



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Марија Хаџи Лега

**„ПРОЦЕНА БИОФИЗИЧКИХ, БИОХЕМИЈСКИХ И
МИКРОБИОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА У
ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА“**

– Докторска дисертација –

Ниш, 2014.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE

Marija Hadzi-Lega

**„ ASSESSMENT OF BIOPHYSICAL, BIOCHEMICAL
AND MICROBIOLOGICAL PARAMETERS IN THE
PREDICTION OF PRETERM BIRTH “**

– Doctoral Dissertation –

Niš, 2014.

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Марија Хаџи Лега

**„ПРОЦЕНА БИОФИЗИЧКИХ, БИОХЕМИЈСКИХ И
МИКРОБИОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА У
ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА“**

– Докторска дисертација –

Ниш, 2014.

Ментор:

Доц. др Милан Стефановић, Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Чланови Комисије

Проф. др Јасмина Поповић, Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Проф. др Гордана Коцић, Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Проф. др Гордана Ранђеловић, Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Доц. др Дејан Филимоновић, Универзитет у Београду, Медицински факултет

Доц. др Милан Стефановић, Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Датум одбране

14.11.2014

„ПРОЦЕНА БИОФИЗИЧКИХ, БИОХЕМИЈСКИХ И МИКРОБИОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА“

- *Докторска дисертација* –

РЕЗИМЕ

Увод

Превремени порођај је мултифакторијални ентитет који има озбиљне медицинске, економске и личне импликације. Његова учесталост у свету креће се од 5% до 15%. Више од половине превремених порођаја су спонтани. Стопе превремених порођаја су повећане у последњих неколико деценија широм света, упркос напорима за ублажавање проблема повезаних с превременим порођајем и медицинским наплетком. Превремени порођај и пратеће компликације чине преко 75% стопе неонаталне смртности и одговорне су за око половину неуролошких секвела код новорођене деце. Иако је било детаљних извештаја који се односе на патофизиологију превремених порођаја и који указују на многе повезане факторе ризика, превремени порођај је увек тешко предвидети.

Циљ

Примарни циљ рада био је да процени најважније биохемијске маркере (fFN, rh-IGFBP-1, IL-6, IL-2R, TNF- α), ултрасонографички измерене дужине грлића материце, као и различите комбинације маркера у предикцији превременог порођаја у року од 14 дана од дана тестирања код жена са симптомима превременог порођаја. Такође, циљ је био да се оцене фактори ризика код мајки, демографске и социо-економске карактеристике трудница са ризиком од превременог порођаја у Македонији, као и да се пронађе најуспешнији модел који предвиђа превремени порођај у року од 14 дана од дана тестирања код симптоматских трудница.

Материјал и методе

Истраживање је спроведено као проспективна студија на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство, Универзитет "Св. Кирил и Методиј" у Скопљу, Македонија. Испитивањем је обухваћено 58 жена са једноплодном трудноћом менструалне старости између 24 и 36 +6 гестацијских недеља, хоспитализованих на Клиници са дијагнозом превремених трудова, дефинисаних као материчне контракције и/или промене у конзистенцији цервикса (скраћивање, дилатација и сазревање). Такође, контролну групу чинило је 49 трудница са једнополнодном трудноћом менструалне старости између 22 и 36 +6 гестацијских недеља, које нису имале симптоме превременог порођаја. Након прибављања обавештене сагласности за учествовање, од сваке труднице узета је детаљна историја, извршена токографија, урађен спекулум испит за добијање пробних узорака за fFN, rh-IGFBP-1, IL-6, IL-2R, TNF- α и узета крв како би се одредиле одговарајуће серум концентрације у маркерима. Такође су узети брисеви из вагине и цервикса и урин за микробиолошки преглед, утврђен рН вагине и измерена дужина грлића материце трансвагиналним ултразвуком.

Добијени резултати су дигитализовани и сви статистички тестови изведени коришћењем SPSS верзије 13.0. Коришћене су дескриптивне статистичке анализе да би се приказали следећи параметре: средња вредност, стандардна девијација, коефицијент варијације, интервал варијације. Категоричне варијабиле тестиране су Chi square и Fischer тестовима, а квантитативне варијабиле анализирани независним тест узорком и Mann-Whitney's U тестом да би се утврдила корелација између варијабили које су одређиване Spearman Rank Ordred Correlation тестом и Пирсонов коефицијент линеарне корелације. Коришћена је бинарна логистичка регресија за утврђивање предиктивне улоге анализираних параметара у предвиђању превременог порођаја.

Резултати

Просечна старост трудница укључених у ову студију била је $30,15 \pm 4,8$, од 20 до 40 година. Наши подаци не указују на значајну везу између старости трудница, њихове ухрањености вредноване кроз BMI, њихових верских убеђења и историје претходних абортуса и /или побачаја и повећаног ризика од превременог порођаја.

Микробиолошке анализе у нашој студији, тј. уринокултура и култура брисева из вагине и цервикса, указују на то да су у групи симптоматских трудница, које су се породиле за мање од 14 дана након хоспитализације, чешће изоловани патогени микроорганизми. Ипак, ова разлика није статистички сигнификантна.

Утврђене су значајно веће концентрације CRP-а у серуму код трудница које су се породиле у року од 14 дана од дана пријема, у поређењу са онима које су остале трудне и после овог периода. Моноваријантна анализа серумске концентрације CRP-а, као тест за предвиђање превременог порођаја, дала је осетљивост од 69,4%, специфичност од 72.7%, PPV 81%, NPV 59%, LR+ 2.54, LR- 0.42 и AUC од 0.756.

Сличне резултате показала је IL-6 концентрација у цервиковагиналној секрецији. Моноваријантна анализа цервиковагиналне секреције IL-6 утврдила је осетљивост од 69.4%, специфичност од 68.2%, PPV 78.1%, NPV 57.69%, LR+ 2.18, LR- 0.45 и AUC од 0.759. Одређивање серум концентрације IL-6, према нашим подацима, имало је дијагностичку примену у предвиђању превременог порођаја.

Такође су пронађене значајне разлике у концентрацијама IL-2R код трудница које су се породиле у року од 14 дана од дана пријема, у поређењу са онима које су остале у другом стању и после овог периода. Тест је показао осетљивост од 69,4%, специфичност од 68,2%, PPV 78.12%, NPV 57.7%, LR+ 2.18, LR- 0.45 и AUC од 0.688.

Труднице које су се породиле у року од 14 дана од пријема такође су имале значајно већи ниво pHIGFBP-1 изолације у цервиковагиналној секрецији. Тест је био значајни предиктор за превремени порођај са осетљивошћу од 66.7%, специфичношћу од 63.6%, PPV 75%, NPV 54%, LR+ 1.83, LR- 0.52 и AUC од 0.652.

Нешто мање оптималан него што се очекивало био је fFN тест обављен код наше популације, са осетљивошћу од 75%, специфичношћу од 68,2%, PPV од 79% и NPV од 62.5%. Постигнута је најбоља стопа предвиђања превременог порођаја комбинацијом actim partus теста, позитивним fFN тестом, са цервикалном дужином мањом од 21.5 mm, нивоима IL-6 вишим од 1305 pg/mL у цервиковагиналном секрету, нивоима серумског CRP-а већим од 6.1 mg/L, који је дао комбинованом тесту осетљивост од 88,9%, специфичност од 77,3%, PPV и AUC од 0.912 и стопу предикције од 99.5% код испитаних трудница.

Закључак

Најбољи статистички модел за предвиђање прераног порођаја у нашој студији био је комбинација actim partus теста, позитиван fFN тест, цервикална дужина мања од 21.5mm, нивои IL-6 већи од 1305 pg/mL у цервиковагиналном секрету, серумски нивои CRP-а већи од 6. 1mg/L, који су били значајни у идентификацији трудница које су се породиле у року од 14 дана од дана хоспитализације. Међутим, студија је само почетак ове врсте истраживања код наше популације. Потребна су даља истраживања, у смислу вредновања трошкова и бенефита, у циљу спречавања накнадних непотребних интервенција код група са ниским ризиком, као и остваривање бенефита од такве интервенције у високо ризичним групама.

Кључне речи: превремени порођај, pHIGFBP-1, fFN, TNF- α , вагинални pH, дужина цервикса, CRP, actim partus test, уринокултура, микробиолошки брисеви.

Научна област: превремени порођај

УДК број: 618.39

**„ ASSESSMENT OF BIOPHYSICAL, BIOCHEMICAL AND
MICROBIOLOGICAL PARAMETERS IN THE PREDICTION OF
PRETERM BIRTH “**

– Doctoral Dissertation –

SUMMARY

Introduction

Preterm labor and delivery is a multifactorial entity that has serious medical, health-related, economical and personal implications. Its worldwide incidence ranges from around 5%-15%, depending on the population. Over half of the preterm deliveries are spontaneous. The worldwide rates of preterm birth have increased in the past couple of decades in spite of the efforts to alleviate the problems associated with preterm delivery and the medical advances made. Preterm deliveries and associated complications account for over 75% of the neonatal mortality rates and for around half of the neurological sequelae in newborn children. Even though there have been detailed reports concerning the pathophysiology of preterm delivery leading to the identification of many of the associated risk factors, preterm labor and delivery is still difficult to predict.

Aim

The primary aim of the thesis was to evaluate the most important biochemical markers (fFN, ph-IGFBP-1, IL-6, IL-2R, TNF- α), ultrasonographically measured cervical length, as well as different combinations of markers in the prediction of preterm birth within 14 days of testing in women with symptoms of preterm labor. The study also evaluated the maternal risk factors, the demographic and socio-economic characteristics of pregnant women at risk of preterm labor in Macedonia. We also made an effort to describe the most successful

prediction model that foresees preterm labor within 14 days of testing in symptomatic pregnant women.

Materials and methods

The study was conducted as a prospective study at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics, University "Ss. Cyril and Methodius" in Skopje Macedonia. The study included 58 women with singleton pregnancies with a menstrual age between 24 and 36+6 gestational weeks, admitted at the Clinic with a diagnosis of preterm labor defined as uterine contractions and/or changes in the consistency of the cervix (shortening, dilatation and ripening), as well as a control group of 49 pregnant women with singleton pregnancies with a menstrual age between 22 and 36+6 gestational weeks that did not have symptoms of preterm labor. After obtaining informed consent for participation from every patient, we took a detailed history, performed tocography and did a speculum exam to obtain test specimens for fFN, ph-IGFBP-1, IL-6, IL-2R, TNF- α and did blood draws to determine the adequate serum concentrations of the respective markers. We also took vaginal and cervical **swabs** and urine for microbiological cultures, determined the vaginal pH and measured the cervical length with transvaginal ultrasound.

The obtained data was digitized, and all statistical tests were performed using SPSS version 13.0. We used descriptive statistical analysis to display the following parameters: mean, standard deviation, coefficient of variation, interval of variation. The categorical variables were tested using Chi square and Fischer exact tests, and the quantitative variables were analyzed with the independent sample test and Mann-Whitney's U test. to determine the correlation between the variables we used Spearman Rank Ordered Correlation test and Pearson's coefficient of linear correlation. We used binary logistic regression to determine the predictive role of the analyzed parameters in the prediction of preterm labor.

Results

The average age of the included patients in this study was 30.15 ± 4.8 , ranging from 20 to 40 years. Our data did not point out significant association between the age of the patient, her nutritional status evaluated through BMI, her religious beliefs and history of previous abortions and/or miscarriages and an increased risk of preterm labor and delivery.

The microbiological analysis in our study that comprised of urine cultures and vaginal/cervical swabs cultures point towards the fact that the symptomatic patients that were delivered within 14 days of admission had a higher frequency of isolation of pathogenic microorganisms, although the difference was not statistically significant.

We documented a significantly higher serum concentrations of CRP in patients that delivered within 14 days of admittance, when compared with patients that remained pregnant after this period. The univariate analysis of serum concentration of CRP as a test for predicting preterm delivery gave a sensitivity of 69.4%, specificity of 72.7%, PPV 81%, NPV 59%, LR+ 2.54, LR- 0.42 and AUC of 0.756.

IL-6 concentrations in the cervico-vaginal secretion gave similar results. The univariate analysis of cervico-vaginal secretion IL-6 gave a sensitivity of 69.4%, specificity of 68.2%, PPV 78.1%, NPV 57.69%, LR+ 2.18, LR- 0.45 and AUC of 0.759. Determining the serum concentrations of IL-6, according to our data, had no diagnostic use in the prediction of preterm labor and delivery.

We also found significant differences in the serum concentrations of IL-2R in patients that delivered within 14 days of admittance, when compared with patients that remained pregnant after this period. The test had a sensitivity of 69.4%, specificity of 68.2%, PPV 78.12%, NPV 57.7%, LR+ 2.18, LR- 0.45 and AUC of 0.688.

The patients that delivered within 14 days of admittance also had a significantly higher rate of pHIGFBP-1 isolation in the cervico-vaginal secretion. The test was a significant predictor of preterm labor with a sensitivity of 66.7%, specificity of 63.6%, PPV 75%, NPV 54%, LR+ 1.83, LR- 0.52 and AUC of 0.652.

The fFN test in our population performed slightly less optimally than expected with a sensitivity of 75%, specificity of 68.2%, PPV 79% and a NPV of 62.5%.

We achieved the best rate of preterm labor prediction when combining the actim partus test, a positive fFN test, cervical length less than 21.5 mm, levels of IL-6 higher than 1305 pg/mL in the cervico-vaginal secretion, serum levels of CRP higher than 6.1 mg/L which gave the combined test a sensitivity of 88.9%, specificity of 77.3%, PPV and AUC of 0.912 and a prediction rate of 99.5% in our studied population.

Conclusion

The best statistical model for predicting preterm labor in our study was to use a combination of the actim partus test, a positive fFN test, cervical length less than 21.5 mm, levels of IL-6 higher than 1305 pg/mL in the cervico-vaginal secretion, serum levels of CRP higher than 6.1 mg/L which was excellent at identifying the patients that were to deliver within 14 days of admittance. However, the study is only the beginning of this type of research in our population. Further research is required in terms of the evaluation of cost-benefit of using such test to prevent subsequent unnecessary interventions in the low-risk group, as well as achieve the benefits from such intervention in the high-risk groups of patients.

Key words: preterm birth, pHIGFBP-1, fFN, TNF- α , vaginal pH, the length of the cervix, CRP, Actim partus test, Urine culture, microbiological swabs

Scientific field: Preterm birth

UDK: 618.39

САДРЖАЈ

РЕЗИМЕ	v
Увод	v
Циљ	v
Материјал и методе	vi
Резултати	vi
Закључак	viii
SUMMARY	ix
Introduction	ix
Aim	ix
Materials and methods	x
Results	x
Conclusion	xii
УВОД	1
Дефиниција	2
Инциденција	2
Класификација	3
Спонтани превремени порођај	3
Јатрогени превремени порођај	4
Здравствене последице	4
Економске последице	5
Фактори ризика превременог порођаја	6
Фактори ризика мајке	6

Фактори ризика који су повезани са историјом трудноће.....	8
Фактори ризика повезани са трудноћом	9
Патофизиолошки путеви које воде до превременог порођаја	11
Инфекција и инфламација	12
Активација мајчино-феталне хипоталамус-хипофизне-адреналне осе.....	18
Децидуално крварење	18
Утерина прекомерна дистензија	18
Предикција превременог порођаја.....	19
Основни принцип	19
Методe предвиђања.....	21
Традиционалне методe.....	21
Евалуација цервикалне дужине.....	23
Утерина контрактибилност	25
Биомаркери	31
Биохемијски маркери	31
Оса хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда	32
Естрогени и прогестерон	33
Цитокини	34
Интерлеукин –2(IL–2) и интерлеукин 2P(IL–2R) у трудноћи.....	35
Интерлеукин 6 (IL-6) у трудноћи.....	36
Фетални фибронектин - fFN	41
Инсулину сличан фактор раста-везујући протеин-1 (IGFBP-1).....	43
Употреба комбинованих фактора ризика.....	45
Инфламацијом асоцирани биомаркери	48
Фетални фибронектин.....	52
Матрикс металопроотеиназе	53
Други биомаркери	58

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	62
Инклузиони критеријуми:	62
Ексклузиони критеријуми	62
Статистичка обрада података.....	69
РЕЗУЛТАТИ.....	71
I Демографске карактеристике.....	71
II. Одређивање cut off вредности одређених клиничких и биохемијских параметара у односу на исход у наредних 14 дана – порођена/непорођена.....	88
1. Дужина цервикса.....	88
2. CRP у серуму	89
3. IL-6 у цервикалном секрету	91
4. IL-6 у серуму	92
5. IL-2R у серуму	94
6. TNF alfa у серуму	95
7. TNF alfa у цервикалној течности	96
III. Униваријантна логистичка регресиона анализа за одређивање предиктивне улоге одређене социодемографским, клиничким и биохемијским параметарима у односу на исход у наредних 14 дана – порођена / непорођена.....	97
1. Верска припадност	97
2. Старост	98
3. ВМИ.....	99
4. Позитивна анамнеза за превремени порођај.....	100
6. Намерни (артефицијални) побачај.....	102
7. Дужина цервикса	103
7.1. Дужина цервикса < 15 mm.....	103
7.2. Дужина цервикса ≤ 25 mm.....	104
8. Actim partus	106
9. CRP у серуму	107

10. IL-6 у цервикалном секрету.....	107
11. IL-2R у серуму	108
12. IL-6 у серуму.....	108
13. fFN.....	109
14. TNF alfa у серуму.....	110
15. TNF alfa у цервикалном секрету	110
16. рН вагине.....	110
IV. Предиктивна улога комбинације одређених клиничких и биохемијских параметара у односу на исход у наредних 14 дана – порођена/непорођена.....	114
Actim partus и fFN.....	114
fFN и дужина цервикса	115
fFN, Actim partus и дужина цервикса.....	117
IL-6 у цервикалном секрету и дужина цервикса	118
IL-6 у цервикалном секрету и fFN	120
IL-6 у цервикалном секрету, fFN и Actim partus	121
IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus тест и дужина цервикса.....	123
IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus, дужина цервикса и CRP у серуму	124
IL-6 у цервикалном секрету, IL-2R у серуму, fFN, Actim partus тест, дужина цервикса и CRP у серуму.....	126
VI. Болесни (симптоматски) / здрави(асимптоматски).....	135
ДИСКУСИЈА.....	142
Етиологија и процена ризика од спонтаног превременог порођаја.....	142
Социо-демографски фактори које утичу на појаву превременог порођаја	143
Биохемијски маркери за предикцију спонтаног превременог порођаја повезани са специфичним путевима активације.....	149
CRP.....	149
Интерлеукин 6.....	152

Рецептор за интерлеукин 2	155
pH вагине	156
Биохемијски маркери за предикцију спонтаног превременог порођаја асоциран специфичним путевима активације	160
Insulin-like growth factor-binding protein-1	160
Фетални фибронектин.....	162
Мерење дужине цервикса трансвагиналном ултразвучном сондом.....	163
Комбинације маркера	165
ЗАКЉУЧАК	167
ЛИТЕРАТУРА.....	170
БИОГРАФИЈА АУТОРА	211
ИЗЈАВЕ АУТОРА.....	213

УВОД

Превремени порођај (ПП) представља мултифакторијални феномен који има значајне медицинске, здравствене и социјално-економске ефекте. Учесталост у свету варира од 5,0% до 15,0%, у зависности од популације^{1, 2}. Више од половине превремених порођаја су спонтани. Стопа ПП широм света порасла је током последњих неколико деценија, упркос напорима за решавање проблема и напретку медицине. Превремени порођај одговоран је за око 75% неонаталне смртности и за половину неуролошких инвалидитета код деце. Иако су идентификовани многи фактори ризика, превремени порођај се и даље тешко предвиђа^{3, 4}.

Асцендентне, окултне или клиничке клиничке инфекције вагине изазивају инфекције у хориодецидуалном простору путем ћелијске активације и производње про-инфламаторних цитокина (IL-1, IL-8, TNF- α). Цитокини повећавају производњу простагландина (PG), ендо и егзотоксина као и протеазе, што може довести до поремећаја ткива у хориодецидуалном простору. Превремена руптура мембране (ППРОМ) и/или превремени порођај (ПП) може бити први симптом који настаје као резултат асцендентне инфекције у хориодецидуалном простору.

Током последњих неколико деценија раде се многобројне студије, како би се дошло до нове методе предвиђања ПП^{2, 5, 6}. Међутим, данас су потребни маркери, као део пренаталних претрага, за испитивање опште популације, како би се утврдило које су жене са високим ризиком од ПП и како би се више обратила пажња на превенцију.

ПРЕВРЕМЕНИ ПОРОЂАЈ

Дефиниција

Порођај који се јавља пре завршене 37. гестацијске недеље сматра се за превременим, без обзира на порођајну тежину^{4, 8, 9}. Мања маса на рођењу, дефинисана са мање од 2500g, често се повезује са превременим порођајем (ПП). Иако су сви порођаји пре 37. недеље гестације дефинисани као превремени, већина проблема изазвана превременим порођајем (ПП) јавља се код одојчади која су рођена пре 34. гестацијске недеље. Често је потребно поделити ПП у подгрупе према гестацијској старости. Екстремни прематуритет односи се на ПП од 23. до 28. гестацијске недеље и то је око 5% превремених порођаја, тежак прематуритет од 28. до 31. гестацијске недеље је око 15% ПП, умерени прематуритет од 32. до 33. гестацијске недеље који је 20% од ПП и касни прематуритет од 34. до 37. недеље је 60-70% ПП⁴. Не постоји глобална доња граница за ПП, али је опште прихваћено 22 +0 недеља трудноће, што одговара просечној тежини фетуса од 500 g^{2, 10, 11}. За свако новорођенче које је порођено у овој гестацијској недељи веома је тешко предвидети исход. Треба узети у обзир мишљење родитеља у вези са интензивном негом¹². Експулзија која се деси пре 22. недеље гестације зове се спонтани побачај и ту не би требало да се покреће реанимација¹².

Традиционално се одређивање гестацијске старости при порођају заснива на основу процене првог дана последње менструације⁹. Најпрецизнији модерни метод је путем процене дужине теме-тртица фетуса помоћу вагиналног ултразвука у првом триместру^{13, 14}.

Инциденција

Инциденција ПП варира, просечно се јавља у 5% до 15% од свих порођаја, у зависности од географских и демографских карактеристика становништва. Код око 4% трудноћа ПП настаје пре 34. недеље гестације^{1, 15}. Током протеклих неколико деценија, из разлога који нису у потпуности схваћени, стопа ПП у свету се повећала^{1, 4, 16-18}. Међутим, у Финској и Шведској, стопа превременог порођаја остала је стабилнија него у другим државама^{11, 19, 20}. У Финској стопа ПП није повећана од

1987, и износи 5.2-5.4% код једноплодних трудноћа у последњих неколико година ¹⁹, а инциденција ПП код деце у Финској за 2008. годину била је 5,7 % ¹¹. Шведска је пријавила чак смањење стопе ПП са 6,3% на 5,6% између 1984-2001 ²⁰. У Данској је укупна стопа ПП порасла са 5,3 % на 6,1% (1994 до 2004), а у Норвешкој са 6,0% до 6,4% ²². Стопа ПП је такође повећана у највећем делу Европе и варира од око 5% до 11% ^{6,10}.

У Сједињеним Америчким Државама, у току 2004–2008. године, проценат рођених пре 37. недеље гестације је 13%. Две деценије раније цифра је била 9,4 % ¹⁶⁻¹⁸. У Канади је растући тренд сличан и износи од 6,4% до 7,1% ⁶. Током последњих деценија стопе превременог порођаја у Океанији су око 6,0 % ²¹.

Најимпресивнији је раст порођаја пре термина због медицинских индикација ^{1,22}. Међутим, такође су повећане стопе спонтаног ПП ^{4, 18}.

Класификација

Спонтани превремени порођај

Према класичној категоризацији, спонтаном ПП претходи појава превремених породилјних болова (ППБ) или превремена руптура феталне мембране (ПРФМ). Спонтани ПП је дефинисан као бол са регуларним контракцијама и цервикалним зрењем, почетком пре 37 комплетних гестацијских недеља, са интактном феталном мембраном. Превремена руптура феталних мембрана (ПРФМ) је дефинисана као спонтана руптура феталних мембрана, која настаје најмање један сат пре почетка контракције пре 37. гестацијске недеље, без обзира на то да ли је порођај вагинални или царским резом. Око 40-45% превремених порођаја отпада на спонтани ПП и 25-30% на ПРФМ ^{1,4}.

ПРФМ пре или у току 26. недеље гестације компликује 0.6-0.7% трудноћа, а дефинисана је као ПРФМ у средњем триместру. Граница феталног преживљавања је постепено опала у последњих неколико деценија (референца). Дакле, релевантно је диференцирати ПРФМ у подгрупе. Третмани у циљу наставака трудноће могу довести

до продужења латентности и порођаја потенцијално одрживог детета. Што се раније ПРФМ јави, већи је ризик од феталне плућне хипоплазије. Ризици перинаталног морбидитета и морталитета смањују се са порастом порођајне гестацијске старости²³.

Јатрогени превремени порођај

Око 30-35% свих превремених порођаја је јатрогено, односно болови породиље су или медицински индуковани или је одојче порођено царским резом пре наступања болова^{2, 4}. Индикација за индуковане ПП су озбиљне мајчине или феталне компликације, као што су тешке прееклампсије или интраутеринални застој у расту (ИУЗР)⁴.

Здравствене последице

Превремени порођај, нарочито пре 34. недеље гестације, повезан је са значајним ризиком од смрти и лошим здравственим последицама у развоју новорођенчета. То укључује око три четвртине случајева перинаталног морталитета и скоро половину случајева дугорочног неуролошког морбидитета^{1, 4, 24}. Међутим, напредак у неонаталној нези у последње три деценије је довео до веће стопе преживљавања веома незрело рођеног новорођенчета. Данас, 80% новорођенчади од 500-1000 g живе до годину дана старости^{10, 24}. Компликације ПП укључују акутне здравствене проблеме и дуготрајне сметње, као што су респираторни, гастроинтестинални, имунолошки, проблеми са слухом и видом и церебралном парализом (ЦП), као и дугорочни: моторни, когнитивни, визуелни, слушни, бихејвиориални, социо-емоционални, здравствени и проблеми раста^{25, 26}. Међутим, због повећања стопе преживљавања веома незреле и превремено рођене деце значајно су се повећале и стопе хендикеп²⁴. Ризици су највећи у најранијој гестацијској старости (≤ 32 недеље) и код беба са малом тежином при рођењу (< 1500 g)^{1, 12, 24}. Међутим, деца која су рођена само неколико недеља раније имају такође шест пута веће шансе да умру у својој првој недељи живота него деца рођена у термину и три пута веће шансе да умру пре свог првог рођендана^{27, 28}. Дугорочно гледано, превремено рођена деца имају већи ризик од кардиоваскуларних болести, хипертензије и дијабетеса него одрасли и евентуално повећани ризик за канцер^{29, 30}. Медицинске компликације асоциране прематуритетом

такође предвиђају будуће образовне и професионалне недостатке који се повећавају у касном детињству^{1, 31}. Емоционални утицај породице која наилази на овај проблем је огроман. У многим случајевима дете је у болници дуго и далеко од куће, а родитељи пате од значајне анксиозности, са сумњом у опстанак детета и његов потпуни опоравак.

Економске последице

Рађање прематурног детета доноси знатне трошкове здравствене заштите који зависе од гестацијске старости. Трошкови нису само они који су настали у болничким јединицама неонаталне интензивне неге. Неки здравствени проблеми који се развијају у том тренутку могу да потрају годинама, што доводи до дуготрајне потребе за здравственом заштитом и социјалним услугама, укључујући специјалне едукације и рехабилитације за оне са физичким хендикепом^{2, 31, 33}. Хоспитализација мајке пре и после порођаја и повећан број царских резова такође повећавају трошкове.

Недавно је процењено да ПП у Сједињеним Државама чини 85% трошкова медицинске неге одојчади, што сугерише могућности велике уштеде, као резултата превенције превременог рођења²⁷. Студије у Великој Британији и Ирској показују да су кумулативни трошкови болничког пријема који су настали током првих 10 година живота више него двоструко већи код превремено рођене деце у поређењу са децом која су рођена у термину³⁴. Они су предвидели да ће се чак и веће разлике трошкова јављати у каснијем узрасту, посебно у групи изузетно превремено рођених.

Највећи трошкови обично се јављају код врло превремених и екстремно превремених група, али појединачно трошкови за рођену децу између 28. и 32. недеље чине 80% у односу на трошкове за одојчад рођену пре 28. недеље гестације¹².

Фактори ризика превременог порођаја

Превремени порођај је мултифакторијални синдром. Иако су многи фактори ризика за ПП добро познати, узрок ове компликације је и даље често необјашњив. Више од половине превремених порођаја јавља се у трудноћи са наизглед малим ризиком, без главног фактора ризика, а могуће је и постојање склоности за ПП^{3, 4}. Фактори ризика могу се поделити у три подгрупе: **фактори ризика мајке, фактори повезани са акушерском анамнезом и фактори повезани са током трудноће.**

Фактори ризика мајке

Они су често повезани са ниским социо-економским статусом, пушењем, алкохолом или дрогом и лошом ухрањеношћу^{1, 4}.

Пушење два пута повећава ризик од ПП. Ризик се испољава највише код екстремно превремених и умерено превремених група. Биохемикалије из цигарете, никотин и угљен-моноксид, моћни су вазоконстриктори, а повезани су са оштећењем постељице и смањеним протоком утероплацентарне крви. Оба фактора могу довести до ограничења феталног раста и индукованог ПП^{35, 36}. Пушење је такође повезано са системским инфламаторним одговором домаћина, повећавајући ризик за ПП³⁷.

Екстремно конзумирање алкохола током трудноће доводи до феталног алкохолног синдрома и такође је повезано са ПП. Даље, неколико студија приказује повезаност злоупотребе наркотика, као што су кокаин и хероин са ПП³⁸⁻⁴⁰.

Старост мајке млађе од 20 година или екстремна старост мајке повећавају стопе ПП^{1, 20}.

Значајна независна повезаност са ПП описана је за ниски индекс телесне масе (ИТМ или ВМІ) у 20. недељи гестације^{41, 42}. Међутим, већи проблем данас представља повећана преваленција прекомерне тежине и гојазности, која је нарочито присутна у развијеним земљама. Гојазне жене могу чешће да развију прееклампсије и дијабетес,

што повећава стопе индукованог ПП ⁴. Гојазност је такође повезана са ПФРМ. Перзистентна инфламација може бити објашњење за ПФРМ код гојазних жена ^{43, 44}. Међутим, у једној студији, међу гојазним женама стопа ПП након спонтане ПТБ била је нижа него код жена нормалне тежине ⁴⁵.

Психолошки и социјални стрес или депресија повећавају ризик од ПП, а физичка активност се не односи доследно на стопе ПП ^{4, 46, 47}. Једна трећина жена има депресивне симптоме током трудноће, а 16% има клиничку депресију, па тако обе групе два пута повећавају ризик од ПП ⁴.

Генетски фактори изгледа да играју важну улогу у спонтаном ПП. Стопе ПП су у распону од 16-18% међу црним женама у поређењу са 5-12% код белих жена у Сједињеним Америчким Државама и Великој Британији ^{1, 34, 48}. Црнкиње такође имају три до четири пута веће шансе за врло ран превремени порођај у односу на жене из других расних или етничких група ⁴⁹. Најниже стопе ПП постоје код жена источно-азијског и латино порекла ^{1, 3, 4, 22}. Почетак ПП се такође разликује и по етничким групама. ПТБ најчешће претходи ПП код белих жена, док је ПФРМ чешћа код црне жене ^{4, 49}. Генетски полиморфизам појединих гена може објаснити већи ризик од ПП међу црним женама, с обзиром на то да фактор средине није у довољној мери објаснио овај феномен ^{50, 51}. Студије које се баве генетским испитивањима показују да жене са ПП имају већи ризик за наредни ПП ⁵². Такође, постоји тенденција за понављање ПП код исте гестацијске старости као и код претходних трудноћа са истим партнером ⁵³. Жене које имају сестру која је превремено родила имају 80% већи ризик да имају ПП ⁴. У студијама са близанцима забележено је да се на испољавање генетских предиспозиција може рачунати код око 17-36% свих превремених порођаја ⁵⁰.

Последња истраживања усмерена су на испитивање инфламаторног и имунолошког одговора због доказа о утицају инфламације на трудноћу и порођај ^{50, 54, 55}. Генетске разлике између појединаца, тј. полиморфизам гена, могу да доведу до варијације у производњи и активности проинфламаторних протеина, изазивајући неадекватни имунолошки одговор на инфективне стимулусе ⁵⁰.

Инсуфицијенција цервикса, синдром раног зрења цервикса, значајно је повезана са побачајем у средњом триместру и ПП. То може бити примарна цервикална болест или

може да настане након траума материце или инфекција са активацијом инфламаторних цитокина^{3, 56-58}. Процењено је да је инфекција присутна код око 50% жена са акутном цервикалном инсуфицијенцијом. Поред инфекције, цервикална инсуфицијенција може настати као резултат урођених хипоплазија или због понављања цервикалне дилатације због прекида трудноће⁵⁹. Један од јатрогених разлога за оштећење грлића може бити луп дијатермија (loop electrosurgical excision procedure - LEEP), као третман премалигне цервикалне болести^{35, 59}.

Многи генетски фактори мајке и фетуса, као и фактори средине, могу да утичу на ризик од ПП самостално или интерактивно. Одређене генетске мутације могу повећати ризик за ПП код неких жена, али не и код других. Ова чињеница је довела до хипотезе да генетске мутације захтевају присуство фактора животне средине, као што су инфекција или стрес, да би имали клинички значај. На пример, труднице које су генетски програмиране да произведу високе нивое проинфламаторних медијатора пре ће имати ПП од оних са производњом ниске концентрације, као одговор на факторе животне средине^{50, 55}. С друге стране, имуна хипореспонзивност гениталног тракта са ниским концентрацијама инфламаторних цитокина вероватније ће накнадно развити клинички хорионамнионитис него оне са високим нивоима цитокина⁶⁰.

Фактори ризика који су повезани са историјом трудноће

Око 50% свих ПП јавља се код жена које су првородиље^{20, 61}. Међутим, податак о претходном ПП је заправо најважнији фактор ризика. Објављено је да се ризик од ПП креће од 15% до више од 50%, у зависности од броја претходних превремених порођаја. За сваки претходни порођај у термину ризик од наредног ПП се смањује^{4, 62-64}.

Такође, постоји повећани ризик од ПП код трудноћа које су настале непосредно након претходног порођаја. После корекције значајних фактора, интервал између трудноћа краћи од 6 месеци повећава више од двоструко ризик за ПП. Кратки интервал смањује могућност покривања основних хранљивих залиха мајке које она троши у трудноћи и решава инфламаторни статус од претходне трудноће^{65, 66}.

Неке студије показују да индуковани абортуси повећавају ризик од ПП оштећујући грлић материце током прекида трудноће, али ови су подаци контрадикторни⁶⁷⁻⁶⁹.

Фактори ризика повезани са трудноћом

Вишеструке гестације, укључујући само 2-3% трудноћа, носе значајан ризик од ПП и доводе до 12-27% од свих превремених порођаја. Током протеклих деценија дошло је до великог пораста учесталости вишеструких трудноћа, углавном као резултат коришћења помоћних технологија оплођивања^{4, 16}. Значајни корак од двоструког до појединачног ембриотрансфера, који је заузео своје место током протекле деценије, смањен је проценат вишеструких трудноћа. Скоро 50-60% близанаца, као и мултипле гестације, рођено је превремено^{4, 16}. Око 40 % близанаца имаће ПТБ или ПРФМ пре 37. гестацијске недеље, а остали ће имати индицирани ПП због мајчиног или феталног поремећаја^{1, 4, 63}.

Ин витро фертилизација (ИВФ) углавном је повезана са групом умерено прематурних новорођенчади³⁵. Стопа превремено рођених једноплодних трудноћа после ИВФ је око 12%, и ова виша стопа је због различитих фактора, укључујући трауме, поремећене имплантације, инфекцију материце, малформације и факторе ризика који су повезани са неплодношћу⁷⁰. За трудноће близнакиња које су затруднеле након ИВФ не постоје разлике у стопама ПП или нижој гестацијској старости при порођају упоређено са близнакињама које су затруднеле спонтано^{4, 9, 70}.

Инфекција је најчешћи појединачни фактор ризика за ПП. Инфекције гениталног тракта разлог су за око 25-40% превремених порођаја. Међутим, инфекције је тешко открити услед ограничених конвенционалних микробиолошких техника и потешкоћа при добијању одговарајућих дијагностичких узорка током трудноће^{3, 4, 24, 71}. Познато је да однос између инфекције и ПП није постојан током трудноће. Спонтани ПП који се јављају пре 34. недеље гестације, а нарочито пре 30. недеље гестације, искључиво су повезани са интраутерином инфекцијом. Што раније дође до превременог порођаја, веза је јача. Инфекција је ретка код касних превремених порођаја (од 34. до 36. недеље)^{3, 24, 72-74}.

Код жена са спонтаним ПП и интактним мембранама, најчешће идентификовани микроорганизми су *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*,

Peptostreptococcus spp. и *Bacteroides* spp., вагинални микроорганизми релативно ниске вируленције. Након руптуре мембрана, микроорганизми који се најчешће налазе у материци су стрептококе групе Б и *Escherichia coli*, ређе *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*^{3, 24, 75, 76}.

Бактеријска вагиноза (БВ), стање које карактерише смањење броја лактобацила и прекомерни раст анаеробних или факултативно анаеробних бактерија, укључујући *Gardnelli vaginalis* и *Mycoplasma hominis*, доказана је код 15-20% трудних жена. БВ је асимптоматска код око 50% жена и може се решити спонтано. Упркос значајном порасту микроорганизама, БВ није повезана са знацима инфламације^{55, 72, 77}. Међутим, доказано је да БВ повећава ризик за спонтани ПП и ПРФОМ два до три пута^{49, 78-85}. Такође, повећан је ризик од постпарталног ендометритиса^{72, 86}. Рандомизирана клиничка испитивања су показала супротне резултате у скринингу и лечењу БВ у циљу спречавања ПП⁸⁶⁻⁹¹.

Многе друге гениталне инфекције повезане су са ПП са великим варијацијама. Разлог томе је да жене са гениталном инфекцијом обично имају и друге факторе ризика⁷¹. Сифилис и гонореја су два пута чешће повезани са ПП⁹², а трихомонијаза је са 1,3 пута већим ризиком⁷⁵. Инфекција хламидијом је такође повезана са два до три пута већим ризиком од ПП^{75, 93, 94}. Ипак, лечење *Chlamydia trachomatis* није повезано са смањењем фреквенција ПП⁹⁵. Међутим, рутински скрининг и лечење *Chlamydia trachomatis* су важни због високе инциденције, нарочито код младих жена. Ово је неопходни део пренаталне бриге за смањење броја трудноћа са неповољним исходом, као и за смањење постпорођајног ендометритиса и ризика од неонаталног конјунктивитиса и пнеумоније^{93,94}. Колонизација вагине стрептококама групе Б није повезана са повећаним ризиком од ПП, али може да изазове неонаталну сепсу и зато је индиковано антибиотско лечење у случајевима ПРФМ⁷¹.

Сумирано, било која системска инфекција, као асимптоматска бактериурија, пиелонефритис, апендицитис и пнеумонија, може бити окидач утероплацентарног одговора који доводи до ПП^{1, 4}. Чак је и периодонтитис повезан са ПП⁹⁶⁻⁹⁸. Маларија је најшире дистрибуирана инфективна болест која је повезана са спонтаном ПП. Широм света, 40% трудница изложено је маларији током трудноће и годишње више од

200.000 неонаталних смртних случајева је због маларије. Такође, ХИВ инфекција и туберкулоза глобално предиспонирају жене за спонтани ПП и ПРФМ⁹.

