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία, Αθήνα 24-26 Φεβρουαρίου 2006

17. Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Μ ΘΕΟΔΩΡΑ, Β ΜΠΑΓΙΩΚΟΣ, Ν ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ, Σ ΜΕΣΟΓΙΤΗΣ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Σύγκριση αυξημένου δείκτη παλμικότητας και αμφοτερόπλευρων εντομών του διαστολικού κύματος των μητριάων αρτηριών στο δεύτερο τρίμηνο για την πρόβλεψη επιπλοκών μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία, Αθήνα 24-26 Φεβρουαρίου 2006.

18. Π ΜΠΕΝΑΡΔΗΣ, Μ ΘΕΟΔΩΡΑ, Α ΠΙΛΑΛΗΣ, Π ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ, Κ ΜΠΑΣΑΓΙΑΝΝΗΣ, Α ΣΟΥΚΑ, Α ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ. Τιμές αναφοράς του μήκους του ρινικού οστού του εμβρύου μεταξύ 11 και 13+6 εβδομάδων κύησης στον ελληνικό πληθυσμό. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία, Αθήνα 24-26 Φεβρουαρίου 2006

IIβ. ΔΙΕΘΝΗ

IIβ₁. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. G.Antsaklis, C.Alexiou, I. Shaheen, E.Konstantinidou, N. Economou, P Antsaklis, I Karanikas, E GIANNITSIOTI, a ANTONIADOU, g margaritis, h giamarellou. "Chemoprophylaxis and consumption of antibiotics in surgery". (Ανακοίνωση στο 38^ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Χειρουργικής Έρευνας, Γάνδη 2003). *European Surgical Research* 2003; 35(3): 315.
2. G ANTSAKLIS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, E BOBOTIS, A FOTOPOULOS, G HINOPOULOS, P. ANTSAKLIS, I KARANIKAS. "Prospective study comparing the use of skin staples and polypropylene sutures for the fixation of the mesh in the Lichtenstein tension-free inguinal hernia repair". (Ανακοίνωση στο 38^ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής

- Εταιρείας Χειρουργικής Έρευνας, Γάνδη 2003). *European Surgical Research* 2003; 35(3): 298.
3. I KARANIKAS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, O TSIMPOUKIDI, **P ANTSAKLIS**, P SIAPERAS, G ANTSAKLIS. "Fournier's gangrene". (Ανακοίνωση στο 9^ο Συνέδριο του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Κολοπρωκτολογίας, Αθήνα 2003). *Techniques in Coloproctology Suppl I* 2003; 7: 55
 4. G ANTSAKLIS, N ECONOMOU, A FOTOPOULOS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, **P ANTSAKLIS**, I KARANIKAS. "Subcapsular hematoma of the liver: A rare complication of hepatic hemangioma during laparoscopic cholecystectomy – (Case report)". (Ανακοίνωση στο 5^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας Ήπατος-Παγκρέατος-Χοληφόρων, Κωνσταντινούπολη 2003). *HPB Suppl I* 2003; 5: 112.
 5. G ANTSAKLIS, I KARANIKAS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, G BITSAKOU, I SHAHEEN, **P ANTSAKLIS**, A FOTOPOULOS, E GRIVAS, H BARBATSAS. "Surgical treatment in the management of upper gastrointestinal haemorrhage". (Ανακοίνωση στην 12^η Ευρωπαϊκή Εβδομάδα Γαστρεντερολογίας, Πράγα 2004) *Gut Suppl VI* 2004; 53: A167.
 6. A SOUKA, A PILALIS, Y KANAVAKIS, Y KOSMAS, **P ANTSAKLIS**, A ANTSAKLIS. Assessment of fetal anatomy at the 11-14 weeks' ultrasound examination. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2004; 16 (suppl 1): 27
 7. A PILALIS, A MAVROU, A KOLIALEXI, A SOUKA, Y KAVALAKIS, **P ANTSAKLIS**, E KANAVAKIS, A ANTSAKLIS. First trimester NRBC count in maternal circulation: correlation with Doppler ultrasound studies. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2004; 16 (suppl 1): 28
 8. A PILALIS, SOUKA A, P BENARDIS, **P ANTSAKLIS**, E ANASTASAKIS, N PAPANTONIOU, S MESOGITIS, G DASKALAKIS, A ANTSAKLIS. Screening for preeclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan using uterine artery Dopplers. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2006; 19 (suppl 1): pp 1-148

9. A PILALIS, SOUKA A, P ANTSAKLIS, M THEODORA, N PAPANTONIOU, S MESOGITIS, G DASKALAKIS, A ANTSAKLIS. Comparison of increased uterine artery pulsatility index and bilateral notches at the second trimester in screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2006; 19 (suppl 1): pp 1-148

IIβ₂. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. G.Antsaklis, C.Alexiou, I. Shaheen, E.Konstantinidou, N.Economou, P Antsaklis, I Karanikas, E GIANNITSIOTI, a ANTONIADOU, g margaritis, h giamarellou. "Chemoprophylaxis and consumption of antibiotics in surgery". **38th Congress of the European Society of Surgical Research. Ghent 2003.**
2. G ANTSAKLIS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, E BOBOTIS, A FOTOPOULOS, G HINOPOULOS, P. ANTSAKLIS, I KARANIKAS. "Prospective study comparing the use of skin staples and polypropylene sutures for the fixation of the mesh in the Lichtenstein tension-free inguinal hernia repair". **38th Congress of the European Society of Surgical Research. Ghent 2003.**
3. I KARANIKAS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, O TSIMPOUKIDI, P ANTSAKLIS, P SIAPERAS, G ANTSAKLIS. "Fournier's gangrene". **9th Biennial Congress of the ECCP, Athens 2003.**
4. G ANTSAKLIS, N ECONOMOU, A FOTOPOULOS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, P ANTSAKLIS, I KARANIKAS. "Subcapsular hematoma of the liver: A rare complication of hepatic hemangioma during laparoscopic cholecystectomy – (Case report)". **5th European Congress of the I.H.P.B.A. Istanbul 2003.**
5. G ANTSAKLIS, I KARANIKAS, C ALEXIOU, E KONSTANTINIDOU, G BITSAKOU, I SHAHEEN, P ANTSAKLIS, A FOTOPOULOS, E GRIVAS, H BARBATSAS. "Surgical treatment in the management of upper gastrointestinal haemorrhage". **12th United European Gastroenterology Week. Prague 2004.**

6. A SOUKA, A PILALIS, Y KANAVAKIS, Y KOSMAS, **P ANTSAKLIS**, A ANTSAKLIS. Assessment of fetal anatomy at the 11-14 weeks' ultrasound examination. XIX European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece, October 13-16 2004.
7. A PILALIS, A MAVROU, A KOLIALEXI, A SOUKA, Y KAVALAKIS, **P ANTSAKLIS**, E KANAVAKIS, A ANTSAKLIS. First trimester NRBC count in maternal circulation: correlation with Doppler ultrasound studies. XIX European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece, October 13-16 2004.
8. A PILALIS, A MAVROU, A KOLIALEXI, A SOUKA, Y KAVALAKIS, **P ANTSAKLIS**, E KANAVAKIS, A ANTSAKLIS. First-trimester NRBC count in maternal circulation: correlation with Doppler ultrasound studies. Institute of Human Genetics and Anthropology, XIV Workshop on Fetal Cells and Fetal DNA, Jena, Germany 17-18th April 2004.
9. 2nd Congress of the Mediterranean association for ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 16-18 June 2005, Rhodes Island, Greece, Intratumoral blood flow in cervical cancer as assessed by transvaginal color Doppler ultrasonography. Correlation with tumor characteristics.
10. A PILALIS, SOUKA A, P BENARDIS, **P ANTSAKLIS**, E ANASTASAKIS, N PAPANTONIOU, S MESOGITIS, G DASKALAKIS, A ANTSAKLIS. Screening for preeclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan using uterine artery Dopplers. XXth European Congress of Perinatal Medicine, Prague, Czech Republic 2006.
11. A PILALIS, SOUKA A, **P ANTSAKLIS**, M THEODORA, N PAPANTONIOU, S MESOGITIS, G DASKALAKIS, A ANTSAKLIS. Comparison of increased uterine artery pulsatility index and bilateral notches at the second trimester in screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction. XXth European Congress of Perinatal Medicine, Prague, Czech Republic 2006.
12. **P ANTSAKLIS**, A SOUKA, A PILALIS, A ANTSAKLIS. OXSFOG 2007 – Northants, 18th June 2007. Short Rib Polydactyly Syndrome presenting with increased nuchal translucency.

13. **P ANTSAKLIS**, P SARKAR. OXSFOG 2008 – Wokefield Park, Reading, 16th May 2008. Hypoxic Ischaemic Encephalopathy Audit: Antepartum and Intrapartum Risk Factors

IIβ₃. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Pilalis A, Souka AP, **Antsaklis P**, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(5):530-4.
2. Pilalis A, Souka AP, **Antsaklis P**, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Feb;29(2):135-40.
3. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, **Antsaklis P**, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for major structural abnormalities at the 11-14 weeks ultrasound scan. Am J Obstet Gynecol. 2006 Feb;194(2):393-6
4. Daskalakis G, Souka AP, Kavalakis I, Haritos T, **Antsaklis P**, Antsaklis A. Short-Rib-Polydactyly Syndrome presenting with increased nuchal translucency in a high-risk family Fetal Diagn Therapy 2006;21(5):401-3
5. Antsaklis PG, Souka AP, **Antsaklis A**. Echogenic intracardiac focus: a review of the literature. The Ultrasound Review in Obstetrics and Gynecology, September 2005; 5(3): 186-193.
6. Mavrou A, Kolialexi A, Souka A, Pilalis A, Kavalakis Y, **Antsaklis P**, Kanavakis E, Antsaklis A. First-trimester NRBC count in maternal circulation: correlation with Doppler ultrasound studies. J Histochem Cytochem. 2005 Mar;53(3):315-7. PMID: 15750009
7. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, **Antsaklis P**, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Dec;24(7):730-4.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή έγινε στην Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», υπό τη διεύθυνση του καθηγητή κ. Α. Αντσακλή.

Θα ήθελα και από τη θέση αυτή να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες, σε όσους συνέβαλαν στην υλοποίησή της διατριβής αυτής και ιδιαίτερα στην τριμελή επιτροπή που είχε την επίβλεψή της:

Στον καθηγητή κ. Δ. Λουτράδη, για την καθοδήγησή του και το συνεχές ενδιαφέρον του για την πορεία και την εξέλιξη της.

Στον αναπληρωτή καθηγητή κ. Σ. Μεσογίτη, για την αμέριστη συμπαράστασή του, την επιστημονική του επίβλεψη και τα καίρια σχόλια του, για την πορεία και την ολοκλήρωση της διατριβής.

Στον αναπληρωτή καθηγητή κ. Ν. Παπαντωνίου, για την καθοδήγησή του, τις εμπειρισταωμένες συμβουλές, τις πολύτιμες διορθώσεις και τον χρόνο που κατανάλωσε σε όλη την διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Στον καθηγητή κ. Α. Αντσακλή, ο οποίος μου πρόσφερε την μοναδική ευκαιρία να ασχοληθώ με την έρευνα στον χώρο των υπερήχων και της περιγεννητικής ιατρικής. Η επιλογή του θέματος πραγματοποιήθηκε υπό τις οδηγίες του και η συλλογή του υλικού έγινε στο τμήμα εμβρυομητρικής ιατρικής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον επίκουρο καθηγητή κ. Γ. Δασκαλακη και τους ιατρούς του τμήματος των υπερήχων και εμβρυομητρικής ιατρικής του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα», καθώς επίσης την κα. Α. Σούκα και τον κ. Α. Πιλάλη για την πολύ σημαντική βοήθεια τους στην συλλογή του υλικού.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλες τις εγκύους που δέχθηκαν να συμπεριληφθούν στην μελέτη και φυσικά στους θεράποντες ιατρούς τους που τις ενθάρρυναν να συμμετάσχουν σε αυτήν.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Παράγοντες Κινδύνου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως πρόωρος τοκετός (ΠΤ) ορίζεται ο τοκετός που λαμβάνει χώρα πριν από την 37^η εβδομάδα της κύησης (American College of Obstetricians and Gynecologists-1995), ή πριν από τις 259 ημέρες κύησης, υπολογιζόμενες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας περιόδου της εγκύου (Π.Ο.Υ. 1993)^[1].

Οι συνεχώς εξελισσόμενες ειδικότητες της μαιευτικής και κυρίως της νεογνολογίας, έχουν κατορθώσει να αυξήσουν σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης των πρόωρων νεογνών, ακόμα και κάτω από την 34^η εβδομάδα της κύησης, έτσι ώστε πλέον πολλοί μαιευτήρες να θεωρούν την 34^η εβδομάδα ως το όριο κάτω από το οποίο ο τοκετός θα πρέπει να θεωρείται πρακτικά πρόωρος^[2]. Σύμφωνα, μάλιστα με κάποιες πρόσφατες μελέτες το ποσοστό επιβίωσης αγγίζει το 100% μετά από την 32^η εβδομάδα της κύησης^[3].

Έχοντας λοιπόν αναφέρει κάποια στοιχεία για το «ανώτερο» όριο του ΠΤ, εύλογα τίθεται το ερώτημα σχετικά με την εβδομάδα κύησης που ορίζει το κατώτερο όριο του ΠΤ, δηλαδή ποία εβδομάδα κύησης καθορίζεται ως το όριο μεταξύ ΠΤ και αυτόματης έκτρωσης (ΑΕ). Το όριο αυτό δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί και αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι διαφέρει από χώρα σε χώρα. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω των διαφορετικών νομοθεσιών, των διαφορετικών επιδημιολογικών στοιχείων και ορισμένων διαφορών που αφορούν στα ήθη, στα θρησκευτικά και πολιτιστικά στοιχεία των διαφόρων χωρών. Έτσι, για παράδειγμα, εάν σε μία χώρα δεν καταγράφονται οι τοκετοί από 20-23 εβδομάδες, γιατί θεωρούνται ως ΑΕ, τότε το ποσοστό του ΠΤ μειώνεται αυτόματα κατά 4%^[4]. Σε πολλές πρόσφατες μελέτες αυτό το «κατώτερο όριο» του ΠΤ εντοπίζεται στις 23-24 εβδομάδες και αντιστοιχεί σε ένα εμβρυϊκό βάρος περίπου 500 gr^[5-6]. Σύμφωνα με τους Campell και Lees πριν από την 24^η εβδομάδα ουσιαστικά μιλάμε για αποβολή-ΑΕ και όχι για ΠΤ^[7]. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο ολοένα και περισσότερα είναι τα ενθαρρυντικά μηνύματα από διάφορες μελέτες σχετικά με τη βιωσιμότητα των νεογνών στις 22-25 εβδομάδες, ενώ κάποιες πρόσφατες μελέτες κάνουν αναφορά και για το προσδόκιμο επιβίωσης στις 20 εβδομάδες^[8]. Έτσι σήμερα, πρακτικά, θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε ότι ΠΤ είναι ο τοκετός που λαμβάνει χώρα μεταξύ της 34^{ης} και 23^{ης}-24^{ης} εβδομάδας κύησης^[6].

Ένα θέμα που τίθεται εδώ είναι ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης του εμβρύου (GA), ώστε να γνωρίζουμε εάν το έμβρυο είναι πράγματι πρόωρο ή όχι και σε περίπτωση που όντως είναι πρόωρο, να μπορέσουμε να παρακολουθήσουμε επαρκώς την κύηση, να προγραμματίσουμε τον τοκετό και να προβλέψουμε την πιθανή ανάγκη για νεογνολογική υποστήριξη^[9]. Η καλύτερη εκτίμηση της GA γίνεται (α) στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, βάση της υπερηχογραφικής μέτρησης του κεφαλουριαίου μήκους του εμβρύου (CRL), ενώ άλλα αξιόπιστα κριτήρια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της GA είναι: (β) η τελευταία έμμηνος ρύση (TEP), σε γυναίκα με φυσιολογικό κύκλο σε συνδυασμό με συμβατές υπερηχογραφικές μετρήσεις κατά το 2^ο τρίμηνο και (γ)

δύο ή περισσότερες διαδοχικές υπερηχογραφικές εξετάσεις στο 2^ο τρίμηνο που αποκαλύπτουν αρμονική εμβρυϊκή ανάπτυξη. Από τις υπερηχογραφικά μετρούμενες παραμέτρους, στο 2^ο τρίμηνο προτιμάται η αμφιβρεγματική διάμετρος (BPD), ενώ μετά το 3^ο τρίμηνο εκτιμάται το μήκος του μηριαίου οστού (FL) και η περίμετρος της κοιλιάς του εμβρύου (AC), βάση των εξισώσεων του Hadlock (*Hadlock's formulas*). Σε μερικές περιπτώσεις η ηλικία των νεογνών μπορεί να επιβεβαιωθεί με την αξιολόγηση κατά Dubovitch (*Dubovitch scoring*)^[5,9-10].

Παρ' όλη τη σημαντική εξέλιξη στους τομείς της μαιευτικής και της νεογνολογίας, η επίπτωση του ΠΤ δεν έχει μειωθεί τα τελευταία 40 έτη^[11,14]. Έτσι στη Μ. Βρετανία το ποσοστό του ΠΤ ανέρχεται σε 7%^[12] και παραμένει σταθερό από το 1953, δηλαδή από τότε που ξεκίνησαν ακριβείς καταγραφές των τοκετών^[8]. Στις Η.Π.Α. κατά την περίοδο 1987-98 το ποσοστό αυξήθηκε από 10,2% σε 11,6%^[13], και από το 1981 έως το 2004 αυξήθηκε από 9,5% σε 12,7% (αύξηση κατά 33%) και υπολογίζεται ότι επηρεάζει περίπου 500,000 νεογνά ετησίως^[14], ενώ σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες η αύξηση αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη^[11]. Τα μικρότερα ποσοστά αναφέρονται από τις σκανδιναβικές χώρες, όπου για το 2000 αναφέρθηκε: Φινλανδία 6,3%, Νορβηγία 7,5%, Σουηδία 5,8%, Δανία 3,3% και Ισλανδία 3,6%. Όμως τα ποσοστά αυτά και οι διαφορές μεταξύ τους οφείλονται εν μέρη στα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιούν αυτά τα κράτη για την καταγραφή των δεδομένων^[6], που έχει ως αποτέλεσμα να εμφανίζεται αυτό το ποσοστό μικρότερο. Το ποσοστό του ΠΤ αυξάνεται ακόμα περισσότερο σε ομάδες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και σε ομάδες μειονοτήτων και μεταναστών, φτάνοντας μέχρι και το 21,5% σε ορισμένα μαιευτικά κέντρα^[15]. Αν και το ποσοστό αυτό έχει αμφισβητηθεί από κάποιες πρόσφατες μελέτες^[16] και πάλι δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να θεωρηθεί μικρό και σε γενικές γραμμές κυμαίνεται μεταξύ 6-15%^[3]. Παρά τις σημαντικές προσπάθειες που καταβάλλονται για την αντιμετώπιση του προβλήματος του ΠΤ, αντί για μείωση του ποσοστού του, πολλές μελέτες αναφέρουν ακόμα και αύξηση του ποσοστού αυτού τα τελευταία χρόνια και κυρίως αύξηση των τοκετών πριν από τις 28 εβδομάδες^[4], με συνέπεια την αύξηση των γεννήσεων νεογνών χαμηλού βάρους γέννησης^[3,17]. Ελάχιστες είναι οι χώρες (Γαλλία, Φινλανδία) ή οι περιοχές (Αμπερντίν-Σκωτία) που αναφέρουν μείωση του ποσοστού του ΠΤ για την περίοδο μεταξύ 1960-80 και πιθανόν αυτή η μείωση να είναι πλασματική, κυρίως λόγω της βελτίωσης των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων και αλλαγών στον τρόπο καταγραφής των δεδομένων για τους τοκετούς. Αντίθετα, σε χώρες που δεν έχει αλλάξει η μέθοδος καταγραφής δεδομένων (π.χ. ΗΠΑ, Καναδάς) παρατηρείται αύξηση του ΠΤ^[4]. Έτσι το 1997, 11,4% των τοκετών στις ΗΠΑ έλαβαν χώρα πριν από τις 37 εβδομάδες, από 11,0% που ήταν το 1996. Το ποσοστό του ΠΤ το 1997 ήταν 10% για μονήρεις κυήσεις, 54,9% για δίδυμες και 93,6% για μεγαλύτερου αριθμού κυήσεις, ενώ από το 1981 το συνολικό ποσοστό του ΠΤ φαίνεται να έχει αυξηθεί κατά 20% κυρίως λόγω της αύξησης των πολύδυμων κυήσεων^[18]. Η αύξηση λοιπόν του ποσοστού του ΠΤ τα τελευταία χρόνια οφείλεται στην αύξηση του μέσου όρου ηλικίας μητρότητας, στην ευρεία διάδοση των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, που οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού πολύδυμων κυήσεων και φυσικά στην έλλειψη αποτελεσματικών θεραπευτικών μέτρων για την αντιμετώπιση του.

Γιατί όμως γίνεται τόσος λόγος για τον ΠΤ; Ο ΠΤ αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα με επιπτώσεις τόσο στο ίδιο το νεογνό, όσο και στους γονείς του,

αλλά και στο ευρύτερο οικογενειακό και κοινωνικό τους περιβάλλον. Ο ΠΤ αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νεογνικής θνητότητας και την σημαντικότερη αιτία νεογνικής νοσηρότητας και ευθύνεται για το 65-75% των νεογνικών θανάτων, χωρίς να συνυπολογίζονται σε αυτό το ποσοστό οι θάνατοι νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες καθώς και για περισσότερο από 50% της περιγεννητικής νοσηρότητας^[14]. Από αυτούς τους θανάτους τα 2/3 συμβαίνουν στο 30-40% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 32 εβδομάδες ^[3,11,14,18-19]. Το ποσοστό επιβίωσης των πρόωρων νεογνών είναι μικρότερο από 10% πριν από τις 24 εβδομάδες και πάνω από 95% στις 32 εβδομάδες ^[8]. Ο ΠΤ ευθύνεται επίσης για το 50% των νευρολογικών προβλημάτων της παιδικής ηλικίας ^[19-21]. Ο κίνδυνος σοβαρής αναπηρίας του πρόωρου νεογνού εξαρτάται από την εβδομάδα κύησης και μειώνεται από περίπου 54%-65% στις 23 εβδομάδες, σε 52% στις 24 εβδομάδες, 45% στις 25 εβδομάδες και σε λιγότερο από 5% στις 30 εβδομάδες^[3,8,21]. Στις ΗΠΑ για το έτος 2005 υπολογίστηκε ότι οι οικονομικές συνέπειες του ΠΤ ξεπεράσανε τα 26 δισεκατομμύρια δολάρια^[442-443], κι αυτό γιατί αν και το ποσοστό επιβίωσης των πρόωρων νεογνών έχει αυξηθεί κατακόρυφα χάρη στις εντατικές μονάδες νεογνών, αντίστοιχα έχει αυξηθεί και το ποσοστό των νεογνών που επιβιώνουν, αλλά με χρόνια προβλήματα^[444-446].

Το πρόωρο νεογνό έρχεται στον κόσμο πριν αναπτυχθούν πλήρως οι ομοιοστατικοί του μηχανισμοί, με συνέπεια να είναι ευάλωτο σε μία σειρά κινδύνων. Έτσι λοιπόν, ενώ τα περισσότερα πρόωρα νεογνά επιβιώνουν, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αντιμετωπίσουν προβλήματα και επιπλοκές. Τα σημαντικότερα από αυτά τα προβλήματα είναι: (α) θάνατος, (β) υποθερμία, (γ) υπογλυκαιμία, (δ) σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών και χρόνια αναπνευστική πάθηση, (ε) νεκρωτική εντεροκολίτιδα, (στ) λοιμώξεις, (ζ) βλάβες ακοής, (η) αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, (θ) αναπτυξιακή καθυστέρηση, (ι) διανοητική καθυστέρηση^[12,18,23]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σήμερα το 85% των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης επιζούν, αλλά περίπου 25% από αυτά εμφανίζουν κινητικές διαταραχές, 30% έχουν προβλήματα όρασης ή ακοής και 40-60% χρειάζονται ειδική εκπαιδευτική υποστήριξη^[8,21]. Ακόμα και για τα πρόωρα νεογνά που γεννιούνται μεταξύ 32-34 εβδομάδων, στα οποία το προσδόκιμο επιβίωσης είναι πολύ καλό, παρατηρείται αυξημένο ποσοστό νοσηρότητας στη μετανεογνική περίοδο (έως και το 1^ο έτος της ηλικίας τους) και τα αίτια φαίνεται να είναι κυρίως ασφυκτικά φαινόμενα, λοιμώξεις και το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου του νεογνού^[22]. Είναι φανερό λοιπόν ότι οι επιδράσεις που προκύπτουν από αυτόν τον πρώιμο ερχομό των εμβρύων στον κόσμο, ακόμα και αν δεν οδηγήσουν στο θάνατό τους, μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα που θα τα επιβαρύνουν για όλη τη διάρκεια της ζωής τους.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Ο ΠΤ περιλαμβάνει όλες τις γεννήσεις πριν από τις 37 εβδομάδες, όμως φυσικά υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ ΠΤ στις 36 εβδομάδες και ΠΤ στις 26 εβδομάδες. Ως υποδιαίρεσεις του ΠΤ, ανάλογα με την ηλικία κύησης, έχουν προταθεί οι κάτωθι: (α) Ιδιαίτερα ΠΤ (<34 εβδομάδες), (β) Πολύ ΠΤ (<30 εβδομάδες), (γ) Εξαιρετικά ΠΤ (<26 εβδομάδες)^[8], ενώ κατά άλλους έχουμε: (α) Πολύ ΠΤ <32 εβδομάδες), (β) Εξαιρετικά ΠΤ (<28 εβδομάδες)^[6], ή τέλος ως: (α) Ήπιος ΠΤ (32-36 εβδομάδες), που ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό ΠΤ

(π.χ. στον Καναδά ευθύνεται για 85% των ΠΤ) - και που με τη σειρά του μπορεί να υποδιαιρεθεί σε (α₁) Ήπιο ΠΤ (32-33 εβδομάδες) που ευθύνεται για το 20% και (α₂) Μέτριο ΠΤ (34-36 εβδομάδες) 60-70% των ΠΤ - (β) Πολύ ΠΤ (28-31 εβδομάδες), που ευθύνεται για το 10-15% του συνολικού ποσοστού του ΠΤ και για το 1% όλων των τοκετών, (γ) Εξαιρετικά ΠΤ (<28 εβδομάδες), που ευθύνεται για ποσοστό $\leq 5\%$ του συνόλου του ΠΤ^[4,14,22]. Ο διαχωρισμός των κατηγοριών του ΠΤ σε αυτές τις ομάδες, γίνεται βάσει των διαφορετικών πιθανοτήτων επιβίωσης των πρόωρων νεογνών ανά ομάδα και των διαφορών στο κόστος περιγεννητικής φροντίδας τους^[4]. Αυτό που πρέπει να τονιστεί είναι ότι η πλειοψηφία των πρόωρων νεογνών (60-80%) γεννιούνται μεταξύ 32-36 εβδομάδων και παρ'όλο που η θνητότητα και η νοσηρότητα των πρόωρων νεογνών αυτής της ομάδας είναι χαμηλή, λόγω του υψηλού ποσοστού που καταλαμβάνουν, ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό περιγεννητικής θνητότητας στα πρόωρα νεογνά^[4] (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Κατηγορίες ΠΤ ανάλογα με ηλικία κύησης ^[4,6,8,22]

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------|
| • Ιδιαίτερα ΠΤ | <34 εβδομάδες |
| • Πολύ ΠΤ | <30 εβδομάδες |
| • Εξαιρετικά ΠΤ | <26 εβδομάδες ^[8] |
| | |
| • Πολύ ΠΤ | <32 εβδομάδες |
| • Εξαιρετικά ΠΤ | <28 εβδομάδες ^[6] |
| | |
| • Ήπιος ΠΤ | 32-36 εβδομάδες |
| (α ₁) <i>Ήπιο ΠΤ</i> | 32-33 εβδομάδες |
| (α ₂) <i>Μέτριο ΠΤ</i> | 34-36 εβδομάδες |
| • Πολύ ΠΤ | 28-31 εβδομάδες |
| • Εξαιρετικά ΠΤ | <28 εβδομάδες ^[4,22] |
-

Εκτός από την ηλικία κύησης (GA), άλλες υποδιαιρέσεις του ΠΤ, μπορεί να διακριθούν ανάλογα με τον μηχανισμό παθογένεσης του. Ο ΠΤ μπορεί να είναι αποτέλεσμα 3 κλινικών καταστάσεων: (α) ιατρογενής, (β) λόγω πρόωρης ρήξης υμένων (PPROM) και (γ) αυτόματος ή ιδιοπαθής (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Κλινικές εκδηλώσεις ΠΤ [9,14,18-19]

1.ΠΡΟΩΡΗ ΡΗΞΗ ΥΜΕΝΩΝ (PPROM)

Ευθύνεται για περίπου 25-35% όλων των περιπτώσεων ΠΤ (7,1%-51,2%)^[22], ανεξάρτητα με το αν η μέθοδος τοκετού θα είναι κολπική ή με καισαρική τομή^[14]. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εκδηλώνεται μετά από πρόωρες συσπάσεις της μήτρας. Συναντάται πιο συχνά σε γυναίκες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, αφροαμερικανικής καταγωγής και σχετίζεται πιο συχνά με λοίμωξη.

2.ΑΥΤΟΜΑΤΟΣ ΠΤ (ιδιοπαθής ή αμιγής)

Είναι ο ΠΤ κατά τον οποίο οι υμένες είναι άρρηκτοι. Ευθύνεται για το 40-50% του συνολικού ποσοστού όλων των ΠΤ (23,2%-64,1%)^[22]. Αυτή η κατηγορία ΠΤ συναντάται πιο συχνά σε πληθυσμούς χωρίς εμφανείς παράγοντες κινδύνου, αν και σε μία μικρή μελέτη αναγνωρίστηκε τουλάχιστον ένας αιτιολογικός παράγοντας στο 96% των περιπτώσεων ΠΤ από τις 50 που μελετήθηκαν^[24]. Πολλοί πιστεύουν ότι το ποσοστό ιδιοπαθούς ΠΤ είναι χαμηλότερο (περίπου 30%)^[26], ενώ μερικοί ερευνητές έχουν προτείνει μέχρι και να καταργηθεί ο όρος ιδιοπαθής ΠΤ^[27].

3.ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ ΠΤ

Είναι ο ΠΤ που πραγματοποιείται μετά από ιατρική ένδειξη που αφορά τη μητέρα ή το έμβρυο (Πίνακας 3) και πάντα προς όφελός τους, όταν δηλαδή η συνέχιση της κύησης αποτελεί κίνδυνο για την μητέρα ή το έμβρυο. Ευθύνεται για το 25-35% (8,7%-35,2%) όλων των περιπτώσεων ΠΤ^[14,22]. Μία άλλη σπάνια περίπτωση ιατρογενούς ΠΤ αποτελεί η περίπτωση κατά την οποία δεν έχει υπολογιστεί σωστά η ηλικία κύησης (GA) της μητέρας και γίνεται πρόκληση τοκετού πριν από τις 37 εβδομάδες.

Ο όρος «ιατρογενής» ΠΤ χρησιμοποιείται για καταστάσεις όπου η προγραμματισμένη γέννηση του εμβρύου πρόωρα επιλέγεται προς όφελος της υγείας του εμβρύου ή της μητέρας. Βέβαια, υπάρχει κάποιος βαθμός επικάλυψης ιατρογενούς και αυτόματου ΠΤ, αφού οι μηχανισμοί των δύο αυτών τύπων ΠΤ μπορεί να συμπίπτουν. Έτσι, αν μία γυναίκα προσέλθει με κλινική συμπτωματολογία αποκόλλησης του πλακούντα στις 35-36 εβδομάδες της κύησης, μπορεί να αποφασιστεί ότι θα πρέπει να προχωρήσουμε σε πρόκληση τοκετού ή καισαρική τομή, λόγω των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο ή την μητέρα. Αντίστοιχα όμως, αν δεν παρεμβαίναμε, είναι πιθανόν λόγω της αιμορραγίας η γυναίκα να έμπαινε σε ΠΤ και αντί για ιατρογενή ΠΤ να είχαμε αυτόματο ΠΤ^[448-450]. Πολλοί συμπεριλαμβάνουν στον αυτόματο ΠΤ τόσο τον ιδιοπαθή ΠΤ, όσο και την πρόωρη ρήξη υμένων, διαχωρίζοντάς τους από τον ιατρογενή ΠΤ. Αυτό συμβαίνει κυρίως γιατί συχνά, πριν από την PPRM προηγούνται πρόωρες συσπάσεις της μήτρας, όπως συμβαίνει στον ιδιοπαθή ΠΤ. Είναι όμως προτιμότερο, για την αποφυγή συγχύσεως να διαχωρίζουμε μεταξύ τους αυτές τις 3 κλινικές εκδηλώσεις του ΠΤ. Άλλωστε, για την ίδια περίπτωση κύησης μία διαφορά στο χρονικό διάστημα που διήρκεσε η μεταφορά της εγκύου στο νοσοκομείο, ανάλογα με το πόσο απέιχε το νοσοκομείο και η πιθανή διαφορά στην ποιότητα ή στις μεθόδους της ιατρικής

περίθαλψης που χορηγήθηκε στην έγκυο κατά τον τοκετό, μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις του ΠΤ^[4].

Σύμφωνα με μία μελέτη των Meis και συν. (*Preterm Prediction Study*), οι πιο συχνές αιτίες ιατρογενούς ΠΤ είναι: ανωμαλίες του πόρου του Muller (7.02), πρωτεϊνουρία στις <24 εβδομάδες (5.85), ιστορικό χρόνιας υπέρτασης (4.06), ιστορικό προηγούμενου ιατρογενούς ΠΤ (2.79), πνευμονική πάθηση (2.52), ιστορικό αυτόματου ΠΤ (2.45), ηλικία >35 ετών (2.42), μαύρη φυλή (1.56), εργασία κατά την εγκυμοσύνη (1.49)^[25]. Σύμφωνα με τους Ananth και Vintzileos η συχνότητα PPRM, αυτόματου ΠΤ και ιατρογενούς ΠΤ κυμαίνεται μεταξύ 8,5-51,2%, 27,9-65,4% και 20,0-38,3% αντίστοιχα και συγκεκριμένα για τις ΗΠΑ, 69% ήταν αυτόματος ΠΤ και 31% ιατρογενής, ενώ για τις δίδυμες κυήσεις τα ποσοστά αυτά είναι 44% για αυτόματο ΠΤ και 56% για ιατρογενή ΠΤ^[447].

Ένα άλλο σημαντικό γεγονός ιατρογενούς ΠΤ, αν και όχι τόσο συχνό, αποτελεί η περίπτωση εγκύων που έχουν προγραμματιστεί για καισαρική τομή (ΚΤ) (π.χ. στις 39 εβδομάδες) και παρουσιάζονται με συμπτώματα ΠΤ. Το μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών που προσέρχονται με συμπτώματα ΠΤ, δεν θα γεννήσουν πρόωρα (90% από αυτές τις γυναίκες δεν θα γεννήσουν εντός 7 ημερών και 75% θα έχουν τελειομηνες κυήσεις)^[28]. Παρ' όλα αυτά, όταν μία γυναίκα που έχει προγραμματιστεί για ΚΤ π.χ. για ισχιακή προβολή, προσέλθει με συσπάσεις μήτρας στις 33-34 εβδομάδες είναι πολύ πιθανόν να επιστευθεί η ΚΤ, χωρίς να γνωρίζουμε εάν θα γεννούσε όντως πρόωρα σε περίπτωση που δεν παρεμβαίναμε^[29].

Τέλος, εκτός από την GA και την κλινική εκδήλωση του ΠΤ, υποδιαιρέσεις του ΠΤ μπορεί να διακριθούν και ανάλογα με το βάρος γέννησης του εμβρύου. Όμως από όλες αυτές τις κατηγορίες η GA έχει καθιερωθεί ως η μονάδα αναφοράς για την πρόγνωση και το αποτέλεσμα του ΠΤ, σε συνδυασμό μερικές φορές με το βάρος γέννησης του εμβρύου^[22].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο ΠΤ αδιαμφισβήτητα αποτελεί ένα μεγάλο και δυσεπίλυτο πρόβλημα, με σημαντικές επιπτώσεις τόσο στην ίδια την έγκυο και στο έμβρυο, όσο και στο ευρύτερο οικογενειακό και κοινωνικό τους περιβάλλον. Η έλλειψη ικανοποιητικών θεραπευτικών μεθόδων, επιβάλλει τον εντοπισμό των γυναικών εκείνων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για ΠΤ, ώστε να τους παρέχουμε την καλύτερη δυνατή περιγεννητική παρακολούθηση και κάτι τέτοιο μπορεί να γίνει μόνο εντοπίζοντας τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, με σκοπό την έγκαιρη αντιμετώπισή τους, όταν και όποτε αυτό είναι εφικτό, ακόμα και πριν από τη σύλληψη^[5] (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου σε σχέση με την κλινική εκδήλωση του ΠΤ^[22]

- **Ενδεδειγμένος ΠΤ για ιατρικούς λόγους**

- 1.Μητρικούς**

- Σοβαρή υπέρταση στην εγκυμοσύνη και αγγειακές διαταραχές (προεκλαμψία)
 - Οξείες ή χρόνιες ιατρικές παθήσεις (π.χ. νεφρική, καρδιακή, αναπνευστική)
 - Μαιευτικές επιπλοκές
 - Σοβαρή αιμορραγία της κύησης
 - Σοβαρή αποκόλληση πλακούντα
 - Χorioαμνιονίτιδα

- 2.Εμβρυϊκούς**

- Σημαντική υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (I.U.G.R.)
 - Ασταθής κατάσταση εμβρύου: αναιμία, υποξία/οξέωση
 - Εμβρυϊκές ανωμαλίες
 - Πολύδυμες κυήσεις
 - Rhesus ισοανοσοποίηση του εμβρύου

- **Πρόωρη ρήξη υμένων (PPROM)**

- Λοίμωξη
 - Διάταση της μήτρας
 - Ανωμαλίες του τραχήλου της μήτρας
 - Εθνότητα (Αφροαμερικάνικη)
 - Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

- **Αμιγής-Ιδιοπαθής ΠΤ**

- Ιστορικό προηγούμενου ΠΤ ή πρόωρων συσπάσεων
 - Ανωμαλίες μήτρας
 - Άγχος
 - Κάπνισμα
 - Χαμηλό BMI-μειωμένη πρόσληψη βάρους
 - Ηλικία μητέρας <18 ετών
 - Χρήση χημικών ουσιών
 - Εργονομικοί παράγοντες - σωματική κόπωση
 - Άγνωστοι

1. ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΤ

Αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου και για επόμενο ΠΤ. Ο σχετικός κίνδυνος ΠΤ αυξάνεται όσο αυξάνει ο αριθμός των προηγθέντων ΠΤ και από 2,2 για έναν προηγούμενο ΠΤ αυξάνεται σε 4,9 για τρεις ή περισσότερους ΠΤ^[30]. Μία γυναίκα με έναν προηγούμενο ΠΤ στο ιστορικό της έχει πιθανότητα 14,3-15% υποτροπής στην επόμενη κύηση, ενώ εάν ο αριθμός των προηγθέντων ΠΤ είναι δύο, τότε η πιθανότητα αυτή γίνεται 28,1%-40%^[3,31-34]. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία μελέτη από την Σκωτία^[35]. Γυναίκες στις οποίες έχει προηγηθεί ένα περιστατικό ΠΤ έχουν

σημαντικά αυξημένη πιθανότητα υποτροπής, εκτός εάν η κύηση αυτή ήταν πολύδυμη^[36]. Η πιθανότητα υποτροπής εξαρτάται και από την εβδομάδα της κύησης κατά την οποία πραγματοποιήθηκε ο ΠΤ, με υψηλότερη πιθανότητα μετά από ΠΤ στις 16-27 εβδομάδες (*σχετικός κίνδυνος* (RR)=20.5) με απόλυτο κίνδυνο 8,2%. Ακολουθεί ο ΠΤ στις 28-35 εβδομάδες (RR=5.0) και τέλος στις 36-38 εβδομάδες (RR=2.1)^[33,37]. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ΓΑ του πρώτου ΠΤ ήταν παρόμοια με αυτήν του δεύτερου^[19]. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ με πάνω από 150,000 μονήρεις τοκετούς, γυναίκες με ΠΤ στην πρώτη κύηση είχαν αυξημένη πιθανότητα ΠΤ και στην επόμενη κύηση, ακόμα και αν ο ΠΤ ήταν ιατρογενής. Η δε ΓΑ για τον δεύτερο ΠΤ ήταν αντίστοιχη με αυτήν του πρώτου ΠΤ^[450]. Από το ιστορικό της εγκύου, πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου αποτελεί η ύπαρξη αποβολής ή ΠΤ στο 2^ο τρίμηνο. Έτσι λοιπόν η αναφορά και μόνον της ύπαρξης προηγούμενου ΠΤ στο ιστορικό της γυναίκας, τη θέτει αυτόματα σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Όμως οι γυναίκες με ιστορικό ΠΤ, αποτελούν μόλις το 10% του συνολικού πληθυσμού που θα εμφανίσουν τελικά ΠΤ^[19]. Το γεγονός ότι προηγούμενο ιστορικό ΠΤ σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό υποτροπής, πιθανόν να υποδηλώνει μία γενετική προδιάθεση αυτών των γυναικών για ΠΤ. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι οι αδελφές γυναικών που είχαν ΠΤ, βρίσκονται και οι ίδιες σε ομάδα υψηλού κινδύνου για ΠΤ, ενώ παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για τις θυγατέρες γυναικών με ΠΤ^[33,38]. Σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό PPROM ο κίνδυνος υποτροπής σε επόμενη κύηση υπολογίζεται σε 16-32% και ο κίνδυνος ΠΤ σε 34-44%^[39-40].

2. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΜΗΤΡΑΣ

Οι συγγενείς ανωμαλίες διαπλάσεως της μήτρας και κυρίως οι ανωμαλίες διπλασιασμού της μήτρας, η δίκερως και η μονόκερως μήτρα, καθώς και οι λοιπές ανωμαλίες μερικής ή ολικής απλασίας του ενός πόρου του Müller (παραμεσονεφρικού πόρου) καθώς και ορισμένες κατηγορίες ινομυωμάτων, με κυριότερα τα υποβλεννογόνια και τα υποπλακουντιακά, ενοχοποιούνται για την πρόκληση ΠΤ^[41-45], αν και μερικές μελέτες δεν βρίσκουν σημαντική αύξηση του ποσοστού του ΠΤ για γυναίκες με ινομυώματα^[46]. Εκφυλισμένα ινομυώματα μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό του μυομητρίου, που με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει στην έναρξη των συσπάσεων της μήτρας. Επίσης στο ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να οδηγήσει και η ροή του αίματος από ινομυώματα που αιμορραγούν στο εσωτερικό του μυομητρίου^[47]. Τέλος ινομυώματα μεγάλων διαστάσεων που μειώνουν τον όγκο της κοιλότητας της μήτρας, ενοχοποιούνται για ΠΤ^[38] και κυρίως αυτά που έχουν διάμετρο >6cm^[48]. Η συσχέτιση ινομυωμάτων και ΠΤ επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες^[49-51].

3. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ:

Η διάγνωση της κλασικής ανεπάρκειας του τραχήλου της μήτρας βασίζεται στο μαιευτικό ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών ή ΠΤ δευτέρου ή αρχή του τρίτου τριμήνου (<28 εβδομάδες), μετά από ανώδυνη διαστολή του τραχήλου, προβολή ή ρήξη των υμένων και τοκετό ζώντος εμβρύου, απουσία συσπάσεων μήτρας^[52-55]. Ωστόσο συχνά, αν και λανθασμένα, ο ορισμός ανεπάρκειας του τραχήλου της μήτρας χρησιμοποιείται και μετά από ένα μόνο επεισόδιο αποβολής-πολύ ΠΤ. Η ανεπάρκεια του τραχήλου έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις μετά από τραυματισμό του (προηγούμενη περίδεση, τραυματισμός

κατά τον τοκετό), χειρουργική επέμβαση του τραχήλου (κωνοειδής εκτομή) ή και μετά από έκθεση σε διαιθυλεστυλβεστρόλη (DES), καθώς και σε ασθενείς με παθήσεις του κολλαγόνου^[41]. Αν και όλοι οι προηγούμενοι παράγοντες προδιαθέτουν σε «πρωτογενή μηχανική ανεπάρκεια», οι περισσότερες γυναίκες με ανεπάρκεια τραχήλου έχουν ανατομικά φυσιολογικό τράχηλο και κανέναν παράγοντα κινδύνου^[54]. Εκτός από τις ανατομικές ανωμαλίες του τραχήλου της μήτρας υπάρχει και μία κατάσταση που ονομάζεται «δυναμικός τράχηλος» και προδιαθέτει για ΠΤ, κατά την οποία παρατηρείται διάταση του έσω στομίου του τραχήλου της μήτρας και προβολή των μεμβρανών στο τραχηλικό κανάλι. Η διάγνωση του «δυναμικού τραχήλου» γίνεται συνήθως στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, με διακοιλιακό ή διακολπικό υπερηχογράφημα. Τα τελευταία χρόνια γίνεται σημαντική αναφορά στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίπτωση των επεμβάσεων για τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (*cervical intraepithelial neoplasia-CIN*). Από την δεκαετία του 80 μελέτες έδειξαν αύξηση του ποσοστού ΠΤ μετά από κωνοειδή εκτομή με νυστέρι^[57-59]. Μία πρόσφατη μελέτη από την Φινλανδία με πάνω από 25000 ασθενείς, επιβεβαιώνει τη συσχέτιση ΠΤ και κωνοειδούς εκτομής και ιδιαίτερα για πολύ ΠΤ (28-31 εβδομάδες) και εξαιρετικά ΠΤ (<28 εβδομάδες)^[60] και τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία πρόσφατη μετά-ανάλυση^[61]. Για κωνοειδή εκτομή με laser ή loop (LLETZ ή LEEP) τα δεδομένα που παρέχει η βιβλιογραφία είναι αμφιλεγόμενα. Μέχρι πρόσφατα πολλές μελέτες δεν επιβεβαίωναν τη συσχέτισή τους με ΠΤ^[62-64]. Μία πρόσφατη μετά-ανάλυση έδειξε ότι το LLETZ σχετίζεται σημαντικά με ΠΤ και PPROM^[61], ενώ άλλες μελέτες δείχνουν συσχέτιση του LEEP με ΠΤ και PPROM^[65-67]. Για τις λιγότερο επεμβατικές μεθόδους θεραπείας, όπως η κρυοθεραπεία και η laser εξαχνωση, τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι πιο ενθαρρυντικά σε σχέση με τον κίνδυνο ΠΤ^[61,68-69]. Οι Crane και συν. έδειξαν ότι υπήρχε αύξηση του κινδύνου ΠΤ σε γυναίκες με ιστορικό CIN που είχαν υποβληθεί σε LEEP ή κωνοειδή εκτομή με νυστέρι, ενώ ο κίνδυνος δεν αυξήθηκε σε όσες είχαν υποβληθεί σε κρυοθεραπεία^[70]. Αντίθετα οι Jakobsson και συν. βρήκαν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό κρυοθεραπείας, laser εξαχνωσης και ηλεκτροθεραπείας^[60]. Οι Himes και Simhan παρατήρησαν ότι στις γυναίκες με ΠΤ μετά από θεραπεία του τραχήλου, το χρονικό διάστημα θεραπείας-κύησης, ήταν μικρότερο από ότι σε γυναίκες με τελειόμηνο κύηση^[71]. Το βάθος της τραχηλικής εκτομής φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του κινδύνου του ΠΤ και PPROM^[61,65-67,72]. Το όριο της τομής πάνω από το οποίο φαίνεται να αυξάνεται ο κίνδυνος φαίνεται να είναι το 1 εκατοστό^[56]. Σύντομη αναφορά αξίζει να γίνει για τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ριζική τραχηλεκτομή, για τις οποίες μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ποσοστό αποβολής δευτέρου τριμήνου 9,5%, ΠΤ 25% και τελειόμηνης κύησης 42%^[73].

4. ΗΛΙΚΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ

Οι ακραίες τιμές αναπαραγωγικής ηλικίας, δηλαδή πολύ νεαρή (<15-18 ετών) ή πιο προχωρημένη ηλικία (>40 ετών), σύμφωνα με πολλές μελέτες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ. Σε μία μελέτη με 17,013 τοκετούς από εγκύους διαφόρων ηλικιών τα αποτελέσματα έδειξαν: (α) γυναίκες 16-20 ετών ποσοστό ΠΤ 12,5%, (β) γυναίκες 21-40 ετών 8,0%, (γ) γυναίκες 41-45 ετών 14,2%, (δ) γυναίκες >45 ετών ποσοστό ΠΤ 20%^[5]. Η αλλαγή του κοινωνικού ρόλου της

γυναίκας κατά τον εικοστό αιώνα και η ευρεία εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έχουν οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του ποσοστού των εγκύων ηλικίας άνω των 35 ετών. Στις ΗΠΑ το ποσοστό εγκύων >35ετών από 8% το 1988 ανήλθε σε περισσότερο από 12% το 1998^[38]. Σύμφωνα με τους Tuck και συν., έγκυες ηλικίας >35 ετών μπορεί να έχουν μέχρι και τετραπλάσιο κίνδυνο για ΠΤ σε σχέση με τις έγκυες ηλικίας 20-25ετών^[74], ενώ οι Seoud και συν. έδειξαν ότι σε γυναίκες 35-40 ετών το ποσοστό ΠΤ είναι διπλάσιο από ότι στις γυναίκες 20-30 ετών (16% vs. 8%)^[75]. Η αύξηση στο ποσοστό του ΠΤ παραμένει, ακόμα και όταν η πληθυσμιακή ομάδα που μελετάμε αναλυθεί σύμφωνα με τους δημογραφικούς παράγοντες^[76-77]. Μόνο μία μελέτη από την Σιγκαπούρη δεν έδειξε αύξηση του ΠΤ σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας^[78]. Η αύξηση του ποσοστού του ΠΤ σε γυναίκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας είναι κατά κάποιο τρόπο αναμενόμενη, εφόσον οι περισσότερες επιπλοκές της κύησης συναντώνται συχνότερα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα γυναικών και κάτι τέτοιο επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες^[79-88]. Το γεγονός ότι στις εγκύους μεγαλύτερης ηλικίας το ποσοστό ΚΤ είναι αυξημένο, μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση του ΠΤ σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, αυξάνοντας το ποσοστό των ιατρογενών ΠΤ^[89-91]. Αυτά τα δεδομένα είναι πολύ σημαντικά εάν αναλογιστεί κανείς ότι, στις ΗΠΑ από το 1970 έως το 1990 το ποσοστό πρώτου τοκετού σε γυναίκες ηλικίας 30-39 ετών αυξήθηκε κατά 100%, και 50% σε γυναίκες 40-44 ετών. Στον Καναδά το ποσοστό αυτό για γυναίκες 30-34 ετών αυξήθηκε από 65% το 1974, σε 86% το 1994 και για γυναίκες 35-39 ετών αυξήθηκε αντίστοιχα από 13% σε 25%. Το 2000 στις ΗΠΑ 13,3% όλων των τοκετών προέρχονταν από γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών και 22% από αυτές τις γυναίκες ήταν πρωτοτόκες^[158].

Τα πράγματα όμως δεν είναι τόσο ξεκάθαρα όσον αφορά στις εγκύους μικρής ηλικίας. Σύμφωνα με μία μελέτη με 134,088 τοκετούς γυναικών ηλικίας 13-24 ετών φαίνεται ότι η νεαρή ηλικία της μητέρας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ^[92]. Όντως, οι έφηβες έγκυες λόγω του νεαρού της ηλικίας τους είναι λιγότερο πιθανό να λαμβάνουν επαρκή προγεννητική φροντίδα, γεγονός στο οποίο εν μέρει να οφείλεται το υψηλό ποσοστό ΠΤ^[92-93]. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ, οι έφηβες έγκυες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκουν στην αфро-αμερικανική φυλή, να είναι ανύπαντρες και να έχουν διαγνωσθεί με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση του ΠΤ^[456]. Σύμφωνα με τους Smith και συν., ο πρώτος τοκετός κατά την εφηβική ηλικία δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ, ενώ ο δεύτερος τοκετός κατά την εφηβική ηλικία σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ΠΤ (6,1%), σε σύγκριση με εγκύους ηλικίας 20-29 ετών (3,5%). Σε μία μελέτη όπου δόθηκε ιδιαίτερη σημασία στην προσαρμογή των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου για ΠΤ και κυρίως για το κάπνισμα, μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων των εγκύων που μελετήθηκαν (15-19 ετών και 20-29 ετών) η αύξηση αυτή φτάνει μέχρι και στο 3πλάσιο^[94]. Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν και οι Partington και συν.^[95], ενώ μία μελέτη από τη Βραζιλία έδειξε αυξημένο ποσοστό ΠΤ για γυναίκες ηλικίας <18 ετών, όχι όμως για γυναίκες 18-19 ετών^[96]. Οι Olausson και συν., παρατήρησαν ότι για τις ίδιες γυναίκες που το ποσοστό του ΠΤ όταν ήταν έφηβες ήταν υψηλό, στην ενήλικη ζωή τους ήταν φυσιολογικό, γεγονός που δείχνει ότι μπορεί να ευθύνεται ένα βιολογικό υπόβαθρο για τον ΠΤ στις πολύ νεαρές γυναίκες^[97-98]. Σε γενικές γραμμές αναφέρεται ότι τα χαμηλότερα ποσοστά ΠΤ παρατηρούνται για την 1^η

γέννα σε ηλικία 20-24 και για τη 2^η σε ηλικία 25-29, για λευκές γυναίκες, ενώ για τις μαύρες τα χαμηλότερα ποσοστά ΠΤ παρατηρούνται στην ηλικιακή ομάδα 25-29, τόσο για την 1^η όσο και για τη 2^η κύηση^[3,99]. Οι ηλικίες <18 ετών έχουν συσχετιστεί με ΠΤ κάτω των 33 εβδομάδων και ιδιαίτερα η ηλικιακή ομάδα 13-15 ετών^[97,100-104].

5. ΜΕΣΟΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΚΥΗΣΕΩΝ

Τόσο τα μικρά, όσο και τα μεγάλα διαστήματα μεταξύ δύο συνεχόμενων κυήσεων, έχουν συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά ΠΤ. Ο κίνδυνος ΠΤ αυξάνεται κατά 30-90%, σε γυναίκες που το μεσοδιάστημα των κυήσεων τους ήταν μικρότερο από 6 μήνες, σε σύγκριση με γυναίκες που το μεσοδιάστημα ήταν περισσότερο από 12 μήνες^[29,105-107]. Το βραχύ διάστημα μεταξύ δύο κυήσεων (<6 μήνες) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ, αν και έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες με μικρά μεσοδιαστήματα κυήσεων είναι συνήθως γυναίκες που είχαν επιπλοκές και στην προηγούμενη κύηση τους και έχουν ταυτόχρονα και δημογραφικά χαρακτηριστικά, που επιβαρύνουν το ιστορικό τους για επιπλοκές κατά την κύηση γενικότερα^[107]. Σε μία άλλη μελέτη που αφορά περισσότερο στον κίνδυνο γέννησης νεκρού εμβρύου και νεογνικού θανάτου, φαίνεται ότι ο κίνδυνος ΠΤ αυξάνεται σε γυναίκες τόσο με μικρά (<8 μήνες), όσο και μεγάλα (>36 μήνες) διαστήματα μεταξύ των κυήσεων, και οι γυναίκες αυτές είναι πιθανότερο να προέρχονται από χαμηλές κοινωνικοοικονομικές τάξεις^[108]. Σε μία μελέτη από την Ταϊβάν, γυναίκες με μεσοδιαστήματα κύησης μικρότερα από 12 μήνες βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο ΠΤ. Ο κίνδυνος ΠΤ μειωνόταν όσο το μεσοδιάστημα της κύησης αυξανόταν, με τα μικρότερα ποσοστά ΠΤ να παρατηρούνται για μεσοδιαστήματα μεταξύ 18-48 μήνες^[457]. Αντίστοιχα, σε μία μελέτη από το Ισραήλ μεσοδιαστήματα κύησης μικρότερα από 12 μήνες, σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ κυρίως πριν από τις 34 εβδομάδες^[458]. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες, στις οποίες φαίνεται ότι το μικρό μεσοδιάστημα μεταξύ των κυήσεων συνδυάζεται με μεγαλύτερο ποσοστό ΠΤ, από ότι το μεγάλο χρονικό διάστημα^[109-115].

6. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΠΟΒΟΛΗΣ

Αν και μία μελέτη από την Σκωτία έδειξε ότι ο κίνδυνος ΠΤ δεν αυξάνεται σε γυναίκες με ιστορικό αυτόματων αποβολών (ΑΑ) ή θεραπευτικών αποξέσεων/εκτρώσεων^[35] και τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται από μία άλλη μελέτη^[116], ωστόσο οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος ΠΤ αυξάνεται και μάλιστα ανάλογα με τον αριθμό των εκτρώσεων/αποβολών, από 1,3 μετά από μία αποβολή σε 1,9 μετά από δύο η περισσότερες αποβολές^[117-119]. Σύμφωνα με τους Basso και συν., η ΑΑ σχετίζεται με τον ΠΤ και κυρίως με τον πολύ ΠΤ (<32 εβδομάδων). Ο κίνδυνος ΠΤ αυξάνεται ακόμα περισσότερο, εφόσον ο αριθμός των προηγηθέντων ΑΑ είναι μεγαλύτερος από έναν. Στην συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό ΠΤ στην ομάδα χωρίς ιστορικό ΑΑ με πολύ μικρό μεσοδιάστημα κυήσεων (<8 μήνες), που μπορεί να εξηγείται από τον μικρό αριθμό ασθενών στην μελέτη, καθώς και από το γεγονός ότι οι γυναίκες αυτές προέρχονται από χαμηλές κοινωνικοοικονομικές ομάδες, όπου συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΠΤ (Πίνακας 4)^[117].