Вируси као што су цитомегаловирус, парвовирус Б19, варичела-зостер вирус, ентеровирус, коксаки вирус, еховирус и хепатитис Е вирус, могу се пренети до плаценте. Вируси који улазе директно у ткива и изазивају болест фетуса, а у неким случајевима могу довести и до смрти плода, такође се повезују са ПП⁹⁹. Херпес симплекс вирус не пролази или врло ретко пролази кроз плаценту и није повезан са ПП⁹⁹. У целини, мало је вероватно да вирусна инфекција мајке игра важну улогу у ПП, али су потребна опсежнија истраживања¹⁰⁰.

Историја вагиналног крварења у било којем тренутку трудноће повезана је са ПТБ и такође са другим штетним перинаталним исходима^{101, 102}. Вагинално крварење је манифестација оштећења децидуе, али такође може бити и идиопатска^{3, 102}. Фактори ризика за вагинално крварење укључују пушење цигарета и употребу кокаина од стране мајке, хроничну хипертензију и прееклампсију, трауму и наследне коагулопатије³⁶. Могу бити знак ретроплацентарног хематома откривеног ултразвучним прегледом у првом триместру. У касној трудноћи, вагинално крварење је повезано са абрупцијом постељице, која уједно представља најхитније стање у акушерству³. Општи фактори ризика за абрупцију постељице су пушење, употреба алкохола, placenta previa, прееклампсија и хориоамнионитис^{36, 103}.

Патофизиолошки путеви које воде до превременог порођаја

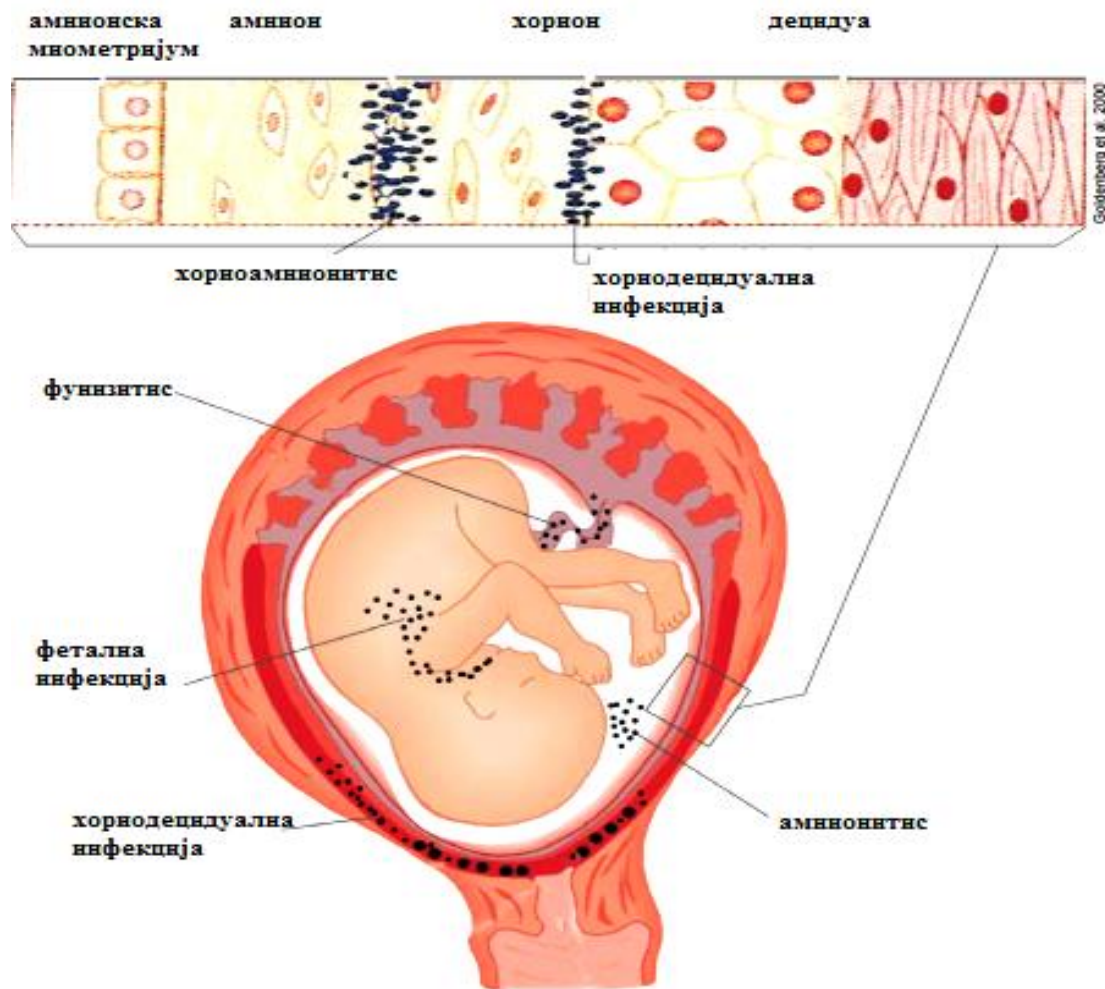
Описана су четири различита главна пута која воде до ПП: инфекција/инфламација, активација фето-матерналне осе: хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда (maternal fetal hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis), децидуалне хеморагије и повећана дистензија утеруса (Слика 1). Многи путеви могу бити укључени истовремено^{1, 3, 4, 6}.



Слика 1. Различити путеви које доводе до превременог порођаја

Инфекција и инфламација

Инфекција и инфламација су најважнији механизми који доводе до ПП, активирајући урођени имунолошки систем^{3, 72}. Инфламација је одговор васкуларног ткива на штетне стимулансе, као што су патогене оштећене ћелије, а инфекција је узрокована егзогеним патогенима. Инфламација, нарочито хронична инфламација, може бити разорна и заштитна у исто време¹⁰⁴. Хистолошки утврђене бактеријске инфекције унутар материце могу се јавити између мајчиног ткива и феталне мембране (хориоамнионитис), у оквиру амнионске течности (амнионитис) или унутар пупчаника или фетуса (фунизитис). Инфекција унутар плаценте (вилитис) је ретка (слика 2)⁷².



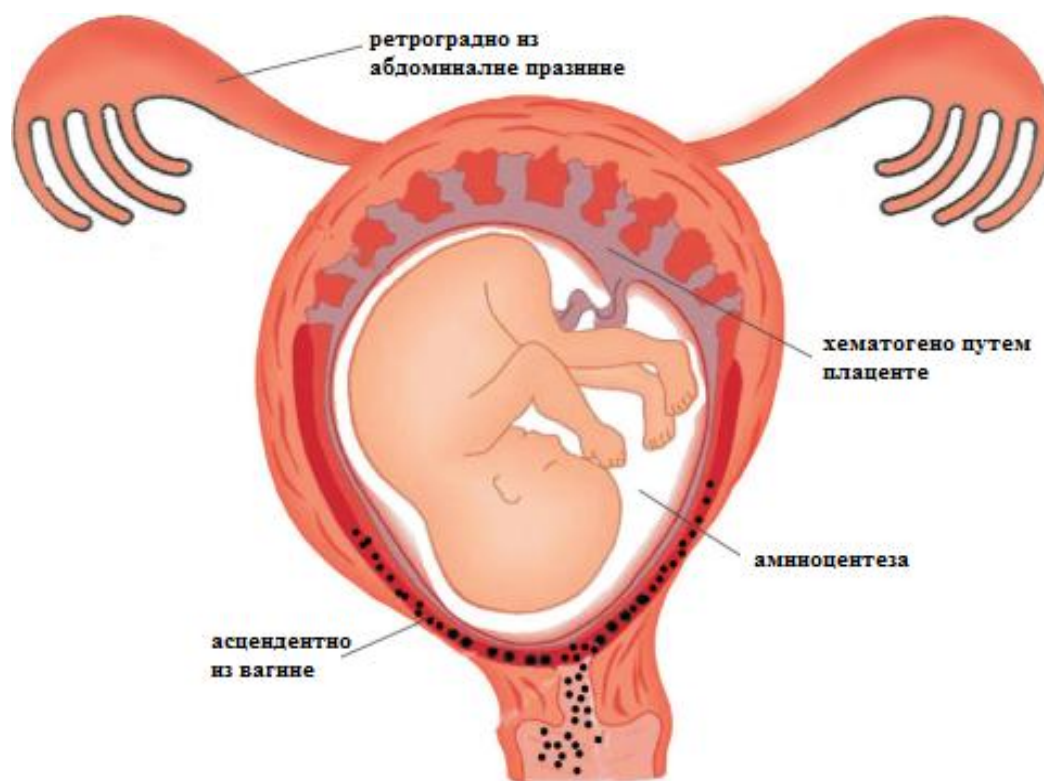
Слика 2. Потенцијална места бактеријске инфекције унутар материце

У већини случајева микроорганизми нападају шупљину материце асцендирајући из вагине у грлић материце. Микроорганизми могу такође да нападну утерус миграцијом из трбушне дупље кроз јајовод, хематогено кроз плаценту, или путем контаминације иглом у току амниоцентезе или узимања узорка из хорионских чулица (Слика 3) ^{1, 4, 55, 72}.

Микробна колонизација може претходити концепцији, као што је случај код хроничног ендометритиса ¹⁰⁵, или микроорганизми могу да нападну утерус током трудноће ^{55, 106}. Током првог триместра, постелица и ембрион су релативно добро изоловани од

инфекције ^{72, 74}. Од 18. до 20. недеље гестације, гестацијска врећица (сакус) спаја се са зидом материце и организми из париеталног слоја децидуе приступају у мембрану фетуса ^{4,74}. Након што феталне мембране запечате шупљину материце, организми не могу асцендирати од вагине према материци ⁷². Међутим, у случајевима са ПРФМ, шупљина материце је изложена вагиналној бактеријској флори, чак и касније у трудноћи.

У већини случајева, нарочито у раној трудноћи, инфекција и инфламација материце су асимптоматске. Ако асцендентни микроорганизми нису уништени од имунолошког система мајке након ширења низ мембране у шупљину материце, инфекција може довести до инфекције и инфламације хориона, амниона и феталних мембрана, пре него што постане симптоматска. Превремена руптура феталне мембране и ПТБ могу бити први симптоми инфекције ^{4, 72}.



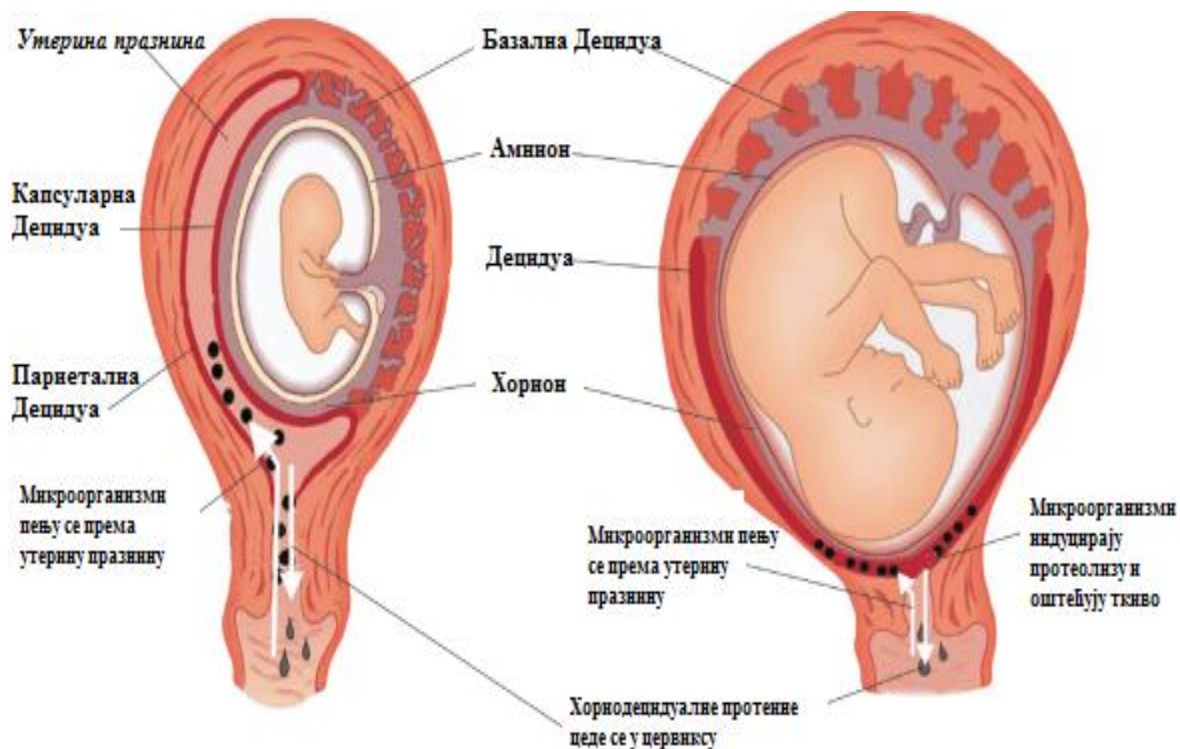
Слика 3. Потенцијални путеви микроорганиза у утерус

Микроорганизми у вагини производе ензиме као што су протеаза и муциназа, који омогућавају продирање кроз мукозни чеп цервикса и помажу асцендирање бактерија. Цервикални мукус садржи антимикробне протеине и пептиде као што су лизозим, лактоферин, дефензин и имуноглобулине који делују као механичка и имунолошка баријера за асцендентне инфекције из вагине ¹⁰⁷. Након продора цервикалног мукуса, микроорганизми се шире у шупљину материце, децидуе и феталне мембране, тзв. хориодецидуални простор. Хориодецидуалне ћелије активирани од стране микроорганизама производе проинфламаторне цитокине, као што су интерлеукини-1 (IL-1 α and IL-1 β), интерлеукин-6 и 8 (IL-6 IL-8) и тумор некротизирајући фактор- α (TNF- α). Ови цитокини делују на егзотоксине и ендотоксине како би стимулисали синтезу простагландина од резервоара арахидонске киселине до феталних мембрана ^{3, 24, 73, 108}.

Хорионска инфекција такође директно смањује активност простагландин-деhidрогеназе, омогућавајући повећање количине простагландина како би се обогатио миометријум, док у одсуству инфекције, простагландин-деhidрогеназа у хорионском ткиву инаktivира производњу простагландина ⁷². Простагландини имају кључну улогу у контракцији глатких мишића материце и биофизичких промена повезаних са зрењем грлића материце ^{3, 24, 73, 108}.

Цитокини, такође, иницирају хемотаксију неутрофила, инфилтрацију и активацију, водећи до синтеза и ослобађања матрикс металопроотеиназе, изазивајући протеолизу код екстрацелуларног матрикса ^{3, 24}. Док простагландини стимулишу контракције материце, матрикс металопроотеиназе напада хориоамнионске мембране и доводи до руптуре феталних мембрана. Додатно, матрикс металопроотеиназа изазива поремећај ткива у хориодецидуалном простору и олакшава одвајање хориона из децидуалних слојева у доњем сегменту материце, као и зрење цервикса путем ремоделирања колагеног влакна ¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Поремећаји ткива у доњем сегменту материце услед материчних контракција или инфекција индукују протеолизу, а то може изазвати цурење хориодецидуалних производа, као што је инсулину сличан фактор раста-везујући протеин-1 (IGFBP-1) и фетални фибронектин, у грлићу материце и вагине, где се могу детектовати (Слика 4) ^{7, 109}.



Слика 4. Асцендентна инфекција током ране и касне трудноће

Када инфекција дође до фетуса, повећава се производња кортикотропног ослобађајућег хормона из феталног хипоталамуса и плаценте, што повећава феталне кортикотропне секреције и фетално-адреналне продукције кортизола. Повећана секреција кортизола заузврат повећава производњу простагландина, што доводи до контракције миометријума ^{4, 72, 112}. Пuteви који воде од хориодецидуалне инфекције до ПП приказани су на Слици 5.



Слика 5. Потенцијални путеви од хориодецидуалне бактеријске колонизације до ПП

Системска инфекција може активирати инфламаторни процес, а то узрокује утероплацентарни одговор који води до ПП⁷⁶. Микроорганизми служе као извор ендотоксина који повећавају локалне инфламаторне медијаторе, укључујући простагландине и цитокине. Ова оштећења, која су последица домаћег инфламаторног и имунолошког одговора, доводе до повећања системских инфламаторних медијатора, који врше инвазију у крвоток и органе, укључујући плаценту и материцу^{4, 71, 97}.

Активација мајчино-феталне хипоталамус-хипофизне-адrenalне осе

Психолошки, социјални или физички стрес, неки су од главних независних фактора ризика који доводе до ПП, укључујући око 30% случајева. Овај пут је обично повезан са ПТБ након 32-34. недеље⁷³.

Стрес мајке може активирати мајчино-феталне хипоталамус-хипофизне-адrenalне осе (maternal-fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis system), доводећи до повећане концентрације кортикотропно-ослобађујућих хормона (CHR)¹¹³⁻¹¹⁵. Преко секреције адреналне кортикотропина из хипофизе преко путева мајке и фетуса CHR повећавају мајчине и феталне адrenalне секреције кортизола. Кортизол доприноси повећању производње простагландина од стране феталних мембрана и децидуе кроз повећану регулацију PG синтезе и смањења ензима PG дехидрогеназе⁴⁶. Простагландини изазивају контракције и доводе до цервикалног зрења и делују на миометријум преко рецептора за окситоцин¹¹³.

Децидуално крварење

Путеви ПП који су пореклом од децидуалних крварења обухватају око 20% превремено рођених, посебно оних који су повезани са ПРФМ⁷³. Вагинално крварење узроковано децидуалним крварењем или абрупција постелице повећава ризик за три до четири пута за накнадни ПП преко оштећења спиралне утерине артерије^{3, 4}. Матерналне васкуларне лезије доводе до утероплаценталне исхемије. То се може манифестовати као видљиво или окултно вагинално крварење у било ком времену трудноће. Прецизан механизам који доводи до појаве ПП са утероплаценталном исхемијом није познат, али сматра се да је у блиској вези са производњом тромбина. Тромбин стимулише коагулацију и формирање угрушака, доводећи до оштећења ткива у хориодецидуалном простору^{3, 116}.

Утерина прекомерна дистензија

Интраамнионски притисак остаје релативно константан током трудноће, упркос расту фетуса и плаценте. То је резултат прогресивне миоматерналне релаксације због ефекта

прогестерона и ендогене миометријалне релаксанте као што је азот оксид. Превремено рађање може бити изазвано механичким истезањем миометријума које доводи до повећања величине утеруса, које превазилази способност утеруса за компензацију. Утерина прекомерна дистензија узрокована је мултифеталном трудноћом, преоптерећењем амнионске течности (АТ), такозваним полихидрамнионом или аномалијом утеруса^{3, 73}. Истезање феталних мембрана, изазваних прекомерном дистензијом утеруса, доводи до повећане производње цитокина и простагландина и активира рецепторе окситоцина, што условљава повећање миометријумске контрактилности³.

Предикција превременог порођаја

Основни принцип

Тачно предвиђање ПП код асимптоматских трудница и код оних којима прети ПТБ може понудити могућност за пренатални надзор и профилактичке мере за оне које би имале највећу корист од примарне, секундарне или терцијарне превенције. Примарна превенција је спречавање појаве спонтаног ПП код асимптоматских жена по престанку пушења и/или употребе алкохола, одржавање здравог урогениталног тракта и пародонталног статуса или применом прогестеронске инјекције, или интервенција серклаж (cerclage) грлића материце у посебним случајевима са претходним ПП^{6, 117, 119}. Секундарна превенција укључује кораке који се могу предузети да се ублажи, заустави или преокрене ток спонтаног ПП у својим раним фазама, пре напредне дилатације грлића материце користећи токолитике. Терцијарна превенција значи преузимање мера у циљу спречавања неонаталне компликације, повезане са прераним рођењем, помоћу преписивања антенаталних кортикостероида како би се убрзала зрелост плућа фетуса.

Предиктивни маркери, поред познатих фактора ризика, могу бити и специфична истраживања физикалног прегледа, као што је кратка цервикална дужина путем ултразвучних испитивања, или присуство биомаркера у телесном секрету^{5, 6, 119}. Маркери се могу користити код асимптоматских и симптоматских жена. Тако,

предвиђање ПП је корисно код асимптоматских жена за спречавање ПП, а код симптоматских жена да би одложили превремени порођај¹¹⁹.

Врло је вероватно да у већини случајева дуготрајни процес који датира из првог триместра утиче на ПП. Стога би било од клиничког значаја када би могли ово стање да предвидимо пре него што се клинички манифестује као спонтани ПТБ или ПРФМ^{5, 6, 73}. Пре систематског скрининга, требало би да су расположива ефикасна профилактичка интервенција или третман за особе које имају позитиван резултат теста. Поред тога, тест треба да буде ефикасан, са високом осетљивошћу, специфичношћу и високим позитивним предиктивним вредностима, као и са ниском ценом. У овом тренутку, упркос свим напорима, не постоје тачне методе скрининга. Примарне или секундарне интервенције за превенцију ПП су такође углавном биле неуспешне. Ако тачан маркер за ПП буде доступан, могао би се користити за усмерење интервенције код појединих жена које су у опасности, и на тај начин би менаџмент био успешнији^{6, 119}.

Код жена са симптомима, порођајни процес је већ започет и не постоји начин како да се заустави, иако је одлагање могуће. Код жена са симптомима постоје ситуације где ће предвиђање ПП бити важно и клинички корисно. Циљ ране дијагнозе ПП код симптоматских жена је правовремена апликација одговарајуће антенаталне интервенције која смањује перинатални морбидитет и морталитет:

Прво, пренос жена високог ризика у институцију која поседује јединице за интензивну неонаталну негу.

Друго, правовремена примена глукокортикоида због сазревање плућа фетуса. Пожељно је одговарајуће време, због тога што корист од глукокортикоида не траје дуже од седам дана^{119, 120}.

Треће, употреба токолитичних лекова како би продужили трудноћу за неколико дана. Одлагање омогућава довољно времена за пренос мајке и третман са стероидима. Због тога што токолитични лекови имају значајне нуспојаве, тачна дијагноза је важна да би се избегао ризик и трошкови непотребног лечења. У случајевима ПРФМ, антибиотска терапија може да одложи порођај, смањи учесталост хориоамнионитиса и побољша неонатални морбидитет¹²². Слично томе, код жена са налазом β -хемолитичких стрептокока групе Б у вагини, антибиотска терапија током порођаја смањује стопу развоја сепсе код новорођенчета, али не и стопу спонтаног порођаја¹²³.

Предвиђање ПП код симптоматских жена може омогућити лекарима да се избегне непотребна хоспитализација жена које имају низак ризик од превременог порођаја.

Методe предвиђања

Традиционалне методе

Традиционално, предвиђање ПП је засновано на акушерској историји, симптомима и епидемиолошким факторима ризика, са ограниченом тачношћу. Ипак, добијање тачне историје је први корак код идентификације високоризичних жена^{41, 124-126}. Класични мануелни преглед, укључујући и процену положаја, сазревања, мекоћу и дилатацију грлића материце, користи се у креирању тзв. Бишовог скорa. Најнижа предиктивна вредност и значајна интра и интеропсервирајућа варијабилност ограничава корисност Бишовог скорa¹²⁷⁻¹³⁰. Осим тога, скраћивање грлића материце почиње на унутрашњем отвору и није могуће проценити је дигиталном палпацијом¹³¹.

Абнормална цервикална функција током трудноће може довести до губитка трудноће или до превременог порођаја. Један универзално признати узрок спонтаног абортуса у другом триместру и превременог порођаја је цервикална некомпетентност, која је подељена на примарну (конгенитална слабост) и секундарну (цервикална слабост) (стечено слабљење грлића повезано са гинеколошким и акушерским процедурама). Традиционално, дијагноза цервикалне инкомпетенције се утврђује путем дигиталног прегледа и Бишовог скорa, композитна мера која додељује оцену од 0 до 3 поена за сваки од пет карактеристика грлића материце: дужина, дилатација, положај, конзистенција и презентација предлежећег дела¹³². Бишов скор је у широкој употреби и економичан је, али је слабо поновљив и са великим варијацијама¹³³. Предвиђање ПП Бишовим скор системом има високу специфичност и високу негативну предиктивну вредност (NPV) код асимптоматских трудница, али прилично ниску осетљивост (7.9-42.5%), као и ниску позитивну предиктивну вредност (PPV) (9.1-38.5%)^{49, 134} (Табела 1). Осетљивост (38-83%) у предвиђању ПП путем дигиталних испитивања је боља код жена са ПТБ (Табела 1), у односу на дигитално испитивање

цервикса код асимптоматских трудница. Ултрасонографска детекција кратког грлића има већу осетљивост (81-100 %) у предикцији ПП код жена са ПТБ^{135, 136}.

Табела 1. Перформансе дигиталног цервикалног испитивања у предвиђању ПП

Референце	Cut off	Труднице	Сензитивност	Специфичност	Позитивна предиктивна вредност	Негативна предиктивна вредност	
Симптоматске жене							
Crane et al 1997	Дилатација > 1.5 cm 23-33 недеља	136	38%	94%	70%	80%	OR 1.55 (0.63-3.81)
“	Скраћење > 50%	136	78%	43%	34%	84%	OR 1.00 (0.97-1.02)
Iams et al 1994	Дилатација > 2 cm 24-35 недеља	48	62%	39%	40%	61%	
	Скраћење > 50%	48	83%	39%	48%	78%	
Асимптоматске жене							
Iams et al 1996	Bishop score > 6 24 недеља Bishop score > 4	2915	8% 28%	99% 91%	39% 12%	96% 97%	
“	Bishop score > 6 28 недеља Bishop score > 4	2351	16% 43%	98% 83%	26% 10%	96% 97%	
Iams et al 2001	Bishop score > 4	2107	23%	93%	9%	98%	RR 3.6 (2.1-6.3)

Развијено је неколико других скоринг система, али са ниском сензитивношћу и специфичношћу ^{124, 137}. Тако, већина жена које се превремено порађају нису идентификоване скоринг системом, и већина оних које су идентификоване са високим ризиком нису порођене превремено. Око 50% жена које доживљавају ПП немају очигледне факторе ризика. Према томе, због тога што је традиционални ризик скор систем заснован углавном на претходној акушерској историји, његова тачност је посебно ниска код жена које носе своје прво дете; такве жене чине око 50% оних које су погођене ПП ^{4, 37, 124}. Потребни су врло сензитивни и специфични маркери за идентификацију жена са високим ризиком од ПП.

Евалуација цервикалне дужине

Грлић материце састоји се од глатке мишићне ћелије (10-15%) и везивног ткива (85-90%) ¹³⁸. Колагени снопови су на највишем суодносу у области унутрашњег отвора и обезбеђују крутост цервикса ^{139, 140}. Грлић пролази током трудноће кроз интензивно ремоделирање екстрацелуларног матрикса (ЕСМ), укључујући и опсежне промене у концентрацији и саставу колагена, у две фазе: сазревања и дилатације ¹³⁹. Цервикално брисање и сазревање почињу недељу дана пре порођаја, око 32-36. недеље у случају терминског порођаја и већ са 16-24 недеље у случајевима ПП; цервикс омекшава, скрађује се, ротира антериорно и шири се. Промена у редоследу може да варира варира ^{73, 110, 141}. Како се грлић материце скрађује, горњи део (унутрашњи отвор) отвара се и не може се раликовати од доњег сегмента миометријума ¹⁴⁰.

Најпрецизнији и најизводљивији начин евалуације грлића материце је трансвагинална ултрасонографија, са већом позитивном предиктивном вредношћу од мануелне палпације ^{129, 130}. Важна су три различита ултразвучна знака која указују на цервикалну некомпетентност, а то су: дилатација на унутрашњем отвору, скрађивање са протрузијом амнионске мембране у цервикалном каналу и кратки грлић у одсуству контракције материце (Слика 1,2,3) ^{130, 142}. Дилатација унутрашњег отвора >5 mm пре 30 недеља гестације повезана је са превременим порођајем ^{130, 142}. Присуство funnellinga, скрађивање функционалне дужине грлића материце, повећава ризик за спонтани ПП ¹⁴². Funnelling се може посматрати ултразвуком, иако дигитално

цервикално праћење може да укаже на дужину затвореног грлића материце. У раној и средином трудноће серијски прегледи грлића материце могу се користити за скрининг жена са високим ризиком за ПП и за оне које би могле имати користи од интервенције¹⁴³. Забележено је да је код асимптоматских жена, од 22. до 24. недеље гестације, најмања дужина грлића материце од 25 mm повезана са пет до шест пута већим ризиком од ПП пре 34. недеље гестације^{73, 143, 144}. Што је краћа дужина грлића материце, то је већи ризик од ПП^{125, 134, 143, 144}. Међутим, не постоји сагласност за дефинисање термина (ултразвучно) кратког грлића материце. Неки аутори су предложили смањивање (cut off) од 15 mm на око 10 mm у средини трудноће у подгрупи жена са високим ризиком од раног ПП^{90, 143, 145}. Међутим, најчешћи праг код асимптоматских жена је 25 mm, између 20. и 24. недеље^{130, 134, 144}. Међу женама са симптомима, најчешћи cut off од 15 mm указује на спонтани ПП у року од 7 дана након тестирања^{146, 147}. Све у свему, докази подржавају идеју да цервикална компетентност није дихотомна варијабла за специјалне тачке смањивања, али је вероватнија функционална варијабла која може да еволуира користећи репродуктивни метод током трудноће без видљивих ризика^{130, 134}.

Студије асимптоматске опште популације трудница показале су да је скраћење дужине грлића материце предиктор за ПП, иако са малом позитивном предиктивном вредности (6- 47.6%)^{49, 134, 148-150} и сензитивности (8.2-69.9 %) (Табела 2). Комбинација скраћења дужине грлића материце и funneling код асимптоматских трудница од 18. до 22. недеље гестације има сензитивност од 29% за ПП пре 35 недеља гестације¹⁴⁹ (Табела 2) и можда због тога не могу бити корисне у скринингу ПП. У једној студији, код асимптоматске популације трудница са високим ризиком и претходним ПП мање од 32 недеље трудноће, скраћена дужина цервикалног канала мерена ултразвуком од 16. до 19. недеље трудноће показала је бољу ППВ од 75%, али и даље прилично ниску осетљивост од 19%. Студије са женама са ПТВ и скраћене дужине цервикалног канала мерене вагиналним ултразвуком показале су боље осетљивости (73-100 %) и ППВ (46-67 %) ^{135, 136, 146, 151} (Табела 3). Код трудница са симптомима, цервикални индекс који се мери као funneling дужина + 1/ цервикална дужина, такође се показао као предиктор за ПП са сензитивношћу од 50 до 76 %^{146, 151}.

Као закључак, у неким студијама, осетљивост и ППВ су ниски, а подаци о вредности вагиналног ултразвука у предвиђању ПП супротни.

Утерина контрактибилност

У литератури се дијагноза претећег превременог порођаја обично заснива на присуству болних, регуларних контракција материце бар на осмоминутним до десетоминутним интервалима, заједно са променама грлића материце ¹⁵². С друге стране, утерина раздражљивост се може дефинисати као фреквентна, обично као болна матерична контракција без очигледних цервикалних промена у скраћивању или дилатацији грлића ¹⁵³. Ризик за ПП је већи код жена са таквом раздражљивошћу материце него код опште опстетричке популације ¹⁵³. Предвиђање ризика за ПП које се заснива једино на материчним контракцијама је теже. Прво, труднице могу идентификовати само 15 % од контракција које су очитане путем токодинамометрија ¹⁵⁴. Друго, те контракције, познате као Braxton-Hicks контракције, уобичајене су у некомплицованим трудноћама, када се порођај одвија у термину и тешко је разликовати ове контракције од правог ПП ^{127,155}. Студије кажу да 26% свих трудница које су пријавиле утерине контракције пре 37 недеља трудноће, имају прилагођен релативни ризик за ПП у распону од 1,2 до 2,9 између 18 и 36 недеља трудноће ¹⁵⁶. С друге стране, код трудница са високим ризиком за ПП, не постоји значајна разлика у контракцијама код жена које се порађају пре термина у односу на оне које се порађају у термину ¹²⁷.

Домаћи мониторинг утерине активности на токодинамометру за евалуацију утериних контракција код куће, комбинован са свакодневним телефонским позивима здравственог радника, користи се као метод за предвиђање прераног порођаја код жена са високим ризиком.

Табела 2. Перформансе дужине грлића материце у предвиђању ПП код жена које су без симптома и једноплодних трудноћа

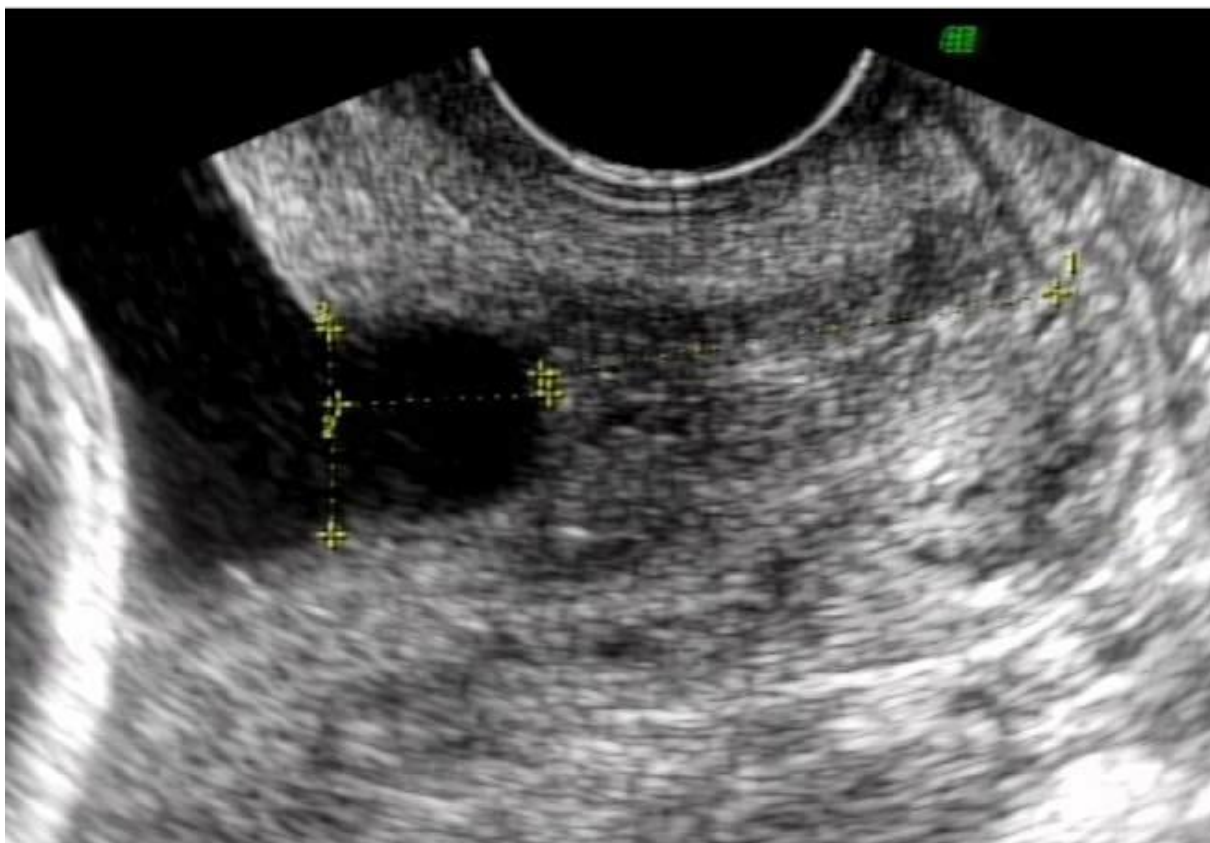
Референце	Cut off	Пацијенти	Сензитивност	Специфичност	Позитивна предиктивна вредност	Негативна предиктивна вредност	
Tongsong et al 1995	< 3.5 cm 28-30 недеље	730	66%	62%	20%	93%	LR 1.75 ПП < 37 недеља
Iams et al 1996	< 3.0 cm 24 недеље	2915	54%	76%	9%	97%	RR 3.79 (2.32-6.19) ПП < 35 недеља
Iams et al 1996	< 3.0 cm 28 недеље	2531	70%	69%	7%	99%	RR 5.39 (2.82-10.28) ПП < 35 недеље
Taipale et Hiilesmaa 1998	< 2.9 cm 18-22 недеље + funneling	3694	19 % 29%	97% 97%	6% 7%	Није урађено	RR 8 (3-19) ПП < 35 недеља RR 11 (5-23)
Owen et al 2001	< 2.5 cm 16-19 недеље	183	19%	98%	75%	77%	RR 3.3 (2.1-5.0) ПП < 35 недеља
Високи ризик популације са претходним превременим порођајем ПП <32 недеље							
Goldenberg et al 1998	< 2.5 cm 22-24 недеље	2929	Није урађено	Није урађено	Није урађено	Није урађено	RR 3.5 (2.7-4.6) ПП < 37 недеља
Iams et al 2001	< 2.5 cm 24 недеље Bishop score > 4	2197	39% 14%	93% 99%	14% 27%	98% 97%	RR 6.9 (4.3-11.1) ПП < 35 недеља RR 10.3 (5.6-191)
Hassan et al 2000	< 1.5 cm 14-24 недеље	6877	8%	100%	48%	97%	OR 24.3 (12.9-45.9) ПП < 32 недеље

Табела 3. Перформансе дужине грлића материце у предвиђању ПП код жена са ПТБ са једноплодним трудноћама

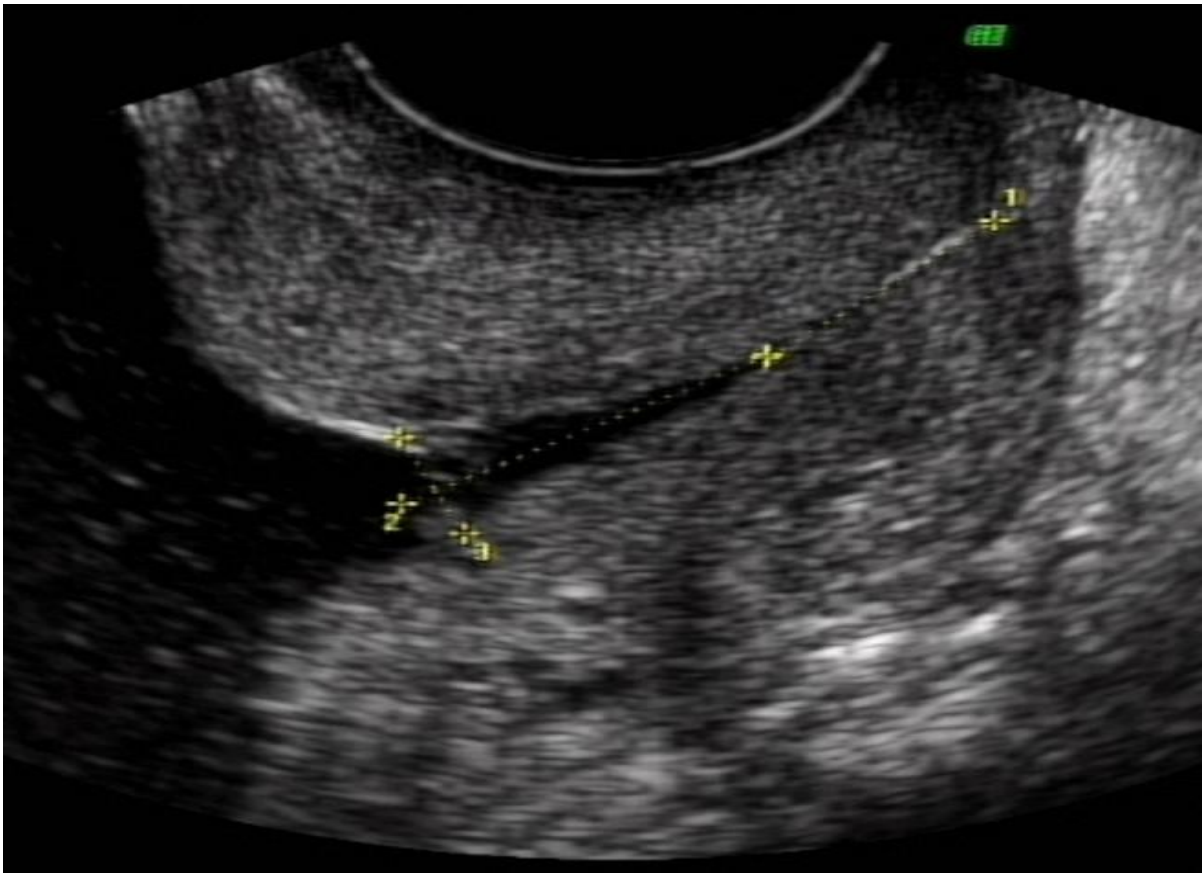
Референце	Cut off	Пацијент	Сензит.	Специф.	Позитивна предиктивна вредност	Негативна предиктивна вредност	RR
Gomez et al 1994	< 1.8 cm 20-35 недеље ПП < 36 недеље	59	73%	78%	67%	83%	3.9 (1.8-8.5)
Iams et al 1994	< 3.0 cm 24-35 недеље ПП < 36 недеље	48	100%	44%	55%	100%	Није урађено
Crane et al 1997	< 3.0 cm 23-33 недеље ПП < 37 недеље	136	81%	65%	46%	90%	0.85 (0.8-0.91)
Kurkinen-Raty et al 2001	< 2.9 cm 22-36 недеље ПП < 37 недеље	77	82%	48%	ND	ND	LR+2.7 (0.8-9.7)



Слика 6. Трансвагинални ултразвук цервикса са нормалном цервикалном дужином (38 mm) у 23. недељи гестације



Слика 7. “У” форма funnelinga са цервикалном дужином 29 mm у 21. гестацијској недељи. Ако је CL (цервикална дужина) између 25 и 29 mm и постоји funneling, понавља се ТВУ за 1-2 недеље, нарочито код случајева са ПП



Слика 8. “V” форма funnelinga, са цервикалном дужином 12 mm у 16. гестацијској недељи, са претходним спонтаним ПП у 17. гестацијској недељи. Следећег дана код ње је урађен McDonald's серклаж

Табела 4. Предвиђање ПП са ТВУ (трансвагинални ултразвук) код различитих популација трудница

Аутор	N	ПП (%)	ПП дефини-сан (недеље)	ГН Студиране (недеље)	CL Cut Off (mm)	% Абн.	Сенз.	Спец.	PPV	NPV	RR
Асимптоматске											
Јединачне: low-risk (Cross-sectional) Iams ¹³	2915	4.3	<35	22-25	25	10	37	92	18	97	6.2*
Јединачне: претходни ПП Owen ¹⁵	183	26	<35	16-24	25	-	69	80	55	88	4.5
Јединачне: претходна конизација Berghella ²³	109	13	<35	16-24	<25	28	64	78	30	94	4.7
Јединачне: mullerian anomaly Airoidi ²⁴	64	11	<35	14-24	<25	16	71	91	50	96	13.5
Јединачне: претходна D&C Visintine ²⁵	131	30	<35	14-24	<25	51	53	75	48	78	2.2
Близначка Goldenberg ²⁶	147	32	<35	22-24	≤25	18	30	88	54	74	3.2
Тројке Guzman ²⁷	47	34	<32	15-20	≤25	8.5	25	100	100	72	NA
Симптоматска јединачна са ПП Venditelli ²⁸	200	41	<37	19-36	<30	64	83	99	80	80	2.8

Биомаркери

Биохемијски маркери

Разни биохемијски маркери коришћени су у циљу разликовања истинског ПП од лажних трудничких болова (Табела 5). Сада је јасно да ни серијско мерење вредности естрадиола и прогестерона у плазми и пљувачки, ни матернални ни фетални стрес-асоцирани фактори (CRH) нису корисни у предвиђању ПП у пракси^{157, 158}. У потрази за биохемијским маркерима за предикцију ПП истраживани су различити цитокини и екстрацелуларни матрикс (ЕСМ) феталне мембране, цитотрофобласта, децидуе или грлића материце.

Табела 5. Неки биохемијски маркери који служе као предиктори за ПП

Биохемијски маркери	Извор	Сензитивност (%)	Истраживачи
Estradiol	Плазма	76	Tamby Raja et al. 1974
Placental protein 5	Серум	33	Salem et al. 1981
PGFM	Плазма	71	Weitz et al. 1986
Relaxin	Серум	25	MacLennan et al. 1986
Estriol/progesterone	Пљувачка	57	Darne et al. 1987
Estriol	Пљувачка	51	McGregor et al. 1995a
Major basic protein	Серум	92	Coulam et al. 1987
Collagenase	Серум	76	Rajabi et al. 1987
Hematocrit	Серум	42	Lieberman et al. 1988
CRH	Плазма	80	Wolfe et al. 1988
Isoferritin	Серум	72	Maymon et al. 1989
Ceramide lactoside	Амнионска течност	82	Hallman et al. 1989
Thromboxane B2	Урина	57	Noort and Keirse 1990
Oxytocin	Плазма	47	Behrens et al. 1991
Microalbumin	Урина	15	Perry et al. 1993
Nitrite/nitrate	Вагинални секрет	78	Nakatsuka et al. 2000
CRP	Плазма	69	Burrus et al. 1995

Оса хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда

Стрес мајке и фетуса повезани су са ПП активирањем осе хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда. Претпоставља се да је ова веза између стреса мајке и ПП због повећане преваленције ПП код неударних мајки ¹⁵⁹, трудница изложених великим стресним догађајима ¹⁶⁰, трудница са повишеним психолошким резултатима на анксиозност¹⁶¹ и трудница које субјективно дају податак за повећани стрес и анксиозност ¹⁶². Претпоставља се да је веза између феталног стреса и ПП због повећане појаве васкуларних лезија плаценте и интраутериног застоја раста (ИУЗР) фетуса код трудница које се порађају пре термина без инфекције или прееклампсија ¹⁶³. Поред тога, неколико маркера утероплаценталне васкуларне абнормалности и ИУЗР такође су

предиктивни код настајања спонтаног ПП, укључујући повишење серумског алфа-фетопротеина ¹⁶⁴ и хуманог хорионског гонадотропина (hCG) ¹⁶⁵.

Кортикотропин ослобађајући хормон (CRH) долази у порталну циркулацију из хипоталамуса и хипофизе и посредује хипофизноадренотропном (ACTH) секрецији; ACTH појачава лучење кортизола из надбубрежне жлезде. CRH такође посредује аутономни, имунолошки и бихејвиорални одговор на стрес. Поред експресије у централном нервном систему, CRH је експримиран из трофобласта у плаценти и хорионима, као и од амниона и децидуалних ћелија ¹⁶⁶. Ниво CRH у плазми код мајке расте у другој половини трудноће, врхунац достиже током порођаја и врло брзо опада после порођаја ¹⁵⁸. Активирање феталне или мајчине ХПА осе резултује повећањем производње CRH из постелице ¹⁶⁷. Други медијатори, као резултат стреса мајке и фетуса, укључујући норепинефрин, ангиотензин II и вазопресин, такође повећавају ослобађање CRH из ових ћелија ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Порођај може бити изазван због повећања простогландинске производње CRH из изолованог амниона, хориона и децидуалних ћелија ¹⁷⁰. Простагландини стимулишу ослобађање CRH у изоловане плацентарне, феталне мембране и децидуалне ћелије ^{167,170}, успостављајући позитивне повратне спреге које потенцирају ПП. Простагландини делују као директни утеротоник и побољшавају миоетријалну пријемчивост преко повећања броја рецептора окситоцина ¹⁷¹ и стимулишући формирање интерћелијских јонских канала ¹⁷². Жене које се порађају пре термина изложене су повишеном нивоу CRH у плазми ¹⁷³. Међутим, процена нивоа CRH у плазми код асимптоматских трудница нема никакве везе са превременим порођајем ¹⁵⁸.

Естрогени и прогестерон

Превремена и/или стрес-индукована активација ХПА осе код фетуса повећава продукцију феталног надбубрежног дехидроепиандростерон сулфата (ДХЕАС). Након трансфера у плаценту, ДХЕАС се конвертује у естрадиол (Е2) и естрон (Е1). Поред тога, ДХЕАС може бити 16-хидроксилиран у јетри фетуса и да се конвертује у плаценту до естриола (Е3) ¹⁷⁴. Естрогени ступају у интеракцију са миоетријумом побољшавајући gap junction формације ¹⁷⁵, окситоцин рецептор mRNA нивоа ¹⁷⁶,

простагландин F2 α активности¹⁷⁷ и експресију светлосних ланаца миозин киназе и калмодулин¹⁷⁸. Неколико студија је показало да ПП може да се предвиди преко: повишеног естриола у плазми мајке¹⁷⁹, повишеног естриола у пљувачки¹⁸⁰, повишеног естриол-прогестерон односа пљувачке¹⁸¹ и повишеног естрадиола у плазми и амнионског естрадиола¹⁸².

Прогестерон, генерално, делује супротно од ефекта естрогена, а његови нивои расту са напредком гестације¹⁸³. Осим тога, прогестерон инхибира продукцију IL-8 хориондецидуалним и децидуалним ћелијама¹⁸⁴. Прогестерон може и поред тога да делује синергистички са естрогеном и да промовише деловање окситоцина и формирање PG – рецептор формације у миометријуму¹⁸⁵. Ова два хормона тако могу да играју важну улогу у контракцији материце у току трудничких болова¹⁸⁶.

Цитокини

Хориодецидулана реакција доводи до активације различитих цитокина, која изазива утерине контракције, утерус се мења и настаје руптура феталних мембрана (Слика 2; преузето од⁵⁷). Амнионски флуид код жена са ПП и коегзистентенцијалне интраамнионске инфекције (ИАИ) показују значајне концентрације цитокина, као интерлеукин 1 (IL -1), тумор некротизирајући фактор α (TNF- α), интерлеукин 16 (IL-16)¹⁸⁷⁻¹⁹¹. Ефекти IL-1 и TNF- α значајно су повећани, за разлику од IL-6, који се секретује од стране култивисаних децидуалних и хорионских ћелија као одговор IL-1 и TNF- α ⁵⁷. Нивои ових цитокина из амнионске течности у корелацији су са хистолошким хориоамнионитима^{192, 193}.

Производња простаноида код култивисаних децидуалних, хорионских, амнионских и миометријумских ћелија, као и производња ендотелина из амнионске и децидуалне ћелије стимулисани су високом концентрацијом ендотоксина, IL-1 и TNF- α ⁵⁷. Повећани ниво простаноида и ендотелина, као и леукотриена, били су пронађени у амнионској течности код труднице са ПП који су у вези са IAI^{194, 195}. Повећани ниво амнионског IL-6 и повећање експресије плацентарног IL-6 били су повезани са ПП, нарочито уз присуство IAI^{196, 197}. Присуство IL-6 у серуму, амнионској течности и

грлићу материце или вагиналном секрету повезано је са хориоамнионитисом и ПП (Табела 7 и 8). Повећање цервикалног нивоа IL-6 било је предиктивно код половине ПП код популације са високим ризиком¹⁹⁸. Повећан ниво серумског и цервикалног IL-6 снажно је повезан са претерминским порођајем уз присуство IAI¹⁹⁹⁻²⁰¹. Повећање цервикалних нивоа комбинације TNF- α и IL-1, као и IL-6 и феталног фибронектина (fFN) повезано је са спонтаним ПП^{202, 203}.

Интерлеукин -2 (IL-2) и интерлеукин 2P(IL-2R) у трудноћи

Иако модерна схватања улоге интерлеукина 2 (IL-2) у трудноћи подразумева паралелну акцелерацију T_H1(T help cells) и T_H2 одговора, изгледа да су ефекти IL-2 на T_H1 одговор доминантни, тако да се може рећи да IL-2 има негативни утицај на трудноћу. У прилог овој тврдњи иду експериментални радови на анималним моделима, где је третман IL-2 алогравидних мишева и пацова у раној трудноћи довео до губитка 89-100 % плодова путем индукције побачаја или ресорпције плаценте и плодова.

Имуни механизми који посредују код развијања драстичних ефеката IL-2 на судбину трудноће највероватније су садржани у активацији децидуалних ЦТЛ (цитотоксичних лимфоцита) и НК (natural killer cells) ћелија. Третман алогравидних животиња индометацином у раној трудноћи има исте последице по судбину трудноће, механизми су скоро идентични као при третману IL-2. Ови подаци указују на значај трофобластних децидуалних простагландина као важних инхибитора секреције IL-2 у трудноћи. Интересантан је податак да акцелерација имунског одговора IL-2 у трудноћи доводи до губитка само алогене, али не и сингене трудноће, што наводи на закључак да су за побачај посредован имуним механизмима неопходни предуслови МНС (major histocompatibility complex) инкопатибилности и акцелерација T_H1 тип имунског одговора.

Након активације ЦТЛ и децидуалних НК ћелија од IL-2, долази до инфилтрације ових ћелија у постелична ткива и иницирања цитоллизе трофобластних ћелија. Већина аутора сматра да се пропадање трофобластних ћелија код ЦТЛ и НК посредованој цитолизи одвија апоптотичким механизмима. Продором у постеличне крвне судове,

ЦТЛ и НК ћелије започињу класичну реакцију одбацивања ендотелних алоимунских ћелија, доводе до тромбозирања постеличних крвних судова и прекида фетоплацентне циркулације.

Производња ИЛ-2 од стране лимфоцита за време нормалне трудноће је веома ниска, остаје на овом нивоу до термина, да би се постепено повећавала и досегла физиолошке вредности у интервалу од два до 11 месеци после порођаја. Децидуални лимфоцити синтетишу двоструко веће количине ИЛ-2R када су стимулирани митогенима упоредо са децидуалним лимфоцитима код здравих трудница.

Повећана ИЛ-2R активност у другој половини трудноће најчешће доводи до развијања прееклампсије или еклампсије, превременог порођаја и застоја у расту. Alvarez-de-la-Rosa и сар. наводе значајно веће концентрације ИЛ-2 и солубилног ИЛ-2R у матуралном серуму код трудница које су се породиле пре термина него код оних код којих се порођај догодио у термину.

Интерлеукин 6 (ИЛ-6) у трудноћи

Један од најактивнијих цитокина је ИЛ-6. Велики број децидуалних имунокомпетентних ћелија продукује ИЛ-6, највише Тх2 ћелије, НК ћелије и моноклеарне ћелије. Цитотрофобласт и синцитотрофобласт експримирају рецепторе за ИЛ-6, исте ћелије ових ткива реагују на ИЛ-6 појачаном пролиферацијом. Од свих цитокина, који стимулишу пролиферацију цитотрофобласта, ИЛ-6 показује највећу активност. С обзиром да спада у групу Тх2 цитокина, ниво секреције ИЛ-6 значајно се повећава у трудноћи. Труднице са РСА показују значајни ниво секреције овог цитокина, било да се ради о базалној секрецији или индукованој ин витро секрецији. Претпоставља се да је стимулација ИЛ-6 у трудноћи обезбеђивање доминације Тх2 типа над Тх1 тип имунолошког одговора. ИЛ-6 у трудноћи гради својеврсни систем сигурносног механизма у контроли Тх1/Тх2 баланса. Због своје особине представља карикатуру између Тх1 и Тх2 одговора. Наиме, цитокини ИЛ-1В и ТНФ- α подстичу асистенцију, односно, на неки начин, контролу

секреције IL-6. У случајевима акцелерације T_H1 типа одговора и повећање секреције IL-1 β и TNF- α , долази до последичне стимулације секреције IL-6, који са своје стране супримира активност T_H1 и T_H2 лимфоцита, што је за даљи ток трудноће повољнија варијанта.

Као врло снажан стимулатор продукције антитела, која у трудноћи могу да буду усмерена против постеличних ткива и не сасвим безопасна, повећана секреција IL-6 би могла да компромитује трудноћу. Помало противречне податке из литературе о IL-6 као протективном фактору у трудноћи, ипак моћном акцелератору диференцијације плазмочита и продукције антитела, разрешили су Гутиерез и сар, указујући да постелица лучи специфичну изоформу IL-6, која такође стимулише диференцијацију плазмочита и продукцију антитела. Међутим, антитела која се секретују под утицајем постеличног IL-6 су асиметрична, некомплетна и функционално скоро неактивна у поређењу са антителима која настају после стимулације B лимфоцита IL-6 негравидних јединки.

Активирање мреже цитокина доводи до повећања плацентарне и апоптоза мембране од стране гликопротеина из фас лиганде (FasL) ²⁰⁴. Експресија фас лиганде је регулисана TNF- α у хуману плаценту ²⁰⁵. Апоптоза цервикалних глатких мишићних ћелија изгледа да игра физиолошку улогу код цервикалног сазревања ¹³⁹ и одвија се у феталним амнионским епителним ћелијама ²⁰⁶, као и у људским феталним ћелијским мембранама ²⁰⁴, доводећи до руптуре мембране (слика 2).

Активирање цитокинске мреже такође се повећава децидуалном, феталном мембраном, и цервикалном ЕСМ производњом деградирајуће протеазе. Хорионске и цервикалне ћелије активирају се путем ослобађања IL-1 колагеназе и IL-8 од амнионске, хорионске, децидуалне и цервикалне ћелије (Слика 2; адаптирана из ⁵⁷). Обе амнионске течности и цервикални ниво за IL-8 су повећани у ПП ^{193, 207}. IL-8 концентрације у миометријуму, децидуи и мембрани у корелацији је са концентрацијом специфичних колагеназа (ММР-8, ММР-9) ²⁰⁸. Комбиновани ефекат ових протеаза даје ефикасну деградацију колагена, еластина, ламинина и фибронектина, који су од кључног значаја за ЕСМ компоненте феталних мембрана, децидуе и грлић материце.

Иако маркери добијени амниоцентезом, укључујући микробиолошке културе и мерење цитокина из амнионске течности, имају бољу сензитивност и позитивну предиктивну

вредност (ППВ) него израђивање вагинално/цервикалних IL-6 тестова у предвиђању ПП, њихова употреба је онемогућена чињеницом да је амниоцентеза инвазивни поступак.

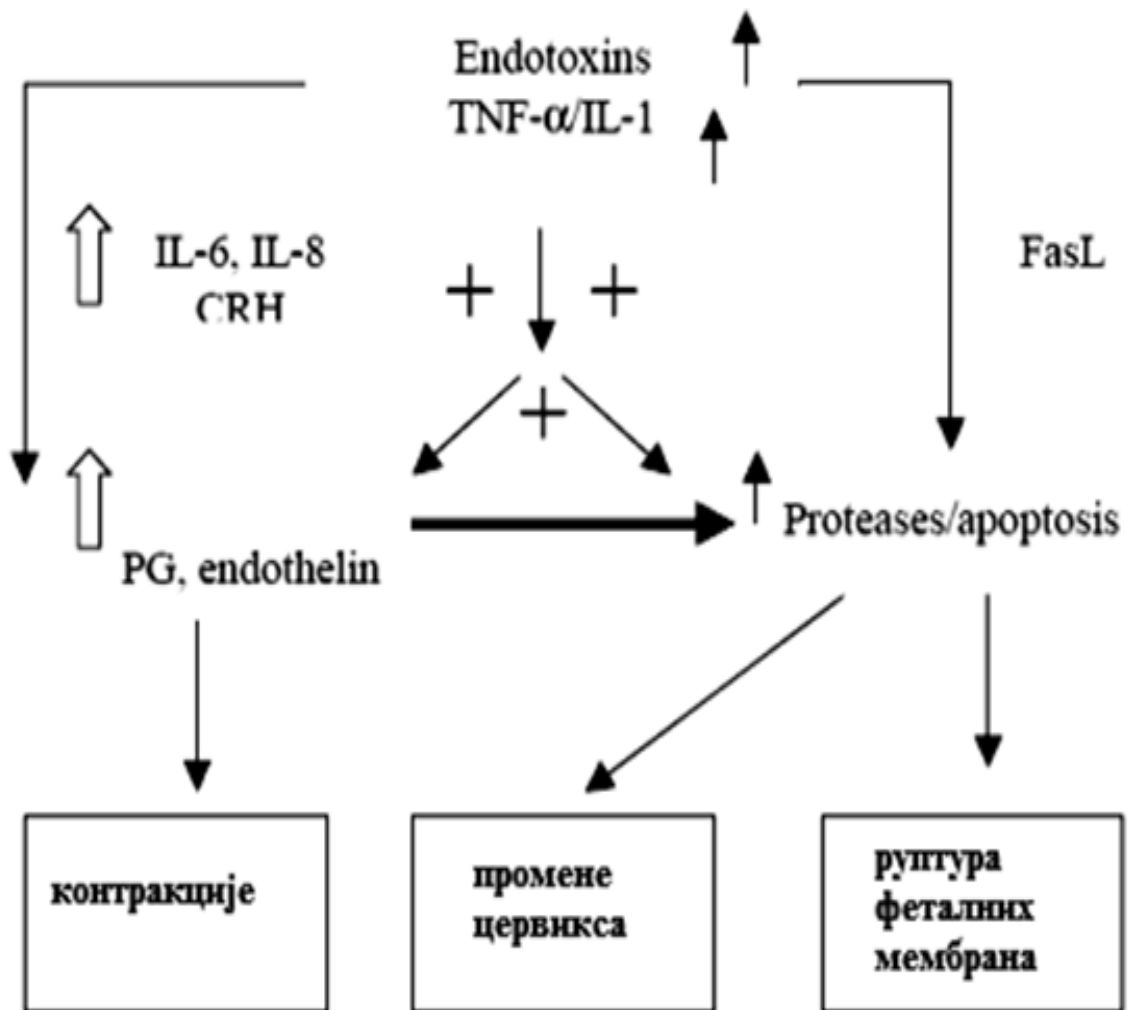
Табела 6. Перформансе IL-6 у предвиђању клиничког хориоамнионитиса

Референце	Пацијенти	Мерења	Сензитивн.	Специфич.	Позитивна предиктивна вредност	Негативна предиктивна вредност	RR
Rizzo et al 1996	N = 92 Присутна ПТВ, интактне мембране	култура Цервикалног IL-6 из амниотске течности	67%	91%	63%	92%	7.7 (3.3-17.8) За хориоамнионит
Murtha et al 1996	N = 110 Присутан ППРФМ 22-34 недеља	Серумски IL-6	81%	99%	96%	95%	p < 0.0001
Coultrip et al 1994	N = 89 Присутан ПТВ, интактне мембране	Амниоцентеза за културе и детекције IL-6	75%	79%	36%	95%	p < 0.005

Табела 7. Перформансе IL-6 у предвиђању спонтаног ПП

Референце	Пацијенти	Мерења	Сензит.	Специфич.	Позитивна предиктивна вредност	Негативна предиктивна вредност	RR
Coultrip et al 1994	N = 89 Присутни ПТБ, интактне мембране	Амниотски IL-6 > 6.7 ng/ml	55%	100%	100%	67%	OR 35.07 (3.37-365.4)
Burrus et al 1995	N = 37 Присутни ПТБ, интактне мембране ПП < 34 недеље	Цервикални fFN > 50 ng/ml IL-6 у амнионске течности >1500 pg/ml Цервикални fFN + ↑IL-6Т у амнионске течности	89% 88% 91%	79% 100% Није урађен	Није урађен	Није урађен	
Lockwood et al 1994a	N = 161 асимптоматски 24-36 недеља	Цервико/вагинални IL-6 < 250 pg/ml	50%	85%	47%	86%	OR 4.8 (1.7-14.3)
Goepfert et al 2001	N = 125 случајева N = 2929 контролнеасимптоматске 2226 недеља	Цервикални IL-6 ↑Цервикални IL-6 + цервиковагинални fFN	20% 20% 32% 8% 23%	90% 92% 92% 98% 96%	СПП < 35 недеље СПП < 32 недеље СПП < 29 недеље ПП < 35 wk ПП < 29 wk	Није урађен	OR 9.4 (1.2-424.0) OR 2.7 (1.0-7.2)

**Амниохоријонска-децидуална
системска инфламација**



Слика 9. Упала доводи до активације цитокинске мреже, која изазива утерине контракције, цервикалне промене и/или руптуре феталних мембрана (Преузето из ⁵⁷)

Фетални фибронектин - fFN

Децидуално-амниохорионско-цервикални протеолитички процеси, који су индуковани путем инфламације кроз активирање цитокинске мреже, доводе до распада екстрацелуларног матрикса (ЕСМ), феталних мембрана и грлића материце.

Фибронектини су гликопротеини који се налазе у плазми, ЕСМ и у амнионској течности. Плазма фибронектини помажу да се регулише онкотски притисак, коагулација и бактеријска опсонизација. Јединствени фибронектин fFN је пронађен код базалне мембране у близини хориодецидуалног простора и произведен од стране феталних мембрана. Он представља лепак који везује плаценту и мембране за децидуе¹⁰⁹. Може се идентификовати по моноклоналном антителиу FDC 6²⁰⁹. Као што се гестацијски сакус (врећица) имплантира и везује за инфериорни део материце у првој половини трудноће, fFN се јавља у цервиковагиналној течности²¹⁰. С друге стране, после ове фузије, присуство fFN у грлићу или вагини после 20. недеље гестације је абнормално и може навестити механички или инфламаторно посредовану дисрупцију везивања мембране за децидуе^{211, 212}. Због тога што се fFN такође налази у амнионској течности, његово присуство у вагини може указати на присуство амнионске течности у цервиковагиналном секрету^{109, 213}. Присуство fFN у цервиковагиналом секрету између 20. и 34. гестацијске недеље јачи је предиктор ПП код асимптоматских и жена са високим ризиком (Табела 8).

И поред тога, у трудничкој популацији са ниским ризиком fFN нема позитивну предиктивну вредност⁴⁹ (Табела 8). Једно објашњење може бити чињеница да сперма садржи обилне количине fFN²¹⁴, и 93% жена имају сексуални однос за време трудноће²¹⁵. И даље fFN може бити клинички користан, дајући тест високе (96-98%) негативне предиктивне моћи код нискоризичних и високоризичних трудница, укључујући жене са ризиком од ПП, у идентификовању оних који нису у правом ризику од ПП и стога немају потребе за пријем или третман (Табела 8). Присуство fFN у цервиковагиналном секрету је такође предиктивно код хориоамнионитиса који је повезан са ПП пре 32. недеље гестације⁴⁹.

Присуство БВ, посебно код пушача, повезано је са већим вредностима цервиковагиналног fFN^{49, 216}. Већ раније, између 13. и 22. недеље, повишен

цервиковагинални fFN повећава ризик за спонтани ПП, посебно код Афро-Американаца са БВ⁷². Све у свему, цервиковагинална вредност fFN ≥ 50 ng/mL користи се за дефинисање жена које су у опасности од ПП, али нивои цервиковагиналног fFN виши од 300 повезани су са повећаним ризиком за спонтани ПП²¹⁷. Поред тога, већи проценат позитивних резултата током 24. до 30. гестациске недеље представља већи ризик за спонтани превремени порођај²¹⁸.

Табела 8. Перформансе fFN у предвиђању спонтаних ПП код асимптоматских жена, асимптоматских жена високог ризика и симптоматских

Референце	Пацијент	Мерења	Сензитивн.	Специфич.	Позитивна предиктивна вредност	Негативна предикт. вредност	
Асимптоматске за ППА							
Lockwood et al 1993	N = 429 асимптоматска општа популација 24-37 недеља	ПП < 37 wk Цервикални и вагинални fFN Cut point > 60 ng/ml за цервикални > 50 ng/ml за вагинални	73% 68%	72% 80%	25% 30%	95% 95%	OR 8.9 (3.6-22.1) OR 6.0 (2.6-13.7)
Goldenberg et al 1996c	N = 2929 асимптоматска општа популација	Цервико /вагинални fFN > 50 ng /ml ПП < 34 недеља	H 24 23% H 26 22% H 28 20% H 30 29%	97% 97% 97% 96%	25% 20% 17% 18%	96%	RR 8.9 (6.3-12.6) RR51.2 (35.9-97.8)
Goldenberg et al 1996d	N = 2899 асимптоматска општа популација	Цервико /вагинални fFN > 50 ng /ml Сваке две недеље од 23 до 30 недеља fFNt 4.0%	fFNt + ПП <32 недеља	100% хориоамнионит	Није урађено	Није урађено	OR 16.4 (7.1-37.8)
Faron et al 1997	асимптоматска општа трудна популација N = 135 at 24-33 недеља	Цервикални fFN > 50 ng/ml	27%	96%	40%	92%	LR 6.2 (2.0-19.6)
Goldenberg et al 2000b	N = 13 360 асимптоматска општа трудна популација 8-22 недеља	Вагинални fFN 13-22 wk > 50 ng /ml за ПП < 28 недеља за ПП < 35 недеља	26% 30%	92% 90%	Није урађено	Није урађено	OR 4.0 (2.6-6.0) OR 2.5 (1.9-3.4)

Асимптоматске, високи ризик за ПП							
Nageotte et al 1994	Високо ризићне жене за ПП N = 87 at 24-34 недеља	Цервикална и вагинална секреција fFN Cut off 50 ng/ml	93%	52%	46%	94%	
Crane et al 1999	Асимптоматска трудна популација 20-24 недеља	ПП < 37 wk вагинални fFN + позитиван ризик скор за превремени порођај	44%	98%	57%	96%	LR 19.4% (5.1-73.8)
Morrison et al 1996	Високо-ризићне, асимптоматске жене за ПП, N = 145 (мултипле гестације, претходни ПП, историја за побачај у другом семестру, утерине аномалије)	ПП < 34 недеље Цервикални fFN 26-28 недеље Процена за утеринине контракције + цервикални fFN	43% 64%	89% 85%	43% 45%	89% 92%	RR 3.8 (1.5-9.4) RR 5.9 (2.4-14.2)
Симптоматске жене за ПП							
Iams et al 1995	Жене са ПТБ и интактне мембране 24-34 недеље, N=192	ПП < 37 недеља цервикални / вагинални fFN	44%	86%	60%	76%	Није урађено
Rizzo et al 1996b	Жене са ПТБ и интактне мембране 24-36 недеље N = 108	ПП < 37 недеља цервикални fFN > 60 ng / ml вагинални fFN > 50 ng / ml	81% 74%	84% 87%	79% 81%	85% 81%	OR 21.3 (2.8-42.4)
Bartnicki et al 1996	Жене са ПТБ и интактне мембране 22-35 недеље, N = 112	ПП < 37 wk вагинални fFN > 50 ng /ml	67%	90%	79%	83%	OR 19.3 (7.7-48.1)
Peaceman et al 1997	Жене са ПТБ N = 725, Јединачне трудноће 24-35 недеље и интактне мембране	Цервикални fFN > 50 ng /ml Порођај у року од 7 дана, 14 дана и пре 37 недеља	90% 88% 44%	Није урађено	13% 16% 43%	100% 99% 87%	RR 38.8 (9.1-165) RR 31.3 (9.5-103) RR 3.2 (2.4-4.3)

Инсулину сличан фактор раста-везујући протеин-1 (IGFBP-1)

Инсулину сличан фактор раста-везујући протеин-1 (IGFBP-1, претходно назван плацентарни протеин-12 и алфа-1- ендометријални глобулин повезан са трудноћом) је протеин синтетисан и секретирани од јетре фетуса и јетре одраслих и главни је производ матуралног децидуализираног ендометријума^{219, 220}. Физиолошка улога IGFBP-1 у

трудноћи може бити од суштинског значаја за одговарајућу ендометријалну /децидуалну функцију и ендометријум-трофобластне интеракције, од почетка преимплантације ²²¹. Осим тога, IGFs играју улогу у регулацији ембрионског и феталног раста и диференцијације, а IGFBP-1 модулира и акције IGF код фетуса. У циркулацији мајке, концентрација IGFBP-1 се повећава током трудноће и представља главни протеин у амнионској течности (АТ) од другог триместра трудноће до термина порођаја ⁷. Постоје негативне корелације између везаног серумског IGFBP-1 и порођајне тежине, као и између мајчиног серумског IGFBP-1 и телесне масе ²²¹.

Статус фосфорилације IGFBP-1 варира код различитих телесних течности и ткива ²²²⁻²²⁵. Нефосфорилизоване изоформе IGFBP-1 преобладају, али такође постоје све фосфорилиране изоформе, осим високо фосфорилизоване изоформе ^{224, 225}. Порекло IGFBP-1 у амнионској течности остаје непознато. Фосфорилизоване изоформе IGFBP-1, укључујући високо фосфорилизоване изоформе, претежно се излучују из људских децидуалних ћелија ^{224, 225}. Различите IGFBP-1 фосфорилизоване форме и сходно томе извори IGFBP-1, било децидуалне или амнионске течности, могу се идентификовати употребом моноклоналних антитела ⁷.

Нефосфорилизоване и мање фосфорилизоване изоформе IGFBP-1 у цервикалним и вагиналним узорцима могу се детектовати преко имуноензимометријског теста помоћу моноклоналног антитела 6305 из Medix Biochemica, Kauniainen, Finland ²²⁶. Откривање ових АТ изоформи IGFBP-1 у цервикалним и вагиналним узорцима је дијагностички тест за руптуре феталних мембрана ^{223, 226, 228}. Брзи стрип-тест (PROM тест, Medix Biochemica) даје позитиван резултат теста када су АТ IGFBP-1 изоформе присутне у концентрацијама изнад 25 до 50mg/l у извађеним узорцима ²²⁶. Високо фосфорилизована изоформа IGFBP-1 (phIGFBP-1) је примарна изоформа код децидуе и детектује се помоћу моноклоналног антитела 6303 (Medix Biochemica) ²²⁹. Разарања ткива у доњем сегменту материце, било услед материчних контракција или инфекцијом индуковане протеолизе, могу изазвати присуство хориодецидуалних производа, као што је фибронектин и IGFBP-1 код грлића материце. Присуство ових протеина у цервиковагиналном секрету може бити маркер за термински и претермински порођај. У складу са овом хипотезом, повећани ниво децидуалне IGFBP-1 фосфорилизоване форме у цервикалном секрету предвиђа сазревање грлића материце у термину ²³⁰. У тој прелиминарној студији, 10 µg/L изабрани су као cut off ниво

између позитивних и негативних резултата након разматрања апсорпционог капацитета траке за узимање бриса (150 µg/L) и ефикасности екстракције (20-60%) укључених протеина²³⁰. Ако је концентрација фосфорилизоване форме IGFBP-1 у узорцима цервикалног секрета 100 до 200 µg/L, вероватно ће дати лажно позитивни ПРОМ тест резултат, и то мора да се има у виду у тумачењу резултата ПРОМ теста²²⁶. Код трудница са ПТЛ, преко повишених нивоа цервикалног rhIGFBP-1 предвидеће се повећана стопа пуерпералног и неонаталног инфективног морбидитета¹⁵¹. Као маркер интраутерине инфекције, фосфорилизоване изоформе IGFBP-1 могу предвидети проблеме повезане са инфекцијом у трудноћи, чак још специфичније него што би предвидео fFN, јер урин или плазма имају само минималне количине IGFBP-1²²⁷.

Употреба комбинованих фактора ризика

Најновија достигнућа у предвиђању спонтаног ПП су постигнута комбиновањем акушерских фактора ризика са биохемијским и клиничким маркерима. За ниско ризичну симптоматску популацију са првом трудноћом, прегледану од 22. до 24. недеље гестације, цервикална дужина ≤ 2.5 см, детектована путем ултразвука, и присуство цервиковагиналног fFN ≥ 50 ng/ml показује осетљивост од 15,6 %, ППВ од 50%, специфичност од 99,5%, а НПВ од 94,4% у предикцији ПП <35. недеље трудноће⁴⁹. У истом истраживању, цервикална дужина (мерено ултразвуком) <2,5см, у комбинацији са дигиталним прегледом цервикса оцењен Бишовим скором ≥ 4 , имала је високу специфичност (98,8 %) и НПВ (97,4 %), али низак ППВ (27,3 %) и осетљивост (14.1 %) ⁴⁹. Комбинација цервиковагиналног fFN ≥ 50 ng/ml и дужина грлића материце ≤ 2.5 см, детектована вагиналним ултразвуком од 24. до 26. недеље гестације, са присуством БВ код неселектоване популације трудница, предвиђа спонтани ПП од 28. до 30. недеље гестације у 44%²³¹. Повишени нивои цервиковагиналног fFN повезани су са више концентрација цервикалног IL-6 и спонтане ПП код асимптоматских трудница²⁰³.

Код асимптоматских трудница високог ризика са историјом ПП и позитивним цервиковагиналним fFN ≥ 50 ng/ml, у комбинацији са кратким грлићем <2.5 см, детектованог путем ултразвука, њих 65% је порођено пре 35. недеље гестације¹²⁴.

Комбинација ова три најјача фактора (цервиковагинални fFN, цервикална дужина и податак о претходним ПП) показала се оптималном у предвиђању превременог рођења, јер је само 0,5% жена без ових фактора ризика имала превремени спонтани порођај пре 32. недеље трудноће ¹²⁴. Код асимптоматских високо ризичних трудница, комбинација цервикалног fFN и припремне утерине контракције за ПП такође побољшава предвиђања ПП пре 34. недеље трудноће ²³² (Табела 9).

Код жена са ПТБ, комбинована употреба цервикалног fFN и цервикалног ултразвука побољшава ефикасност предвиђања ПП ²³³. Код симптоматских трудница са повишеним цервикалним fFN и ИЛ-6 у амнионској течности такође је више вероватан порођај пре термина него оне са недетектованим fFN ²³⁴ (Табела 11). Присуство ТНФ- α у цервикалном секрету повезан је са шест пута повећаним ризиком, а присуство fFN са четвороструким ризиком за ПП код жена са ПТБ ²⁰².

Иако комбинована, употреба различитих фактора ризика може боље да предвиди ПП, међутим, у клиничкој пракси је то превише компликовано и скупо.

Биомаркер се дефинише као биохемијска супстанца у телесним течностима која може смањивати или повећавати своје концентрације омогућавајући идентификацију популације код које постоји ризик од одређеног догађаја (нпр. ПП).

Извори биомаркера за ПП укључују амнионске течности, урин, секрет у вагини и цервикалном каналу, серум и плазма. Додатно, пљувачка и течност узета из денталних џепова код жена са пародонтозом може се искористити за предвиђање ПП. Многи биомаркери рефлектују инфламаторне одговоре ²³⁵. Сви биомаркери могу се мерити код асимптоматских и симптоматских појединаца.

Добијање цервикалног и вагиналног секрета је лако и безбедно, уз минималне нелагодности за жене. Међутим, многе супстанце у вагиналном и цервикалном секрету подложне су различитим микроорганизмама, који могу ограничити њихову употребу. С друге стране, многи од ових инфективних агенаса и њихова повезаност са ПП одређивани су у циљу предвиђања ПП ⁵. Најчешће проучени предиктори су БВ и протеини, као што су фетални фибронектин (fFN), инсулину сличан фактор раста-везујући протеин-1 (IGFBP-1) и цитокини у секрету грлића материце и вагине.