Πίνακας 4. η επίπτωση του ΠΤ ανάλογα με τα μεσοδιαστήματα των κυήσεων σε πληθυσμούς χωρίς και με ιστορικό αυτόματης αποβολής (ΑΑ)^[117]

Μεσοδιαστήματα κύησης (σε μήνες)	Ποσοστό ΠΤ (Δεν έχει προηγηθεί ΑΑ)	Ποσοστό ΠΤ (Έχει προηγηθεί ΑΑ)
≤ 4.00	12.9%	5.1%
4.01 - 8.00	7.8%	5.4%
8.01 - 12.00	3.9%	5.6%
12.01 - 24.00	3.4%	6.8%
24.01 - 36.00	3.4%	6.8%
36.01 - 60.00	3.1%	7.5%
> 60.00	5.4%	8.2%

Μία μελέτη με 7228 γυναίκες, αναφέρει αυξημένη πιθανότητα ΠΤ σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε τεχνητή έκτρωση (ΤΕ) και μάλιστα αναφέρεται ότι η επίδραση των ΤΕ είναι αντίστοιχη με αυτήν των ΑΑ^[120]. Οι Henriët και συν., έδειξαν ότι ο αριθμός των προηγμένων ΤΕ αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤ και τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση^[119,121]. Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη γυναίκες με δύο ή περισσότερες ΑΑ, έχουν 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ΠΤ σε σχέση με γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΑ. Οι ΤΕ δεν φαίνεται να σχετίζονται με την πιθανότητα ΠΤ, ανεξάρτητα από τον αριθμό τους^[34]. Σύμφωνα με τους Zhou και συν. η ΤΕ αυξάνει την πιθανότητα ΠΤ, ιδίως όταν τα μεσοδιαστήματα των κυήσεων είναι μεγαλύτερα από 12 μήνες^[118], ενώ σε μία πιο πρόσφατη μελέτη τους, τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνονται^[122]. Σε μία μελέτη από την Σουηδία με πάνω από 600,000 γυναίκες, το ιστορικό προηγούμενης ΤΕ ή ΑΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο PPRM και ΠΤ κυρίως πριν από τις 32 εβδομάδες^[459]. Η επταπειλούμενη αποβολή 1^{ου} τριμήνου, έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ^[460]. Σε δύο μεγάλες ευρωπαϊκές μελέτες (EPIPAGE και EUROPOP), προηγούμενο ιστορικό ΤΕ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πολύ ΠΤ (<33 εβδομάδες)^[461-462]. Οι Kilpatrick και συν., παρατήρησαν ότι σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΠΤ στο δεύτερο τρίμηνο ή ΤΕ πριν από την 20^η εβδομάδα της κύησης, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος πολύ πρόωρης PPRM και ιδιαίτερα σε ηλικία κύησης 14-24 εβδομάδες^[463].

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΕΩΝ

Ο ΠΤ είναι πιο συχνός στην πρώτη εγκυμοσύνη^[29] και ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται με τις επόμενες κυήσεις^[123]. Αν και μερικές μελέτες ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ με την αύξηση του αριθμού των κυήσεων, αυτό αμφισβητήθηκε και αποδείχθηκε ότι ο κίνδυνος ΠΤ μειώνεται για κάθε επόμενη κύηση, μέχρι την τέταρτη κύηση^[124]. Οι μελέτες για αριθμό κυήσεων πάνω από 4 είναι περιορισμένες. Σε μία μελέτη με 17,497 τοκετούς, φαίνεται ότι οι πολύτοκες γυναίκες (>από 8 τοκετούς), έχουν αυξημένο ποσοστό ΠΤ (13.8%)

σε σχέση με αυτές που έχουν μικρότερο αριθμό τοκετών(<8 τοκετούς-8.5%)^[5]. Πολλές μελέτες βέβαια δείχνουν ότι η πολυτοκία δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ, καθόσον οι πολύτοκες γυναίκες είναι συνήθως μεγάλης ηλικίας και χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Έτσι πολλές μελέτες αμφισβητούν τη σχέση της πολυτοκίας με τον ΠΤ ^[125-128].

8. ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ

Οι πολύδυμες κυήσεις αν και αφορούν μόνο στο 1-3% των κυήσεων συνολικά, ευθύνονται για το 12-27% όλων των ΠΤ^[3,129-130]. Το ποσοστό των πολύδυμων κυήσεων έχει αυξηθεί τα τελευταία 20 χρόνια, κυρίως λόγω της διάδοσης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Συγκεκριμένα για τις ΗΠΑ το ποσοστό των πολύδυμων κυήσεων από 2% όλων των τοκετών, αυξήθηκε σε 3% κατά την περίοδο 1988-1998^[38], ενώ για τις δίδυμες κυήσεις μόνο, παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση (από 18.9/1000 το 1980, σε 26.9/1000 το 1997)^[3]. Περίπου το 50% όλων των δίδυμων κυήσεων καταλήγουν σε ΠΤ, με 10% να γεννιούνται πριν από τις 28 εβδομάδες και 10% να γεννιούνται μεταξύ 28-31 εβδομάδων^[131,447]. Στις δίδυμες κυήσεις παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού ΠΤ, από 42,3% το 1988-92, σε 48,2% το 1993-97, ενώ τα ποσοστά αυτά φτάνουν και το 56,7-61% σύμφωνα με κάποιες άλλες μελέτες^[132-133]. Από τις τρίδυμες κυήσεις πρακτικά όλες (πάνω από 90%) καταλήγουν σε ΠΤ^[134]. Το ποσοστό ΠΤ για τις τρίδυμες κυήσεις μάλιστα φαίνεται να αυξάνεται και σύμφωνα με τους Joseph και συν., το ποσοστό ΠΤ από 90,4% την περίοδο 1985-90, αυξήθηκε σε 96% την περίοδο 1991-96^[134]. Η μέση ηλικία κύησης κατά τη διάρκεια του τοκετού είναι 36 εβδομάδες για τις δίδυμες κυήσεις και 33 εβδομάδες για τρίδυμες ή άνω κυήσεις^[135]. Σημαντική είναι επίσης και η χοριονικότητα στις δίδυμες κυήσεις, με τις μονοχοριονικές κυήσεις να έχουν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ^[136]. Σίγουρα όλες αυτές οι αυξήσεις στα ποσοστά των πολύδυμων κυήσεων, έχουν συμβάλλει στην γενικότερη αύξηση του ποσοστού του ΠΤ και σίγουρα οι αυξημένες παρεμβάσεις στις δίδυμες κυήσεις (περίπου στο 50%) νωρίς στο τρίτο τρίμηνο - πρόκληση τοκετού, καισαρική τομή - έχουν παίξει κάποιο ρόλο^[3]. Σύμφωνα με τους Ananth και συν. οι ΠΤ λόγω ιατρικών ενδείξεων στις δίδυμες κυήσεις αυξήθηκαν κατά 50% στις γυναίκες λευκής φυλής και κατά 33% στις γυναίκες μαύρης φυλής^[133]. Σύμφωνα με τους Verstraelen και συν., η αύξηση των πολύδυμων κυήσεων έχει συμβάλλει στην αύξηση του ποσοστού του ΠΤ και ιδιαίτερα οι πολύδυμες κυήσεις που είναι το αποτέλεσμα θεραπείας υπογονιμότητας, διότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ΠΤ (ήπιο ΠΤ 34-36 εβδομάδες) σε σχέση με τις δίδυμες κυήσεις με φυσιολογική σύλληψη^[140].

9. ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ευθύνονται ως έναν μεγάλο βαθμό για την αύξηση του ποσοστού των πολύδυμων κυήσεων και συνεπώς για την αύξηση του ποσοστού του ΠΤ^[137]. Η αναλογία φυσιολογικών προς ιατρογενών (μετά από μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής) δίδυμων κυήσεων, έχει αλλάξει από 25:1 σε 1:1 τις τελευταίες δύο δεκαετίες^[138]. Είναι γνωστό ότι οι πολύδυμες κυήσεις βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ΠΤ. Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος σε πολύδυμες κυήσεις μετά από μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, από ότι σε πολύδυμες κυήσεις μετά από

φυσιολογική σύλληψη^[139-143]. Στις δύο μεγαλύτερες μελέτες, από το Βέλγιο και την Αυστραλία, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του ποσοστού του ΠΤ στις δίδυμες κυήσεις μετά από τεχνητή γονιμοποίηση, μπορεί να συμβάλλει και το γεγονός ότι οι γυναίκες αυτές ήταν κυρίως πρωτοτόκες^[140,142].

Οι Helmerhorst και συν., σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξαν σε μονήρεις κυήσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), αύξηση του κινδύνου ΠΤ με σχετικό κίνδυνο 3,27 για πολύ ΠΤ (<32 εβδομάδες) και 2,07 για ΠΤ (<37 εβδομάδες)^[144]. Τα αποτελέσματα αυτά, για αύξηση του κινδύνου ΠΤ μετά από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε μονήρεις κυήσεις, επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες, δείχνοντας γενικά αύξηση επιπλοκών της κύησης και αύξηση του ΠΤ κυρίως <33 εβδομάδες^[145-148].

Όλα τα στοιχεία δείχνουν ότι γυναίκες με ιστορικό υπογονιμότητας έχουν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ και πιθανά να αποτελεί ένδειξη ότι η υπογονιμότητα από μόνη της μπορεί να προδιαθέτει σε ΠΤ. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου σε μία γυναίκα με ιστορικό υπογονιμότητας, όπως ανωμαλίες της μήτρας, λοιμώξεις πυέλου, ενδομητρίωση και χειρουργικές επεμβάσεις για την διάγνωση και διερεύνηση του προβλήματος^[149-151]. Σε μία μελέτη με ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ενδοκυττοπλασμική έγχυση σπέρματος (ICSI), χωρίς εμφανή προβλήματα υπογονιμότητας από την πλευρά της γυναίκας, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου ΠΤ^[152].

Οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα ποσοστά μονοζυγωτικών διδύμων κυήσεων μέχρι και δώδεκα φορές, με ποσοστά 13% για δίδυμες κυήσεις μετά από πρόκληση ωορρηξίας και 22% για τρίδυμες κυήσεις με μονοζυγωτικά δίδυμα^[153-156]. Μονοχοριονικά δίδυμα έχουν παρατηρηθεί έως και οχτώ φορές πιο συχνά, μετά από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής^[157]. Τα μονοχοριονικά δίδυμα έχουν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ σε σχέση με τα διχοριονικά δίδυμα, με όλα τα επακόλουθα περιγεννητικής θνητότητας και θνησιμότητας. Σύμφωνα με τους Tough και συν., η εξωσωματική γονιμοποίηση ευθύνεται για το 21% όλων των διδύμων και τρίδυμων κυήσεων και για το 66% της αύξησης του ποσοστού ΠΤ για ηλικίες κύησης <30 εβδομάδων^[158].

10. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο ΠΤ είναι στενά συνδεδεμένος με πληθυσμούς χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, το επάγγελμα, το εισόδημα, το επίπεδο της μόρφωσης και αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για ΠΤ. Ο τρόπος που συνδέονται με τον ΠΤ δεν έχει εξακριβωθεί αλλά ενοχοποιούνται το νεαρό της ηλικίας αυτών των γυναικών, το γεγονός ότι είναι συνήθως ανύπαντρες και δεν τηρούν τις απαραίτητες επισκέψεις στον ιατρό κατά τη διάρκεια της κύησης, η κακή διατροφή, η μεγάλη συχνότητα καπνίσματος, η αυξημένη κατάχρηση χημικών ουσιών (αλκοόλ, ναρκωτικά), τα αυξημένα ποσοστά λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού συστήματος και των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, που παρατηρούνται στις γυναίκες χαμηλών κοινωνικών στρωμάτων, η χειρονακτική εργασία, η ελλιπής υγειονομική περίθαλψη και η αυξημένη επίπτωση ψυχολογικών προβλημάτων σε αυτούς τους πληθυσμούς^[3,159]. Καθένας από τους ανωτέρω παράγοντες μπορεί να αυξήσει από μόνος του την πιθανότητα ΠΤ, ωστόσο το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο αποτελεί ανεξάρτητο

παράγοντα κινδύνου για ΠΤ^[29]. Ο ρόλος της κοινωνικής τάξης μελετήθηκε σε μία επιδημιολογική μελέτη κοόρτης από την Σκωτία, μεταξύ 1980 και 2000, δείχνοντας αύξηση των κοινωνικών ανισοτήτων για την δεκαετία του 1990 και αντίστοιχα αύξηση του ποσοστού ΠΤ για την ίδια περίοδο^[464]. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη από τη Ρωσία^[465]. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ που μελετούσε τις αλλαγές των ποσοστών ΠΤ από γενιά σε γενιά, αν και ο κίνδυνος ΠΤ ήταν μεγαλύτερος σε γυναίκες τις μαύρης φυλής, τα ποσοστά βελτιωνόντουσαν και για τις δύο φυλές, όσο βελτιωνόταν το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, σε διάρκεια τριών γενεών^[160]. Σύμφωνα με τους Byrge και Morrison, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σε συνδυασμό με το ιστορικό προηγούμενου ΠΤ, θεωρούνται ως οι δύο πιο ισχυροί παράγοντες κινδύνου για ΠΤ^[161]. Σχετικά με την εργασία, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση του ΠΤ με το είδος της εργασίας και συγκεκριμένα τη σωματική εργασία, παρά με τη διάρκεια της εργασίας. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες αυτή η αύξηση της πιθανότητας του ΠΤ μπορεί να κυμαίνεται από 1,2-2,4 φορές σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό ^[34,162]. Σημαντικός λόγος γίνεται στην βιβλιογραφία για την ιατρική περίθαλψη των γυναικών, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την προγεννητική τους φροντίδα. Γυναίκες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μην τηρούν τις προγραμματισμένες ιατρικές επισκέψεις αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ΠΤ^[163-166]. Επίσης, η σωματική βία ένα χρόνο πριν από την εγκυμοσύνη, που παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες χαμηλών κοινωνικοοικονομικών στρωμάτων, φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ΠΤ^[167]. Η σωματική βία κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ και τέτοια φαινόμενα είναι επίσης πιο συχνά σε γυναίκες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου^[168-171]. Το σημείο του τραυματισμού, η χρονική στιγμή κατά την εγκυμοσύνη όπου πραγματοποιήθηκε το επεισόδιο και ο αριθμός των επεισοδίων βίας, ήταν σημαντικοί παράγοντες^[170]. Σε μία μελέτη από τη Ν. Αφρική με 229 συμμετέχουσες γυναίκες η βία δεν αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ, αλλά μόνο σε συνδυασμό με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και κατανάλωση αλκοόλ^[466].

11. ΦΥΛΗ-ΕΘΝΟΤΗΤΑ

Πολλές μελέτες από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι η επίπτωση του ΠΤ είναι μεγαλύτερη σε πληθυσμούς γυναικών της αфро-αμερικανικής και ισπανικής φυλής, συγκριτικά με αυτές της λευκής φυλής. Αντίστοιχα είναι και τα αποτελέσματα από μελέτες που προέρχονται από αναπτυσσόμενες χώρες, σχετικά με τα ποσοστά ΠΤ μεταξύ των ιθαγενών γυναικών και γυναικών εθνικών μειονοτήτων. Βέβαια, είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς, κατά πόσο αυτή η αύξηση οφείλεται κυρίως στις φτωχότερες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και στην έλλειψη ιατρικής περίθαλψης που παρατηρείται σε αυτές τις ομάδες, παρά σε φυλετικές διαφορές^[29,172]. Το ποσοστό ΠΤ σε αфро-αμερικανές, μη ισπανικής προέλευσης ήταν 18,4%, ενώ σε γυναίκες καυκάσιες μη ισπανικής προέλευσης ήταν 11,7%, για το 2005 στις ΗΠΑ^[173-174]. Η αύξηση του ΠΤ σε αυτές τις φυλετικές ομάδες, δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως με βάση τις διαφορές τους σε κοινωνικοοικονομικά, ψυχοκοινωνικά και πολιτισμικά χαρακτηριστικά^[175-177]. Επίσης, υπάρχουν πολλά στοιχεία στην βιβλιογραφία σχετικά με τη διαφορά της επίπτωσης πολλών παθήσεων μεταξύ φυλών, που αποδίδονται σε γονιδιακές διαφορές^[178-179]. Τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη

αναφορά στην βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο των γονιδίων στον μηχανισμό του ΠΤ, με πολλές μελέτες να δείχνουν ότι η αλληλεπίδραση γονιδίων μεταξύ τους, αλλά και με περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι διαφορετική μεταξύ αфро-αμερικανών και καυκάσιων γυναικών, αποτελώντας ένδειξη ότι οι διαφορές στην γενετική δομή αυτών των δύο ομάδων μπορεί να επηρεάζει την πορεία και την έκβαση της κύησης τους^[180-187]. Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μείωση αυτού του «φυλετικού χάσματος», κυρίως λόγω της αύξησης των γεννήσεων πρόωρων νεογνών από τις λευκές γυναίκες. Έτσι για το διάστημα 1975-95, για τις γυναίκες μαύρης φυλής η αύξηση του ποσοστού του ΠΤ είναι 3,6%, ενώ στις λευκές για το ίδιο διάστημα είναι 22,3%^[3,99]. Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη από 50 πολιτείες των ΗΠΑ για μονήρεις κυήσεις και για την περίοδο μεταξύ 1990-97, παρατηρείται αύξηση του ποσοστού του ΠΤ στις λευκές γυναίκες και αντίθετα μείωση στις μαύρες^[188]. Σύμφωνα με μια μελέτη με γυναίκες των ενόπλων δυνάμεων των ΗΠΑ, οι οποίες και ελάμβαναν ίδια ιατρική φροντίδα, αν και το ποσοστό του ΠΤ ήταν παρόμοιο, παρέμενε υψηλότερο για τις μαύρες γυναίκες και κυρίως για πολύ ΠΤ (<33 εβδομάδες)^[189]. Σύμφωνα με τους Hatch και συν. η αυξημένη πιθανότητα ΠΤ σε γυναίκες της μαύρης φυλής μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη καρδιακή λειτουργία τους, που μπορεί να υποδηλώνει δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος^[451]. Μελέτες από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι οι γηγενείς γυναίκες μαύρης φυλής βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ΠΤ, συγκριτικά με γυναίκες μαύρης φυλής που δεν είχαν γεννηθεί στις ΗΠΑ. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες που χαρακτήριζαν τον τρόπο ζωής των γηγενών γυναικών μαύρης φυλής που μελετήθηκαν^[452-453]. Στη Σουηδία, όπου όλες οι γυναίκες λαμβάνουν την αντίστοιχη ποιοτικά ιατρική περίθαλψη, το ποσοστό του ΠΤ ήταν παρόμοιο μεταξύ Σουηδέζων, μαύρων και μεταναστριών από άλλες χώρες^[190]. Οι Aveyard και συν., παρατήρησαν αυξημένο ποσοστό ΠΤ σε γυναίκες αфро-καραιβικής προέλευσης και κυρίως για ΠΤ <28 εβδομάδες. Η διαφορά στα ποσοστά ΠΤ ήταν σημαντική, ακόμα και όταν οι πληθυσμοί εξετάζονταν ανάλογα με το κοινωνικοοικονομικό τους επίπεδο. Στις γυναίκες αφρικανικής καταγωγής οι διαφορές στον κίνδυνο ΠΤ μειώνονταν, όταν συγκρίνονταν με γυναίκες λευκής φυλής αντίστοιχου κοινωνικού επιπέδου. Στις γυναίκες ασιατικής προέλευσης δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ΠΤ^[191]. Σε μία μελέτη από το Ισραήλ, το ποσοστό του ΠΤ μεταξύ Εβραίων και μη-Εβραίων γυναικών ήταν αντίστοιχα 7,1% και 10,5%. Μάλιστα στη μελέτη αυτή γίνεται αντιστοιχία των Εβραίων και μη-Εβραίων γυναικών, με τις λευκές και μη-λευκές γυναίκες στις ΗΠΑ, όπου αντίστοιχα υπάρχει μία διαφορά του ποσοστού του ΠΤ^[5]. Σε μελέτες από τον Καναδά και την Γαλλία, παρατηρείται αύξηση του ποσοστού ΠΤ σε γυναίκες που είχαν γεννηθεί σε άλλα κράτη και μετανάστευσαν σε αυτές τις χώρες^[454-455]. Φαίνεται λοιπόν, ότι τα ιδιαίτερα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά των διαφόρων εθνικών ομάδων και φυλών, μπορεί να επηρεάζουν τα ποσοστά ΠΤ. Υπάρχουν, ωστόσο, και άλλοι παράγοντες που ευθύνονται για αυτήν τη διαφορά. Είναι πιθανόν λοιπόν, να υπάρχει διαφορά στη διάρκεια της κύησης μεταξύ των φυλετικών ομάδων και αυτό να επηρεάζει τα ποσοστά ΠΤ^[29]. Θα πρέπει να συνεχίσουμε να διερευνούμε τους παράγοντες κινδύνου για ΠΤ στις διάφορες εθνικές ομάδες, διαχωρίζοντας καταρχήν τον αυτόματο από τον ιατρικά ενδεδειγμένο ΠΤ και εξετάζοντας τις υποκατηγορίες του ΠΤ ανάλογα με την ηλικία κύησης, για να μπορέσουμε να βγάλουμε περισσότερα και ασφαλή

συμπεράσματα, για τα αίτια της διαφοράς στα ποσοστά ΠΤ μεταξύ των φυλετικών ομάδων^[192-199].

12. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Οι ανύπαντρες γυναίκες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ^[200-203]. Βέβαια, δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτό αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ, ή σχετίζεται με την αρνητική κοινωνικοοικονομική και ψυχολογική κατάσταση που συχνά συνοδεύει αυτές τις γυναίκες. Οι Zeitlin και συν., παρατήρησαν αύξηση του ποσοστού του ΠΤ για γυναίκες ανύπαντρες που συζούσαν με τους συντρόφους τους ή ζούσαν μόνες τους και οι οποίες κατοικούσαν σε χώρες όπου οι ανύπαντρες μητέρες καταλάμβαναν πολύ μικρό ποσοστό (<20%). Αντίθετα σε χώρες όπου η γέννηση παιδιών από ανύπαντρες γυναίκες είναι συχνό φαινόμενο, δεν παρατηρείται αύξηση του ΠΤ^[200]. Οι Holt και συν., μελέτησαν την επίδραση της αλλαγής της οικογενειακής κατάστασης, βρίσκοντας ότι ανύπαντρες μητέρες που παντρεύτηκαν πριν τον δεύτερο τοκετό μείωσαν τα ποσοστά ΠΤ^[201]. Οι περισσότερες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι σε άγαμες γυναίκες αυξάνεται ο κίνδυνος ΠΤ^[204-208] και μόνο μία μελέτη δεν έδειξε διαφορά στα ποσοστά ΠΤ μεταξύ παντρεμένων και ανύπαντρων μητέρων^[209]. Στοιχεία από πολλές μελέτες δείχνουν μείωση της επίδρασης της οικογενειακής κατάστασης όσον αφορά στον ΠΤ, ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες, όπου πολλοί νέοι καταφεύγουν σε απλή συμβίωση, χωρίς γάμο^[200,204,210-213]. Μία πρόσφατη μελέτη από την Φινλανδία αμφισβητεί αυτά τα αποτελέσματα, δείχνοντας αύξηση κατά 20% των μαιευτικών επιπλοκών στις ανύπαντρες μητέρες και ιδίως του ΠΤ^[205]. Συμπερασματικά, η οικογενειακή κατάσταση της μητέρας σχετίζεται με τον ΠΤ και αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη σε άγαμες μητέρες. Οι ανύπαντρες μητέρες είναι πιο πιθανόν να είναι νεαρής ηλικίας, πρωτοτόκες, άνεργες και καπνίστριες και κάτι τέτοιο αυξάνει τον κίνδυνό τους για ΠΤ^[201,204,210,214-216].

13. ΑΓΧΟΣ

Ο ρόλος του άγχους στον ΠΤ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αν και γενικά υπάρχει η αντίληψη ότι το άγχος αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤ. Μελέτες από τις ΗΠΑ κυρίως συσχετίζουν άμεσα το άγχος με τον ΠΤ, ενώ ευρωπαϊκές μελέτες παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα, κυρίως διότι μελετούν συνδυασμούς αποτελεσμάτων: π.χ. ΠΤ και μικρού βάρους έμβρυα (LBW), δείχνοντας ωστόσο μία ξεκάθαρη σχέση ΠΤ και εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH)^[217]. Το άγχος λοιπόν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αρκετά αναπαραγωγικά προβλήματα, μεταξύ των οποίων πιθανά και ο ΠΤ^[42,217-225]. Όντως, είναι πολλές οι βιολογικές ενδείξεις, ότι οι ορμόνες που ενεργοποιούνται από στρεσογόνα ερεθίσματα επηρεάζουν τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μάλιστα, υπάρχουν εργαστηριακές μελέτες που αποδεικνύουν ότι ψυχολογικά ερεθίσματα επηρεάζουν τη δραστηριότητα της μήτρας, ενώ έχει παρατηρηθεί υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) στις γυναίκες με ΠΤ, που προκαλείται από το μεταιχμιακό σύστημα και μπορεί να οδηγήσει μέσω φυσιολογικών ψυχολογικών αντιδράσεων σε διέγερση της μήτρας^[226]. Ωστόσο αυτή η επίδραση του άγχους στον ΠΤ αμφισβητείται από ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες^[227-233]. Το άγχος επηρεάζει τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης με τρεις κυρίως τρόπους : 1. αυξάνει τη συγκέντρωση CRH, η οποία με τη σειρά της αυξάνει η συσταλτικότητα του μυομητρίου, 2. αυξάνει την παραγωγή κυττοκινών και κυρίως προσταγλαδινών που μπορούν, (2_α) να οδηγήσουν άμεσα σε ΠΤ, είτε (2_β) να αυξήσουν την προδιάθεση σε λοιμώξεις και κατά συνέπεια να αυξήσουν τον κίνδυνο για ΠΤ, 3. ωθεί την έγκυο να κατευθυνθεί προς συμπεριφορές και συνήθειες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ΠΤ, όπως κάπνισμα, αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες και μείωση φυσικής άσκησης^[234-235]. Το γεγονός ότι το άγχος σχετίζεται με τον ΠΤ λόγω της γενικότερης συμπεριφοράς που έχουν οι έγκυες με άγχος, υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες^[220]. Οι Ruiz και συν., μέτρησαν τη συγκέντρωση της CRH στο πλάσμα εγκύων κατά τη διάρκεια της κύησης, τέσσερις διαδοχικές φορές από 24 έως 32 εβδομάδες. Για την ίδια περίοδο κατέγραψαν με ερωτηματολόγια και το άγχος των εγκύων, όπως αυτές των αντιλαμβάνονταν. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά, επιτυγχάνοντας με αυτό το μοντέλο πρόβλεψη του ΠΤ σε σημαντικό βαθμό και μάλιστα σε πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης^[104]. Αυτή η μελέτη αποκαλύπτει και τον πιθανό ρόλο της CRH ως πρώιμου βιολογικού δείκτη του ΠΤ. Ο ρόλος της CRH επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες^[217,235,241], ενώ οι Hobel και συν. σε γυναίκες που τελικά είχαν ΠΤ, εκτός από την CRH βρήκαν αυξημένες την κορτιζόλη και την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH), στις 18-20 και 28-30 εβδομάδες^[237]. Οι επιδράσεις του άγχους στις νευροενδοκρινικές και ανοσολογικές λειτουργίες διερευνώνται και σε μία άλλη μελέτη, όπου γίνεται συσχέτιση του άγχους με τον ΠΤ και τις λοιμώξεις. Ο ρόλος της πλακουντιακής CRH στον ΠΤ μελετάται και από τους Wadha και συν. Σε αυτή τη μελέτη επιβεβαιώνεται το γεγονός, ότι η κατάσταση χρόνιου άγχους αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ και αναλύεται ο τρόπος δράσης του άγχους μέσω δύο φυσιολογικών οδών: 1. *νευροενδοκρινική οδός*: πρώιμη ενεργοποίηση μητρικού-πλακουντιακού-εμβρυϊκού ενδοκρινικού συστήματος, που διεγείρει τη διαδικασία τοκετού, 2. *ανοσοποιητική/λοιμογόνος οδός*: το άγχος μπορεί να αλλοιώσει συστηματικά ή τοπικά (πλακούντας-χόριο) ανοσοποιητικά συστήματα και κατά συνέπεια να καθιστά τον οργανισμό πιο επιρρεπή σε ενδομητρικές και εμβρυϊκές λοιμώξεις-φλεγμονώδεις καταστάσεις^[238]. Επίσης, στην ίδια μελέτη επισημαίνεται ότι δεν οδηγούνται όλες οι έγκυες με άγχος σε ΠΤ και ότι η επίδραση του άγχους εξαρτάται από τη διάρκεια, τη φύση του ερεθίσματος που το προκαλεί και από την χρονική περίοδο της εγκυμοσύνης κατά την οποία εκδηλώνεται. Αντίστοιχους προβληματισμούς σχετικά με τον ρόλο του άγχους διατυπώνουν οι Hogue και συν., τονίζοντας ότι τη δράση του άγχους στον ΠΤ εκτός των άλλων, επηρεάζει το ψυχολογικό υπόβαθρο της εγκύου, το να είναι επιρρεπής σε αγχώδεις καταστάσεις και την ικανότητά της να τις αντιμετωπίζει^[228]. Οι Khashan και συν., σε μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησαν ότι γεγονότα που προκαλούσαν σημαντικό άγχος, όπως θάνατος συγγενικού προσώπου ή σοβαρή ασθένεια, ακόμα και τρεις μήνες πριν από την σύλληψη αυξάνουν την πιθανότητα ΠΤ^[239]. Σε μία άλλη μελέτη φαίνεται ότι στρεσογόνα γεγονότα δεν σχετίζονταν με ΠΤ όταν θεωρούνταν ότι προκαλούσαν την ίδια αντίδραση σε όλες τις έγκυες, ενώ όταν τα ίδια περιστατικά τα εκτιμούσαν ξεχωριστά για την κάθε έγκυο ανάλογα με το άγχος που θεωρούσε η ίδια ότι της προκαλεί, τότε υπήρχε σχέση με τον ΠΤ^[240]. Οι Whitehead και συν. λοιπόν, προσπάθησαν να εφαρμόσουν ένα μοντέλο για να υπολογίσουν το όριο του άγχους πέρα από το οποίο μπορεί να προκληθεί ΠΤ. Όντως για κάποιες ομάδες γυναικών με ΠΤ, φάνηκε ότι πάνω από αυτό το όριο

για κάθε περιστατικό που επιβάρυνε την κατάσταση άγχους της μητέρας, αυξανόταν και ο κίνδυνος ΠΤ^[227]. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ όμως, με 472 Αφροαμερικανές εγκύους, φαίνεται ότι ο αριθμός και η συχνότητα των στρεσογόνων ερεθισμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ΠΤ. Ωστόσο γυναίκες που είχαν βιώσει θάνατο στενού συγγενικού προσώπου (μητέρας ή αδελφής), γεννούσαν κατά 4,6 εβδομάδες νωρίτερα από ότι οι υπόλοιπες γυναίκες της μελέτης^[172]. Σε μία μελέτη σχετικά με το άγχος στις εγκύους του Ισραήλ κατά τη διάρκεια του πολέμου του περσικού κόλπου, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού του ΠΤ^[232]. Αντίστοιχα σε μία μελέτη από τον πόλεμο του Γιομ Κιππούρ βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια του πολέμου και αμέσως μετά, οι συχνότητα του ΠΤ ήταν χαμηλότερη από ότι ένα χρόνο μετά^[233]. Οι Dole και συν., βρήκαν συσχέτιση του άγχους, αλλά όχι της κατάθλιψης, με τον ΠΤ, κυρίως σε γυναίκες που είχαν άλλες παθήσεις και χαρακτηριζόνταν ως κυήσεις υψηλού κινδύνου^[242]. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ, γυναίκες με χαμηλό BMI και φτωχό ψυχοκοινωνικό προφίλ που έπασχαν από κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της κύησης, είχαν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ^[467]. Σε μία άλλη μελέτη από τους Messer και συν., που ερευνούσε ψυχοκοινωνικούς παράγοντες σε νεαρές γυναίκες με απρογραμματίστη εγκυμοσύνη, δεν φάνηκε να αυξάνεται ο κίνδυνος ΠΤ^[468]. Η επίδραση του άγχους και ιδιαίτερα του χρόνιου άγχους στον ΠΤ, επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες και τονίζεται η σημασία για προσπάθεια ελάττωσης των στρεσογόνων γεγονότων κατά τη διάρκεια της κύησης^[243-245].

14. ΕΡΓΑΣΙΑ

Μερικές μελέτες έχουν επιχειρήσει να συσχετίσουν το εργασιακό άγχος με τον ΠΤ, χωρίς όμως αξιόπιστα αποτελέσματα^[246-250]. Σύμφωνα με δύο μελέτες, η παρατεταμένη ορθοστασία στην εργασία σε συνδυασμό με άγχος, μπορεί να αυξάνουν την πιθανότητα ΠΤ^[251-252]. Οι Meyer και συν., παρατήρησαν συσχέτιση της σωματικής έντασης της εργασίας, αλλά όχι της ψυχολογικής έντασης και του άγχους της δουλειάς με τον ΠΤ^[253]. Μία μετα-ανάλυση από 29 μελέτες έδειξε ότι η αυξημένη σωματική εργασία και η νυχτερινή εργασία σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά ΠΤ^[254-255]. Η επίπτωση της νυχτερινής εργασίας στον ΠΤ και ιδιαίτερα στον πολύ ΠΤ, επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες^[256-257]. Σύμφωνα με μία μελέτη από τις ΗΠΑ, γυναίκες που εργάζονται σε κλωστοϋφαντουργίες, γυναίκες που χειρίζονται ηλεκτρικά μηχανήματα και γυναίκες που εργάζονταν ως καθαρίστριες, είχαν αυξημένα ποσοστά ΠΤ. Σε μία άλλη μελέτη από την ίδια ομάδα ερευνητών, δεν βρέθηκε η αιτία αύξησης του ΠΤ για γυναίκες που εργάζονται σε κλωστοϋφαντουργίες^[258-259]. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του ΠΤ για τις εργαζόμενες γυναίκες. Μεταξύ των εργαζόμενων γυναικών αύξηση του ποσοστού ΠΤ παρατηρήθηκε, σε γυναίκες που εργάζονταν περισσότερο από 42 ώρες την εβδομάδα, η εργασία τους απαιτούσε ορθοστασία πάνω από 6 ώρες την ημέρα και για γυναίκες με χαμηλή ικανοποίηση από την εργασία τους^[260]. Αν και οι εργαζόμενες γυναίκες είναι σε γενικές γραμμές πιο υγιείς σωματικά και ψυχικά από τις άνεργες γυναίκες, ωστόσο η επίδραση της παρατεταμένης ορθοστασίας και της έντονης σωματικής εργασίας φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ΠΤ.

15. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ

Ο ρόλος της κατανάλωσης αλκοόλ στον ΠΤ είναι αμφιλεγόμενος. Η δυσκολία με τις μελέτες που ασχολούνται με την κατανάλωση αλκοόλ στην εγκυμοσύνη, έγκειται στο γεγονός ότι δεν μπορεί να γίνει ακριβής καταγραφή και ότι υπάρχουν μεγάλες αποκλίσεις στο πως αντιλαμβάνεται και ορίζει ο κάθε ασθενής την μονάδα αλκοόλ που καταναλώνει. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ στο τρίτο τρίμηνο της κύησης φαίνεται να σχετίζεται με μείωση της πιθανότητας ΠΤ, με τα αποτελέσματα αυτά να αντιστρέφονται για γυναίκες που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ^[130]. Αύξηση του κινδύνου ΠΤ έχει παρατηρηθεί για κατανάλωση ακόμα και δύο μονάδων αλκοόλ ανά εβδομάδα στο τρίτο τρίμηνο, ενώ κάποιες άλλες μελέτες αναφέρουν αύξηση του κινδύνου ΠΤ για κατανάλωση περίπου 10-14 μονάδων ανά εβδομάδα^[261-263].

Η συνάρτηση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και ΠΤ, σύμφωνα με δύο προοπτικές μελέτες, φαίνεται να είναι σχήματος-J, με μία όμως εκ των δύο μελετών να βρίσκει το κατώτερο όριο κατανάλωσης 10 μονάδες ανά εβδομάδα, ενώ η δεύτερη μελέτη δεν βρήκε αύξηση του ΠΤ ακόμα και μετά από κατανάλωση περισσότερων από 21 μονάδων αλκοόλ ανά εβδομάδα^[263-264]. Άλλες μελέτες είχαν πολύ μικρό δείγμα γυναικών προς μελέτη ή δεν είχαν σαφή κριτήρια για τη σχέση κατανάλωσης αλκοόλ και ΠΤ^[265-266].

Οι Albertsen και συν., σε μία μελέτη με περισσότερες από 40,000 κυήσεις βρήκαν ότι η κατανάλωση πάνω από 7 μονάδες αλκοόλ ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με σχετική αύξηση του κινδύνου ΠΤ και κυρίως του πολύ ΠΤ (<32 εβδομάδες), χωρίς να παρατηρήσουν αύξηση του ποσοστού ΠΤ σε γυναίκες που καταναλώναν λιγότερο από 4 μονάδες ανά εβδομάδα. Το είδος του αλκοολούχου ποτού δεν φάνηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα για πολύ και μέτρια ΠΤ, ήταν αντίστοιχα με τον ΠΤ εν γένει, με τον κίνδυνο για πολύ ΠΤ να είναι ελαφρώς πιο αυξημένος^[267]. Οι Prazzini και συν. υπολόγισαν το όριο κατανάλωσης αλκοόλ πέρα από το οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος ΠΤ στις 3 μονάδες ανά εβδομάδα για κάθε τρίμηνο της κύησης^[268], ενώ οι Jaddoe και συν. παρατήρησαν ότι κατανάλωση πάνω από 7 μονάδες ανά εβδομάδα αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤ, ενώ η μικρή κατανάλωση αλκοόλ δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της κύησης^[269]. Για γυναίκες που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ ή καταναλώνουν αλκοόλ σε συνδυασμό με κάπνισμα, η αύξηση του ποσοστού ΠΤ είναι μεγάλη^[270-271].

16. ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Πολλές μελέτες έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ΠΤ και μάλιστα η σχέση αυτή φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη, με τον κίνδυνο ΠΤ να αυξάνεται όσο περισσότερο καπνίζει μία έγκυος^[29]. Σε πολλές χώρες το ποσοστό των εγκύων που καπνίζουν είναι αρκετά σημαντικό. Στη δεκαετία του 1990 στη Γαλλία το ποσοστό των γυναικών που κάπνιζαν στην αρχή της εγκυμοσύνης έφτανε το 40%. Από αυτές τις γυναίκες περίπου 40% σταμάτησε το κάπνισμα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και 25% όλων των εγκύων συνέχισε το κάπνισμα σε όλη τη διάρκεια της κύησης^[272-273]. Η συσχέτιση καπνίσματος και ΠΤ έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση οι Shah και Bracken υπολόγισαν τον σχετικό κίνδυνο ΠΤ μεταξύ καπνιστριών και μη καπνιστριών εγκύων σε 1,27 (95% CI 1.21-1.33)^[274]. Σε αυτήν τη μελέτη παρατηρήθηκε μία δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ καπνίσματος και ΠΤ. Γυναίκες που καπνίζουν πάνω από δέκα τσιγάρα την ημέρα, έχουν κατά 1,6-

1,8 φορές αυξημένο κίνδυνο ΠΤ πριν από τις 32 εβδομάδες και 1,3-1,4 για ήπιο ΠΤ^[275-280]. Μία πρόσφατη μελέτη από τους Savitz και *συν.*, επιβεβαιώνει τη συσχέτιση καπνίσματος και ΠΤ καθώς και με PPROM^[281]. Οι Tsai και *συν.*, μελέτησαν τη σχέση του καπνίσματος με τους γονότυπους CYP1A1 και GSTT1, οι οποίοι είναι αυξημένου κινδύνου για έμβρυα χαμηλού βάρους (LBW) και παρατήρησαν αυξημένο κίνδυνο και για ΠΤ^[282]. Δύο πρόσφατες μελέτες ερευνήσαν τη σχέση παθητικού καπνίσματος και ΠΤ, βρίσκοντας σημαντική αύξηση ΠΤ και μάλιστα δόσοεξαρτώμενη, ανάλογα με τον αριθμό των καπνιστών που βρίσκονταν στον ίδιο χώρο^[283-284]. Οι Wisborg και *συν.*, μελέτησαν την επίδραση του καπνίσματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης για δίδυμες κυήσεις, βρίσκοντας σχετικούς κινδύνους 1,3 και 1,4 αντίστοιχα για πολύ πρόωρο (<34 εβδομάδες) και ΠΤ. Η σχέση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη, ανάλογα με τον αριθμό των τσιγάρων^[285]. Σύμφωνα με μία πρόσφατη προοπτική μελέτη από τη Νέα Ζηλανδία, γυναίκες που σταμάτησαν το κάπνισμα πριν από την 15^η εβδομάδα της κύησης, είχαν τον ίδιο κίνδυνο ΠΤ με μη-καπνίστριες. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν, ότι η επίδραση του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη μπορεί να είναι αντιστρεπτή και οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευονται και να ενθαρρύνονται να διακόψουν το κάπνισμα^[286]. Η συντριπτική πλειονότητα της βιβλιογραφίας, δείχνει ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ΠΤ και πολύ ΠΤ^[287-296], αν και υπάρχουν κάποιες μελέτες που αμφισβητούν κάτι τέτοιο^[297-300].

17. ΧΡΗΣΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Η χρήση ναρκωτικών ουσιών αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της σύγχρονης κοινωνίας, με την επίπτωση της σε νέους ανθρώπους να αυξάνεται κατακόρυφα τα τελευταία 20 χρόνια και 90% των γυναικών που είναι χρήστες να βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία^[301]. Η χρήση οπιοειδών ναρκωτικών ουσιών σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου ΠΤ, χωρίς όμως ο μηχανισμός να είναι απόλυτα κατανοητός. Τις περισσότερες φορές στους χρήστες συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για ΠΤ, όπως κοινωνικοί παράγοντες, βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό, κάπνισμα και αλκοόλ, κάνοντας έτσι δύσκολο να διακρίνει κανείς εάν η χρήση ναρκωτικών ουσιών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ ή όχι. Η χρήση ηρωίνης και κοκαΐνης σχετίζεται άμεσα τόσο με τον ΠΤ, όσο και με IUGR^[302-305]. Περίπου 25% των γυναικών που κάνουν χρήση χημικών ουσιών θα οδηγηθούν σε ΠΤ^[3]. Γυναίκες που κάνουν χρήση κοκαΐνης, έχουν κίνδυνο ΠΤ που φτάνει και το 37%^[306]. Μία υπόθεση είναι ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κυκλοφορίας των κατεχολαμινών στο αίμα και στην αύξηση του κινδύνου της αιμορραγίας κατά την κύηση. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ παρατήρησαν ότι η χρήση κοκαΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με κανονικό κάπνισμα, αλλά όχι με χρήση μαριχουάνας, αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤ^[469]. Οι Vucinovic και *συν.*, βρήκαν τον σχετικό κίνδυνο ΠΤ εγκύων που έκαναν χρήση ναρκωτικών ουσιών, σημαντικά αυξημένο φτάνοντας το 3,45^[307]. Σε μία μελέτη με 483 χρήστριες κρακ, το ποσοστό ΠΤ ήταν 28,2%, αυξημένο κατά πολύ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου^[308]. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι η χρήση ινδικής κάνναβης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει την πιθανότητα ΠΤ^[309-312]. Οι Ferguson και *συν.*, σε μία πρόσφατη μελέτη τους για εγκύους που έκαναν χρήση ινδικής κάνναβης, παρατήρησαν αυξημένο κίνδυνο για LBW

νεογνά, δεν βρήκαν όμως αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ^[313]. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ναρκωτικές ουσίες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, αν και δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτό οφείλεται αποκλειστικά στις ναρκωτικές ουσίες ή και σε άλλους παράγοντες που αφορούν στον τρόπο ζωής αυτών των ατόμων^[314-317].

Σε μία επιδημιολογική μελέτη από τη Δανία, για γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία για ημικρανίες με τριπτάνες (Imigran), φάνηκε ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος ΠΤ και LBW. Ωστόσο δεν ήταν ξεκάθαρο εάν αυτό οφείλεται στην βαρύτητα της ημικρανίας ή στην ίδια την θεραπεία^[470].

18. ΚΑΦΕΪΝΗ

Η σχέση της κατανάλωσης καφεΐνης και ΠΤ είναι αμφιλεγόμενη. Στο παρελθόν κάποιες μελέτες έδειξαν συσχέτιση της κατανάλωσης καφεΐνης και μάλιστα δόσοεξαρτώμενη με τον ΠΤ^[317-318]. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση καφέ πιθανόν δεν σχετίζεται με αύξηση του ποσοστού ΠΤ, αν και μπορεί να αυξάνει την πιθανότητα IUGR^[275,321-325]. Οι Bech και συν., δεν βρήκαν συσχέτιση του ΠΤ με την κατανάλωση καφεΐνης και στην μελέτη τους η μείωση της κατανάλωσης καφέ κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, δεν επηρέασε το βάρος γέννησης του εμβρύου ή την διάρκεια της κύησης^[326].

19. ΔΙΑΤΡΟΦΗ και ΣΩΜΑΤΟΤΥΠΟΣ

Η κακή διατροφή, το χαμηλό σωματικό βάρος της εγκύου και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI), έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ. Μία αναλυτική μελέτη των δεδομένων, δεν κατάφερε να αποδείξει ότι η διατροφή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΤ, ούτε ότι αλλαγές στην διατροφή της εγκύου κατά την κύηση βελτιώνουν τα ποσοστά ΠΤ^[29]. Σχετικά με το σωματικό βάρος της εγκύου και τον κίνδυνο ΠΤ, τα δεδομένα είναι ασαφή. Σύμφωνα με μία μελέτη από τους Kramer και συν., το βάρος της εγκύου δεν φαίνεται να επηρεάζει την πιθανότητα ΠΤ^[327]. Οι Honest και συν., σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η πρόβλεψη της πιθανότητας ΠΤ με βάση τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά της εγκύου είναι αναξιόπιστη και ανακριβής^[328]. Οι μελέτες που αποδεικνύουν τη συσχέτιση χαμηλού βάρους της εγκύου και ΠΤ είναι πολλές^[329-342], δεν υπάρχουν όμως πολλές μελέτες για τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον ΠΤ^[340-342]. Οι Siega-Riz και συν., έδειξαν ότι οι χαμηλές τιμές σωματικού βάρους της εγκύου σχετίζονται με ΠΤ, όχι όμως με PPRoM, ενώ οι υψηλές τιμές σχετίζονται κυρίως με PPRoM^[332]. Ως πιθανή αιτία, ανέφεραν την χαμηλή περιεκτικότητα υγρών σε γυναίκες χαμηλού βάρους. Επίσης, επιβεβαίωσαν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, ότι δηλαδή σε γυναίκες που δεν λάμβαναν αρκετό βάρος στο 2^ο τρίμηνο της κύησης, αυξανόταν ο κίνδυνος για ΠΤ^[337,343-345]. Οι Stotland και συν., βρήκαν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ τόσο για μικρή όσο και μεγάλη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης και κυρίως για γυναίκες afro-αμερικανικής καταγωγής^[330], επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα προηγούμενων μελετών. Μάλιστα, οι συγγραφείς συνδύασαν τα αποτελέσματά τους με τα αποτελέσματα μίας μελέτης, που βρήκε ότι γυναίκες με αυξημένο BMI έχουν αυξημένη πιθανότητα παρατεταμένης κύησης^[346] και διατύπωσαν την θεωρία ότι η σχέση του BMI και της διάρκειας της κύησης μπορεί να σχετίζεται με ορμονικές διαφορές, λόγω της διαφοράς στον όγκο του λιπώδους

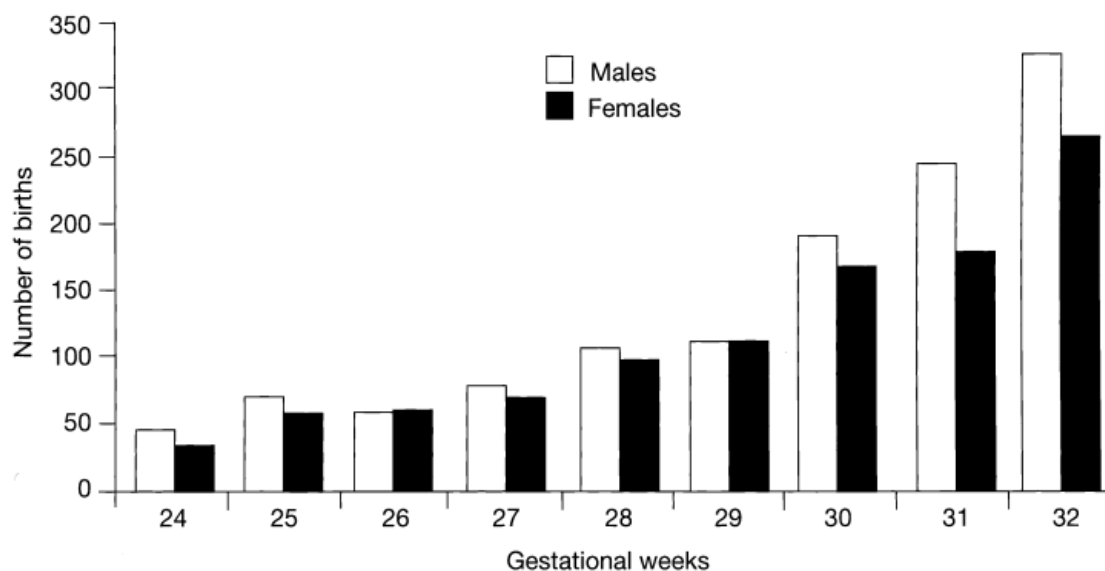
ιστού και σε έλλειψη θρεπτικών συστατικών. Υπολόγισαν δε τα κατώτερα και ανώτερα όρια λήψης βάρους, πέρα από τα οποία επηρεάζεται ο κίνδυνος ΠΤ, σε 0,27 kg/εβδομάδα και 0,52 kg/εβδομάδα αντίστοιχα^[330]. Επίσης τόνισαν ότι η μειωμένη αύξηση βάρους μπορεί να είναι δείκτης παθολογικής φυσιολογίας της κύησης ή ένδειξη αυξημένου άγχους ή ακόμα και κατάθλιψης, που μπορεί να επηρεάζει την διάρκεια της κύησης. Μία μελέτη έδειξε συσχέτιση της υπερβολικής αύξησης σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης και ΠΤ, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος πριν από την εγκυμοσύνη^[347]. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ πολύ χαμηλής αύξησης σωματικού βάρους και ΠΤ και κυρίως πολύ ΠΤ (<32 εβδομάδες), ιδιαίτερα για γυναίκες με χαμηλό BMI. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι γυναίκες με υψηλό BMI, έχουν μικρότερη πιθανότητα για ΠΤ^[329,331,348], οι Smith και συν., παρατήρησαν αυξημένο κίνδυνο για ιατρογενή ΠΤ σε αυτές τις γυναίκες και μειωμένο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ, με τον συνολικό κίνδυνο ΠΤ να είναι αυξημένος^[349].

Μερικές μελέτες έχουν εξετάσει τον ρόλο διατροφικών παραγόντων, στην πρόκληση του ΠΤ. Σε μία μελέτη από την Κίνα, παρατηρήθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B-12 και B-6 σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου ΠΤ, ενώ τα επίπεδα φυλλικού οξέως δεν σχετίζονται με ΠΤ^[471]. Αντίστοιχα, γυναίκες που λάμβαναν πολυβιταμινούχα σκευάσματα πριν από την σύλληψη είχαν χαμηλότερα ποσοστά ΠΤ^[472]. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η εμπλουτισμένη διατροφή με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, μπορεί να επιμηκύνει την διάρκεια της κύησης κατά 4-7 ημέρες και παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του ΠΤ^[473]. Βέβαια, ο ρόλος των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δεν έχει ξεκαθαριστεί και σίγουρα απαιτούνται περισσότερες μελέτες. Οι Olsen και συν., σε μία μελέτη με 8,729 γυναίκες παρατήρησαν ότι στην ομάδα που δεν κατανάλωναν θαλασσινά-ιχθυέλαια, η πιθανότητα του ΠΤ ήταν αυξημένη κατά 3,6 φορές. Παρατηρήθηκε επίσης μία δόσοεξαρτώμενη σχέση με την κατανάλωση λιπαρών οξέων, με όριο κατανάλωσης 0,15 gr ν-3 λιπαρών οξέων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και μικρή κατανάλωση ψαριών ή ιχθυελαίων μπορεί να δράσει προστατευτικά απέναντι στον ΠΤ^[474]. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώνονται από μια πρόσφατη μελέτη από τις ΗΠΑ^[475].

20. ΦΥΛΟ ΕΜΒΡΥΟΥ

Είναι γνωστό ότι τα έμβρυα αρσενικού φύλου έχουν αυξημένα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας σε σχέση με τα θηλυκά, ενώ πολλές μελέτες έχουν δείξει και αυξημένη πιθανότητα ΠΤ, που μπορεί εν μέρη να εξηγεί και τα προηγούμενα αποτελέσματα^[350]. Οι ακόλουθοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη συσχέτιση άρρενος εμβρύου και ΠΤ: 1. μεγαλύτερος όγκος των αρσενικών εμβρύων που προδιαθέτει και για ΠΤ, μέσω διάτασης της μήτρας^[351-352], 2. μεγαλύτερη προδιάθεση σε καταστάσεις όπως υπέρταση της κύησης και λοιμώξεις που γενικά αυξάνουν τον κίνδυνο του ΠΤ^[353-354], 3. ορμονικοί μηχανισμοί για την έναρξη του τοκετού, που σχετίζονται με την παραγωγή οιστρογόνων από ανδρογόνα ή ιντερλευκίνη-1, που είναι πιο αυξημένα σε αρσενικά έμβρυα^[350], 4. χρόνος σύλληψης των αρσενικών εμβρύων^[355-356]. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, το άρρεν φύλο του εμβρύου σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματου ΠΤ, ενώ το θήλυ σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ιατρικά ενδεδειγμένου ΠΤ και κυρίως πολύ ΠΤ, με

58,7%-60,7% των αρσενικών εμβρύων να ευθύνονται για τον αυτόματο ΠΤ και 46,9%-47,9% των αρσενικών εμβρύων να ευθύνονται για τους ιατρικά ενδεδειγμένους ΠΤ^[357-358]. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία πρόσφατη μελέτη από την Οξφόρδη^[359]. Ο Ingemarsson έκανε καταγραφή τοκετών ανά εβδομάδα κύησης και ανά φύλο εμβρύου και παρατήρησε ότι πιο πολλά αρσενικά παιδιά γεννιόντουσαν πριν από τις 37 εβδομάδες (βλ. Εικόνα-1)^[360]. Η συσχέτιση αρσενικού φύλου του εμβρύου και ΠΤ έχει παρατηρηθεί και σε δίδυμες κυήσεις, όπου για αρσενικά ζεύγη διαπιστώθηκε το υψηλότερο ποσοστό ΠΤ που έφτανε το 4,9% για ΠΤ <28 εβδομάδες, 12,4% για ΠΤ <32 εβδομάδες και 40,2% για ΠΤ <36 εβδομάδες^[361]. Παρόμοια αύξηση του ποσοστού του ΠΤ στις δίδυμες κυήσεις βρήκαν και οι Cooperstock και συν., μόνον όμως για τις γυναίκες λευκής φυλής και όχι για τις αфро-αμερικανές^[362]. Πολλές πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το άρρεν φύλο του εμβρύου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για ΠΤ, όσο και για άλλες μαιευτικές επιπλοκές^[363-366].