Многе студије су фокусиране на инфекције у плодовој течности. Она садржи супстанце које су порекла од мајке и фетуса. Амнионска шупљина је обично стерилна у погледу бактерија и не садржи леукоците. Мање од 1% жена које немају трудничке болове имају бактерије у АТ (амнионска течност). Најчешћи ћелијски тип пронађен у амнионској течности током једног инфламаторног процеса је неутрофил. Сматра се да је он феталног, а не мајчиног порекла, рефлектујући фетални инфламаторни одговор^{3, 4, 236, 237}. Ако садржи бактерије, амнионска течност код жена са интраутерином инфекцијом има ниже концентрације глукозе, више белих зрнаца и веће концентрације различитих цитокина него амнионска течност код неинфицираних жена. Међутим, коришћење супстанце у АТ као маркер ПП захтева инвазивни преглед, амниоцентезу. Ова процедура носи 0.5-1% ризика од губитка фетуса, што смањује њену клиничку употребу⁶. Из тог разлога, углавном се не користи код асимптоматских жена, осим у току амниоцентезе са генетским индикацијама. Ово је разлог да је студије теже тумачити и упоредити са другим истраживања код симптоматских жена⁵. Употреба АТ је такође ограничена имплицираним трошковима и код трудница изазива нелагодност.

Биомаркери у серуму или плазми лако се прикупљају, са минималном нелагодношћу код трудница. Алфа фетопротеин, феритин, Це реактивни протеин, различити цитокини и релаксин примери су биомаркера који се могу мерити у серуму и плазми и користе се за предвиђање спонтаног превременог порођаја⁵.

Пљувачка је ултрафилтрат плазме и међу другим биолошким течностима најлакше се добија. Одређивани су разни хормони у пљувачки да би се предвидео ПП. Концентрације стероидних хормона у пљувачки су приближно блиски нивоима невезаних хормона у плазми, зато што некоњуговани стероидни хормони улазе у пљувачку кроз дифузију. Ограничења употребе пљувачке као предиктивног маркера је зато што разне супстанце у устима могу битно пореметити ове факторе⁵. Урин се користи за мерење неких хормона и детекцију микроорганизама предиктивних за ПП. Хламидијска инфекција, гонореја и друге бактеријске инфекције могу се дијагностиковати доказивањем ДНК у урину²³⁸.

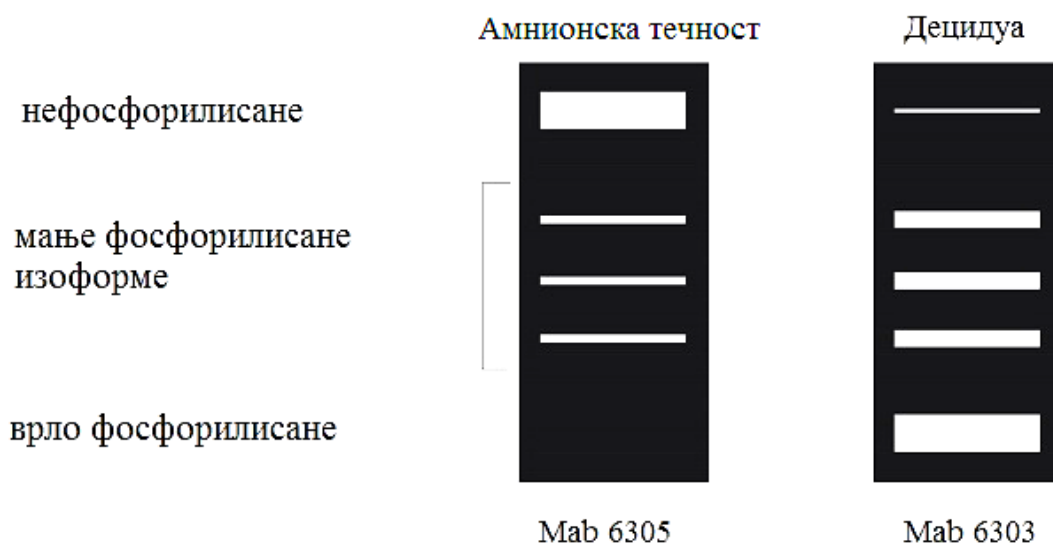
Време се мора узети у обзир када се користе биолошки маркери. Неки маркери, на пример fFN у цервикагиналном секрету, могу бити моћни предиктори у касној

трудноћи, али мање предиктивни у раној трудноћи^{72, 218}. Такође је важно да разумемо када се биомаркер претвара у позитиван у односу на ПП.

Инфламацијом асоцирани биомаркери

Инфламацијом асоцирани протеини производе се приликом одговора инфламације у хориодецидуалним простору као и код екстра-утериног ткива. Протеини хориодецидуе присутни су у АТ, плазми или у грлићу материце и вагиналном секрету из плаценте или хориодецидуалног простора као резултат оштећења ткива. Неки протеини, IGFBP-1, fFN и пролактин, можда у основи немају улогу у процесима који доводе до ПП, али могу послужити као предиктори, док су супстанце, као што су цитокини и матрикс металопроотеиназе, укључене у патофизиолошким механизмима ПП.

Фосфорилизацијски статус IGFBP-1 варира у различитим телесним течностима и ткивима²²³⁻²²⁵. У АТ (амнионској течности), нефосфорилизована изоформа IGFBP-1 доминира, али средином и крајем гестације фосфорилизована изоформа, осим већине високо фосфорилизованих форми, такође је присутна у АТ. Концентрација IGFBP-1 је 100-1000 пута већа у АТ него у серуму мајке⁷. У хуманим децидуалним ћелијама луче се претежно фосфорилизоване IGFBP-1 (phIGFBP-1) изоформе, укључујући и један високо фосфорилизован, а ткиво децидуе је извор phIGFBP-1 током трудноће^{7, 224, 225}. Различити обрасци phIGFBP-1 фосфоизоформе, пореклом из АТ или децидуе, могу се разликовати уз помоћ специфичних моноклонних антитела (Слика 10)⁷.



Слика 10. Имуноблот (шематски) од IGFBP-1 са два различита антитела

Нефосфорилизоване и мање фосфорилизоване изоформе IGFBP-1 код цервикалног и вагиналног узорка могу бити квантификоване путем имуноензимометријског теста коришћењем моноклоналних антитела 6305 (Medix Biochemica, Kauniainen, Finland) (Figure 6) ²²⁶. Откривање изоформе АТ у вагиналним течностима користи се као маркер руптуриране феталне мембране ^{198, 227} и брзи тест (Actim PROM test, Medix Biochemica) доступан за ову сврху. Гранична детекција овог теста је 25-50 μ г у АТ изоформе по литру у узорку бриса ²²⁶. Урин и семенилна плазма се не мешају у тесту ²²⁷.

Осетљивост брзог pHIGFBP-1 теста у предикцији ПП код симптоматских жена са једноплодоном трудноћом варира између 66,7 и 100%, са негативном предиктивном вредности (НПВ) између 88.0 и 100% (Табела 9) ²³⁹⁻²⁴⁹. Само једна студија је обухватила мултифеталне трудноће, без значајне разлике између позитивних и негативних резултата ²⁴². Осетљивост pHIGFBP-1 теста показао се највиши у предикцији ПП у року од 7 дана ^{239, 241, 245}.

Табела 9. Тачност брзог цервикалног флуида pHIGFBM-1 **bedside** тест у предикцији спонтаног превременог порођаја код жена са симптомима

Студија-Исход	Година	N	Тестирана недеља	Сензитивност %	Специф %	PPV %	NPV %	LR+	LR-
< 48 сати									
Lembet и сур.	2002	54	20-36	93.3	81.0	77.8	94.4	4.6 (1.9-11.3)	0.2 (0.04-0.6)
Kwek и сур.	2004	47	23-33	66.7	61.7	22.2	91.7	1.6 (0.8-3.2)	0.6 (0.2-1.8)
Ting и сур.	2007	94	24-34	100.0	74.0	18.0	100.0		
Brik и сур < 7 дана.	2010	276	24-34	73.7	64.9	16.1	96.4	2.1 (1.5-2.9)	0.4 (0.2-0.9)
Lembet и сур.	2002	54	20-36	93.8	85.0	83.3	94.1	6.3 (2.2-17.9)	0.1 (0.01-0.5)
Kwek и сур.1	2004	47	23-33	83.3	73.3	55.6	91.7	2.9 (1.5-5.5)	0.2 (0.1-0.8)
Ting и сур.	2007	94	24-34	69.0	78.0	39.0	92.0		
Tanir	2009	68	24-37	93.3	79.2	56.0	97.6	4.4 (2.1-5.2)	0.8 (0.4-0.9)
Brik и сур.	2010	276	24-34	73.1	66.2	21.8	95.0	2.2 (1.6-3.0)	0.4 (0.2-0.8)
< 14 дана									
Ting et al	2007	94	24-34	72.0	80.0	46.0	92.0	3.6	0.4
Tanir	2009	68	24-37	60.7	80.0	68.0	74.4	2.8 (1.1-4.3)	0.4 (0.1-0.6)
< 32 недеље									
Brik и сур.	2010	276	24-34	76.2	65.5	18.4	96.4	2.2 (1.6-3.0)	0.3 (0.2-0.8)
< 34 недеље									
Tanir и сур.	2009	68	24-37	70.5	74.5	48.0	88.8	2.8 (1.1-3.8)	0.3 (0.1-0.9)
Brik и сур.	2010	276	24-34	59.0	66.0	23.4	88.6	1.8 (1.2-2.4)	0.6 (0.4-0.9)
< 35 wks									
Elizur и сур.	2005	64	24-35	81.8	64.1	32.1	94.4	4.2 (1.4-12.0)	0.3 (0.03-3.4)
Erogu и сур.	2007	51	24-35	70.0	87.8	58.3	92.3	5.7	0.3
< 36 wks									
Kwek и сур.	2004	47	23-33	73.7	82.7	77.8	79.2	3.9 (1.5-9.7)	0.3 (0.2-0.7)
< 37 wks									
Kekki и сур.	2001	63	22-36	70.0	81.1	41.2	93.5	3.7	0.4
Lembet и сур.	2002	54	20-36	89.5	94.1	94.4	88.9	15.2 (2.3-02.5)	0.1 (0.03-0.4)
Akercan и сур.	2004	77	24-36	78.0	87.0	73.0	90.0	6.1 (2.3-15.8)	0.3 (0.1-0.7)
Elizur и сур.	2005	64	24-35	69.6	70.7	57.1	80.5	2.0 (0.7-5.9)	0.5 (0.2-1.7)
Pasternoster et al	2007	109	22-34	69.2	90.5	50.0	95.6	7.3 (3.6-15.0)	0.3 (0.2-0.8)
Altinkaya и сур.	2009	105	24-34	70.0	87.0	56.0	92.5	5.4	0.3
Pasternoster и сур.	2009	210	24-34	52.9	89.2	48.7	90.8	4.9	0.5

Табела 10. Тачност комбинација брзог цервикалног pHIGFB-1 **bedside** теста са цервиковагиналног fFN или дужина грлића материце у предикцији спонтаног ПП код симптоматских трудница

Студија	Год.	N	Тестир. недеља	Тест	Исход	Сенз. %	Спец. %	PPV %	NPV %	LR+	LR-	
Ting et al	2007	94	24-34	pHIGFBP-1	<48h	100	74,0	18,0	100	3,8		
					<7 дана	69,0	78,0	39,0	92,0	3,2	0,4	
					<14 дана	72,0	80,0	46,0	92,0	3,6	0,4	
				FFN	<48h	60,0	72,0	11,0	97,0	2,1	0,6	
					<7 дана	56,0	76,0	32,0	89,0	2,3	0,6	
					<14 дана	61,0	78,0	39,0	89,0	2,8	0,5	
Erogu et a	2007	51	24-35	pHIGFBP-1	<7 дана	83,3	84,4	41,7	97,4	5,4	0,2	
					FFN		83,3	80,0	35,7	97,3	4,2	0,2
						CX < 20 mm		66,7	95,6	66,7	95,6	15,0
				CX < 25 mm			66,7	88,9	44,4	95,2	6,0	0,4
				Cx <25 mm + pHIGFBP-1		80,0	97,1	80,0	97,1	27,6	0,2	
					Cx <25 mm + FFN		80,0	97,0	80,0	97,0	26,7	0,2
						pHIGFBP-1	<35 недеља	70,0	87,8	58,3	92,3	5,7
				FFN				70,0	82,9	50,0	91,9	4,1
					CX < 20 mm			60,0	100,0	100,0	91,1	
CX < 25 mm		60,0	92,7			66,7	90,5	8,2	0,4			
Paternoster et al	2009	210	24-34	pHIGFBP-1	<37 недеља	52,9	89,2	48,7	90,8	4,9	0,5	
					CX < 26 mm		86,4	71,9	34,5	96,8	3,1	0,2
						CX < 26 mm+pHIGFB P-1		40,1	96,1	64,3	90,4	10,3

У једној студији која укључује мерење вагиналним ултразвуком грлића материце и pHIGFBP-1 код симптоматских жена, цервикална дужина ≤ 26 mm (OR 7.37; 95% CI 2.27–23.96) и позитиван резултат pHIGFBP-1 теста (OR 15.7; 95% CI 3.95–58.18) били су независни предиктори ПП ²⁴⁷. У другој студији, кратка цервикална дужина и резултати pHIGFB-1 теста имали су сличне негативне предиктивне вредности, од 91,1 односно 92,3% (Табела 10) ²⁴³. Једна студија код асимптоматских жена са историјом ПП показала је да цервикална дужина треба да се мери између 22. и 24. недеље гестације, а pHIGFB-1 тест је био најпрецизнији када се користи у 30. недељи гестације ²⁵⁰.

Код асимптоматских трудница ниског ризика, осетљивост и позитивна предиктивна вредност (ППВ) pHIGFB-1 теста утврђено је да су биле ниже, али НПВ је била висока

као код симптоматских жена тестираних између 20 и 37 недеља гестације (Табела 11) 244, 246, 250-252.

Табела 11. Тачност брзог цервикалног флуида IGFBP-1 bedside теста у предикцији спонтаног ПП код асимптоматских жена

Студија	Год.	N	Тестирана недеља	Исход (недеље)	Сензит. %	Специф. %	PPV %	NPV %	LR +	LR -
Kekkiet et al.*	2001	58	22-37	<37		94.7		98.1		
Pasternoster et al.	2007	223	22-34	<37	22.2	91.8	11.8	96.0	2.7	0.8
Balic et al.	2008	80	34-34	<37	80.0	93.3	44.4	98.6	11.9	0.2
Altinkaya et al.	2009	73	34-34	<37	40.0	82.3	14.3	94.9	2.3	0.7

Фетални фибронектин

Тачност fFN теста у предвиђању спонтаног ПП варира ²⁵³. Он је најпрецизнији у предвиђању спонтаног ПП у року од 7-10 дана након тестирања симптоматских жена ^{41, 253}. Негативан резултат fFN теста искључује порођај у наредне две недеље (NPV од 85–94%) ^{41, 218, 233, 245, 253, 254}. Позитиван fFN резултат теста на < 37 недеља гестације код асимптоматских жена повећава ризик од спонтаног ПП три до четири пута, а код симптоматских жена ризик је шест до седам пута повећан ²⁵³. Понављање позитивног резултата теста додатно повећава ризик, а негативан резултат теста после позитивног резултата у основи смањује ризик ²¹⁸.

Слаба позитивна предиктивна вредност fFN теста је главни разлог због којег га Амерички колеџ за акушере и гинекологе (ACOG) не препоручује за рутински скрининг, него само за скрининг код симптоматских жена (ACOG 2001). На резултат теста може да утиче урин, семена плазма и крв мајке, а то није корисно ако дође до руптуре мембране или ако је жена имала сексуални однос у претходна 24 сата ^{253, 255}. Концентрације fFN у мајчином серуму су високе у прееклампсији, можда као резултат оштећења ендотела ²⁵⁶.

Тачност резултата rhIGFBP-1 и fFN теста за предвиђање ПП су слични (табела 2) ²⁴³,
245 .

Цитокини

Улога проинфламаторних цитокина у серуму мајке и АТ током инфекције и пре порођаја обимно је проучавана. Ту су исто тако и студије које указују да мерење цитокина у цервикагиналном секрету може бити од користи у предикцији интраутерине инфекције и ПП, посебно пре порођаја. Високе концентрације IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α у серуму мајке, АТ и цервикагиналног секрета предвиђа ПП са променљивом (варијабилном) тачношћу. Поређење ових студија је теже због различитих дефиниција и повишених прагова концентрација ^{2, 6, 198, 203, 257-260} .

Генетски полиморфизам цитокина је привукао пажњу у недавно објављеним студијама ^{50, 51, 261, 262} . Имунолошка хипореспонзивност гениталног тракта, што се приказује ниским цервикалним концентрацијама цитокина, може да повећа ризик од клиничког хориоамнионитиса ⁶⁰ .

Матрикс металопроотеиназе

Матрикси металопроотеиназе генетски се разликују, али структурно сродне цинк-зависне металопептидазе могу бити класификоване на основу њихове примарне структуре и спецификације у подгрупе: колагеназе (MMPs-1,-8–13), желатиназе (MMPs -2, -9), стромелизини (MMPs -3,7-10, -11) и мембрана типа MMPs. MMPs могу да се колективно деградирају од целокупног екстрацелуларног матрикса и основне мембранске компоненте, развоја серпинса, фактора раста, про- и антиинфламаторних цитокина и хемокина, као и да модификују апоптотичке сигнале који регулишу имунолошке одговоре. Они су били сматрани као важни у различитим ткивима деструктивне, инфламаторне и малигне патологије. MMPs се излучују у неактивним облицима и инхибирани су од MMP, специфичних ткивних инхибитора. Експресија

ММР је умањена путем експресије релаксина, интегрина и индуктора екстрацелуларног матрикс металопротеиназа (EMMPRIN) ^{111, 263}.

Матрикс металопротеиназе су важни медијатори у активирању терминских трудничких болова, али они такође играју важну улогу и у патолошким процесима који воде ка ПП, као и у прееклампсију и рестрикцију интраутериног раста ¹¹¹. MMPs су такође укључени као протеолитички ензими у перинаталне компликације прематуритета, хроничне плућне болести, некротизирајућег ентероколитиса, интравентрикуларних хеморагија, цистичне перивентрикуларне леукомалације и ретинопатије превремено рођене деце ²⁶⁴.

Верује се да матрикс металопротеиназе имају две различите улоге у трудноћи. Они су одговорни за промет и деградације везивног ткива протеина код екстрацелуларног матрикса (ЕСМ) и такође утичу на активност различитих цитокина, у складу са њиховом двојном улогом у активацији и инактивацији инфламаторног система. Током нормалне трудноће, MMPs-1, -2, -3, -9 -7 налазе се у АТ и у мембрани фетуса. MMPs-3, MMPs-7 и MMPs-8 су изгледа важни у инфламаторним процесима ^{110, 111}.

Колагеназа 1 (MMP-1) је физиолошки саставни део АТ. Није доказано да је порођај, било да је у термину или да је превремени, повезан са порастом MMP-1 у АТ. Међутим, показано је да је превремена руптура мембране (ПРОМ) у термину повезана са нижим концентрацијама MMP-1 у АТ. Насупрот томе, ППРОМ је повезана са повећаним концентрацијама MMP-1 ^{111, 265}. Превремено, цервикалне фибробласте луче више MMP-1, него фибробласте у термину ²⁶⁶.

Концентрација MMP-3 у АТ је константна током трудноће, али се повећава током трудничких болова, без обзира да ли се ради о превременом или терминском порођају, нити да ли је инфекција присутна. Спонтана ПРФМ (терминска или претерминска) нема никакав утицај на концентрације MMP-3¹¹¹. Ин витро, MMP-3 секреција из превремене цервикалне фибробласте је нижа у поређењу са терминским фибробластама, сугеришући да претермниске и терминске цервикалне фибробласте могу имати различите фенотипове ²⁶⁶. MMP-7 у АТ се повећава током трудноће, али се не види да игра главну улогу код нормалних трудничких болова ¹¹¹. Резултати једне студије указују да MMP-7 експресија код феталних мембрана (амнион, хорион) и

децидуе, са повећањем активности у амниону, у случајевима са ПРФМ у термину, сугерише могуће ангажовање MMP-7 у ПРФМ ²⁶⁷.

Желатиназе, MMP-9 и MMP-2, могу се детектовати у АТ средњем и трећем триместру трудноће, што указује да ови MMP имају физиолошку улогу у трудноћи ²⁶⁸. Код трудничких болова, MMP-2 је доминантан у децидуи, док је MMP-9 одговоран за желатинолизне активности у мембранама због деградације базалне мембране и осталих компоненти екстрацелуларног матрикса ¹¹¹. Активни облик MMP-9 повећава се у АТ за време порођаја (терминског и претерминског), док се MMP-2 у АТ смањује у термину, али не у случајевима ПП. Разлог овог инверзног односа између ове две желатиназе није познат, али се сугерише да ове MMP имају различите регулаторне механизме ²⁶⁸. Концентрације MMP-9 у серуму мајке расте 24 сата пре почетка трудничких болова. Таква касна предвиђања су од мале користи код омогућавања предузимања превентивних корака, али може да помогне код разумевања механизма ПП ²⁶⁹.

Осим MMP-8 и MMP-9, улога MMPs у предвиђању порођаја није студирана. Последња истраживања су показала да је могућа генетска предиспозиција за ППРФМ, посредована полиморфизама MMP гена и њихових промотера ²⁷⁰⁻²⁷².

Табела 12. MMP-8 концентрација у амнионском флуиду

Студија	Година	N	Тестирана недеља		Карактеристике трудница	MMP-8	p-value		
Maymon et al	1999	25	15-17*		Интактне мембране	2.1 (<0.06- 2.7)			
			20-36	I	ПТБ + интактне мембране				
		19		II	ПТБ+ ПП < 37 недеља + МИАП	208.1 (4.2-14600)	***		
			34	II a	ПП+ термински порођај	3.1 (<0.06-415.1)	** / ****		
		33		II a	ПТБ+ПП < 37 недеља	32.5 (<0.06-6006.6)			
			20-36	III	ППРФМ				
		29		III a	ППРФМ + МИАС	317.9 (2.16-14500)	°		
			22	III b	ППРФМ без МИАП	35.1 (0.71-1184.1)			
				□≥37	IV	Термински порођај	16.8(0.33-1650)	°°	
		25		IV a	Присуство болова	16.8(0.33-1650)	°°°		
			25	IV b	Одсуство болова	5.6(0.22-19.8)			
		20	□≥37	IV c	Терминска ПРФМ, без болова				
		Maymon et al	2001	371	20-36		Интактне мембране		
					200		III < 36 недеља	19.5 (<0.06-16600)	
171					Порођај 36 недеља	2.1 (<0.06-500.0)			
34					Микробна инвазија	605.6 (0.65-15000)	<0.001		
337					Одсуство микробне инвазије	10.6 (<0.06-16600)			
20					Неонатална смрт	1048.3 (10.65-16600.0)			
351					Без неонаталне смрти	12.5 (<0.06-14750.0)	<0.001		
Maymon et al	2001			101	24-36		ППРФМ		
		37			Негативни неонатални исход	54.4 (0.82-14500)	<0.05		
		64			Без негативног неонаталног исхода	28.9 (0.78-2451.8)			
		46			Микробна инвазија	143.8 (1.83-14500)	0.003		
		55			Микробна инвазија	23.2 (0.28-6006.7)			
Yoon et al	2001	114	16-23,3		Интактне мембране				
			19		ПП < 32 недеље	3.1 (0.3-1954.9)	<0.01		
		95			Порођај > 37 недеља	1.3 (<0.3-45.2)			

Lee et al	2008	155		Варијабилна								
		29			МИАП							
						Позитивни ММР-8 тест (10ng/ml) ^a	86.2	74.6	43.9	95.9	3.4	0.2
						WBC >19cells/mm ³ ^{aa}	75.9	80.2	46.8	93.5	3.8	0.3
						Glucose < 17mg/dl ^{aaa}	58.6	76.2	36.2	88.9	2.5	0.5
Kim et al	2007	141	20.4-34.9	Руптурирана								
		60			ИАИ / I IL-6 > 2.6 µg/l	Позитивни ММР-8 test (10µg/l)	90.0	80.2	77.1	91.5	4.6	0.1
		25			ИАИ		92.0	59.5	32.9	97.2	2.3	0.1

МИАП= микробна инвазија амниотске мембране

* OR 68.4 (95% CI 7.8-599.0)

ММР-8 = Матрикс металопроотеиназа 8

** OR 7.9 (95% CI 2.5- 25.3)

WBC= леукоцити

*** OR 4.0 (95% CI 1.3-12.3)

IL = Интерлеукин

ПП= Превремени порођај

^aOR 18.4 (95% CI 5.9-56.8)

ИАИ = Интраамниотска инфламација без микробне инвазије

^{aa} OR 12.7 (95% CI 4.9-33.0)

Други биомаркери

Неколико биомаркера проучавано је за предикцију ПП, али ниједан од њих није у клиничкој употреби за ту сврху. Пролактин је произведен од стране децидуе, мајчине аденохипофизе и феталне хипофизе током трудноће. Ткивни поремећај у хориодецидуалном простору, механички или услед инфекције или инфламације, може довести до цурења пролактина у грлићу материце и вагине¹⁵. Граничне вредности пролактина варирају, што отежава упоређивање податка. У две студије код жена са симптомима праг је био 2.0 hg/ml у цервиковагиналном секрету. Позитивна предиктивна вредност била је 36-80% и негативна предиктивна вредност 65-94% за предвиђање ПП код <34 недеље гестације^{273, 274}.

Трудноћом асоцирани плазма протеин-А (РАРР-А) је гликопротеин који се лучи из трофобластичне ћелије плаценте. Обично су тестирани у вези са ултразвучним мерењима нухалне транслуценце (НТ) заједно са слободном β-хуманим хорионским

гонадотропином (β -hCG), као део програма скрининга за трисомије 21 и других облика анеуплоидије у првом триместру^{275, 276}. Ниске концентрације (РАРР-А) су повезане, у одсуству абнормалног кариотипа, са повећаним (двоструко) ризиком за ПП^{277, 278}. И када је низак ниво РАРР-А заједно са високим нивоом алфа- фетопротеина ризик је повећан за 9,9 пута (95% CI 4.4–22.0)²⁷⁷. Слична предиктивна вредност није пронађена коришћењем комбинације РАРР-А и С-реактивног протеина (CRP) у серуму мајке или АФ. Ниске концентрације у серуму мајке РАРР-А у току првог триместра може се одразити трофобластном инвазијском дефекту на мајчино-фетално везивање, што касније доводи до ПП, нарочито у случајевима са ППРФМ²⁷⁹.

Кортикотропин ослобађајући хормон (CRH) је главни регулатор хипоталамо-питуитарне-адrenalне (HPA) осе. Током трудноће, CRH се производи код синциотиотрофобласт децидуе и феталних мембрана и секретује се у циркулацији мајке. CRH стимулише хипофизно-надбубрежну осу да производи повећане количине кортизола током друге половине нормалне трудноће, тако да се његова концентрација повећа више од 20 пута током пет недеља пре порођаја^{113, 280, 281}. Повишена концентрација CRH у плазми већ у 18. до 20. недељи трудноће узрочно је повезана са ПП, а то се рефлектује при изложености стресу, хипокалемији или инфламацији^{114, 282, 283}. CRH се тешко квантификује, са великим индивидуалним варијацијама. Из тог разлога није у клиничкој употреби као маркер ПП⁶.

За алфа-фетопротеине (АФП) у мајчиној циркулацији током трудноће верује се да су углавном феталног порекла. Повишена концентрација АФП се обично повезује са структурним феталним аномалијама, укључујући конгениталну нефрозу, неуралне цеви и трбушне дефекте²⁸⁴. Повишене концентрације серумског АФП (≥ 2 МОМ) у 14-24. недељи гестације код асимптоматских жена (без феталних оштећења нервних влакана) повезане су са ПП, са троструким до петоструким ризиком од порођаја пре 37. недеље²⁸⁵⁻²⁸⁷. АФП није користан као самостални маркер, али је у контексту са другим маркерима абнормалне трудноће^{6, 287}.

Бета хумани хорионски гонадотропин (β -hCG), произведен од стране фето-плацентарне јединице, присутан је у серуму мајке и АФ, али концентрације у АТ су знатно ниже него серумске током трудноће. Обично, серумске концентрације мере се у другом триместру за скрининг хромозомопатије²⁸⁸. У случајевима нормалних

хромозома, повишење β -hCG може бити повезано са неповољним исходима трудноће, као што су рани губитак фетуса, ПП и прееклампсије. Додатно АФ из мајчиног серума, β -hCG је мерљив у цервиковагиналном секрету, где исцури после поремећаја у хориодецидуалном простору¹⁵. Након искључења феталних хромозомопатија и компликација трудноћа, као што су прееклампсија, абрупција плаценте и руптура феталних мембрана, повишени ниво цервикалног β -hCG код жена које имају симптоме предвиђа се спонтани ПП²⁸⁹⁻²⁹¹. β -hCG ниво у серуму мајке са неповољним перинаталним исходом обично је ≥ 2 MOM, али вредност је нижа код асимптоматских жена^{278, 284, 286, 292, 293}. Мерење β -hCG у било којем флуиду не може се користити као један маркер ПП, али се можда може користити у комбинацији са другим маркерима.

Релаксин у трудноћи је и системски хормон из корпус лутеума и аутокрини/ паракрини хормон у мајчино-феталној вези формиран из децидуе, плаценте и феталне мембране. Мерење серумског релаксина у првој половини трудноће код асимптоматских жена може предвидети спонтани ПП (1,5 више пута)²⁹⁴⁻²⁹⁶. У једној студији међу симптоматским женама серумски релаксин је показао да може да предвиди ПП и спонтани ПТБ²⁹⁵. Међутим, није установљено да је релаксин клинички користан предиктор ПП.

Це-реактивни протеин (CRP), произведен од стране хепатоцита, реактант је акутне фазе, удружен са присуством системских инфекција и може указивати на ризик од спонтаног ПП. То је лако детектабилни и поуздани маркер. Концентрација ЦРПа у серуму у току првог триместра, укључујући високо осетљиви ЦРП, није пронађено да повећава ризик од ПП²⁹⁷. Међу симптоматским женама пронађено је да концентрације ЦРПа у серуму имају ниску осетљивост (38%), али високу специфичност (94%) у предвиђању ПП за <34 недеље гестације²⁵⁷.

Тромбин је фактор коагулације који је мултифункционална протеаза, способан да индукује миометријалне контракције. Овај ензим је умешан у ПТБ. У другом тромесечју, плазма тромбин-антитромбин концентрације $> 3.9\text{mg/l}$ предвиђају касније ППРФМ, са осетљивошћу од 88% и специфичношћу од 68%. Тромбин може постати нови предиктор неповољних исхода трудноће^{298, 299}. До сада се тромбин није користио у клиничком контексту за предвиђање ПП.

ЦИЉЕВИ РАДА

1. Утврдити матерналне факторе ризика за спонтани превремени порођај (СПП) и упоредити добијене резултате са другим релевантним подацима из литературе.
2. Дефинисати демографске и социо-економске карактеристике трудница у Македонији са ризиком за спонтани превремени порођај.
3. Испитати потентност појединих биофизичких, биохемијских и микробиолошких маркера за предикцију превременог спонтаног порођаја код трудница са дијагнозом претећег превременог спонтаног порођаја, у односу на труднице из опште акушерске популације.
4. Испитати сваки биохемијски маркер појединачно за предикцију превременог порођаја (fFN, фосфорилисани IGFBP-1, IL-6, IL-2R, TNF alfa у цервиковагиналном секрету и у серуму).
5. Испитати дужину цервикса за предикцију превременог порођаја код симптоматских трудница.
6. Испитати различите комбинације маркера у предикцији превременог порођаја и дефинисати најбољи модел предикције превременог порођаја код симптоматских трудница.
7. Дефинисати најбољи предиктивни модел (предиктивну формулу) за предикцију превременог порођаја у следећих 14 дана код симптоматских трудница.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Испитивање је урађено као проспективна студија на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство, Скопље, Македонија.

У испитивање је укључено 117 трудница од којих 58 трудница са једноплодном трудноћом од 24 до 36+6 гестацијских недеља, хоспитализованих у Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство Скопље на Одељењу за високо ризичну трудноћу са Dg: Partus pretemporarius imminens због болова (контракције материце), или промена на грлићу материце (скраћење, отварање и размекшавања грлића), детектованих бимануелним прегледом у склопу рутинских контрола.

Контролна група састојала се од 49 трудница са једноплодном трудноћом од 22 до 36+6 гестацијских недеља без претећих знакова за спонтани превремени порођај, које су биле на рутинској контроли на Клиници за гинекологију и акушерство Скопље.

Инклузиони критеријуми: једноплодне трудноће гестацијске старости од 22-36+6 гестацијских недеља, присуство материчне контракције регистроване токографским записом, промене на грлићу материце, у смислу скраћења испод 3 cm дужине и дилатација грлића до 3cm.

Ексклузиони критеријуми

1. претерминске превремене руптуре водењака (PPROM – preterm rupture of membranes)
2. цервикална дилатација преко 3 cm
3. постављен серклаж
4. вагинално крварење
5. вишеплодне трудноће
6. трудноћа испод 22 и преко 36+6 гестацијских недеља,
7. труднице са тешким хроничним болестима (тешка срчана обољења, болести везивног ткива, неопластичне болести итд.).

Код трудница испитиване групе, тј. групе са Dg: Partus pretemporarius imminens, уз претходно добијену сагласност за партиципацију, студијом су урађене следеће претраге:

1. Анамнестички подаци (о претходним спонтаним и намерним побачајима, претходни превремени порођај, претходни број рађања, претходне трудноће). Подаци ће бити обезбеђени из анамнеза трудница, из којих ће се одредити примарни фактори ризика за превремени порађај. Анализираће се следећи демографски и анамнестички подаци: године живота, локација и општина становања мајке (урбано/рурално подручје становања), занимање, степен образовања мајке, националност, брачни статус, (не) извршени ултразвучни скрининг за аномалије, број хоспитализација у овој трудноћи, претходни спонтани и намерни побачаји, претходни превремени порођаји, претходна мртворођеност, претходни случајеви смрти новорођенчета, претходни царски резови, превремена / терминска трудноћа и паритет, гестацијска недеља, вероватни термин рођења, висина мајке и телесна тежина при порођају, индекс телесне масе мајке (BMI), прираст мајке, обим стомака мајке, породична историја, лична анамнеза, гинеколошка анамнеза, претходне акушерске анамнезе, специфични анамнестички подаци (компликације током трудноће, лекови, амниоцентеза, хипертензија, вантелесна оплодња);
2. Мерење телесне висине (m) и тежине (kg), body mass index (kg/m²);
3. Токографије (за евалуирање утериног активитета);
4. Преглед спекулумом и узимање узорака: фетални фибронектин (fFN), брзи фосфорилизиран инсулину сличан фактор раста-везујући протеин-1 (Rapid phlIGFBP-1, имунохроматографски *deep stick test*), интерлеукин 6 и интерлеукин 2R у цервиковагиналном секрету дакрон штапићима;
 - За одређивање **fFN** користили смо Hologic Quik Check fFN тест за квалитативну детекцију fFN цервиковагиналне секреције (тест садржи стерилни апликатор, тест стрип и епрувету са екстрационим раствором, Слика 1.).

Quik Check fFN тест







Слика 1. Епрувета, полиестерски штапић и тест трака










Принцип теста Тест је солидно-фазни имуноесеј. Тест трака са имобилизованим моноклоналним антифеталним фибронектинским антителима, хумани фибронектин и поликлонална антифибронектинска антитела постављају се у екстракциони буфер. Ако је присутан fFN у примерку, он се везује са анти хуманим фибронектин-колоидалним златним конјугатом. Овај комплекс мигрира са капиларном активношћу кроз мембране која садржи имобилизована моноклонална антитела специфична за fFN. fFN-антифибронектин златни комплекс везује се за имобилизовано анти фетални фибронектин антитело, приказујући видљиву линију. Ако је fFN одсутан, у примерку неће бити везивања за имобилизирајућа анти fFN антитела. Резидуално невезано анти-хумано фибронектинско поликлонално антитело злато мигрира даље низ мембране и везује се за имобилизирани плазма фибронектин и даје есејску контролу. Позитиван тест даје две видљиве линије, негативни резултат читава се једном видљивом линијом.

Узимање примерка Свако паковање брзог теста садржи полиестерски штапић за узимање цервиковагиналног секрета. Цервиковагиналне секреције узимају се из задњег форникса вагине у току егзминације са спекулума и потребно је око 10 секунди за добру сатурацију апликатора са цервиковагиналног секрета. Након тога се апликатор инсерира у епрувети са екстракционим раствором у току 10 до 15 секунди. После тога се оставља тест трака у екстракциони раствор око 10 минута. Затим се читају

результати. Негативни резултат даје једну видљиву линију, позитиван две линије (Слика 2).

КОРАК 1	У току прегледа путем спекулума лако ротирајте стерилног апликатора у пределу задњег форникса вагине 10 секунде да би абсорбирао цервиковагиналног секрета	
КОРАК 2		Отстраните апликатора и ставите примерак у тест тубе са пуфером. Мешати енергично у пуферу 10-15 секунде. Отстраните апликатора
КОРАК 3	Убаците тест траку (натопљено подручје означено стрелицама) у пуферу тачно 10 минута	
КОРАК 4	Отстраните тест траку и прочитајте резултате	
		

Слика 2. Узимање примерка и тумачење теста

Dip Area	Test Line	Control Line	CITYC QuickCheck WHP [®]
			CITYC QuickCheck WHP [®]
			CITYC QuickCheck WHP [®]
			CITYC QuickCheck WHP [®]

Слика 3. Тумачење резултата

Лимитирање теста Примерак цервиковагиналног секрета мора се узети пре дигиталне екзаминације и евентуално друге манипулације цервикса (у тим случајевима може

дати лажно позитивне резултате). Сексуални однос у последња 24 часа може дати лажно позитивне резултате. Одређене супстанце које могу дати лажно позитивне резултате су лубриканти, креме, сапуни, дезинфицијенси.

Концентрације *fFN* које се детектују овим тестом су изнад 0.050 μ г/мл

- За одређивање **фосфорилисаног IGFBP-1 (Insulin like growth factor binding protein-1)** у цервикавагиналном секрету користили смо **Actim Partus** тест. То је тест за квалитативну детекцију (тест садржи полиестерски штапић за колекцију цервикавагиналног секрета, епрувету са екстракционим раствором (0.5ml) бовини серум албумина (БСА) и протеазе инхибитора, тест траку).

Принцип теста Тест је базиран на имунохроматографији. Он укључује два моноклонална антитела хуманог IGFBP-1. Један од ова два антитела везан је за плаве детектујуће партикуле. А друго антитело је имобилизовано на носећој мембрани да би он могла да ухвати комплекс антигена и латекс обележеног антитела и индиковала позитивни резултат. Ако примерак садржи phosphorylated IGFBP-1, он се везује за антитела обележеним латексом. Плава линија појавиће се ако су вредности фосфорилисаног IGFBP-1 изнад детектираног лимита. Друга плава линија потврђује коректно извођење теста. Најниже количине које се детектују овим тестом су 10 μ г/l phosphorylated IGFBP-1.

Узимање примерка Примерак се узима пре дигиталног прегледа или трансвагиналног ултразвука. Цервикална секреција се узима полиестерским штапићем из кита са цервикалног отвора током прегледа спекулумом. Штапић је потребно оставити у цервикалном отвору око 10-15 секунди како би се омогућила апсорпција секрета. Онда се штапић поставља у екстракционом раствору такође око 10-15 секунди. Након тога, ставља се тест трака у екстракциони раствор. Позитиван је резултат са две линије. Ако се појави само једна плава линија (контролна линија), тест је негативан. За појављивање линија чекамо 5 минута (Слика 3).