Εικόνα-1: ο αριθμός των τοκετών (*number of births*) στη Σουηδία για την περίοδο 1999-2000, για εβδομάδες κύησης (*gestational weeks*) από 24-32, μεταξύ αρσενικών (*males*) και θηλυκών (*females*) παιδιών (*αναπαραγωγή από Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. BJOG. 2003 Apr;110 Suppl 20:34-8*)^[360]

21. ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ και ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ο ρόλος της σεξουαλικής επαφής στον ΠΤ είναι αμφιλεγόμενος και ενώ πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει την σεξουαλική επαφή με τον ΠΤ^[367-368], σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται αυτά τα συμπεράσματα^[369-372]. Σε μία μελέτη με 39,000 γυναίκες χαμηλού κινδύνου οι Klebanoff και συν. δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ για σεξουαλική επαφή στις 28-29, 32-33 και 36-37 εβδομάδες της κύησης^[372]. Σε μία άλλη μελέτη με 13,000 γυναίκες χαμηλού κινδύνου, οι Read και συν., παρατήρησαν ότι η συχνή σεξουαλική επαφή στις 23-26 εβδομάδες, δεν συσχετιζόταν με αυξημένο

κίνδυνο ΠΤ και μάλιστα έδειξαν ότι μπορεί να υπάρχει ακόμα και μείωση της πιθανότητας ΠΤ. Την μείωση αυτήν την απέδωσαν στο γεγονός ότι γυναίκες με συχνές σεξουαλικές επαφές στη εγκυμοσύνη είναι συνήθως γυναίκες υγιείς, με λιγότερες επιπλοκές στην κύηση και λιγότερο άγχος^[373]. Αντίθετα οι Goodlin και συν. παρατήρησαν ότι ο οργασμός μετά τις 32 εβδομάδες αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤ, ενώ οι Wagner και συν. βρήκαν αντίστοιχα αποτελέσματα για τον οργασμό στο 1^ο τρίμηνο^[374-376]. Οι Brustman και συν. έδειξαν αύξηση κατά πέντε φορές των συσπάσεων της μήτρας αμέσως μετά από σεξουαλική επαφή, σε εγκύους που είχαν δεχθεί θεραπεία για ΠΤ πιο νωρίς στην εγκυμοσύνη, σε σχέση με γυναίκες χαμηλού κινδύνου^[377]. Μάλιστα ως πιθανό μηχανισμό προτείνουν την απελευθέρωση προσταγλαδινών στα σπερματικά υγρά και την έκκριση οξυτοκίνης, λόγω του μηχανικού ερεθισμού της θηλής και του οργασμού. Οι Sayle και συν., σε μία πρόσφατη μελέτη από τις ΗΠΑ, αναφέρουν ότι η σεξουαλική επαφή και ο οργασμός στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης (29-36 εβδομάδες) όχι μόνο δεν αυξάνουν τον κίνδυνο ΠΤ, αλλά μπορεί ακόμα και να μειώσουν τον κίνδυνο ΠΤ^[378-379]. Πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν αυτά τα αποτελέσματα^[380-382]. Μερικές μελέτες έχουν ερευνήσει τις διαφορετικές σεξουαλικές στάσεις και τον ΠΤ και PPRM, χωρίς όμως ασφαλή συμπεράσματα^[381,383]. Μία μελέτη από τους Neilson και συν. για τη σχέση σεξουαλικής επαφής και ΠΤ σε δίδυμες κυήσεις, δεν έδειξε αύξηση του κινδύνου^[384]. Οι Yost και συν., σε μία μελέτη με ασθενείς με ιστορικό ΠΤ, παρατήρησαν ότι γυναίκες με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους είχαν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ, ενώ ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν αύξησε τον κίνδυνο ΠΤ. Επίσης, οι γυναίκες που δεν είχαν σεξουαλικές επαφές στα πρώτα στάδια της κύησης είχαν ποσοστό ΠΤ 28%, σε σχέση με το ποσοστό 38% στις γυναίκες που είχαν σεξουαλικές επαφές στο ίδιο διάστημα της εγκυμοσύνης^[385]. Σε μία μελέτη από τους Toth και συν., μόνο το 3% των γυναικών που είχαν έναν σεξουαλικό σύντροφο σε όλη τους τη ζωή είχαν PPRM, ενώ για γυναίκες με περισσότερους συντρόφους το ποσοστό αυτό ήταν 13%^[386]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι αυξάνουν την πιθανότητα ασυμπτωματικής βακτηριδιακής αποίκησης της μήτρας, γεγονός που μπορεί να προδιαθέτει για λοιμώξεις στην εγκυμοσύνη^[386]. Οι Berghella και συν. παρατήρησαν ότι σε γυναίκες με βακτηριδιακή κολπίτιδα (BV) ή *Trichomonas vaginalis* που λάμβαναν θεραπεία με μετρονιδαζόλη, η σεξουαλική επαφή δεν επηρέαζε το ποσοστό ΠΤ και μάλιστα για γυναίκες με BV, υπήρξε και μείωση του ποσοστού^[387]. Στις υγιείς έγκυες πάντως η συνουσία δεν προδιαθέτει για βακτηριδιακή κολπίτιδα (BV)^[380,387]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναφορά μέσα στην βιβλιογραφία, σε μία ενδομήτρια μικροβιακή λοίμωξη που προκαλείται πιθανώς μετά από στοματική σεξουαλική επαφή, από τον Gram (-) αναερόβιο βάκιλο *Carnocytophaga*, που αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας, αλλά παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με περιοδοντικές λοιμώξεις και σχετίζεται με ΠΤ. Ο μικροοργανισμός αυτός μπορεί να προκαλέσει υποκλινική ή οξεία χοριοαμνιονίτιδα, αγγειίτιδα της ομφαλικής φλέβας και να οδηγήσει τελικά σε ΠΤ ή ακόμα και σε νεογνική σήψη, ακόμα και σε γυναίκες με άρρηκτους υμένες^[388-397]. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν και άλλες παλαιότερες μελέτες που δείχνουν συσχέτιση της σεξουαλικής επαφής με τον ΠΤ^[39,398-399] και άλλες που δεν φανερώνουν κάποια συσχέτιση^[400-401].

22. ΠΑΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Σύμφωνα με τους Vatten και *συν.* γυναίκες που αλλάζουν σύντροφο μεταξύ των δύο πρώτων κυήσεων, βρίσκονται σε ομάδα αυξημένου κινδύνου για ΠΤ, σε σχέση με γυναίκες που διατηρούν τον ίδιο σύντροφο για τις δύο πρώτες κυήσεις^[402]. Αυτή η μελέτη έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της αύξησης των διαζυγίων και των νέων γάμων τα τελευταία χρόνια, κυρίως στις δυτικές κοινωνίες. Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο που αποκαλύπτεται σε αυτήν την μελέτη είναι ότι από τις γυναίκες που αλλάζουν σύντροφο μεταξύ των δύο πρώτων κυήσεων, μεγαλύτερο κίνδυνο για ΠΤ έχουν αυτές με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, αν και γενικά οι γυναίκες με υψηλό μορφωτικό επίπεδο έχουν μικρότερο κίνδυνο ΠΤ. Το ερώτημα που τίθεται είναι, κατά πόσον οι γυναίκες αυτές αποτελούν μία ομάδα επιλεγμένου πληθυσμού με παρόμοια κοινωνικά χαρακτηριστικά (προχωρημένη ηλικία, κάπνισμα, μεγάλα μεσοδιαστήματα κυήσεων), που από μόνα τους αυξάνουν τον κίνδυνο ΠΤ. Άλλωστε, η αλλαγή συντρόφου από μόνη της μπορεί να συνεπάγεται αλλαγή του τρόπου ζωής και του κοινωνικού περιβάλλοντος. Σε περίπτωση που ίσχυε αυτή η «υπόθεση επιλογής», τότε θα περιμέναμε αυξημένο ποσοστό ΠΤ για τις γυναίκες αυτές και για τον 1^ο τοκετό, πράγμα που δεν παρατηρήθηκε στην μελέτη^[402]. Το αυξημένο ποσοστό ΠΤ και μαιευτικών επιπλοκών μετά από αλλαγή συντρόφου, που παρατηρείται από πολλές μελέτες, επιχειρήθηκε να συσχετιστεί και στην επιρροή του πατέρα μέσω γονιδίων ή αντιγόνων, χωρίς όμως ασφαλή συμπεράσματα^[403-407].

Οι Basso και *συν.*, παρατήρησαν ότι η επίδραση των πατρικών παραγόντων στον ΠΤ δεν είναι αρκετά σημαντική. Έτσι όταν μία γυναίκα με ΠΤ στην 1^η κύηση αλλάξει σύντροφο στη 2^η κύηση, τότε το ποσοστό του ΠΤ δεν μειώνεται. Επίσης παρατήρησαν ότι η αλλαγή συντρόφου επηρέαζε τον κίνδυνο ΠΤ, μόνο σε γυναίκες που είχαν ήδη τουλάχιστον δύο τοκετούς^[408-409]. Οι ίδιοι συγγραφείς σε μία μελέτη για γυναίκες με επαναλαμβανόμενους ΠΤ, παρατήρησαν ότι περισσότερο οι κοινωνικοί παράγοντες διαδραμάτιζαν σημαντικό ρόλο, χωρίς όμως να μπορούν να αποκλείσουν και την επίδραση των πατρικών παραγόντων^[410]. Οι Li και *συν.*, σε μία μελέτη με 129,000 γυναίκες αναφέρουν ότι η αλλαγή συντρόφου οδηγεί σε μικρή μείωση στην πιθανότητα ΠΤ σε γυναίκες που είχαν ιστορικό ΠΤ <34 εβδομάδες, ενώ δεν επηρεάζει την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με προηγούμενο τοκετό 34-36 εβδομάδες και αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤ σε γυναίκες με προηγούμενο τοκετό μετά τις 36 εβδομάδες. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν, ότι η επίδραση της αλλαγής συντρόφου στη διάρκεια της κύησης εξαρτάται από το αποτέλεσμα της κύησης με τον προηγούμενο σύντροφο και η πιθανότητα ΠΤ μπορεί να σχετίζεται με το πατρικό αντιγόνο ανθρωπίνων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigen-HLA)^[405-411]. Οι Nees και *συν.*, διατύπωσαν την υπόθεση ότι ανδρικές αναπαραγωγικές πρωτεΐνες που βρίσκονται στο σπέρμα (MRPs) μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην πρόκληση ΠΤ, επηρεάζοντας την χλωρίδα του κόλπου της γυναίκας και καθιστώντας την πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις και κατά συνέπεια σε ΠΤ^[412].

Μία πρόσφατη μελέτη από το Περού βρήκε ότι η κοινωνική και σεξουαλική συμπεριφορά μπορεί να αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα ΠΤ της γυναίκας^[413]. Πολλές μελέτες ασχολούνται με τη σχέση γονιδίων και ιδιαίτερα τη σχέση των γονιδίων του πατέρα με τη διάρκεια της κύησης και έχει παρατηρηθεί συσχέτιση με την παρατεταμένη κυρίως κύηση αλλά και με ΠΤ^[33,414].

Η προχωρημένη ηλικία του πατέρα έχει αναφερθεί ότι μπορεί να επηρεάζει την έκβαση της κύησης. Σε μία μελέτη από την Ιταλία με γυναίκες ηλικίας από 20-29 ετών, η πιθανότητα ΠΤ και κυρίως πολύ ΠΤ (<32 εβδομάδες) αυξανόταν ανάλογα με την ηλικία του πατέρα, με τον σχετικό κίνδυνο για άντρες ηλικίας 45-49 ετών να είναι 1,91^[415]. Αντίστοιχα σε μία μελέτη από την Δανία για πρωτοτόκες γυναίκες ηλικίας 20-29 ετών, ο κίνδυνος ΠΤ και κυρίως πολύ ΠΤ (<32 εβδομάδων) αυξανόταν ανάλογα με την ηλικία του πατέρα. Σε σχέση με πατέρες που η ηλικία τους ήταν μεταξύ 20-24 ετών, ο σχετικός κίνδυνος ακολουθούσε μία γραμμική αύξηση φτάνοντας το 2,1, σε σχέση με άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών^[416]. Τη σχέση ηλικίας του πατέρα και ΠΤ εξετάζει και μία μελέτη από τις ΗΠΑ με εννέα εκατομμύρια τοκετούς, παρατηρώντας ότι η πιθανότητα ΠΤ αυξανόταν για γυναίκες λευκής φυλής που ηλικιακά ήταν πολύ μεγαλύτερες από τους συντρόφους τους, ενώ για γυναίκες μαύρης φυλής δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχα αποτελέσματα. Η μελέτη αυτή φανερώνει μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ εθνότητας και ηλικίας της μητέρας με την ηλικία του πατέρα που επηρεάζουν την πιθανότητα ΠΤ^[417].

23. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα ποσοστά ΠΤ είναι μεγαλύτερα σε βιομηχανικές περιοχές, όπου η περιβαλλοντική μόλυνση είναι έντονη, ακόμα και όταν συνυπολογιστούν και οι υπόλοιποι δημογραφικοί παράγοντες^[418]. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες^[29]. Υπάρχουν και άλλες αναφορές στην βιβλιογραφία για περιβαλλοντικές τοξίνες που ενοχοποιούνται στην αύξηση του κινδύνου ΠΤ, όπως μόλυνση με νιτρώδη που χρησιμοποιούνται στην γεωργία^[419] και διχλωροδιφενυλτριχλωροαιθάνιο (DDT)^[420]. Η επιμόλυνση του πόσιμου νερού με αρσενικό έχει επίσης ενοχοποιηθεί^[421]. Σε μία μελέτη από την Λιθουανία παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού του ΠΤ κατά 25%, για κάθε 10μg/m³ αύξηση στον ατμοσφαιρικό αέρα της συγκέντρωσης του διοξειδίου του αζώτου. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με την φορμαλδεΐδη^[422]. Οι Sagin και συν., παρατήρησαν συσχέτιση του ΠΤ με το διοξείδιο του αζώτου^[423]. Η επίδραση της μόλυνσης του αέρα στον ΠΤ φαίνεται να είναι εντονότερη στα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα, σύμφωνα με τους Ronce και συν.^[424]. Σε μία μελέτη από την Δανία, ο επαγγελματικός κίνδυνος σε αγρότες μετά από έκθεση σε εντομοκτόνα δεν φάνηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο ΠΤ^[425] και τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες^[426]. Πολλές μελέτες σχετικά με την περιβαλλοντική μόλυνση του αέρα και ΠΤ προέρχονται από την Ταϊβάν και δείχνουν σημαντική αύξηση του ποσοστού του ΠΤ, με σχετικό κίνδυνο μεταξύ 1,14-1,30^[427-432]. Η συσχέτιση της μόλυνσης του περιβαλλοντικού αέρα με τον ΠΤ καθώς και με άλλα προβλήματα της κύησης, όπως LBW και IUGR, επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες, οι οποίες κρούουν τον κώδωνα του κινδύνου σχετικά με την καταστροφική επίδραση της μόλυνσης του περιβάλλοντος στην εγκυμοσύνη και τονίζουν την επιτακτική ανάγκη για μέτρα και πολιτικές για την αντιμετώπισή της^[433-439]. Τα πετρελαιοειδή έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση του κινδύνου του ΠΤ. Οι Wang και συν., παρατήρησαν και μία γενετική σχέση μεταξύ δύο γονιδίων (κυτόχρωμα P450 και γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση) με έκθεση σε βενζίνη, που οδηγούσε σε μείωση της διάρκειας κύησης^[408,440-441].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ΠΤ σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που προκαλείται από γενετικούς, κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, η αλληλεπίδραση των οποίων φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ΠΤ. Αν και η παθογένεση του ΠΤ δεν είναι πλήρως κατανοητή, ο ΠΤ ίσως να είναι το αποτέλεσμα της πρώιμης ενεργοποίησης του μηχανισμού του φυσιολογικού τοκετού είτε ιδιοπαθώς, είτε λόγω παθολογικών καταστάσεων. Ο ΠΤ χαρακτηρίζεται ως «σύνδρομο» από τους Romero και συν. που προκαλείται από πολλές αιτίες, όπως λοιμώξεις, φλεγμονή, μητροπλακουντιακή ισχαιμία ή αιμορραγία, διάταση της μήτρας, stress ή και άλλους ανοσοποιητικούς παράγοντες. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του ΠΤ είναι τις περισσότερες φορές πολύ δύσκολο να εξακριβωθεί και για αυτόν τον λόγο πολλές μελέτες ασχολούνται με την αναγνώριση παραγόντων που μπορεί να σχετίζονται με τον ΠΤ. Ο προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου για τον ΠΤ είναι χρήσιμος για τρεις κυρίως λόγους: (α) ο εντοπισμός γυναικών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ επιτρέπει την σωστή καθοδήγησή τους, πριν ακόμα και από την σύλληψη, την εξατομικευμένη αντιμετώπιση των γυναικών αυτών και των συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου που έχουν και πιθανά την μείωση της πιθανότητάς τους για ΠΤ, (β) οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να προσδιορίζουν πληθυσμούς χρήσιμους για την μελέτη συγκεκριμένων παρεμβάσεων σχετικά με την πρόβλεψη και αντιμετώπιση του ΠΤ και (γ) ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου, μπορεί να μας οδηγήσουν σε χρήσιμες πληροφορίες για την κατανόηση του μηχανισμού του ΠΤ. Η κατανόηση της παθογένεσης και του μηχανισμού του ΠΤ, θα πρέπει να ξεκινάει από τη διερεύνηση των επιδημιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Αν και ο ΠΤ αποτελεί την σημαντικότερη αιτία νεογνικής θνητότητας και θνησιμότητας και η πρόβλεψη και αντιμετώπισή του είναι μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της σύγχρονης μαιευτικής, σε μία μελέτη από τους Morgan και συν. φάνηκε ότι οι γνώσεις πολλών μαιευτήρων όσον αφορά στην επίπτωση του ΠΤ, σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου και τους τρόπους διάγνωσης και αντιμετώπισης του είναι περιορισμένες^[444]. Είναι σημαντικό λοιπόν, να γνωρίζουμε όλα αυτά τα στοιχεία σχετικά με τον ΠΤ, ώστε να μπορούμε να αναγνωρίσουμε τις γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ΠΤ, να τους παρέχουμε την καλύτερη δυνατή περίθαλψη και ενημέρωση, με σκοπό να μειώσουμε τον κίνδυνό τους για ΠΤ και να συμβάλλουμε στην πρόληψη του μείζονος προβλήματος της προωρότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Λοιμώξεις και Πρόωρος Τοκετός

Εισαγωγή

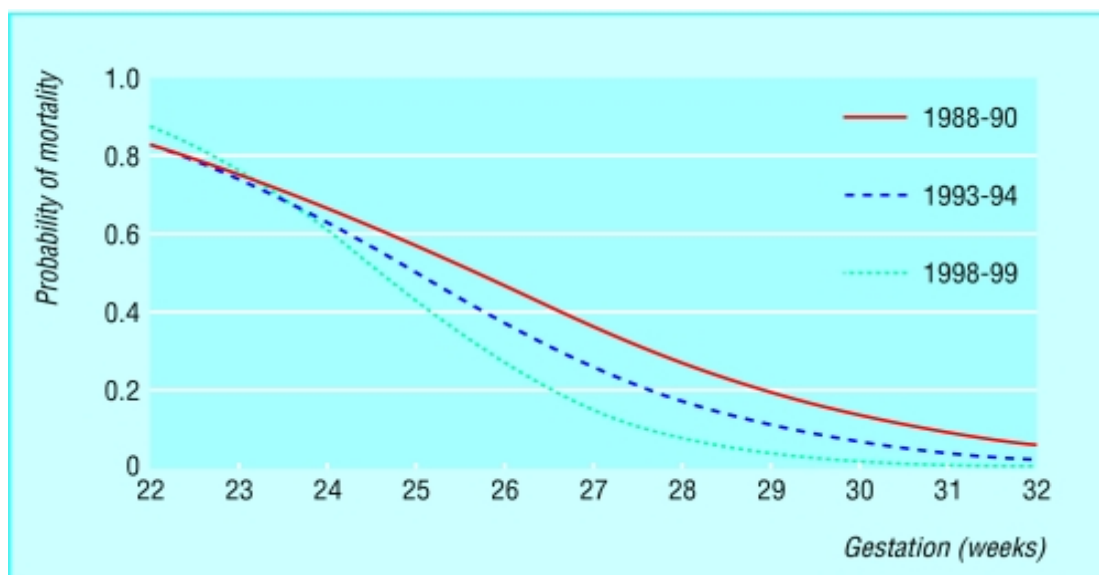
Ο πρόωρος τοκετός (ΠΤ) αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της μαιευτικής και της νεογνολογίας. Στη Μ. Βρετανία το ποσοστό του ΠΤ ανέρχεται σε 7% και παραμένει σταθερό από το 1953, από όταν δηλαδή ξεκίνησαν οι ακριβείς καταγραφές των τοκετών[8,12,476], ενώ στη Σκωτία το ποσοστό του ΠΤ αυξάνεται προοδευτικά φτάνοντας από 5,8% το 1980 σε 7,6% το 2005[477-478]. Στις Η.Π.Α. από το 1981 έως το 2004 αυξήθηκε από 9,5% σε 12,7%, ενώ σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες η αύξηση αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη[11,19]. Στην Αιθιοπία για παράδειγμα, το ποσοστό του ΠΤ κυμαίνεται από 11-22% και είναι υψηλότερο σε έφηβες μητέρες[479].

Η πρόγνωση για τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα είναι καλύτερη, όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία κύησης και μετά τις 32 εβδομάδες η πρόγνωση και τα ποσοστά επιβίωσης είναι παρόμοια με αυτά των τελειόμηνων νεογνών (Σχέδιο 1). Τα πιο σοβαρά προβλήματα της προωρότητας αφορούν κυρίως στο 1-2% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 32 εβδομάδες και ιδιαίτερα στο 0,4% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 28 εβδομάδες (Πίνακας 1)[480-481]. Ο κίνδυνος σοβαρής αναπηρίας του πρόωρου νεογνού, εξαρτάται από την εβδομάδα κύησης και μειώνεται από περίπου 54%-65% στις 23 εβδομάδες, σε 52% στις 24 εβδομάδες, 45% στις 25 εβδομάδες και σε λιγότερο από 5% μετά τις 30 εβδομάδες [3,11,14].

Πίνακας-1: Νεογνά που γεννήθηκαν ζωντανά πριν από τις 26 εβδομάδες (αποτελέσματα από HB σύμφωνα με Wood και συν.^[481])

Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	Ποσοστό νεογνών που επιβιώνουν στην μονάδα νεογνών (%)	Ποσοστό νεογνών χωρίς αναπηρία στους 30 μήνες (%)
22	1	0,7
23	11	5
24	26	12
25	44	23

Όπως αναφέρθηκε ήδη, ο ΠΤ είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που προκαλείται από γενετικούς, κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του είναι τις περισσότερες φορές πολύ δύσκολο να εξακριβωθεί. Μέχρι πριν από μερικά χρόνια θεωρούσαν ότι η πλειονότητα των ΠΤ ήταν ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Η πρόοδος της ιατρικής στην ανίχνευση λοιμώξεων που μπορεί να είναι ακόμα και ασυμπτωματικές ή υποκλινικές σε συνδυασμό με την εξέλιξη στην μελέτη μικροοργανισμών (βακτηρίων, ιών, παράσιτων) και στον τρόπο δράσης τους (τοξίνες, ανοσολογική αντίδραση, προσταγλαδίνες, πρωτεάσες κλπ.), βοήθησε να κατανοήσουμε πολλά πράγματα σχετικά με τον σημαντικό ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ.



Σχέδιο-1: Θνητότητα νεογνών πριν από τις 32 εβδομάδες (από Parry και συν.^[482])

Probability of mortality: πιθανότητα θνητότητας
Gestation (weeks): Ηλικία κύησης (εβδομάδες)

Ιστορικά Στοιχεία

Ο ρόλος των λοιμώξεων στην πρόκληση ΠΤ είχε αναγνωρισθεί από το 1943 από τους Zahl και Bjerknes, οι οποίοι κάνοντας πειράματα με ποντίκια, κατάφεραν να τους προκαλέσουν ΠΤ, χορηγώντας ενδοτοξίνες Σιγκέλας και Σαλμονέλλας^[483]. Αντίστοιχα, οι Takeda και Tsuchiya επιβεβαίωσαν αυτές τις παρατηρήσεις σε ποντίκια και κουνέλια, χορηγώντας ενδοτοξίνες κολοβακτηριδίου (*E. Coli*)^[484]. Λίγα χρόνια μετά τους Zahl και Bjerknes, μία άλλη μελέτη από τις ΗΠΑ, επιβεβαίωσε τη συσχέτιση λοιμώξεων και ΠΤ, περιγράφοντας μειωμένα ποσοστά ΠΤ σε γυναίκες με βακτηριουρία, που έλαβαν θεραπεία με αντιβιοτικά^[485]. Οι Knox και Hoerner το 1950

παρατήρησαν ότι, η παρουσία λοίμωξης στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα μπορεί να προκαλέσει πρόωρη ρήξη υμένων και ΠΤ, ενώ παρατήρησαν επίσης ότι σε όλες τις περιπτώσεις ΠΤ, οι μεμβράνες είχαν μικροσκοπικά και μακροσκοπικά χαρακτηριστικά λοίμωξης[486]. Μελέτη σταθμό στη διερεύνηση του ρόλου των λοιμώξεων στον ΠΤ, αποτελεί αυτή από τους Bobitt και Ledger το 1977, οι οποίοι πραγματοποίησαν αμνιοπαρακέντηση σε 10 γυναίκες με ΠΤ και κλινικά άρρηκτες μεμβράνες[487]. Στα δείγματα αμνιακού υγρού σε 7 από αυτές τις 10 γυναίκες, καλλιεργήθηκαν βακτήρια, κυρίως αναερόβια, με συγκέντρωση >1000 ανά ml. Κατέληξαν λοιπόν στην υπόθεση ότι ορισμένα βακτήρια μπορούν να διαπεράσουν άρρηκτους υμένες και ότι σε γυναίκες με ΠΤ πρέπει να προσέχουμε για υποκλινική αμνιονίτιδα. Εντυπωσιακό είναι δε, ότι 50 χρόνια πριν από αυτήν την μελέτη, το 1927, οι Brown και Harris κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, μετά από δείγματα αμνιακού υγρού που πήραν από γυναίκες κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής (ΚΤ)[488]. Μία άλλη ιστορικά σημαντική μελέτη ήταν αυτή από τους Elder και συν. το 1971, οι οποίοι χορήγησαν θεραπεία με 1 gr τετρακυκλίνες ημερησίως για 6 εβδομάδες σε 279 έγκυες γυναίκες, χωρίς βακτηριουρία. Η επίδραση των τετρακυκλινών στο έμβρυο ήταν άγνωστη μέχρι τότε, όμως στις γυναίκες που έλαβαν τα αντιβιοτικά το ποσοστό ΠΤ ήταν σημαντικά μικρότερο από ότι στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν placebo[489].

Περισσότερα στοιχεία για τον ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ, ανακαλύφθηκαν μετά τις αρχές της δεκαετίας του 1980. Έχει αποδειχθεί πλέον, ότι οι λοιμώξεις αποτελούν τον μοναδικό παθολογικό μηχανισμό με άμεση αιτιολογική συσχέτιση με τον ΠΤ και για τον οποίο έχει επιβεβαιωθεί ο μοριακός παθοφυσιολογικός μηχανισμός[490-492]. Ξεκινώντας από τους Bobitt και Ledger το 1977, μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες που περιλαμβάνουν γυναίκες με ΠΤ και άρρηκτους υμένες, που υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση και κατόπιν καλλιέργεια του αμνιακού υγρού, παρουσιάζοντας ωστόσο σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματά τους (Πίνακας 2). Από τον πίνακα αυτόν φαίνεται, ότι τα ποσοστά των θετικών καλλιεργειών είναι μικρότερα κυρίως πριν από το 1992. Υπάρχουν τρεις πιθανοί λόγοι που εξηγούν αυτήν την διαφορά: πρώτον, πριν από το 1992 οι μελέτες δεν εξέταζαν το αμνιακό υγρό σε πολύ πρόωρα νεογνά (< 32 εβδομάδες). Είναι πλέον γνωστό ότι όσο πιο μικρή είναι η ηλικία κύησης του ΠΤ, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για θετικές καλλιέργειες στο αμνιακό υγρό[493]. Δεύτερον, πριν από το 1992 πολύ λίγες μελέτες έκαναν καλλιέργεια για μυκόπλασμα (*Mycoplasma Hominis*), ουρεόπλασμα (*Ureaplasma Urealyticum*) και κάποια εξειδικευμένα αναερόβια, που έχει πλέον αποδειχθεί ότι προκαλούν ενδομήτριες λοιμώξεις. Μάλιστα, σήμερα τα πιο κοινά μικρόβια που απομονώνονται από την μήτρα είναι το μυκόπλασμα και το ουρεόπλασμα[493]. Επίσης, είναι γνωστό ότι σε παρουσία ενδομήτριας λοίμωξης μόνο το 50% των δειγμάτων αμνιακού υγρού θα έχει θετικές καλλιέργειες[494]. Οι παραπάνω λόγοι μπορεί να εξηγούν εν μέρει τα διαφορετικά ποσοστά στις μελέτες.

Πίνακας-2: ενδοαμνιακή λοίμωξη σε γυναίκες με ΠΤ και άρρηκτους υμένες
(τροποποιημένος από Goldenberg και Culhane^[494])

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός ασθενών	Θετικές (+) καλλιέργειες αμνιακού υγρού (%)
Miller και συν. ^[495]	1980	23	11 (48%)
Bobitt και συν. ^[496]	1981	31	8 (26%)
Wallace & Herrick ^[497]	1981	25	3 (12%)
Hameed και συν. ^[498]	1984	37	4 (11%)
Wahbeh και συν. ^[499]	1984	33	7 (21%)
Weible & Randall ^[500]	1985	35	1 (3%)
Leigh & Garite ^[501]	1986	59	7 (12%)
Gravett και συν. ^[502]	1986	54	13 (24%)
Iams και συν. ^[503]	1987	5	0 (0%)
Duff & Kopelman ^[504]	1987	24	4 (10%)
Romero και συν. ^[505]	1988	41	4 (10%)
Skoll και συν. ^[506]	1989	127	7 (6%)
Romero και συν. ^[507]	1989	264	24 (9%)
Harger και συν. ^[508]	1991	38	0 (0%)
Watts και συν. ^[509]	1992	105	20 (19%)
Chaim και συν. ^[510]	1992	773	77 (9,9%)
Cherouny και συν. ^[511]	1992	86	53 (62%)
Hillier και συν. ^[512]	1993	50	9 (18%)
Greig και συν. ^[513]	1993	57	10 (18%)
Coultrip και συν. ^[514]	1994	89	12 (13%)
Greci και συν. ^[515]	1998	107	9 (8,7%)
Kara και συν. ^[516]	1998	74	25 (33,7%)
Gonzalez-Bosquet και συν. ^[517]	1999	113	13 (11,5%)
Odibo και συν. ^[518]	1999	181	53 (29%)
Yoon και συν. ^[519]	2001	206	21 (10%)
Maymon και συν. ^[520]	2001	371	34 (9%)
Hitti και συν. ^[521]	2001	151	45 (30%)
Jacobsson και συν. ^[522]	2003	61	10 (16%)
Jacobsson και συν. ^[523]	2005	21	8 (38%)
Figuerola και συν. ^[524]	2005	32	9 (28%)
Seong και συν. ^[525]	2008	109	6 (5,5%)
Σύνολο		3382	507 (15%)

Λοιμώξεις και Πρόωρος Τοκετός

Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν την άμεση σχέση λοίμωξης και πρόκλησης ΠΤ:

- Η χορήγηση μικροοργανισμών ή ενδοτοξινών σε μοντέλα με πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί έκτρωση ή ΠΤ
- Συστηματικές λοιμώξεις της μητέρας όπως πνευμονοφυρίδα, πνευμονία, ελονοσία και τυφοειδής πυρετός, σχετίζονται με την πρόκληση τοκετού
- Ενδομήτριες λοιμώξεις σχετίζονται με ΠΤ[526].

Βακτηριακές τοξίνες και ΠΤ σε μοντέλα με πειραματόζωα

Υπάρχουν πολλές μελέτες που αποδεικνύουν ότι η χορήγηση προϊόντων μικροοργανισμών και κυρίως ενδοτοξινών μπορούν να προκαλέσουν ΠΤ ή αποβολή σε πειραματόζωα[483-484,527-530]. Πιο πρόσφατες μελέτες μάλιστα κατάφεραν να αναπαράγουν ανιούσα ενδομήτρια λοίμωξη σε πειραματόζωα, χορηγώντας υστεροσκοπικά στην μήτρα τους βακτηρίδια[531]. Χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο οι Dombroski και συν. και μεταγενέστερα οι Romero και συν., κατάφεραν να προκαλέσουν ΠΤ σε πειραματόζωα[531-532]. Οι Gravett και συν., έφτιαξαν ένα πιο εξελιγμένο μοντέλο χορηγώντας βακτηρίδια απευθείας στο αμνιακό υγρό ή τον φθαρτό πιθήκων και προκαλώντας ΠΤ[533]. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες με παρόμοια ευρήματα[534-537].

Συστηματικές (μη-ενδομήτριες) λοιμώξεις και ΠΤ

Οι συστηματικές λοιμώξεις όπως πνευμονία, πνευμονοφυρίδα, ελονοσία και τυφοειδής πυρετός, έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση ΠΤ[538-548]. Το ποσοστό ΠΤ που σχετίζεται με πνευμονία στην κύηση κυμαίνεται από 15-48% και παρά το γεγονός ότι η πρόοδος στον τομέα της αντιμικροβιακής θεραπείας έχει μειώσει σημαντικά τα ποσοστά μητρικής θνητότητας και νοσηρότητας, εντούτοις το ποσοστό ΠΤ έχει παραμείνει αμετάβλητο[526,538-541]. Η πνευμονοφυρίδα στο παρελθόν σχετιζόταν άμεσα με την πρόκληση ΠΤ. Από τότε που άρχισαν να χρησιμοποιούνται ευρέως τα αντιβιοτικά για την θεραπεία της πνευμονοφυρίδας στην κύηση, η πνευμονοφυρίδα φαίνεται να ευθύνεται για πρόωρες συσπάσεις, όχι όμως για ΠΤ, κυρίως λόγω της έγκαιρης θεραπείας[526,542]. Αντίστοιχα, πριν από την ευρεία διάδοση των αντιβιοτικών, το ποσοστό ΠΤ σε εγκύους με τυφοειδή πυρετό ήταν μεταξύ 60-80%. Αυτό το ποσοστό φαίνεται να έχει μειωθεί σημαντικά, λόγω της έγκαιρης θεραπείας με αντιβιοτικά[526,544-546]. Η ελονοσία έχει επίσης συσχετισθεί άμεσα με την πρόκληση ΠΤ, με ποσοστά που ανέρχονται σε 50%. Ωστόσο, η θεραπεία και χημειοπροφύλαξη φαίνεται να προστατεύει τις εγκύους από ΠΤ[526,547-548]. Σημαντική αναφορά γίνεται επίσης στη βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο των περιοδοντικών λοιμώξεων στον ΠΤ[549-559]. Όλα αυτά τα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι συστηματικές λοιμώξεις σχετίζονται με αύξηση του ποσοστού ΠΤ και ότι η θεραπεία ορισμένων από αυτές τις

λοιμώξεις μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ (π.χ. πνευμονοφρίτιδα), ενώ η θεραπεία κάποιων άλλων δεν επηρεάζει τον κίνδυνο ΠΤ (π.χ. πνευμονία)[526].

Ενδομήτρια λοίμωξη και ΠΤ

Αν και οι συστηματικές λοιμώξεις αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο ΠΤ, δεν αποτελούν συχνό φαινόμενο κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ενδομήτριες λοιμώξεις από την άλλη, αποτελούν μείζονα παράγοντα κινδύνου για ΠΤ και είναι πολύ πιο συχνές από τις συστηματικές λοιμώξεις.

Ορισμός και διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων

Το αμνιακό υγρό φυσιολογικά είναι άσηπτο και η καλλιέργεια οποιουδήποτε μικροοργανισμού από αυτό αποτελεί ένδειξη μικροβιακής μόλυνσης. Κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί ακόμα και χωρίς εμφανή κλινικά σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης[560]. Ο χρυσός κανόνας για την διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων είναι η καλλιέργεια αμνιακού υγρού, και ανάλογα με τον χώρο από τον οποίο προέρχονται οι μικροοργανισμοί, οι λοιμώξεις μπορούν να διακριθούν σε ένδο-αμνιακές και έξω-αμνιακές [526]. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη λήψη δείγματος αμνιακού υγρού είναι πολύ σημαντική. Υπάρχουν δύο κυρίως μέθοδοι, η πρώτη είναι η κλασική διακοιλιακή λήψη αμνιακού υγρού με αμνιοπαρακέντηση και η δεύτερη είναι διακολπικά με βελόνα ή μέσω ενδομήτριου καθετήρα. Αυτή η δεύτερη μέθοδος έχει μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης από την χλωρίδα του κόλπου και δεν προτιμάται για την μελέτη και καλλιέργεια αμνιακού υγρού. Εκτός από το αμνιακό υγρό δείγματα για καλλιέργεια μπορούν να ληφθούν και από το χόριο, ενώ καλλιέργεια δειγμάτων από τον φθαρτό δεν είναι εύκολη[526]. Εκτός από την καλλιέργεια μικροοργανισμών στο αμνιακό υγρό, που αποτελεί την καλύτερη μέθοδο διάγνωσης ενδομήτριας λοίμωξης και άλλες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων με καλές ευαισθησίες, όπως ιστολογική διάγνωση της χοριοαμνιονίτιδας και η εύρεση λευκοκυττάρων στο αμνιακό υγρό ή στο χόριο. Επίσης τα τελευταία χρόνια, μεγάλη έμφαση έχει δοθεί σε άλλες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων όπως: (1) κυττοκίνες (IL-6, IL-1β, IL-8), (2) μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος και (3) η παρουσία λευκοκυττάρων στο αμνιακό υγρό (Πίνακας 3)[494,523,561-572].

Πίνακας-3: δείκτες ενδομήτριας λοίμωξης σε έγκυες γυναίκες (τροποποιημένο από Goldenberg και Culhane^[494])

Αμνιακό Υγρό	Τράχηλος ή Κόλπος	Ορός Αίματος
• Γυναίκες χωρίς συσπάσεις		
↑ Ιντερλευκίνη-6	Βακτηριδιακή Κολπίτιδα (BV)	↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ↑ Φερριτίνη
	↑ Ιντερλευκίνη-6 ↑ Φερριτίνη ↑ εμβρυϊκή φιβρονεκτίνη (FFN) ↑ φετοπρωτεΐνη (α-FP) ↑ Γοναδοτροπίνη (hCG) ↑ Προλακτίνη ↑ Προτεπτιδίο C κολλαγόνου τύπου I	
• Γυναίκες σε τοκετό		
Βακτηρίδια	Βακτηριδιακή Κολπίτιδα (BV)	↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ↑ Ιντερλευκίνη-6
↓ Γλυκόζη	↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ↑ TNF-α ↑ Ιντερλευκίνη-1	↑ TNF-α ↑ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
↑ αριθμός Λευκοκυττάρων ↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ↑ Ιντερλευκίνη-1 ↑ Ιντερλευκίνη-6	↑ Ιντερλευκίνη-6 ↑ Ιντερλευκίνη-8 ↑ εμβρυϊκή φιβρονεκτίνη (FFN)	

Τύποι ενδομήτριας λοίμωξης και μηχανισμός μετάδοσης

Οι ενδομήτριες λοιμώξεις μπορεί να εντοπίζονται σε τέσσερις κυρίως περιοχές: (1) στον χώρο μεταξύ του φθαρτού και των εμβρυϊκών μεμβρανών, (2) ανάμεσα στις εμβρυϊκές μεμβράνες, (3) στο αμνιακό υγρό και (4) στο ίδιο το έμβρυο. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, από τις γυναίκες με λοίμωξη στις εμβρυϊκές μεμβράνες, μόνο το 50% θα έχουν θετικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού, ενώ το ποσοστό αυτό είναι ακόμα μικρότερο σε περιπτώσεις εμβρυϊκής λοίμωξης[494]. Η ενδομήτρια λοίμωξη, ειδικά όταν είναι βακτηριακής αιτιολογίας, μπορεί να εκδηλωθεί ως συστηματική λοίμωξη, γνωστή ως κλινική χοριοαμνιονίτιδα, που χαρακτηρίζεται από πυρετό, ευαισθησία στην μήτρα και αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια. Ωστόσο, οι περισσότερες γυναίκες με ενδομήτρια λοίμωξη δεν θα παρουσιάζουν κλινική συμπτωματολογία και μόνο ένα ποσοστό

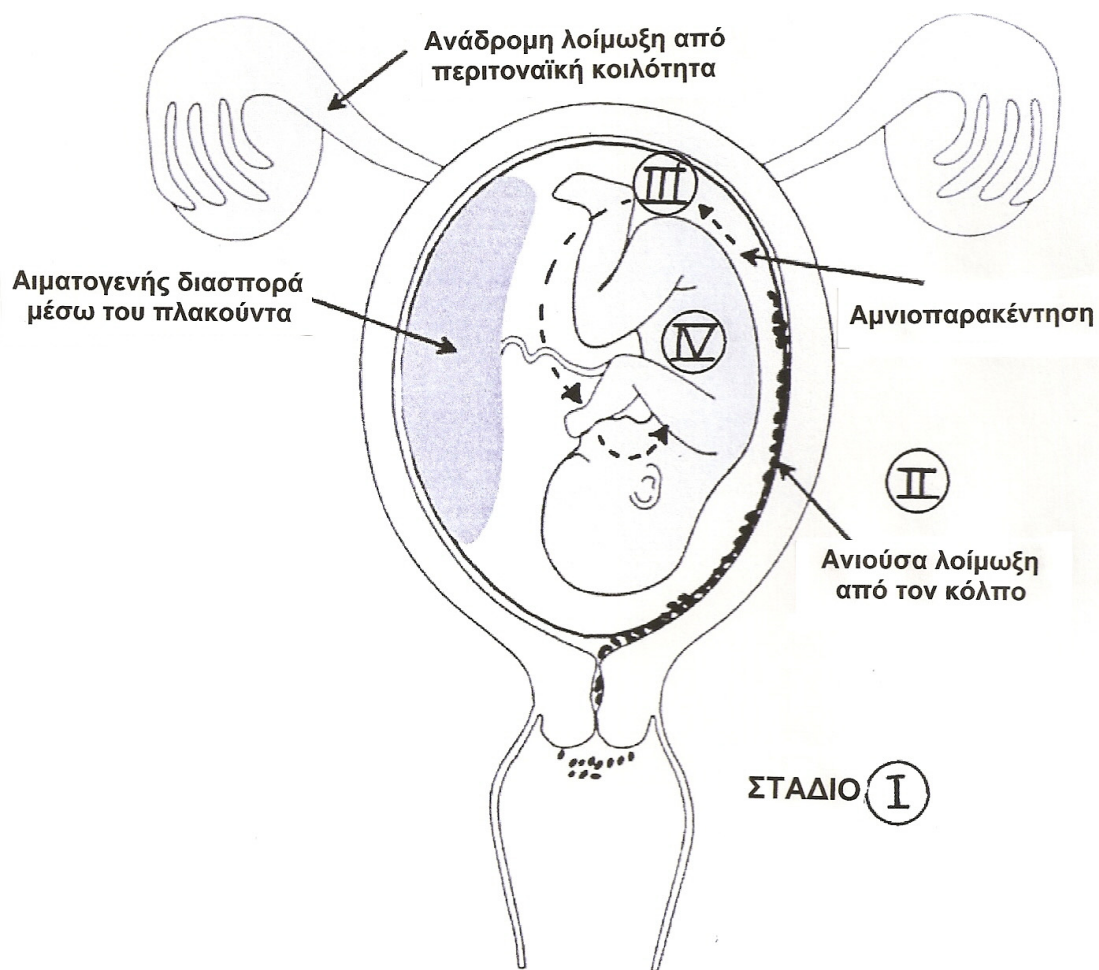
5-10% από τις περιπτώσεις με ιστολογικά επιβεβαιωμένη χοριοαμνιονίτιδα ή θετικές καλλιέργειες από τις εμβρυϊκές μεμβράνες, θα έχουν τελικά και συμπτώματα χοριοαμνιονίτιδας[494,573].

Οι μηχανισμοί πρόκλησης ενδομήτριας λοίμωξης απεικονίζονται στο Σχήμα 1. Αυτός ο μηχανισμός έχει πλέον αποδειχθεί σε μοντέλα με πειραματόζωα. Η ενδομήτρια λοίμωξη οδηγεί σε μία ανοσολογική αντίδραση, που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή κυττοκινών, προσταγλαδινών και μεταλλοπρωτεασών. Αυτές οι φλεγμονώδεις χημικές ουσίες προκαλούν συσπάσεις της μήτρας, διαστολή του τραχήλου, ρήξη των μεμβρανών και τελικά ΠΤ[493-494,561-562,575].

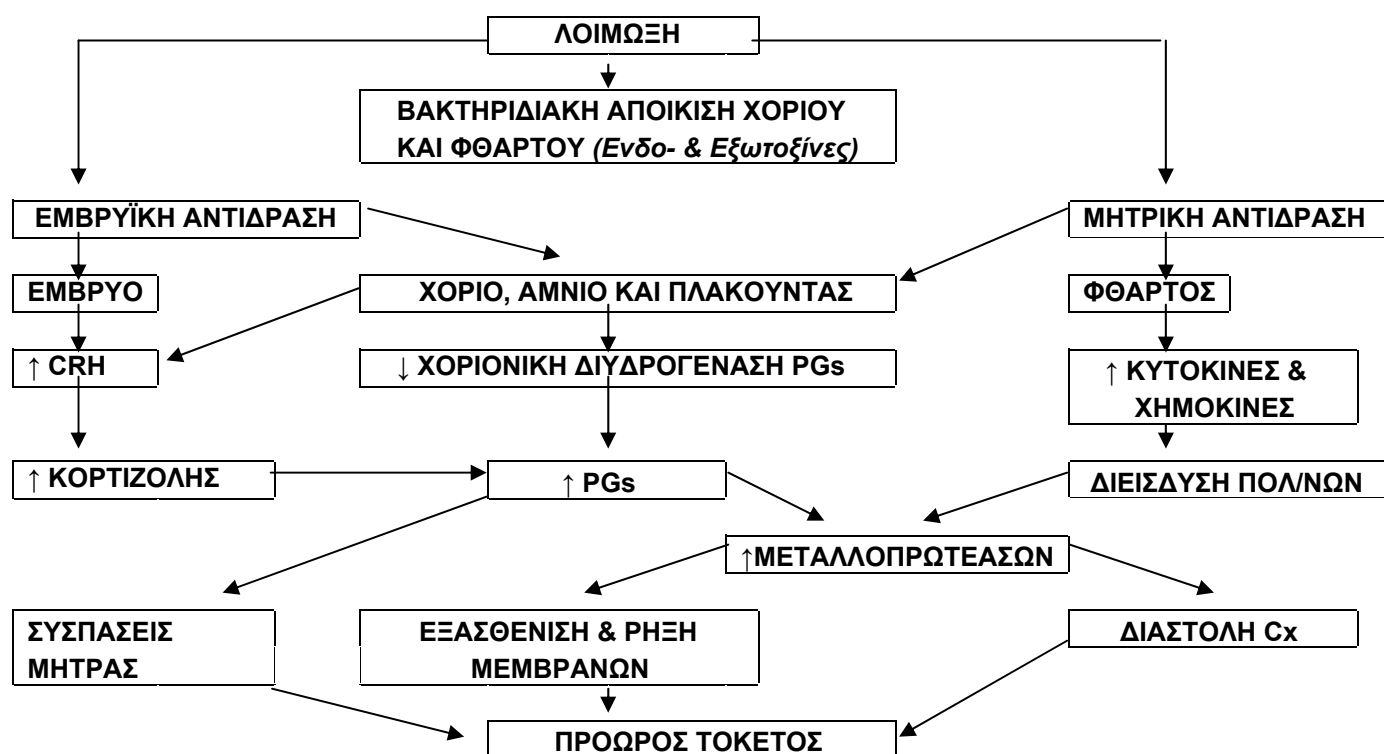
Πώς όμως οι μικροοργανισμοί διεισδύουν στην ενδομήτρια κοιλότητα και προκαλούν λοιμώξεις; Υπάρχουν τέσσερις βασικές οδοί, μέσω των οποίων μπορεί να προκληθεί ενδομήτρια λοίμωξη (Σχέδιο-2):

- Ανιούσα οδός από τον κόλπο και τον τράχηλο. Αποτελεί την πιο συχνή οδό και θα την αναλύσουμε εκτενώς παρακάτω.
- Αιματογενής διασπορά μέσω του πλακούντα (διαπλακουντιακή λοίμωξη). Για παράδειγμα, εάν η μητέρα έχει βακτηριαμία, μικροοργανισμοί μπορούν να εισέλθουν στην μήτρα, αιματογενώς, μέσω του πλακούντα. Αν και κάτι τέτοιο είναι σπάνιο, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να συμβεί και έμβρυα έχουν μολυνθεί από τα αντίστοιχα μικρόβια σε περιπτώσεις μητρικής σηψαιμίας, όπως λιστέρια και τουλαραιμία [494,576]. Επίσης, κάποια μικρόβια της στοματικής κοιλότητας, όπως *Carnocytophaga* και διάφορα ατρακτοειδή βακτήρια, έχει βρεθεί ότι εισέρχονται στην μήτρα μέσω του πλακούντα[577-578].
- Ανάδρομη λοίμωξη από την περιτοναϊκή κοιλότητα, μέσω των σαλπίγγων
- Επιλοίμωξη κατά τη διάρκεια επεμβατικών μεθόδων, όπως αμνιοπαρακέντηση, λήψη τροφοβλάστης (CVS) και λήψη εμβρυϊκού αίματος

Οι Romero και Mazor έχουν προτείνει τέσσερα στάδια για την ανάπτυξη ενδομήτριας λοίμωξης (Σχέδιο 2): Στάδιο I: υπερανάπτυξη επαμφοτεριζόντων μικροοργανισμών ή παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών (π.χ. *Neisseria Gonorrhoeae*), στον κόλπο ή στον τράχηλο. Η βακτηριδιακή κολπίτιδα (BV) ανήκει σε αυτό το στάδιο. Στάδιο II: με την είσοδο στην ενδομήτρια κοιλότητα οι μικροοργανισμοί αποικίζουν τον φθαρτό. Αυτό προκαλεί φλεγμονή του φθαρτού και επακόλουθη επέκταση της φλεγμονής στο χόριο. Στάδιο III: η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί μέσω των εμβρυϊκών αγγείων (χοριοαγγειίτιδα) ή να διαπεράσει το άμνιο (αμνιονίτιδα) και να εισέλθει στο αμνιακό υγρό, προκαλώντας ενδοαμνιακή λοίμωξη. Η ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών δεν είναι απαραίτητη προκειμένου να εισχωρήσουν τα μικρόβια στο αμνιακό υγρό, εφόσον πολλοί μικροοργανισμοί μπορούν να διαπεράσουν τις μεμβράνες[579]. Στάδιο IV: Από την στιγμή που θα βρεθούν στο αμνιακό υγρό είναι πολύ εύκολο να προκληθεί εμβρυϊκή λοίμωξη, όπως συγγενής πνευμονία από εισρόφηση του μολυσμένου αμνιακού υγρού, εντοπισμένες λοιμώξεις από απευθείας επαφή, όπως ωτίτιδα, επιπεφυκίτιδα και ομφαλίτιδα. Επιμέρους λοιμώξεις μπορεί να επεκταθούν και να προκαλέσουν βακτηριαμία και σηψαιμία. Μία άλλη πιθανότητα είναι, η μία λοίμωξη που εντοπίζεται στον παρυφώδη φθαρτό να επεκταθεί στον βασικό φθαρτό και από εκεί κατευθείαν στις εμβρυϊκές λάχνες και στην εμβρυϊκή κυκλοφορία[526].



Σχέδιο-2: οι πιθανές οδοί διασποράς ενδομήτριας λοίμωξης και τα στάδια της ανιούσας λοίμωξης: στάδιο I → κολπική λοίμωξη, στάδιο II → φλεγμονή εμβρυϊκών μεμβρανών, στάδιο III → διείσδυση μικροβίων στο αμνιακό υγρό, στάδιο IV → εμβρυϊκή λοίμωξη (σχέδιο τροποποιημένο από Goldenberg και συν.^[493] και Romero και συν.^[526])



Σχήμα-1: ο μηχανισμός πρόκλησης πρόωρου τοκετού μέσω λοίμωξης (CRH = κορτικοτροπίνη, PGs = προσταγλαδίνες, Cx = τράχηλος, Πολ/νων = Πολυμορφοπύρηνων). Τροποποιημένο από Goldenberg και συν.^[58] και Friese^[574]

Μικροβιολογία ενδομήτριας λοίμωξης

Τα μικρόβια που απομονώνονται πιο συχνά από την αμνιακή κοιλότητα σε γυναίκες με ΠΤ και άρρηκτες μεμβράνες είναι το *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* και νηματοειδή βακτήρια (*Fusobacterium species*)^[526,560]. Στο 50% των γυναικών με ενδομήτρια λοίμωξη, θα αναπτυχθούν περισσότεροι από έναν μικροοργανισμούς σε δείγματα καλλιέργειας από την αμνιακή κοιλότητα. Η συγκέντρωση των μικροοργανισμών ποικίλλει σημαντικά και στο 70% των περιπτώσεων οι μονάδες αποικισμού των μικροοργανισμών (*colony forming units-CFU*) θα είναι μεγαλύτερες από 10^5 ανά ml ^[506]. Οι μικροοργανισμοί που έχουν συσχετιστεί με ενδομήτρια λοίμωξη σε γυναίκες που δεν έχουν κλινικά εμφανή συμπτώματα ρήξης των υμένων ανέρχονται σε περισσότερους από 50^[580-581]. Είναι αξιοσημείωτο ότι μικροοργανισμοί που συναντώνται συχνά στον κόλπο όπως *E.Coli* και *Group B Streptococcus*, ανιχνεύονται σπάνια στο αμνιακό υγρό, εάν δεν υπάρχει ρήξη των υμένων. Το ίδιο ισχύει και για τους *N.Gonorrhea* και *Chlamydia Trachomatis*. Οι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται πιο συχνά στο αμνιακό υγρό σε γυναίκες χωρίς ρήξη των υμένων, περιγράφονται στον Πίνακα-4. Ο λόγος για τον οποίο κάποιοι μικροοργανισμοί μπορούν να

διαπεράσουν τις εμβρυϊκές μεμβράνες, ενώ κάποιοι άλλοι όχι, δεν είναι ξεκάθαροι. Οι Galask και συν. έδειξαν ότι οι μικροοργανισμοί Chlamydia Trachomatis και Neiseria Gonorrhoeae δεν μπορούν να προσκολληθούν στις εμβρυϊκές μεμβράνες και συνεπώς δεν μπορούν να εισχωρήσουν στην μητρική κοιλότητα, εάν δεν έχει προηγηθεί ρήξη των μεμβρανών[579]. Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται πιο συχνά στις ενδομήτριες λοιμώξεις είναι συνήθως χαμηλής μολυσματικότητας και σε αυτό μπορεί να οφείλεται το γεγονός ότι οι περισσότερες ενδομήτριες λοιμώξεις έχουν χαρακτηριστικά χρόνιας λοίμωξης και συνήθως δεν εκδηλώνονται κλινικά ως χοριοαμνιονίτιδες. Θα αναλύσουμε τους πιο συχνούς από αυτούς τους μικροοργανισμούς.

Πίνακας-4: οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από το χόριο και το άμνιο σε 162 γυναίκες σε αυτόματο τοκετό (τροποποιημένο από Goldenberg και Culhane^[526])

Μικροοργανισμός	Ποσοστό (%)
Ureaplasma urealyticum	21,5
Mycoplasma Hominis	9,2
Peptostreptococci	9,2
Gardnerella vaginalis	7,4
Lactobacillus spp.	3,7
Group B Streptococcus	3,7
Streptococcus viridans	3,1
Bacteroides spp.	3,1
Propionbacterium acnes	3,1
Fusobacterium	1,8

Βακτηριδιακή Κολπίτιδα

Η βακτηριδιακή κολπίτιδα (BK) αποτελεί το συχνότερο αίτιο κολπικής λοίμωξης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με ποσοστό επίπτωσης περίπου 9% (4-60%) και για τις έγκυες αυτό το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 6-35%[582-583]. Χαρακτηρίζεται από μία πυκνή και υδαρή κολπική απέκκριση στην είσοδο του κόλπου και στα κολπικά τοιχώματα, η οποία είναι φαιόχρωμη, ομογενής και τη διακρίνει η χαρακτηριστική «οσμή ψαριού» (*fishy odour*), ιδίως όταν προστεθεί στο κολπικό έκκριμα 10% KOH, ενώ δεν συνοδεύεται συνήθως από κνησμό ή άλγος. Η BK λοιπόν αποτελεί περισσότερο ένα σύνδρομο, που σχετίζεται με παθολογικές μεταβολές στην χλωρίδα του κόλπου, παρά σε μία συγκεκριμένη λοίμωξη που οφείλεται σε έναν μικροοργανισμό. Στην BK διαταράσσεται η ισορροπία των μικροοργανισμών και οι λακτοβάκιλλοι που φυσιολογικά αποτελούν το κύριο στοιχείο της κολπικής χλωρίδας αντικαθίστανται από την υπερανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών και κυρίως αναερόβιων μικροοργανισμών, οι οποίοι βρίσκονται φυσιολογικά στον κόλπο, άλλα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις[526,583]. Φυσιολογικά στην χλωρίδα του κόλπου ο λόγος αναερόβιων προς αερόβιων κυμαίνεται από 2:1 έως 5:1. Σε περιπτώσεις BK αυτός ο λόγος αυξάνεται σε επίπεδα που φτάνουν από 100:1 έως 1000:1,

με τους ίδιου μικροοργανισμούς που φυσιολογικά βρίσκονται στον κόλπο αλλά σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Η ΒΚ έγκειται στην διαφορετική ποσότητα των μικροοργανισμών και όχι στην διαφορετική «ποιότητα» τους, δηλαδή δεν οφείλεται στην ύπαρξη άλλων μικροοργανισμών που δεν υπάρχουν φυσιολογικά στον κόλπο. Έτσι λοιπόν, ως αίτιο της ΒΚ δεν εντοπίζεται ένας συγκεκριμένος μικροοργανισμός, αν και οι πιο συχνά συσχετιζόμενοι μικροοργανισμοί είναι οι *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* και *Mycoplasma spp.*[583].

Υπάρχουν δύο τρόποι διάγνωσης της ΒΚ, τα κριτήρια κατά Amsel, που χρησιμοποιούνται πιο συχνά και τα κριτήρια κατά Nugent (Πίνακα-5)[584-585]. Η ΒΚ κολπίτιδα κατά την εγκυμοσύνη, έχει συσχετιστεί με αύξηση του ΠΤ σύμφωνα με πολλές μελέτες τα τελευταία 20 χρόνια[583-589]. Οι Leitich και συν. σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι η ΒΚ διπλασιάζει τον κίνδυνο ΠΤ πριν από τις 37 εβδομάδες[584]. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι όσο πιο νωρίς στην εγκυμοσύνη εντοπιστεί ΒΚ, τόσο περισσότερο αυξάνεται ο κίνδυνος ΠΤ. Το ποσοστό ΠΤ αυξανόταν κατά 7 φορές αν διαγνώσκεται ΒΚ πριν από τις 16 εβδομάδες και 4 φορές πριν από τις 20 εβδομάδες. Σε μία μελέτη με περισσότερες από 12,000 γυναίκες που ελέγχθηκαν για ΒΚ, σε ηλικία κύησης (GA) μεταξύ 8 και 20 εβδομάδων, βρέθηκε ότι η ΒΚ είχε σημαντική συσχέτιση με ΠΤ[589]. Οι Maccone και συν. παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος ΠΤ αυξανόταν σημαντικά (σχετικός κίνδυνος=6,1), σε γυναίκες με ΒΚ που είχαν το αλληλίο 2 του παράγοντα άλφα νέκρωσης νεοπλασίας (Tumor necrosis factor alpha, TNF-α), αποκαλύπτοντας μία γενετική προδιάθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο ΠΤ[590].

Η ΒΚ όπως έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες σχετίζεται άμεσα με τον ΠΤ. Οι μελέτες αυτές ωστόσο, εμφανίζουν σημαντικές στατιστικές διαφορές στα αποτελέσματά τους, δείχνοντας ότι μόνο μία υποομάδα γυναικών με ΒΚ βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ και το αποτέλεσμα της κύησης εξαρτάται σε ένα μεγάλο βαθμό από την ανοσολογική αντίδραση της μητέρας[583,591]. Η Cochrane Collaboration συστήνει ότι η χορήγηση αντιβιοτικών στην εγκυμοσύνη μπορεί να θεραπεύσει την ΒΚ, δεν υπάρχουν όμως αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος και η θεραπεία όλων των ασυμπτωματικών εγκύων με ΒΚ μπορεί να εμποδίσει τον ΠΤ. Ωστόσο, η θεραπεία της ΒΚ πριν από τις 20 εβδομάδες φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ[592].

Πίνακας-5: Κριτήρια διάγνωσης βακτηριακής κολπίτιδας (BK)

- **Κριτήρια κατά Amsel 1983** ^[585] (3 από τα 4 κριτήρια είναι απαραίτητα για την διάγνωση BK)

1. Κολπική υπερέκκριση η οποία είναι λεπτόρρευστη, με ανοιχτό φαιό χρώμα
2. Κολπικό pH > 4,5
3. Παρουσία Clue cells (κολπικά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα, πάνω στα οποία και ιδιαίτερα στην περιφέρειά τους, έχουν κολλήσει παρά πολλά Gram (+) βακτήρια)
4. Θετικό τεστ αμινών ("whiff test" - παραγωγή χαρακτηριστικής οσμής ψαριού με προσθήκη στο κολπικό έκκριμα 10% KOH)

- **Κριτήρια κατά Nugent 1991** ^[593]

Βαθμολόγηση	Μορφότυποι Lactobacillus	Μορφότυποι Gardnerella και Bacteroides spp.	Καμπύλα ραβδία (Gram variable)
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ή 2+
2	2+	2+	3+ ή 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Πίνακας-5: Για τα κριτήρια κατά Nugent, λαμβάνεται ξηρό κολπικό επίχρισμα, το οποίο ελέγχεται για χρώση κατά Gram και βαθμολογείται ανάλογα με τον αριθμό των Lactobacillus (που είναι συνήθως χαμηλός) και ανάλογα με την παρουσία μικροοργανισμών Mobiluncus και Bacteroides (που συνήθως είναι αυξημένος). Βαθμός ≥ 7 από 10 είναι διαγνωστικός για BK, - αν και κάποιες πρόσφατες μελέτες θεωρούν βαθμούς ≥ 9 από 10 ως πιο ευαίσθητους - , βαθμοί 0-3 είναι φυσιολογικοί και 4-6 ενδιάμεσο αποτέλεσμα [526,583].

Άλλοι μικροοργανισμοί

- Στρεπτόκοκκος της Ομάδας B

Ο Στρεπτόκοκκος της Ομάδας B (GBS), αποτελεί ένα κοινό παθογόνο μικρόβιο του κόλπου και υπάρχουν πολλές μελέτες που συνδέουν την αποίκιση του κόλπου από GBS με την πρόκληση χοριοαμνιονίτιδας, ενδομητρίτιδας στη λοχεία και με νεογνική σήψη[594-598]. Η θεραπεία κατά τη διάρκεια του τοκετού για GBS μειώνει την πιθανότητα λοίμωξης των νεογνών, χωρίς να μειώνει όμως τον κίνδυνο νεογνικής θνητότητας[599]. Ωστόσο, ο ρόλος του GBS στον ΠΤ δεν είναι ξεκάθαρος. Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν δείξει

συσχέτιση της αποίκησης του κόλπου με GBS με τον ΠΤ, φαίνεται όμως να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πρόωρη ρήξη υμένων (PROM)[588,600-608]. Η θεραπεία της GBS βακτηριακής αποίκησης του κόλπου με ερυθρομυκίνη δεν μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ[609]. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία με GBS σχετίζεται άμεσα τόσο με την πρόκληση ΠΤ, όσο και με την PROM και η θεραπεία της μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ[610-613].

- Χλαμύδια (*Chlamydia Trachomatis*)

Η λοίμωξη από χλαμύδια αποτελεί το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στις ανεπτυγμένες χώρες και ιδιαίτερα σε γυναίκες κάτω των 25 ετών, με επίπτωση που κυμαίνεται από 4-25% και ειδικά για την εγκυμοσύνη αυτό το ποσοστό έχει υπολογιστεί σε 20%[614-615]. Η παρουσία του *Chlamydia Trachomatis* στον τράχηλο της μήτρας κατά την διάρκεια της κύησης, έχει συσχετιστεί στις περισσότερες μελέτες, αν και όχι σε όλες, με αύξηση του κινδύνου ΠΤ και η κάθετη μετάδοση κατά τον τοκετό, μπορεί να οδηγήσει σε νεογνική πνευμονία (5-15%) και νεογνική επιπεφυκίτιδα (15-25%)[492,502,588,594-595,616-630]. Φαίνεται ότι οι γυναίκες με πρόσφατη λοίμωξη και με θετικά αντιχλαμυδιακά IgM αντισώματα τόσο στον ορό, όσο και στον κόλπο έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ και PROM[619,631]. Σε μία μελέτη από τους Andrews και συν., δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ χλαμυδίων και ΠΤ, αλλά βρέθηκε ότι η παρουσία *Chlamydia Trachomatis* στον κόλπο, σχετίζεται με BV και κοντό μήκος τραχήλου της μήτρας, παράγοντες που προδιαθέτουν για ΠΤ[632]. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η θεραπεία γυναικών με *Chlamydia Trachomatis* μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ, με κάποιες μελέτες να παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα[624]. Η θεραπεία εκλογής σε γυναίκες που δεν είναι έγκυες είναι οι τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη), ενώ στην εγκυμοσύνη χορηγείται εναλλακτικά ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, αλλά και αμοξυκιλλίνη και κλινδαμυκίνη[631].

- Γονόρροια (*Neisseria Gonorrhoeae*)

Η επίπτωση της *N. Gonorrhoeae* σε έγκυες γυναίκες, υπολογίζεται σε 1%, και ο σχετικός κίνδυνος αυτών των γυναικών για ΠΤ, είναι μεταξύ 2-5 [633-634]. Υπάρχουν επιδημιολογικές αποδείξεις που σχετίζουν την γονόρροια με τον ΠΤ, αν και οι μελέτες αυτές είναι αναδρομικές και τα στοιχεία όχι τόσο ισχυρά. Μόνο μία από αυτές τις μελέτες δεν βρήκε συσχέτιση με τον ΠΤ[594,630,633-638]. Η *N. Gonorrhoeae* έχει βρεθεί ότι μπορεί να διαπεράσει τις εμβρυϊκές μεμβράνες και να προκαλέσει χοριοαμνιοτιπιδά, σε μελέτες όπου η πάθηση έχει διαπιστωθεί με ιστολογικές εξετάσεις[639]. Στην εγκυμοσύνη θα πρέπει να ελέγχουμε τις γυναίκες υψηλού κινδύνου και να χορηγούμε κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία. Ο Brocklehurst σε μία ανασκόπηση από το 2002 (*Cochrane Review*), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αμοξυκιλλίνη σε συνδυασμό με προβενεσίδη έχει παρόμοια αποτελέσματα με θεραπεία με σπεκτινομυκίνη, κεφτριαξόνη ή κεφιζίμη[640].

- Κολπική Τριχομονάδα (*Trichomonas Vaginalis*)

Η ομάδα VIP έδειξε συσχέτιση της λοίμωξης με *Trichomonas Vaginalis* τόσο με ΠΤ, όσο και με PROM. Η επίπτωση της *T. Vaginalis* ήταν 12,6% με σημαντικές

διαφορές μεταξύ των εθνικών ομάδων[641-642]. Δύο άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει την *T. Vaginalis* με ΠΤ και μία τρίτη μελέτη με PROM[373,600,643]. Μία μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση λοίμωξης με τριχομονάδα και χαμηλού βάρους γέννησης[644]. Οι Carey και Klebanoff σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με περισσότερες από 600 γυναίκες, με ασυμπτωματική αποίκιση με *Trichomonas* εξέτασαν κατά πόσο η θεραπεία με μετρονιδαζόλη στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο βελτιώνει την πιθανότητα ΠΤ, σε σχέση με γυναίκες που λάμβαναν placebo. Οι γυναίκες που έλαβαν μετρονιδαζόλη είχαν διπλάσιο κίνδυνο ΠΤ(19% vs 10,7%). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο έλεγχος ρουτίνας των εγκύων για *Trichomonas Vaginalis* καθώς και η θεραπεία ασυμπτωματικών εγκύων με *T. Vaginalis* δεν είναι απαραίτητη, καθώς δεν βελτιώνει το αποτέλεσμα της κύησης[645]. Σε μία μελέτη από τους Meis και συν., η επίπτωση της *T. Vaginalis* στην κύηση ήταν 3% και δεν συσχετιζόταν με ΠΤ[586].

- Μυκοπλάσματα (*Mycoplasma hominis* & *Ureaplasma urealyticum*)

Οι μικροοργανισμοί *Mycoplasma hominis* και *Ureaplasma urealyticum* εντοπίζονται πολύ συχνά στο αμνιακό υγρό εγκύων με ΠΤ και PPRM[492]. Υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν κάποια συσχέτιση αυτών των μικροοργανισμών με ΠΤ, χωρίς όμως καλά στοιχεία[587,607,646]. Σύμφωνα με τους Romero και συν. ωστόσο, η παρουσία αυτών των μικροοργανισμών στο κατώτερο γεννητικό σύστημα δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ. Μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Eschenbach και συν., στην οποία γυναίκες με *Ureaplasma urealyticum* λάμβαναν θεραπεία με ερυθρομυκίνη ή placebo, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση του ποσοστού ΠΤ στην ομάδα που λάμβανε ερυθρομυκίνη. Οι συγγραφείς δεν συστήνουν τον έλεγχο ρουτίνας στην εγκυμοσύνη και θεραπεία για *Ureaplasma urealyticum*. Η αποίκιση του αναπνευστικού συστήματος των νεογνών, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας αναπνευστικής πάθησης[647-654].

- Ασυμπτωματική Βακτηριουρία

Ως ασυμπτωματική βακτηριουρία ορίζεται η ανεύρεση μικροβίων ($>10^5$ cfu/ml) σε δύο συνεχόμενα δείγματα ούρων, που λήφθηκαν σε διάστημα > 24 ωρών, απουσία κλινικών συμπτωμάτων και πυοσφαιρίων στα ούρα. Η επίπτωση στην εγκυμοσύνη είναι 2-10% και εάν δεν θεραπευτεί το 30-50% αυτών των περιπτώσεων θα αναπτύξουν πυελονεφρίτιδα[492]. Σύμφωνα με τον Wally ο κίνδυνος ΠΤ σε περίπτωση πυελονεφρίτιδας υπολογίζεται σε 30%[655], ενώ σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες η πυελονεφρίτιδα φαίνεται να σχετίζεται με πρόωρες συσπάσεις της μήτρας, αλλά όχι με ΠΤ[656-657]. Μία μετα-ανάλυση από τους Romero και συν., έδειξε ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΠΤ και ότι η θεραπεία της με αντιβιοτικά μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ[656]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στην συγκεκριμένη μελέτη όταν προσαρμόσουμε τα δεδομένα ανάλογα με κοινωνικοοικονομικές και δημογραφικές μεταβλητές, η σχέση βακτηριουρίας και ΠΤ δεν υφίσταται. Εάν αυτή η σχέση οφειλόταν αποκλειστικά σε κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες δεν θα έπρεπε ωστόσο να παρατηρείται μείωση του ποσοστού ΠΤ, εκτός εάν η χρήση αντιβιοτικών θεράπευε τυχαία άλλους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, που μπορεί να μην είχαν

αναγνωριστεί κατά τη διάρκεια της μελέτης, όπως BK[633]. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνει και η ανάλυση κατά Cochrane του 2001, αν και η νεότερη ανάλυση του 2007 από τους ίδιους συγγραφείς δείχνει μείωση του κινδύνου πνευμονεφρίτιδας και χαμηλού βάρους γέννησης, με χρήση αντιβιοτικών, αλλά όχι του ΠΤ[658-659]. Δύο από τις τέσσερις μελέτες κοόρτης έδειξαν συσχέτιση βακτηριουρίας και ΠΤ, ενώ οι άλλες δύο δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την συσχέτιση[660-663]. Από την βιβλιογραφία δεν φαίνεται να υπάρχουν σαφή στοιχεία σχετικά με την διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά, για την ασυμπτωματική βακτηριουρία στην εγκυμοσύνη[664]. Σύμφωνα με τους Thomsen και συν., η ασυμπτωματική βακτηριουρία μπορεί να αποτελεί δείκτη παθολογικής χλωρίδας του κόλπου ή να γίνεται επιμόλυνση του κόλπου από τα ούρα και έτσι να αυξάνεται ο κίνδυνος ΠΤ[665].

- Ιογενείς Λοιμώξεις

Αντίθετα με κάποιες βακτηριακές λοιμώξεις η σχέση ΠΤ και ιογενών λοιμώξεων δεν φαίνεται να είναι τόσο άμεση[494]. Ιογενείς λοιμώξεις που οδηγούν σε σοβαρή συστηματική λοίμωξη (π.χ. πνευμονία από ανεμευλογιά, πολιομυελίτιδα), μπορεί να οδηγήσουν σε ΠΤ[576]. Όταν δεν υπάρχει σοβαρή συστηματική λοίμωξη, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία από την βιβλιογραφία που να υποστηρίζουν ότι οι ιογενείς λοιμώξεις ευθύνονται για ΠΤ. Πολλά έμβρυα με ενδομήτρια λοίμωξη κυτταρομεγαλοϊού (CMV) τείνουν να γεννιούνται πρόωρα, χωρίς να υπάρχουν συστηματικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν αυτές τις παρατηρήσεις. Σε μία μελέτη από τους Wenstrom και συν. με ασυμπτωματικές γυναίκες που υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση, έγινε ανάλυση των δειγμάτων με PCR για ενδοαμνιακές ιογενείς λοιμώξεις. Από τα αποτελέσματα αποκαλύφθηκε DNA από πολλούς ιούς (αδενοϊός, CMV, Epstein-Barr, εντεροϊός κλπ.), με πιο συχνό αυτό του αδενοϊού, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση κανενός από αυτούς με ΠΤ[666]. Υπάρχουν ορισμένες μελέτες που συσχετίζουν τις ιογενείς λοιμώξεις με τον ΠΤ. Οι Arechavaleta-Velasco και συν., διατύπωσαν την θεωρία ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να ευθύνονται για παθολογική λειτουργία του πλακούντα μέσω λοίμωξης της τροφοβλάστης και έτσι να οδηγήσουν σε επιπλοκές, όπως αποβολή, προεκλαμψία, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και ΠΤ[667]. Οι Salafia και συν., σε μία μελέτη όπου εξέτασαν τους πλακούντες από 753 γυναίκες (539 με ΠΤ), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ιογενείς λοιμώξεις ΠΤ μπορεί να προκληθεί ως συνέπεια της φλεγμονώδους αντίδρασης[668]. Δεν υπάρχουν, λοιπόν αρκετά στοιχεία, σχετικά με τον ρόλο των ιογενών λοιμώξεων στον ΠΤ και σίγουρα χρειάζονται περισσότερες μελέτες σχετικά με τον ρόλο τους στην πρόκληση ΠΤ.

- Άλλοι μικροοργανισμοί

Άλλοι μικροοργανισμοί που έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση ΠΤ είναι οι: Escheria Coli, Klebsiella και Haemophilus χωρίς να έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση των μικροοργανισμών αυτών με ΠΤ και να χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία αυτών των μικροοργανισμών μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ[669-671]. Αυτά τα ευρήματα αμφισβητούνται από κάποιες άλλες μελέτες[672]. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη με περισσότερες από 2500 γυναίκες βρέθηκε

μονιλία (*Candida Albicans*) σε 20% των γυναικών, στις 24 και 28 εβδομάδες της κύησης και δεν υπήρχε συσχέτιση με ΠΤ[586].

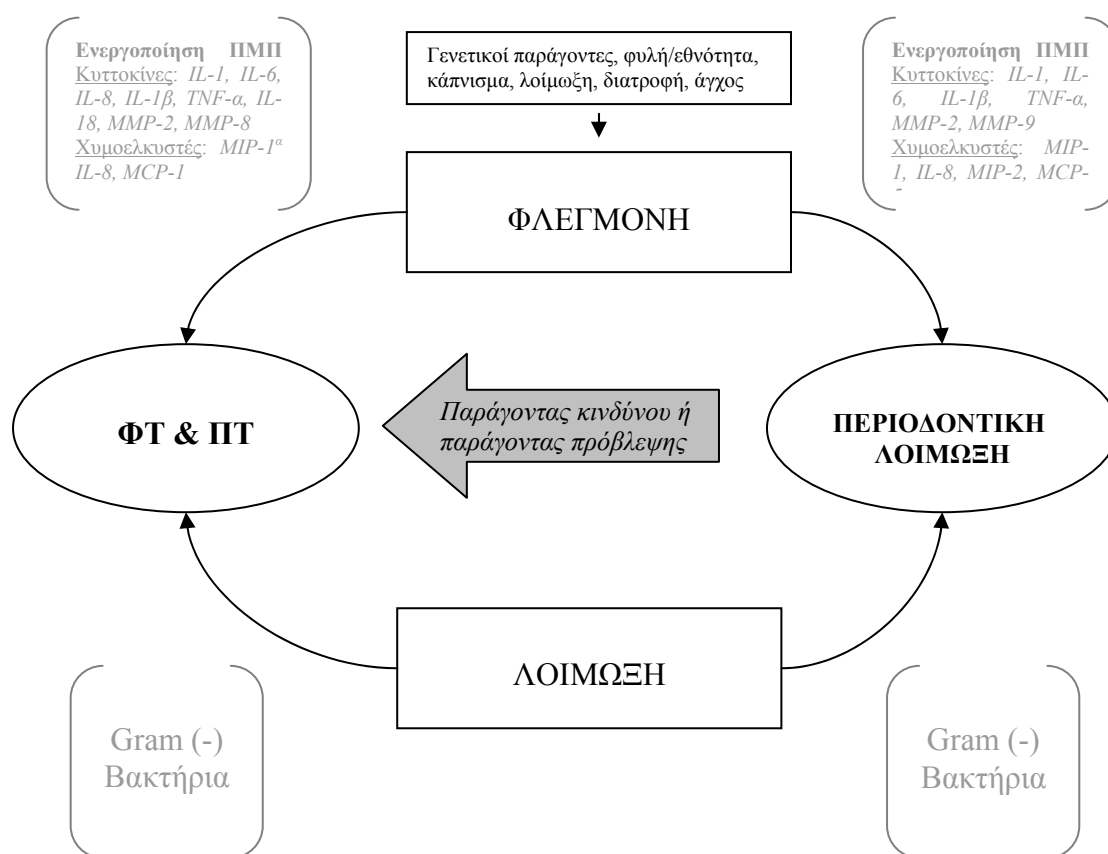
Περιοδοντικές λοιμώξεις

Η περιοδοντίτιδα αποτελεί μία πάθηση που συναντάται πολύ συχνά στον κοινό πληθυσμό, αλλά πολλές φορές παραβλέπεται και παραμένει μη διαγνωσμένη για αρκετό καιρό. Έχει υπολογιστεί ότι στις ανεπτυγμένες χώρες, 15% των ενηλίκων ηλικίας μεταξύ 21 και 50 ετών πάσχουν από περιοδοντίτιδα σοβαρού βαθμού[556,673]. Οι περιοδοντικές λοιμώξεις χαρακτηρίζονται από χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή των ούλων και των στηρικτικών ιστών των δοντιών, που οφείλεται κυρίως σε Gram αρνητικά αναερόβια βακτήρια. Αυτή η χρόνια λοίμωξη οδηγεί σε συνεχή παραγωγή και συσσώρευση ενδοτοξινών και κυττοκινών στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής, που μπορεί με τη σειρά του να προκαλέσει απώλεια δοντιών και οστική βλάβη. Ο οργανισμός λοιπόν που πάσχει από περιοδοντική λοίμωξη, εκδηλώνει μία ανοσολογική αντίδραση απέναντι στην λοίμωξη, η οποία όμως δεν είναι ικανή να θεραπεύσει πλήρως την λοίμωξη και αυτό οδηγεί σε βλάβη των ιστών [674-675]. Φυσιολογικά στο 40% υγιών ατόμων, κατά τη διάρκεια του καθαρισμού των δοντιών (βούρτσισμα, νήμα) παρατηρείται βακτηριαιμία και ενδοτοξιναιμία. Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα όταν συνυπάρχει περιοδοντική λοίμωξη. Με αυτόν τον μηχανισμό μπορεί θεωρητικά να προκαλείται αιματογενής διασπορά βακτηρίων, κυττοκινών, προσταγλαδινών και λιποπολυσακχαριδίων στον πλακούντα, στην μήτρα και στις εμβρυϊκές μεμβράνες και να προκαλείται μια ανοσο-φλεγμονώδης αντίδραση η οποία μπορεί να εξηγεί εν μέρει τη συσχέτιση περιοδοντικής λοίμωξης και ΠΤ[556,676-677]. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κυρίως μετά το δεύτερο τρίμηνο, η αναλογία Gram (-) αναερόβιων βακτηρίων στην οδοντική πλάκα σε σχέση με τα αερόβια, αυξάνεται σημαντικά[555,678].

Ο Galloway το 1931, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε συσχέτιση περιοδοντικής λοίμωξης με μαιευτικές επιπλοκές[679]. Από τότε έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες που συσχετίζουν τις περιοδοντικές λοιμώξεις, με προβλήματα της κύησης και κυρίως με ΠΤ (Πίνακας 6α & 6β)[556,558]. Οι Offenbacher και συν., ήταν από τους πρώτους που απέδειξαν τη σχέση περιοδοντικής λοίμωξης με ΠΤ και χαμηλό βάρος γέννησης (LBW), σε μία μελέτη με 124 γυναίκες [549]. Δύο άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα, δείχνοντας ότι γυναίκες με φυσιολογική στοματική χλωρίδα είχαν μικρότερο κίνδυνο ΠΤ και LBW, σε σχέση με γυναίκες που είχαν σοβαρή περιοδοντίτιδα[680-681]. Μία μελέτη κοόρτης με 1300 γυναίκες έδειξε ότι η ηλικία κύησης κατά την οποία διαγιγνώσκεται η περιοδοντική λοίμωξη επηρεάζει τον κίνδυνο ΠΤ και ο κίνδυνος αυτός ήταν αντιστρόφως ανάλογος με ηλικία κύησης[556,578].

Τα δεδομένα από την βιβλιογραφία σχετικά με το κατά πόσο η θεραπεία των περιοδοντικών λοιμώξεων μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ δεν είναι ξεκάθαρα, αν και τα περισσότερα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και φαίνεται ότι η θεραπεία σε γυναίκες με περιοδοντική λοίμωξη στην εγκυμοσύνη μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ. Σε μία μελέτη με 400 γυναίκες, φάνηκε ότι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία πριν από τις 28 εβδομάδες είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ΠΤ και LBW[682]. Οι Jeffcoat και συν. έδειξαν ότι η αποτρύγωση των δοντιών και οι αποξέσεις

κάτω από τα ούλα σε γυναίκες με περιοδοντίτιδα μειώνουν τον κίνδυνο ΠΤ. Επίσης, η χρήση αντιβιοτικών φαίνεται με μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ και αυτά θα πρέπει να χορηγούνται νωρίς στην εγκυμοσύνη. Όσο περισσότερο παραμένει χωρίς θεραπεία μία λοίμωξη με αναερόβια σε μία έγκυο, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος οι μικροοργανισμοί αυτοί να εισχωρήσουν στο αμνιακό υγρό και να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση και τελικά ΠΤ[558,683]. Σε μία μελέτη από τους Michalowitz και συν., η οποία αποτελεί και την μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη μέχρι στιγμής, για γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία πριν από τις 22 εβδομάδες, δεν βρέθηκε βελτίωση του ποσοστού ΠΤ[684]. Οι Offenbacher και συν., αντίθετα σε μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησαν ότι η θεραπεία της περιοδοντίτιδας μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ[555,685]. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζει και μία μετα-ανάλυση από τους Polyzο και συν., οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία περιοδοντικών λοιμώξεων μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ[552]. Δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες από τις ΗΠΑ με πάνω από 2500, ασθενείς δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής λοίμωξης και ΠΤ[550,686], περιπλέκοντας ακόμα περισσότερο τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της περιοδοντικής λοίμωξης στην πρόκληση ΠΤ.



Σχήμα-2: Περιοδοντική λοίμωξη: υπάρχουν θεωρίες κατά πόσο αποτελεί παράγοντα κινδύνου ή παράγοντα πρόβλεψης του ΠΤ. Απεικονίζονται οι ομοιότητες στον μηχανισμό πρόκλησης περιοδοντίτιδας, φυσιολογικού και πρόωρου τοκετού μέσω λοιμώξεων. (ΦΤ: φυσιολογικός τοκετός, ΠΤ: πρόωρος τοκετός, ΠΜΠ: πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα) (σύμφωνα με Ferguson και συν.^[557])

Συμπέρασμα

Από όλες τις πιθανές αιτίες ΠΤ, η λοίμωξη/φλεγμονή είναι η μοναδική παθολογική κατάσταση για την οποία η άμεση αιτιολογική συσχέτιση έχει αποδειχθεί και ο μοριακός παθοφυσιολογικός μηχανισμός έχει εξακριβωθεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις όπου υπάρχει παθολογοανατομική διάγνωση φλεγμονής και ιστολογική επιβεβαίωση χοριοαμνιονίτιδας, είναι συνήθως ήπιας-υποκλινικής μορφής[707]. Η πιο κοινή οδός που χρησιμοποιούν οι μικροοργανισμοί για να εισέλθουν στην αμνιακή κοιλότητα, είναι η ανιούσα οδός από το κατώτερο τμήμα του γεννητικού συστήματος, *κόλπος, τράχηλος* (Σχέδιο 2). Οι μικροοργανισμοί αυτοί εκτός από την άμεση απελευθέρωση τοξικών ουσιών (ενδοτοξίνες), προκαλούν και μία ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού, που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών (*προσταγλαδίνες, ιντερλευκίνες.*), οι οποίοι με την σειρά τους είναι υπεύθυνοι για την ρήξη των μεμβρανών, για συσπάσεις της μήτρας και για διαστολή του τραχήλου[594]. Ο ΠΤ που οφείλεται σε λοίμωξη, χαρακτηρίζεται από βραχεία λανθάνουσα περίοδο (*latency period*) και σχετικά χαμηλή ανταπόκριση σε θεραπεία με τοκολυτικά. Ο τοκετός που είναι αποτέλεσμα ενδομήτριας λοίμωξης, θα πρέπει να θεωρείται ως προστατευτικός μηχανισμός του ίδιου του οργανισμού, που έχει σαν στόχο να προστατεύσει το έμβρυο και την μητέρα από πιο σοβαρές επιπτώσεις της λοίμωξης[594]. Είναι πιθανόν ότι ορισμένες γυναίκες έχουν μία προϋπάρχουσα κατάσταση ή μία γενετική προδιάθεση, που τις καθιστά πιο επιρρεπείς σε γεννητικές λοιμώξεις και ΠΤ[708]. Είναι φανερό ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες, προκειμένου να κατανοήσουμε σε βάθος τον ακριβή μηχανισμό πρόκλησης ΠΤ που οφείλεται σε λοίμωξη και να μπορέσουμε να αναπτύξουμε μεθόδους, για τον εντοπισμό γυναικών-κυήσεων υψηλού κινδύνου και την αντιμετώπισή τους.

Πίνακας-6α: μελέτες που επιβεβαιώνουν την σχέση περιοδοντικής λοίμωξης και ΠΤ (τροποποιημένο από Shub και συν.^[556])

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός (N)
Offenbacher και συν. ^[549]	1996	124
Offenbacher και συν. ^[687]	2001	812
Jeffcoat και συν. ^[578]	2001	1313
Romero και συν. ^[688]	2002	69
Lopez και συν. ^[689]	2002	772
Wan και συν. ^[690]	2002	190
Carta και συν. ^[691]	2004	92
Goepfert και συν. ^[681]	2004	139
Mokeem και συν. ^[692]	2004	90
Radnai και συν. ^[693]	2004	85
Dortbudak και συν. ^[694]	2005	36

Jarjoura και συν. ^[695]	2005	203
Molitero και συν. ^[696]	2005	151
Moreu και συν. ^[697]	2005	96

Πίνακας-6β: μελέτες που δεν φανερώνουν συσχέτιση περιοδοντικής λοίμωξης και ΠΤ (τροποποιημένο από Shub και συν. ^[556])

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός (N)
Dasanayake και συν. ^[680]	1998	80
Offenbacher και συν. ^[698]	1998	44
Mitchell-Lewis και συν. ^[699]	2001	164
Davenport και συν. ^[700]	2002	743
Holbrook και συν. ^[701]	2004	96
Moore και συν. ^[702]	2004	3738
Buduneli και συν. ^[703]	2005	181
Moore και συν. ^[704]	2005	154
Rajapakse και συν. ^[705]	2005	227
Lunardelli και συν. ^[706]	2005	449

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

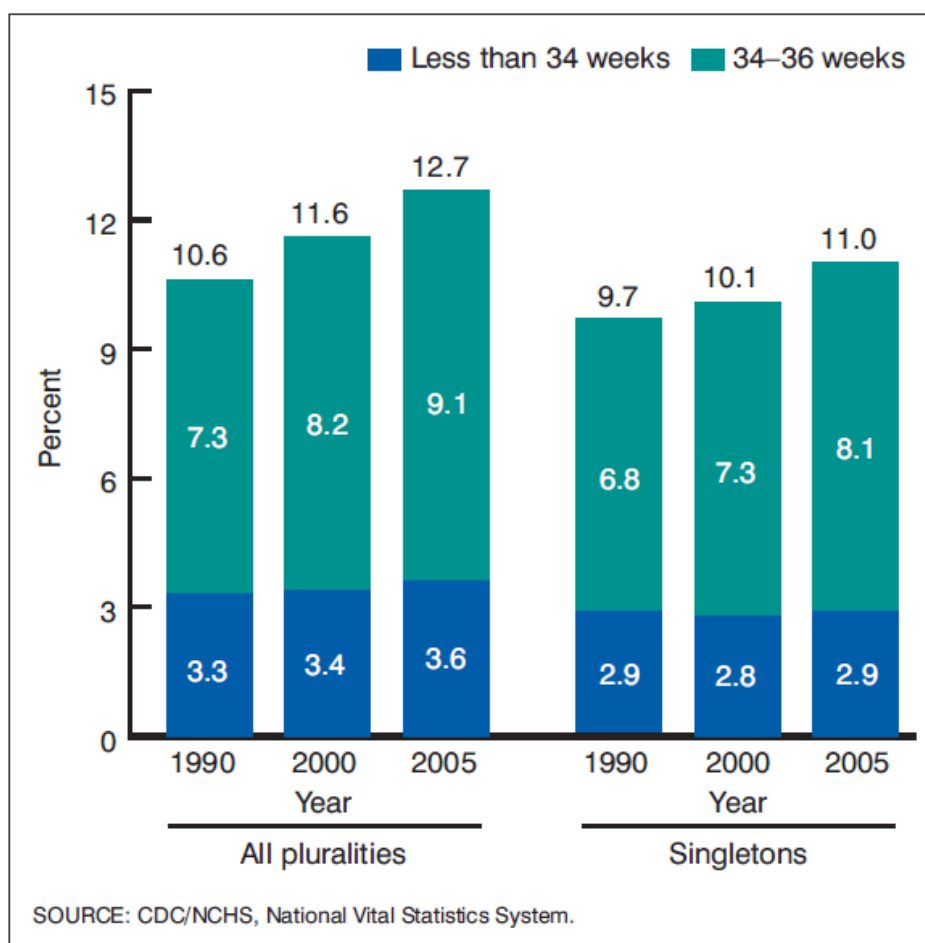
Τοκόλυση και Πρόωρος Τοκετός

Εισαγωγή

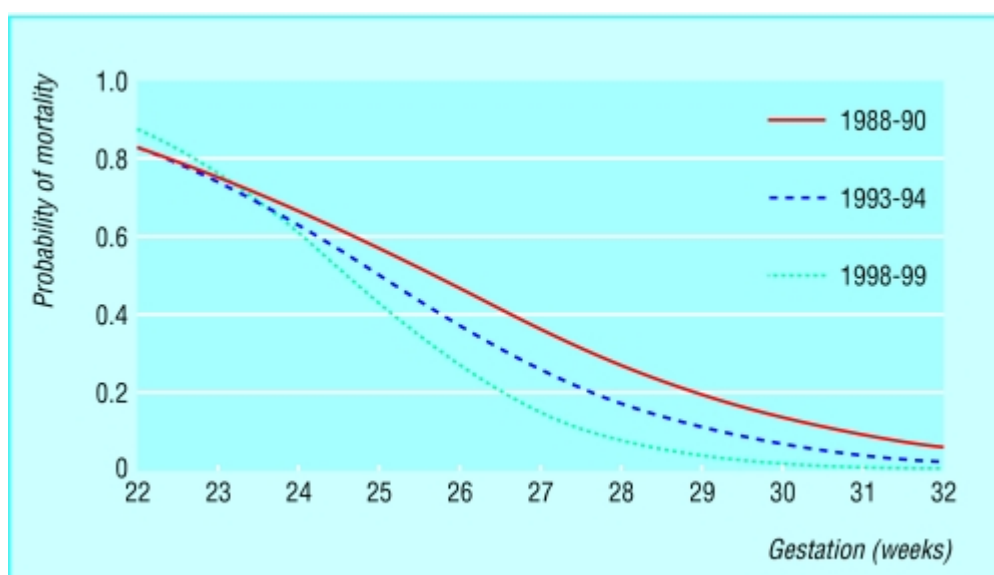
Το 2005 η επίπτωση του ΠΤ, υπολογίστηκε σε 9,6%, που αντιστοιχεί σε 12,9 εκατομμύρια τοκετούς παγκοσμίως. Περίπου 10,9 εκατομμύρια πραγματοποιήθηκαν στην Αφρική και την Ασία και από μισό εκατομμύριο σε Ευρώπη και Αμερική αντίστοιχα [709]. Η αύξηση του ποσοστού του ΠΤ, οφείλεται κυρίως σε αύξηση της γέννησης πρόωρων νεογνών μεταξύ 34-36⁺⁶ εβδομάδων, τα τελευταία 15 χρόνια από 7,3% σε 9,1%, ενώ το ποσοστό του ΠΤ <34 εβδομάδες παραμένει σταθερό σε 2,9-3,6% (Σχέδιο 1) [710-711].

Το 2001 ο ΠΤ ξεπέρασε τις εμβρυϊκές ανωμαλίες ως πρώτη αιτία νεογνικής θνητότητας [712]. Για το 2005 το κόστος του ΠΤ στις ΗΠΑ υπολογίστηκε σε 26,2 δισεκατομμύρια δολάρια που αφορά σε ιατρική περίθαλψη, απώλεια παραγωγικότητας και παροχή υπηρεσιών [442-443]. Η πρόγνωση για τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα είναι καλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία κύησης και μετά τις 32 εβδομάδες η πρόγνωση και τα ποσοστά επιβίωσης είναι παρόμοια με αυτά των τελειόμηνων νεογνών (Σχέδιο 2). Τα πιο σοβαρά προβλήματα της προωρότητας αφορούν κυρίως στο 1-2% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 32 εβδομάδες και ιδιαίτερα στο 0,4% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 28 εβδομάδες (Πίνακα 1 από Κεφ. 2^ο) [480-482].

Στόχος της σύγχρονης μαιευτικής για την αντιμετώπιση του ΠΤ και των επιπλοκών του, είναι η παράταση της κύησης όσο το δυνατόν περισσότερο με την χρήση τοκολυτικών. Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν υπάρχει συμφωνία, για το ποιος είναι ο καλύτερος τοκολυτικός παράγοντας. Θα αναλύσουμε τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των τοκολυτικών παραγόντων, όπως αυτά αναφέρονται στην βιβλιογραφία.



Σχέδιο-1: ποσοστά ΠΤ για όλους τους τοκετούς και για μονήρεις τοκετούς (*Births: Final Data for 2005. Natl Vital Stat Rep 2007* ^[711])



Σχέδιο-2: θνητότητα νεογνών πριν από τις 32 εβδομάδες (από Parry και συν.^[482]), *Probability of mortality: πιθανότητα θνητότητας, Gestation (weeks): Ηλικία κύησης (εβδομάδες)*

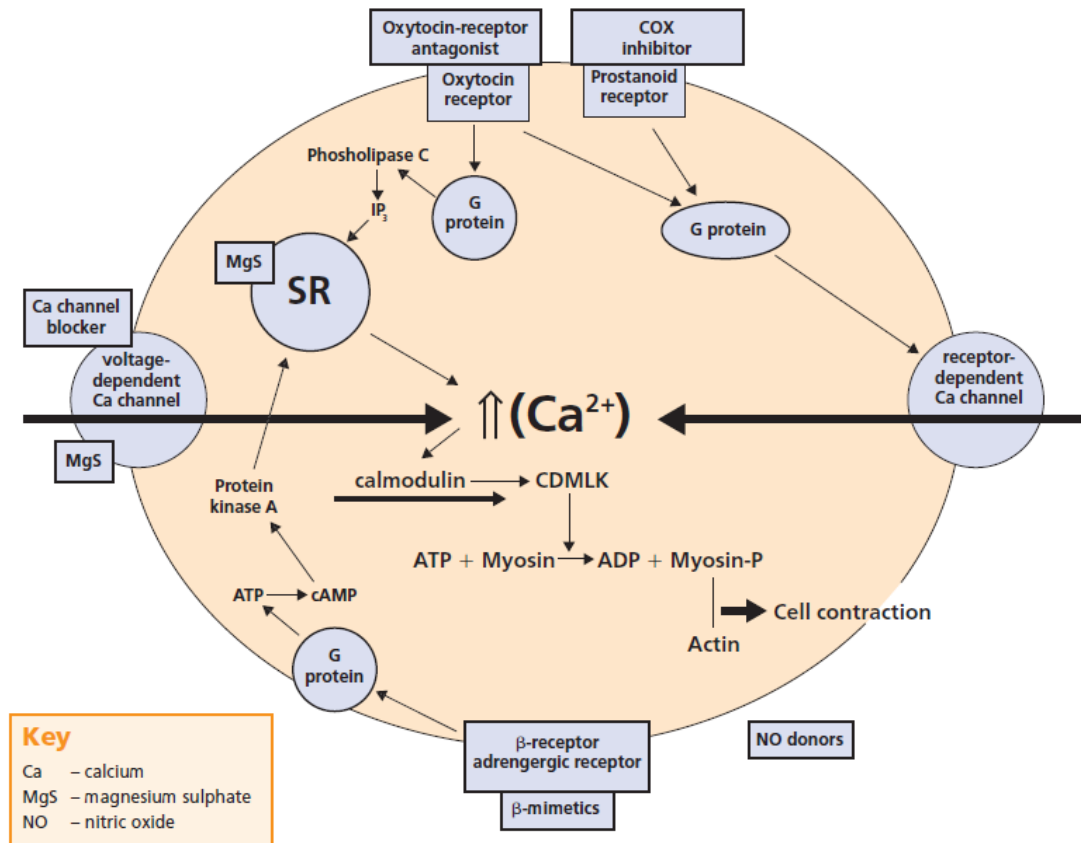
Μηχανισμός Δράσης

Η συσταλτικότητα του μυομητρίου εξαρτάται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου (Ca^{2+}). Όταν η συγκέντρωση του ασβεστίου είναι αυξημένη, τότε συνδέεται με μία πρωτεΐνη-μεταφορέα του Ca^{2+} , την καλμοδουλίνη και αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση του ενζύμου που ονομάζεται, κινάση της ελαφριάς αλυσού της μυοσίνης, το οποίο με την σειρά του οδηγεί σε φωσφορυλίωση της μυοσίνης (Πίνακας 2). Όλη αυτή η διαδικασία οδηγεί στην ενεργοποίηση των ινιδίων της ακτίνης και στον σχηματισμό εγκάρσιων γεφυρών και τελικά στην σύσπασση των μυομήτριων κυττάρων, σύμφωνα με τον οδοντωτό μηχανισμό του Huxley (Σχέδιο 3).

Οι υποομάδες των τοκολυτικών φαρμάκων δρουν σε διαφορετικά σημεία προκαλώντας αναστολή των συσπάσεων. Αυτό μπορεί να γίνει είτε με μηχανισμούς που αποσκοπούν σε απευθείας αναστολή του τοκετού (αναστολείς των υποδοχέων της οξυτοκίνης, αναστολείς COX και οξείδιο του αζώτου-NO), είτε μέσω της μη-ειδικής δράσης των τοκολυτικών στη συσταλτικότητα των κυττάρων (β-αδρενεργικοί αγωνιστές, θειικό μαγνήσιο και ανταγωνιστές ασβεστίου) (Σχέδιο 3) [713].

Πίνακας-2: Μηχανισμός ελέγχου του ενδοκυττάριου ασβεστίου

Μηχανισμός Δράσης	Συγκέντρωση Ca^{2+}	
Υποδοχείς Ca^{2+} /Δυναμικό δράσης	↑ Ca^{2+}	Εκπόλωση της μεμβράνης που προκαλείται από σχισμοειδείς διακλαδώσεις (gap junctions) και οδηγεί σε είσοδο Ca^{2+} στο κύτταρο
Υποδοχείς Ca^{2+} /Ορμονο εξαρτώμενοι	↑ Ca^{2+}	Συνδέονται με G-πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται από ενδοκρινικούς και παρακρινικούς υποδοχείς, όπως υποδοχείς εικοσανοειδών και οξυτοκίνης
Απελευθέρωση από το σαρκοπλασματικό δίκτυο	↑ Ca^{2+}	Υποδοχείς οξυτοκίνης που είναι συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες ενεργοποιούν την φωσφολιπάση C και που αυξάνει την φωσφορική ινοσιτόλη (IP_3) και συνδέεται με το σαρκοπλασματικό δίκτυο προκαλώντας απελευθέρωση Ca^{2+}
β-αδρενεργικοί υποδοχείς	↓ Ca^{2+}	Είναι συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες και προκαλούν αύξηση της cAMP που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A και εμποδίζει την φωσφορυλίωση του CDMLK και ↑ την πρόσληψη Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο



Σχέδιο-3: η φυσιολογία της συσπάσεως των μυομήτριων κυττάρων και η δράση των τοκολυτικών φαρμάκων (από *Groom & Bennett*^[713])

Γιατί χρησιμοποιούμε τοκολυτικά;

Ο ΠΤ σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής θνητότητας και νοσηρότητας. Κάθε παρέμβαση θα πρέπει να αποσκοπεί στην βελτίωση της επιβίωσης των νεογνών, χωρίς να αυξάνει παράλληλα τον κίνδυνο για την μητέρα. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η παράταση της κύησης δρα ευεργητικά στην ωριμότητα του εμβρύου και παρέχει χρόνο για θεραπευτικές παρεμβάσεις, που θα βελτιώσουν το αποτέλεσμα της κύησης.

Προκειμένου να μειώσουμε τις επιπτώσεις του ΠΤ, σήμερα είναι κοινή πρακτική να προσπαθούμε να παρατείνουμε την κύηση όσο το δυνατόν περισσότερο. Σε πολύ πρόωρα νεογνά, η παράταση της κύησης κατά 1 εβδομάδα μειώνει την θνησιμότητα κατά 30% και δίνει την δυνατότητα να μεταφέρουμε την γυναίκα σε εξειδικευμένα κέντρα και να χορηγήσουμε κορτικοστεροειδή. Οι Finnström και συν., σε μία μελέτη με 250000 τοκετούς, έδειξαν ότι το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών από 8% στις 23 εβδομάδες, αυξάνεται σε 74% στις 26 εβδομάδες [714]. Αυτό αντιστοιχεί σε μία αύξηση του ποσοστού επιβίωσης κατά 3% για κάθε μέρα που παρατείνεται η κύηση, σε αυτές τις μικρές ηλικίες κύησης. Έτσι λοιπόν αν η χρήση τοκολυτικών παρατείνει την κύηση έως και 7 ημέρες [715], όπως έχουν δείξει πολλές μελέτες, τότε θα περιμέναμε σημαντική βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης των πολύ πρόωρων νεογνών και μείωση των ποσοστών θνητότητας και νοσηρότητας. Αντίστοιχες μελέτες έχουν δείξει παρόμοιες βελτιώσεις στα ποσοστά επιβίωσης για κάθε επιπλέον εβδομάδα κύησης και

για κάθε επιπλέον 100 gr αύξηση του βάρους του εμβρύου [716]. Ωστόσο σε ηλικίες κύησης άνω των 32 εβδομάδων η παράταση της κύησης φαίνεται να έχει πολύ μικρή επίδραση στο ποσοστό θνητότητας [717].

Η πιο συχνή και σοβαρή επιπλοκή της προωρότητας είναι η αναπνευστική δυσχέρεια των νεογνών, που σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας, τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα. Η χρήση των κορτικοστεροειδών, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης των πρόωρων νεογνών και μειώνει την επίπτωση της αναπνευστικής δυσχέρειας [718-720]. Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση κατά Cochrane του 2006, με 21 μελέτες, φαίνεται ότι η χρήση κορτικοστεροειδών σε γυναίκες με επταπειλούμενο ΠΤ μειώνει τον κίνδυνο νεογνικού θανάτου, συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, περιενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας καθώς και λοιμώξεων, ενώ μειώνει την πιθανότητα αναπνευστικής υποστήριξης του νεογνού. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα, από τις 26 έως τις 34⁺⁶ εβδομάδες [718]. Τα κορτικοστεροειδή έχουν καλύτερη δράση 24-48 ώρες μετά την χορήγησή τους και η δράση τους κορυφώνεται από 48 ώρες μέχρι 7 ημέρες μετά την χορήγησή τους. Ωστόσο, δεν φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας ή χρόνιας πνευμονοπάθειας [713].

Οι συνεχώς εξελισσόμενες ειδικότητες της μαιευτικής και κυρίως της νεογνολογίας, έχουν κατορθώσει να αυξήσουν σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης των πρόωρων νεογνών, αν και το ποσοστό του ΠΤ δεν έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια. Αυτή η βελτίωση στην επιβίωση των πρόωρων νεογνών οφείλεται κυρίως στις εντατικές μονάδες νεογνών (NICU) και μελέτες έχουν αποδείξει ότι το προσδόκιμο επιβίωσης είναι καλύτερο, όταν τα πρόωρα νεογνά γεννηθούν σε νοσοκομεία που έχουν εξειδικευμένες NICU, παρά όταν μεταφερθούν σε αυτά μετά τη γέννηση τους [721-722]. Οι Chien και συν., σε μία μελέτη με >3500 νεογνά ηλικίας ≤32 εβδομάδων, έδειξαν ότι νεογνά που γεννήθηκαν σε κέντρα χωρίς NICU, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, περιενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας βαθμού III-IV, ανοιχτού βοτάλλειου πόρου, αναπνευστικής δυσχέρειας και νοσοκομειακής λοίμωξης [723]. Αν και τα νεογνά που γεννήθηκαν σε κέντρα που δεν είχαν NICU, ήταν γενικά πιο μικρής ηλικίας κύησης, η έκβαση ήταν χειρότερη σε νεογνά με ηλικία ≤26 εβδομάδες, 27-28 εβδομάδες και 29-30 εβδομάδες, ακόμα και μετά από προσαρμογή των δεδομένων, δεν ήταν χειρότερη ωστόσο για νεογνά ηλικίας 31-32 εβδομάδες. Επομένως, κάθε θεραπευτική μέθοδος που παρατείνει την κύηση και επιτρέπει την μεταφορά πρόωρων νεογνών σε ειδικά κέντρα (NICU) πριν από την γέννηση τους, φαίνεται να μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας και νοσηρότητας αυτών των νεογνών.

Τοκολυτικά και αποτέλεσμα κύησης

Μία από τις μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις για την δράση των τοκολυτικών από τους Gyetvai και συν. [715], έδειξε ότι με εξαίρεση το θειικό μαγνήσιο (MgSO₄) η χρήση τοκολυτικών παρατείνει την κύηση μέχρι και 7 ημέρες, συγκριτικά με placebo ή μη χρήση τοκολυτικών. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από άλλες πρόσφατες μελέτες [724-725]. Σύμφωνα λοιπόν με τα προηγούμενα δεδομένα, η παράταση της κύησης κατά μία εβδομάδα θα πρέπει να βελτιώνει και τα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας των πρόωρων νεογνών και

επομένως, η χρήση τοκολυτικών θα περιμέναμε αντίστοιχα ότι θα βελτιώνει αυτά τα ποσοστά.

Οι Gyetvai και συν., [715] δεν παρατήρησαν διαφορά στα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας και συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας. Σε αντίστοιχα συμπεράσματα κατέληξαν και οι Haas και συν. [725]. Οι αναστολές προσταγλαδινών (ινδομεθακίνη) φαίνεται να έχουν καλύτερα αποτελέσματα, έχοντας λιγότερες παρενέργειες για την μητέρα και παρατείνοντας την κύηση τουλάχιστον κατά 7 ημέρες [725]. Βέβαια όπως θα αναλύσουμε παρακάτω, η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή κυρίως μετά τις 32 εβδομάδες.

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που να εξηγούν, γιατί η παράταση της κύησης δεν προσφέρει τόσο σημαντικό κλινικό όφελος, όσο θα περιμέναμε. Καταρχήν, είναι πιθανόν ότι ο χρόνος που κερδίζουμε με την χρήση των τοκολυτικών δεν αξιοποιείται κατάλληλα για τον σκοπό που αυτά χορηγούνται, δηλαδή για την χρήση κορτικοστεροειδών και την μεταφορά των εγκύων σε νοσοκομεία με NICU. Σε μία μελέτη από τους Romero και συν. για παράδειγμα, φάνηκε ότι αν και η χρήση τοκολυτικών παρέτεινε την κύηση κατά 7 ημέρες σε σχέση με placebo, <50% των ασθενών έλαβαν τελικά κορτικοστεροειδή [726]. Επίσης σε πολλές μελέτες σχετικά με την δράση των τοκολυτικών, φαίνεται πως η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν εφαρμόζεται ως ενδείκνυται, έτσι ώστε τα μη ικανοποιητικά αποτελέσματα να οφείλονται σε αυτό τον λόγο και όχι σε μη ευεργετική δράση των τοκολυτικών. Ιδανικά θα έπρεπε να γίνει μία τυχαιοποιημένη μελέτη, που θα συγκρίνει την χρήση τοκολυτικών σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και μεταφορά σε κέντρα με NICU και σε σχέση με ομάδες γυναικών στις οποίες δεν θα κάναμε καμία παρέμβαση. Βέβαια κάτι τέτοιο είναι πολύ δύσκολο να γίνει, εφόσον δεν είναι ιατρικά δεοντολογικό και ηθικό [713].

Η ηλικία κύησης κατά την οποία χορηγείται τοκόλυση, φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο. Είναι πιθανό ότι η χρήση τοκολυτικών έχει καλύτερη δράση σε πιο προχωρημένες ηλικίες κύησης. Οι περισσότερες μελέτες δεν παρέχουν πληροφορίες, για την επίδραση των τοκολυτικών ανάλογα με την ηλικία κύησης. Σε μία μεγάλη μελέτη από τον Καναδά, το 80% των γυναικών είχαν ηλικία κύησης ≥ 28 εβδομάδων [727]. Οι Romero και συν. συγκρίνοντας atosiban με placebo, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι παράταση της κύησης με τη χορήγηση atosiban, κατά 24 ώρες, 48 ώρες ή 7 ημέρες, παρατηρήθηκε μόνο σε γυναίκες ηλικίας κύησης ≥ 28 εβδομάδων, και όχι σε γυναίκες <28 εβδομάδων [726].

Ο ΠΤ αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο και η ακριβής αιτιολογία του ΠΤ, είναι πολύ δύσκολο να εντοπιστεί τις περισσότερες φορές. Από όλες τις πιθανές αιτίες ΠΤ, η λοίμωξη/φλεγμονή είναι η μοναδική παθολογική κατάσταση για την οποία η άμεση αιτιολογική συσχέτιση έχει αποδειχθεί και η και ο μοριακός παθοφυσιολογικός μηχανισμός έχει εξακριβωθεί. Είναι πιθανόν λοιπόν ότι ο ΠΤ που είναι αποτέλεσμα ενδομήτριας λοίμωξης να είναι ένας «προστατευτικός μηχανισμός» του ίδιου του οργανισμού, που έχει σαν στόχο να προστατεύσει το έμβρυο και την μητέρα από πιο σοβαρές επιπτώσεις της λοίμωξης [594]. Σε αυτές τις περιπτώσεις η παράταση της κύησης μπορεί να έχει αντίθετα από τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Επίσης, τα τοκολυτικά φάρμακα, από μόνα τους μπορεί να έχουν σοβαρές παρενέργειες τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο και θα πρέπει πάντα να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

β-Αδρενεργικοί Αγωνιστές

Οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές είναι τοκολυτικοί παράγοντες παρόμοιας δομής με τις ενδογενείς κατεχολαμίνες. Δρουν διεγείροντας τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς της μήτρας και των άλλων οργάνων και μέσω του cAMP, μειώνουν τα επίπεδα του ενδοκυττάριου ασβεστίου, προκαλώντας αναστολή της σύσπασης του μυομητρίου. Οι β-αγωνιστές αποτελούν τα πλέον χρησιμοποιημένα τοκολυτικά. Στην μελέτη των Gyetvai και συν. [715] φάνηκε ότι οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές παρατείνουν την κύηση κατά 24 ώρες, 48 ώρες, ή 7 ημέρες (αν και περιέργως όχι κατά 72 ώρες), σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με placebo. Ωστόσο, αυτό δεν οδήγησε σε βελτίωση των ποσοστών ΠΤ πριν από 30, 32 ή 37 εβδομάδες, αλλά ούτε σε βελτίωση της περιγεννητικής θνησιμότητας, της επίπτωσης του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, περιενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας ή βάρους γέννησης <2500 γραμμάρια. Οι συχνότερες παρενέργειες-επιπλοκές των β-αγωνιστών είναι: αίσθηση παλμών, τρόμος, προκάρδιο άλγος, καρδιακές αρρυθμίες, ναυτία, εμετός, κεφαλαλγία, υπεργλυκαιμία και υποκαλιαιμία. Υπάρχει επίσης κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος που φτάνει μέχρι και το 5%, για γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με β-αγωνιστές [728]. Αυτό οφείλεται στην αντιδιουρητική δράση του φαρμάκου και στην υπερφόρτωση με υγρά. Οι επιδράσεις στο εμβρυϊκό κυκλοφορικό σύστημα (ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή παροχή), είναι παρόμοιες με αυτές στην μητέρα, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά το έμβρυο και δεν αυξάνουν τα ποσοστά νεογνικής θνητότητας και θνησιμότητας [715]. Σύμφωνα με το Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές δεν θα πρέπει να αποτελούν την πρώτη επιλογή για τοκόλυση [729].