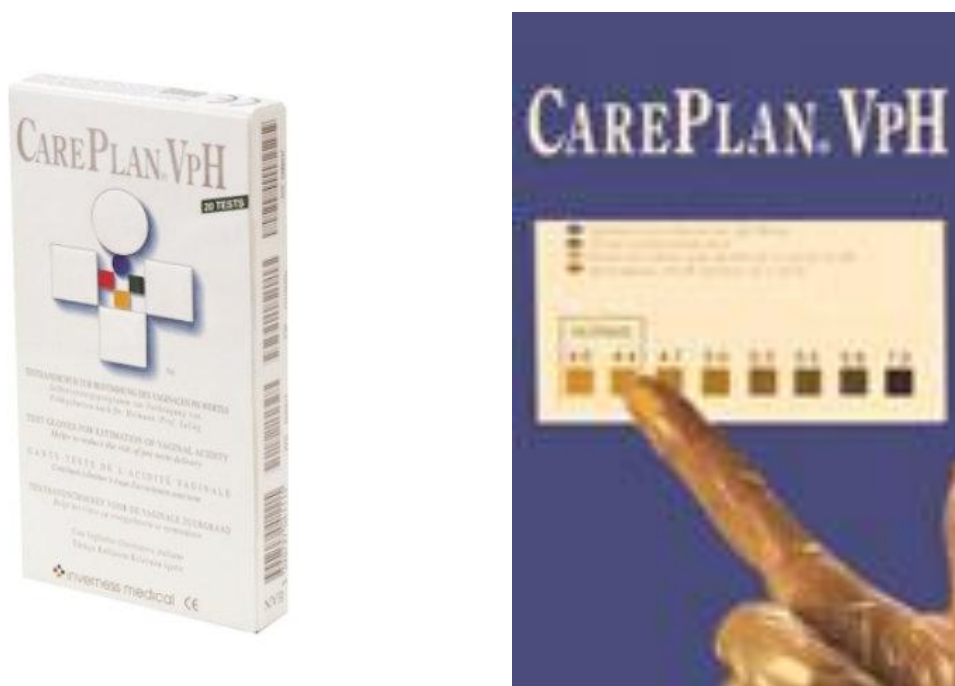
Слика 4. Комплетни сет

- За одређивање **IL-6**, **IL-2R** и **TNF alfa** у цервиковагиналном секрету коришћени су дакрон штапићи и епрувете са три различита раствора (buffers). Помоћу дакрон штапића узиман је примерак цервикалновагиналног секрета у току прегледа спекулумом заједно са осталим маркерима из цервикалновагиналног секрета. За екстракцију TNF- α из цервиковагиналног секрета коришћена је епрувета са Tris buffer (pH 7.4, NaCl, NaN₃, BSA, EDTA, phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 500 Kallikrein Units/ml of Aprotinin and Triton X-100). За екстракцију IL-2R и IL-6 коришћене су епрувете са раствором за екстракцију (phosphate-buffered saline (PBS), NaCl, 0.1 mg of aprotinin per ml, fetal bovine serum (FBS) and 0.001% sodium azide).

Примерци за TNF- α , IL-2R и IL-6 били су инкубирани један час на собној температури, а онда су били центрифугирани на 16,000 g у Spin-x центрифуги у току 15 минута. Друго праће примерка за других 500 μ l екстракционог раствора, а онда поново центрифугирање у Spin-X tube. По екстракцији, примерци су били замрзнути на -40 степена целзијуса до мерења концентрације.

IL-6, TNF- α и IL-2R и у серуму и у цервикавагиналном секрету квантификују се на потпуно аутоматизовани имуноесејски анализатор са секвенционалним, солидно фазним, хемилуминисцентним имунометријским есејом (Immulite 2000 HP, Immulite 1000 HP Diagnostic Products Corp).

5. Одређивање рН вагине (CAREPLAN VpH ТЕСТ рукавице)



Слика 5. CAREPLAN VpH ТЕСТ рукавице

6. Бактериолошки преглед вагиналног и цервикалног бриса, као и преглед на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*;

7. Бактериолошки преглед урина (уринокултура);

8. Трансвагинални ултразвук за мерење дужине цервикса (Voluson E8 Expert, transvaginal probe), сагласно критеријумима за мерење дужине цервикса Fetal medicine foundation.

- Пре ултразвучног мерења, пражњење бешике је обавезно, а онда се трудница поставља у дорзалну литотомну позицију.

- Ултразвучна вагинална сонда поставља се у вагину и усмерава се ка предњем форниксу, а потребна је предострожност за отклањање непотребног притиска цервикса, што може допринети артефицијално већој дужини цервикса.
- Потребно је добити сагитални пресек, а ендоцервикална мукоза користи се као водич истинитој позицији интерној оси и тако се не прави конфузија са доњог утериног сегмента.
- Калипере се користе за мерење линеарних дистанци између триангуларне ареје еходензитета на екстерном отвору и V shaped форми као интерном отвору.
- Свако мерење би требало да траје 2-3 минута. У 1% случајева цервикална дужина може се мењати као резултат утериних контракција и код таквих случајева узима се најмања дистанца.

9. Бимануелни гинеколошки преглед и процена Бишоповог скорa;

10. Узимање крви по протоколу код свих трудница са дијагнозом за претећи превремени порођај и одређивање крвне слике, CRP-а (Це - реактивни протеин), TNF - α , IL-2R и IL-6 у серуму. Одређивање је вршено истим принципом као и цервиковагинални секрет (Immulite 2000 HP, Immulite 1000 HP Diagnostic Products Corp). Сва биохемијска испитивања урађена су у Биохемијској лабораторији при Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство, Скопље.

Статистичка обрада података

Статистичка анализа података урађена је коришћењем стандарних програма за обраду података MS EXCEL и програмског пакета SPSS верзија 13.0.

Дескриптивном статистичком анализом приказани су следећи статистички параметри: аритметичка средина, стандарна девијација, коефицијент варијације, интервал варијације (мин-макс). Категоријске варијабиле анализирани су Chi square тестом и Fisher exact тестом, а квантитативне варијабиле анализирани су тестом независних узоракa и Mann–Whitney U тестом. За одређивање корелације између одређених

варијабилна коришћен је Spearman Rank Order Correlation Pearson коефицијент линеарне корелације.

За одређивање cut off вредности анализираних параметара у релацији са превременим порођајем биле су конструисане *ROC криве (Receiver operating characteristic)*. Сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност (ППВ), негативна предиктивна вредност (НПВ), LR+ (likelihood ratio+), LR- (likelihood ratio-) и површина испод ROC криве (AUC) рачунати су за анализираних социодемографске, клиничке и биохемијске параметре везане за исход трудноће.

Логистичка регресиона анализа (Binary Logistic Regression) била је коришћена за одређивање улоге анализираних параметара за предикцију спонтаног порођаја, а за квантификовање независних веза била је одређивана стопа вероватноће и - Odds ratio (OR) и 95% Confidence Interval (CI).

За ниво значајности била је узета вредност $p < 0,05$, а за високо сигнификантну вредност $p < 0,01$.

РЕЗУЛТАТИ

Експериментална група састављена је од 58 трудница од 22. до 36. гестацијске недеље, које су биле хоспитализоване у Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство у Скопљу са следећим дијагнозама: Partus praetemporarius imminens - PPI. Просечна старост испитаница била је $30,15 \pm 4,8$ година; најмлађа испитаница имала је 20, а најстарија 40 година.

1 Демографске карактеристике

Међу испитиваним трудницама православне хришћанке представљене су у нешто већем проценту од муслиманки (51,7 наспрот 48,3 %). У **Табели 1** приказана је заступљеност испитаница у погледу етничке припадности, тј. њихове националности.

Табела 1. Дистрибуција испитаница у погледу етничке припадности

Варијабила	mean±SD или %
<i>Старост</i>	30,15±4,8 min=20 max=40
<i>Националност</i>	
Македонка	29(50,0%)
Албанка	23(39,66%)
Ромкиња	4(6,9%)
Туркиња	1(1,7%)
Бошњакиња	1(1,7%)
<i>Верска припадност</i>	
Православна хришћанка	30(51,72%)
Муслиманка	28(48,28%)

У Табели 2 приказана је заступљеност испитаница у односу на неке клиничке карактеристике, тј. параметре. Само једна испитаница била је хоспитализована у 22. недељи гестације, док је 7 (12,07%) њих било у 36. недељи трудноће. Ово је прва трудноћа код 14 (24,14%) испитаних трудница, а шеста трудноћа у низу само код једне испитанице. Анамнезу за превремени порођај имало је 9 (15,5%) испитаница, 29,3% је имало спонтани побачај, а 5,2% намерни побачај.

У погледу броја спонтаних побачаја, ова група има 12 испитаница (20,7%) и једну са четири побачаја, док је преходни намерни (артефицијални) побачај регистрован код три (5,2%) испитанице.

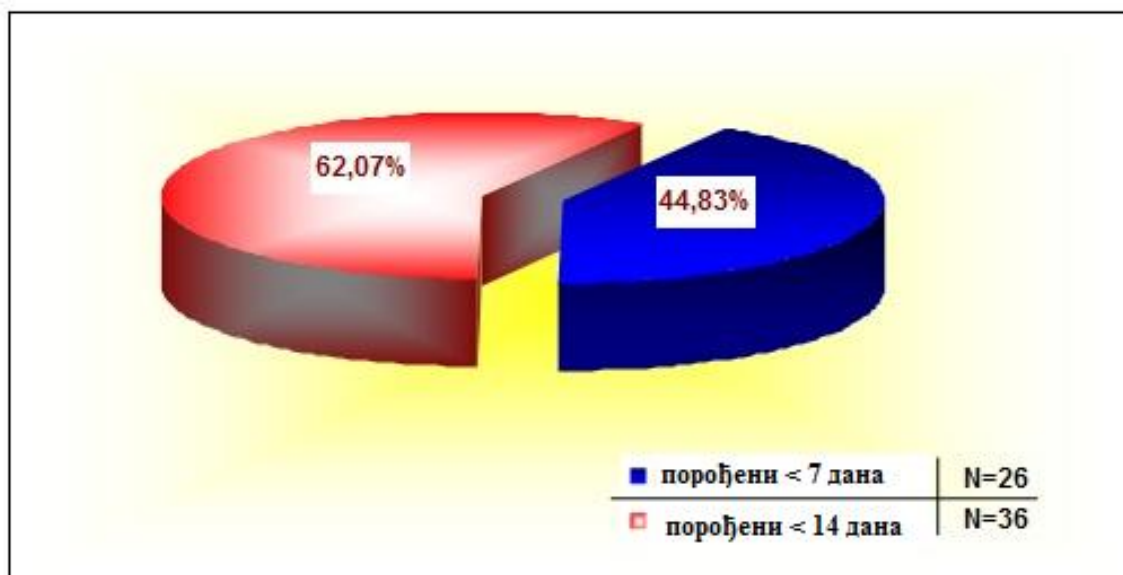
Просечна дужина грлића материце је $20,7 \pm 6,5$ mm, најкраћа измерена дужина је 5 mm и регистрована је само код једне испитанице, док максимална дужина грлића материце у овој групи испитаница износи 40 mm, и такође је регистрована код само једне труднице. Са дужином грлића 16-20 mm забележен је највећи број и проценат испитаница, 18 (31,03%).

Резултати добијени на основу узетих брисева и уринокултуре показују да су четири испитанице имале позитивни налаз у уринокултури, код две је брис био позитиван, док је код пет пронађен позитивни налаз у вагиналном брису.

Табела 2. Дистрибуција испитаница у односу на неке клиничке карактеристике, тј. параметре

Варијабила	Mean, median, range или n%
<i>Гестацијска недеља</i>	median 33 rang(22 – 36)
<i>Гравидитет</i>	median 2 rang(1 – 6)
<i>Анамнеза превремено рођених беба</i>	9 (15,5%)
<i>Спонтани абортус</i>	17 (29,3%) rang 1-4
<i>Артефицијелни абортус</i>	3 (5,17%) rang 0-1
<i>Дужина цервикса</i>	mean20,7±6,5 median 20 rang(5 – 40)
≥ 15 mm	14 (24,14%)
16 – 20 mm	18 (31,03%)
21 – 25 mm	14 (24,14%)
> 25 mm	12 (20,67%)
<i>Позитивна уринокултура</i>	4 (6,9%)
<i>Позитивни цервикални брис</i>	2 (3,45%)
<i>Позитивни вагинални</i>	5 (8,62%)
<i>Порођени < 7 дана</i>	26 (44,83%)
<i>Порођени < 14 дана</i>	36 (62,07%)

У току 7 дана од хоспитализације наступило је превремено рађање код 26 (44,83%) испитаница, док се 36 (62,07%) породило у периоду од 14 дана након хоспитализације.



Слика 1. Приказ односа између порођених <7 и <14 дана након хоспитализације

I. Разлике између одређених социодемографских, клиничких и биохемијских параметара у односу на исход у току наредних 14 дана

Код групе од 58 испитаница са знаковима претећег превременог порођаја 36 (62,07%) се породило у току наредних 14 дана након пријема, док је код 22 (37,93%) порођај настао две недеље након хоспитализације.

Испитанице које су се породиле у току 14 дана након хоспитализације имају несигнификантно ($p=0,71$) већу старост од испитаница код којих је порођај настао након овог периода ($30,45\pm 4,28$ vs $29,97\pm 5,17$).

Просечна вредност ВМІ у групи испитаница порођених за мање од 14 дана након пријема износи $28,18\pm 5,18$, и незначајно је ($p=0,22$) већи од просечног ВМІ у групи испитаница порођених након 14 дана, које имају просечну вредност од $26,52\pm 4,4$.

Табела 3. Просечна вредност старости и ВМІ

Варијабла	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Старост (године)			
Mean, rang	29,97±5,17 20-38	30,45±4,28 20-40	t=0,37 p=0,71
ВМІ			
Mean, rang	26,52±4,4 18,7-35,6	28,18±5,18 19,5-43,8	t=1,25 p=0,22

Верска припадност у нашим истраживањима показала је сигнификантну везу са превременим порођајем ($p=0,049$). Код испитаница муслиманске вероисповести порођај је у периоду од две недеље након хоспитализације сигнификантно чешћи у односу на испитанице православне вероисповести.

Тако, 31,8% испитаница православне и 58,3% муслиманске вероисповести породило се у току 14 дана након хоспитализације.

Табела 4. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на верску припадност

Варијабилa верска припадност	Исход у наредних 14 дана	
	Непорођене n=22	Порођене n=36
муслиманка	7(31,82%)	21(58,33%)
православна хришћанка	15(68,18%)	15(41,67%)

Pearson Chi-square= 3,84 df=1, p=0,049* p<0,05

Табела 5. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на њихову етничку припадност

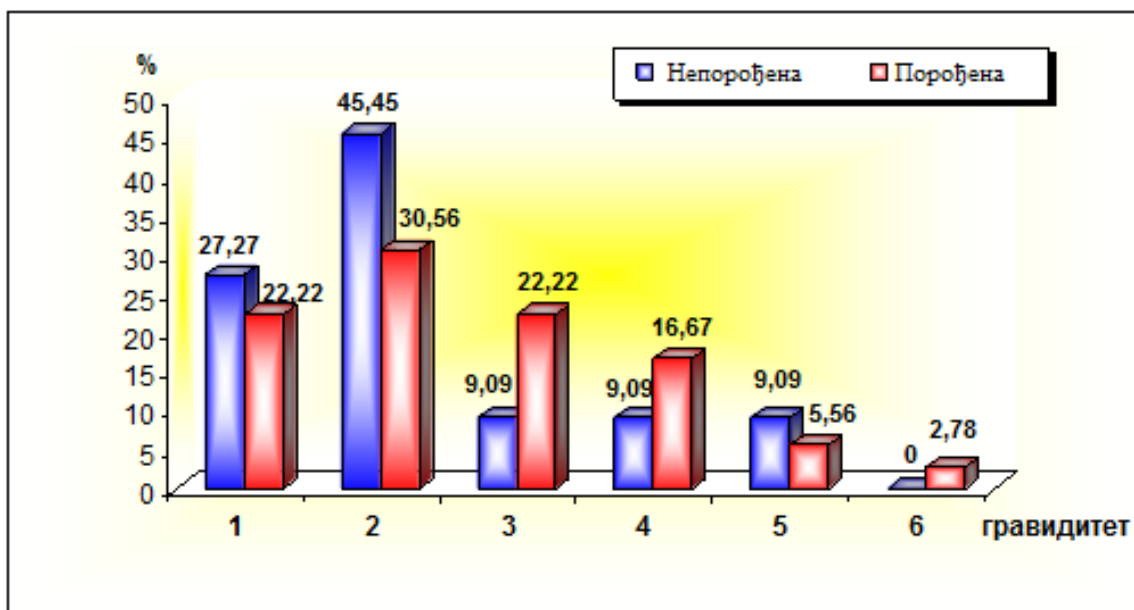
Варијабилa националност	Исход у наредних 14 дана	
	Непорођене n=22	Порођене n=36
Албанке	5 (22,73%)	18 (50%)
Македонке	15 (68,18%)	14 (38,89%)
Ромкиње	2 (9,09%)	2 (5,56%)
Туркиње	0	1 (2,78%)
Бошњакиње	0	1 (1,78%)

Испитанице које су се породиле пре и после 14 дана након хоспитализације неситнификантно се разликују у односу на број претходних трудноћа (p=0,31). Обе групе најчешће обухватају труднице са подацима за две претходне трудноће (10 према 11).

Табела 6. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на гравидитет

Варијабилa Гравидитет n(%),median, rang	Исход у наредних 14 дана	
	Непорођене n=22	Порођене n=36
1	6(27,27%)	8(22,22%)
2	10(45,45%)	11(30,56%)
3	2(9,09%)	8(22,22%)
4	2(9,09%)	6(16,67%)
5	2(9,09%)	2(5,56%)
6	0	1(2,78%)
(median, rang)	2(1-5)	3(1-6)

Mann-Whitney Z=1,04 p=0,31



Слика 2. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на гравидитет

Анамнезу за превремени порођај имају четири (11,11%) испитанице из групе које су порођене у току 14 дана након хоспитализације, и пет (22,73%) из групе које су се породиле након овог периода.

Разлика код позитивне и негативне анамнезе за претходни превремени порођај између испитаница обе групе статистички је несигнификантна ($p=0,28$).

Табела 7. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на анамнезу за превремени порођај

Варијабиле Анамнеза за предвремени порођај n(%), rang	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Не	17(77,27%)	32(88,89%)	Fisher exact p=0,28
Да	5(22,73%)	4(11,11%)	
Број превремено рођених, rang	0-3	0-3	

Спонтани побачај имало је 9 (25,0%) трудница које су порођене до 14 дана након пријема у болницу и 8 (36,36%) порођених 14 дана након пријема. Обе групе испитаница несигнификантно се разликују у односу на претходне спонтане побачаје ($p=0,36$).

Табела 8. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на спонтани побачај

Варијабиле Спонтани побачај n(%), rang	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Не	14(63,64%)	27(75,0%)	$X^2=0,85$ df=1 p=0,36
Да	8(36,36%)	9(25,0%)	
Број спонтаних побачаја, rang	0-3	0-4	

Анамнезу за намерни (артефицијелни) побачај имала је само једна трудница из групе порођених у периоду након хоспитализације, и код две из групе порођених након овог периода.

Табела 9. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на намерни побачај

Варијабиле Намерни побачај n(%), rang	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Не	20(90,91%)	35(97,22%)	$X^2=0,85$ df=1 p=0,36
Да	2(9,09%)	1(2,78%)	
Број спонтаних побачаја, rang	0-1	0-1	

Испитаце које су имале знакове за превремени порођај, а које су се породиле у периоду од 14 дана након хоспитализације, имају просечну дужину цервикса од $18,78 \pm 5,8$ mm, што је високо сигнификантно мање од просечне дужине цервикса код испитаница које су се породиле у термину, а чија вредност је $23,87 \pm 6,36$ mm ($p=0,0028$).

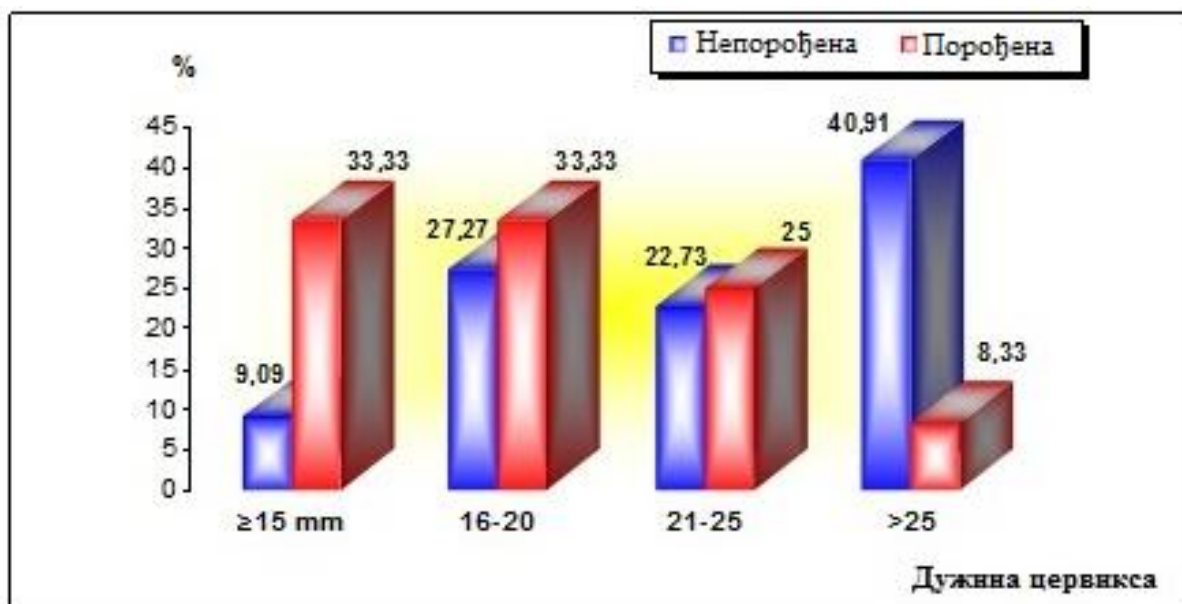
Најкраћа измерена дужина цервикса у групи порођених у прве две недеље је 5 mm, док код групе порођених у термину најкраћа дужина 12 mm.

Дужина цервикса од 15 mm и мање има 33,3% испитаница порођених у периоду од 14 дана након пријема и 9,09% порођених након овог периода, док је заступљеност испитаница са дужином цервикса већом од 25 mm 8,3% у групи порођених у првих 14 дана и 40,9% порођених након тога.

Табела 10. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на дужину цервикса

Варијабила	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
<i>Дужина цервикса (mean±SD, rang) mm</i>	23,87±6,36 12-40	18,78±5,8 5-33	t=3,13 p=0,0028**
≤15 mm	2(9,09%)	12(33,33%)	X ² =10,5 df=3 p=0,015*
16-20	6(27,27%)	12(33,33%)	
21-25	5(22,73%)	9(25,0%)	
>25	9(40,91%)	3(8,33%)	

*p<0,05 **p<0,01



Слика 3. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на дужину цервикса

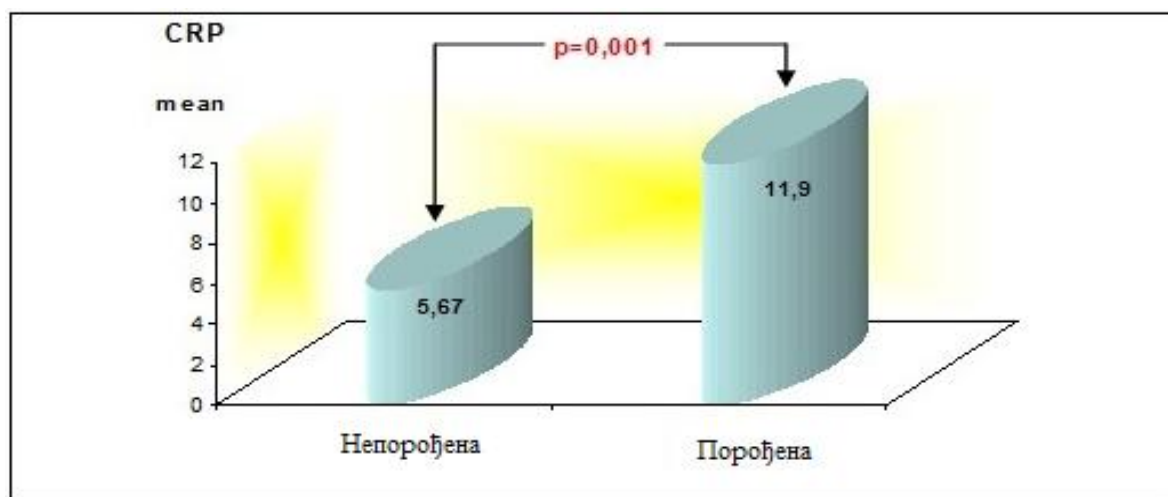
Статистички несигнификантна је разлика између обе групе у односу на вредности рН вагине ($5,0\pm 0,7$ насупрот $4,7\pm 0,6$) и у односу на просечне вредности леукоцита у крви ($11,3\pm 4,6$ насупрот $9,82\pm 4,6$).

Обе групе испитаница имају високо сигнификантно различите вредности CRP-а у серуму ($p=0,001$). Просечна вредност CRP-а код групе порођених у првих 14 дана од утврђивања дијагнозе за претећи превремени порођај је $11,9\pm 16,85$ mg/L, насупрот $5,67\pm 5,5$ mg/L у групи порођених у термину.

Табела 11. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на рН вагине, Le и CRP

Варијабила	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
рН вагине (mean±SD, rang, median)	$4,7\pm 0,6$ med 4,7(4-5,8)	$5,0\pm 0,7$ 54(4-7)	Z=1,2 p=0,23
Леукоцити (10×9) (mean±SD, rang)	$9,82\pm 4,6$ 0,3-19,0	$11,3\pm 4,6$ 1,8-20,0	t=1,19 p=0,24
CRP mg/L (mean±SD, rang, median)	$5,67\pm 5,5$ med 5 (0,3-19,8)	$11,9\pm 16,85$ med 6(0,4-73,8)	Z=3,25 p=0,001**

**p<0,01



Слика 4. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на рН вагине, Le и CRP

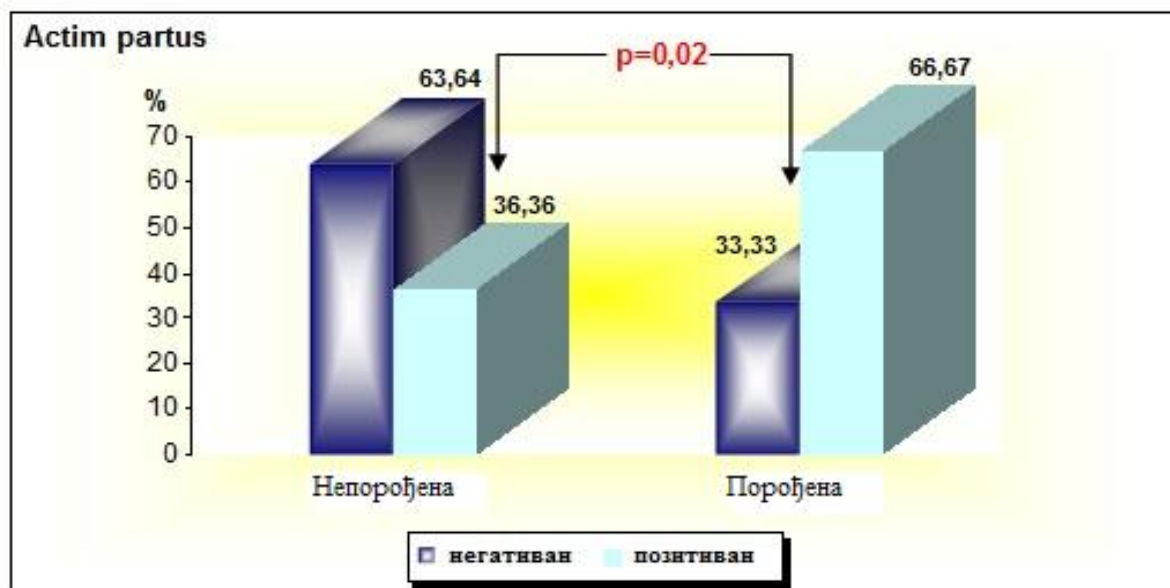
Код групе испитаница које су порођене у периоду од две недеље након хоспитализације значајно се чешће региструје позитивни Actim partus тест ($p=0,02$).

Код заступљености која је приказана у Табели 1, види се да налаз позитивног Actim partus теста има 24 (66,67%) испитаница из групе које су се породиле у прве две недеље и 8 (36,36%) које су се породиле након две недеље.

Табела 12. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на Actim partus тест

Варијабила	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
<i>Actim partus n (%)</i>			
Негативан	14(63,64%)	12(33,33%)	X ² =5,07 df=1 p=0,02*
Позитиван	8(36,36%)	24(66,67%)	

*p<0,05



Слика 5. Однос негативног и позитивног Actim partus теста у односу на исход у наредних 14 дана

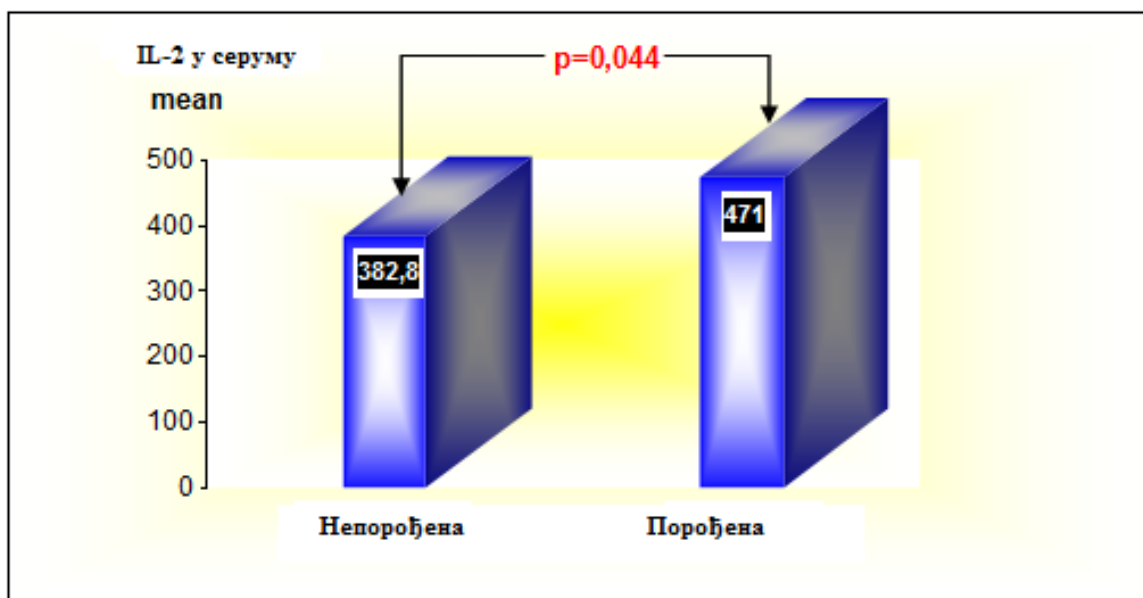
У Табели 13 приказане су и анализирани вредности IL-2R у цервикалном секрету и у серуму код обе групе испитаница. Све труднице које су се породиле у периоду од 14

дана након пријема имају вредност IL-2R у цервикалном секрету ниже од 500 U/ml, у групи порођених у термину код једне труднице вредност је била 614 U/ml. Обе групе имају сигнификантно различне вредности IL-2R у серуму ($p=0,044$), што је резултат значајно повишене вредности овог биохемијског параметра у групи испитаница код којих је порођај настао пре термина ($471\pm 197,6$ vs $382,8\pm 138,6$).

Табела 13. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на IL-2R у цервикалном секрету и IL-2R у серуму

Варијабилa	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
IL-2R у цервикални секрет U/ml n(%)			
<500	21(95,45%)	36(100%)	
614	1(4,55%)	0	
IL-2R у серуму U/ml (mean±SD, median, rang)	382,8±138,6 med 364,5 169-748	471±197,6 med 459 199-1327	Z=2,01 p=0,044*

* $p<0,05$



Слика 6. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на IL-2R у серуму

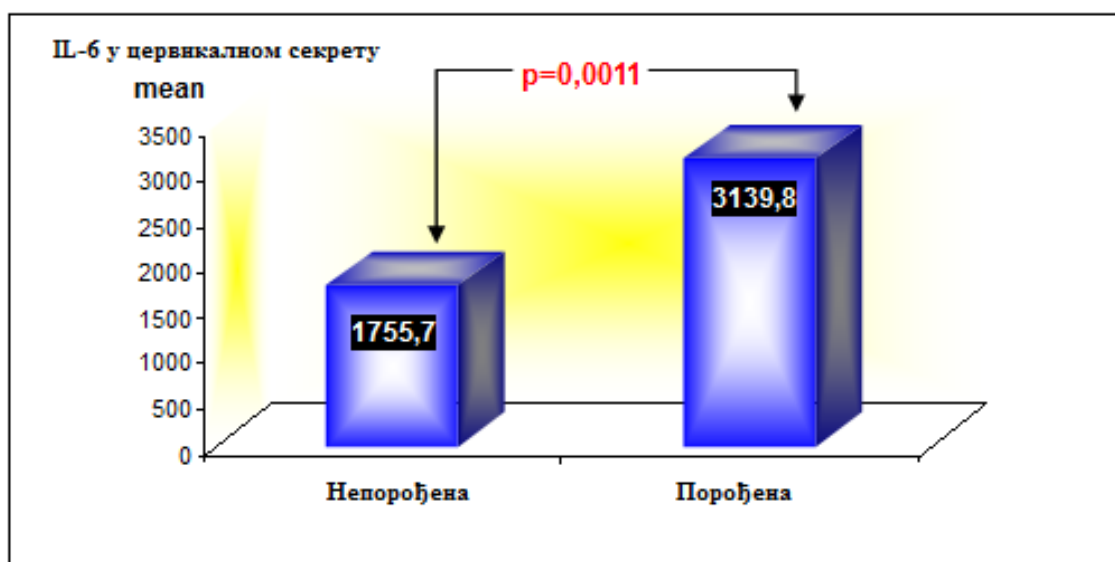
Труднице које су се породиле у периоду краћем од 14 дана након утврђивања дијагнозе за претећи превремени порођај имају сигнификантно веће вредности ИЛ-6 у цервикалном секрету ($p=0,0011$).

Просечно измерене вредности овог параметра су $3139,8 \pm 2646,2$ pg/ml у групи порођених у периоду пре 14 дана, док у групи испитаница порођених у термину измерене су просечне вредности за ИЛ-6 у цервикаленом секрету од $1755,7 \pm 3165,7$ pg/ml. Обе групе испитаница несигнификантно се разликују у односу на вредности ИЛ-6 у серуму ($p=0,65$).

Табела 14. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на ИЛ-6 у цервикалном секрету и ИЛ-6 у серуму

Варијабила	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
<i>ИЛ-6 у цервикални секрет pg/ml (mean±SD, median, rang)</i>	1755,7±3165,7 med 59,55 19,9-10001,0	3139,8±2646,2 med 2220 190,9-10 001,0	Z=3,29 p=0,0011*
<i>ИЛ-6 у серум pg/ml (mean±SD, median, rang)</i>	2,95±2,55 med 1,99 1,99-12,8	2,65±1,8 med 1,99 1,99-12,4	Z=0,45 p=0,65

** $p < 0,01$



Слика 7. Дистрибуција испитаница обе групе у односу на ИЛ-6 у цервикалном секрету и ИЛ-6 у серуму

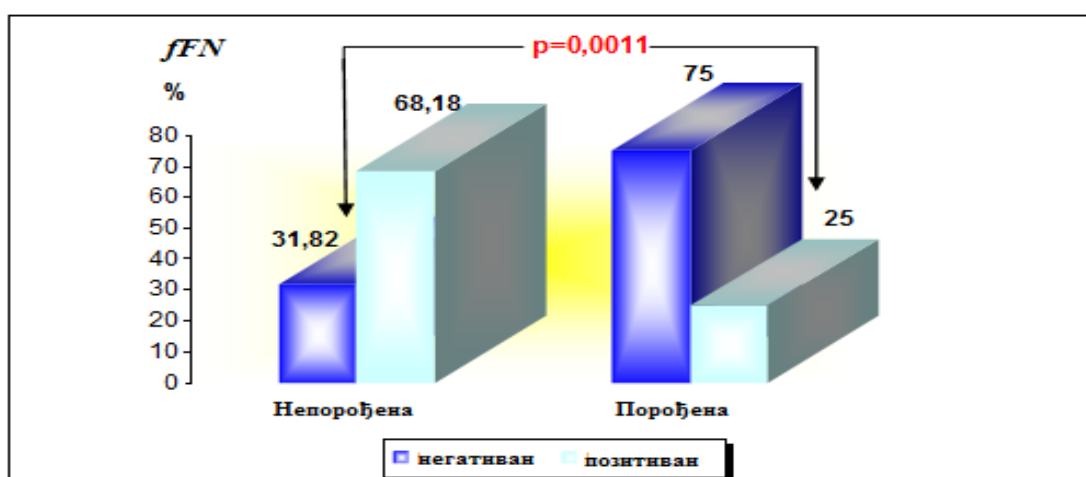
Табела 15 и Слика 8 представљају заступљеност обе групе испитаница у односу на налаз за позитивни и негативни fFN.

Код групе порођених у периоду од 14 дана након пријема, позитивни fFN има 27 (75,0%) трудница, док у групи непорођених након 14 дана исти тај број и проценат износи 7 (31,82%). Статистичката анализа потврђује разлику између позитивног и негативног fFN код обе групе испитаница као високо сигнификантну, односно значајну ($p=0,0011$).

Табела 15. Дистрибуција обе група испитаница у односу на налаз позитивног и негативног fFN

Варијабила	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
<i>fFN</i> n(%)			
позитиван	7 (31,82%)	27 (75,0%)	$X^2=10,5$ df=1 $p=0,0011^{**}$
негативан	15 (68,18%)	9 (25,0%)	

** $p<0,01$



Слика 8. Дистрибуција обе групе испитаница у односу на налаз позитивног и негативног fFN

Испитанице из групе код којих је порођај настао превремено имају несигнификантно веће вредности за TNF alfa у серуму, у односу на испитанице из групе порођених након 14 дана ($8,24\pm 3,5$ vs $7,9\pm 2,48$).

Обе групе се несигнификантно разликују и у односу на измерене вредности TNF alfa у цервикалном секрету ($p=0,3$).

Табела 16. Дистрибуција обе групе испитаница према TNF alfa у серуму и TNF alfa у цервиксу

Варијабилa	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
<i>TNF alfa у серуму (pg/ml)</i> (<i>mean±SD, rang, median</i>)	7,9±2,48 med 7,355 1,18-12,4	8,24±3,5 med 8,36 1,3-16,6	t=0,38 p=0,7
<i>TNF alfa у цервиксу (pg/ml)</i> (<i>mean±SD, median, rang</i>)	28,09±29,0 med 19,45 3,99-150	20,9±8,57 med 17,05 10,7-45,1	Z=1,04 p=0,3

У Табели 17 приказана је заступљеност микробиолошких налаза уринокултуре, цервикалног и вагиналног бриса код обе групе испитаница.

Позитивни микробиолошки налази су чешћи у групи испитаница које су се породиле у периоду до 14 дана након постављања дијагнозе претећег превременог порођаја.

Табела 17. Дистрибуција обе групе испитаница према резултатима уринокултуре, цервикалног и вагиналног бриса

Варијабилa	Исход у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Уринокултура n(%)			
негативна	21(95,45%)	33(91,67%)	Fisher exact p=0,51
позитивна	1(4,55%)	3(8,33%)	
<i>Escherichia coli</i>		2	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (gr. B)	1	1	
Брис из цервикса n(%)			
негативан	22 (100%)	34(94,44%)	
позитиван		2(5,56%)	
<i>Escherichia coli</i>		1	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (gr. B)		1	
Брис из вагине n(%)			
негативан	20(90,91%)	33(91,67%)	
позитиван	2(9,09%)	3(8,33%)	
<i>Escherichia coli</i>		1	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (gr. B)	1	1	
<i>Candida albicans</i>		1	
<i>Enterococcus spp.</i>	1	1	

Позитиван налаз *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis* чешће се региструје у групи испитаница које су се породиле у периоду од две недеље након пријема у Клинику (Табела 18).