Ανταγωνιστές ασβεστίου

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου δρουν κυρίως, καταστέλλοντας την είσοδο των ιόντων ασβεστίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης και μειώνοντας την συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και επομένως μειώνοντας την συσταλτικότητα των μυομήτριων κυττάρων. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον γύρω από τον ρόλο των ανταγωνιστών ασβεστίου στον ΠΤ, καθώς και στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κύηση. Οι Tsatsaris και συν., έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου είχαν καλύτερη τοκολυτική δράση σε σχέση με τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές, στην παράταση της κύησης πάνω από 48 ώρες και σε ηλικίες κύησης πάνω από 34 εβδομάδες [730]. Αν και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην περιγεννητική θνησιμότητα με την χρήση των δύο αυτών τοκολυτικών παραγόντων, η νιφεδιπίνη (ανταγωνιστής ασβεστίου) ήταν γενικά καλύτερα ανεκτή από τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές και η θεραπεία με νιφεδιπίνη χρειάστηκε να διακοπεί λιγότερες φορές. Επίσης παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό αναπνευστικής δυσχέρειας και εισαγωγών στη NICU [730]. Η νιφεδιπίνη λοιπόν αποτελεί τον μοναδικό τοκολυτικό παράγοντα που έχει οφέλη για το νεογνό, αν και οι μελέτες που υποστηρίζουν κάτι τέτοιο είναι μικρού μεγέθους [713].

Ανταγωνιστές οξυτοκίνης (Atobisan)

Οι ανταγωνιστές οξυτοκίνης δρουν ανταγωνιζόμενοι την οξυτοκίνη στην σύνδεσή της με τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των μυομητρικών κυττάρων, καθώς και τους υποδοχείς του φθαρτού και των εμβρυϊκών μεμβρανών, αναχαιτίζοντας έτσι την απελευθέρωση προσταγλαδινών μέσω της οξυτοκίνης από τους ιστούς αυτούς [8]. Το atosiban είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων οξυτοκίνης/βασοπρεσσίνης και χρησιμοποιείται ως τοκολυτικό. Η λογική της χρήσης του ως τοκολυτικού είναι ότι, η οξυτοκίνη παίζει σημαντικό ρόλο στον τοκετό και συνεπώς η αναστολή της λειτουργίας των υποδοχέων της, που προκαλεί μείωση στην είσοδο του Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο καθώς και μείωση της απελευθέρωσης του Ca^{2+} από τα ενδοκυττάρια αποθέματα, τελικά οδηγεί σε αναστολή της συσταλτικότητας του μυομητρίου [713]. Ωστόσο, έχουν διατυπωθεί κάποιες αμφιβολίες σχετικά με τον ρόλο της οξυτοκίνης στην έναρξη και εξέλιξη του τοκετού [731].

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη οι Romero και συν., σύγκριναν την χρήση atosiban με placebo για την αντιμετώπιση του ΠΤ [726]. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρονικό διάστημα από την έναρξη της θεραπείας μέχρι τον τοκετό, μεταξύ των δύο ομάδων (atosiban vs placebo). Για την ομάδα του atosiban συγκριτικά με την ομάδα του placebo, παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των γυναικών που δεν γεννήσανε και δεν χρειάστηκαν τοκολυτική θεραπεία με άλλον παράγοντα στις 24 ώρες (73% vs 58%), 48 ώρες (67% vs 56%) και στις 7 ημέρες (62% vs 49%) αντίστοιχα. Η νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα, ήταν σχεδόν ίδια για τις δύο ομάδες για ηλικίες κύησης ≥ 28 εβδομάδων, αλλά ήταν αυξημένες στην ομάδα του atosiban, για ηλικίες κύησης < 28 εβδομάδων, πιθανώς γιατί αυτή η ομάδα είχε περισσότερες γυναίκες ηλικίας κύησης < 24 εβδομάδων, ωστόσο περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που σύγκρινε το atosiban με β-αδρενεργικούς αγωνιστές, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι είχαν παρόμοια δράση στην παράταση της κύησης για 48 ώρες και για 7 ημέρες αντίστοιχα, ενώ τα αποτελέσματα νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας ήταν επίσης παρόμοια [732]. Το atosiban ωστόσο, φάνηκε να έχει λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές, για την μητέρα: ταχυκαρδία (5.5% vs 75.5%), προκάδιο άλγος (1.1% vs 4.8%) και αίσθημα παλμών (2.2% vs 15.6%). Πνευμονικό οίδημα σημειώθηκε σε 2 γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με β-αδρενεργικούς αγωνιστές και σε μία γυναίκα που έλαβε θεραπεία με atosiban, αλλά αυτή η γυναίκα είχε ήδη λάβει θεραπεία με β-αδρενεργικούς αγωνιστές για 7 ημέρες.

Δύο πρόσφατες αναλύσεις Cochrane, δεν έδειξαν σημαντικά οφέλη από την χρήση atosiban σε σχέση με β-αγωνιστές και placebo και μάλιστα έδειξαν μία μικρή αύξηση του ΠΤ σε 48 ώρες και ηλικίες κύησης < 28 εβδομάδων και < 37 εβδομάδων [733-734]. Στις ΗΠΑ η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration - FDA) δεν έχει εγκρίνει την χρήση atosiban για την αντιμετώπιση του ΠΤ, λόγω των ανησυχιών για πιθανές παρενέργειες σε έμβρυα < 28 εβδομάδων [735]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο HB η χρήση του atosiban είναι πιο διαδεδομένη, αν και το κόστος του φαρμάκου είναι αρκετά σημαντικό. Το κόστος στις 24 ώρες είναι περίπου £275 για το atosiban, ενώ για ριτορδίνη είναι £13 και για την νιφεδιπίνη είναι £1.50 [736].

Αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλαδινών (NSAIDs)

Αυτή η κατηγορία φαρμάκων δρα κυρίως αναστέλλοντας την κυκλοοξυγενάση (COX), που είναι υπεύθυνη για την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλαδίνη E₂, καθώς και άλλα ένζυμα που εμπλέκονται στην σύνθεση των προσταγλαδινών και μερικά ένζυμα που παρεμποδίζουν την σύνδεση της προσταγλαδίνης στο κύτταρο [8]. Οι προσταγλαδίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και στην εξέλιξη του τοκετού και επηρεάζουν την συσταλτικότητα του μυομητρίου με πολλούς τρόπους. Στην προετοιμασία για τον τοκετό, ευνοούν τη δημιουργία σχισμοειδών διακλαδώσεων (gap junctions) και των υποδοχέων της οξυτοκίνης. Οι προσταγλαδίνες επηρεάζουν άμεσα την είσοδο του Ca²⁺ στα μυομητρικά κύτταρα, αυξάνοντας την συσταλτικότητα του μυομητρίου [713].

Η ινδομεθακίνη, ένας μη ειδικός COX αναστολέας, αποτελεί τον πλέον χρησιμοποιημένο NSAID στον ΠΤ και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Έχει αποδεχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματικός από placebo για την αντιμετώπιση του ΠΤ στις 48 ώρες και στις 7 ημέρες και αντίθετα με όλους του άλλους τοκολυτικούς παράγοντες, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τους τοκετούς πριν από τις 37 εβδομάδες, ενώ μειώνει και το ποσοστό νεογνών χαμηλού βάρους (<2500 gr) [715]. Οι παρενέργειες του φαρμάκου για την μητέρα είναι σχετικά λίγες, αλλά η χρήση της ινδομεθακίνης για την αντιμετώπιση του ΠΤ έχει περιοριστεί, λόγω των πιθανών επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο. Η χρήση ινδομεθακίνης στην διάρκεια της κύησης και κυρίως πριν από τις 32 εβδομάδες, έχει συσχετιστεί με πρόωρη σύγκλιση του βοτάλλειου πόρου, ολιγάμνιο, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και περιενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία [737-739]. Πολλές μελέτες αμφισβητούν την βαρύτητα αυτών των παρενεργειών και μία μελέτη από τους Macones και συν., κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη από την χρήση ινδομεθακίνης υπερτερούν των παρενεργειών, για ηλικίες κύησης <32 εβδομάδων [740-741]. Επίσης, μία πρόσφατη ανάλυση κατά Cochrane, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά σε επιδράσεις στο νεογνό από την χρήση ινδομεθακίνης [742]. Μπορεί μερικά από αυτά τα αποτελέσματα να οφείλονται σε συγχυτικούς παράγοντες [741].

Έχει αποδειχθεί ότι ο τοκετός σχετίζεται με την άνω ρύθμιση (up regulation) των COX-2 υποδοχέων στο μυομήτριο και στις εμβρυϊκές μεμβράνες και όχι των COX-1 και για αυτό υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον σχετικά με τον ρόλο των νεότερων αναστολέων των COX-2 υποδοχέων στην αντιμετώπιση του ΠΤ [743]. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση αυτών των φαρμάκων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά εκφράζονται ανησυχίες για επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβρυο και κυρίως στη νεφρική λειτουργία του [713,744-745]. Σύμφωνα με μια μελέτη η χρήση της σελεκοξίμπης σε γυναίκες με συμπτώματα ΠΤ, φαίνεται να είναι ασφαλής για βραχεία χρήση [746]. Σε μία άλλη μελέτη η χρήση ροφεκοξίμπης, σχετίστηκε με αναστρέψιμες βλάβες στα νεφρά του εμβρύου και στον βοτάλλειο πόρο, χωρίς καμία βελτίωση στο αποτέλεσμα της κύησης [747].

Θειικό Μαγνήσιο (MgSO₄)

Ως τοκολυτικός παράγοντας, το MgSO₄ δρα καταστέλλοντας την μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος στο μυομήτριο καθώς και με απ'ευθείας δράση στο

μυομήτριο. Αυξημένα επίπεδα μαγνησίου ελαττώνουν την απελευθέρωση ακετυλχολίνης, από τα κινητικά άκρα των νευρώνων μέσα στη νευρομυϊκή σύναψη. Επιπρόσθετα, προλαμβάνει την εισροή ασβεστίου στους νευρώνες και επομένως μπλοκάρει αποτελεσματικά την μετάδοση του ερεθίσματος. Ακόμη το μαγνήσιο δρα ως ανταγωνιστής του ασβεστίου σε κυτταρικό επίπεδο, καθώς και στον εξωκυττάριο χώρο [8]. Το $MgSO_4$ έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την θεραπεία και πρόληψη σπασμών σε γυναίκες με εκλαμψία-προεκλαμψία για πολλά χρόνια και αποτελεί το πλέον διαδεδομένο τοκολυτικό φάρμακο στις ΗΠΑ. Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει, ότι το $MgSO_4$ δεν υπερτερεί έναντι placebo στην αντιμετώπιση του ΠΤ [715], ενώ μία ανασκόπηση κατά Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την χρήση του για την αντιμετώπιση του ΠΤ, αφού δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του ΠΤ, ενώ αυξάνει και την νεογνική θνησιμότητα [748].

Δότες Οξειδίου του Αζώτου (NO)

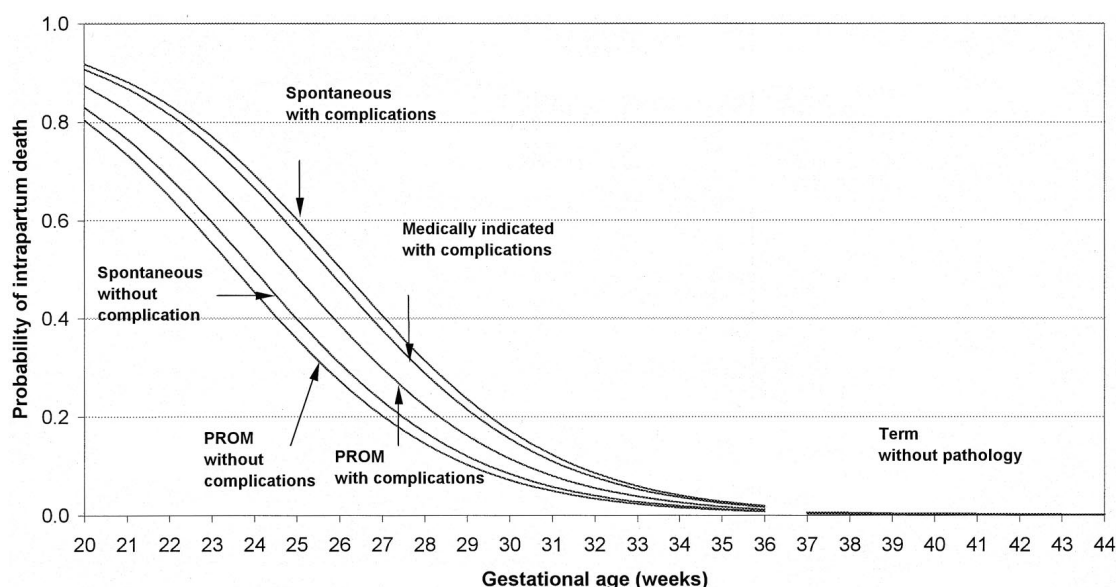
Οι δότες του οξειδίου του αζώτου, όπως η τρινιτρική γλυκερόλη, δρουν αυξάνοντας τα επίπεδα της cGMP (η απελευθέρωση οξειδίου του αζώτου μετατρέπει την τριφωσφορική γουανοσίνη GTP, σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη cGMP) στα λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλώντας χάλαση του μυομητρίου [8,713]. Υπάρχουν μελέτες σχετικά με τον ρόλο της διαδερμικής χορήγησης νιτρογλυκερίνης για την αντιμετώπιση του ΠΤ, οι οποίες έδειξαν μείωση των τοκετών στις 48 ώρες, σε σχέση με placebo [749] και παρόμοια αποτελέσματα με τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές, με λιγότερες μάλιστα παρενέργειες για την μητέρα [750]. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι οι δότες του NO σχετίζονται με την πρόκληση διαστολής του τραχήλου και συνεπώς δεν είναι κατάλληλοι για τοκόλυση [751-752].

Συζήτηση

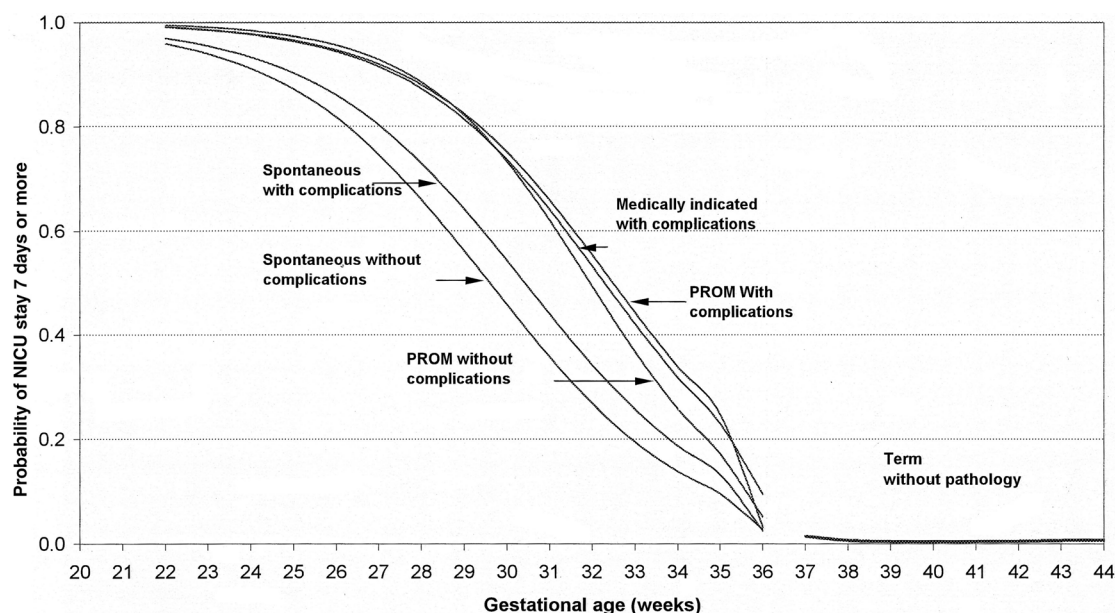
Σκοπός της θεραπείας του ΠΤ είναι η βελτίωση της νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας, χωρίς ταυτόχρονα να αυξάνεται ο κίνδυνος για την μητέρα. Οι τοκολυτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούμε έχει αποδειχθεί ότι είναι καλύτεροι από placebo για την παράταση της κύησης κατά 48 ώρες ή κατά 7 ημέρες, αλλά δυστυχώς δεν φαίνεται να βελτιώνουν τα ποσοστά νεογνικής θνητότητας και νοσηρότητας, κυρίως της αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών [713,725]. Ίσως λοιπόν να είναι κλινικά ορθό, να χρησιμοποιούμε τοκόλυση μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και κυρίως σε περιπτώσεις όπου απαιτείται παράταση της κύησης, ώστε να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή ή για την μεταφορά της εγκύου σε εξειδικευμένα κέντρα.

Η επιλογή του καλύτερου τοκολυτικού φαρμάκου δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη, σύμφωνα με τα δεδομένα από την βιβλιογραφία, μέχρι σήμερα. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι τόσο το atosiban όσο και η νιφεδιπίνη, έχουν καλύτερη δράση από τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές. Ωστόσο, φαίνεται να επικρατεί η άποψη ότι η νιφεδιπίνη λόγω της ευκολότερης χορήγησής της (από το στόματος), του μικρού ποσοστού παρενεργειών και του χαμηλού της κόστους, θα πρέπει να προτιμάται ως τοκολυτικό εκλογής [753]. Για κυήσεις <32 εβδομάδων, η ινδομεθακίνη φαίνεται να υπερτερεί έναντι των υπολοίπων

τοκολυτικών παραγόντων [725,753]. Είναι γεγονός ότι τα δεδομένα σχετικά με την χρήση τοκολυτικών δεν είναι ξεκάθαρα, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε γυναίκες με συμπτωματολογία ΠΤ. Οι τρεις αυτοί παράγοντες (νιφεδιπίνη, atosiban, ινδομεθακίνη) φαίνεται να έχουν τα καλύτερα αποτελέσματα με τις λιγότερες παρενέργειες και η επιλογή τους θα πρέπει να γίνεται από τον θεράποντα ιατρό, λαμβάνοντας υπόψη και παράγοντες τόσο από την πλευρά της μητέρας όσο και του εμβρύου, πριν επιλέξουν την κατάλληλη τοκολυτική θεραπεία.



Σχέδιο-4α: η πιθανότητα εμβρυϊκού θανάτου κατά τη διάρκεια του τοκετού σε ΠΤ (από Villar και συν.^[716])



Σχέδιο-4β: η πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού δε ειδική μονάδα (NICU) ανάλογα με την ηλικία κύησης και τα κλινικά χαρακτηριστικά ΠΤ (από Villar και συν.^[716])

Πίνακας 3: χαρακτηριστικά και παρενέργειες τοκολυτικών (τροποποιημένο από Simhan & Caritis 2007^[733])

Τοκολυτικό	Παρενέργειες		Αντενδείξεις
	Μητρικές	Εμβρυϊκές/Νεογνικές	
• β-Αδρενεργικοί Αγωνιστές	Ταχυκαρδία, υπόταση, τρόμος (39% vs 4% σε σχέση με placebo), αίσθημα παλμών (18% vs 4% σε σχέση με placebo), δύσπνοια (15% vs 1% σε σχέση με placebo), προκάρδιο άλγος (10% vs 1% σε σχέση με placebo), πνευμονικό οίδημα (0.3%), υποκαλαιμία ((39% vs 6% σε σχέση με placebo), υπεργλυκαιμία (30% vs 10% σε σχέση με placebo)	Ταχυκαρδία	Ταχυκαρδία, Καρδιακές παθήσεις της μητέρας, μη ρυθμισμένος διαβήτης
• Θεικό Μαγνήσιο	Εξάψεις, διαφόρηση, ναυτία, απώλεια εν τω βάθη αντανακλαστικών (σε δόσεις 9.6-12.0 mg/dl), καταστολή αναπνευστικού (σε δόσεις 12.0-18.0 mg/dl), καρδιακή ανακοπή (σε δόσεις 24.0-30.0 mg/dl). Όταν συγχωρηγούνται με ανταγωνιστές Ca ²⁺ παρατηρείται ↓ του καρδιακού ρυθμού, συσταλτικότητας και αριστερής συστολικής πίεσης και νευρομυϊκός αποκλεισμός	Αντιφατικά στοιχεία σχετικά με την επίδραση στην περιγεννητική θνησιμότητα	Μυασθένεια Gravis
• Ανταγωνιστές Ασβεστίου	Ζάλη, εξάψεις, ναυτία, υπόταση, καταστολή της καρδιακής λειτουργίας, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, νευρομυϊκό αποκλεισμό		Υπόταση, καρδιακές παθήσεις που σχετίζονται με το προφορτίο (π.χ. αορτική ανεπάρκεια)

- | | | | |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ανταγωνιστές σύνθεσης προσταγλαδινών | <p>Ζάλη, οισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδα, εμετός, δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων (σπάνια προκαλούν σοβαρό πρόβλημα όταν δεν υπάρχει προϋπάρχουσα αιμορραγική διάθεση)</p> | <p>Πρόωρη σύγκλιση του βοτάλλειου πόρου (ο κίνδυνος αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται >48 ώρες), ολιγάμνιο (ο κίνδυνος αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται >48 ώρες), ανοικτός αρτηριακός πόρος στα νεογνά</p> | <p>Δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, διαταραχές πήκτικότητας, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, γαστρεντερικές παθήσεις ή ελκώδης κολίτιδα, άσθμα (σε γυναίκες με ευαισθησία στη ασπιρίνη)</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ανταγωνιστές Οξυτοκίνης (Atosiban) | <p>Υπερευαισθησία στην περιοχή έγχυσης του φαρμάκου</p> | <p>Για το atosiban, έχει παρατηρηθεί αύξηση της εμβρυϊκής ή νεογνικής θνητότητας (μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι εφαρμόζεται σε χαμηλότερες ηλικίες κύησης)</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Δότες Οξειδίου του Αζώτου (NO) | <p>Ζάλη, υπόταση, εξάψεις</p> | | <p>Υπόταση, καρδιακές παθήσεις που σχετίζονται με το προφορτίο (π.χ. αορτική ανεπάρκεια)</p> |
-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μήκος Τραχήλου και Πρόωρος Τοκετός

Εισαγωγή - Μήκος τραχήλου μήτρας και πρόωρος τοκετός

Το διακολπικό υπερηχογράφημα άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως στην μελέτη, σε σχέση με τον πρόωρο τοκετό, από τα μέσα της δεκαετίας του '80. Πολλές μελέτες συμφωνούν ότι το μήκος τραχήλου, που έχει την καλύτερη προγνωστική αξία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το διαγνωστικό όριο (cut off point), είναι τα 25 mm. Η μέτρηση του μήκος του τραχήλου της μήτρας και η σχέση του με τον ΠΤ έχει μελετηθεί πολλές φορές και σε διαφορετικούς πληθυσμούς εγκύων: χαμηλού κινδύνου, ασυμπτωματικές για ΠΤ, σε μονήρεις κυήσεις, σε πολύδυμες κυήσεις, σε συμπτωματικές γυναίκες για ΠΤ, καθώς και σε γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων. Θα προσπαθήσουμε να αναλύσουμε τα δεδομένα που αφορούν στη μέτρηση του τραχήλου της μήτρας και την προγνωστική του αξία σε σχέση με τον ΠΤ, όπως αναφέρονται στην βιβλιογραφία.

Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας ως μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening test)

Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση διακολπικού υπερηχογραφήματος, θεωρείται πλέον από πολλούς, ως μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening test) για την πρόγνωση του ΠΤ [754]. Πολλοί ωστόσο αμφισβητούν κάτι τέτοιο, εφόσον μία μέθοδος μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, πρέπει να τηρεί ορισμένα κριτήρια, ώστε να έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα [755-756].

Καταρχήν, η μέθοδος θα πρέπει να ελέγχει μία νόσο με σημαντική νοσηρότητα και επίπτωση στον γενικό πληθυσμό. Ο ΠΤ αποτελεί την κύρια αιτία περιγεννητικής θνητότητας και θνησιμότητας. Συνεπώς, είναι το σημαντικότερο ίσως πρόβλημα της σύγχρονης μαιευτικής.

Δεύτερον, το screening test θα πρέπει να είναι ασφαλές και αποδεκτό τόσο από τον προς έλεγχο πληθυσμό, όσο και από το ιατρικό προσωπικό. Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας είναι μία πολύ ασφαλής μέθοδος και δεν έχει ενοχοποιηθεί για λοιμώξεις, σε ασθενείς με ή χωρίς ρήξη των εμβρυϊκών υμένων [757-758]. Επίσης, ως εξέταση είναι καλά αποδεκτή από τις ασθενείς-εγκύους και μόνο ένα ποσοστό περίπου 2% διαμαρτυρήθηκε για πόνο κατά την διακολπική υπερηχογραφική εξέταση ή δεν μπορούσε να ανεχθεί την εξέταση καθόλου[759].

Τρίτον, η μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου θα πρέπει να μπορεί να εντοπίζει τη νόσο πριν από την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων. Μελέτες γύρω από την λειτουργία του τραχήλου της μήτρας και την υπερηχογραφική του εκτίμηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν δείξει ότι ο τράχηλος διέρχεται κάποιες αλλαγές κατά τη διάρκεια είτε του φυσιολογικού, είτε του πρόωρου τοκετού. Αρχικά, το έσω στόμιο μικραίνει σε μέγεθος, ενώ το τραχηλικό κανάλι διευρύνεται, με κατεύθυνση από το έσω προς το έξω στόμιο. Τελικά και το έξω στόμιο διατείνεται και ανοίγει. Η σειρά αυτή των γεγονότων είναι σταθερή αν και

ποικίλουν τα χρονικά μεσοδιαστήματα. Οι πρώιμες αλλαγές στο έσω στόμιο του τραχήλου είναι σχεδόν πάντα ασυμπτωματικές και μπορούν να εντοπιστούν με την υπερηχογραφική εξέταση του τραχήλου[760-762].

Τέταρτον, μία μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου θα πρέπει να είναι αξιόπιστη, εύκολη στη χρήση της και τα αποτελέσματά της να μπορούν να αναπαραχθούν με σχετική ακρίβεια. Η ακρίβεια της μέτρησης του τραχήλου της μήτρας έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες και η διαφορά μεταξύ πολλαπλών μετρήσεων είτε από τον ίδιο είτε από διαφορετικούς εξεταστές κυμαίνεται σε τιμές < 10%, όταν φυσικά τηρούνται τα κριτήρια για τη σωστή μέθοδο μέτρησης του μήκους του τραχήλου της μήτρας με διακολπικό υπερηχογράφημα [754, 763-765]. Ελάχιστες μελέτες έχουν εντοπίσει σημαντικότερες διαφορές στις μετρήσεις αυτές [766].

Πέμπτον, η αξία μίας μεθόδου πληθυσμιακού ελέγχου, εξαρτάται από την εγκυρότητά της. Η δαχτυλική εξέταση του τραχήλου της μήτρας αποτελούσε, κατά το παρελθόν, την μέθοδο εκλογής για την πρόγνωση του ΠΤ. Τόσο η δαχτυλική, όσο και η διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου της μήτρας κάθε δύο εβδομάδες, από την 14^η έως την 30^η εβδομάδα της κύησης, αποτελούν μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανεξάρτητα η μία από την άλλη, για την πρόγνωση του ΠΤ. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η εγκυρότητα του διακολπικού υπερηχογραφήματος είναι μεγαλύτερη [754, 767-772], με ελάχιστες μελέτες να αμφισβητούν αυτήν την υπεροχή του [773]. Η χαμηλότερη ευαισθησία της δαχτυλικής εξέτασης φαίνεται να οφείλεται στο γεγονός ότι: (α) είναι πιο υποκειμενική μέθοδος, με αποτέλεσμα να παρατηρείται σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών εξεταστών (*interobserver variability* 52%) [774], (β) δεν είναι καλή μέθοδος για την εξέταση του έσω τραχηλικού στομίου [775] και (γ) είναι μη-ειδική μέθοδος, αφού 15-16% των πρωτοτόκων και 17-35% των πολυτόκων, θα έχουν διαστολή 1-2 cm στα τέλη του 2^{ου} τριμήνου [776]. Με την υπερηχογραφική εξέταση ο τράχηλος της μήτρας είναι κατά μέσο όρο 11 mm μεγαλύτερος σε μήκος, από ότι με τη δαχτυλική εξέταση και ως μέθοδος είναι πιο ακριβής για την πρόγνωση του ΠΤ [760].

Τέλος, για μία μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου θα πρέπει να υπάρχει αντίστοιχα και μία θεραπεία της νόσου που ανιχνεύεται σε ασυμπτωματικό στάδιο. Η θεραπεία αυτή μάλιστα θα πρέπει να υπερτερεί, έναντι της θεραπείας σε συμπτωματική κατάσταση. Σε αυτόν ακριβώς τον τομέα τίθενται οι αντιρρήσεις σχετικά με το κατά πόσο αποτελεί μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου, εφόσον μέχρι σήμερα δεν υπάρχει αποδεκτή παρέμβαση για το μειωμένο μήκος τραχήλου. Με τη χρήση του διακολπικού υπερηχογραφήματος δίνεται η δυνατότητα να εντοπίσουμε έναν «βραχύ», για την ηλικία κύησης τράχηλο. Για την αντιμετώπιση του «βραχέως» τραχήλου, έχει μελετηθεί η χρησιμότητα της περιόδου του τραχήλου της μήτρας [777-780]. Άλλες μέθοδοι που προτείνονται για την αντιμετώπιση του ΠΤ, είναι η χρήση ινδομεθακίνης, προγεστερόνης και αντιβιοτικών για ασυμπτωματικές γυναίκες, ενώ υπάρχουν και πρωτόκολλα εντατικής παρακολούθησης για γυναίκες με συμπτώματα για ΠΤ [781-785].

Η προγνωστική αξία της μέτρησης του τραχήλου της μήτρας για τον πρόωρο τοκετό και μέτρα αντιμετώπισης

Η εγκυρότητα των διαφόρων δοκιμασιών, για την διάγνωση και πρόληψη του ΠΤ εξαρτώνται κατά πολύ από τον πληθυσμό που μελετάται, όπως έχει αποδειχθεί από διάφορες μελέτες.

I. Μονήρεις κυήσεις

Για τις μονήρεις κυήσεις, υπάρχουν πλέον πολλές μελέτες που παρέχουν ένα μεγάλο αριθμό δεδομένων, ώστε να μπορέσουμε να ελέγξουμε την αξία της διακολπικής υπερηχογράφων εξέτασης του τραχήλου της μήτρας, για την πρόγνωση και πρόληψη του ΠΤ, σε πληθυσμούς γυναικών με διαφορετικούς βαθμούς επικινδυνότητας.

- **Ομάδα χαμηλού κινδύνου**

Στις γυναίκες χαμηλού κινδύνου το μήκος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μία δυναμική μεταβλητή, με μέση τιμή που κυμαίνεται από 35-40 mm, από την 14^η έως την 30^η εβδομάδα της κύησης. Η 10^η εκατοστιαία θέση για το μήκος του τραχήλου για αυτήν την ομάδα είναι τα 25 mm. Μία σταδιακή βράχυνση του τραχήλου της μήτρας παρατηρείται μετά την 30^η εβδομάδα [787]. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η πιθανότητα μίας γυναίκας, που είναι ασυμπτωματική και έχει μονήρη κύηση, να εκδηλώσει ΠΤ αυξάνεται όσο μικρότερο είναι το μήκος του τραχήλου [787-788]. Η θετική προγνωστική αξία για μήκη τραχήλου της μήτρας από 15-34 mm, έχει υπολογιστεί στο 6-44% [754]. Στις γυναίκες χαμηλού κινδύνου, ίσως λόγω της χαμηλής επίπτωσης του ΠΤ σε αυτόν τον πληθυσμό, η ευαισθησία του μήκους του τραχήλου της μήτρας είναι χαμηλή και 82% των γυναικών με βραχύ μήκος τραχήλου στην 24^η εβδομάδα, γέννησαν τελικά μετά την 35η εβδομάδα της κύησης (Πίνακας-1) [787]. Η περίδεση του τραχήλου της μήτρας σε αυτές τις ασθενείς δεν φαίνεται να προλαμβάνει τον ΠΤ [778,789-793], ενώ από την βιβλιογραφία δεν φαίνεται να έχουν μελετηθεί άλλα θεραπευτικά μέτρα, για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Συνεπώς, η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας δεν συνιστάται, ως μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (*screening test*) για την πρόγνωση του ΠΤ, σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου με μονήρη κύηση.

- **Ιστορικό ΠΤ**

Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, όπως αυτές που έχουν ιστορικό προηγούμενου ΠΤ, η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας φαίνεται να αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη (Πίνακας-1) [794-795]. Η ευαισθησία της εξέτασης είναι μεγαλύτερη του 50% και κυμαίνεται μεταξύ 60-80% και η θετική προγνωστική αξία αγγίζει το 70%, όταν το μήκος του τραχήλου είναι μικρότερο από 25 mm, σε ηλικία κύησης μεταξύ 14-18 εβδομάδων [763]. Η πιθανότητα των γυναικών αυτής της ομάδας να γεννήσουν πρόωρα, όταν έχουν φυσιολογικό μήκος τραχήλου στις 14-18 εβδομάδες κύησης, ανέρχεται στο 4%. Ένας αλγόριθμος για την αντιμετώπιση και το χρόνο πραγματοποίησης διακοπτικού υπερηχογράφηματος σε αυτές τις γυναίκες υψηλού κινδύνου προτείνεται στο Σχέδιο-1 [760]. Μετά την 28^η εβδομάδα συνήθως δεν απαιτείται περαιτέρω υπερηχογραφικός έλεγχος του τραχήλου. Οι γυναίκες που έχουν υπερηχογραφικά μικρό τράχηλο και μπαίνουν σε αληθή ΠΤ, συνήθως προσέρχονται με παρατεταμένη πρόωρη ρήξη των υμένων [763]. Η περίδεση του τραχήλου της μήτρας, σε γυναίκες με βραχύ μήκος, σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, μειώνει την πιθανότητα ΠΤ πριν από τις 35 εβδομάδες κατά 39% [778].

- **Άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου**

Το μήκος του τραχήλου της μήτρας και η σχέση του με την πιθανότητα ΠΤ, έχει μελετηθεί τα τελευταία χρόνια και έχει βρεθεί να έχει θετική προγνωστική αξία, σε γυναίκες με προηγηθείσα κωνοειδή εκτομή ή επέμβαση στον τράχηλο [60,66-67,796-798], πολλαπλές αποξέσεις [799] και με ανωμαλίες του παραμεσονεφρικού πόρου (πόρος του Müller) [800-801] (Πίνακας-1). Η πιθανότητα ΠΤ σε γυναίκες με ανωμαλίες της μήτρας και κοντό τράχηλο στο διακοπτικό υπερηχογράφημα, αυξάνεται κατά 13 φορές, με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να παρατηρείται σε γυναίκες που έχουν μονόκερο μήτρα. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στη βιβλιογραφία για τη χρήση περίδεσης τραχήλου μήτρας, σε αυτήν την κατηγορία γυναικών [778].

II. Πολύδυμες κύσεις

Ο ΠΤ ευθύνεται σε ένα μεγάλο βαθμό για την νεογνική θνητότητα και θνησιμότητα και το πρόβλημα αυτό είναι ακόμα μεγαλύτερο στις πολύδυμες κυήσεις. Υπάρχουν πολλές μελέτες που ασχολούνται με την αξία της μέτρησης του μήκους του τραχήλου της μήτρας στις δίδυμες κυήσεις, για την πρόγνωση του ΠΤ. Αν και η προγνωστική αξία διαφέρει από μελέτη σε μελέτη, η ευαισθησία είναι χαμηλή, αλλά η θετική προγνωστική αξία είναι αρκετά υψηλή (Πίνακας-1). Μήκος τραχήλου της μήτρας μικρότερο από 20 mm, στο διακοπτικό υπερηχογράφημα, έχει σύμφωνα με πολλές μελέτες 100% προγνωστική αξία για ΠΤ, πριν από τις 28 εβδομάδες [802-810]. Αντίστοιχα, σύμφωνα με τους Goldenberg και συν. [802], μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm στις 24 εβδομάδες κύησης, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για ΠΤ. Ένα από τα σημαντικά ευρήματα της μελέτης ήταν, ότι από τις γυναίκες των οποίων το μήκος του τραχήλου της μήτρας στις 18-26 εβδομάδες ήταν ίσο

ή μεγαλύτερο από 35 mm, μόνο 4% είχαν ΠΤ πριν από τις 35 εβδομάδες. Τα ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες [804,806]. Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας έχει καλή προγνωστική αξία για τον ΠΤ και στις τρίδυμες κυήσεις [811-813]. Τα δεδομένα από την βιβλιογραφία αναφορικά με το μήκος του τραχήλου της μήτρας και την αξία του για την πρόγνωση του ΠΤ στις πολύδυμες κυήσεις, δεν είναι ξεκάθαρα, κι αυτό συμβαίνει κυρίως γιατί στις πολύδυμες κυήσεις η πιθανότητα ο τράχηλος στις 24 εβδομάδες να είναι βραχύς είναι μεγαλύτερη. Έτσι, είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς εάν το μήκος αυτό του τραχήλου είναι απλά μία «φυσιολογική» μεταβολή του για τις πολύδυμες κυήσεις ή αν όντως αποτελεί προγνωστικό δείκτη για ΠΤ. Επίσης, το βραχύ μήκος τραχήλου που εντοπίζεται αργότερα στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, στις πολύδυμες κυήσεις, οφείλεται πιθανότατα στην μεγαλύτερη διάταση της μήτρας και στην πίεση που ασκείται στο κάτω μέρος της μήτρας, και όχι σε αδυναμία του τραχήλου. Έχει αποδειχθεί ωστόσο, ότι μήκη τραχήλου μικρότερα από 20 mm ή μεγαλύτερα από 35 mm έχουν σημαντική προγνωστική αξία, για την πρόγνωση του ΠΤ στις δίδυμες κυήσεις. Παρά όλα αυτά, δεν έχει αποδειχθεί ότι κάποια παρεμβατική μέθοδος, όπως περίδεση, βελτιώνει την έκβαση αυτών των κυήσεων ή μειώνει την πιθανότητά τους για ΠΤ [814-816]. Αντίθετα, μία σύγχρονη μελέτη έδειξε ότι η περίδεση τραχήλου, υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, αυξάνει την πιθανότητα ΠΤ σε ασυμπτωματικές γυναίκες με δίδυμη κύηση και βραχύ τράχηλο, κατά 215% [778].

Περίδεση τραχήλου

Το διακολπικό υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση εκλογής για γυναίκες στις οποίες, από το ιστορικό τους, τη φυσική εξέταση ή το υπερηχογράφημα, ενδείκνυται έλεγχος για πιθανή περίδεση του τραχήλου. Έχει αποδειχθεί ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας αυξάνεται μετά από την περίδεση και έχει επίσης αποδειχθεί ότι, η αύξηση του μήκους του τραχήλου σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας για τελειόμηνη κύηση [817-822]. Μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm, ή μήκος του τμήματος του τραχήλου πάνω από το επίπεδο της περιόδου, μικρότερο από 10 mm, αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για ΠΤ [817-821]. Εάν μετά την περίδεση παρατηρηθεί μείωση του μήκους του τραχήλου της μήτρας, τότε αυξάνεται η πιθανότητα για ΠΤ και δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα, ότι κάποια επιπλέον επεμβατική ή φαρμακευτική μέθοδος μειώνει αυτόν τον κίνδυνο. Μάλιστα, σε ορισμένες ασθενείς με βραχύ μήκος τραχήλου μετά την περίδεση, στις οποίες σε δεύτερο χρόνο τοποθετήθηκε ενισχυτικό ράμμα, η πρόγνωση ήταν χειρότερη [823]. Δεν συνιστάται λοιπόν, ο συνεχής έλεγχος του μήκους του τραχήλου, με διαδοχικά υπερηχογραφήματα σε γυναίκες με περίδεση, καθώς από την βιβλιογραφία κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να βελτιώνει το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης ως προς τον ΠΤ.

Διαστολή έσω τραχηλικού στομίου (Funneling)

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η διαστολή του έσω τραχηλικού στομίου με προβολή των υμένων (funneling), έχει την ίδια προγνωστική αξία για τον ΠΤ, όσο και το μήκος του τραχήλου της μήτρας [758-759,824-830]. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι funneling μικρότερο από 25%, δεν σχετίζεται με αυξημένο

κίνδυνο για ΠΤ, ενώ όταν είναι μεγαλύτερο από 25%, τότε αυξάνεται ο κίνδυνος για ΠΤ [754,824-826,828-829]. Η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την εξέταση εκλογής για την πρόγνωση του ΠΤ και το funneling δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα, για την πρόγνωση του ΠΤ [794,827]. Ο συνδυασμός, όμως ενός υπερηχογραφικά βραχύ τράχηλου μαζί με funneling, αυξάνει την πιθανότητα για ΠΤ [826,829]. Η παρουσία funneling με φυσιολογικό μήκος τραχήλου (≥ 25 mm) , είναι αμφίβολης κλινικής σημασίας και δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυξάνει την πιθανότητα για ΠΤ [824,827,829].

Άλλες μέθοδοι πρόληψης του ΠΤ

Πρόσφατα, έχουν μελετηθεί και άλλες μέθοδοι, εκτός από την περίδεση του τραχήλου της μήτρας, για την πρόληψη του ΠΤ, σε γυναίκες με υπερηχογραφικά βραχύ τράχηλο, αλλά χωρίς συμπτωματολογία ΠΤ.

- **Ινδομεθακίνη**

Οι περισσότερες γυναίκες χωρίς συμπτωματολογία ΠΤ, αλλά με μειωμένο μήκος τραχήλου, έχουν ανώδυνες συσπάσεις της μήτρας [54,831-833]. Η ινδομεθακίνη είναι ένας μη-ειδικός, μη-στερινοειδής, αντιφλεγμονώδης παράγοντας που εμποδίζει την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλαδίνη. Οι προσταγλαδίνες είναι σημαντικές για τις συσπάσεις της μήτρας, αλλά και για τη διαστολή του τραχήλου και χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόκληση του τοκετού. Η χρήση της ινδομεθακίνης έχει μελετηθεί εκτενώς ως τοκολυτικός παράγοντας, σε γυναίκες με συμπτωματολογία ΠΤ. Συγκριτικά με χορήγηση placebo, η ινδομεθακίνη βρέθηκε να σχετίζεται με σημαντική μείωση του ΠΤ πριν από τις 37 εβδομάδες, καθώς και με μείωση της πιθανότητας τοκετού για 48 ώρες, από την έναρξη της θεραπείας με ινδομεθακίνη [742]. Σύμφωνα με τους Berghella και συν., η χρήση της ινδομεθακίνης σε γυναίκες χωρίς συμπτωματολογία ΠΤ, αλλά με μήκος τραχήλου < 25 mm στις 16-24 εβδομάδες της κύησης, σχετίζεται με μείωση του ΠΤ πριν από τις 35 εβδομάδες κατά 31%, ενώ για ΠΤ > 24 εβδομάδες η μείωση αυτή αγγίζει το 86% [781]. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις από την βιβλιογραφία για το αν η χορήγηση ινδομεθακίνης σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε περίδεση τραχήλου της μήτρας, λόγω μικρού μήκους τραχήλου, βελτιώνει την πρόγνωση της εγκυμοσύνης τους και μειώνει περαιτέρω την πιθανότητα ΠΤ [782]. Σχεδόν όλες οι γυναίκες, σε τέσσερις μεγάλες μελέτες με ασθενείς για την περίδεση του τραχήλου έλαβαν ινδομεθακίνη, με αποτέλεσμα στις μελέτες αυτές να μην υπάρχει ομάδα ελέγχου (δηλ. με περίδεση αλλά χωρίς ινδομεθακίνη), ώστε να συγκριθούν μεταξύ τους [780,789,834-835].

- **Προγεστερόνη**

Η χρήση της προγεστερόνης σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΠΤ, φαίνεται να μειώνει την πιθανότητά για ΠΤ στις επόμενες κυήσεις κατά το ένα τρίτο [836]. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG) η χορήγηση προγεστερόνης θα πρέπει να συστήνεται σε γυναίκες με μονήρη κύηση και ιστορικό ΠΤ, ενώ δεν φαίνεται να ωφελεί γυναίκες με

πολύδυμες κυήσεις. Σε γυναίκες με πολύ μικρό μήκος τραχήλου (< 15 mm) το ACOG συστήνει τη χορήγηση προγεστερόνης, χωρίς όμως να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι βελτιώνει το αποτέλεσμα της κύησης [837]. Δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση προγεστερόνης σε γυναίκες με μικρό μήκος τραχήλου, το οποίο είχε διαπιστωθεί με διακολπικό υπερηχογράφημα, μειώνει την πιθανότητα ΠΤ πριν από τις 34 εβδομάδες [784], και πριν από τις 32 εβδομάδες [783,785]. Σε εγκύους με δίδυμες κυήσεις, η χορήγηση προγεστερόνης δεν φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα του ΠΤ [838], αν και βρίσκεται σε εξέλιξη μία τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Norman και συν., στη Σκωτία με 500 ασθενείς [839]. Σε γυναίκες με συμπτωματολογία ΠΤ, είναι δύσκολο να αποδειχθεί εάν η χρήση προγεστερόνης έχει καλά αποτελέσματα, τουλάχιστον από τα μέχρι σήμερα στοιχεία στη βιβλιογραφία, κι αυτό γιατί οι μελέτες έχουν μικρό αριθμό ασθενών, ενώ είναι δύσκολο να γίνουν τυχαιοποιημένες [840-841]. Σύμφωνα με τους O'Brien και συν., η χορήγηση προγεστερόνης με τη μορφή κολπικής γέλης, σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΠΤ, δεν φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα τους για ΠΤ σε επόμενες κυήσεις [842]. Η χορήγηση προγεστερόνης φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε μερικές ομάδες ασθενών «υψηλού» κινδύνου για ΠΤ, αν και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να εξακριβωθεί ο ακριβής ρόλος της στην πρόληψη του ΠΤ, η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης της [783].

• Αντιβιοτικά και ΠΤ

Η χρήση αντιβιοτικών για την πρόληψη του ΠΤ, έχει μελετηθεί εκτενώς, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πιθανότητα ΠΤ. Η χρήση αντιβιοτικών έχει εφαρμογή στην πρόωρη ρήξη υμένων (PPROM) [760]. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χρήση αντιβιοτικών σε γυναίκες με κοντό τράχηλο, αλλά χωρίς συμπτωματολογία ΠΤ, δεν βελτιώνει την πρόγνωση της κύησης [843]. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΠΤ, θετική δοκιμασία φимπρονεκτίνης ή μη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου [844-846]. Σύμφωνα με τον Lamont, σε ορισμένες γυναίκες, ανάλογα με τα βακτηρίδια της κολπικής χλωρίδας, η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ΠΤ [847]. Για τη χρήση από του στόματος κλινδαμυκίνης, σε ασθενείς με μη φυσιολογική χλωρίδα ή μη ειδική βακτηριακή κολπίτιδα, οι Ugwumadu και συν. έδειξαν ότι μειώνει την πιθανότητα ΠΤ [848]. Για τη χρήση κολπικής κλινδαμυκίνης τα αποτελέσματα από τη βιβλιογραφία είναι διφορούμενα, αλλά φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα [849-852]. Η χορήγηση αντιβιοτικών σε γυναίκες με προηγούμενο ΠΤ, πριν από την σύλληψη στην επόμενη κύηση δεν φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα ΠΤ [853-855]. Η θεραπεία της μη ειδικής βακτηριακής κολπίτιδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν μειώνει την πιθανότητα ΠΤ και έτσι δεν συστήνεται, ο έλεγχος ρουτίνας όλων των εγκύων για μη ειδική βακτηριακή κολπίτιδα (BK). Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία της BV πριν από τις 20 εβδομάδες βελτιώνει το αποτέλεσμα του τοκετού [592,856]. Σύμφωνα με τους Shennan και συν., η χορήγηση μετρονιδαζόλης σε ασθενείς με θετική δοκιμασία φимпρονεκтίνης, δεν βελτιώνει το αποτέλεσμα της κύησης και αντίθετα μπορεί να αυξάνει την πιθανότητα ΠΤ [857]. Οι μακρολίδες και η κλινδαμυκίνη στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά ΠΤ, αντίθετα με την μετρονιδαζόλη που μπορεί και να αυξάνει την πιθανότητα ΠΤ [858].

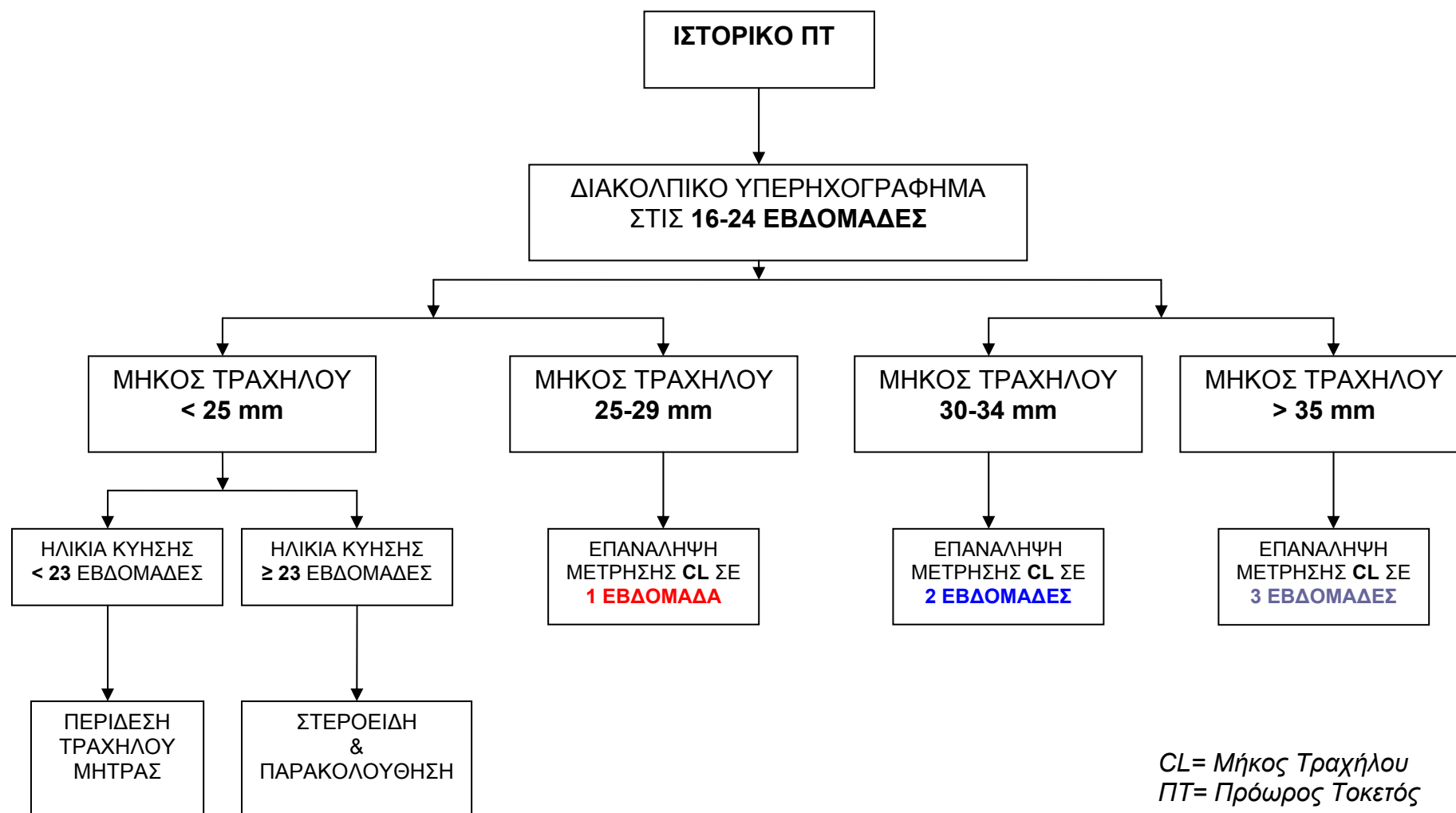
Πρόωρος Τοκετός

Γυναίκες με συμπτωματολογία ΠΤ, έχουν αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν τελικά πρόωρα. Στις περισσότερες από αυτές τις γυναίκες τα συμπτώματα τελικά θα υποχωρήσουν και η κύηση θα προοδεύσει και μετά τις 37 εβδομάδες, χωρίς να υποβληθούν σε καμία θεραπεία. Σύμφωνα με τους Guinḡ και συν., 90% των γυναικών με συμπτωματολογία ΠΤ δεν θα γεννήσουν εντός 7 ημερών και 75% αυτών των γυναικών, θα έχουν τελειόμηνες κυήσεις [28]. Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας σε αυτές της γυναίκες, όπως έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες, αποτελεί πολύ καλό προγνωστικό δείκτη για το ποιος από αυτές τις γυναίκες τελικά θα μπου σε αληθή ΠΤ [754,859-861]. Έτσι, οι Tsoi και συν. έδειξαν ότι σε 510 γυναίκες με μονήρεις κυήσεις και συμπτωματολογία ΠΤ, 49% από αυτές τις γυναίκες που είχαν μήκος τραχήλου < 15 mm γέννησαν εντός των επόμενων 7 ημερών, ενώ για τις γυναίκες με μήκος τραχήλου > 15 mm το ποσοστό αυτό ήταν 1% [862]. Η δοκιμασία εμβρυϊκής φιλμπρονεκτίνης (FFN), δεν φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση γυναικών με συμπτωματολογία ΠΤ που έχουν υποβληθεί σε μέτρηση του τραχήλου της μήτρας [863-864]. Υπάρχει μία πρόσφατη μελέτη με μικρό όμως αριθμό ασθενών, σύμφωνα με την οποία ο συνδυασμός FFN και μέτρησης του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες με συμπτωματολογία ΠΤ και μήκος τραχήλου > 30 mm, βελτιώνει την πρόγνωση της κύησης [865].

Συμπέρασμα

Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας με διακολπικό υπερηχογράφημα, αποτελεί μία από τις καλύτερες, αν όχι την καλύτερη μέθοδο για την πρόγνωση του ΠΤ. Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μία εξέταση που είναι ασφαλής, ευρέως αποδεκτή από τις ασθενείς, αξιόπιστη και με καλά αποτελέσματα, που έχουν επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες. Μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm, μεταξύ 16 – 24 εβδομάδων, έχει αποδειχθεί πλέον ότι αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για ΠΤ. Όσο πιο νωρίς στην εγκυμοσύνη παρατηρείται μειωμένο μήκος τραχήλου, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για ΠΤ. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας και η συχνότητα με την οποία θα πρέπει να εκτελείται, εξαρτάται από το μαιευτικό και ιατρικό ιστορικό της κάθε εγκύου, καθώς και από τους παράγοντες κινδύνου για την κάθε κύηση, και ανάλογα με τα ευρήματα θα πρέπει να ακολουθούνται πρωτόκολλα θεραπείας και παρακολούθησης. Σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΠΤ ή ιστορικό αποβολής δευτέρου τριμήνου, στις οποίες ο τράχηλος της μήτρας στις 16-24 εβδομάδες είναι < 25 mm, για μονήρεις κυήσεις, η περίδεση του τραχήλου της μήτρας μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της κύησης [759,763]. Πολλές μελέτες επίσης εξετάζουν την χρήση ινδομεθακίνης και προγεστερόνης για τη μείωση της επίπτωσης του ΠΤ, σε ασθενείς με βραχύ μήκος τραχήλου. Επίσης, η χρήση της FFN, εξετάζεται από μελέτες σε συνδυασμό με το μήκος του τραχήλου, για το κατά πόσο αυξάνει την ευαισθησία για τον εντοπισμό εγκύων με αυξημένη πιθανότητα για ΠΤ. Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας, αποτελεί την εξέταση επιλογής για την πρόγνωση του ΠΤ και ως μέθοδος πληθυσμιακής διαλογής μπορεί να βελτιώσει το αποτέλεσμα της κύησης ασθενών υψηλού κινδύνου και το προσδόκιμο επιβίωσης των εμβρύων, αυτών των γυναικών.