Табела 18. Дистрибуција обе групе испитаница према налазу *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis*

Варијабилa	налаз у наредних 14 дана		p-value
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
<i>Mycoplasma hominis</i> n(%)			
Негативан	22(100%)	35(97,22%)	
Позитиван	0	1(2,78%)	
<i>Ureaplasma urealyticum</i> n(%)			
Негативан	16(72,73%)	30(83,33%)	Fisher exact p=0,5
Позитиван	6(27,27%)	6(16,67%)	
<i>Chlamydia trachomatis</i> n(%)			
Негативан	21(95,45%)	34(94,44%)	
Позитиван	1(4,55%)	2(5,56%)	

Код испитаница са позитивном уринокултуром, просечна рН вредност вагине износи $4,875 \pm 0,6$, док је код испитаница са негативном уринокултуром просечна рН вредност $4,9 \pm 0,9$ (Табела 19).

Није утврђена статистички сигнификантна разлика у рН вредности вагине код испитаница са позитивном и негативном уринокултуром ($p=0,84$).

Табела 19. Корелација између налаза уринокултуре и рН вагине

Варијабилa	Уринокултура		p-value
	Негативна n=54	Позитивна n=4	
<i>Ph вагине</i> (<i>mean</i> ± <i>SD</i> , <i>median</i> , <i>rang</i>)	4,9±0,9 med 5 4-7	4,875±0,6 med 5 4-5,5	(p=0,84)

Минимална рН вредност вагине код 56 испитаница са негативним микробиолошким налазом цервикалног бриса износи четири, а максималната вредност је седам. Код две испитанице микробиолошки налаз цервикалног бриса је позитиван, при чему код једне од њих рН вредност вагине износи 4,4 а код друге 5,0 (Табела 20).

Табела 20. Корелација између микробиолошког налаза цервикалног бриса и рН вагине

Варијабилa	Брис из цервикса		p-value
	Негативни n=56	Позитивни n=2	
<i>рН вагине</i> (<i>mean</i> ± <i>SD</i> , <i>median</i> , <i>rang</i>)	4,92±0,7 med 5 4-7	4,7±0,4 med 4,7 4,4-5,0	Z=0,2 p=0,84

Испитанице са позитивним микробиолошким налазом вагиналног бриса имају просечну рН вредност вагине $4,7 \pm 0,5$, док оне са негативним налазом вагиналног бриса имају просечну рН вредност $4,93 \pm 0,7$ (Табела 21). Није утврђена статистички значајна разлика у рН вредностима вагине код испитаница са позитивним и негативним микробиолошким налазом вагиналног бриса.

Табела 21. Корелација између микробиолошког налаза вагиналног бриса и рН вагине

Варијабила	Брис из вагине		p-value
	Негативан n=53	Позитиван n=5	
рН вагине (mean±SD, median,rang)	4,93±0,7 med 5 4-7	4,7±0,5 med 4,7 4,4-5,3	Z=0,35 p=0,73

Начин порођаја у групи трудница које су се породиле у периоду од 14 дана најчешће је спонтан, 61,1%, док је порођај царским резом био индикован у мањем проценту испитаница из ове групе, 38,9%.

У Табели 22 приказани су и неки параметри новорођених од мајки које су се породиле у периоду од две недеље од када је урађена анализа. Тако, просечна телесна тежина новорођенчета износи 2377,5±691,1 gr, најнижа порођајна тежина је 1050 gr, Apgar skor у првој минути има средњу вредност 7, а у петој минути има средњу вредност 8.

Табела 22. Резултати испитивања параметара код мајки које су се породиле у току периода од две недеље од када је урађена анализа

Варијабила	mean±SD или %	
ТТ новорођенчета	2377,5±691,1 min=1050 max=3430	
Ph новорођенчета	7,2±0,08 min=7,01 max=7,43	
apgar skor median, rang		
у првом минути	Med 7 (5-8)	
у петом минути	Med 8(6-9)	
Начин порођаја		
Спонтани	22(61,11%)	
Царским резом	14(38,89%)	

II. Одређивање cut off вредности одређених клиничких и биохемијских параметара у односу на исход у наредних 14 дана – порођена/непорођена

1. Дужина цервикса

У Табели 23 приказани су резултати улоге, односно утицаја дужине цервикса у настајању порођаја, у периоду од 14 дана након постављања дијагнозе за претећи превремени порођај. Код ове групе трудница, дужина цервикса испод 21,5 mm представља најбољу cut off вредност за превремени порођај у периоду од 14 дана након пријема. Користећи овај критеријум, превремени порођај је регистрован код 75% према 46,15% (24/32 и 12/26). Сензитивност цервикалне дужине за граничне вредности од 21,5 mm износи 30,6% , док је специфичност 36,4%.

Цервикална дужина је сигнификантно повезана са превременим порођајем у периоду од 14 дана након постављене дијагнозе ($p=0,02$).

Табела 23. Резултати који приказују улогу дужине цервикса у настајању порођаја у периоду од 14 дана након постављене дијагнозе за претећи превремени порођај

Дужина цервикса Cut off = 21,5 mm	Исход у наредних 14 дана		Ук.
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Мања	8(25,0%)	24(75,0%)	32
Већа	14(53,85%)	12(46,15%)	26
Укупно	22	36	58

Сензитивност=69,4%

Chi-square=5,07 df=1 p=0,02* p<0,05

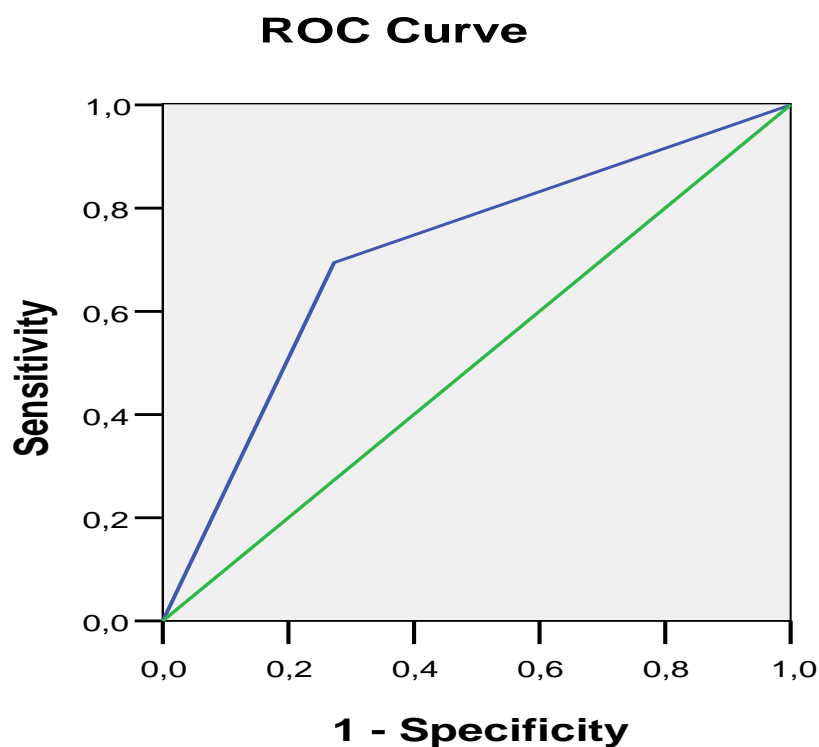
Специфичност=72,7

ППВ = 75%

НПВ = 54%

LR+ = 2,54

LR- = 0,42; Area Under the Curve (AUC) = 0,711 95% CI (0,571-0,85)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 9. ROC крива за перформансу дужине цервикса као предиктора за превремени порођај

2. CRP у серуму

Оптимална cut off серумска концентрација CRP-а за предикцију превременог порођаја за ове серије испитаница износи 6,1 mg/L, са сензитивношћу од 72,2%, специфичношћу од 72,7%, однос вероватноће за позитиван тест од 2,64 и однос вероватноће за негативни тест од 0,38. За ове граничне вредности CRP-а у серуму површина испод ROC криве износи 0,756, што показује да ова гранична вредност CRP-а има добру дијагностичку вредност за предвиђање превременог порођаја.

Код групе испитаница са вредношћу CRP-а већом од 6,1 mg/L 80,65% породило се у периоду од 14 дана након пријема, док у групи са CRP вредношћу мањом од 6,1 mg/L породило се 40,74% испитаница. Статистички високо сигнификантна је разлика

између обе групе испитаница, а у зависности од вредности CRP-а у серуму изнад или испод 6,1 mg/L ($p=0,0018$).

Табела 24. Исход у наредних 14 дана у зависности од вредности CRP-а

CRP(mg/L) cut off=6,1	Исход у наредних 14 дана		Ук.
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Нижа	16(59,26%)	11(40,74%)	27
Већа	6(19,35%)	25(80,65%)	31
Укупно	22	36	58

Сензитивност=69,4%

Chi-square=9,76 df=1 $p=0,0018^*$ $p<0,01$

Специфичност=72,7%

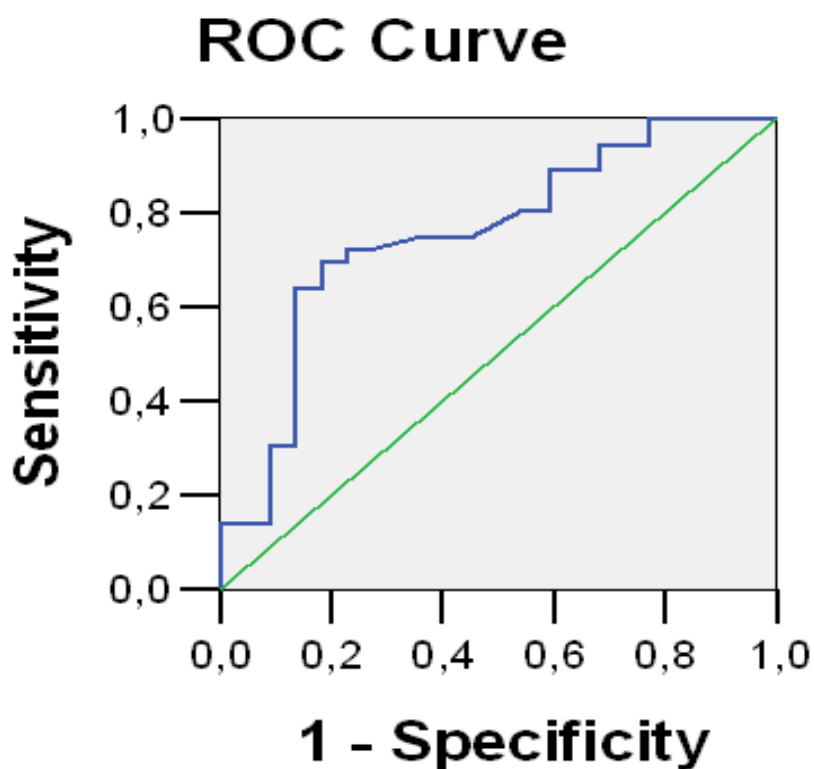
ППВ = 81%

НПВ = 59%

LR+ = 2,54

LR- = 0,42

Area Under the Curve (AUC) = 0,756 95% CI (0,625-0,888)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 10. ROC крива за вредност серумског нивоа CRP-а као предиктора за превремени порођај

3. IL-6 у цервикалном секрету

За остварење циљева овог истраживања урађена је анализа концентрације IL-6 у цервикалном секрету у релацији са превременим порођајем.

ROC крива урађена је да би се добила најбоља cut-off вредност овог параметра у предикцији превременог порођаја.

Резултати су показали да најбоља cut off вредност IL-6 у цервикалном секрету која даје могућност за предвиђање порођаја код ове серије испитаница је цервикална концентрација од 1305 pg/ml, сензитивност од 69,4%, специфичност од 68,2%, LR+ од 2,18 и LR- од 0,45. Стопа превремених порођаја је 78,13% ако је концентрација IL-6 у цервикалном секрету већа од 1305 pg/ml и 42,31% код концентрације ниже од 1305 pg/ml.

Тестирана разлика између обе групе испитаница у зависности од вредности IL-6 у цервикалном секрету већој или мањој од 1305 pg/ml статистички је врло сигнификантна, односно значајна ($p=0,005$).

Табела 25. Исход у наредних 14 дана у зависности од вредности IL-6 у цервикалном секрету

IL-6 у цервикалном секрету cut off=1305 pg/ml	Исход у наредних 14 дана		Ук.
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Нижа	15(57,69%)	11(42,31%)	26
Већа	7(21,88%)	25(78,13%)	32
Укупно	22	36	58

Сензитивност=69,4%

Chi-square=7,82 df=1 $p=0,005^{**}$ $p<0,01$

Специфичност=68,2%

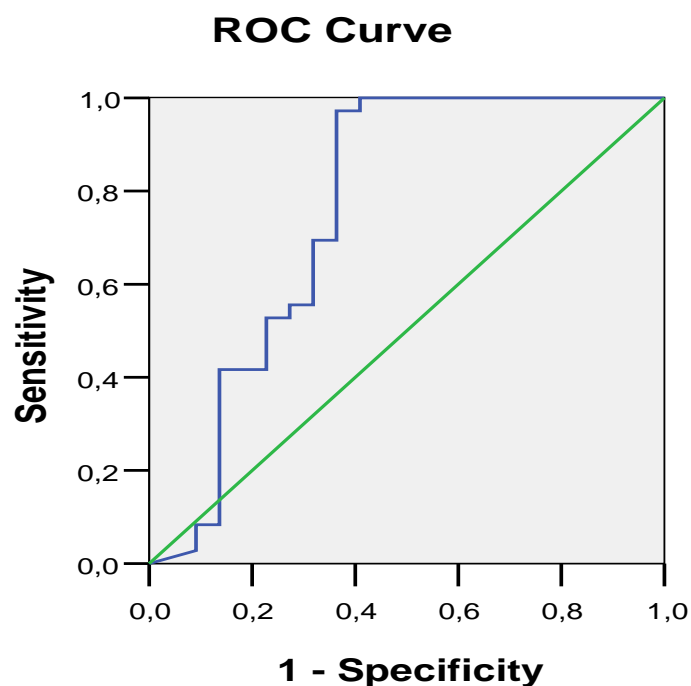
ППВ = 78,1%

НПВ = 57,69%

LR+ = 2,18

LR- = 0,45

Area Under the Curve (AUC) = 0,759 95% CI (0,607-0,91)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 11. ROC крива за перформансу IL-6 у цервиксу као предиктора за превремени порођај

4. IL-6 у серуму

Вредност IL-6 у серуму изнад 2,675 pg/ml представља најбољу cut-off вредност за превремени порођај у периоду од 14 дана након пријема, према анализи ROC криве. Сензитивност и специфичност ове граничне вредности износи 50%. Користећи овај критеријум, превремени порођај је регистрован код 63%, 7/11 према 61,7%, 29/47. Разлике у стопама порођаја између обе групе су у зависности од вредности IL-6 у серуму изнад и испод 2,675 pg/ml и недовољне су да би се утврдиле статистички као сигнификантне ($p=0,9$).

Табела 26. Исход у наредних 14 дана у зависности од вредности ИЛ-6 у серуму

ИЛ-6 у серуму cut off=2,675 pg/ml	Исход у наредних 14 дана		Ук.
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Нижа	18(38,3%)	29(61,7%)	47
Већа	4(36,36%)	7(63,64%)	11
Укупно	22	36	58

Сензитивност=50%

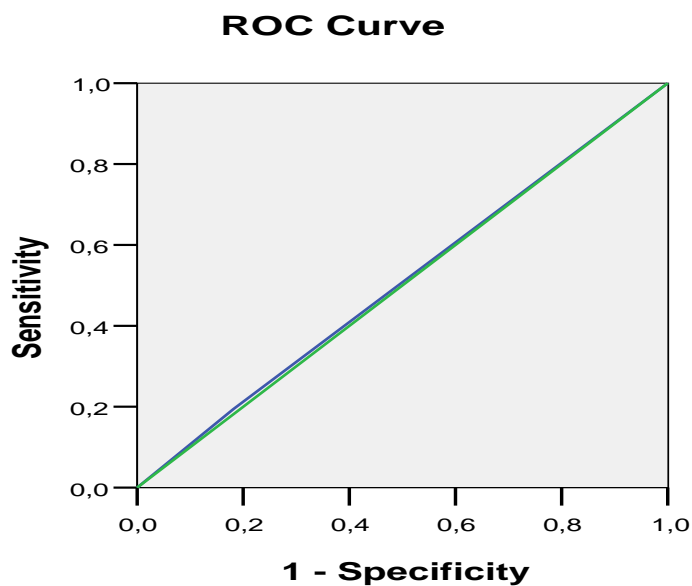
Chi-square=0,01 df=1 p=0,9

Специфичност=50%

LR+ = 1

LR- = 1

Area Under the Curve (AUC) = 0,506 95% CI (0,352-0,660)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 12. ROC крива за перформансу ИЛ-6 у серуму као предиктора за превремени порођај

5. IL-2R у серуму

Оптимална гранична вредност IL-2R у серуму за предикцију превременог порођаја износи 388,5 pg/ml. За ову cut off вредност израчуната сензитивност је 69,4%, специфичност је 68,2%, позитивни став вероватноћа је 2,18 а негативни став вероватноћа износи 0,45. Стопа превременог порођаја износи 78,13% у групи трудница са серумским концентрацијама IL-2R већим од 388,5 pg/ml и 42,31% у групи трудница са нивоом IL-2R у серуму нижим од 388,5 pg/ml.

Резултати овог истраживања показали су сигнификантну повезаност серумске концентрације IL-2R и настајања превременог порођаја у периоду од 14 дана од пријема ($p=0,005$).

Табела 27. Исход у наредних 14 дана у зависности од IL-2R у серуму

IL-2R у серуму cut off=388,5 pg/ml	Исход у наредних 14 дана		Ук.
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Нижа	15(57,69%)	11(42,31%)	26
Већа	7(21,88%)	25(78,13%)	32
Укупно	22	36	58

Сензитивност=69,4%

Chi-square=7,82 df=1 $p=0,005^{**}$ $p<0,01$

Специфичност=68,2%

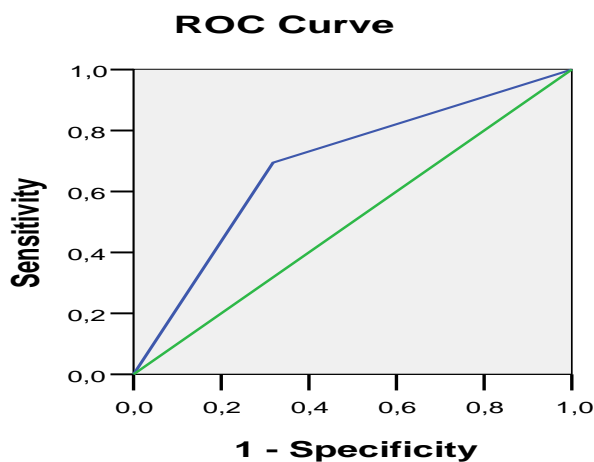
ППВ = 78,12%

НПВ = 57,7%

LR+ = 2,18

LR- = 0,45

Area Under the Curve (AUC) = 0,688 95% CI (0,545-0,831)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 13. ROC крива за перформансе IL-2R у серуму као предиктора за превремени порођај

6. TNF alfa у серуму

Вредност TNF alfa у серуму изнад 7,71 pg/ml представља најбољу cut-off вредност за превремени порођај, према анализама ROC криве. Сензитивност ове граничне вредности износи 58,3%, специфичност је 59,1%, LR+ износи 1,42, LR- износи 0,71. Користећи овај критеријум, превремени порођај је регистрован код 70% трудница које имају серумске концентрације TNF alfa у серуму изнад 7,71 pg/ml, и код 53,57% трудница са TNF alfa у серуму испод 7,71 pg/ml.

Разлике у стопама порођаја између две групе у зависности од вредности TNF alfa у серуму изнад и испод 7,71 pg/ml недовољне су како би се утврдиле и статистички као сигнификантне ($p=0,2$).

Табела 28. Исход у наредних 14 дана у зависности од вредности TNF alfa у серуму

TNF alfa у серуму cut off=7,71 pg/ml	Исход у наредних 14 дана		Ук.
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Нижа	13(46,43%)	15(53,57%)	28
Већа	9(30,0%)	21(70%)	32
Укупно	22	36	58

Сензитивност=58,3%

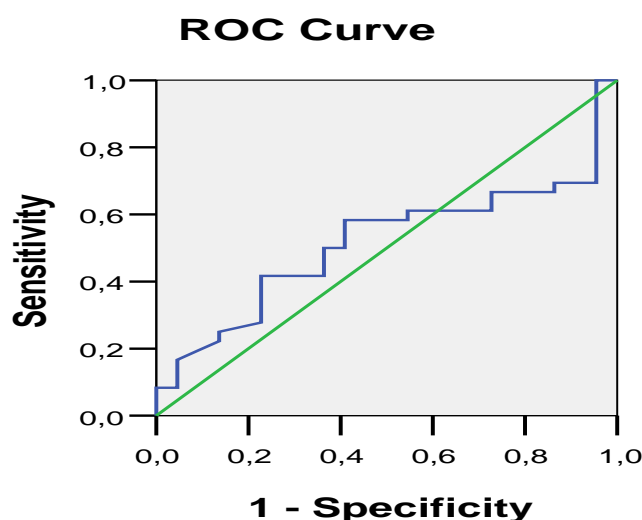
Chi-square=1,66 df=1 $p=0,2$ $p>0,05$

Специфичност=59,1%

LR+ = 1,42

LR- = 0,71

Area Under the Curve (AUC) = 0,515 95% CI (0,365-0,665)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 14. ROC крива за перформансу TNF alfa у серуму као предиктора за превремени порођај

7. TNF alfa у цервикалној течности

Оптимална вредност TNF alfa у цервиксу за предикцију превремених порођаја износи 18,45 pg/ml, према анализи ROC криве. Сензитивност за ове граничне вредности износи 44,4%, специфичност је 45,5%.

Стопа превременог порођаја износи 55,17% према 68,97%.

Разлике у стопама порођаја између две групе у зависности од вредности TNF alfa у цервиксу изнад и испод 18,45 pg/ml недовољне су да би се потврдиле и статистички као сигнификантне ($p=0,2$).

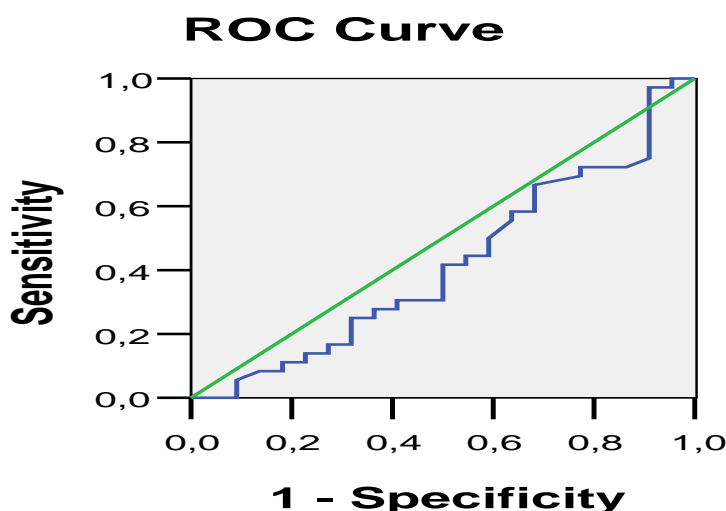
Табела 29. Исход у наредних 14 дана у зависности од вредности TNF alfa у цервикалној течности

TNF alfa у цервиксу cut off=18,45	Исход у наредних 14 дана		Ук.
	Непорођена n=22	Порођена n=36	
Нижа	9(31,03%)	20(68,97%)	29
Већа	13(44,83%)	16(55,17%)	29
Укупно	22	36	58

Сензитивност=44,4%
Специфичност=45,5%
LR+ = 0,81
LR- = 1,22

Chi-square=1,17 df=1 p=0,28 p>0,05

Area Under the Curve (AUC) = 0,418 95% CI (0,263-0,573)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 15. ROC крива за перформансу TNF alfa у цервикалној течности као предиктора за превремени порођај

III. Униваријантна логистичка регресиона анализа за одређивање предиктивне улоге одређене социодемографским, клиничким и биохемијским параметарима у односу на исход у наредних 14 дана – порођена / непорођена

1. Верска припадност

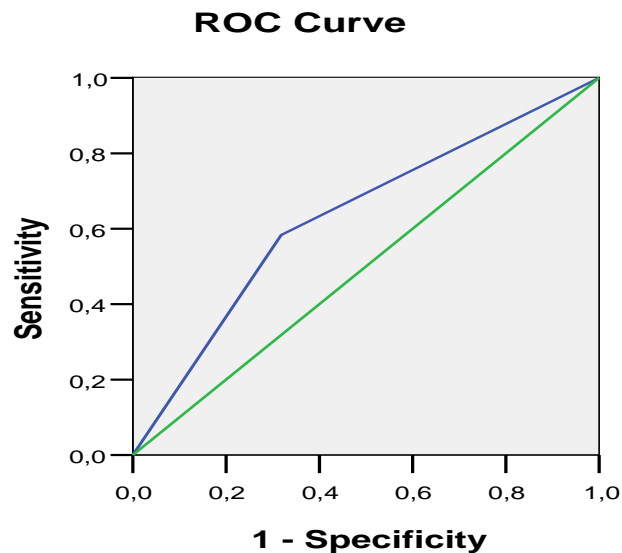
Верска припадност није сигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0,054$ $p>0,05$), односно, муслиманке 3,0-95,0% CI (0,983-9,151) незначајно у односу на хришћанке имају већу вероватноћу за превремени порођај.

Табела 30. Верска припадност као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Вероисповест – референтна категорија / хришћанке							
Муслиманке	1,099	0,569	3,727	0,054	3,0	0,983	9,151

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,633 95% Confidence interval (0,485-0,78)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 16. ROC крива за перформансу верске припадности као предиктора за превремени порођај

2. Старост

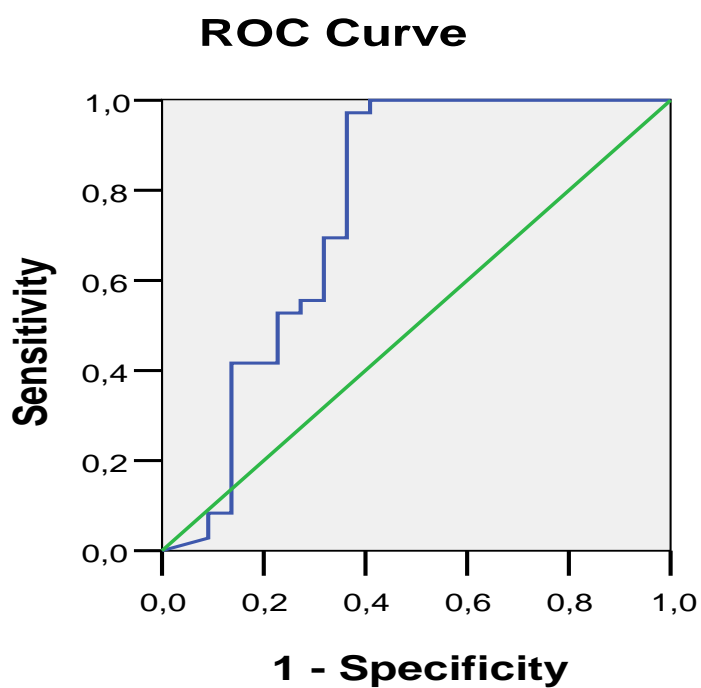
Старост испитаница је несигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0,089$).

Табела 31. Старост као предиктор за превремени порођај

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
старост	0,000	0,000	2,891	0,089	1,0	1,000	1,000

зависна варијабла – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,759 95% Confidence interval (0,607-0,910)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 17. ROC крива за перформансу старости као предиктора за превремени порођај

3. BMI

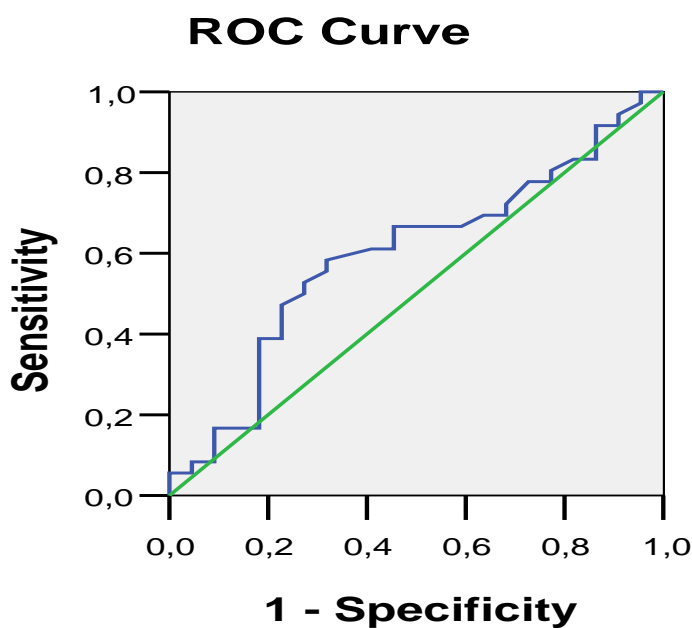
Вероватноћа за превремени порођај незначајно ($p=0,218$ $p>0,05$) се повећава са вероватноћом од 1,076 95,0% CI (0,983-9,151) уз повећање BMI.

Табела 32. BMI као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
старост	0,07	0,06	1,519	0,218	1,076	0,958	1,209

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,597 95% Confidence interval (0,445-0,748)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 18. ROC крива за перформансу BMI као предиктора за превремени порођај

4. Позитивна анамнеза за превремени порођај

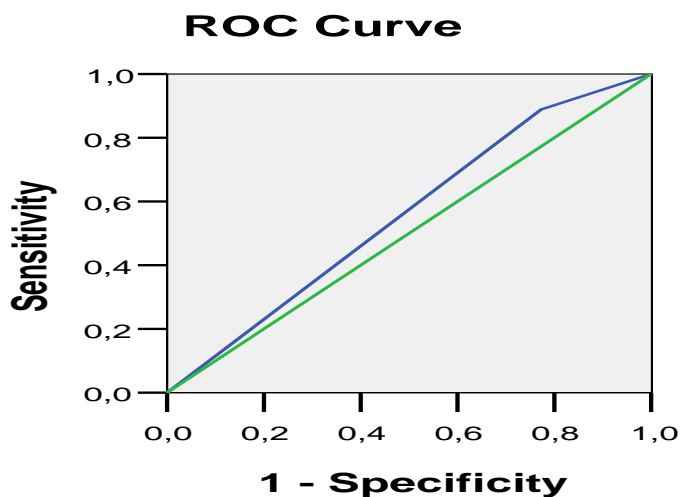
Анамнеза за претходни превремени порођај је несигнификантни фактор ($p=0,244$ $p>0,05$) за поновљени превремени порођај. Испитанице са негативном анамнезом за превремени порођај имају за 0,425 95,0% CI (0,983-9,151) пута мању вероватноћу да дође до превременог порођаја него испитанице са позитивном анамнезом.

Табела 33. Позитивна анамнеза за превремени порођај као предиктор за превремени порођај

Варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Анамнеза за превремени порођај – референтна категорија / позитивна анамнеза							
негативна анамнеза	-0,856	0,735	1,356	0,244	0,425	0,101	1,794

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,558 95% Confidence interval (0,402-0,714)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 19. ROC крива за перформансу претходног превременог порођаја као предиктора за превремени порођај

5. Спонтани побачај (абортус)

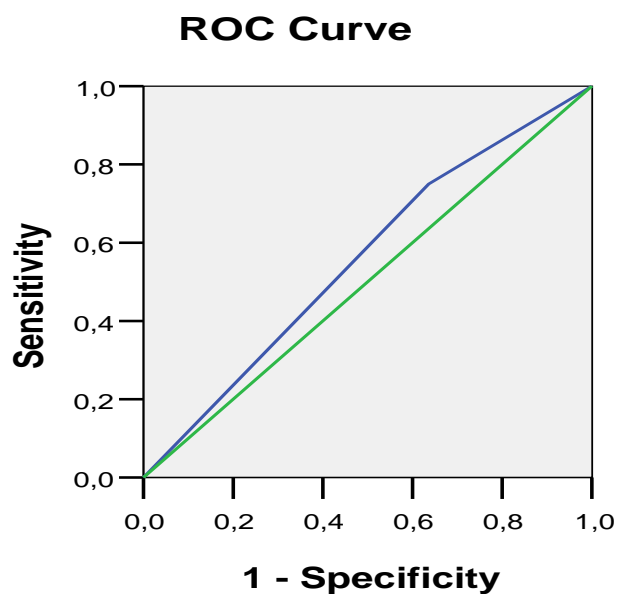
Вероватноћа за превремени порођај незначајно ($p=0,359$ $p>0,05$) се повећава са вероватноћом од 1,714 95,0% CI (0,543-5,417) пута када је трудница имала претходни спонтани побачај.

Табела 34. Спонтани побачај као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI forExp (B)	
Анамнеза за спонтани побачај – референтна категорија / негативна анамнеза							
позитивна анамнеза	0,539	0,587	0,843	0,359	1,714	0,543	5,417

зависна варијабила – исход у нердних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,557 95% Confidence interval (0,402-0,712)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 20. ROC крива за перформансу спонтаног побачаја као предиктора за превремени порођај

6. Намерни (артефицијални) побачај

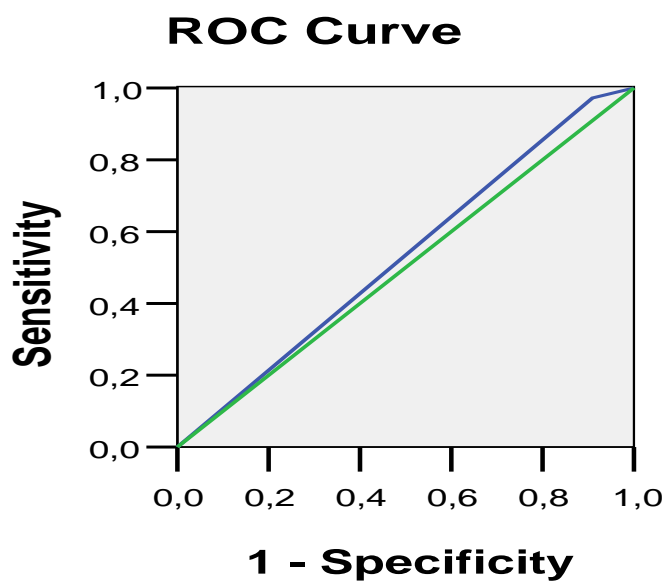
Намерни побачај незначајно ($p=0,319$ $p>0,05$) за 3,19 95,0% CI (0,298-41,07) повећава вероватноћу за превремени порођај.

Табела 35. Намерни (артефицијални) побачај као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Анамнеза за артефицијелни побачај – референтна категорија / негативна анамнеза							
позитивна анамнеза	1,253	1,256	0,994	0,319	3,19	0,298	41,07

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,532 95% Confidence interval (0,375-0,688)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 21. ROC крива за перформансу намерног побачаја као предиктора за превремени порођај

7. Дужина цервикса

Дужина цервикса мања од оптималне cut off дужине од 21,5 mm представља сигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0,027$ $p<0,05$). Вероватноћа за превремени порођај повећава се за 3,5 95,0% CI (1,152-10,663) пута у случају када је цервикална дужина краћа од 21,5 mm.

Табела 36. Дужина цервикса као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса - референтна категорија изнад cut off=21,5 mm							
<21,5 мм	1,253	0,567	4,883	0,027*	3,5	1,152	10,663

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

7.1. Дужина цервикса < 15 mm

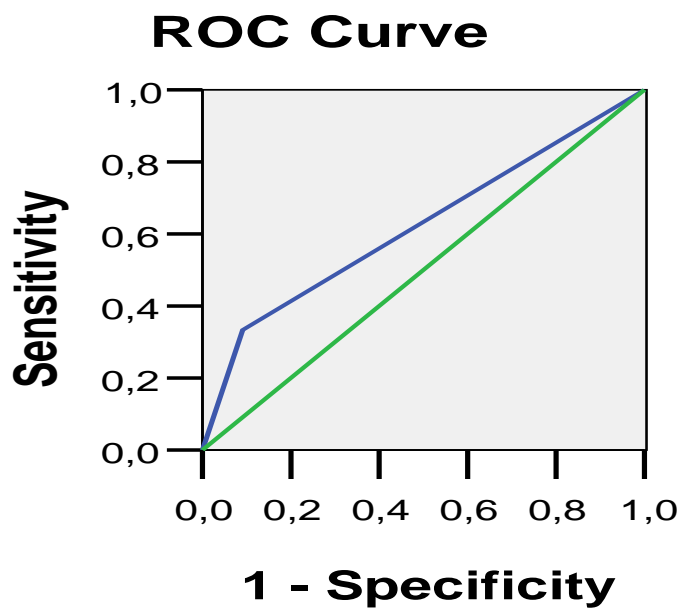
Вероватноћа превременог порођаја незначајно ($p=0,051$ $p>0,05$) се повећава за вероватноћу од 5,0 95,0% CI (0,999-25,021) пута при дужина цервикса мањој од 15 mm.

Табела 37. Дужина цервикса < 15 mm као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса - референтна категорија изнад 15 mm							
<15 мм	1,609	0,822	3,837	0,051	5,0	0,999	25,021

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,621 95% Confidence interval (0,477-0,766)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 22. ROC крива за перформансу дужине цервикса мање од 15 mm као предиктора за превремени порођај

7.2. Дужина цервикса ≤ 25 mm

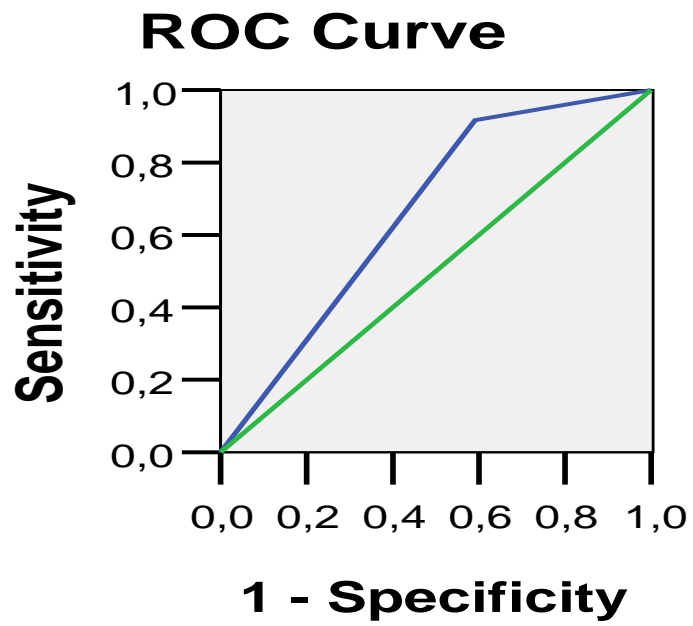
Вероватноћа за превремени порођај високо сигнификантно ($p=0,006$ $p>0,01$) се повећава за вероватноћу од 7,615 95,0% CI (1,776-32,653) пута при дужини цервикса ≤ 25 mm.

Табела 38. Дужина цервикса мања од 25 mm као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса - референтна категорија изнад 25 mm							
<25 mm	2,030	0,743	7,471	0,006**	7,615	1,776	32,653

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,663 95% Confidence interval (0,511-0,815)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 23. ROC крива за перформансу дужине цервиксе ≤ 25 mm као предиктора за превремени порођај

8. Actim partus

Позитивни Actim partus тест је сигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0,027$ $p<0,05$). Труднице позитивне на Actim partus тест имају за 3,5 95,0% CI (1,152-10,633) пута веће шансе од оних са негативним тестом за спонтани превремени порођај.