Σχέδιο-1 Αλγόριθμος παρακολούθησης ασθενών με ιστορικό ΠΤ (κατά Grimes-Dennis και Berghella [760])



Πίνακας-1	Μήκος Τραχήλου Μήτρας και Πρόωρος Τοκετός									
Κυήσεις	Αριθμός (n)	ΠΤ (%)	Αποτέλεσμα (εβδ)	Ηλικία Κύησης (GA)	Μήκος Τραχήλου	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV	RR
Χαμηλού Κινδύνου 1. Iams [787] 2. Hibbard [866]	2915 760	4.3 6.7	< 35 < 35	22-25 16-22	25 30 27 22	47 41 29 22	84 91 96 98	35 27 44 47	90 95 94 94	3.4 7.8 7.5 4.5
3. Mára [867] ‡ 4. Naim [868]	247 154	3.6 13	< 34 < 37	18-20 16	30 30	89 N/A	81 N/A	N/A N/A	N/A N/A	29.2 N/A
Ιστορικό ΠΤ 1. Owen [794] 2. Crane [869] 3. Andrews [870] 4. Cook [871] 5. Watson [872]	183 90 69 120 401	26 12 35 9.6	< 35 < 35 < 35 < 34 < 35	16-24 24-30 20-24 14-30 24-28	25 30 25 30 30	69 64 38 67 N/A	80 77 89 66 N/A	55 28 50 39 N/A	88 94 83 89 N/A	4.5 5.0 N/A 2.9 N/A
Ιστορικό LLETZ 1. Berghella [796] 2. Crane [797]	55 75	6 13.3	< 35 < 37	16-24 24-30	25 30	67 70	87 91	22 54	98 95	10.2 7.6
Ιστορικό κονοειδούς εκτομής 1. Berghella [796]	45	22	< 35	16-24	25	60	69	35	86	2.5
Ιστορικό πολλαπλών αποξέσεων 1. Visintine [799]	131	30	< 35	14-24	25	53	75	48	78	2.2
Ανωμαλίες Μήτρας 1. Airoidi [800]	64	11	< 35	14-23	25	71	91	50	95	13.5

Πίνακας-1	Μήκος Τραχήλου Μήτρας και Πρόωρος Τοκετός									
Κυήσεις	Αριθμός (n)	ΠΤ (%)	Αποτέλεσμα (εβδ)	Ηλικία Κύησης (GA)	Μήκος Τραχήλου	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV	RR
• Δίδυμη Κύηση										
1. Goldenberg [802]	147	32	< 35	22-24	25	30	88	54	74	3.2
2. Guzman [807]	131	19.1	< 24	15-20	20	29	100	100	89	N/A
				21-24		36	86	35	87	N/A
				25-28		67	81	39	93	N/A
3. Skentou [810]	434	7.8	< 33	22-24	25	35	92	27	94	N/A
					20	27	97	41	94	N/A
					15	18	99	55	93	N/A
4. Sperling [809]	383	13 (18.5)	< 34	22-24	20	18	97	N/A	89	N/A
			< 28	22-24	25	44	93	N/A	98	N/A
5. Imseis [804]	85	20	< 33	24-26	35	49	94	97	31	N/A
6. Shapiro [808]	66	3	< 28	20-30	20	N/A	N/A	13	N/A	4.4
			< 28		30	N/A	N/A	3	N/A	0.97
		13.6	< 35		20	N/A	N/A	25	N/A	2.58
			< 35		30	N/A	N/A	15	N/A	1.38
7. Yang [806]	65	23	< 35	18-26	25	27	96	67	81	4.6
					30	53	90	62	87	3.6
8. Souka [873]	212	27.9	< 34	22-24	25	35	N/A	N/A	N/A	N/A
9. Vayssière [805]	251	8.0	< 32	21-23	30	46	89	19	97	7.0
		22.8	< 35	21-23	30	27	90	31	88	3.2
	215	4.2	< 32	26-28	25	100	84	18	100	N/A
		18.6	< 35	26-28	25	54	87	39	92	7.8
• Τρίδυμη Κύηση										
1. Guzman [811]	47	34	< 32	15-20	25	25	100	100	72	N/A
				21-24		60	84	64	82	N/A
				25-28		83	66	48	91	N/A
2. Maslovitz [813]	36	44	< 32	14-20	25	75	90	83	81	N/A
3. To [874]	38	16	< 33	22-24	30	67	N/A	N/A	N/A	N/A
					25	50	N/A	N/A	N/A	N/A
					15	33	N/A	N/A	N/A	N/A
4. Poggi [875]	58	29	< 32	16-20	26	41	92	70	77	7.7

Πίνακας-1		Μήκος Τραχήλου Μήτρας και Πρόωρος Τοκετός								
Κυήσεις	Αριθμός (n)	ΠΤ (%)	Αποτέλεσμα (εβδ)	Ηλικία Κύησης (GA)	Μήκος Τραχήλου	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV	RR
• Συμπτωματολογία ΠΤ										
1. Venditelli [859]	200	41	< 37	19-36	30	83	88	54	80	2.8
2. Palacio [876]	116	3.4	*	26-31	15	0	97	0	96	N/A
			*	26-31	20	25	92	10	97	N/A
	116	10.3	< 34	26-31	15	8	98	33	90	N/A
			< 34	26-31	20	17	92	20	91	N/A
3. Gramellini [877]	108	23.1	< 34	20-33	15	24	94	55	80	N/A
			< 34		25	56	83	50	86	N/A
		17.5	*		15	26	96	56	86	N/A
			*		25	67	79	44	91	N/A
4. Fuchs [878]	253	8.3	*	24-35	15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
5. Schmitz [879]	395	4.3	*	24-34	20	60	64	8	97	N/A
			*		25	80	46	7	98	N/A
		8.1	**		20	55	65	14	93	N/A
			**		25	85	48	14	97	N/A
6. Daskalakis [880]	172	35.7	< 34	28-32	20	60	98	94	81	N/A
		38.2				54	95	87	77	N/A
7. Botsis [881]	104	10.6	< 36	24-36	15	91	90	53	N/A	N/A
• Μείωση πολύδυμων κυήσεων										
1. Fait [882]	20	15	< 33	14-18	35	67	94	67	94	N/A
	18	11	< 33	14-18	35	50	94	50	94	N/A
‡ τα αποτελέσματα είναι σε συνδυασμό με funneling, * τοκετός εντός 7 ημερών, ** τοκετός εντός 48 ωρών PPV = θετική προβλεπτική αξία, NPV = αρνητική προβλεπτική αξία, RR = σχετικός κίνδυνος, wks = εβδομάδες, GA = ηλικία κύησης, ΠΤ = ποσοστό πρόωρου τοκετού										

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι:

- Να καθορίσει την κατανομή του μήκους του τραχήλου της μήτρας σε έναν γενικό πληθυσμό εγκύων, με μονήρεις κυήσεις στις 11-14 εβδομάδες της κύησης.
- Να εξετάσει τη σχέση του μήκους του τραχήλου της μήτρας, με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό της εγκύου.
- Να εξετάσει τη σχέση του μήκους του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (11-14 εβδομάδες) με την διάρκεια της κύησης και την πιθανότητα για πρόωρο τοκετό.

II. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Π.Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα». Ο έλεγχος πρώτου τριμήνου, για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας (NT) και βιοχημικούς δείκτες, από το αίμα της μητέρας (ελεύθερη β-χοριακή γοναδοτροπίνη - *free β-hCG* και σχετιζόμενη με την κύηση πρωτεΐνη-A - *PAPP-A*), προσφέρεται σε όλες τις γυναίκες που προσέρχονται στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», από τον Μάιο του 2002. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου πραγματοποιείται στις 11-14 εβδομάδες της κύησης, σύμφωνα με τις οδηγίες του, The Fetal Medicine Foundation, London (<http://www.fetalmedicine.com>), για την μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας (NT). Κατά την χρονική περίοδο μεταξύ Σεπτεμβρίου 2002 και Μαρτίου 2004, σε 1511 γυναίκες με μονήρη, φυσιολογική ενδομήτρια κύηση και ζων έμβρυο με κεφαλουριαίο μήκος (CRL) μεταξύ 45-84 mm, που προσήλθαν για τον έλεγχο της αυχενικής διαφάνειας (NT) δόθηκε η δυνατότητα να υποβληθούν σε μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας (CL), με την χρήση διακολλπικού υπερηχογραφήματος (TVU) και να συμμετάσχουν στην μελέτη.

Στην αρχή της εξέτασης γινόταν λήψη και καταγραφή λεπτομερούς ιστορικού από την έγκυο, που περιελάμβανε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της γυναίκας και στοιχεία από το ατομικό και μαιευτικό ιστορικό. Οι γυναίκες χαρακτηρίζονταν ως πρωτοτόκες χωρίς μαιευτικό ιστορικό, εάν αυτή ήταν η πρώτη τους κύηση ή πρωτοτόκες με μαιευτικό ιστορικό, εάν είχαν μία ή περισσότερες κυήσεις στο παρελθόν, που δεν διήρκεσαν περισσότερο από 24 εβδομάδες, ανεξάρτητα από την κατάληξη της κύησης. Αρχικά εξηγούσαμε στις γυναίκες τη δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με βάση το υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και την σημασία των αποτελεσμάτων. Ακολούθως προσφέραμε την δυνατότητα συμμετοχής στην μελέτη. Εξηγούσαμε επίσης ότι θα γίνει διακολλπικό υπερηχογράφημα, για την μελέτη της ανατομίας του εμβρύου και για την μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας. Όλες οι γυναίκες που έλαβαν μέρος συμφώνησαν να συμμετάσχουν

στην μελέτη και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης. Η μελέτη είχε εγκριθεί από την επιστημονική επιτροπή της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα.

Μετά την ολοκλήρωση του διακοιλιακού υπερηχογραφήματος για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, ζητούσαμε από τις γυναίκες να κενώσουν την ουροδόχο κύστη τους και να ξαπλώσουν στο εξεταστικό κρεβάτι, σε θέση γυναικολογικής εξέτασης, για την διενέργεια του διακολπικού υπερηχογραφήματος. Τοποθετούσαμε την κεφαλή του υπερήχου, αφού καλυπτόταν με στείρο προφυλακτικό κάλυμμα, στον κόλπο και συγκεκριμένα στον πρόσθιο κολπικό θόλο και αναγνωρίζαμε το έσω και το έξω τραχηλικό στόμιο, χωρίς να ασκείται πίεση στον τράχηλο. Λαμβάναμε εγκάρσια εικόνα του τραχήλου της μήτρας. Αναγνωρίζαμε την ουροδόχο κύστη, το αμνιακό υγρό και το έμβρυο. Η εικόνα μεγενθυνόταν ώστε να καταλαμβάνει το 75% της οθόνης, έτσι ώστε να απεικονίζεται ο βλεννογόνος του ενδοτραχήλου κατά μήκος του τραχηλικού καναλιού. Οι calipers του υπερηχογραφήματος τοποθετούνταν μεταξύ έσω και έξω τραχηλικού στομίου. Η μέτρηση γινόταν με προσοχή, ώστε να μην περιλαμβάνεται στην μέτρηση το κατώτερο μέρος της μήτρας. Η εξέταση του τραχήλου διαρκούσε περίπου 5 λεπτά, ενώ όπου χρειαζόταν ασκούσαμε ήπια πίεση στην μήτρα και λαμβάναμε 3 μετρήσεις και καταγράφαμε την πιο βραχεία μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας **[754,760,787,883-889]**. Η παρουσία ή απουσία διαστολής του έσω τραχηλικού στομίου (funneling), σημειωνόταν σε κάθε περίπτωση. Όλες οι μετρήσεις του τραχήλου επιβεβαιώθηκαν από τον ίδιο εξεταστή, με σκοπό την ελάττωση της πιθανότητας για διαφορά στον τρόπο μέτρησης μεταξύ πολλών εξεταστών (interobserver variability of measurements). Η εξέταση έγινε με τη χρήση υπερήχου ATL Ultramark 9 HDI (Advanced Technology Laboratories, Ultramark-9, HDI, Bothell, Washington, USA), με κολπική κεφαλή 9 MHz.

Τα αποτελέσματα της κύησης καταγράφηκαν σε όλες τις περιπτώσεις μετά από τηλεφωνική επικοινωνία με τις γυναίκες, ενώ σε πολλές περιπτώσεις εξετάστηκαν και τα αρχεία των μαιευτηρίων και υπήρξε επικοινωνία με τους θεράποντες ιατρούς. Στα αποτελέσματα καταγράφονταν η ημερομηνία και η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, το βάρος γέννησης, τυχόν ανάπτυξη παθολογίας κατά την κύηση και ο τρόπος του τοκετού.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν γυναίκες με πολύδυμες κυήσεις, περίδεση τραχήλου, σοβαρές εμβρυϊκές ανωμαλίες και ιατρικά ενδεδειγμένο πρόωρο τοκετό για μητρικές ή εμβρυϊκές αιτίες. Η ηλικία κύησης υπολογίστηκε βάση της τελευταίας περιόδου και επιβεβαιώθηκε από το κεφαλουριαίο μήκος, στο υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων. Όπου υπήρχε απόκλιση μεγαλύτερη από 7 ημέρες, μεταξύ κεφαλουριαίου μήκους και τελευταίας περιόδου, η ηλικία κύησης υπολογιζόταν βάση του κεφαλουριαίου μήκους. Ως πρόωρος τοκετός ορίστηκε, σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, κάθε τοκετός πριν από τις 37 εβδομάδες **[1,890]**.

III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η κατανομή των μετρήσεων του μήκους των τραχήλων της μήτρας ελέγχθηκε για το εάν είναι κανονική με το Kolmogorov – Smirnov test και βρέθηκε ότι δεν ήταν κανονική (*not normally distributed*) ($p < 0.001$).

Για την ανάλυση των μετρήσεων του μήκους των τραχήλων, έγινε έλεγχος των μέσων τιμών (*mean values*) μεταξύ τελειόμηνων και πρόωρων τοκετών, με εφαρμογή του Mann-Whitney test. Το μήκος του τραχήλου της μήτρας ελέγχθηκε για την ικανότητά του να προβλέπει τον πρόωρο τοκετό, χρησιμοποιώντας καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη ROC (receiver operating characteristic curves – ROC curves). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση της απόδοσης των καμπύλων ROC, ανάλογα με την περιοχή κάτω από την καμπύλη (computing area under the curve - AUC). Περιοχή ίση με 1 αντικατοπτρίζει ιδανική απόδοση, ενώ περιοχή ίση με 0.5 αντικατοπτρίζει περιοχή που δεν διαφέρει από τυχαίο αποτέλεσμα. Χρησιμοποιώντας την ανάλυση με τις ROC καμπύλες, υπολογίσαμε τις ευαισθησίες (sensitivity) και τις ειδικότητες (specificity), για διαφορετικές μετρήσεις του τραχήλου της μήτρας, που χρησιμοποιήθηκαν σαν πιθανά όρια (cut-off values) για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Οι τιμές των p υπολογίστηκαν με δοκιμασίες δύο άκρων (two-tailed p values). Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά εάν το p ήταν μικρότερο του 0.05 ($p < 0.05$) και η ανάλυση των δεδομένων έγινε με χρήση του προγράμματος στατιστικής ανάλυσης STATA (STATA statistical software, Version 6.0, www.stata.com).

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά για την μελέτη εξετάστηκαν 1511 γυναίκες με μονήρη κύηση, που προσήλθαν στο Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα», για τον υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας των 11-14 εβδομάδων και οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης μας. Από αυτές τις γυναίκες 1495 συμφώνησαν να υποβληθούν σε διακολπικό υπερηχογράφημα για την μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας. Αποτέλεσμα της έκβασης της κύησης από τις γυναίκες που μελετήσαμε τελικά λάβαμε για 1147 εγκύους. Από τις γυναίκες αυτές 34 αποκλείστηκαν από την μελέτη για τους κάτωθι λόγους: 14 προχώρησαν σε διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία, 7 είχαν αποβολή μεταξύ 16-24 εβδομάδων της κύησης, 2 είχαν ενδομήτριο θάνατο, στις 28 και 33 εβδομάδες αντίστοιχα και 11 γυναίκες υποβλήθηκαν σε περίδεση του τραχήλου της μήτρας. Μετά τον αποκλεισμό αυτών των γυναικών από την μελέτη, σχηματίσαμε τον τελικό πληθυσμό μελέτης, που αποτελείτο από 1113 γυναίκες, που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης (Πίνακας 1). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού και τα αποτελέσματα των κυήσεων φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1: Πληθυσμός Μελέτης

Χαρακτηριστικά Πληθυσμού	Αριθμός Γυναικών (n)
➤ Αριθμός γυναικών που υποβλήθηκαν σε NT	1511
➤ (n) γυναικών που δέχτηκαν την μέτρηση CL	1495
➤ Αποτέλεσμα κύησης	1157
➤ Αποτέλεσμα κύησης + CL 1 ^{ου} τριμήνου	1147
➤ Αποκλείστηκαν από την μελέτη:	34
• TOP για εμβρυϊκές ανωμαλίες	14
• LM (16-23 εβδομάδες)	7
• IUD	2
• Περίδεση Τραχήλου	11
Τελικός πληθυσμός υπό μελέτη	1113

(NT: Αυχενική Διαφάνεια, (n): αριθμός, CL: μήκος τραχήλου, TOP: διακοπή κύησης, IUD: ενδομήτριος θάνατος, LM: αποβολή 2^{ου} τριμήνου)

Πίνακας 2: δημογραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού και τα αποτελέσματα των κυήσεων (n=1113)

Χαρακτηριστικά	Μέση τιμή (εύρος) ή Ποσοστό (%)
<i>Ηλικία Μητέρας</i>	
Μέση τιμή (<i>Mean</i>)	29.2 (15-45)
Διάμεση (<i>Median</i>)	29
<i>Αριθμός προηγούμενων κυήσεων</i>	
Πρωτοτόκες	792 (71%)
Πολυτόκες	321 (29%)
<i>Εθνότητα</i>	
Καυκάσια	1108 (99%)
Άπω ανατολή	5 (1%)
<i>Κάπνισμα</i>	
Όχι	945 (85%)
Ναι	168 (15%)
<i>Σύλληψη</i>	
Φυσιολογική	1095 (98%)
Υποβοηθούμενη	18 (2%)
<i>BMI (kg/m²)</i>	24.07
<i>Ύψος (cm)</i>	164
<i>Βάρος (kg)</i>	64.5
<i>Ιστορικό προηγούμενου ΠΤ</i>	26 (2%)
Ιστορικό ΠΤ (33-36 εβδομάδες)	12 (1%)
Ιστορικό ΠΤ (24-32 εβδομάδες)	14 (1%)
<i>Ιστορικό LM (16-23 εβδομάδες)</i>	19 (1.7%)
<i>Αιμορραγία 1^{ου} τριμήνου</i>	
Ναι	230 (21%)
Όχι	883 (79%)
<i>Ηλικία Κύησης κατά τον Τοκετό</i>	
≥37 εβδομάδες	1018 (91.5%)
<37 εβδομάδες	94 (8.5%)
34-37 εβδομάδες	80 (7.2%)
<34 εβδομάδες	14 (1.3%)

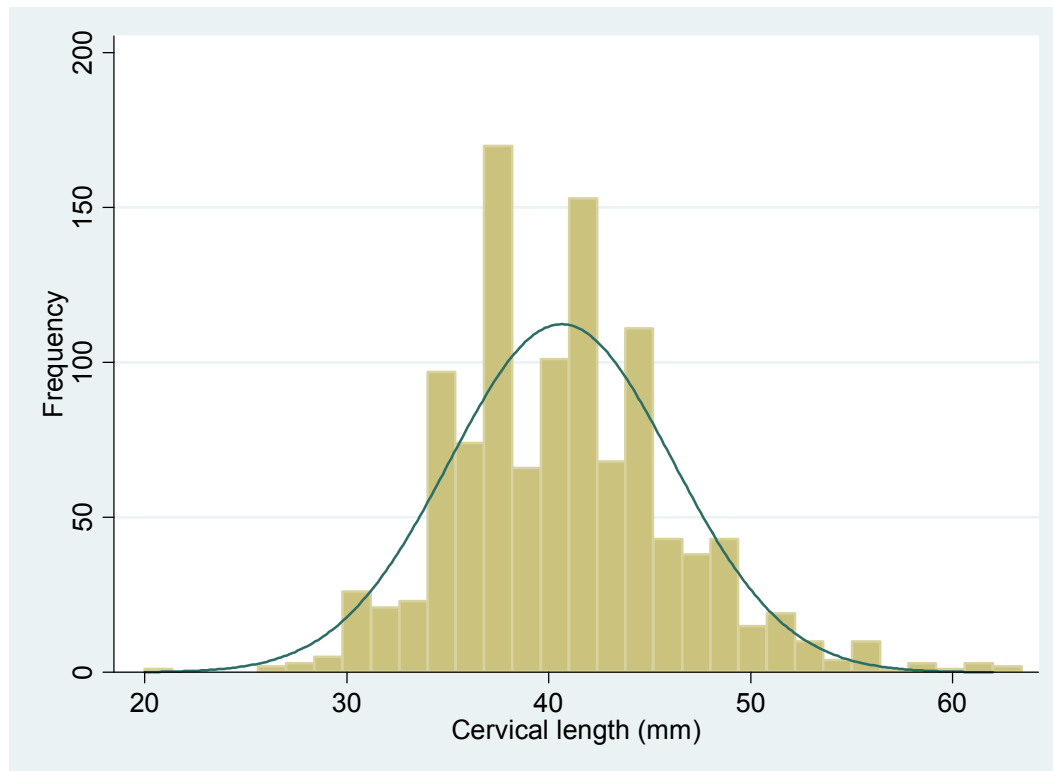
ΠΤ = πρόωρος τοκετός, LM = αποβολή 2^{ου} τριμήνου, BMI = δείκτης μάζας σώματος

Πίνακας 3: η κατανομή του μήκους του τραχήλου της μήτρας και της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό στον υπό μελέτη πληθυσμό

Μήκος Τραχήλου (mm)	Αριθμός γυναικών (n)	Ποσοστό (%)
>15	1113	100
≤15	0	0
>20	1112	99,9
≤20	1	0,1
>22	1112	99,9
≤22	1	0,1
>25	1112	99,9
≤25	1	0,1
>27	1108	99,6
≤27	5	0,4
>30	1087	97,7
≤30	26	2,3
Ηλικία Κύησης (εβδομάδες)		
>37	892	80,1
≤37	221	19,9
≥37	1019	91,5
<37	94	8,5
≥35	1085	97,6
<35	27	2,4
≥32	1104	99,2
<32	9	0,8
≥28	1111	99,8
<28	2	0,2

Η μέση τιμή $\pm$ SD του μήκους του τραχήλου της μήτρας για ολόκληρο τον υπό μελέτη πληθυσμό, υπολογίστηκε σε 40.6 ± 5.5 mm (εύρος 20-62 mm). Η Εικόνα-1, δείχνει την κατανομή του μήκους του τραχήλου στον πληθυσμό μελέτης. Ο πίνακας-3 δείχνει τα μήκη τραχήλου, που αντιστοιχούν ανά εβδομάδα κύησης και τα αποτελέσματα των κυήσεων, ανάλογα με την εβδομάδα κύησης κατά τον τοκετό. Μήκος τραχήλου ≤ 20 mm ή ≤ 25 mm, είχε μόνο μία γυναίκα στην ομάδα μελέτης και για αυτόν τον λόγο δεν έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων, για αυτά τα μήκη τραχήλου. Τα cut-off που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα 27 mm και 30 mm. Στον πληθυσμό που μελετήσαμε, βρέθηκαν μόνο δύο γυναίκες με πρόωρο τοκετό πριν από τις 28 εβδομάδες, συνεπώς χωρίσαμε τον πληθυσμό μελέτης σε τρεις ομάδες ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, σε ομάδα Α < 37 εβδομάδες, ομάδα Β < 35 εβδομάδες και ομάδα Γ < 32 εβδομάδες (Πίνακας 4).

Εικόνα 1: Η κατανομή του μήκους του τραχήλου της μήτρας για τον υπό μελέτη πληθυσμό. Η μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (SD) υπολογίστηκε σε 40.6 ± 5.5 mm (εύρος = 20-62 mm)



Frequency = αριθμός ασθενών, Cervical length = μήκος τραχήλου

Πίνακας 4: τα αποτελέσματα από την ανάλυση του υπό μελέτη πληθυσμού για cut-off μήκη τραχήλου 27 mm και 30 mm

GA _(εβδομάδες) CL (mm)	Τοκετός ≤37		Τοκετός <37		Τοκετός <35		Τοκετός <32	
	≤27	≤30	≤27	≤30	≤27	≤30	≤27	≤30
Γυναίκες	1	9	1	6	0	3	0	0
Sensitiv.(%)	0.45	4.1	1.1	6.4	0	11.1	0	0
Specific.(%)	99.6	98.1	99.6	98.0	99.5	97.9	99.6	97.6
PPV %	20	34.6	20	23.1	0	11.5	0	0
NPV %	80.13	80.5	91.6	91.9	97.6	97.8	99.2	99.2

(GA: ηλικία κύησης, CL: μήκος τραχήλου, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, mm: χιλιοστά, Sensitivity: ευαισθησία, Specificity: ειδικότητα)

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των μετρήσεων του μήκους του τραχήλου της μήτρας, ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά των τοκετό, για ηλικίες κύησης ≥ 37 εβδομάδων και για ηλικία κύησης < 37 εβδομάδων. Έγινε περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων των γυναικών με πρόωρο τοκετό (< 37 εβδομάδων), για ηλικίες κύησης 34-37 εβδομάδων και για ηλικίες κύησης < 34 εβδομάδων. Η μέση τιμή του μήκους του τραχήλου της μήτρας για γυναίκες με πρόωρο τοκετό (< 37 εβδομάδες), υπολογίστηκε 38.8 ± 5.5 mm και βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή (40.8 ± 5.5 mm) του τραχήλου της μήτρας, για γυναίκες που γέννησαν μετά τις 37 εβδομάδες ($p=0.001$). Η μέση τιμή του τραχήλου της μήτρας για τοκετούς πριν από τις 35 εβδομάδες, δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή του μήκους του τραχήλου για τοκετούς > 37 εβδομάδες. Αντίστοιχα, η μέση τιμή του τραχήλου της μήτρας για τοκετούς πριν από τις 32 εβδομάδες δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή του μήκους του τραχήλου για τοκετούς > 37 εβδομάδες. Η κατανομή των μετρήσεων για το μήκος του τραχήλου και οι εκατοστιαίες θέσεις του ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, φαίνονται στον Πίνακα-5.

Πίνακας 5: το μήκος του τραχήλου της μήτρας (σε mm) και η κατανομή του ανά εκατοστιαία θέση, σε γυναίκες με τελειόμηνες κυήσεις και με πρόωρο τοκετό. Οι γυναίκες με πρόωρο τοκετό υποδιαιρέθηκαν σε τοκετούς μεταξύ 34-37 εβδομάδων και σε τοκετούς πριν από τις 34 εβδομάδες.

GA τοκετού (εβδομάδες)	≥37 εβδ.	<37 εβδ.	34-37 εβδ.	<34 εβδ.	P
n	1018	94	80	14	
Μέση τιμή CL (mm)	40.8	38.9	38.7	39.8	0.001*
SD	5.5	5.5	5.5	5.9	
Εύρος	20-62	26-54	26-51	30-54	
5 ^η εκατ. θέση	33	30	30	30	
25 ^η εκατ. θέση	37	35	35	36	
50 ^η εκατ. θέση	40	38	38	39.8	
75 ^η εκατ. θέση	44	42	42	43	
95 ^η εκατ. θέση	50	50	49	54	

*Mann-Whitney Test: τελειόμηνες κυήσεις σε σχέση με περιπτώσεις ΠΤ

(ΠΤ: πρόωρος τοκετός, GA: ηλικία κύησης, CL: μήκος τραχήλου μήτρας, n: αριθμός ασθενών, SD: τυπική απόκλιση, Percentile: εκατοστιαία θέση)

Πίνακας 5α: το μήκος του τραχήλου της μήτρας (σε mm) και η κατανομή του ανά εκατοστιαία θέση, σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό πριν από 35 εβδομάδες και γυναίκες που γέννησαν μετά τις 35 εβδομάδες.

CL (mm)	Τοκετός > 35 εβδομάδες	Τοκετός < 35 εβδομάδες	P
Μέση τιμή	40,6	39,4	0.354
SD	5,5	6,1	
Ελάχιστο	20	30	
Μέγιστο	62	54	
Διάμεση τιμή	40	40	
5 ^η εκατ. θέση	33	30	
25 ^η εκατ. θέση	37	35	
75 ^η εκατ. θέση	44	43	
95 ^η εκατ. θέση	50	50	

Πίνακας 5β: το μήκος του τραχήλου της μήτρας (σε mm) και η κατανομή του ανά εκατοστιαία θέση, σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό πριν από 32 εβδομάδες και γυναίκες που γέννησαν μετά τις 32 εβδομάδες.

CL (mm)	Τοκετός > 32 εβδομάδες	Τοκετός < 32 εβδομάδες	P
Μέση τιμή	40,6	40,9	0.851
SD	5,5	6,5	
Ελάχιστο	20	35	
Μέγιστο	62	54	
Διάμεση τιμή	40	40	
5 ^η εκατ. θέση	32	35	
25 ^η εκατ. θέση	37	46	
75 ^η εκατ. θέση	44	45	
95 ^η εκατ. θέση	50	54	

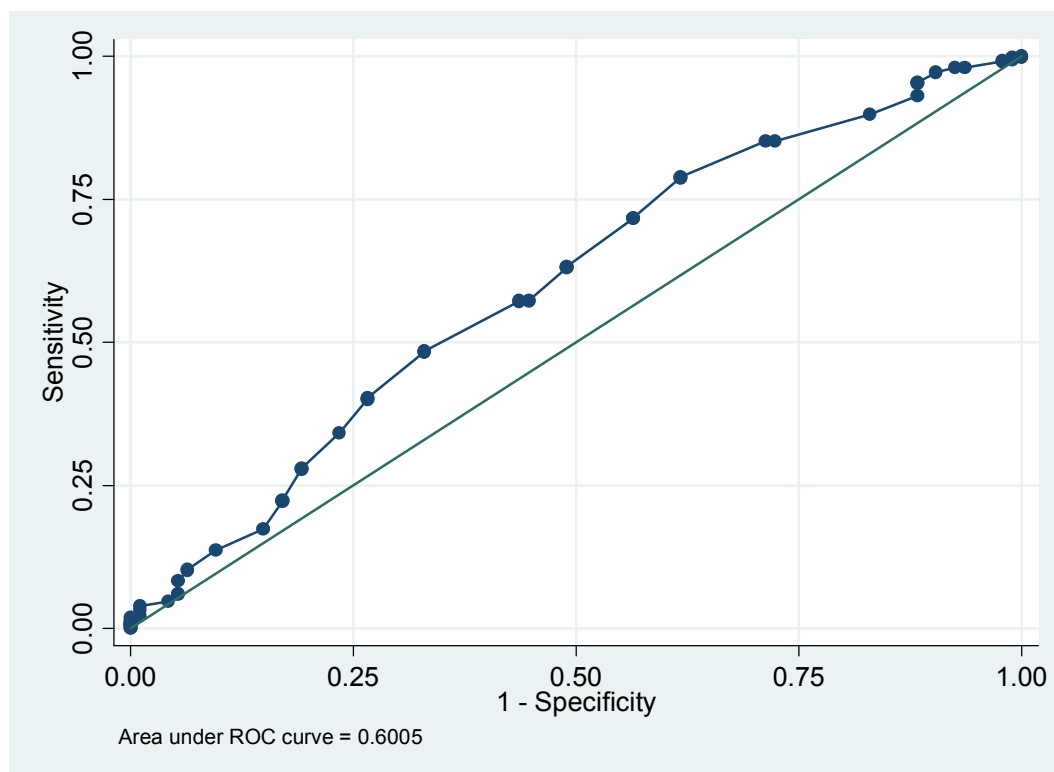
Η ανάλυση του μήκους του τραχήλου της μήτρας, με τις ROC καμπύλες, έδειξε ότι το βέλτιστο όριο (*optimal cut-off*) του μήκους του τραχήλου για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν από τις 37 εβδομάδες, ήταν τα 38.4 mm, και για αυτό το μήκος η ευαισθησία (*sensitivity*) ανέρχεται σε 63.3% και η ειδικότητα (*specificity*) σε 51.1% (Εικόνα 2). Η περιοχή-εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC), ήταν 0.60 (95%, CI: 0.54-0.66), και η διαφορά της από το 0.5 ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.001$). Επιπλέον ανάλυση με τις καμπύλες ROC, έδειξε ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας δεν είχε σημαντική προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό πριν από τις 35 εβδομάδες (AUC=0.55, 95% CI: 0.43-0.67, $p=0.355$ – Εικόνα 3), ή για πρόωρο τοκετό πριν από τις 32 εβδομάδες (AUC=0.51, 95% CI: 0.30-0.74, $p=0.851$ – Εικόνα 4).

Πίνακας 6: στον πίνακα φαίνεται η αξιολόγηση του μήκους του τραχήλου για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν από 37, 35 και 32 εβδομάδες αντίστοιχα, με το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από τη ROC καμπύλη

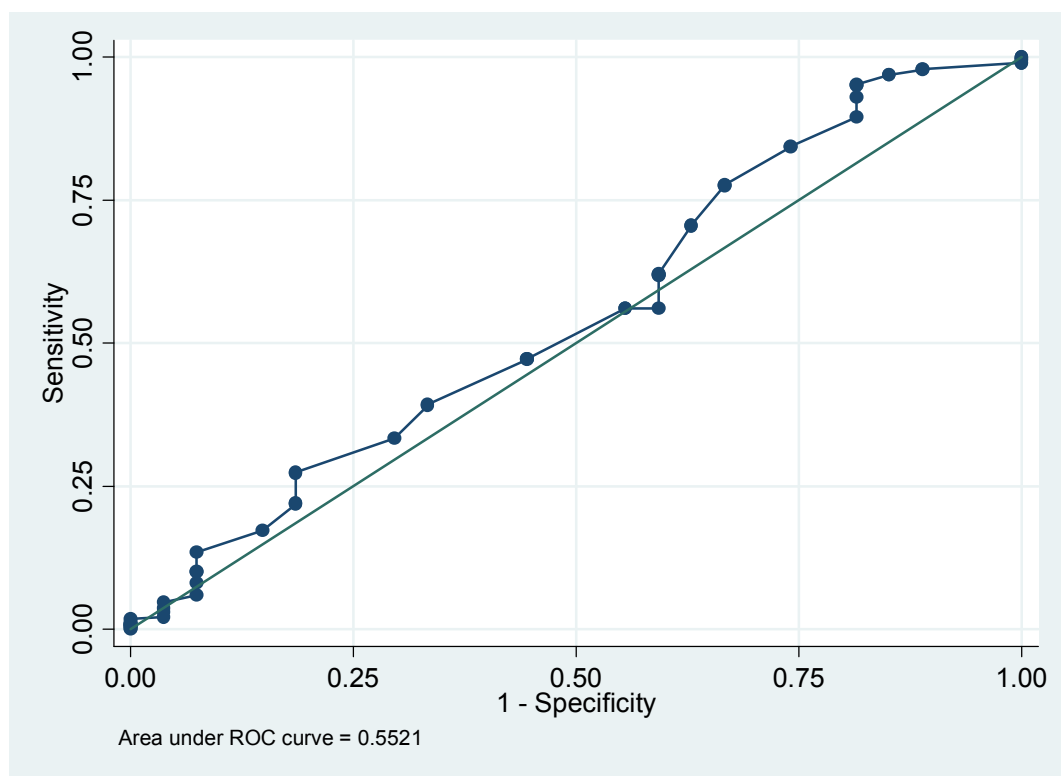
Δείκτης CL (mm)	AUC	95% CI	P	Optimal Cut-off CL (mm)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
ΠΤ (<37 εβδομ.)	0,60	0,54-0,66	0,001	<38,4	63.3	51.1	93.3	11.4
ΠΤ (<35 εβδομ.)	0,55	0,43-0,67	0,355					
ΠΤ (<32 εβδομ.)	0,51	0,30-0,74	0,851					

(CL: μήκος τραχήλου, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, mm: χιλιοστά, Sensitivity: ευαισθησία, Specificity: ειδικότητα, ΠΤ: πρόωρος τοκετός, AUC: επιφάνεια κάτω από την καμπύλη)

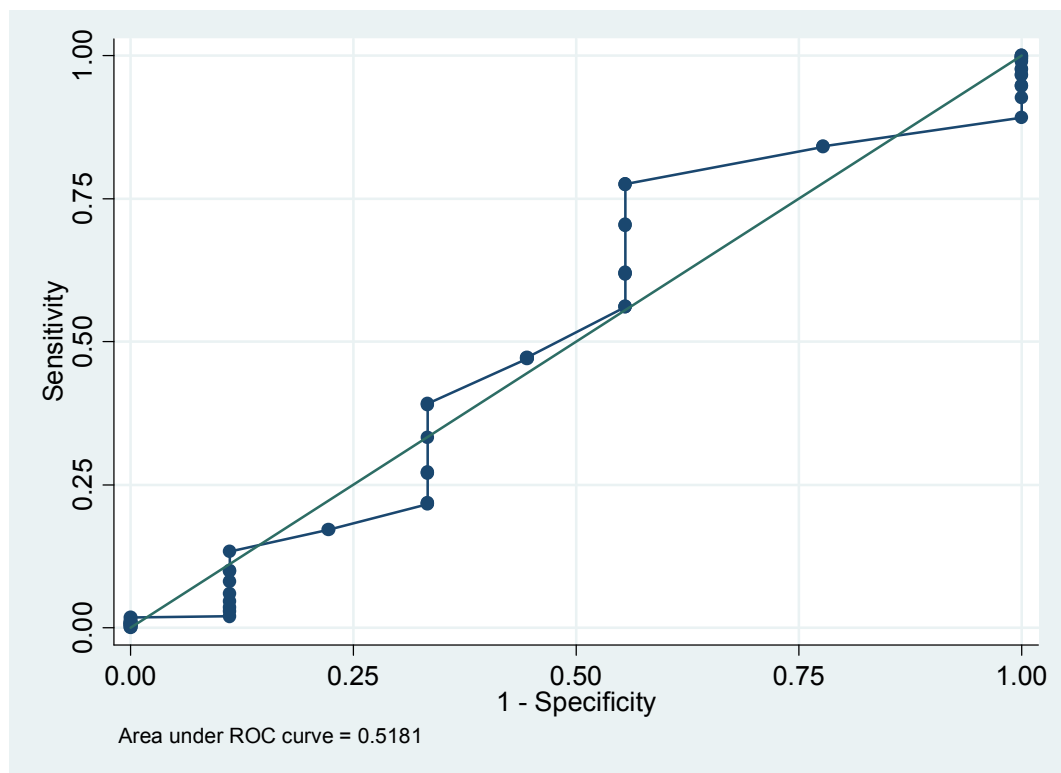
Εικόνα 2: ανάλυση καμπύλης ROC για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν από τις 37 εβδομάδες βάσει του μήκους του τραχήλου της μήτρας



Εικόνα 3: ανάλυση καμπύλης ROC για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν από τις 35 εβδομάδες βάσει του μήκους του τραχήλου της μήτρας



Εικόνα 4: ανάλυση καμπύλης ROC για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν από τις 32 εβδομάδες βάσει του μήκους του τραχήλου της μήτρας



Συμπερασματικά: τα όρια (*cut-off*) για το μήκος του τραχήλου της μήτρας (27 mm και 30 mm), που χρησιμοποιήσαμε για το πρώτο τρίμηνο της κύησης, δεν έχουν καμιά ικανότητα πρόβλεψης για τον πρόωρο τοκετό. Από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που γέννησαν πρόωρα (πριν από τις 37 εβδομάδες) έχουν κατά μέσο όρο μικρότερο μήκος τραχήλου, σε σχέση με αυτές που γέννησαν τελειόμηνα. Η ROC ανάλυση των δεδομένων, δεν έδειξε καμιά προβλεπτική ικανότητα του μήκους του τραχήλου της μήτρας για τον πρόωρο τοκετό πριν από τις 35 εβδομάδες ή για τον πρόωρο τοκετό πριν από τις 32 εβδομάδες, όπως αναμενόταν. Από τη ROC ανάλυση βρέθηκε ότι το μήκος του τραχήλου στατιστικά, φαίνεται να έχει κάποια προβλεπτική ικανότητα, για πρόωρο τοκετό πριν από τις 37 εβδομάδες και το βέλτιστο οριακό σημείο (*cut-off*) από την στατιστική ανάλυση για την πρόβλεψη του υπολογίστηκε ως τα 38,4 mm.

V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα από την μελέτη μας αυτή δείχνουν ότι η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας στις 11-14 εβδομάδες της κύησης δεν έχει προβλεπτική ικανότητα για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού. Πριν από την 14^η εβδομάδα της κύησης, τα cut-off όρια του μήκους του τραχήλου της μήτρας των 27 mm και 30 mm που χρησιμοποιήσαμε, δεν έχουν καμία προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Αν και από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων, φάνηκε ότι γυναίκες που γέννησαν πριν από τις 37 εβδομάδες, βρέθηκε να έχουν κατά μέσο όρο, μικρότερο μήκος τραχήλου από γυναίκες που είχαν τελειόμηνες κυήσεις και η ανάλυση των καμπυλών ROC έδειξε σαν στατιστικό εύρημα, ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο τρίμηνο έχει προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό πριν από τις 37 εβδομάδες και ότι το βέλτιστο οριακό μήκος με την μεγαλύτερη ευαισθησία είναι τα 38,4 mm, η ευαισθησία και η ειδικότητα των αποτελεσμάτων ήταν πολύ χαμηλή για να διεξαχθούν ασφαλή επιστημονικά συμπεράσματα (Εικόνα 2).

Το μήκος του τραχήλου της μήτρας, αποτελεί την καλύτερη μονάδα μέτρησης για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού και η προγνωστική αξία είναι καλύτερη, όταν το μήκος του τραχήλου μετράται μεταξύ των 14-34 εβδομάδων της κύησης [891]. Πριν από τις 14 εβδομάδες, σχεδόν όλες οι γυναίκες, είτε είναι γυναίκες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, είτε πρόκειται για γυναίκες που τελικά θα γεννήσουν πολύ πρόωρα, ακόμα και πριν από τις 28 εβδομάδες, έχουν συνήθως μήκος τραχήλου μεγαλύτερο από 25 mm [887,889]. Στον πληθυσμό που μελετήσαμε υπήρχε μόνο μία γυναίκα με μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm, η οποία από το ιστορικό της, είχε έναν προηγούμενο τοκετό στις 39 εβδομάδες, ενώ δεν είχε προηγούμενο ιστορικό επέμβασης στον τράχηλο και σε αυτήν την εγκυμοσύνη γέννησε μετά τις 37 εβδομάδες. Ακόμα και από τις 11 γυναίκες που αποκλείστηκαν από την μελέτη μας, διότι υποβλήθηκαν σε περίδεση του τραχήλου της μήτρας λόγω προηγούμενου ιστορικού, καμία από αυτές τις γυναίκες δεν είχε μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm. Οι Guzman και συν., μελέτησαν 469 γυναίκες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό και εντόπισαν μόνο δύο

γυναίκες με βραχύ τραχήλο στις 15 εβδομάδες [892]. Και οι δύο γυναίκες είχαν προηγούμενο ιστορικό αποβολής δευτέρου τριμήνου. Στην μελέτη μας συμπεριλάβαμε 19 γυναίκες με ιστορικό αποβολής δευτέρου τριμήνου (16-24 εβδομάδες) και 14 γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού μεταξύ 24-32 εβδομάδες. Καμία από αυτές τις γυναίκες δεν είχε βραχύ τραχήλο στο πρώτο τρίμηνο και η μέση τιμή του μήκους του τραχήλου της μήτρας αυτών των 33 γυναικών ήταν 39,9 mm (εύρος = 31-50 mm, διάμεσος τιμή = 40 mm). Σύμφωνα με τους Berghella και συν., μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm πριν από τις 15 εβδομάδες παρατηρείται μόνο σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (5%) γυναικών υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, δηλαδή γυναικών με προηγούμενο ιστορικό αποβολής δευτέρου τριμήνου και γυναικών με ιστορικό κωνοειδούς εκτομής του τραχήλου [893]. Στην μελέτη μας αυτό το ποσοστό ήταν μόλις 0,09%, πιθανότατα διότι ο δικός μας πληθυσμός μελέτης ήταν χαμηλού κινδύνου. Η παρατήρηση από την μελέτη μας ότι μήκος τραχήλου της μήτρας μικρότερο από 25 mm είναι σπάνιο εύρημα πριν από τις 14 εβδομάδες, μας βρίσκει σύμφωνους με προηγούμενες μελέτες [893-894].

Η μέση τιμή του μήκους του τραχήλου της μήτρας, όπως υπολογίστηκε στην μελέτη μας για γυναίκες που γέννησαν μετά τις 37 εβδομάδες, ήταν $40,8 \pm 5,5$ mm (1018 γυναίκες, εύρος = 20-62 mm, 5^η εκατοστιαία θέση = 33 mm) και για γυναίκες που γέννησαν πριν από τις 37 εβδομάδες, ήταν $38,9 \pm 5,5$ mm (94 γυναίκες, εύρος = 26-54 mm, 5^η εκατοστιαία θέση = 30 mm) (Πίνακας 5). Τα αποτελέσματά μας φαίνεται να συμφωνούν με τα ευρήματα της μελέτης των Ozdemir και συν., οι οποίοι μελέτησαν 152 ασυμπτωματικές γυναίκες και υπολόγισαν την μέση τιμή του μήκους του τραχήλου της μήτρας μεταξύ 10-14 εβδομάδων της κύησης, ως $40,9 \pm 4,8$ mm για γυναίκες που γέννησαν μετά τις 37 εβδομάδες και ως $38,6 \pm 6,3$ mm για γυναίκες που γέννησαν πρόωρα (<37 εβδομάδες) [895]. Οι Conoscenti και συν., σε μία μεγάλη μελέτη με 2469 γυναίκες, οι οποίες υποβλήθηκαν σε διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του τραχήλου της μήτρας μεταξύ 13-15⁺⁶ εβδομάδων της κύησης, βρήκαν ότι η μέση τιμή του τραχήλου της μήτρας ήταν, 44 ± 5 mm για γυναίκες που γέννησαν μετά τις 37 εβδομάδες και 44 ± 6 mm για γυναίκες που γέννησαν πρόωρα [883]. Η απόκλιση από τις μετρήσεις της δικής μας μελέτης, μπορεί καταρχήν να οφείλεται στο γεγονός ότι υπήρχε διαφορά στην μέση τιμή της ηλικίας κύησης των πληθυσμών στις δύο μελέτες, 14^{+2} εβδομάδες ± 4 ημέρες

στην μελέτη Conoscenti, ενώ ήταν 12^{+1} εβδομάδες ± 2 ημέρες στη δική μας μελέτη. Επίσης το ποσοστό του πρόωρου τοκετού (πριν από τις 37 εβδομάδες) στην μελέτη από τους Conoscenti και *συν.*, ήταν 1,7% (42/2469) και πολύ χαμηλότερο από το αντίστοιχο ποσοστό στην δική μας μελέτη (8,5% - 94/1113). Αντίστοιχα αποτελέσματα με τα δικά μας, βρήκαν οι Carvalho και *συν.*, που συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα δύο προγενέστερων μελετών **[896-898]**. Οι Berghella και *συν.*, σε μία πολύ σημαντική μελέτη με 183 γυναίκες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, υπολόγισαν την μέση τιμή του μήκους του τραχήλου της μήτρας, για γυναίκες που είχαν τελειόμηνες κύσεις και για γυναίκες που γέννησαν πρόωρα, ως $35,0 \pm 6,8$ mm και $33,7 \pm 6,9$ mm αντίστοιχα **[893]**. Αυτή η σημαντική διαφορά από τις δικές μας μετρήσεις, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι συγκριτικά με τον δικό μας πληθυσμό μελέτης, αυτός ο πληθυσμός ήταν πολύ υψηλού κινδύνου.

Η διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του τραχήλου της μήτρας, αποτελεί την καλύτερη μέθοδο εξέτασης του τραχήλου **[763,794,889]**. Όσο πιο βραχύς είναι ο τράχηλος της μήτρας στο μέσο του δευτέρου τριμήνου της κύησης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού **[760,787,887-889,891,899-903]**. Σύμφωνα με πολλές μελέτες, η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας πριν από τις 14 εβδομάδες της κύησης, δεν έχει προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού **[883,887,889,893]**. Μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών, έχουν δείξει συσχέτιση του βραχέως μήκους του τραχήλου της μήτρας με τον πρόωρο τοκετό **[830,868,870]**. Σε αυτές τις μελέτες η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας είτε πραγματοποιήθηκε μετά τις 15 εβδομάδες **[870]**, είτε η ηλικία κύησης κατά την οποία πραγματοποιήθηκε η εξέταση είχε μεγάλη απόκλιση μέσα στον πληθυσμό μελέτης **[868]**, είτε τέλος, ο πληθυσμός μελέτης ήταν πολύ υψηλού κινδύνου **[830]**. Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση του μήκους του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο τρίμηνο, με τον πρόωρο τοκετό **[883,893,895-896,904-906]**. Δύο από τις μεγαλύτερες μελέτες έδειξαν ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας δεν έχει καλή ευαισθησία για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού τόσο σε πληθυσμούς χαμηλού, όσο και σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου **[883,893]**. Δύο άλλες μελέτες που σύγκριναν το μήκος του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο, επίσης δεν έδειξαν καμία συσχέτιση του μήκους του τραχήλου στο πρώτο τρίμηνο με την

πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού, ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο μήκος του τραχήλου μεταξύ γυναικών που γέννησαν πριν και μετά τις 37 εβδομάδες **[895-896]**. Σε αυτό μπορεί να συμβάλλει το γεγονός ότι στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να είναι δύσκολο να μετρήσει κανείς το μήκος του τραχήλου, αφού συχνά ο τράχηλος δεν μπορεί να διαχωριστεί ευκρινώς από το κατώτερο τμήμα της μήτρας και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο σάκος της κύησης δεν έχει φτάσει σε ικανοποιητικό μέγεθος για να διατείνει την μήτρα **[889]**.

Περιορισμοί στην μελέτη μας αποτελούσε το γεγονός ότι ο πληθυσμός που μελετήσαμε ήταν χαμηλού κινδύνου, με ποσοστό πρόωρου τοκετού πριν από τις 34 εβδομάδες ίσο με 1,3%. Επίσης, ο πληθυσμός μελέτης μας δεν αποτελεί με αυστηρά κριτήρια έναν αμιγώς μη-επιλεγμένο πληθυσμό (unselected population), εφόσον οι γυναίκες που συμμετείχαν ήταν γυναίκες που είχαν επιλέξει να υποβληθούν σε έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Τέλος από την μελέτη αυτήν αποκλείσαμε 11 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε περίδεση τραχήλου λόγω ιστορικού και 7 γυναίκες που είχαν αποβολή δευτέρου τριμήνου, μεταξύ 16-23 εβδομάδες. Ειδικά για γυναίκες με αποβολή δευτέρου τριμήνου, αλλαγές στο μήκος του τραχήλου θα μπορούσαν πιθανά να είναι εμφανείς από το πρώτο τρίμηνο.

Στην μελέτη μας, η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας στις 11-14 εβδομάδες της κύησης, δεν φαίνεται να έχει προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Τα cut off μήκη του τραχήλου των 27 mm και 30 mm δεν είχαν καμία προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού, επιβεβαιώνοντας πρόμοια αποτελέσματα προηγούμενων μελετών **[883,893,895-896,904-905]**. Το εύρημα από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων μας, ότι στο πρώτο τρίμηνο της κύησης η μέση τιμή του μήκους του τραχήλου της μήτρας γυναικών που γέννησαν πριν από τις 37 εβδομάδες, ήταν μικρότερη από την μέση τιμή του μήκους του τραχήλου γυναικών που γέννησαν μετά τις 37 εβδομάδες ($p=0.001$) (Πίνακας 5), και μάλιστα ότι το βέλτιστο οριακό σημείο με την καλύτερη ευαισθησία υπολογίστηκε στα 38,4 mm, ήταν ευρήματα με πολύ χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, που δεν μπορούν να οδηγήσουν σε εμπεριστατωμένα συμπεράσματα. Πιστεύουμε ωστόσο, ότι ενθαρρύνεται η μελέτη του ρόλου του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο τρίμηνο και κατά πόσο η υπερηχογραφική εξέταση του τραχήλου της

μήτρας πριν από τις 14 εβδομάδες της κύησης μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τον ατομικό κίνδυνο της γυναίκας για πρόωρο τοκετό και εάν, σε αυτήν την ηλικία κύησης, ο τράχηλος γυναικών που τελικά θα γεννήσουν πρόωρα, έχει διαφορές από τον τράχηλο γυναικών που θα έχουν τελειόμηνες κυήσεις.

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η μέση τιμή $\pm$ βασική απόκλιση (SD), του μήκους του τραχήλου της μήτρας για ολόκληρο τον υπό μελέτη πληθυσμό, υπολογίστηκε σε 40.6 ± 5.5 mm (εύρος 20-62 mm).
- Η κατανομή των μετρήσεων του μήκους των τραχήλων της μήτρας ελέγχθηκε για το εάν είναι κανονική με το Kolmogorov –Smirnov test και βρέθηκε ότι δεν ήταν κανονική (*not normally distributed*) ($p < 0.001$).
- Μήκος τραχήλου της μήτρας μικρότερο από 25 mm, είναι σπάνιο εύρημα πριν από τις 14 εβδομάδες.
- Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας στις 11-14 εβδομάδες της κύησης δεν έχει προβλεπτική ικανότητα για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού.
- Πριν από την 14^η εβδομάδα της κύησης, τα cut-off όρια του μήκους του τραχήλου της μήτρας των 27 mm και 30 mm, δεν έχουν καμία προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού.
- Το μήκος τραχήλου δεν είχε ικανότητα πρόβλεψης για πρόωρο τοκετό πριν από τις 35 εβδομάδες ή πρόωρο τοκετό πριν από τις 32 εβδομάδες.
- Η ανάλυση των καμπυλών ROC έδειξε ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο τρίμηνο φαίνεται στατιστικά να έχει προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό πριν από τις 37 εβδομάδες και ότι το βέλτιστο οριακό μήκος με την μεγαλύτερη ευαισθησία είναι τα 38,4 mm, με χαμηλή όμως ευαισθησία και ειδικότητα.

- Η μέση τιμή του μήκους του τραχήλου της μήτρας για γυναίκες με πρόωρο τοκετό (< 37 εβδομάδες) υπολογίστηκε 38.8 ± 5.5 mm και βρέθηκε να είναι στατιστικά μικρότερη από την μέση τιμή (40.8 ± 5.5 mm) του τραχήλου της μήτρας για γυναίκες που γέννησαν μετά τις 37 εβδομάδες ($p=0.001$).

Πίνακας 6: μελέτες σχετικά με την προβλεπτική ικανότητα της μέτρησης του τραχήλου της μήτρας, σε πρώιμα στάδια της κύησης (1^ο τρίμηνο και αρχή 2^{ου} τριμήνου) για τον πρόωρο τοκετό
(n=αριθμός εγκύων, CL=μήκος τραχήλου, ΠΤ=πρόωρος τοκετός, GA=ηλικία κύησης, Primip=πρωτοτόκος, Multip=πολυτόκος, Term=τελειόμηνη κύηση, Preterm=πρόωρο, All=σύνολο κυήσεων)

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	No. (n)	GA κατά το CL (εβδομάδες)	CL Cutoff (mm)	Μέσο CL (mm)	Πρόβλεψη ΠΤ
Zorzoli & συν. ⁹⁰⁴	1994	Γενικός	154	12			Όχι
Hasegawa & συν. ⁹⁰⁵	1996	↓ Κινδύνου	298	8-12	< 30		Όχι
Rosenberg & συν. ⁹⁰⁶	1995	Γενικός	280	1 st Trimester		37±5.9 36±5.2	Όχι
Zalar ⁸⁹⁷	1998	Γενικός	373	11 (11.3±1.9)	< 40 < 30	48.2±8.8 46.7±6.4 49.5±9.8	Ναι
Naim & συν. ⁸⁶⁸	2002	↓ Κινδύνου	154	< 16	< 30 30-35 35-40 > 40	31 (20%) 59 (38%) 44 (29%) 20 (13%)	Ναι
Berghella & συν. ⁸⁹³	2003	↑ Κινδύνου	183	10-13 ⁺⁶	< 25	33.7±6.9 35.0±6.8	Όχι
Carvalho & συν. ⁸⁹⁶	2003	Γενικός	529	11-14	< 20	42.4 42.7 40.6	Όχι
Conoscenti & συν. ⁸⁸³	2003	Γενικός	2469	13-15 ⁺⁶		44.2±5.4 44±5 44±6	Όχι
Tsikouras & συν. ⁸³⁰	2007	↑ Κινδύνου	500	9-12	< 30 ≥ 30	216(43%) 284(57%)	Ναι
Ozdemir & συν. ⁸⁹⁵	2007	Γενικός	152	10-14	< 27 < 39	40.9±4.8 38.6±6.3	Όχι
Antsaklis & συν.*	2009	Γενικός	1113	11-14	< 27 < 30	40.6±5.5 40.8±5.5 38.9±5.5	Όχι

VII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: να προσδιορίσουμε εάν η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας κατά το υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων της κύησης, σε ένα γενικό πληθυσμό μελέτης, έχει προβλεπτική ικανότητα για τον πρόωρο τοκετό.

Υλικό & Μέθοδος: πραγματοποιήσαμε μία προοπτική μελέτη στην οποία μελετήσαμε 1113 γυναίκες χαμηλού κινδύνου, οι οποίες προσήλθαν στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» για τον υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας των 11-14 εβδομάδων και δέχτηκαν να υποβληθούν σε διακολπικό υπερηχογράφημα. Η μέση τιμή του τραχήλου της μήτρας υπολογίστηκε για όλες τις κυήσεις. Χρησιμοποιήθηκαν τα cut off όρια των 27 mm και 30 mm, για να εξετάσουμε την προγνωστική αξία του μήκους του τραχήλου της μήτρας για τον πρόωρο τοκετό.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή $\pm$ SD για ολόκληρο τον πληθυσμό υπολογίστηκε $40,6 \pm 5,5$ mm (εύρος 20-62 mm). Έγινε ανάλυση του μήκους του τραχήλου της μήτρας για τελειόμηνες κυήσεις (≥ 37 εβδομάδων) και για πρόωρους τοκετούς (< 37 εβδομάδων) και έγινε περαιτέρω ανάλυση των πρόωρων τοκετών, για τοκετούς μεταξύ 34-37 εβδομάδων και τοκετών < 34 εβδομάδων. Η μέση τιμή του τραχήλου για γυναίκες με πρόωρο τοκετό, ήταν $38,9 \pm 5,5$ mm και ήταν στατιστικά μικρότερη από την αντίστοιχη μέση τιμή για τελειόμηνες κυήσεις ($40,8 \pm 5,5$ mm) ($p=0,001$). Η στατιστική ανάλυση έδειξε μικρή προβλεπτική ικανότητα του μήκους του τραχήλου της μήτρας για τον πρόωρο τοκετό, με χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Το βέλτιστο οριακό σημείο (cut-off) για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού από την στατιστική ανάλυση, πριν από τις 37 εβδομάδες, υπολογίστηκε σε 38,4 mm (sensitivity=63,3% specificity=51,1%). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν 0,60 (95% CI: 0.54-0.66), που διαφέρει στατιστικά από το 0,5 ($p=0,001$). Η ανάλυση των καμπυλών ROC έδειξε ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας δεν είχε σημαντική προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό πριν από τις 35 εβδομάδες (AUC=0.55, 95% CI: 0.43-0.67, $p=0.355$), ούτε για πρόωρο τοκετό πριν από τις 32 εβδομάδες (AUC=0.51, 95% CI: 0.30-0.74, $p=0.851$).

Συμπέρασμα: Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας στις 11-14 εβδομάδες της κύησης, δεν έχει προβλεπτική ικανότητα για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού. Πριν από την 14^η εβδομάδα της κύησης, τα cut-off όρια του μήκους του τραχήλου της μήτρας που χρησιμοποιήσαμε, των 27 mm και 30 mm, δεν έχουν καμία προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Μήκος τραχήλου της μήτρας μικρότερο από 25 mm, είναι σπάνιο εύρημα πριν από τις 14 εβδομάδες. Το μήκος τραχήλου δεν είχε προβλεπτική ικανότητα για πρόωρο τοκετό πριν από τις 35 εβδομάδες ή για πρόωρο τοκετό πριν από τις 32 εβδομάδες. Αν και η στατιστική ανάλυση, έδειξε ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο τρίμηνο, φαίνεται να έχει κάποια προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό πριν από τις 37 εβδομάδες, με βέλτιστο οριακό μήκος (cut-off) 38,4 mm, η ευαισθησία των αποτελεσμάτων ήταν πολύ χαμηλή.

VIII. SUMMARY

Objective: To determine if cervical length (CL) measurement at 11-14 weeks of gestational age, in a low risk population is predictive of preterm delivery (PTD).

Methods: This was a prospective study of a low risk population of 1113 women, who underwent transvaginal CL measurement at 11-14 weeks. Mean CL was calculated for deliveries at ≥ 37 , < 37 and < 34 weeks of gestational age. Cut off limits of 27 mm and 30 mm, were used to examine the predictive value of CL for PTD.

Results: Mean $\pm$ SD CL for the entire study population was 40.6 ± 5.5 mm (range 20-62 mm). CL was analysed for term (≥ 37 weeks) and PTD (< 37 weeks) and was further analysed for deliveries at 34-37 and < 34 weeks. Mean CL was 38.9 ± 5.5 mm for PTD and 40.8 ± 5.5 mm for deliveries > 37 weeks ($p=0.001$). The area under the curve (AUC) with ROC analysis showed small predictive value of CL for PTD < 37 weeks (sensitivity=63.3% and specificity=51.1%, AUC=0.60, 95% CI: 0.54-0.66) ($p=0.001$) with an optimal cut off CL of 38.4 mm and did not show any predictive value for PTD < 35 weeks (AUC=0.55, 95% CI: 0.43-0.67, $p=0.355$) or PTD < 32 weeks (AUC=0.51, 95% CI: 0.30-0.74, $p=0.851$).

Conclusion: CL at 11-14 weeks of gestational age, does not appear to be predictive of PTD. Statistical analysis of CL did not show any predictive value for PTD < 35 weeks, or < 32 weeks and although it showed a predictive value for PTD at < 37 weeks the sensitivity was very low. Cut-off CL of < 27 mm and < 30 mm did not have a predictive value for PTD. CL < 25 mm very rarely occurs before 14 weeks.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO: International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision, Vol.2, WHO, Geneva, Switzerland 1993
2. Leveno KJ, Cunningham FG, Gant NF, Alexander JM, Bloom SL, Casey BM, Sheffield JS, Vost NP. Part V: Obstetrical complications due to pregnancy: "Williams manual of obstetrics", 21st edition. McGraw-Hill Company, 2003; 397-414
3. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm Delivery. Lancet 2002;360:1489-97
4. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. BJOG (April)2003; Vol.110(Suppl.20):pp3-7
5. Eliyahu S, Weiner E, Nachum Z, Shalev E. Epidemiologic risk factors for Preterm Delivery. IMAJ 2002;4:1115-1117
6. Haram K, Mortensen JHS, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:687-704
7. Campell St, Lees Chr: Preterm Labor(Chapt. 18) Obstetrics by ten teachers. 17th edition, Arnold Publishers 2000, pp273-279
8. Δασκαλάκης ΓΙ, Πρόβλεψη πρόωρου τοκετού σε εγκύους χαμηλού κινδύνου. Διατριβή επί διδακτορία, Αθήνα 2002, Α΄Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝΑ «Αλεξάνδρα»
9. Στέφος Θ. Υπερηχογραφικός προσδιορισμός της ηλικίας κύησης του εμβρύου (Πόσων εβδομάδων είναι αυτό το έμβρυο;). Υπερηχογραφία 2004;1(1):39-42
10. Hadlock FP. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. J Clin Ultrasound 1983;11:313-319
11. Vonderpool BA. Preterm Labor: diagnosis and treatment. American Academy of Family Physicians, May 15 1998, pp1-12
12. Steer P, Flint C. Preterm Labor and premature rupture of membranes. BMJ 1999;318:1059-1062

13. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm Delivery: a public health perspective. *Paed Prin Epidemiology* 2001;15(Suppl.2):7-16
14. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84
15. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999;27:5-20
16. Balchin I. Are reported preterm birth rates reliable? An analysis of interhospital differences in the calculation of the weeks of gestation at delivery and preterm birth rate. *BJOG* 2004;111(2):160-163
17. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339:313-320
18. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labour. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):402-412
19. Terzidou V, Bennett PR. Preterm Labor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:105-113
20. Shapiro S, McCormick MC, Starfield BH, Krischer JP, Bross D. Relevance of correlates of infant deaths for surgical morbidity at first year of age. *Am J Obstet Gynecol* 1988;136:363-373
21. Veen S, Enk-Dokkum MH, Schreuder AM et al. Impairments, disabilities and handicaps of very preterm and very low birthweight infants at five years of age. *Lancet* 1991;338:33-36
22. Motquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003;110(20):30-33
23. MacDonald H. committee of fetus and newborn pediatrics. Perinatal care at the threshold of viability. *NOV* 2002;Vol.110(No 5):1024-1027
24. Lettieri L, Vintzileos A, Rodis J, Albin M, Salafia C. Does idiopathic preterm labor resulting in the preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1480-1485
25. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of

- the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Mar;178(3):562-7.
26. Hagan R, Benninger H, Chiffings D, Evans S, French N. Very preterm birth—a regional study. Part 2: The very preterm infant. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Mar;103(3):239-45
 27. Geary M and Lamont R. (1993) Prediction of preterm birth MG Elder, RF Lamont and R Romero eds. *Preterm Labour*, New York NY: Churchill Livingstone pp. 51-63
 28. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield C, Hauth JC. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Oct;177(4):814-8
 29. Norman J and Greer I. *Preterm Labour: managing risk in clinical practice.* Chapter 1. The epidemiology of preterm labour and delivery. Cambridge University Press pp. 6
 30. Hoffman HJ and Bakketeig LS (1981). Epidemiology of preterm birth: results from a longitudinal study of births in Norway. In MG Elder and CH Hendricks eds. *Preterm Labour*. London: Butterworths, pp. 93-115
 31. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Dec 15;135(8):1086-103
 32. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:3-7
 33. Ward K. Genetic factors in preterm birth. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:117.
 34. Nguyen N, Savitz DA, Thorp JM, Risk factors for preterm delivery in Vietnam. *Int J of Gyn and Obst* 86(2004):70-78
 35. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Sep;92(9):921-8
 36. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001 Sep;98(3):379-8
 37. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 1984 Sep;27(3):539-52

38. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15 Suppl 2:7-16
39. Naeye RL. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes. *Obstet Gynecol.* 1982 Jul;60(1):93-8
40. Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):209-13
41. Beverly A. Von Der Pool, Preterm Labour: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* May 15 1998
42. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Aug;82(8):687-704
43. Golan A, Langer R, Neuman M, Wexler S, Segev E, David MP. Obstetric outcome in women with congenital uterine malformations. *J Reprod Med.* 1992 Mar;37(3):233-6.
44. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol.* 2001 Dec;98(6):1099-103
45. Shuiqing M, Xuming B, Jinghe L. Pregnancy and its outcome in women with malformed uterus. *Chin Med Sci J.* 2002 Dec;17(4):242-5
46. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roncaglia N, Locatelli A, Lapinski RH, Mangioni C. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am J Perinatol.* 1994 Sep;11(5):356-8
47. *Obstetrics by ten teachers.* Campell St and Lees Chr. 17th edition. Chapter 18, pp. 273-279
48. Koike T, Minakami H, Kosuge S, Usui R, Matsubara S, Izumi A, Sato I. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999 Oct;25(5):309-313
49. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2006 Feb;107(2 Pt 1):376-82.

50. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000 May;95(5):764-9.
51. Davis JL, Ray-Mazumder S, Hobel CJ, Baley K, Sassoon D. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1990 Jan;75(1):41-4.
52. Lotgering FK. Clinical aspects of cervical insufficiency. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007 Jun 1;7 Suppl 1:S17
53. Easterday CL, Reid DE. The incompetent cervix in repetitive abortion and premature labor. *N Engl J Med*. 1959 Apr 2;260(14):687-90.
54. Owen J, Iams JD, Hauth JC. Vaginal sonography and cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb;188(2):586-96
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. Washington (DC): The College; 1995. Technical Bulletin No: 206
56. Jolley JA, Wing DA. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Dec;20(6):528-33
57. Kuoppala T, Saarikoski S. Pregnancy and delivery after cone biopsy of the cervix. *Arch Gynecol*. 1986;237(3):149-54
58. Larsson G, Grundsell H, Gullberg B, Svennerud S. Outcome of pregnancy after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61(5):461-6.
59. Moinian M, Andersch B. Does cervix conization increase the risk of complications in subsequent pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61(2):101-3.
60. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007 Feb;109(2 Pt 1):309-13
61. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
62. Tan L, Pepra E, Haloob RK. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jan;24(1):25-7.

63. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Lolis E, Papanikou E, Malamou-Mitsi V, Agnantis NJ. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Jul;86(1):10-3.
64. Cruickshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Jun;102(6):467-70
65. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):325-32.
66. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004 May 5;291(17):2100-6.
67. Nøhr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(5):596-603
68. Monaghan JM, Kirkup W, Davis JA, Edington PT. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by colposcopically directed cryosurgery and subsequent pregnancy experience. *Br J Obstet Gynaecol*. 1982 May;89(5):387-92.
69. Van Rooijen M, Persson E. Pregnancy outcome after laser vaporization of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Apr;78(4):346-8.
70. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):37-44.
71. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):314-9
72. Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, Sørheim N, Jacobsen BK, Maltau JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jul;272(2):109-12
73. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol*. 2007 Oct;24(9):531-9

74. Tuck SM, Yudkin PL, Turnbull AC. Pregnancy outcome in elderly primigravidae with and without a history of infertility. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Mar;95(3):230-7
75. Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol.* 2002 Jan;19(1):1-8
76. Ezra Y, McParland P, Farine D. High delivery intervention rates in nulliparous women over age 35. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Oct;62(2):203-7
77. Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Oct;80(2):183-9
78. Viegas OA, Leong WP, Ahmed S, Ratnam SS. Obstetrical outcome with increasing maternal age. *J Biosoc Sci.* 1994 Apr;26(2):261-7.
79. Ziadeh SM. Maternal and perinatal outcome in nulliparous women aged 35 and older. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(1):6-10
80. Naqvi MM, Naseem A. Obstetrical risks in the older primigravida. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004 May;14(5):278-81
81. Dulitzki M, Soriano D, Schiff E, Chetrit A, Mashiach S, Seidman DS. Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1998 Dec;92(6):935-9
82. Scholz HS, Haas J, Petru E. Do primiparas aged 40 years or older carry an increased obstetric risk? *Prev Med.* 1999 Oct;29(4):263-6
83. Ilesanmi AO, Fawole O, Olaleye DO, Arowojolu A. Pregnancy outcome in the elderly primigravidae. *J Obstet Gynaecol.* 1998 Jan;18(1):40-3.
84. Vercellini P, Zuliani G, Rognoni MT, Trespidi L, Oldani S, Cardinale A. Pregnancy at forty and over: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993 Mar;48(3):191-5
85. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct;104(4):727-33

86. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol.* 1996 Jun;87(6):917-22
87. Mikulandra F, Perisa M, Merlak I, Stojnić E, Balić J. Pregnancy and delivery in women aged 35 years and over. *Zentralbl Gynakol.* 1993;115(4):171-6
88. Oboro VO, Dare FO. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. *West Afr J Med.* 2006 Jan-Mar;25(1):65-8
89. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod.* 2000 Nov;15(11):2433-7.
90. Edge V, Laros RK Jr. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jun;168(6 Pt 1):1881-4; discussion 1884-5
91. Abu-Heija AT, Jallad MF, Abukteish F. Maternal and perinatal outcome of pregnancies after the age of 45. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000 Feb;26(1):27-30.
92. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med.* 1995 Apr 27;332(17):1113-7
93. Blankson ML, Cliver SP, Goldenberg RL, Hickey CA, Jin J, Dubard MB. Health behavior and outcomes in sequential pregnancies of black and white adolescents. *JAMA.* 1993 Mar 17;269(11):1401-3
94. Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2001 Sep 1;323(7311):476
95. Partington SN, Steber DL, Blair KA, Cisler RA. Second births to teenage mothers: risk factors for low birth weight and preterm birth. *Perspect Sex Reprod Health.* 2009 Jun;41(2):101-9
96. da Silva AA, Simões VM, Barbieri MA, Bettiol H, Lamy-Filho F, Coimbra LC, Alves MT. Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Oct;17(4):332-9

97. Olausson PO, Cnattingius S, Haglund B. Does the increased risk of preterm delivery in teenagers persist in pregnancies after the teenage period? *BJOG*. 2001 Jul;108(7):721-5
98. Hediger ML, Scholl TO, Schall JI, Krueger PM. Young maternal age and preterm labor. *Ann Epidemiol*. 1997 Aug;7(6):400-6.
99. Ananth CV, Misra DP, Demissie K, Smulian JC. Rates of preterm delivery among Black women and White women in the United States over two decades: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol*. 2001 Oct 1;154(7):657-65
100. Akinbami LJ, Schoendorf KC, Kiely JL. Risk of preterm birth in multiparous teenagers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Nov;154(11):1101-7
101. Jolly MC, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. *Obstet Gynecol*. 2000 Dec;96(6):962-6.
102. Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M, MacDorman MF, Buekens P, Papiernik E. A comparison of risk factors for twin preterm birth in the United States between 1981-82 and 1996-97. *Matern Child Health J*. 2002 Mar;6(1):29-35
103. Branum AM. Teen maternal age and very preterm birth of twins. *Matern Child Health J*. 2006 May;10(3):229-33
104. Gortzak-Uzan L, Hallak M, Press F, Katz M, Shoham-Vardi I. Teenage pregnancy: risk factors for adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Med*. 2001 Dec;10(6):393-7
105. Khoshnood B, Lee KS, Wall S, Hsieh HL, Mittendorf R. Short interpregnancy intervals and the risk of adverse birth outcomes among five racial/ethnic groups in the United States. *Am J Epidemiol*. 1998 Oct 15;148(8):798-805.
106. Klerman LV, Cliver SP, Goldenberg RL. The impact of short interpregnancy intervals on pregnancy outcomes in a low-income population. *Am J Public Health*. 1998 Aug;88(8):1182-5.
107. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 9;327(7410):313

108. Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. The influence of interpregnancy interval on the subsequent risk of stillbirth and early neonatal death. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul;102(1):101-8
109. Fuentes-Afflick E, Hessol NA. Interpregnancy interval and the risk of premature infants. *Obstet Gynecol* 2000;95:383–90
110. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med* 1999;340:589–94
111. Shults RA, Arndt V, Olshan AF, Martin CF, Royce RA. Effects of short interpregnancy intervals on small-for-gestational age and preterm births. *Epidemiology* 1999;10:250–4
112. Basso O, Olsen J, Knudsen LB, Christensen K. Low birth weight and preterm birth after short interpregnancy intervals. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:259–63
113. Adams MM, Delaney KM, Stupp PW, McCarthy BJ, Rawlings JS. The relationship of interpregnancy interval to infant birthweight and length of gestation among low-risk women, Georgia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11 Suppl 1:48–62
114. Rawlings JS, Rawlings VB, Read JA. Prevalence of low birth weight and preterm delivery in relation to the interval between pregnancies among white and black women. *N Engl J Med* 1995;332:69–74
115. Fedrick J, Adelstein P. Influence of pregnancy spacing on outcome of pregnancy. *BMJ* 1973;4:753–6
116. Lao TT, Ho LF. Induced abortion is not a cause of subsequent preterm delivery in teenage pregnancies. *Hum Reprod.* 1998 Mar;13(3):758-61
117. Basso O, Olsen J, Christensen K. Risk of preterm delivery, low birthweight and growth retardation following spontaneous abortion: a registry-based study in Denmark. *Int J Epidemiol.* 1998 Aug;27(4):642-6.
118. Zhou W, Sørensen HT, Olsen J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. *Obstet Gynecol.* 1999 Dec;94(6):948-53
119. Henriët L, Kaminski M. Impact of induced abortions on subsequent pregnancy outcome: the 1995 French national perinatal survey. *BJOG.* 2001 Oct;108(10):1036-42

120. Gestation, birth-weight, and spontaneous abortion in pregnancy after induced abortion. Report of Collaborative Study by W.H.O. Task Force on Sequelae of Abortion. *Lancet*. 1979 Jan 20;1(8108):142-5
121. Swingle HM, Colaizy TT, Zimmerman MB, Morriss FH Jr. Abortion and the risk of subsequent preterm birth: a systematic review with meta-analyses. *J Reprod Med*. 2009 Feb;54(2):95-108
122. Che W, Zhou E, Gao J, Olsen Y. Induced abortion and prematurity in a subsequent pregnancy: a study from Shanghai *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(3):270-273
123. Tough SC, Svenson LW, Johnston DW, Schopflocher D. Characteristics of preterm delivery and low birthweight among 113,994 infants in Alberta: 1994-1996. *Can J Public Health*. 2001 Jul-Aug;92(4):276-80
124. Hall MH (1985) Incidence and distribution of preterm labour. In RW Beard and F Sharp eds., *Preterm Labour and its consequences*. London: pp.5-13
125. Yawn BP, Yawn RA. Preterm birth prevention in a rural practice. *JAMA*. 1989 Jul 14;262(2):230-3
126. de Haas I, Harlow BL, Cramer DW, Frigoletto FD Jr. Spontaneous preterm birth: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1290-6
127. Fedrick J, Anderson AB. Factors associated with spontaneous pre-term birth. *Br J Obstet Gynaecol*. 1976 May;83(5):342-50
128. Kumari AS, Badrinath P. Extreme grandmultiparity: is it an obstetric risk factor? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Feb 10;101(1):22-5
129. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1995 Apr;85(4):553-7
130. Wright SP, Mitchell EA, Thompson JM, Clements MS, Ford RP, Stewart AW. Risk factors for preterm birth: a New Zealand study. *N Z Med J*. 1998 Jan 23;111(1058):14-6
131. Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M, MacDorman MF, Buekens P, Martin JA, Papiernik E. Trends in twin birth outcomes and prenatal care

- utilization in the United States, 1981-1997. *JAMA*. 2000 Jul 19;284(3):335-41
132. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Vincer MJ, Armson BA. Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. *Obstet Gynecol*. 2001 Jul;98(1):57-64
 133. Ananth CV, Joseph KS, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in twin preterm birth subtypes in the United States, 1989 through 2000: impact on perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1076-82
 134. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, Kramer MS, Allen AC, Liu S, Wu Wen S, Demissie K, Sauve R, Liston R; Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Preterm birth, stillbirth and infant mortality among triplet births in Canada, 1985-96. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002 Apr;16(2):141-8
 135. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. The British Association of Perinatal Medicine. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Jul;99(7):607-13
 136. Penava D, Natale R. An association of chorionicity with preterm twin birth. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004 Jun;26(6):571-4
 137. Murphy MFG (1995) The association of twinning with long term disease. In RH Ward and M Whittle eds. *Multiple pregnancy* London RCOG pp. 14-29
 138. Derom CA, Vlietinck RF, Thiery EW, Leroy FO, Fryns JP, Derom RM. The East Flanders Prospective Twin Survey (EFPTS). *Twin Res Hum Genet*. 2006 Dec;9(6):733-8
 139. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod*. 2001 Dec;16(12):2593-7.
 140. Verstraelen H, Goetgeluk S, Derom C, Vansteelandt S, Derom R, Goetghebeur E, Temmerman M. Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study. *BMJ*. 2005 Nov 19;331(7526):1173. Epub 2005 Oct 25.
 141. Erez O, Mayer A, Shoham-Vardi I, Dukler D, Mazor M. Primiparity, assisted reproduction, and preterm birth in twin pregnancies: a

- population based study. Arch Gynecol Obstet. 2008 Apr;277(4):311-7. Epub 2007 Oct 31.
142. Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. Fertil Steril. 2005 Jun;83(6):1650-8
 143. Blickstein I. Does assisted reproduction technology, per se, increase the risk of preterm birth? BJOG. 2006 Dec;113 Suppl 3:68-71
 144. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ. 2004 Jan 31;328(7434):261
 145. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. Fertil Steril. 2004 Dec;82(6):1514-20
 146. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2004 Mar;103(3):551-63
 147. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2005 May;27(5):449-59
 148. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can. 2006 Mar;28(3):220-50. English
 149. Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, Troilo E, Parmegiani L, Bernardi S. Impact of medically assisted fertility on preterm birth. BJOG. 2005 Mar;112 Suppl 1:113-7
 150. Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. Fertil Steril. 2009 Feb;91(2):325-30

151. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2009 Sep;24(9):2341-7
152. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet.* 2001 May;18(5):245-9
153. Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet.* 1987 May 30;1(8544):1236-8
154. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction.* 2008 Oct;136(4):377-86
155. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod.* 2001 Jun;16(6):1264-9
156. Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, Cohen J. Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1937-43
157. Wenstrom KD, Syrop CH, Hammitt DG, Van Voorhis BJ. Increased risk of monochorionic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1993 Sep;60(3):510-4
158. Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, Svenson LW, Rose S, Belik J. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. *Pediatrics.* 2002 Mar;109(3):399-403
159. Johnson D, Jin Y, Truman C. Influence of aboriginal and socioeconomic status on birth outcome and maternal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002 Aug;24(8):633-40
160. Foster HW, Wu L, Bracken MB, Semanya K, Thomas J, Thomas J. Intergenerational effects of high socioeconomic status on low birthweight and preterm birth in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2000 May;92(5):213-21

161. Byrne B, Morrison JJ. Preterm birth. Clin Evid. 2002 Dec;(8):1491-505.
162. Mozurkewich EL, Luke B, Avi M, Wolf FM, Working conditions and adverse pregnancy outcome : a metaanalysis. Obstet Gynecol 2000;95:623-635
163. Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Under-attending free antenatal care is associated with adverse pregnancy outcomes. BMC Public Health. 2007 Sep 27;7:268.
164. Moore TR, Origel W, Key TC, Resnik R. The perinatal and economic impact of prenatal care in a low-socioeconomic population. Am J Obstet Gynecol. 1986 Jan;154(1):29-33
165. Blondel B, Marshall B. Poor antenatal care in 20 French districts: risk factors and pregnancy outcome. J Epidemiol Community Health. 1998 Aug;52(8):501-6
166. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE, Knuppel RA. The impact of prenatal care in the United States on preterm births in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. Am J Obstet Gynecol. 2002 Nov;187(5):1254-7
167. Cokkinides VE, Coker AL, Sanderson M, Addy C, Bethea L. Physical violence during pregnancy: maternal complications and birth outcomes. Obstet Gynecol. 1999 May;93(5 Pt 1):661-6
168. Rodrigues T, Rocha L, Barros H. Physical abuse during pregnancy and preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2008 Feb;198(2):171.e1-6
169. Neggers Y, Goldenberg R, Cliver S, Hauth J. Effects of domestic violence on preterm birth and low birth weight. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 May;83(5):455-60
170. Covington DL, Hage M, Hall T, Mathis M. Preterm delivery and the severity of violence during pregnancy. J Reprod Med. 2001 Dec;46(12):1031-9
171. Muhajarine N, D'Arcy C. Physical abuse during pregnancy: prevalence and risk factors. CMAJ. 1999 Apr 6;160(7):1007-11
172. Hogan VK, Richardson JL, Ferre CD, Durant T, Boisseau M. A public health framework for addressing black and white disparities in preterm delivery. J Am Med Womens Assoc. 2001;56:177-180

173. Menon R, Pearce B, Velez DR, Merialdi M, Williams SM, Fortunato SJ, Thorsen P. If racial disparity in pathophysiologic pathways of preterm birth based on genetic variants. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Jun 15;7:62
174. Births. Preliminary Data for 2005. National Center for Health Statistics. 2006
175. Kaufman JS, Cooper RS, McGee DL. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race. *Epidemiology*. 1997;8:621-8
176. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, Johnson MJ. Medical psychosocial and behavioral risk factors do not explain the increase risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:1317-1324
177. Lu MC, Chen B. Racial and ethnic disparity in preterm birth: the role of stressful life events. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:691-699
178. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, Mountain JL, Perez-Stable EJ, Sheppard D, Risch N. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *New Eng J Med*. 2003;348:1170-5
179. Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:243-254
180. De Franco E, Teramo K, Muglia L. Genetic influences on preterm birth. *Semin Reprod Med* 2007;25:40-51
181. Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE, Wangler MF, Cole FS, De Baun MR, Muglia LJ. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:131 e1-6
182. Hao K, Wang X, Niu T, Xu X, Li A, Chang W, Wang L, Li G, Laird N, Xu X. A candidate gene association study on preterm delivery: application of high-throughput genotyping technology and advanced statistical methods. *Hum Mol Genet*. 2004;13:683-691
183. Fortunato SJ, Menon R, Velez DR, Thorsen P, Williams SM. Racial disparity in maternal-fetal genetic epistasis in spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e1-e9

184. Menon R, Velez DR, Thorsen P, Vogel I, Jacobsson B, Williams SM, Fortunato SJ. Ethnic characterization of candidate genes (Tumor necrosis factor- α and receptors) for spontaneous preterm delivery. *Hum Hered.* 2006;62:107-118
185. Velez DR, Menon R, Thorsen P, Jiang L, Simhan H, Morgan N, Fortunato SJ, Williams SM. Allelic and genotypic frequency variations in the IL-6 and IL-6R genes documents ethnic disparity in preterm birth. *Ann Hum Genet.* 2007;71:586-600
186. Fortunato SJ, Lombardi SJ, Menon R. Racial disparity in membrane response to infectious stimuli. A possible explanation for observed differences in the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1557-1563
187. Menon R, Merialdi M, Lombardi SJ, Fortunato SJ. Differences in the placental membrane cytokine response: a possible explanation for the racial disparity in preterm birth. *Am J Reprod Immunol.* 2006;56:112-118
188. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific changes in singleton preterm births among black and white women-United States 1990 and 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000 Sep 22;49(37):837-40 Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη από 50 πολιτείες των ΗΠΑ για μονήρεις κυήσεις και για την περίοδο μεταξύ 1990-97, παρατηρείται μία αύξηση του ποσοστού του ΠΤ στις λευκές γυναίκες και αντίθετα μείωση στις μαύρες[28].
189. Adams MM, Read JA, Rawlings JS, Harlass FB, Sarno AP, Rhodes PH. Preterm delivery among black and white enlisted women in the United States Army. *Obstet Gynecol.* 1993;81(1):65-71
190. Rasmussen F, Oldenburg CE, Ericson A, Gunnarskoq J. Preterm birth and low birthweight among children of Swedish and immigrant women between 1978 and 1990. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995;9(4):441-454
191. Aveyard P, Cheng KK, Manaseki S, Gardosi J. The risk of preterm delivery in women from different ethnic groups. *BJOG* 2002;109(8):894-9

192. Barbosa GA. The association of life events to gestational age at delivery among low-income, urban, African American women. *J Perinatol*. 2000 Oct-Nov;20(7):438-42
193. Orr ST, Blackmore-Prince C, James SA, Griffin JM, Raghunathan T. Race, clinical factors and pre-term birth in a low-income urban setting. *Ethn Dis*. 2000 Autumn;10(3):411-7
194. Hogue CJ, Hargraves MA. Preterm birth in the African-American community. *Semin Perinatol*. 1995 Aug;19(4):255-62
195. Messer LC, Kaufman JS, Mendola P, Laraia BA. Black-white preterm birth disparity: a marker of inequality. *Ann Epidemiol*. 2008 Nov;18(11):851-8
196. Blackmore-Prince C, Kieke B Jr, Kugaraj KA, Ferré C, Elam-Evans LD, Krulewitch CJ, Gaudino JA, Overpeck M. Racial differences in the patterns of singleton preterm delivery in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Matern Child Health J*. 1999 Dec;3(4):189-97
197. Blackmore CA, Savitz DA, Edwards LJ, Harlow SD, Bowes WA Jr. Racial differences in the patterns of preterm delivery in central North Carolina, USA. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1995 Jul;9(3):281-95
198. Holzman C, Eyster J, Kleyn M, Messer LC, Kaufman JS, Laraia BA, O'Campo P, Burke JG, Culhane J, Elo IT. Maternal weathering and risk of preterm delivery. *Am J Public Health*. 2009 Oct;99(10):1864-71
199. Leslie JC, Galvin SL, Diehl SJ, Bennett TA, Buescher PA. Infant mortality, low birth weight, and prematurity among Hispanic, white, and African American women in North Carolina. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1238-40
200. Zeitlin JA, Saurel-Cubizolles MJ, Ancel PY; EUROPOP Group. Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002 Apr;16(2):124-30
201. Holt VL, Danoff NL, Mueller BA, Swanson MW. The association of change in maternal marital status between births and adverse pregnancy outcomes in the second birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997 Jan;11 Suppl 1:31-40

202. Luo ZC, Wilkins R, Kramer MS; Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Disparities in pregnancy outcomes according to marital and cohabitation status. *Obstet Gynecol.* 2004 Jun;103(6):1300-7
203. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ.* 1995 Aug 26;311(7004):531-5
204. MacDonald LD, Peacock JL, Anderson HR. Marital status: association with social and economic circumstances, psychological state and outcomes of pregnancy. *J Public Health Med.* 1992 Mar;14(1):26-34
205. Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Marriage still protects pregnancy. *BJOG.* 2005 Oct;112(10):1411-6
206. Beeckman K, van De Putte S, Putman K, Louckx F. Predictive social factors in relation to preterm birth in a metropolitan region. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):787-92
207. Bibby E, Stewart A. The epidemiology of preterm birth. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Dec;25 Suppl 1:43-7
208. Rodríguez C, Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL. Low birth weight in Spain associated with sociodemographic factors. *J Epidemiol Community Health.* 1995 Feb;49(1):38-42
209. Kirchengast S, Mayer M, Voigt M. Pregnancy outcome is associated with maternal marital status in Austria--even at the beginning of the 21st century. *Anthropol Anz.* 2007 Dec;65(4):415-26
210. Bird ST, Chandra A, Bennett T, Harvey SM. Beyond marital status: relationship type and duration and the risk of low birth weight. *Fam Plann Perspect.* 2000 Nov-Dec;32(6):281-7
211. Gissler M, Meriläinen J, Vuori E, Hemminki E. Register based monitoring shows decreasing socioeconomic differences in Finnish perinatal health. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Jun;57(6):433-9
212. Vågerö D, Koupilová I, Leon DA, Lithell UB. Social determinants of birthweight, ponderal index and gestational age in Sweden in the 1920s and the 1980s. *Acta Paediatr.* 1999 Apr;88(4):445-53

213. Wildschut HI, Nas T, Golding J. Are sociodemographic factors predictive of preterm birth? A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Jan;104(1):57-63
214. Hanke W, Kalinka J, Sobala W. Single motherhood, urban residence and SGA babies in Central Poland. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 Jun;61(3):289-91
215. Kiernan K. Childbearing outside marriage in western Europe. *Popul Trends.* 1999 Winter;(98):11-20
216. Kalinka J, Laudański T, Hanke W, Wasiela M. Do microbiological factors account for poor pregnancy outcome among unmarried pregnant women in Poland? *Fetal Diagn Ther.* 2003 Sep-Oct;18(5):345-52
217. Austin MP, Leader L. Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2000 Aug;40(3):331-7
218. Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M, Herbel C, Baranger E, Savoye C et al. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 2002;155:293-301
219. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J.* 2001 Jun;5(2):119-25
220. Lobel M, DeVincent CJ, Kaminer A, Meyer BA. The impact of prenatal maternal stress and optimistic disposition on birth outcomes in medically high-risk women. *Health Psychol.* 2000 Nov;19(6):544-53
221. MacKey MC, Williams CA, Tiller CM. Stress, pre-term labour and birth outcomes. *J Adv Nurs.* 2000 Sep;32(3):666-74
222. Da Costa D, Dritsa M, Larouche J, Brender W. Psychosocial predictors of labor/delivery complications and infant birthweight: a prospective multivariate study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2000 Sep;21(3):137-48
223. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, Ramsey R, Cotroneo P, Collins BA, Johnson F, Jones P, Meier AM. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation.

- National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1286-92
224. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SC. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol.* 1992;11(1):32-40
 225. Newton RW, Webster PA, Binu PS, Maskrey N, Phillips AB. Psychosocial stress in pregnancy and its relation to the onset of premature labour. *Br Med J.* 1979 Aug 18;2(6187):411-3
 226. Omer H, Everly GS Jr. Psychological factors in preterm labor: critical review and theoretical synthesis. *Am J Psychiatry.* 1988 Dec;145(12):1507-13
 227. Whitehead N, Hill HA, Brogan DJ, Blackmore-Prince C. Exploration of threshold analysis in the relation between stressful life events and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2002 Jan 15;155(2):117-24
 228. Hogue CJ, Hoffman S, Hatch MC. Stress and preterm delivery: a conceptual framework. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15 Suppl 2:30-40.
 229. Hoffman S, Hatch MC. Stress, social support and pregnancy outcome: a reassessment based on recent research. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996 Oct;10(4):380-405
 230. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ.* 1995 Aug 26;311(7004):531-5
 231. Honnor MJ, Zubrick SR, Stanley FJ. The role of life events in different categories of preterm birth in a group of women with previous poor pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol.* 1994 Apr;10(2):181-8.
 232. Schenker E, Mor-Yosef S. Did anxiety during the Gulf War cause premature delivery? *Mil Med.* 1993 Dec;158(12):789-91.
 233. Omer H, Friedlander D, Palti Z, Shekel I. Life stresses and premature labor: real connection or artifactual findings? *Psychosom Med.* 1986 May-Jun;48(5):362-9

234. Gennaro S, Hennessy MD. Psychological and physiological stress: impact on preterm birth. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003 Sep-Oct;32(5):668-75
235. Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jan;180(1 Pt 3):S264-6.
236. Ruiz RJ, Fullerton J, Brown CE, Dudley DJ. Predicting risk of preterm birth: the roles of stress, clinical risk factors, and corticotropin-releasing hormone. *Biol Res Nurs*. 2002 Jul;4(1):54-64
237. Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, Castro LC, Arora CP. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jan;180(1 Pt 3):S257-63
238. Wadhwa PD, Culhane J, Rauh V, Barve SS, Hogan V, Sandman CA, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Garite TJ, Glynn L. Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jul;15 Suppl 2:17-29
239. Khashan AS, McNamee R, Abel KM, Mortensen PB, Kenny LC, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN. Rates of preterm birth following antenatal maternal exposure to severe life events: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2009 Feb;24(2):429-37.
240. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Hatch MC, Sabroe S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Epidemiology*. 1996 Jul;7(4):339-45
241. Kramer MS, Lydon J, Séguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, Genest J, Dassa C, Chen MF, Sharma S, Meaney MJ, Thomson S, Van Uum S, Koren G, Dahhou M, Lamoureux J, Platt RW. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 1;169(11):1319-26
242. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 1;157(1):14-24

243. Latendresse G. The interaction between chronic stress and pregnancy: preterm birth from a biobehavioral perspective. *J Midwifery Womens Health*. 2009 Jan-Feb;54(1):8-17
244. Glynn LM, Schetter CD, Hobel CJ, Sandman CA. Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth. *Health Psychol*. 2008 Jan;27(1):43-51
245. Orr ST, Reiter JP, Blazer DG, James SA. Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, Maryland. *Psychosom Med*. 2007 Jul-Aug;69(6):566-70
246. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Am J Public Health*. 1997 Feb;87(2):199-204
247. Hickey CA, Cliver SP, Mulvihill FX, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Employment-related stress and preterm delivery: a contextual examination. *Public Health Rep*. 1995 Jul-Aug;110(4):410-8
248. Brandt LP, Nielsen CV. Job stress and adverse outcome of pregnancy: a causal link or recall bias? *Am J Epidemiol*. 1992 Feb 1;135(3):302-11
249. Hjollund NH, Kold Jensen T, Bonde JP, Henriksen TB, Kolstad HA, Andersson AM, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J. Job strain and time to pregnancy. *Scand J Work Environ Health*. 1998 Oct;24(5):344-50.
250. Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. The relation between psychosocial job strain, and preterm delivery and low birthweight for gestational age. *Int J Epidemiol*. 1994 Aug;23(4):764-74
251. Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Standing at work and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Mar;102(3):198-206
252. Croteau A, Marcoux S, Brisson C. Work activity in pregnancy, preventive measures, and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2007 Oct 15;166(8):951-65
253. Meyer JD, Warren N, Reisine S. Job control, substantive complexity, and risk for low birth weight and preterm delivery: an analysis from a state birth registry. *Am J Ind Med*. 2007 Sep;50(9):664-75

254. Teitelman AM, Welch LS, Hellenbrand KG, Bracken MB. Effect of maternal work activity on preterm birth and low birth weight. *Am J Epidemiol.* 1990 Jan;131(1):104-13
255. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr;95(4):623-35
256. Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, Rogers B, McMahon M. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1279-88
257. Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1):51.e1-8
258. Savitz DA, Olshan AF, Gallagher K. Maternal occupation and pregnancy outcome. *Epidemiology.* 1996 May;7(3):269-74
259. Savitz DA, Brett KM, Dole N, Tse CK. Male and female occupation in relation to miscarriage and preterm delivery in central North Carolina. *Ann Epidemiol.* 1997 Oct;7(7):509-16
260. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Bréart G; Europop Group. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health.* 2004 May;58(5):395-401
261. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol.* 1997 Oct;7(7):498-50
262. Berkowitz GS, Holford TR, Berkowitz RL. Effects of cigarette smoking, alcohol, coffee and tea consumption on preterm delivery. *Early Hum Dev.* 1982 Dec 6;7(3):239-50
263. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology.* 2000 Sep;11(5):512-8
264. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992;82:87–90
265. Verkerk PH, van Noord Zaadstra BM, Florey CD, et al. The effect of moderate maternal alcohol consumption on birth weight and

- gestational age in a low risk population. *Early Hum Dev* 1993;32:121–9.
266. Marbury MC, Linn S, Monson R, et al. The association of alcohol consumption with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1983;73:1165–8
 267. Albertsen K, Andersen AM, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15;159(2):155-61
 268. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Tozzi L, Salerio B, Bettoni G, Benzi G. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Oct;57(10):1345-9
 269. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birthweight and preterm birth. The generation R study. *Ann Epidemiol*. 2007 Oct;17(10):834-40
 270. Odendaal HJ, Steyn DW, Elliott A, Burd L. Combined effects of cigarette smoking and alcohol consumption on perinatal outcome. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(1):1-8
 271. Borges G, Lopez-Cervantes M, Medina-Mora ME, Tapia-Conyer R, Garrido F. Alcohol consumption, low birth weight, and preterm delivery in the National Addiction Survey (Mexico). *Int J Addict*. 1993 Mar;28(4):355-68
 272. Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Bréart G. Evolution des principaux indicateurs de santé péri-natale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. Résultats des enquêtes nationales périnatales [Trends in the main indicators of perinatal health in France between 1995 and 1998. Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30: 552–564
 273. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, Grandjean H, Truffert P, Marpeau L, Voyer M, Rozé JC, Treisser A, Larroque B; EPIPAGE Study Group. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG*. 2004 Mar;111(3):258-65

274. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 465–472
275. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ*. 1995 Aug 26;311(7004):531-5
276. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):1051-5
277. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow BL. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med*. 1999 Sep 23;341(13):943-8
278. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Breart G. Very and moderate preterm births: are the risk factors different? *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 1162–1170
279. Gardosi J, Francis A. Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation–conception interval. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107: 228–237
280. Vitoratos N, Botsis D, Grigoriou O, Bettas P, Papoulias I, Zourlas PA. Smoking and preterm labor. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(4):220-2
281. Savitz DA, Dole N, Terry JW Jr, Zhou H, Thorp JM Jr. Smoking and pregnancy outcome among African-American and white women in central North Carolina. *Epidemiology*. 2001 Nov;12(6):636-42
282. Tsai HJ, Liu X, Mestan K, Yu Y, Zhang S, Fang Y, Pearson C, Ortiz K, Zuckerman B, Bauchner H, Cerda S, Stubblefield PG, Xu X, Wang X. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: new insights on GxE interactions and pathogenic pathways. *Hum Genet*. 2008 May;123(4):359-69
283. Jaddoe VW, Troe EJ, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the

- Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008 Mar;22(2):162-71
284. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, Facchinetti F, Bertucci E, Kanitz S, Barbone F, Sansebastiano G, Battaglia MA, Leoni V, Fabiani L, Triassi M, Sciacca S. Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 May;21(3):194-200
285. Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ. Maternal smoking and gestational age in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Oct;80(10):926-30
286. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA; SCOPE consortium. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Mar 26;338:b1081
287. Haskins A, Mukhopadhyay S, Pekow P, Markenson G, Bertone-Johnson E, Carbone E, Fortner RT, Chasan-Taber L. Smoking and risk of preterm birth among predominantly Puerto Rican women. *Ann Epidemiol*. 2008 Jun;18(6):440-6
288. Kyrklund-Blomberg NB, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and causes of very preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jun;84(6):572-7
289. Ahern J, Pickett KE, Selvin S, Abrams B. Preterm birth among African American and white women: a multilevel analysis of socioeconomic characteristics and cigarette smoking. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Aug;57(8):606-11
290. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Aug;103(8):800-5
291. Kolås T, Nakling J, Salvesen KA. Smoking during pregnancy increases the risk of preterm births among parous women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Aug;79(8):644-8

292. Nabet C, Ancel PY, Burguet A, Kaminski M. Smoking during pregnancy and preterm birth according to obstetric history: French national perinatal surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005 Mar;19(2):88-96
293. Nabet C, Lelong N, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(10):715-21
294. Chan A, Keane RJ, Robinson JS. The contribution of maternal smoking to preterm birth, small for gestational age and low birthweight among Aboriginal and non-Aboriginal births in South Australia. *Med J Aust.* 2001 Apr 16;174(8):389-93
295. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun;192(6):1856-62
296. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004 Apr;6 Suppl 2:S125-40
297. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997 Apr;11(2):140-51
298. Schwartz D, Goujard J, Kaminski M, Rumeau-Rouquette C. Smoking and pregnancy: results of a prospective study of 6989 women. *Rev Eur Etudes Clin Biol* 1972;17: 867–879
299. Nordentoft M, Lou HC, Hansen D, et al. Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors. *Am J Public Health* 1996;86: 347–354
300. Foix-L'Helias L, Ancel PY, Blondel B. Facteurs de risque de prématurité en France et comparaisons entre prématurité spontanée et prématurité induite. Résultats de l'enquête nationale périnatale de 1995 [Risk factors of preterm delivery in France and comparisons according to the type of preterm delivery: results from the national perinatal survey 1995]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29: 55–65

301. Kuczkowski KM. Anesthetic implications of drug abuse in pregnancy. *J Clin Anesth.* 2003;15:382–394
302. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child.* 1989 Aug;143(8):905-10
303. Ellwood DA, Sutherland P, Kent C, O'Connor M. Maternal narcotic addiction: pregnancy outcome in patients managed by a specialized drug-dependency antenatal clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1987 May;27(2):92-8
304. Boer K, Smit BJ, van Huis AM, Hogerzeil HV. Substance use in pregnancy: do we care? *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Nov;404:65-71
305. Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1993 May;81(5 (Pt 1)):750-7
306. Calhoun BC, Watson PT. The cost of maternal cocaine abuse: I. Perinatal cost. *Obstet Gynecol.* 1991 Nov;78(5 Pt 1):731-4
307. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z, Capkun V, Bucat M, Banovic I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei Med J.* 2008 Oct 31;49(5):705-13
308. Sprauve ME, Lindsay MK, Herbert S, Graves W. Adverse perinatal outcome in parturients who use crack cocaine. *Obstet Gynecol.* 1997 May;89(5 Pt 1):674-8
309. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner R, Stubblefield PC, Ryan KJ. The association of marijuana use with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1983;73: 1161–1164
310. Hatch EE, Bracken MB. Effect of marijuana use in pregnancy on fetal growth. *Am J Epidemiol* 1986;124: 986–993.
311. Cornelius MD, Taylor PM, Geva D, Day NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: Effects on offspring gestational age, growth and morphology. *Pediatrics* 1995;95: 738–743
312. Fried PA, Walkinson B, Willan A. Marijuana use during pregnancy and decreased length of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150: 23–27

313. Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG*. 2002 Jan;109(1):21-7
314. Kennare R, Heard A, Chan A. Substance use during pregnancy: risk factors and obstetric and perinatal outcomes in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005 Jun;45(3):220-5
315. Kelly RH, Russo J, Holt VL, Danielsen BH, Zatzick DF, Walker E, Katon W. Psychiatric and substance use disorders as risk factors for low birth weight and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2002 Aug;100(2):297-304
316. Ludlow JP, Evans SF, Hulse G. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies associated with illicit substance abuse. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004 Aug;44(4):302-6
317. Little M, Shah R, Vermeulen MJ, Gorman A, Dzendoletas D, Ray JG. Adverse perinatal outcomes associated with homelessness and substance use in pregnancy. *CMAJ*. 2005 Sep 13;173(6):615-8
318. Williams MA, Mittendorf R, Stubblefield PG, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR. Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol*. 1992 Apr 15;135(8):895-903
319. Eskenazi B, Stapleton AL, Kharrazi M, Chee WY. Associations between maternal decaffeinated and caffeinated coffee consumption and fetal growth and gestational duration. *Epidemiology*. 1999 May;10(3):242-9
320. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003;20:1-30
321. Fortier I, Marcoux S, Beaulac-Baillargeon L. Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):931-40
322. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Carvalhal JB. Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 1;147(7):620-7

323. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Morris S. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. *Cad Saude Publica*. 1998 Jul-Sep;14(3):523-30
324. Chiaffarino F, Parazzini F, Chatenoud L, Ricci E, Tozzi L, Chiantera V, Maffioletti C, Fedele L. Coffee drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr*. 2006 May;60(5):610-3
325. Pastore LM, Savitz DA. Case-control study of caffeinated beverages and preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 1995 Jan 1;141(1):61-9
326. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Feb 24;334(7590):409
327. Kramer MS, McLean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol*. 1992 Sep 1;136(5):574-83
328. Honest H, Bachmann LM, Ngai C, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth—a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Mar 1;119(1):11-20.
329. Kramer MS, Coates AL, Michoud MC, Dagenais S, Hamilton EF, Papageorgiou A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov;86(5):744-8
330. Stotland NE, Caughey AB, Lahiff M, Abrams B. Weight gain and spontaneous preterm birth: the role of race or ethnicity and previous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec;108(6):1448-55
331. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, Perry G, Ferre C, Blackmore-Prince C, Yu SM, Rosenberg D. Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol*. 2000 Aug;96(2):194-200
332. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J Nutr*. 1996 Jan;126(1):146-53
333. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol*. 1995 Jun;85(6):909-14

334. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: variation by ethnic group. *Obstet Gynecol.* 1997 Feb;89(2):206-12
335. Carmichael SL, Abrams B. A critical review of the relationship between gestational weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1997 May;89(5 Pt2):865-73
336. Salihu HM, Mbah AK, Alio AP, Clayton HB, Lynch O. Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Jun;144(2):119-23
337. Abrams B, Newman V, Key T, Parker J. Maternal weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1989 Oct;74(4):577-83
338. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Ferrari A, Morales V, Di Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 Jan;77(1):32-6
339. De B, Lin S, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk of preterm delivery in relation to maternal low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):565-71
340. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS. Maternal weight gain and preterm delivery: differential effects by body mass index. *Epidemiology.* 1999 Mar;10(2):141-7
341. Carmichael S, Abrams B, Selvin S. The association of pattern of maternal weight gain with length of gestation and risk of spontaneous preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997 Oct;11(4):392-406
342. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007 Jan;21(1):5-14
343. Hediger ML, Scholl TO, Belsky DH, Ances IG, Salmon RW. Patterns of weight gain in adolescent pregnancy: effects on birth weight and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1989 Jul;74(1):6-12
344. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk

- factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jan;162(1):213-8
345. Kalkwarf H (1991) Low Prepregnancy Body Mass Index and Low Maternal Weight gain: risk factors for preterm delivery. Doctoral Thesis, Cornell University, Ithaka, NY
 346. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG.* 2005 Jun;112(6):768-72
 347. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology.* 2006 Mar;17(2):170-7
 348. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated pre-term birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:882–886
 349. Smith GC, Shah I, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal obesity in early pregnancy and risk of spontaneous and elective preterm deliveries: a retrospective cohort study. *Am J Public Health.* 2007 Jan;97(1):157-62
 350. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, Kaminski M. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod.* 2002 Oct;17(10):2762-8
 351. Hall MH, Carr-Hill R. Impact of sex ratio on onset and management of labour. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Aug 7;285(6339):401-3
 352. McGregor JA, Leff M, Orleans M, Baron A. Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol.* 1992 Jan;9(1):43-8
 353. Campbell, D.M., MacGillivray, I., Carr-Hill, R. and Samphier, M. (1983) Fetal sex and pre-eclampsia in primigravidae. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **90**, 26–27
 354. MacGillivray, I. and Davey, D.A. (1985) The influence of fetal sex on rupture of the membranes and preterm labor [letter]. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **153**, 814–815

355. James, W.H. (1994) Cycle day of insemination, sex ratio of offspring and duration of gestation. *Ann. Hum. Biol.*, **21**, 263–266
356. James, W.H. (2000) Why are boys more likely to be preterm than girls? Plus other related conundrums in human reproduction. *Hum. Reprod.*, **15**, 2108–2111
357. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, Kaminski M; EPIPAGE Study. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May;190(5):1322-5
358. Cooperstock M, Campbell J. Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race, and multiple birth. *Obstet Gynecol.* 1996 Aug;88(2):189-93
359. Brettell R, Yeh PS, Impey LW. Examination of the association between male gender and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Dec;141(2):123-6
360. Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:34-8
361. Tan H, Wen SW, Walker M, Fung KF, Demissie K, Rhoads GG. The association between fetal sex and preterm birth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2004 Feb;103(2):327-32
362. Cooperstock MS, Bakewell J, Herman A, Schramm WF. Effects of fetal sex and race on risk of very preterm birth in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Sep;179(3 Pt 1):762-5
363. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med.* 2007 Mar;4(1):19-30
364. Sheiner E, Levy A, Katz M, HersHKovitz R, Leron E, Mazor M. Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther.* 2004 Jul-Aug;19(4):366-9
365. Vatten LJ, Skjaerven R. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev.* 2004 Jan;76(1):47-54
366. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum Reprod.* 1999 Nov;14(11):2891-4

367. Pugh WE, Fernandez FL. Coitus in late pregnancy: A follow-up study of the effects of coitus on late pregnancy, delivery, and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1953;2:636–42
368. Perkins RP. Sexual behavior and response in relation to complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:498–505
369. Georgakopoulos PA, Dodos D, Mechleris D. Sexuality in pregnancy and premature labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984 Sep;91(9):891-3
370. Rayburn WF, Wilson EA. Coital activity and premature delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Aug 15;137(8):972-4
371. Mills JL, Harlap S, Harley EE. Should coitus late in pregnancy be discouraged? *Lancet*. 1981 Jul 18;2(8238):136-8
372. Klebanoff MA, Nugent RP, Rhoads GG. Coitus during pregnancy: is it safe? *Lancet*. 1984 Oct 20;2(8408):914-7.
373. Read JS, Klebanoff MA. Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Feb;168(2):514-9
374. Wagner NN, Butler JC, Sanders JP. Prematurity and orgasmic coitus during pregnancy: data on a small sample. *Fertil Steril* 1976;27:911–5
375. Goodlin RC, Keller DW, Raffin M. Orgasm during late pregnancy: possible deleterious effects. *Obstet Gynecol* 1971;38:916–20
376. Goodlin RC. Orgasm and premature labour. *Lancet*. 1969 Sep 20;2(7621):646
377. Brustman LE, Raptoulis M, Langer O, Anyaegbunam A, Merkatz IR. Changes in the pattern of uterine contractility in relationship to coitus during pregnancies at low and high risk for preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1989 Feb;73(2):166-8
378. Sayle AE, Savitz DA, Thorp JM Jr, Hertz-Picciotto I, Wilcox AJ. Sexual activity during late pregnancy and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2001 Feb;97(2):283-9
379. Sayle AE, Savitz DA, Williams JF. Accuracy of reporting of sexual activity during late pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003 Apr;17(2):143-7

380. Kurki T, Ylikorkala O. Coitus during pregnancy is not related to bacterial vaginosis or preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1130-4
381. Marcyniak M, Hamela-Olkowska A, Czajkowski K. [Sex during pregnancy and risk of premature labour]. *Med Wieku Rozwoj*. 2003 Jul-Sep;7(3 Suppl 1):167-73
382. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:130–7
383. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A, Long CR. Coitus late in pregnancy: risk of preterm rupture of amniotic sac membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jan;168(1 Pt 1):22-31
384. Neilson JP, Mutambira M. Coitus, twin pregnancy, and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Feb;160(2):416-8
385. Yost NP, Owen J, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2006 Apr;107(4):793-7
386. Toth M, Witkin SS, Ledger W, Thaler H. The role of infection in the etiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988;71:723–6
387. Berghella V, Klebanoff M, McPherson C, Carey JC, Hauth JC, Ernest JM, Heine RP, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Leveno KJ, Miodovnik M, Sibai BM, Van Dorsten JP, Dombrowski MP, O'Sullivan MJ, Varner M, Langer O; National Institute for Child Health and Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis* treatment in relationship to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Nov;187(5):1277-82
388. Mercer LJ. Capnocytophaga isolated from the endometrium as a cause of neonatal sepsis. A case report. *J Reprod Med*. 1985 Jan;30(1):67-8.