Табела 39. Actim partus тест као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Actim partus +	1,253	0,567	4,883	0,027*	3,5	1,152	10,633

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

сензитивност = 66,7%

специфичност = 63,6%

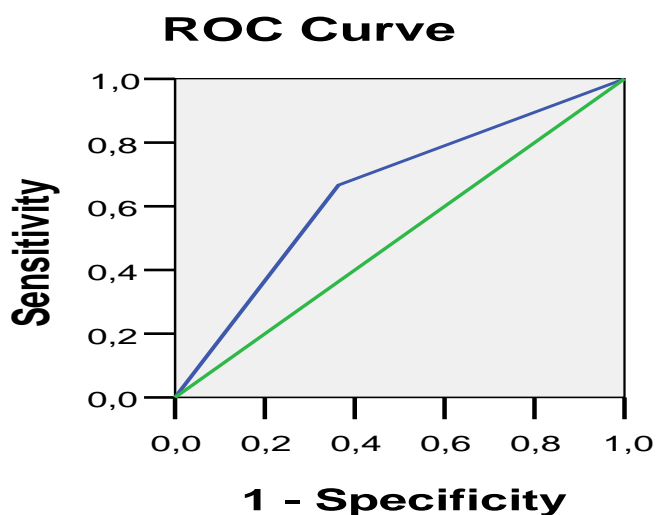
ППВ = 75%

НПВ = 54%

LR+ = 1,83

LR- = 0,52

Area Under the Curve (AUC) = 0,652 95% Confidence interval (0,504-0,799)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 24. ROC крива за перформансу Actim partus теста као предиктора за превремени порођај

9. CRP у серуму

Вероватноћа за превремени порођај значајно се повећава ($p=0,003$ $p<0,01$) за вероватноћу од 6,061 95,0% CI (1,87-19,647) пута ако су вредности CRP-а у серуму веће од 6,1 mg/L.

Табела 40. Серумски CRP као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
CRP(mg/L) - референтна категорија испод cut off=6,1							
>6,1 mg/L	1,802	0,6	9,016	0,003**	6,061	1,87	19,647

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

10. IL-6 у цервикалном секрету

Одређивање вредности IL-6 у цервикалном секрету као високо сигнификантног предиктора ($p=0,006$ $p<0,01$) за превремени порођај показало је да су труднице са концентрацијом IL-6 у цервикалном секрету већом од 1350 pg/ml 3,87 95,0% CI (1,23-11,282) пута са већим ризиком за спонтани превремени порођај.

Табела 41. IL-6 у цервикалном секрету као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL-6 у цервикалног секрета - референтна категорија изнад cut off=1350 pg/ml							
<1350 pg/ml	1,283	0,483	6,326	0,006**	3,87	1,23	11,282

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

11. IL-2R у серуму

Резултати овог истраживања показали су да серумске концентрације IL- 2R веће од 388,5U/ml могу бити високо сигнификантне ($p=0,007$ $p<0,01$) за предвиђање превременог порођаја у периоду од 14 дана након постављене дијагнозе за спонтани превремени порођај. Труднице са концентрацијом IL- 2R у серуму већом од 388,5 U/ml су са 4,87 95,0% CI (1,552-15,282) пута већим ризиком за превремени порођај.

Табела 42. Серумски IL-2R као предиктор за превремени порођај

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL-2R у серуму - референтна категорија испод cut off=388,5 U/ml							
>388,5 U/ml	1,583	0,583	7,362	0,007**	4,87	1,552	15,282

зависна варијабла / порођај пре 14 дана

12. IL-6 у серуму

Серумски ниво IL-6 је несигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0,9$ $p>0,01$). Концентрације овог параметра у серуму изнад ове вредности за 1,086 95,0% CI (0,278-4,241) пута незначајно повећавају вероватноћу за настајање порођаја.

Табела 43. Серумски IL-6 као предиктор за превремени порођај

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL-6 у серуму - референтна категорија испод cut off 2,67 pg/ml							
>2,67pg/ml	0,083	0,695	0,014	0,9	1,086	0,278	4,241

зависна варијабла – исход у наредних 14 дана

13. fFN

Тест fFN може високо сигнификантно предвидити наступање превременог порођаја ($p=0,02$ $p<0,01$). Позитивни тест fFN повећава вероватноћу за спонтани превремени порођај за 6,429 95,0% CI (1,991-20,758) пута.

Табела 44. fFN као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
fFN	1,861	0,598	9,68	0,002**	6,429	1,991	20,758

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

сензитивност =75%

специфичност = 68,2%

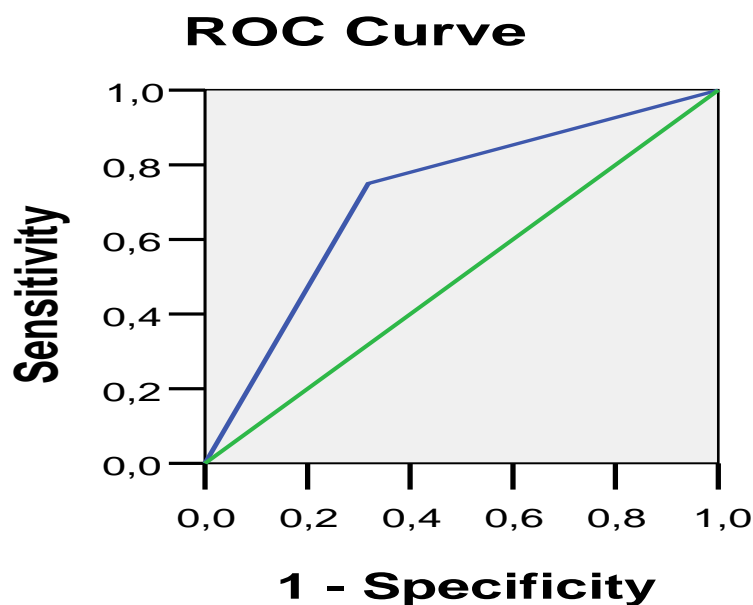
ППВ =79%

НПВ = 62,5%

LR+ = 2,36

LR- = 0,37

Area Under the Curve (AUC) = 0,716 95% Confidence interval (0,575-0,856)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 25. ROC крива за перформансу fFN као предиктора за превремени порођај

14. TNF alfa у серуму

Вероватноћа за превремени порођај незначајно се ($p=0,2$ $p>0,05$) повећава за вероватноћу од 2,022 95,0% CI (0,688-5,941) пута ако су вредности TNF alfa у серуму веће од 7,71 pg/ml.

Табела 45. TNF alfa у серуму као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
TNF alfa у серуму - референтна категорија испод cut off 7,71 pg/ml							
>7,71pg/ml	0,704	0,55	1,64	0,2	2,022	0,688	5,941

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

15. TNF alfa у цервикалном секрету

Вредност TNF alfa у цервикалном секрету је несигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0,281$ $p>0,05$).

Табела 46. TNF alfa у цервикалном секрету као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
TNF alfa у цервикаленог секрета - референтна категорија испод cut off 18,45 pg/ml							
>18,45pg/ml	-0,591	-0,548	1,162	0,281	0,554	0,189	1,622

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

16. рН вагине

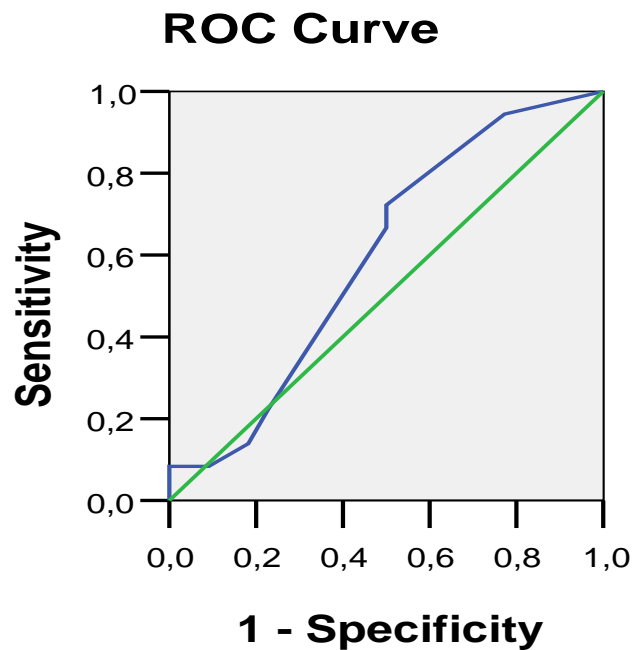
Вероватноћа за превремени порођај незначајно зависи од вредности рН вагине ($p=0,147$ $p>0,05$).

Табела 47. рН вагине као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
рН на вагина							
	0,689	0,476	2,102	0,147	1,993	0,785	5,061

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана

Area Under the Curve (AUC) = 0,595 95% Confidence interval (0,436-0,755)



Diagonal segments are produced by ties.

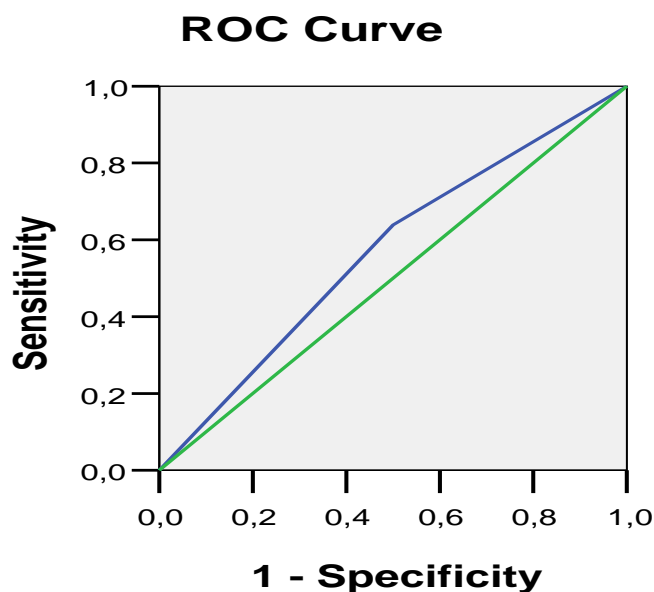
Слика 26. ROC крива за перформансу рН вагине као предиктора за превремени порођај рН вагине ≥ 5

Труднице са симптомима за превремени порођај и рН вагине 5 и већим од 5, имају за 1,769 95,0% CI (0,602-5,197) пута несигнификантно већу вероватноћу за порођај од трудница са истим симптомима али са вредностима рН вагине нижим од 5.

Табела 48. Ph вагине ≥ 5 као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
рН вагине – референтна категорија <5							
Ph ≥ 5	0,571	0,550	1,077	0,299	1,769	0,602	5,197

зависна варијабила – исход у наредних 14 дана
 Area Under the Curve (AUC) = 0,569 95% Confidence interval (0,416-0,723)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 27. ROC крива за перформансу рН вагине ≥ 5 као предиктора за превремени порођај

Табела 49 представља резултате Мултиваријантне логистичке регресионе анализе за детерминисање независне асоцијације између анализираних фактора ризика и спонтаног превременог порођаја. Код регресионе анализе укључене су варијабле, односно фактори ризика који су се показали као сигнификантни. Мултипла анализа као независни сигнификантни фактор за спонтани превремени порођај потврдила је да: дужина цервикса мања од 21,5 mm, позитивни Actim partus тест, вредност CRP-а у серуму већа од 6,1 mg/L , вредност IL-6 у цервикалном секрету већи од 1350 pg/ml и позитивни тест fFN.

Табела 49. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса - референтна категорија изнад cut off=21,5 мм							
<21,5 мм	1,112	0,367	3,223	0,032*	3,1	1,15	8,53
Actim partus+	1,015	0,243	2,883	0,029*	2,8	1,11	7,62

CRP (mg/L) - референтна категорија испод cut off=6,1							
>6,1 mg/L	1,66	0,78	4,51	0,034*	5,284	0,57	12,625
IL-6 у цервикалног секрета - референтна категорија изнад cut off=1350 pg/ml							
<1350 pg/ml	1,128	0,321	5,26	0,001**	3,18	1,12	10,832
IL-2R у серуму - референтна категорија испод cut off=388,5 U/ml							
>388,5 U/ml	1,53	0,84	3,28	0,07	4,599	0,882	23,99
Fetalni Fibronektin+	2,64	0,94	7,87	0,005**	14,03	2,22	88,85

Зависна варијабила / порађање пре 14 дана

IV. Предиктивна улога комбинације одређених клиничких и биохемијских параметара у односу на исход у наредних 14 дана – порођена/непорођена

Actim partus и fFN

Вероватноћа за превремени порођај када је позитиван Actim partus тест и позитиван тест за fFN, 0,94, тј. у 94% случајева са позитивним Actim partus тестом и позитивним fFN тестом може настати превремени порођај.

Комбинација позитивног Actim partus теста и позитивног теста fFN има сензитивност од 100% и специфичност од 40,9%.

Површина испод ROC криве је 0,799 са 95% интервалом поверења од 0,677-0,921, што показује да комбинација ова два теста представља добар предиктор у одвајању оних трудница за које постоји могућност да се породе у периоду од 14 дана након постављања дијагнозе за спонтани превремени порођај

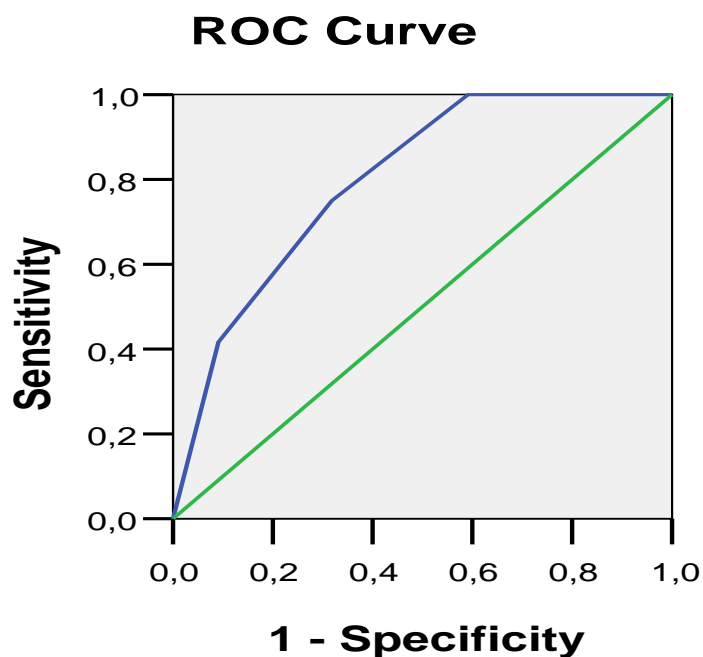
Табела 50. Позитивни Actim partus и fFN тест у односу на исход у наредних 14 дана

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Actim partus+	2,189	0,824	7,067	0,008*	8,928	1,777	44,849
fFN	2,662	0,824	10,447	0,001**	14,325	2,851	71,968
Constant	-2,060	0,810	6,475	0,011	0,127		

Зависна варијабила: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 100%; Specificity = 40,9%

P (preterm birth) = 0,94; Area Under the Curve (AUC) = 0,799 95% Confidence interval (0,677-0,921)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 28. ROC крива за перформансу комбинације Actim partus и fFN теста као предиктора за превремени порођај

fFN и дужина цервикса

Вероватноћа за превремени порођај при позитивном тесту за fFN и дужина цервикса мања од 21,5 mm износи 0,526, односно, код 52,6% трудница са позитивним fFN и дужином цервикса мањом од 21,5 mm може настати превремени порођај.

Комбинација позитивног fFN и cut off цервикалне дужине од 21,5 mm има сензитивност од 91,7% и специфичност од 40,9%.

Површина испод ROC криве је 0,784 са 95% интервала поверења од 0,663-0,906, што показује да комбинација ова два теста представља добар предиктор у одвајању случајева код којих ће наступити превремени порођај од оних које би се породиле у термину.

Табела 51. Комбинација fFN и дужина цервикса као предиктор за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса испод 21,5 мм	1,348	0,637	4,474	0,034	3,848	1,104	13,412
fFN	2,662	0,824	10,447	0,002**	14,325	4,851	71,968
Constant	0,687	0,507	1,832	0,176	1,987		

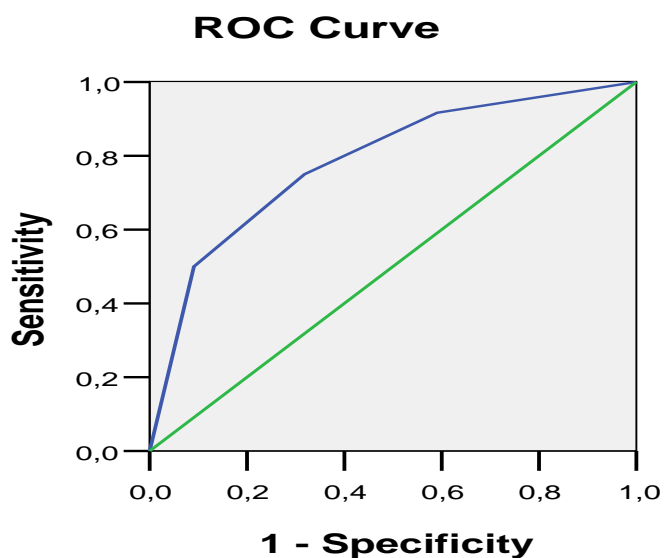
Зависна варијабила: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 91,7%

Specificity = 40,9%

P (preterm birth) = 0,526

Area Under the Curve (AUC) = 0,784 95% Confidence interval (0,663-0,906)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 29. ROC крива за перформансу комбинације fFN и дужине цервикса као предиктора за превремени порођај

fFN, Actim partus и дужина цервикса

Вероватноћа превременог порођаја код позитивног Actim partus теста, позитивног теста за fFN и дужине цервикса мање од 21,5 mm је 0,69, односно, у 69% случајева са позитивним Actim partus тестом, позитивног fFN теста и дужине цервикса мање од 21,5 mm може наступити превремени порођај.

Модел Логистичке регресије са комбинацијом ова три предиктора има сензитивност од 91,7% и специфичност од 40,9%.

Површина испод ROC криве је 0,83 са 95% интервала поверења од 0,718-0,941, што показује да комбинација од ова три теста представља врло добар предиктор код случајева повезаних са превременим порођајем.

Табела 52. Комбинација fFN, Actim partus теста и дужине цервикса као предиктора за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса испод 21,5 mm	1,445	0,637	4,974	0,023	4,284	2,115	13,908
Actim partus+	2,189	0,824	7,067	0,008*	8,928	1,777	44,849
fFN	2,662	0,824	10,447	0,001**	14,325	2,851	71,968
Constant	-2,060	0,810	6,475	0,011	0,127		

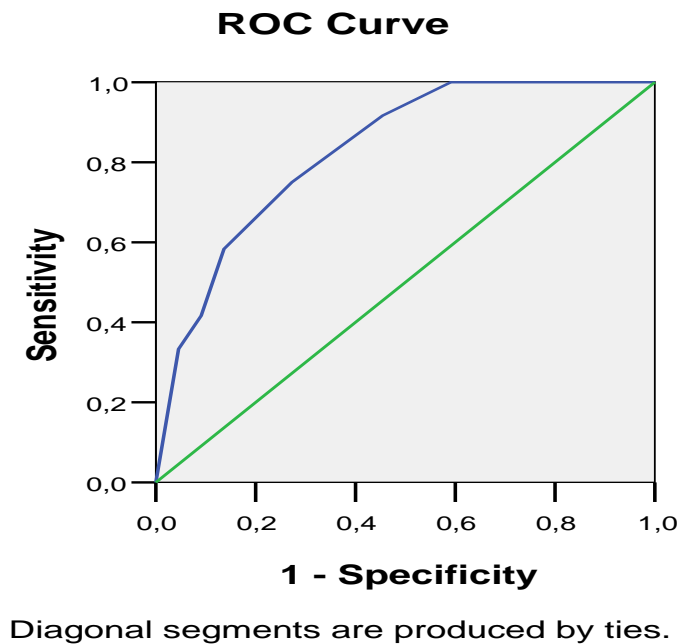
Зависна варијабила: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 91,7%

Specificity = 54,5%

P (preterm birth) = 0,69

Area Under the Curve (AUC) = 0,830 95% Confidence interval (0,718-0,941)



Слика 30. ROC крива за перформансе комбинације fFN, Actim partus теста и дужине цервикса као предиктора за превремени порођај

IL-6 у цервикалном секрету и дужина цервикса

Дужина цервикса мања од 21,5 mm и вредности IL-6 у цервикалном секрету веће од 1305 pg/ml, код 57% трудница са дијагнозом за спонтани превремени порођај доводе до превременог порођаја.

Cut off вредност за цервикалне дужине од 21,5 mm и IL-6 у цервикалном секрету од 1305 pg/ml у предикцији превременог порођаја има сензитивност од 86,1%, и специфичност од 40,9%.

Површина испод ROC криве је 0,751 са 95% интервала поверења од 0,624-0,878, што показује да комбинација ова два теста представља добар предиктор у одвајању трудница које би се породиле у периоду од 14 дана након постављене дијагнозе за спонтани превремени порођај од оних које би се породиле у термину.

Табела 53. Комбинација IL-6 у цервикаленом секрету и дужина цервикса као предиктора за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса под 21,5 мм	1,152	0,603	3,658	0,056	3,168	0,972	10,328
IL-6 у цервикалног секрета <1305 pg/ml	-1,505	0,604	6,213	0,013*	0,222	0,068	0,725
Constant	0,639	0,525	1,483	0,223	1,895		

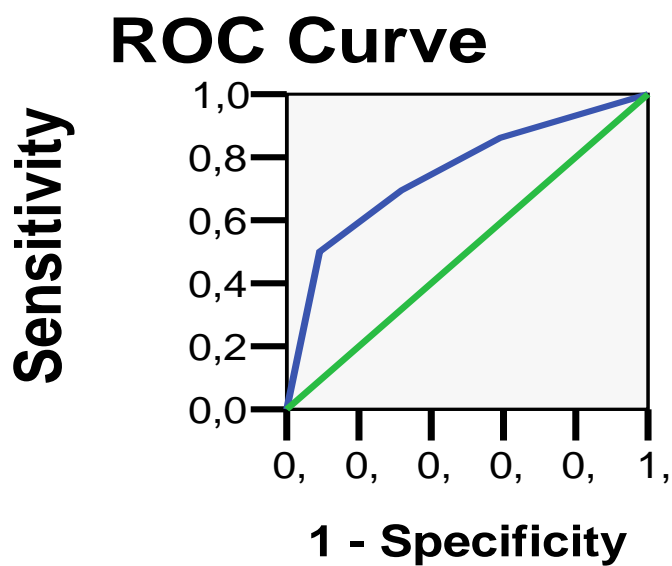
Зависна варијабила: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 86,1%

Specificity = 40,9%

P (preterm birth) = 0,57

Area Under the Curve (AUC) = 0,751 95% Confidence interval (0,624-0,878)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 31. ROC крива за перформансу комбинације IL-6 у цервикалном секрету и дужине цервикса као предиктора за превремени порођај

IL-6 у цервикалном секрету и fFN

Вероватноћа превременог порођаја при позитивном тесту на fFN и вредности IL-6 у цервикалном секрету изнад 1305 pg/ml износи 0,867, односно, код 86,7% трудница са позитивним тестом fFN и вредностима за IL-6 у цервикалном секрету већим од 1305 pg/ml може наступити превремени порођај.

Комбинација позитивног теста fFN и cut off IL-6 у цервикалном секрету од 305 pg/ml има сензитивност од 97,2% и специфичност од 63,6%.

Површина испод ROC криве је 0,759 са 95% интервала поверења од 0,610-0,908, што показује да комбинација ова два теста представља добар предиктор у класификацији трудница које би се породиле пре времена.

Табела 54. Комбинација IL-6 у цервикалном секрету и fFN као предиктор за превремени порођај

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
fFN	1,620	0,625	6,711	0,01*	5,051	1,483	17,198
IL-6 у цервикаленог секрета >1305 pg/ml	1,287	0,626	4,224	0,04*	3,621	1,062	12,352
Constant	0,639	0,525	1,483	0,223	1,895		

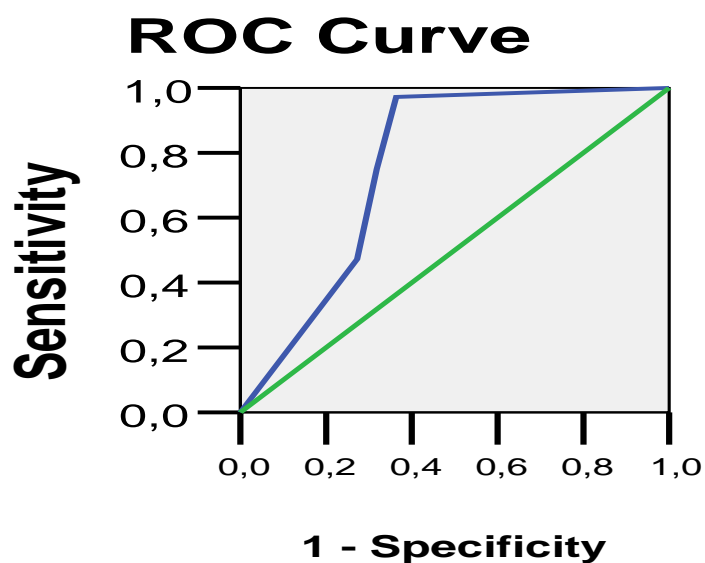
Зависна варијабла: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 97,2%

Specificity = 63,6%

P (preterm birth) = 0,867

Area Under the Curve (AUC) = 0,759 95% Confidence interval (0,610-0,908)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 31. ROC крива за перформансе комбинације IL-6 у цервикалном секрету и fFN као предиктора за превремени порођај

IL-6 у цервикалном секрету, fFN и Actim partus

Позитивни тест fFN, позитивни Actim partus тест и вредности IL-6 у цервикалном секрету веће од 1305 pg/ml, код 77,4% трудница са дијагнозом за спонтани превремени порођај воде до превременог порођаја.

Комбинација ова три маркера у предикцији превременог порођаја има сензитивност од 97,2% и специфичност од 68,2%.

Површина испод ROC криве је 0,823 са 95% интервала поверења од 0,697-0,948, што показује да комбинација од ова три маркера представља врло добар предиктор у класификовању случајева за превремени порођај.

Табела 55. Комбинација IL-6 у цервикалном секрету, fFN и Actim partus тест као предиктора за превремени порођај

Варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
fFN	2,416	0,842	8,229	0,004*	11,196	2,149	58,321
IL-6 у цервикаленог секрета >1305 pg/ml	0,876	0,675	1,685	0,194	2,402	0,640	9,015
Actim partus+	1,972	0,840	5,502	0,019*	7,181	1,383	37,294
Constant	-2,282	0,85	7,215	0,007	0,102		

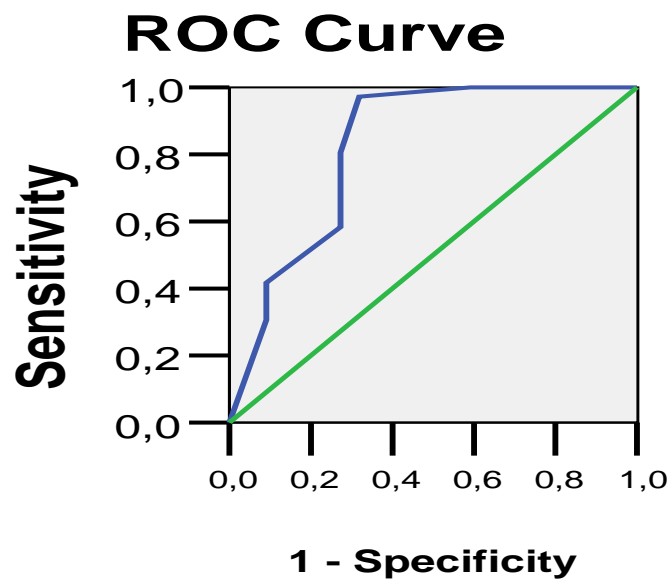
Зависна варијабла: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 97,2%

Specificity = 68,2%

P (preterm birth) = 0,774

Area Under the Curve (AUC) = 0,823 95% Confidence interval (0,697-0,948)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 32. ROC крива за перформансу комбинације IL-6 у цервикалном секрету, fFN и Actim partus теста као предиктора за превремени порођај

IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus тест и дужина цервикса

Вероватноћа за превремени порођај при позитивном Actim partus тесту, позитивном fFN тесту, дужини цервикса мањој од 21,5 mm и вредности IL-6 у цервикалном секрету веће од 1305 pg/ml је 0,9396, односно, у око 94% случајева са позитивним Actim partus тестом, позитивним fFN тестом, дужином цервикса мањом од 21,5 mm и вредност IL-6 у цервикалном секрету изнад 1305 pg/ml може наступити превремени порођај.

Модел Логистичке регресије у комбинацији ова четири предиктора има сензитивност од 83,3% и специфичност од 59,1%.

Површина испод ROC криве је 0,85 са 95% интервала поверења од 0,741-0,960, што показује да комбинација ова четири тест маркера представља врло добар предиктор за одвајање случајева за превремени порођај од случајева са порођајем у термину.

Табела 56. Комбинација IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus теста и дужине цервикса као предиктора за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса испод 21,5 mm	0,907	0,697	1,692	0,193	2,476	0,632	9,704
fFN +	2,386	0,855	7,779	0,005*	10,868	2,032	58,113
IL-6 у цервикалног секрета >1305 pg/ml	0,825	0,693	1,420	0,233	2,283	0,587	8,872
Actim partus+	1,747	0,861	4,115	0,043*	5,738	1,061	31,037
Constant	-2,580	0,895	8,309	0,004	0,076		

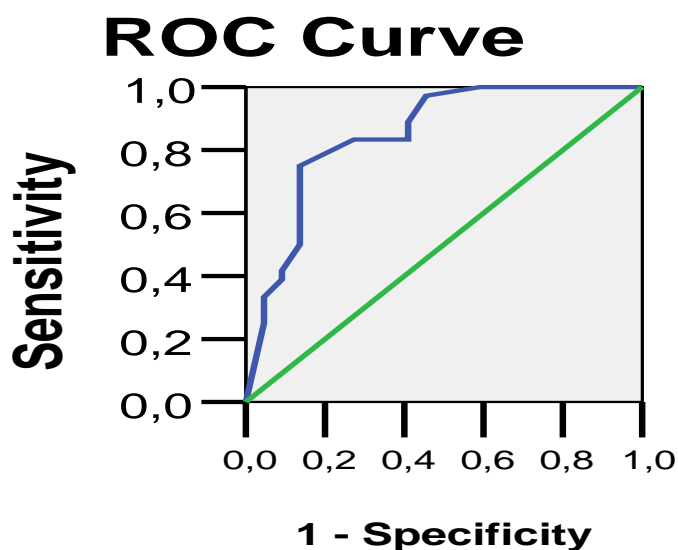
Зависна варијабила: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 83,3%

Specificity = 59,1%

P (preterm birth) = 0,9396

Area Under the Curve (AUC) = 0,850 95% Confidence interval (0,741-0,960)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 33. ROC крива за перформансу комбинације IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus теста и дужине цервикса као предиктора за превремени порођај.

IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus, дужина цервикса и CRP у серуму

Вероватноћа превременог порођаја при позитивном Actim partus тесту, позитивном тесту за fFN, дужином цервикса мањом од 21,5 mm, вредност IL-6 у цервикалном секрету већу од 1305 pg/ml и серумски ниво за CRP >6,1 mg/L је 0,9853, односно, код 98,5% од случајева са овим комбинацијом маркера може да наступи превремени порођај.

Комбинација за позитивни Actim partus тест, позитивни тест fFN, дужине цервикса мање од 21,5 mm, вредности IL-6 у цервикалном секрету веће од 1305 pg/ml и CRP-а у серуму већег од 6,1 mg/L има сензитивност од 86,1% и специфичност од 72,7%.

Површина испод ROC криве је 0,867 са 95% интервала поверења од 0,769-0,966, што показује да комбинација ова четири маркера представља добар предиктор у одвајању случајева трудница које би се породиле у периоду од 14 дана након постављене дијагнозе за спонтани превремени порођај од оних које би се породиле након овог термина.

Табела 57. Комбинација IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus теста, дужина цервикса и CRP-а у серуму као предиктора превременог порођаја

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса испод 21,5 мм	0,85	0,75	1,284	0,257	2,339	0,538	10,167
fFN+	2,531	0,948	7,125	0,008*	12,571	1,960	80,648
IL-6 у цервикалног секрета >1305 pg/ml	0,902	0,751	1,443	0,230	2,464	0,566	10,729
Actim partus+	1,788	0,914	3,823	0,051	5,967	0,998	35,760
CRP >6,1 mg/L	1,854	0,763	5,904	0,015*	6,385	1,431	28,488
Constant	-3,720	1,221	9,280	0,002	0,024		

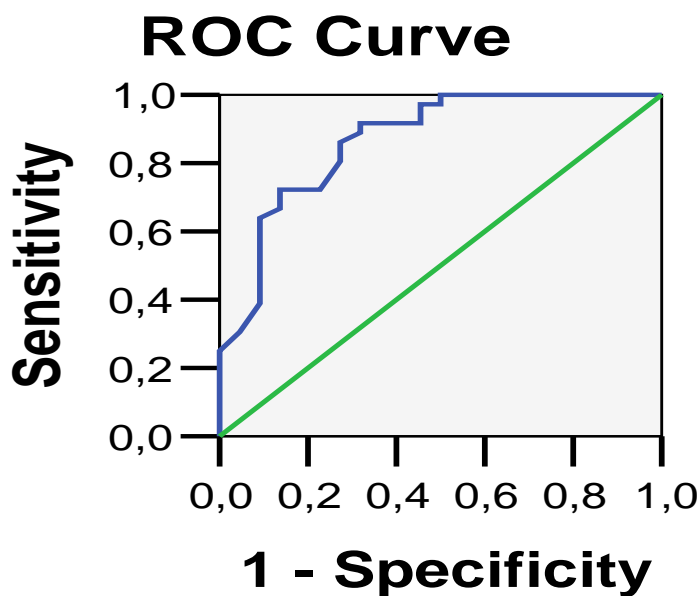
Зависна варијабила: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 86,1%

Specificity = 72,7%

P (preterm birth) = 0,9853

Area Under the Curve (AUC) = 0,867 95% Confidence interval (0,769-0,966)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 34. ROC крива за перформансу комбинације IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus теста, дужина цервикса и CRP у серуму као предиктора превременог порођаја

IL-6 у цервикалном секрету, IL-2R у серуму, fFN, Actim partus тест, дужина цервикса и CRP у серуму

Вероватноћа превременог порођаја при позитивном Actim partus тесту, позитивном тесту за fFN, дужином цервикса мањом од 21,5 mm, вредности IL-6 у цервикалном секрету веће од 1305 pg/ml, серумским нивоом CRP-а већим од 6,1 mg/L и IL-2R у серуму већи од 388,5 pg/ml е 0,995, односно, код 99,5% од случајева са овом комбинацијом маркера може наступити превремени порођај.

Комбинација позитивног Actim partus теста, позитивног теста fFN, дужине цервикса мање од 21,5 mm, вредности IL-6 у цервикалном секрету веће од 1305 pg/ml, вредности CRP-а у серуму веће од 6,1 mg/L и IL-2R у серуму већи од 388,5 pg/ml има сензитивност од 88,9% и специфичност од 77,3%.

Површина испод ROC криве је 0,912 са 95% интервала поверења од 0,837-0,987, што показује да комбинација ових пет маркера представља одличан предиктор у одвајању случајева породилца које би се породиле у периоду од 14 дана након постављене дијагнозе за спонтани превремени порођај од оних које ће се породити након овог термина.

Табела 58. Комбинација IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus теста, и IL-2R у серуму, дужине цервикса и CRP у серуму као предиктора за превремени порођај

варијабила	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дужина цервикса испод 21,5 mm	1,435	0,861	2,776	0,096	4,201	0,776	22,732
fFN +	2,646	0,956	7,655	0,006*	14,100	2,163	91,902
IL-6 у цервикалног секрета >1305 pg/ml	1,082	0,838	1,666	0,197	2,951	0,571	15,255
Actim partus+	1,096	0,944	1,346	0,246	2,991	0,470	19,038
CRP >6,1 mg/L	1,673	0,825	4,109	0,043*	5,328	1,057	26,864
IL-2R у серуму >388,5 g/ml	1,993	0,934	4,551	0,033*	7,341	1,176	45,833

Constant	-	1,371	11,519	0,001	0,01		
	4,653						

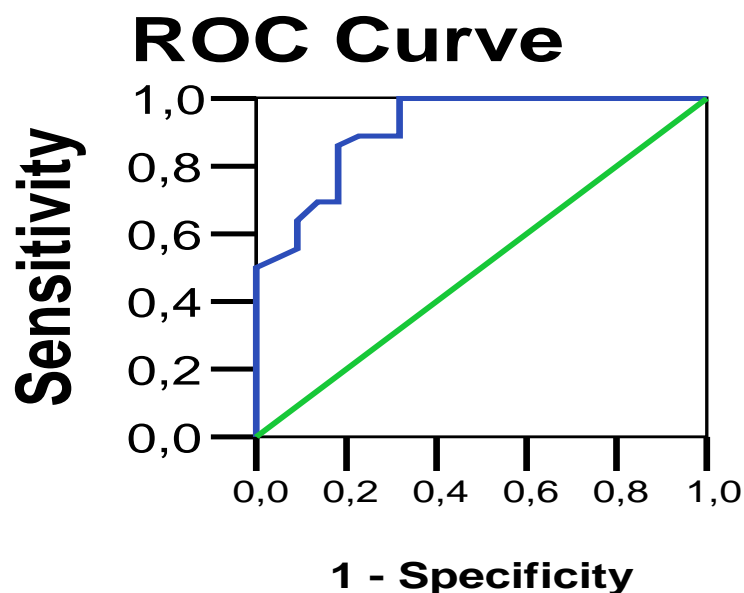
Зависна варијабила: исход у наредних 14 дана

Sensitivity = 88,9%

Specificity = 77,3%

P (preterm birth) = 0,995

Area Under the Curve (AUC) = 0,912 95% Confidence interval (0,837-0,987)



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 35. ROC крива за перформансу комбинације IL-6 у цервикалном секрету, fFN, Actim partus теста и IL-2R у серуму, дужине цервикса и CRP у серуму као предиктора за превремени порођај

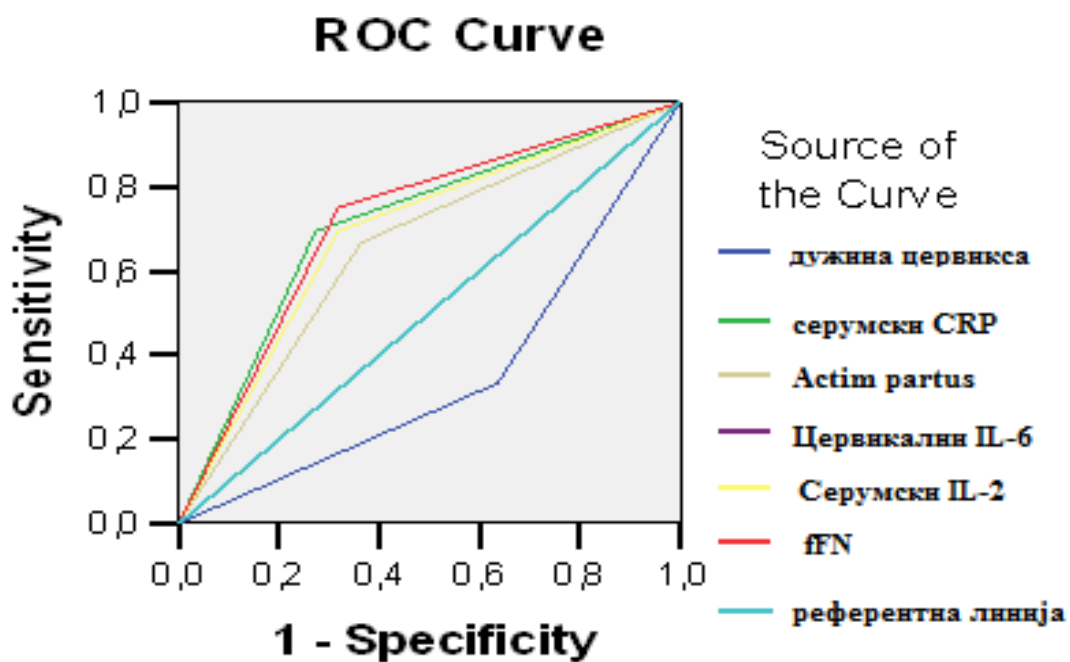
У Табели 59 приказане су вредности за Area Under the Curve са 95% интервала поверења и вредности за прорачунату вероватноћу превременог порођаја – P (preterm birth) за различите комбинације клиничке и биохемијске маркере као предикторе за превремени порођај.