389. McDonald H, Gordon DL. Capnocytophaga species: a cause of amniotic fluid infection and preterm labour. *Pathology*. 1988 Jan;20(1):74-6.
390. Mayatepek E, Zilow E, Pohl S. Severe intrauterine infection due to Capnocytophaga ochracea. *Biol Neonate*. 1991;60(3-4):184-6.
391. Iralu JV, Roberts D, Kazanjian PH. Chorioamnionitis caused by Capnocytophaga: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993 Sep;17(3):457-61
392. Edwards C, Yi CH, Currie JL. Chorioamnionitis caused by Capnocytophaga: case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):244-5
393. Hansen LM, Dorsey TA, Batzer FA, Donnenfeld AE. Capnocytophaga chorioamnionitis after oral sex. *Obstet Gynecol*. 1996 Oct;88(4 Pt 2):731
394. Douvier S, Neuwirth C, Filipuzzi L, Kisterman JP. Chorioamnionitis with intact membranes caused by Capnocytophaga sputigena. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Mar;83(1):109-12
395. Dixon NG, Ebright D, Defrancesco MA, Hawkins RE. Oro-genital contact: a cause of chorioamnionitis? *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4 Pt 2):654-5
396. Hager H, DeLasho G, Zenn R. Peripartum infections with Capnocytophaga. A case report. *J Reprod Med*. 1988 Jul;33(7):657-60
397. Ernest JM, Wasilauskas B. Capnocytophaga in the amniotic fluid of a woman in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Nov 15;153(6):648-9
398. Naeye RL. Coitus and associated amniotic-fluid infections. *N Engl J Med*. 1979 Nov 29;301(22):1198-200
399. Chhabra S, Verma P. Sexual activity and onset of preterm labour. *Indian J Matern Child Health*. 1991;2(2):54-5
400. Solberg DA, Butler J, Wagner NN. Sexual behavior in pregnancy. *N Engl J Med*. 1973 May 24;288(21):1098-103
401. Reamy K, White SE. Sexuality in pregnancy and the puerperium: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1985 Jan;40(1):1-13

402. Vatten LJ, Skjaerven R. Effects on pregnancy outcome of changing partner between first two births: prospective population study. *BMJ*. 2003 Nov 15;327(7424):1138
403. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population-based study. *BMJ* 1998;316: 1343-7.
404. Basso O, Olsen J, Christensen K. Recurrence risk of congenital anomalies—the impact of paternal, social, and environmental factors: a population-based study in Denmark. *Am J Epidemiol* 1999;150: 598-604.
405. Li DK. Changing paternity and the risk of preterm delivery in the subsequent pregnancy. *Epidemiology* 1999;10: 148-52.
406. Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53: 377-82.
407. Skjærven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002;346: 33-8
408. Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):695-700
409. Basso O, Olsen J, Christensen K. Study of environmental, social, and paternal factors in preterm delivery using sibs and half sibs. A population-based study in Denmark. *J Epidemiol Community Health*. 1999 Jan;53(1):20-3
410. Olsen J, Basso O, Christensen K. Male factors and socioeconomic indicators correlate with the risk of spontaneous abortion. *J Obstet Gynaecol*. 1999 Jan;19(1):49-53
411. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2000 Jan 1;151(1):57-62
412. Ness RB, Grainger DA. Male reproductive proteins and reproductive outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun;198(6):620.e1-4

413. Paul K, Garcia PJ, Manhart LE, Holmes KK, Hitti JE. Partner- and partnership-related risk factors for preterm birth among low-income women in Lima, Peru. *Soc Sci Med*. 2009 Apr;68(8):1535-40
414. Olsen AW, Basso O, Olsen J. Risk of recurrence of prolonged pregnancy. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):476
415. Astolfi P, De Pasquale A, Zonta La. Paternal age and preterm birth in Italy 1990 to 1998. *Epidemiology* 2006; 17:218-221
416. Zhu JL, Madsen KM, Vestergard M et al. Paternal age and preterm birth. *Epidemiology* 2005; 16:259-262
417. Kinzler WL, Ananth CV, Smulian JC t al. Parental age difference and adverse perinatal outcomes in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiology* 2002; 16:297-304
418. Lin MC, Chiu HF, Yu HS et al. Increased risk of preterm delivery in areas with air pollution from a petroleum refinery plant in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 64; 637-644
419. Bukowski J, Somers G, Bryanton J. Agricultural contamination of groundwater as a possible risk factor for growth restriction or prematurity. *J Occup Environ Med* 2001;43:377-83
420. Lognecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small for gestational age babies at birth. *Lancet* 2001;358:110-4
421. Ahmad SA, Sayed MH, Barua S et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 2001;109:629-31
422. Marozienne K, Grazuleviciene R. Maternal exposure to low level air pollution and pregnancy outcomes: a population based study. *Environ Health* 2002;1:6
423. Sagiv SK, Mendola P, Loomis D et al. A time series analysis of air pollution and preterm birth in Pennsylvania 1997-2001. *Environ Health Perspect* 2005;113:602-606
424. Ponce NA, Hoggatt KJ, Wilhelm M, Ritz B. Preterm birth: the interaction of traffic-related air pollution with economic hardship in Los Angeles neighborhoods. *Am J Epidemiol*. 2005 Jul 15;162(2):140-8
425. Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, Olsen J. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers: a study

- within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med.* 2006 Apr;48(4):347-52
426. Farhang L, Weintraub JM, Petreas M, Eskenazi B, Bhatia R. Association of DDT and DDE with birth weight and length of gestation in the Child Health and Development Studies, 1959-1967. *Am J Epidemiol.* 2005 Oct 15;162(8):717-25
 427. Yang CY, Chang CC, Chuang HY, Ho CK, Wu TN, Chang PY. Increased risk of preterm delivery among people living near the three oil refineries in Taiwan. *Environ Int.* 2004 May;30(3):337-42
 428. Tsai SS, Yu HS, Chang CC, Chuang HY, Yang CY. Increased risk of preterm delivery in women residing near thermal power plants in Taiwan. *Arch Environ Health.* 2004 Sep;59(9):478-83
 429. Yang CY, Chang CC, Chuang HY, Ho CK, Wu TN, Tsai SS. Evidence for increased risks of preterm delivery in a population residing near a freeway in Taiwan. *Arch Environ Health.* 2003 Oct;58(10):649-54
 430. Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN, Sung FC. Preterm delivery among people living around Portland cement plants. *Environ Res.* 2003 May;92(1):64-8
 431. Yang CY, Cheng BH, Hsu TY, Chuang HY, Wu TN, Chen PC. Association between petrochemical air pollution and adverse pregnancy outcomes in Taiwan. *Arch Environ Health.* 2002 Sep-Oct;57(5):461-5
 432. Tsai SS, Yu HS, Liu CC, Yang CY. Increased incidence of preterm delivery in mothers residing in an industrialized area in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2003 Jun 13;66(11):987-94
 433. Jiang LL, Zhang YH, Song GX, Chen GH, Chen BH, Zhao NQ, Kan HD. A time series analysis of outdoor air pollution and preterm birth in Shanghai, China. *Biomed Environ Sci.* 2007 Oct;20(5):426-31
 434. Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Feb;102(2):182-90
 435. Ritz B, Wilhelm M, Hoggatt KJ, Ghosh JK. Ambient air pollution and preterm birth in the environment and pregnancy outcomes study at the

- University of California, Los Angeles. *Am J Epidemiol*. 2007 Nov 1;166(9):1045-52
436. Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2005 Apr;113(4):375-82
 437. Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Waller LA, Correa A, Marcus M, Mulholland JA, Russell AG, Tolbert PE. Ambient air pollution and preterm birth: a time-series analysis. *Epidemiology*. 2009 Sep;20(5):689-98
 438. Triche EW, Hossain N. Environmental factors implicated in the causation of adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol*. 2007 Aug;31(4):240-2
 439. Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2008 Feb;89(2 Suppl):e111-6
 440. Wang X, Chen D, Niu T, Wang Z, Wang L, Ryan L, *et al*. Genetics susceptibility to benzene and shortened gestation: evidence of gene-environment interaction. *American Journal of Epidemiology* 2000; **152**:693-700
 441. Wang X, Zuckerman B, Kaufman G, Wise P, Hill M, Niu T, *et al*. Molecular epidemiology of preterm delivery: methodology and challenges. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001;15(Suppl. 2):63-77
 442. Williamson DM, Abe K, Bean C, Ferré C, Henderson Z, Lackritz E. Current research in preterm birth. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Dec;17(10):1545-9
 443. IOM, Committee of understanding premature birth and assuring healthy outcomes. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Behrman RE, Butler AS, eds. Washington DC: National Academies Press, 2007.
 444. Morgan MA, Goldenberg RL, Schulkin J. Obstetrician-gynecologists' knowledge of preterm birth frequency and risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 Dec;20(12):895-901
 445. Lorenz JM, Wooliever DE, Jetton JR, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 May;152(5):425-35

446. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5Pt 1):1020-37
447. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Dec;19(12):773-82
448. Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Oct;21(5):773-89
449. Savitz DA, Dole N, Herring AH, Kaczor D, Murphy J, Siega-Riz AM, Thorp JM Jr, MacDonald TL. Should spontaneous and medically indicated preterm births be separated for studying aetiology? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005 Mar;19(2):97-105
450. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Sep;195(3):643-50
451. Hatch M, Berkowitz G, Janevic T, Sloan R, Lapinski R, James T, Barth WH Jr. Race, cardiovascular reactivity, and preterm delivery among active-duty military women. *Epidemiology.* 2006 Mar;17(2):178-82
452. Baker AN, Hellerstedt WL. Residential racial concentration and birth outcomes by nativity: do neighbors matter? *J Natl Med Assoc.* 2006 Feb;98(2):172-80
453. Reagan PB, Salsberry PJ. Race and ethnic differences in determinants of preterm birth in the USA: broadening the social context. *Soc Sci Med.* 2005 May;60(10):2217-28
454. Heaman MI, Blanchard JF, Gupton AL, Moffatt ME, Currie RF. Risk factors for spontaneous preterm birth among Aboriginal and non-Aboriginal women in Manitoba. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005 May;19(3):181-93
455. Zeitlin J, Bucourt M, Rivera L, Topuz B, Papiernik E. Preterm birth and maternal country of birth in a French district with a multiethnic population. *BJOG.* 2004 Aug;111(8):849-55
456. Eure CR, Lindsay MK, Graves WL. Risk of adverse pregnancy outcomes in young adolescent parturients in an inner-city hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):918-20
457. Hsieh TT, Chen SF, Shau WY, Hsieh CC, Hsu JJ, Hung TH. The impact of interpregnancy interval and previous preterm birth on the

- subsequent risk of preterm birth. *J Soc Gynecol Investig.* 2005 Apr;12(3):202-7
458. Krymko H, Bashiri A, Smolin A, Sheiner E, Bar-David J, Shoham-Vardi I, Vardi H, Mazor M. Risk factors for recurrent preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Apr 15;113(2):160-3
 459. Buchmayer SM, Sparén P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1225-31
 460. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, D'Alton ME; FASTER Consortium. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):745-50
 461. Moreau C, Kaminski M, Ancel PY, Bouyer J, Escande B, Thiriez G, Boulot P, Fresson J, Arnaud C, Subtil D, Marpeau L, Rozé JC, Maillard F, Larroque B;EPIPAGE Group. Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study.*BJOG.*2005 Apr;112(4):430-7
 462. Ancel PY, Lelong N, Papiernik E, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M; EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum Reprod.* 2004 Mar;19(3):734-40
 463. Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, Nichols J, Studee L. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Apr;194(4):1168-74
 464. Fairley L, Leyland AH. Social class inequalities in perinatal outcomes: Scotland 1980-2000. *J Epidemiol Community Health.* 2006 Jan;60(1):31-6
 465. Grijibovski AM, Bygren LO, Yngve A, Sjöström M. Large social disparities in spontaneous preterm birth rates in transitional Russia. *Public Health.* 2005 Feb;119(2):77-86

466. Schoeman J, Grové DV, Odendaal HJ. Are domestic violence and the excessive use of alcohol risk factors for preterm birth? *J Trop Pediatr*. 2005 Feb;51(1):49-50
467. Neggers Y, Goldenberg R, Cliver S, Hauth J. The relationship between psychosocial profile, health practices, and pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(3):277-85
468. Messer LC, Dole N, Kaufman JS, Savitz DA. Pregnancy intendedness, maternal psychosocial factors and preterm birth. *Matern Child Health J*. 2005 Dec;9(4):403-12
469. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, Wright LL, Lagasse L, Higgins R. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol*. 2005 Oct;25(10):631-7
470. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen H, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription sumatriptan. *Headache*. 2000 Jan;40(1):20-4
471. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2002 Dec;76(6):1385-91
472. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM Jr. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2004 Nov 1;160(9):886-92
473. Facchinetti F, Fazzio M, Venturini P. Polyunsaturated fatty acids and risk of preterm delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005 Jan-Feb;9(1):41-8
474. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ*. 2002 Feb 23;324(7335):447
475. Oken E, Kleinman KP, Olsen SF, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort. *Am J Epidemiol*. 2004 Oct 15;160(8):774-83
476. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2006 Dec 28;55(11):1-18

477. Preterm birth in Scotland. <http://bmj.bmjjournals.com/cgi/eletters/332/7547/937#132366>
478. Norman JE, Bollapragada S, Yuan M, Nelson SM. Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. BMC Pregnancy Childbirth. 2007 Jun 1;7 Suppl 1:S7.
479. Kumbi S, Isehak A. Obstetric outcome of teenage pregnancy in northwestern Ethiopia. East Afr Med J. 1999 Mar;76(3):138-40
480. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. BMJ. 2004 Sep 18;329(7467):675-8
481. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med. 2000 Aug 10;343(6):378-84
482. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W; UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. Lancet. 2003 May 24;361(9371):1789-91.
483. Zahl PA, Bjerknes C. Induction of deciduas-placental haemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria. Proc Soc Exp Biol Med. 1943;54:329
484. Takeda Y, Tsuchiya I. Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzman filtrate and the endotoxin into pregnant rabbits. Japanese Journal of Experimental Medicine 1953; 21:9-16
485. Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. Ann Intern Med. 1962 Jan;56:46-53
486. Knox IC Jr, Hoerner JK. The role of infection in premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. 1950 Jan;59(1):190-4
487. Bobitt JR, Ledger WJ. Unrecognized amnionitis and prematurity: a preliminary report. J Reprod Med. 1977 Jul;19(1):8-12
488. Harris JW, Brown JH. The bacterial content of the uterus at caesarean section. Am J Obstet Gynecol 1927;13:133
489. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1971 Oct 1;111(3):441-62

490. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol.* 2002 Aug;7(4):259-74
491. Gomez R, Romero R, Mazor M, Ghezzi F, David C, Yoon BH. Role of infection in preterm labor and delivery. In: Elder MG, Romero R, Lamont RF (eds). *Preterm Labor.* New York. Churchill Livingstone, 1997; 85-125
492. Romero R, Gomez R, Mazor M, Ghezzi F, Yoon BH. The preterm labor syndrome. In: Elder MG, Romero R, Lamont RF (eds). *Preterm Labor.* New York. Churchill Livingstone, 1997; 29-49
493. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1500-7
494. Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. *Clin Perinatol.* 2003 Dec;30(4):677-700
495. Miller JM Jr, Pupkin MJ, Hill GB. Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Mar 5;136(6):796-804
496. Bobitt JR, Hayslip CC, Damato JD. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 15;140(8):947-52
497. Wallace RL, Herrick CN. Amniocentesis in the evaluation of premature labor. *Obstet Gynecol.* 1981 Apr;57(4):483-6
498. Hameed C, Tejani N, Verma UL, Archbald F. Silent chorioamnionitis as a cause of preterm labor refractory to tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Aug 1;149(7):726-30
499. Wahbeh CJ, Hill GB, Eden RD, Gall SA. Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 15;148(6):739-43.
500. Weible DR, Randall HW Jr. Evaluation of amniotic fluid in preterm labor with intact membranes. *J Reprod Med.* 1985 Oct;30(10):777-80
501. Leigh J, Garite TJ. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obstet Gynecol.* 1986 Apr;67(4):500-6.

502. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1986 Feb;67(2):229-37
503. Iams JD, Clapp DH, Contos DA, Whitehurst R, Ayers LW, O'Shaughnessy RW. Does extra-amniotic infection cause preterm labor? Gas-liquid chromatography studies of amniotic fluid in amnionitis, preterm labor, and normal controls. *Obstet Gynecol.* 1987 Sep;70(3 Pt 1):365-8
504. Duff P, Kopelman JN. Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1987 May;69(5):756-9.
505. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Sep;161(3):817-24.
506. Romero R, Emamian M, Quintero R, Wan M, Hobbins JC, Mazor M, Edberg S. The value and limitations of the Gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jul;159(1):114-9.
507. Skoll MA, Moretti ML, Sibai BM. The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Sep;161(3):813-6
508. Harger JH, Meyer MP, Amortegui A, Macpherson TA, Kaplan L, Mueller-Heubach E. Low incidence of positive amniotic fluid cultures in preterm labor at 27-32 weeks in the absence of clinical evidence of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol.* 1991 Feb;77(2):228-34
509. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992 Mar;79(3):351-7
510. Chaim W, Mazor M, Wiznitzer A. The prevalence and clinical significance of intraamniotic infection with *Candida* species in women with preterm labor. *Arch Gynecol Obstet.* 1992;251(1):9-15

511. Cherouny PH, Pankuch GA, Botti JJ, Appelbaum PC. The presence of amniotic fluid leukoattractants accurately identifies histologic chorioamnionitis and predicts tocolytic efficacy in patients with idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Sep;167(3):683-8
512. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol.* 1993 Jun;81(6):941-8
513. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):1035-44
514. Coultrip LL, Lien JM, Gomez R, Kapernick P, Khoury A, Grossman JH. The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Oct;171(4):901-11
515. Greci LS, Gilson GJ, Nevils B, Izquierdo LA, Qualls CR, Curet LB. Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):172-8.
516. Kara M, Ozden S, Arioglu P, Cetin A. The significance of amniotic fluid interleukin-6 levels in preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998 Nov;38(4):403-6
517. González-Bosquet E, Cerqueira MJ, Dominguez C, Gasser I, Bermejo B, Cabero L. Amniotic fluid glucose and cytokines values in the early diagnosis of amniotic infection in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Med.* 1999 Jul-Aug;8(4):155-8
518. Odibo AO, Rodis JF, Sanders MM, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Campbell WA. Relationship of amniotic fluid markers of intra-amniotic infection with histopathology in cases of preterm labor with intact membranes. *J Perinatol.* 1999 Sep;19(6 Pt 1):407-12
519. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with

- preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Nov;185(5):1130-6
520. Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, Berman S, Conoscenti G, Gomez R, Edwin S. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Nov;185(5):1149-55
 521. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol*. 2001 Dec;98(6):1080-8.
 522. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, Bokström H, Holst RM, Wennerholm UB, Hagberg H. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Feb;82(2):120-8
 523. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Hagberg H. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes. *BJOG*. 2005 Jun;112(6):719-24
 524. Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal PB, Tejani N. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Oct;18(4):241-7
 525. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct;199(4):375.e1-5
 526. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jul;15 Suppl 2:41-56
 527. Kullander S. Fever and parturition. An experimental study in rabbits. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1977;66:77-85
 528. Bang B. Effect of lipopolysaccharides of gram negative bacilli in the rat litter in utero. As quoted in Thiersch JB. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*. 1962;109

529. Rieder RF, Thomas L. Studies on the mechanisms involved in the production of abortion by endotoxin. *Journal of Immunology* 1960;84:189-193
530. McKay DG, Wong TC. The effect of bacterial endotoxin on the placenta of the rat. *American Journal of Pathology* 1963;42:357-377
531. Dombroski RA, Woodard DS, Harper MJ, Gibbs RS. A rabbit model for bacteria-induced preterm pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Dec;163(6 Pt 1):1938-43
532. Romero R, Munoz H, Gomez R et al. Antibiotics therapy reduces the rate of infection induced preterm delivery and perinatal mortality. *American Journal Obstet Gynecol* 1994;170:Abstract 418
533. Gravett MG, Haluska GJ, Cook MJ, Novy MJ. Fetal and maternal endocrine responses to experimental intrauterine infection in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jun;174(6):1725-31
534. Hirsch E, Saotome I, Hirsh D. A model of intrauterine infection and preterm delivery in mice. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1598-603
535. Fidel PI Jr, Romero R, Maymon E, Hertelendy F. Bacteria-induced or bacterial product-induced preterm parturition in mice and rabbits is preceded by a significant fall in serum progesterone concentrations. *J Matern Fetal Med.* 1998 Sep-Oct;7(5):222-6
536. Reznikov LL, Fantuzzi G, Selzman CH, Shames BD, Barton HA, Bell H, McGregor JA, Dinarello CA. Utilization of endoscopic inoculation in a mouse model of intrauterine infection-induced preterm birth: role of interleukin 1beta. *Biol Reprod.* 1999 May;60(5):1231-8
537. Brown MB, Peltier M, Hillier M, Crenshaw B, Reyes L. Genital mycoplasmosis in rats: a model for intrauterine infection. *Am J Reprod Immunol.* 2001 Sep;46(3):232-41
538. Finland M, Dublin TD. Pneumococcic pneumonia complicating pregnancy and the puerperium. *JAMMA* 1939;112:1027-1032
539. Oxorn H. The changing aspects of pneumonia complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1955 Nov;70(5):1057-63
540. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Oct 15;144(4):413-7

541. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Sep;161(3):657-62
542. Cunningham FG, Morris GB, Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: A clinical review. *Obstet Gynecol.* 1973 Jul;42(1):112-7
543. Fan YD, Pastorek JG 2nd, Miller JM Jr, Mulvey J. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1987 Oct;4(4):324-6
544. Wing ES, Troppoli DV. The intrauterine transmission of typhoid. *JAMMA* 1930;95:405
545. Diddle AW, Stephens RL. Typhoid fever in pregnancy: probable intrauterine transmission of the disease. *American Jour of Obstet Gynecol* 1938;38:300-5
546. Stevenson CS, Glasko AJ, Gillespie EC. Treatment of typhoid in pregnancy with chloramphenicol. *JAMA* 1951;146:1190
547. Heard N, Jordan T. An investigation of malaria during pregnancy in Zimbabwe. *Cent Afr J Med.* 1981 Apr;27(4):62-3, 66-8
548. Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Allan N. Malaria, anaemia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol.* 1969 Jun;63(2):245-63
549. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1103-13.
550. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ, Stewart DD, Murtha AP, Cochran DL, Dudley DJ, Reddy MS, Geurs NC, Hauth JC; Maternal Oral Therapy to Reduce Obstetric Risk (MOTOR) Investigators. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):551-9
551. Michalowicz BS, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontol* 2000. 2007;44:103-12
552. Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, Cortinovis I, Casazza G. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):225-32

553. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG*. 2006 Feb;113(2):135-43.
554. Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):451-66.
555. Agueda A, Echeverría A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Sep 1;13(9):E609-15
556. Shub A, Swain JR, Newnham JP. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006 Sep;19(9):521-8
557. Ferguson JE 2nd, Hansen WF, Novak KF, Novak MJ. Should we treat periodontal disease during gestation to improve pregnancy outcomes? *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Jun;50(2):454-67
558. Pretorius C, Jagatt A, Lamont RF. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med*. 2007;35(2):93-9.
559. Lohsoonthorn V, Kungsadalpipob K, Chanchareonsook P, Limpongsanurak S, Vanichjakvong O, Sutdhibhisal S, Wongkittikraiwan N, Sookprome C, Kamolpornwijit W, Jantarasaengaram S, Manotaya S, Siwawej V, Barlow WE, Fitzpatrick AL, Williams MA. Is maternal periodontal disease a risk factor for preterm delivery? *Am J Epidemiol*. 2009 Mar 15;169(6):731-9.
560. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1988 Sep;31(3):553-84
561. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, Durum SK. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 May;160(5 Pt 1):1117-23
562. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Aug;173(2):606-12

563. Arntzen KJ, Kjøllesdal AM, Halgunset J, Vatten L, Austgulen R. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 and soluble TNF receptors in relation to chorioamnionitis and premature labor. *J Perinat Med*. 1998;26(1):17-26
564. Steinborn A, Kühnert M, Halberstadt E. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition. *J Perinat Med*. 1996;24(4):381-90.
565. Maeda K, Matsuzaki N, Fuke S, Mitsuda N, Shimoya K, Nakayama M, Suehara N, Aono T. Value of the maternal interleukin 6 level for determination of histologic chorioamnionitis in preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(4):225-31
566. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine*. 1993 Jan;5(1):81-8
567. Yang Q, El-Sayed Y, Rosenberg-Hasson Y, Hirschberg DL, Nayak NR, Schilling J, Madan A. Multiple cytokine profile in plasma and amniotic fluid in a mouse model of pre-term labor. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Nov;62(5):339-47
568. Chaiworapongsa T, Erez O, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Than NG, Mittal P, Kim YM, Camacho N, Edwin S, Gomez R, Hassan SS, Romero R. Amniotic fluid heat shock protein 70 concentration in histologic chorioamnionitis, term and preterm parturition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 Jul;21(7):449-61
569. Holst RM, Laurini R, Jacobsson B, Samuelsson E, Sävman K, Doverhag C, Wennerholm UB, Hagberg H. Expression of cytokines and chemokines in cervical and amniotic fluid: relationship to histological chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 Dec;20(12):885-93
570. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 1996 Dec;88(6):1034-40
571. Holst RM, Mattsby-Baltzer I, Wennerholm UB, Hagberg H, Jacobsson B. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of

- the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jun;84(6):551-7
572. Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1:16-8
 573. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1985 Jan;65(1):11-6
 574. Friese K. The role of infection in preterm labour. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl 20:52-4
 575. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Dec;171(6):1660-7
 576. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3):861-73
 577. Dixon NG, Ebright D, DeFrancesco MA, Hawkins RE. Orogenital contact: a cause of chorioamnionitis? *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4 Pt 2):654-5
 578. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc*. 2001 Jul;132(7):875-80
 579. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Apr 1;148(7):915-28
 580. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28
 581. Jacobsen B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, Bokstrom H, Holst R, Wemnerholm U et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labour. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:120-8
 582. Wilson J. Vaginal Discharge. In: Walker J, ed. *Sexual health in obstetrics and gynaecology*. 1st ed. London: Remedica, 2003:33-51
 583. Guaschino S, De Seta F, Piccoli M, Maso G, Alberico S. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3:46-51.

584. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):139-47
585. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983 Jan;74(1):14-22
586. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iams JD, Thom E, Andrews WW. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Oct;173(4):1231-5.
587. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 28;333(26):1737-42.
588. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1988 Jan;71(1):89-95.
589. Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP, MacPherson CA, Hauth JC, Carey JC, Harper M, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Leveno KJ, Miodovnik M, Sibai BM, Vandorsten JP, Dombrowski MP, O'Sullivan MJ, Varner M, Langer O; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):470-7
590. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1504-8
591. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a

- role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1509-19
592. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD000262
 593. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991 Feb;29(2):297-301
 594. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. *Semin Perinatol.* 2001 Oct;25(5):295-309
 595. Bobitt JR, Damato JD, Sakakini J Jr. Perinatal complications in group B streptococcal carriers: a longitudinal study of prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Mar 15;151(6):711-7
 596. Minkoff HL, Sierra MF, Pringle GF, Schwarz RH. Vaginal colonization with Group B beta-hemolytic streptococcus as a risk factor for post-cesarean section febrile morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Apr 15;142(8):992-5
 597. Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):955-61
 598. Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol.* 1994 Nov;84(5):816-9
 599. Smail F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonization (Cochrane review). *The Cochrane Library.* 2002. 2
 600. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, Clark L, Pringle G, McCormack WM. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Dec 15;150(8):965-72
 601. Nomura ML, Passini Júnior R, Oliveira UM. Group B streptococcus colonization in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Oct;91(1):69-70

602. Baker CJ, Barrett FF, Yow MD. The influence of advancing gestation on group B streptococcal colonization in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Aug 1;122(7):820-3
603. Regan JA, Chao S, James LS: Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 141:184-6, 1981
604. Hastings MJG, Easmons CSF, Neill J, et al: group B streptococcal colonization and the outcome of pregnancy. *J Inf Dis* 12:23-29, 1986
605. Lamont RF, Taylor-Robinson D, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Aug;93(8):804-10
606. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blackmon LR, Crenshaw MC. The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Aug;159(2):397-404
607. Divers MJ, Lilford RJ. Infection and preterm labour: a metaanalysis. *Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol.* 1993;5:71-4
608. Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonisation and pregnancy outcome. *Obstet, Gynecol.* 1998;92:926-930
609. Klebanoff MA, Regan JA, Rao AV, Nugent RP, Blackwelder WC, Eschenbach DA et al. Outcome of the vaginal infections and prematurity study: results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonised with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1540-5
610. Møller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet.* 1984 Jul 14;2(8394):69-70
611. White CP, Wilkins EG, Roberts C, Davidson DC. Premature delivery and group B streptococcal bacteriuria. *Lancet.* 1984 Sep 8;2(8402):586

612. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet*. 1987 Mar 14;1(8533):591-3
613. Romero R, Mazor M, Oyarzun E, Sitori M, Wu YK, Hobbins JC. Is there an association between colonization with group B streptococcus and prematurity? *J Reprod Med* 1989;34:797-801
614. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, Krohn MA, Hillier S, Andrews WW. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 May;174(5):1618-21
615. Macmillan S, McKenzie H, Flett G, Templeton A. Which women should be tested for Chlamydia trachomatis? *BJOG*. 2000 Sep;107(9):1088-93
616. Hollegaard S, Vogel I, Thorsen P, Jensen IP, Mordhorst CH, Jeune B. Chlamydia trachomatis C-complex serovars are a risk factor for preterm birth. *In Vivo*. 2007 Jan-Feb;21(1):107-12
617. Hardy PH, Hardy JB, Nell EE, Graham DA, Spence MR, Rosenbaum RC. Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet*. 1984 Aug 11;2(8398):333-7
618. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Benedetti JK, Holmes KK. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. *JAMA*. 1982 Mar 19;247(11):1585-8
619. Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Apr;156(4):824-33
620. Gencay M, Koskiniemi M, Ammälä P, Fellman V, Närvänen A, Wahlström T, Vaheri A, Puolakkainen M. Chlamydia trachomatis seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery. *APMIS*. 2000 Sep;108(9):584-8
621. Claman P, Toye B, Peeling RW, Jessamine P, Belcher J. Serologic evidence of Chlamydia trachomatis infection and risk of preterm birth. *CMAJ*. 1995 Aug 1;153(3):259-62

622. McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, Judson FN, Todd JK. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Nov;163(5 Pt 1):1465-73
623. Cohen I, Veille JC, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA.* 1990 Jun 20;263(23):3160-3
624. Ryan GM Jr, Abdella TN, McNeeley SG, Baselski VS, Drummond DE. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jan;162(1):34-9. PubMed PMID: 2301514.
625. McGregor JA, French JI, Richter R, Vuchetich M, Bachus V, Seo K, Hillier S, Judson FN, McFee J, Schoonmaker J, et al. Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Nov;163(5 Pt 1):1580-91
626. Donders GG, Desmyter J, De Wet DH, Van Assche FA. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight. *Genitourin Med.* 1993 Apr;69(2):98-101
627. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Das A, Vandorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Roberts J, McNellis D. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Sep;183(3):662-8
628. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA.* 1986 Oct 10;256(14):1899-903
629. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000054.
630. Mann JR, McDermott S, Gill T. Sexually transmitted infection is associated with increased risk of preterm birth in South Carolina

- women insured by Medicaid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Nov 11
631. Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L et al. Cervical Chlamydia trachomatis and mycoplasma infection in pregnancy: Epidemiology and outcomes. *JAMA* 250;1721-1727:1983
 632. Andrews WW for the NICHD MFMU Network. The preterm prediction study: association of mid-trimester genital Chlamydia infection and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:S151
 633. Sarrel PM, Pruett KA. Symptomatic gonorrhea during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1968 Nov;32(5):670-3. PubMed PMID: 4987509.
 634. Handsfield HH, Hodson WA, Holmes KK. Neonatal gonococcal infection. I. Orogastric contamination with *Neisseria gonorrhoea*. *JAMA.* 1973 Aug 13;225(7):697-701
 635. Amstey MS, Steadman KT. Asymptomatic gonorrhea and pregnancy. *J Am Vener Dis Assoc.* 1976 Sep;3(1):14-6. PubMed PMID: 1010761.
 636. Edwards LE, Barrada MI, Hamann AA, Hakanson EY. Gonorrhea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1978 Nov 15;132(6):637-41.
 637. Elliott B, Brunham RC, Laga M, Piot P, Ndinya-Achola JO, Maitha G, Cheang M, Plummer FA. Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight. *J Infect Dis.* 1990 Mar;161(3):531-6.
 638. Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Pushkin J. Treated maternal gonorrhea without adverse effect on outcome of pregnancy. *South Med J.* 1982 Oct;75(10):1236-8.
 639. Smith LG Jr, Summers PR, Miles RW, Biswas MK, Pernoll ML. Gonococcalchorioamnionitis associated with sepsis: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Mar;160(3):573-4
 640. Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD000098
 641. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, Gibbs RS, Rettig PJ, Martin DH, Edelman R. Colonisation with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP study group. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Apr;174(4):1354-60

642. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey JC, Regan JA, Krohn MA, Klebanoff MA, Rao AV, Rhoads GG. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis.* 1997 Jul;24(6):353-60
643. Hardy PH, Nell EE, Spence MR et al. Prevalence of six sexually transmitted diseases among pregnant intercity adolescents and pregnancy outcomes. *Lancet* 2:333-337;1984
644. Mason PR, Brown IM: *Trichomonas* in pregnancy. *Lancet* 2:1025-1026, 1980
645. Carey JC, Klebanoff M for the NICHD MFMU Network. Metronidazole treatment increased the risk of preterm birth in asymptomatic women with *trichomonas*. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:7
646. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Grové D. Preterm labour--is *Mycoplasma hominis* involved? *S Afr Med J.* 2002 Mar;92(3):235-7
647. Romero R, Mazor M, Oyarzun E, Sirtori M, Wu YK, Hobbins JC. Is genital colonization with *Mycoplasma hominis* or *Ureaplasma urealyticum* associated with prematurity/low birth weight? *Obstet Gynecol.* 1989 Mar;73(3 Pt 2):532-6
648. Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, Matteson MA, Rao AV, Eschenbach DA, Lee ML, Rettig PJ, Regan JA, Geromanos KL, et al. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Mar;164(3):728-33
649. Harrison HR. Cervical colonization with *Ureaplasma urealyticum* and pregnancy outcome: prospective studies. *Pediatr Infect Dis.* 1986 Nov-Dec;5(6 Suppl):S266-9
650. Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV, Cotch MF, Gibbs RS, Lipscomb KA, Martin DH, Pastorek JG, Rettig PJ, Carey JC, et al. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Mar;164(3):734-42

651. Iles R, Lyon A, Ross P, McIntosh N. Infection with *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* and the development of chronic lung disease in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1996 Apr;85(4):482-4
652. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr*. 1995 Oct;127(4):640-4
653. Ollikainen J, Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Heinonen K. Chronic lung disease of the newborn is not associated with *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Oct;32(4):303-7
654. Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B, Fanaroff AA, O'Riordan MA, Robertson JA. Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Sep;20(9):854-9
655. Wally P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 97:723-738. 1967
656. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol*. 1989 Apr;73(4):576-82
657. Williams Obstetrics 20th edition. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF et al eds. Stamford CT: Appleton and Lange 1997:308-309, 1126-1129
658. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD000490
659. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000490
660. Patrick MJ: Influence of maternal renal infection on the fetus and infant. *Arch Dis Child* 42:208-213, 1967
661. Robinson JG, Livingstone JRB, Isdale MH: The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study in 8275 patients. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 75:59-65, 1968

662. Wren BG: Subclinical renal infection in prematurity. *Med J Aust* 2:596-600;1969
663. Layton R: Infection of the urinary tract in pregnancy: an investigation of a new routine in antenatal care. *J Obstet Gynecol* 71;927-933, 1969
664. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000491
665. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet*. 1987 Mar 14;1(8533):591-3
666. Wenstrom KD, Andrews WW, Bowles NE, Towbin JA, Hauth JC, Goldenberg RL. Intrauterine viral infection at the time of second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 1998 Sep;92(3):420-4.
667. Arechavaleta-Velasco F, Koi H, Strauss JF 3rd, Parry S. Viral infection of the trophoblast: time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation? *J Reprod Immunol*. 2002 May-Jun;55(1-2):113-21
668. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, Bantham KF, Pezzullo J, Silberman L. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Oct;165(4 Pt 1):934-8
669. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 May;98(5):427-35
670. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol*. 1993 Jun;22(3):495-503
671. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Leveno KJ, Miodovnik M, Sibai BM, Van Dorsten JP, Dombrowski MP, O'Sullivan MJ, Varner M, Langer O, McNellis D, Roberts JM; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery

- among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):487-93
672. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Mar;99(3):190-6
 673. Brown LJ, Oliver RC, Loe H. Evaluating periodontal status of US employed adults. *J Am Dent Assoc*. 1990 Aug;121(2):226-32
 674. Klebanoff M, Searle K. The role of inflammation in preterm birth--focus on periodontitis. *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3:43-5. Review. Erratum in: *BJOG*. 2008 Apr;115(5):674-5.
 675. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1809-20
 676. Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol*. 2002 Jan;73(1):73-8
 677. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol*. 1997 Jan-Feb;18(1):24-7
 678. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Oct;13(4):547-58
 679. Galloway C. Focal Infection. *Am J Surg* 1931;14:643-645
 680. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):206-12.
 681. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2004 Oct;104(4):777-83
 682. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2002 Aug;73(8):911-24.
 683. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol*. 2003 Aug;74(8):1214-8.

684. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA; OPT Study. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1885-94.
685. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol*. 2006 Dec;77(12):2011-24
686. Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, Macones GA, Elovitz MA, Metlay J. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *Am J Obstet Gynecol*. 2009 May;200(5):497.e1-8.
687. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL Jr, Herbert WN, Beck JD. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol*. 2001 Dec;6(1):164-74
688. Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1177-83
689. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res*. 2002 Jan;81(1):58-63
690. Wan A, Seow W, Tudehope D, Walsh L. Associations between maternal periodontal health and prematurity of newborns-a cross sectional study of an Australian population group. *Periodontology* 2002;81:58-63
691. Carta G, Persia G, Falciglia K, Iovenitti P. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(1):47-9.
692. Mokeem SA, Molla GN, Al-Jewair TS. The prevalence and relationship between periodontal disease and pre-term low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract*. 2004 May 15;5(2):40-56

693. Radnai M, Gorzó I, Nagy E, Urbán E, Novák T, Pál A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2004 Sep;31(9):736-41
694. Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol.* 2005 Jan;32(1):45-52.
695. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):513-9
696. Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2005 Aug;32(8):886-90.
697. Moreu G, Téllez L, González-Jaranay M. Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight pre-term infants. *J Clin Periodontol.* 2005 Jun;32(6):622-7
698. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):233-50
699. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci.* 2001 Feb;109(1):34-9.
700. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res.* 2002 May;81(5):313-8
701. Holbrook WP, Oskarsdóttir A, Fridjónsson T, Einarsson H, Hauksson A, Geirsson RT. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odontol Scand.* 2004 Jun;62(3):177-9.
702. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J.* 2004 Sep 11;197(5):251-8;

703. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Türkoğlu O, Köse T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2005 Feb;32(2):174-81
704. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005 Jan;32(1):1-5.
705. Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekra KB, Dasanayake AP. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. *J Dent Res*. 2005 Mar;84(3):274-7
706. Lunardelli AN, Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *J Clin Periodontol*. 2005 Sep;32(9):938-46
707. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Oct;11(5):317-26
708. Carey JC, Klebanoff MA; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What have we learned about vaginal infections and preterm birth? *Semin Perinatol*. 2003 Jun;27(3):212-6
709. Stacy Beck, Daniel Wojdyla, Lale Say, Ana Pilar Betran, Mario Merialdi, Jennifer Harris Requejo, Craig Rubens, Ramkumar Menon & Paul FA Van Look. The worldwide incidence of preterm birth: a WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2009;88 <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/08-062554.pdf>
710. Barfield WD, Weisman LE, Kim MS, Late preterm infants, UpToDate. <http://www.uptodate.com/home/content/topic.do?topicKey=neonatology/35419>
711. Martin, JA, Hamilton, BE, Sutton, PD, et al. Births: Final Data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 56:1. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_06.pdf
712. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):405-15

713. Groom KM, Bennett PR. Tocolysis for the treatment of preterm labour - a clinically based review. *The Obstetrician & Gynaecol (RCOG-Lond)* 2004 6: 4-11
714. Finnström O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wennergren M, Wesström G. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* 1997 May;86(5):503-11
715. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77
716. Villar J, Abalos E, Carroli G, Giordano D, Wojdyla D, Piaggio G, Campodonico L, Gülmezoglu M, Lumbiganon P, Bergsjø P, Ba'aqeel H, Farnot U, Bakketeig L, Al-Mazrou Y, Kramer M; World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. *Obstet Gynecol.* 2004 Jul;104(1):78-87
717. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Tempresa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001 Jan;107(1):E1
718. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD004454.
719. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4)
720. Antenatal Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome (Green-top 7). RCOG;1999. <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/antenatal-corticosteroids-prevent-respiratory-distress-syndrome-gree>

721. 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
722. Changing outcome for infants of birth-weight 500-999 g born outside level 3 centres in Victoria. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1997 Aug;37(3):253-7
723. Chien LY, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):247-52
724. Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, Hasselblad V, Idicula AE. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1648-59
725. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):585-94
726. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1173-83
727. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. *N Engl J Med.* 1992 Jul 30;327(5):308-12
728. Higby K, Xenakis EM, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Apr;168(4):1247-56
729. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Tocolytic drugs for women in Preterm labour. Green top guideline Guideline 1b London RCOG press: 2002. www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/tocolytic-drugs-women-preterm-labour-green-top-1b

730. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):840-7
731. Thornton S, Vatish M, Slater D. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. *Exp Physiol*. 2001 Mar;86(2):297-302
732. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG*. 2001 Feb;108(2):133-42
733. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD005938
734. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004452
735. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/transcpt/3407t1.rtf - 2000-02-15
736. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 42. September 2001. London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. September 2001
737. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Aug;177(2):256-9
738. Kirshon B, Moise KJ Jr, Mari G, Willis R. Long-term indomethacin therapy decreases fetal urine output and results in oligohydramnios. *Am J Perinatol*. 1991 Mar;8(2):86-8
739. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med*. 1993 Nov 25;329(22):1602-7
740. Macones GA, Robinson CA. Is there justification for using indomethacin in preterm labor? An analysis of neonatal risks and benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Oct;177(4):819-24

741. Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Feb;184(3):264-72
742. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2)
743. Slater DM, Berger LC, Newton R, Moore GE, Bennett PR. Expression of cyclooxygenase types 1 and 2 in human fetal membranes at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):77-82
744. Sawdy R, Slater D, Fisk N, Edmonds DK, Bennett P. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet.* 1997 Jul 26;350(9073):265-6
745. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet.* 1999 Nov 6;354(9190):1615
746. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, Bernhard LM, Nelson DM, Sadovsky Y. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):653-60
747. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX--a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG.* 2005 Jun;112(6):725-30
748. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001060
749. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Jul;106(7):736-9
750. Lees CC, Lojacono A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, White IR, Campbell S. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *GTN Preterm Labour Investigation Group. Obstet Gynecol.* 1999 Sep;94(3):403-8

751. Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Sep;104(9):1054-7
752. Thomson AJ, Lunan CB, Ledingham M, Howat RC, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Randomised trial of nitric oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first-trimester termination of pregnancy. *Lancet.* 1998 Oct 3;352(9134):1093-6
753. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):477-87
754. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of the cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 2003 Dec;46(4):947-62
755. Grimes DA. Understanding screening tests: the key to avoiding pitfalls in interpretation. *Contemp Obstet Gynecol* 2000; 6:46-68
756. Smith RA. Screening fundamentals. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;(22):15-9
757. Krebs-Jimenez J, Neubert AG. The microbiological effects of endovaginal sonographic assessment of cervical length. *J Ultrasound Med.* 2002 Jul;21(7):727-9.
758. Carlan SJ, Richmond LB, O'Brien WF. Randomized trial of endovaginal ultrasound in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1997 Mar;89(3):458-61.
759. Dutta RL, Economides DL. Patient acceptance of transvaginal sonography in the early pregnancy unit setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Nov;22(5):503-7.
760. Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Apr;19(2):191-5.
761. Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Dec;181(6):1465-72.
762. Norman JE. Preterm labour. Cervical function and prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Oct;21(5):791-806. Epub 2007 May 8.

763. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Oct;177(4):723-30
764. Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Oct;177(4):853-8
765. Burger M, Weber-Rössler T, Willmann M. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Mar;9(3):188-93
766. Valentin L, Bergelin I. Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and width in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Sep;20(3):256-62
767. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Oct;171(4):956-64.
768. Onderoğlu LS. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997 Dec;59(3):223-8.
769. Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low-risk population? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1342-7.
770. Zlatnik FJ, Yankowitz J, Whitham J, Burmeister LF. Vaginal ultrasound as an adjunct to cervical digital examination in women at risk of early delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(1):12-6
771. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol.* 1993 Nov;82(5):829-32.

772. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul;84(1):40-6.
773. Volumenie JL, Luton D, De Spirlet M, Sibony O, Blot P, Oury JF. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopathic preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Nov 10;117(1):33-7
774. Phelps JY, Higby K, Smyth MH, Ward JA, Arredondo F, Mayer AR. Accuracy and intraobserver variability of simulated cervical dilatation measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:942-5
775. Michaels WH, Montgomery C, Karo J, Temple J, Ager J, Olson J. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Mar;154(3):537-46
776. Floyd WS. Cervical dilatation in the mid-trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1961 Sep;18:380-1
777. Fox NS, Chervenak FA. Cervical cerclage: a review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2008 Jan;63(1):58-65.
778. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):181-9.
779. Woodring TC, Klauser CK, Cromartie DA, Magann EF, Chauhan SP, Morrison JC. When is a cerclage indicated for cervical insufficiency? A literature review. *J Miss State Med Assoc.* 2006 Sep;47(9):264-6.
780. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial(CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Nov;185(5):1106-12
781. Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Sep;195(3):809-13.
782. Visintine J, Airoidi J, Berghella V. Indomethacin administration at the time of ultrasound-indicated cerclage: is there an association with a

- reduction in spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun;198(6):643.e1-3. Epub 2008 Jan 25.
783. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):127-34.
 784. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):462-9.
 785. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schakis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Oct;30(5):697-705
 786. Farine D, Mundle WR, Dodd J, Basso M, Delisle MF, Farine D, Grabowska K, Hudon L, Menticoglou SM, Murphy-Kaulbeck LC, Ouellet A, Pressey T, Roggensack A, Gagnon R; Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Jan;30(1):67-77.
 787. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):567-72
 788. Iams JD, Johnson FF, Sonck J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Apr;172(4 Pt 1):1097-103; discussion 1104-6

789. To MS, Alfirevic Z, Heath VCF, Cacho, P.R. Williamson and K.H. Nicolaides. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1849–1853.
790. Incerti M, Ghidini A, Locatelli A, Poggi SH, Pezzullo JC. Cervical length < or = 25 mm in low-risk women: a case control study of cerclage with rest vs rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Sep;197(3):315.e1-4
791. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet Gynecol.* 2003 Sep;102(3):621-7. Review. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2004 Jan;103(1):201.
792. Belej-Rak T, Okun N, Windrim R, Ross S, Hannah ME. Effectiveness of cervical cerclage for a sonographically shortened cervix: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Dec;189(6):1679-87.
793. Pramod R, Okun N, McKay D, Kiehn L, Hewson S, Ross S, Hannah ME. Cerclage for the short cervix demonstrated by transvaginal ultrasound: current practice and opinion. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004 Jun;26(6):564-70.
794. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286:1340–1348.
795. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):549-54
796. Berghella V, Pereira L, Gariepy A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: Prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1393–1397.
797. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):37-44.

798. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 18;337:a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284.
799. Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Feb;31(2):198-200.
800. Airoidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasound of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 2005; 106:553–556.
801. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril*. 2008 Apr 24. [Epub ahead of print]
802. Goldenberg RL, Iams J, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1047–1053.
803. Klein K, Gregor H, Hirtenlehner-Ferber K, Stammeler-Safar M, Witt A, Hanslik A, Husslein P, Krampfl E. Prediction of spontaneous preterm delivery in twin pregnancies by cervical length at mid-gestation. *Twin Res Hum Genet*. 2008 Oct;11(5):552-7.
804. Imseis HM, Albert TA, Iams JD. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Nov;177(5):1149-55.
805. Vayssière C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, Grangé G, Novoa A, Descamps P, Perdu M, Andrini E, Janse-Marec J, Maillard F, Nisand I. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: a French prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Dec;187(6):1596-604.
806. Yang JH, Kuhlman K, Daly S, Berghella V. Prediction of preterm birth by second trimester cervical sonography in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Apr;15(4):288-91.

807. Guzman ER, Walters C, O'reilly-Green C, Kinzler WL, Waldron R, Nigam J, Vintzileos AM. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Nov;183(5):1103-7.
808. Shapiro JL, Kung R, Barrett JF. Cervical length as a predictor of pre-term birth in twin gestations. *Twin Res*. 2000 Dec;3(4):213-6.
809. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Qvist I, Bach D, Wøjdemann K, Bladh A, Nikkilä A, Jørgensen C, Skajaa K, Bang J, Tabor A. How to identify twins at low risk of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Aug;26(2):138-44.
810. Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:7–10
811. Guzman ER, Walters C, O'Reilly-Green C, et al. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1108–1113.
812. Poggi SH, Ghidini A, Landy HJ, McLaren R, Oyelese Y, Alvarez M, Pezzullo JC, Collella JV. Role of transvaginal sonographic cervical length in predicting spontaneous preterm delivery in triplet pregnancies with therapeutic cerclage. *J Reprod Med*. 2003 Oct;48(10):785-8.
813. Maslovitz S, Hartoov J, Wolman I, Jaffa A, Lessing JB, Fait G. Cervical length in the early second trimester for detection of triplet pregnancies at risk for preterm birth. *J Ultrasound Med*. 2004 Sep;23(9):1187-91
814. Eskandar M, Shafiq H, Almushait MA, Sobande A, Bahar AM. Cervical cerclage for prevention of preterm birth in women with twin pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Nov;99(2):110-2.
815. Gyamfi C, Lerner V, Holzman I, Stone JL. Routine cervical length in twins and perinatal outcomes. *Am J Perinatol*. 2007 Jan;24(1):65-9.
816. Roman AS, Rebarber A, Pereira L, Sfakianaki AK, Mulholland J, Berghella V. The efficacy of sonographically indicated cerclage in multiple gestations. *J Ultrasound Med*. 2005 Jun;24(6):763-8
817. Quinn MJ. Vaginal ultrasound and cervical cerclage; a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2:410–416.

818. Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, Kalugdan R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1102–1106.
819. Berghella V, Davis G, Wapner RJ. Transvaginal ultrasound of the cervix in pregnancies with prophylactic cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:s173.
820. Guzman ER, Houlihan C, Vintzileos A, et al. The significance of transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix in women treated with emergency cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:471–476.
821. Hedriana HL, Lanouette JM, Haesslein HC, McLean LK. Is there value for serial ultrasonographic assessment of cervical lengths after a cerclage? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun;198(6):705.e1-6; discussion 705.e6.
822. Dijkstra K, Funai EF, O'Neill L, Rebarber A, Paidas MJ, Young BK. Change in cervical length after cerclage as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2000 Sep;96(3):346-50.
823. Baxter J, Airolidi J, Berghella V. Short cervical length after history indicated cerclage: Is a reinforcing cerclage beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1204–1207
824. Berghella V, Roman A. Does funneling increase the incidence of preterm birth in women with normal cervical length? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:s147.
825. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:204–210.
826. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, et al. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1060–1066.
827. Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B; National Institute of Child Health and Human Development(NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr;109(4):863-9.

828. Pugatsch R, Elad D, Jaffa AJ, Eytan O. Analysis of cervical dynamics by ultrasound imaging. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1101:203-14.
829. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Sep;22(3):305-22.
830. Tsikouras P, Galazios G, Zalvanos A, Bouzaki A, Athanasiadis A. Transvaginal sonographic assessment of the cervix and preterm labor. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(3):159-62.
831. Lewis D, Pelham J, Sawhney H, et al. Uterine contractions in asymptomatic pregnant women with a short cervix on ultrasound. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2005; 18:325–328.
832. Berghella V, Iams JD, Newman RB, Macpherson C, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Caritis SN, Dombrowski MP; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of uterine contractions in asymptomatic pregnant women with or without a short cervix on transvaginal ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1253-6.
833. Simcox R, Shennan A. Cervical cerclage: a review. *Int J Surg.* 2007 Jun;5(3):205-9. Epub 2006 Jun 16.
834. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1311-7
835. O.A. Rust, R.O. Atlas, J. Reed, J. van Gaalen and J. Balducci, Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help, *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 1098–1105
836. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17

- alpha hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2379-85.
837. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2008 Oct;112(4):963-5
 838. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, Varner M, Malone F, Iams JD, Mercer BM, Thorp J, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin S, Harper M, Anderson G; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):454-61.
 839. Norman J. Double blind randomised placebo controlled trial of progesterone for the prevention of preterm birth. Available at: <https://medserv.abdn.ac.uk/stoppit/index.php>.
 840. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;48(1):58-63.
 841. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196 453e1–4
 842. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Oct;30(5):687-96.
 843. Berghella V, Rust O, Althuisius S, To M. Short cervix on ultrasound: Do antibiotics prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:S48

844. Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shennan AH. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Oct;47(5):368-77.
845. Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, Adeniyi-Jones S, Sinkala M, Msmanga G, Martinson F, Hoffman I, Fawzi W, Valentine M, Emel L, Brown E, Mudenda V, Taha TE; Hptn024 Team. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Mar;194(3):650-61.
846. Lamont RF. The prevention of preterm birth with the use of antibiotics. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec;158 Suppl 1:S2-4.
847. Lamont RF. Can antibiotics prevent preterm birth--the pro and con debate. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1:67-73.
848. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):983-8.
849. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Jul;106(7):652-7.
850. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101(3):516-22.
851. Larsson PG, Fåhraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U; Premature study group of the Southeast Health Care Region of Sweden. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG*. 2006 Jun;113(6):629-37.
852. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Räty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 1):643-

853. Tita AT, Cliver SP, Goepfert AR, Conner M, Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Clinical trial of interconceptional antibiotics to prevent preterm birth: subgroup analyses and possible adverse antibiotic-microbial interaction. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):367.e1-6.
854. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Copper R, Conner M. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Mar;194(3):617-23.
855. Espinoza J, Erez O, Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Mar;194(3):630-7
856. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Nugent RP, Fischer ML, Leveno KJ, Wapner R, Varner M. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 2000 Feb 24;342(8):534-40.
857. Shennan A, Crawshaw S, Briley A, Hawken J, Seed P, Jones G, Poston L. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG*. 2006 Jan;113(1):65-74.
858. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Jan;29(1):35-44
859. Venditelli F, Mamellet N, Munoz F, Janky E. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Internat J Gynecol Obstet* 2001; 72:117–125.
860. J.C. Rageth, B. Kernen, E. Saurenmann and C. Unger, Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management, *Ultrasound Obstet Gynecol* 9 (1997), pp. 183–187.
861. J. Sanin-Blair, M. Palacio and J. Delgado *et al.*, Impact of ultrasound cervical length assessment on duration of hospital stay in the clinical

- management of threatened preterm labor, *Obstet Gynecol Surv* **60** (2005), pp. 283–284
862. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Apr;25(4):353-6.
 863. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Apr;27(4):368-72.
 864. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, González R, Espinoza J, Iams JD, Edwin S, Rojas I. 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. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul;193(1):308-9.
 865. Ness A, Visintine J, Ricci E, et al. Use of fetal fibronectin and transvaginal ultrasound cervical length to triage women with suspected preterm labor: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:567
 866. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2000 Dec;96(6):972-8
 867. Mára M, Calda P, Haaková L, Zizka Z, Dohnalová A, Zivný J. Significance of ultrasound vaginal cervicometry in predicting preterm delivery. *Med Sci Monit.* 2002 May;8(5):MT72-7
 868. Naim A, Haberman S, Burgess T, Navizedeh N, Minkoff H. Changes in cervical length and the risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):887-9.
 869. Crane JM, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Oct;32(5):640-5
 870. Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, Dubard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased

- risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol.* 2000 Feb;95(2):222-6
871. Cook CM, Ellwood DA. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Feb;15(2):109-13.
 872. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Observations on the sonographic measurement of cervical length and the risk of premature birth. *J Matern Fetal Med.* 1999 Jan-Feb;8(1):17-9.
 873. 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 Sep;94(3):450-4
 874. To MS, Skentou C, Cicero S, Liao AW, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in triplets: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Nov;16(6):515-8
 875. Poggi SH, Ghidini A, Landy HJ, Alvarez M, Pezzullo JC, Collella JV. Predictive value of transvaginal cervical length in triplet pregnancies for spontaneous preterm delivery at $\leq$ 32 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Jul;12(1):46-9.
 876. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, Coll O, Cararach V, Gratacós E. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Apr;29(4):421-6
 877. Gramellini D, Fieni S, Kaihura C, Modena AB. Cervical length as a predictor of preterm delivery: gestational age-related percentiles vs fixed cut-offs. *Acta Biomed.* 2007 Dec;78(3):220-4
 878. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):554-7
 879. Schmitz T, Kayem G, Maillard F, Lebret MT, Cabrol D, Goffinet F. Selective use of sonographic cervical length measurement for predicting imminent preterm delivery in women with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Apr;31(4):421-6

880. Daskalakis G, Thomakos N, Hatzioannou L, Mesogitis S, Papantoniou N, Antsaklis A. Cervical assessment in women with threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 May;17(5):309-12.
881. Botsis D, Papagianni V, Vitoratos N, Makrakis E, Aravantinos L, Creatsas G. Prediction of preterm delivery by sonographic estimation of cervical length. *Biol Neonate*. 2005;88(1):42-5. Epub 2005 Mar 14.
882. Fait G, Har-Toov J, Gull I, Lessing JB, Jaffa A, Wolman I. Cervical length, multifetal pregnancy reduction, and prediction of preterm birth. *J Clin Ultrasound*. 2005 Sep;33(7):329-32
883. Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzano R, Fischer-Tamaro L, Stampalija T, Natale R, Maso G, Mandruzzato G. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb;21(2):128-34
884. Yost NP, Bloom SL, Twickler DM, Leveno KJ. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1999 Apr;93(4):510-6
885. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Mar;17(3):217-9
886. Gramellini D, Fieni S, Molina E, Berretta R, Vadora E. Transvaginal sonographic cervical length changes during normal pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2002 Mar;21(3):227-32; quiz 234-5
887. Berghella V. Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth. *BJOG*. 2009 Jan;116(2):182-7
888. Colombo DF, Iams JD. Cervical length and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2000 Dec;43(4):735-45
889. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol*. 2009 Oct;33(5):317-24
890. International classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992

891. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007235
892. Guzman ER, Mellon C, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K. 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 Jul;92(1):31-7
893. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb;21(2):140-4
894. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):311-7
895. Ozdemir I, Demirci F, Yucel O, Erkorkmaz U. Ultrasonographic cervical length measurement at 10-14 and 20-24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Feb;130(2):176-9
896. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PP, Borges da Fonseca ES, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb;21(2):135-9
897. Zalar RW Jr. Early cervical length, preterm prelabor and gestational age at delivery. Is there a relationship? *J Reprod Med*. 1998 Dec;43(12):1027-33
898. Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Apr;162(4):991-3
899. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Oct;30(5):675-86

900. Kagan KO, To M, Tsoi E, Nikolaides KH. Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3:52-6
901. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Nov;12(5):312-7
902. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length $\leq$ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1458-67
903. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Apr;27(4):362-7
904. Zorzoli A, Soliani A, Perra M, Caravelli E, Galimberti A, Nicolini U. Cervical changes throughout pregnancy as assessed by transvaginal sonography. *Obstet Gynecol*. 1994 Dec;84(6):960-4
905. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, Kanayama N, Okai T, Saji F, Takahashi T, Sato K, Fujimura M, Ogawa Y. A prospective clinical study for the prediction of preterm delivery in a low risk population. *J Matern Fetal Invest*. 1996; 6:148-151
906. Rosenberg JC, Guzman E, Vintzileos A, Waldron R, Egan S, Walters C. Development of a first trimester cervical length nomogram by transvaginal sonography and its correlation to pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:S348