Примећује се да најбољи предикторни модел даје комбинација теста fFN, Actim partus теста, концентрација IL-6 у цервикалној течности, дужина цервикса мања од 21,5 mm, концентрација CRP-а и IL-2R у серуму. Вероватноћа за превремени порођај у овом случају је 0,995, што показује да се код 99,5% од трудница које су хоспитализоване са знацима и симптомима за спонтани превремени порођај у наредних 14 дана може очекивати наступање порођаја.

И вредност за AUC код ове комбинације предиктора је највећа - 0,912 95% CI (0,837-0,987), што показује да ова комбинација предиктора одлично прави класификацију случајева за превремени порођај од оних код којих порођај настаје у термину.

Табела 59. Комбинација предиктора за превремени порођај

Комбинација предиктора	Area Under the Curve (AUC) 95% CI	P (preterm birth)
Actim partus и fFN	0,799 95% CI (0,677-0,921)	0,94
Дужина цервикса и fFN	0,784 95% CI (0,663-0,906)	0,526
Actim partus, fFN и Дужина цервикса	0,830 95% CI (0,718-0,941)	0,69
Дужина цервикса и IL-6 у цервиксу	0,751 95% CI (0,624-0,878)	0,57
fFN и IL-6 у цервиксу	0,759 95% CI (0,610-0,908)	0,867
fFN, Actim partus и IL-6 у цервиксу	0,823 95% CI (0,697-0,948)	0,774
fFN, Actim partus, IL-6 у цервиксу и дужина цервикса	0,850 95% CI (0,741-0,960)	0,9396
fFN, Actim partus, IL-6 у цервиксу, дужина цервикса и CRP	0,867 95% CI (0,769-0,966)	0,9853
fFN, Actim partus, IL-6 у цервиксу, дужина цервикса, CRP и IL-2R у серуму	0,912 95% CI (0,837-0,987)	0,995



Diagonal segments are produced by ties.

Слика 36. ROC криве за тест fFN, Actim partus тест, концентрацију IL-6 у цервикалној течности, дужину цервикса мању од 21,5 mm, концентрацију CRP-а и IL-2R у серуму, који су се у нашем испитивању потврдили као најбољи предиктори за предвиђање спонтаног превременог порођаја

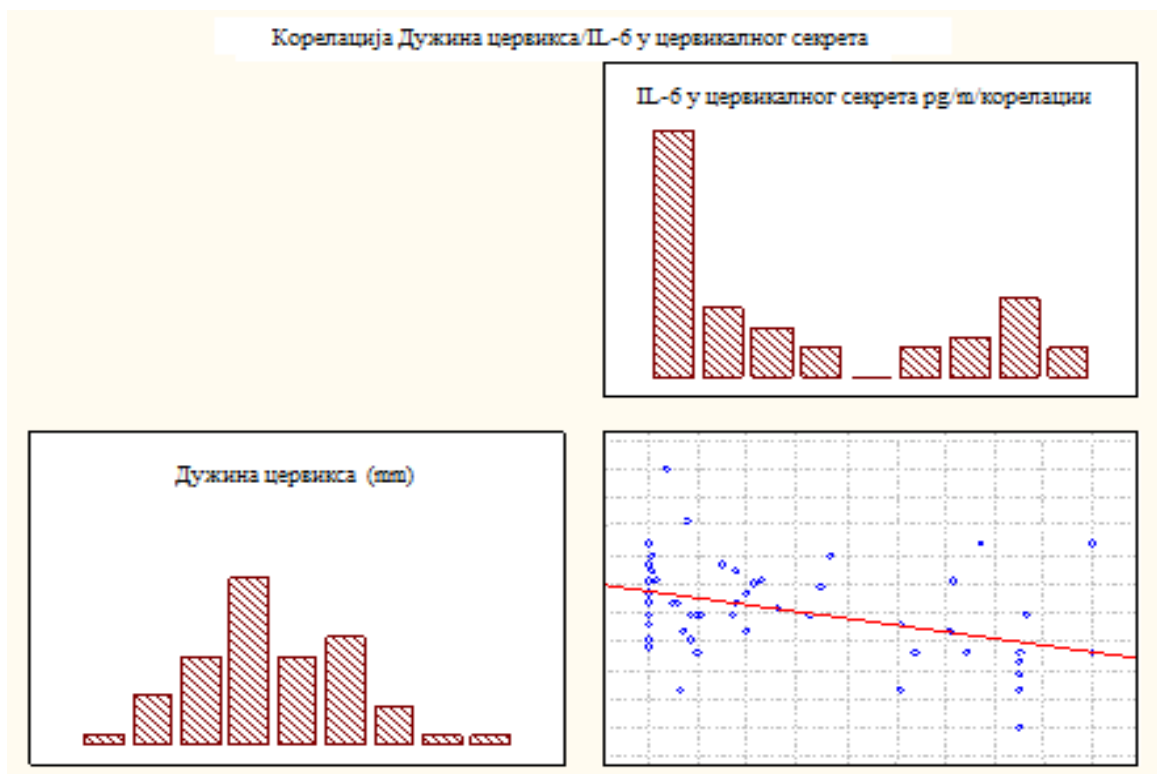
V. Корелација између одређених параметара

У Табели 60 приказани су резултати аналитичких корелација између дужине цервикса са вредностима анализираних параметра: CRP у серуму, IL-6 у цервикалном секрету, IL-2R у серуму и цервикалном секрету, TNF-alfa у серуму и цервикалном секрету и рН вагине ≥ 5 .

Резултати показују да дужина цервикса сигнификантно корелира са вредностима IL-6 у цервикалном секрету ($p < 0,05$). Вредност за ове корелације изражена путем Спирмановог коефицијента је $R = -0,382$, што значи да између ова два параметра постоји негативна, индиректна повезаност, тако да са повећањем концентрације IL-6 у цервикалном секрету, дужина цервикса се смањује, и обрнуто.

Табела 60. Корелација између одређених параметра

Дужина цервикса (mm)	Spearman Rank Order Correlations - R	Sig. / N.Sig.
CRP	R= - 0,197	p>0,05 N.Sig
IL-6 у цервикалном секрету	R= - 0,382	p<0,05 Sig
IL-2R у серуму	R= - 0,014	p>0,05 N.Sig
IL-6 у серуму	R= - 0,044	p>0,05 N.Sig
TNF-alfa у цервикаленог секрета	R= 0,174	p>0,05 N.Sig
TNF-alfa у серуму	R= - 0,14	p>0,05 N.Sig
рН ≥ 5	R= - 0,095	p>0,05 N.Sig



S

pearman Rank Order R = - 0,382 p<0,05

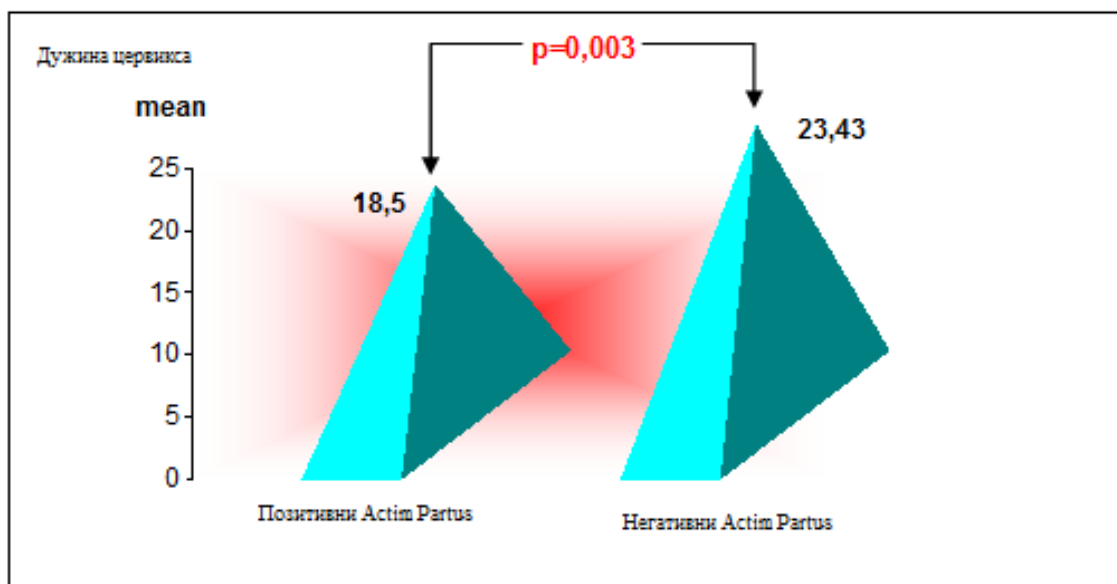
Слика 37. Корелација између дужине цервикса и ПЛ-6 у цервикалном секрету

Просечна дужина цервикса код групе испитаница са позитивним Actim partus тестом износи $18,5 \pm 4,63$ mm и високо је сигнификантно краћа од просечне дужине од групе са негативним Actim partus тестом, који има вредност од $23,43 \pm 7,39$ mm.

Табела 61. Дужина цервикса у односу на Actim partus тест

	Позитиван actim partus	Негативан actim partus	p-value
Дужина цервикса mean±SD	18,5±4,63	23,43±7,39	t=3,1 p=0,003**

**p<0,01



Слика 38. Дужина цервикса у односу на позитиван и негативан Actim partus тест

Испитанице са позитивним тестом за fFN имају несигнификантно краће просечне дужине цервикса у односу на просечне дужине цервикса које имају испитанице са негативним тестом за fFN ($19,88 \pm 7,57$ mm vs $21,88 \pm 4,34$ mm).

Табела 62. Дужина цервикса у односу на позитиван и негативан fFN

	Позитивни fFN	Негативни fFN	p-value
Дужина цервикса mean \pm SD	$19,88 \pm 7,57$	$21,88 \pm 4,34$	$t=1,16$ $p=0,249$

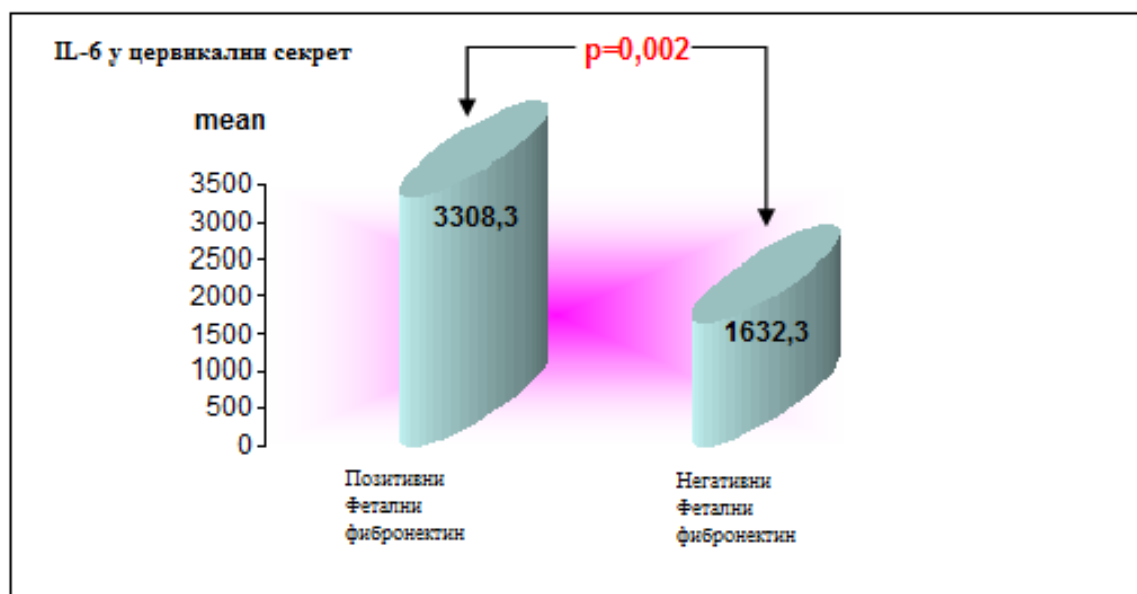
Испитанице са позитивним тестом за fFN имају и сигнификантно веће вредности за IL-6 у цервикалном секрету ($p=0,002$). Тако, просечна концентрација за IL-6 у цервикалном секрету код групе трудница са позитивним тестом за fFN износи $3308,3 \pm 2977,3$, наспрам просечне концентрације истог параметра цервикалног секрета код трудница са негативним тестом за fFN са вредностима од $1632,3 \pm 2550,8$.

Серумске концентрације за IL-2R, IL-6 и за TNF alfa, као и концентрација за TNF alfa у цервикалној течности несигнификантно се разликују у зависности од теста fFN, позитивног или негативног.

Табела 63. Корелација IL-6 у цервикалном секрету, CRP-а, серумског IL-2R , IL-6 TNF alfa, и TNF alfa у цервикалном секрету у односу на позитивни и негативни fFN

	Позитивни fFN	Негативни fFN	p-value
IL-6 у цервикалног секрета pg/ml mean±SD	3308,3±2977,3	1632,3±2550,8	Z=3,07 p=0,002**
CRP(mg/L) mean±SD	10,42±16,95	8,29±8,28	Z= 0,38 p=0,7
IL-2R у серуму U/ml mean±SD	459,09±211,99	407,08±124,19	Z= 0,49 p=0,6
IL-6 у серуму pg/ml mean±SD	3,09±2,64	2,298±0,88	Z= 1,03 p=0,3
TNF alfa у серуму (pg/ml) mean±SD	8,01±2,66	8,27±3,77	Z= 0,42 p=0,67
TNF alfa у цервикалног секрета (pg/ml) mean±SD	26,82±24,22	19,14±5,85	Z= 0,5 p=0,6

**p<0,01



Слика 39. IL-6 у цервикалном секрету у односу на позитивни и негативни fFN

Наше серије испитаних трудница не региструју постојање повезаности између налаза Actim partus теста и теста за fFN (p=0,35). Група испитаница са позитивним тестом за

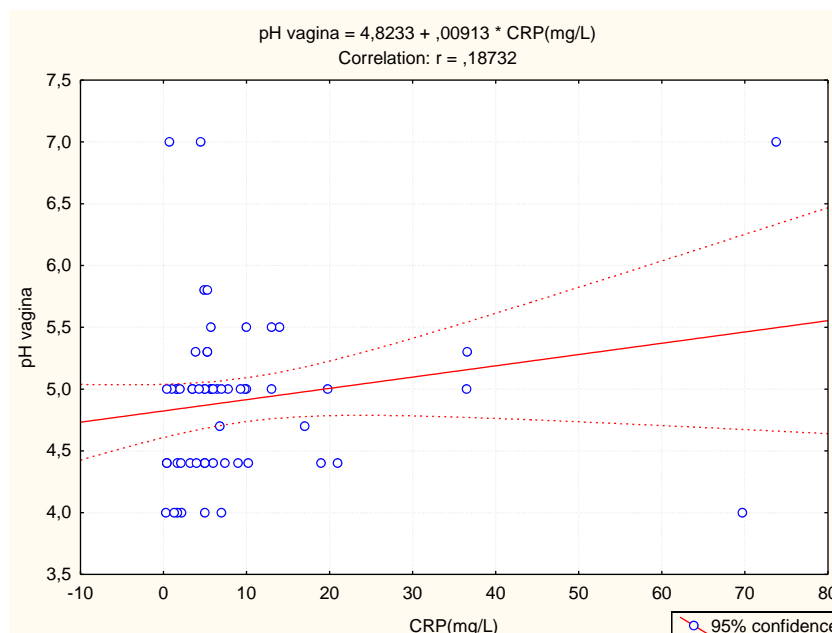
fFN 50% има и позитивни Actim partus тест, док код група испитаница са негативним тестом за fFN 62,5% има и негативан Actim partus. Ове утврђене разлике су се показале као недовољне за статистичку сигнификантност.

Табела 64. Actim partus у односу на fFN

Actim partus	Позитивни fFN	Негативни fFN
негативан	17(50%)	9(37,5%)
позитиван	17(50%)	15(62,5%)
Укупно	34	24

Pearson Chi-square=0,89 df=1, p=0,35

Код групе трудница које имају претеће знаке за спонтани превремени порођај испитивали смо и повезаност серумског нивоа CRP маркера и вредности рН вагине. Вредности за Pearsonов коефицијент корелације и р ($r = 0,187$ $p > 0,05$) показују да између ова два параметра постоји позитивна, директна корелација, али без статистичке значајности. То значи да код ових трудница повећање Це реактивног протеина у крви води до повећања вредности рН вагине, и обрнуто.



$r = 0,187$ $p = 0,159$

Слика 39. Корелација између серумског нивоа CRP-а и рН вагине

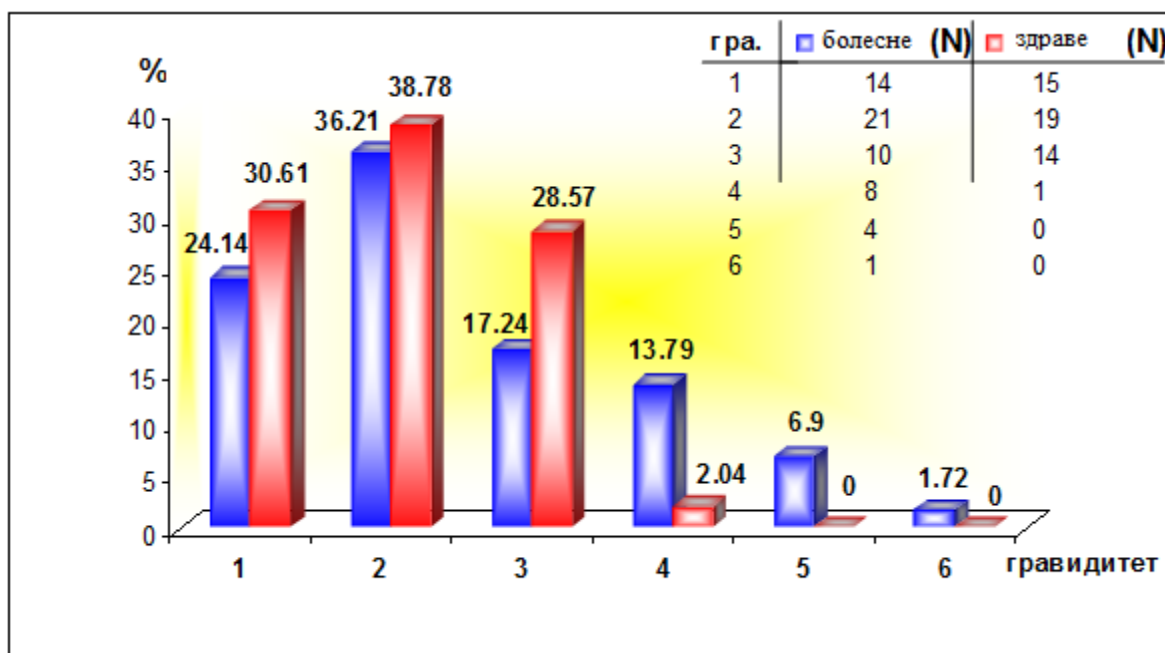
VI. Болесни (симптоматски) / здрави (асимптоматски)

У овом делу истраживања урађена је компаративна анализа испитиваних параметара код групе трудница са дијагнозом за спонтани превремени порођај – група болесних и групе трудница са нормалном трудноћом – група здравих.

Просечна старост испитаница са претећим превременим порођајем износи $30,15 \pm 4,83$ година, док су испитанице са нормалном трудноћом несигнификантно ($p=0,48$) млађе, просечне старости $29,45 \pm 5,51$ година. Православне хришћанке чине већину испитаница у обе групе (51,72% vs 51,72%), као и Македонке у структури етничке припадности (50% vs 61,22%). Обе групе испитаница несигнификантно ($p=0,41$) се разликују и у односу на просечне вредности ВМІ ($27,55 \pm 4,94$ vs $26,77 \pm 4,83$).

Табела 65. Компаративна анализа испитиваних параметара

Варијабилa	болесни n=58	здрави n=49	p-value
Верска припадност			
Муслиманка	28(48,28%)	18(36,73%)	$\chi^2=1,4$ df=1 p=0,23
Православна хришћанка	30(51,72%)	31(63,27%)	
Националност			
Албанка	23(39,66%)	16(32,65%)	
Македонка	29(50,0%)	30(61,22%)	
Ромкиња	4(6,9%)	2(4,08%)	
Туркиња	1(1,72%)	0	
Бошњакиња	1(1,72%)	1(2,04%)	
Старост (mean±SD)	30,15±4,83	29,45±5,51	t=0,71 p=0,48
ВМІ (mean±SD)	27,55±4,94	26,77±4,83	t=0,82 p=0,41



Mann-Whitney U Test $Z=1,5$ $p=0,13$

Слика 40. Приказ болесних и здравих испитаница у односу на позитивну и негативну анамнезу за претходни порођај

Статистички су незначајне разлике између болесних и здравих испитаница у односу на позитивне и негативне анамнезе за претходни превремени порођај ($p=0,36$), спонтани побачај ($p=0,58$) и анамнезе за артефицијални побачај ($p=0,83$).

Табела 66. Компаративне вредности између болесних и здравих испитаница у односу на позитивне и негативне анамнезе за претходни превремени порођај

Варијабила	болесне n=58	здраве n=49	p-value
Анамнеза за превремени порођај			
Не	49(84,48%)	38(77,55%)	$X^2=0,84$ $df=1$
Да	9(15,52%)	11(22,45%)	$p=0,36$
Спонтани побачај			
Не	41(70,69%)	37(75,51%)	$X^2=0,31$ $df=1$
Да	17(29,31%)	12(24,49%)	$p=0,58$
Намерни (артефицијални) побачај			
Не	55(94,83%)	46(93,55%)	$X^2=0,045$ $df=1$
Да	3(5,17%)	3(6,12%)	$p=0,83$

У Табели 66 и Табели 67 приказане су компаративне вредности одређених клиничких и биохемијских параметара, у групи трудница са дијагнозом за спонтани превремени порођај – група болесних, и у групи трудница са нормалном трудноћом – група здравих.

Обе групе значајно се разликују у односу на дужину цервикса, вредности CRP-а у серуму, Actim partus теста и тест fFN, рН вагине и вредности IL-6 у серуму и цервикалном секрету.

Труднице са дијагнозом за претећи спонтани превремени порођај имају сигнификантно ($p=0,000$) краћу дужину цервикса у просеку ($20,7\pm 6,5$ вс $27,6\pm 4,3$).

Ниво од $p<0,01$ вредности за CRP у серуму сигнификантно је већи у групи болесних испитаница ($11,8\pm 14,8$ вс $5,7\pm 4,1$).

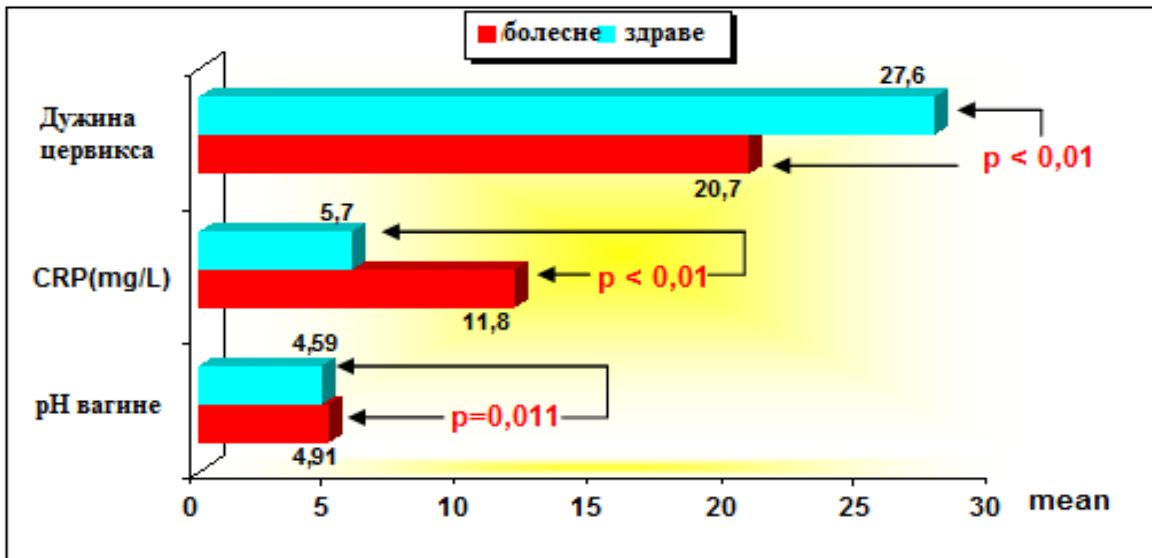
Позитиван Actim partus тест значајно чешће ($p=0,000$) се региструје у групи испитаница са знацима за превремени порођај (51,72% вс 6,12%). Позитиван тест за fFN значајно чешће ($p=0,000$) се региструје у групи испитаница са знацима за превремени порођај (58,62% вс 6,12%).

Испитанице из групе болесних имају сигнификантно ($p=0,011$) више вредности рН вагине од здравих испитаница ($4,91\pm 0,68$ вс $4,59\pm 0,43$).

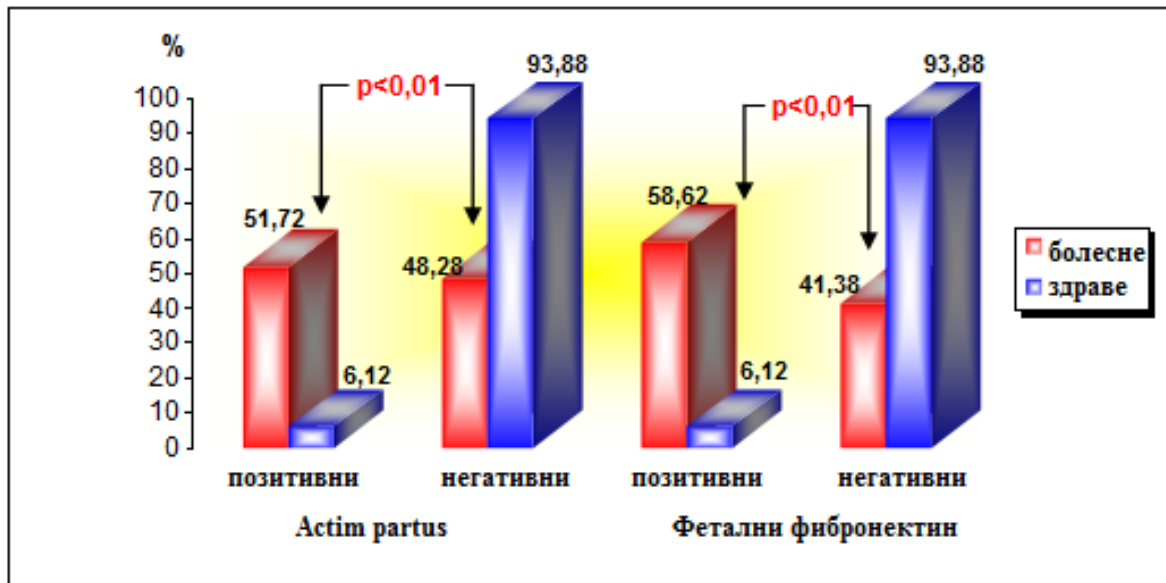
Табела 67. Компаративне вредности одређених клиничких и биохемијских параметара

Варијабила	болесне n=58	здраве n=49	p-value
Дужина цервикса (mean±SD)	20,7±6,5	27,6±4,3	t=6,4 p=0,000**
CRP (mg/L) (mean±SD, median, rang)	11,8±14,8 med 7,2 (0,3-73,8)	5,7±4,1 med 5(0,1-20,7)	Z=2,67 p=0,007**
Actim partus			
позитиван	30(51,72%)	3(6,12%)	X ² =25,9 df=1 p=0,000**
негативан	28(48,28%)	46(93,88%)	
fFN(%)			
позитиван	34(58,62%)	3(6,12%)	X ² =32,3 df=1 p=0,000**
негативан	24(41,38%)	46(93,88%)	
рН вагине (mean±SD)	4,91±0,68	4,59±0,43	Z=2,53 p=0,011*
Леукоцити (mean±SD)	10,75±4,65	9,59±3,16	Z=1,604 p=0,109

*p<0,05 **p<0,01



Слика 41. Однос дужина цервикса, CRP и рН вагине код болесне и здраве групе



Слика 42. Однос Actim partus теста и fFN код болесне и здраве групе

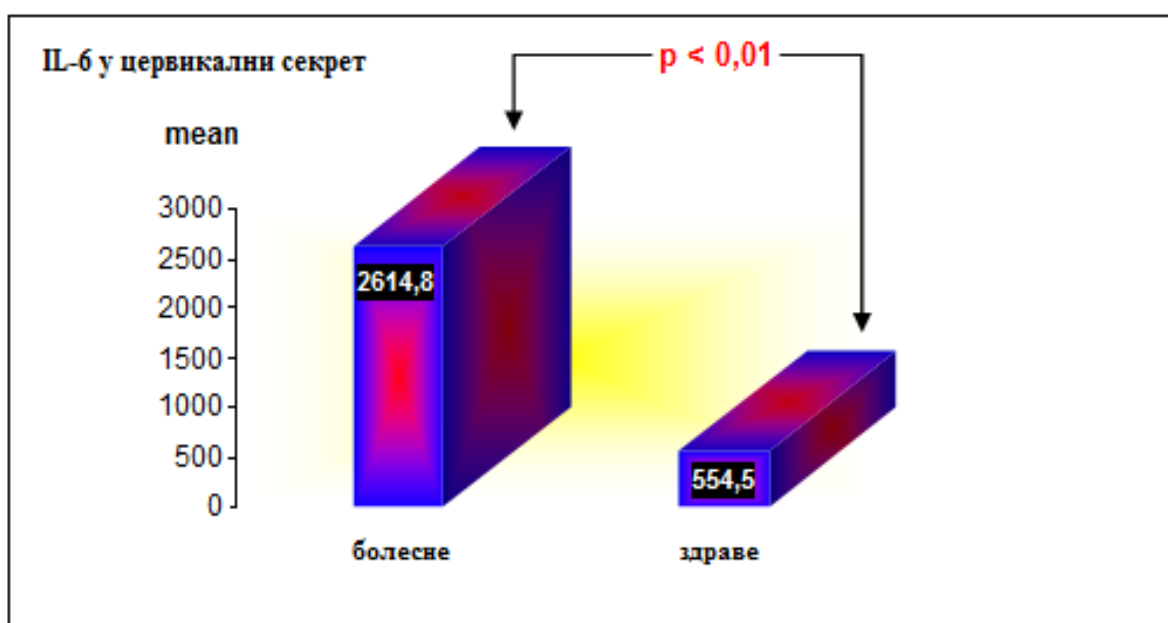
У цервикалном секрету код испитаница из групе болесних региструју се високо сигнификантно ($p=0,000$) веће вредности за IL-6 ($2614,8 \pm 2907,0$ vs $554,5 \pm 1229,9$).

Тестиране разлике серумске концентрације за IL-2R између обе групе такође су сигнификантне за $p < 0,01$ ($2,76 \pm 2,1$ vs $2,28 \pm 1,2$).

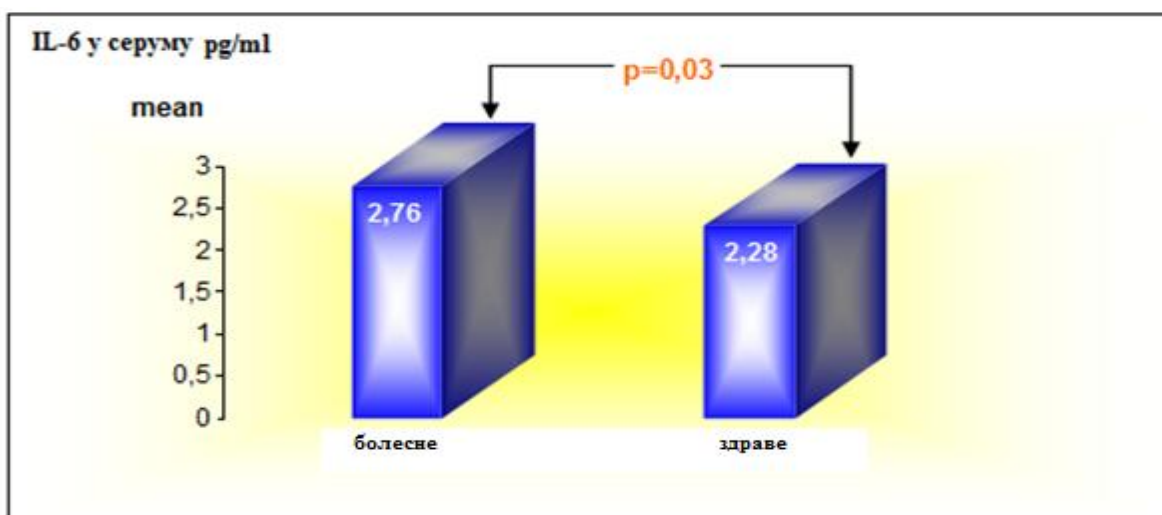
Табела 68. Однос IL-2R, IL-6, TNF alfa из цервикалног секрета и серумски IL-2R, IL-6 и TNF alfa код здраве и болесне групе

Варијабла	болесне n=58	здраве n=49	p-value
IL-2R у цервикалном секрету U/ml	n(%)		
<500	57(98,28%)	49(100%)	
614	1(1,72%)	0	
IL-6 у цервикалном секрету pg/ml (mean±SD, median, rang)	2614,8±2907,0 med 1189,5 19,9-10001	554,5±1229,9 med 37,4 19,9-6970	Z=5,18 p=0,000**
IL-2R у серуму U/ml (mean±SD, median, rang)	437,6±181,4 med 402 169-1327	387,7±154,6 med 360 101-778	Z=1,54 p=0,12
IL-6 у серуму pg/ml (mean±SD, median, rang)	2,76±2,1 med 1,99 1,99-12,8	2,28±1,2 med 1,99 1,99-9,91	Z=2,16 p=0,03*
TNF alfa у серуму (pg/ml) (mean±SD, rang)	8,1±3,1 1,18-16,6	8,5±3,54 3,1-20,7	t=0,65 p=0,5
TNF alfa у цервиксу (pg/ml) (mean±SD, median, rang)	23,6±19,2 med 18,2 3,99-150,0	22,4±17,7 med 17,8 10,6-101	Z=0,51 p=0,6

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$



Слика 43. IL-6 у цервикалном секрету код здраве и болесне групе



Слика 44. IL-6 у серуму код здраве и болесне групе

Резултати статистичке анализе не потврђују значајне разлике у налазима уринокултуре, цервикалног и вагиналног бриса између испитаница којима прети превремени порођај и испитаница са нормалном трудноћом, али се ове групе разликују према врсти изолованих микроорганизама (Табела 69).

Табела 69. Однос налаза уринокултуре, цервикалног бриса и вагиналног бриса код здраве и болесне групе

Варијабиле	болесне n=58	здраве n=49	p-value
Уринокултура n(%)			
негативна	54(93,1%)	45(91,84%)	Yates X ² =0,0145 df=1 p=0,904
позитивна	4(6,9%)	4(8,16%)	
<i>Escherichia coli</i>	2	2	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (gr. B)	2	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1	
<i>Candida albicans</i>		1	
Брис из цервикса n(%)			
негативан	56(96,55%)	46(93,88%)	YatesX ² =0,037 df=1 p=0,85
позитиван	2(3,45%)	3(6,12%)	
<i>Escherichia coli</i>	1		
<i>Streptococcus agalactiae</i> (gr. B)	1	2	
<i>Candida spp.</i>		1	
<i>Candida albicans</i>		1	
Брис из вагине n(%)			
негативан	52(89,66%)	42(85,71%)	X ² =0,386 df=1 p=0,534
позитиван	6(10,34%)	7(14,29%)	
<i>Escherichia coli</i>	1		
<i>Streptococcus agalactiae</i> (gr. B)	3	2	
<i>Candida albicans</i>	1		
<i>Candida spp.</i>		1	
<i>Enterococcus faecalis</i>		3	
<i>Enterococcus spp.</i>	1	1	

Није утврђена статистички значајна разлика између испитиване и контролне групе у броју испитаница са налазом *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis* (Табела 70).

Табела 70. Налаз *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis* код здраве и болесне групе

Варијабилa	болесне n=58	здраве n=49	p-value
<i>Mycoplasma hominis</i> n(%)			
негативан	57(98,28%)	49(100%)	
позитиван	1(1,72%)	0	
<i>Ureaplasma urealyticum</i> n(%)			
негативан	46(79,31%)	38(77,55%)	X ² =0,049 df=1 p=0,82
позитиван	12(20,69%)	11(22,45%)	
<i>Chlamydia trachomatis</i> n(%)			
негативан	55(94,83%)	49(100%)	YatesX ² =1,055 df=1 p=0,304
позитиван	3(5,17%)	0	

ДИСКУСИЈА

Превремени порођај је водећи узрок неонаталног морталитета и морбидитета. Због тога, један од основних циљева савременог акушерства представља смањење инциденције спонтаног превременог порођаја и асоцирани неонатални морталитет и морбидитет. Принципијални механизам за то је откриће раних маркера превременог порођаја који ће омогућити правовремено идентификовање подгрупе трудница које имају већи ризик за спонтани превремени порођај и њихово управљање са одговарајућим и ефикасним програмима.

Главни фокус ове тезе представља истраживање дијагностичке перформансе и предиктивне моћи већине утврђених биохемијских маркера за превремени порођај и дијагностичке перформансе комбинација ових тестова. Циљ тезе је да процени који се предиктивни тестови могу рутински користити код симптоматских трудница за предикцију групе трудница код којих ће (вероватно) доћи до порођаја у року од 14 дана од момента хоспитализације и истовремено за идентификацију групе симптоматских трудница, чија хоспитализација и третман могу безбедно да буду одложени.

Етиологија и процена ризика од спонтаног превременог порођаја

У уводу смо презентовали механизме који доприносе почетку процеса спонтаног превременог порођаја, који су углавном идентификовани у последње две декаде³⁰⁰. Спонтани превремени порођај најчешће настаје као резултат једног или више од четири примарна патогена механизма: (1) активација мајчине или феталне хипоталамо-хипофизно-адrenalне осе; (2) инфламација (било да је асцендентна инфекција гениталног тракта, системска инфекција или инфекција хориона/децидуе); (3) децидуално крварење и (4) патолошка дистензија утеруса. Недавни докази сугеришу да ова четири патогена механизма могу бити активирани у различитим периодима гестације. Највећи број раних спонтаних превремених порођаја (порођаји који су

завршили пре навршене 30. гестацијске недеље) у вези је се асцендентном инфекцијом гениталног тракта^{301, 302}. Спонтани превремени порођаји који су се завршили касније могу бити узруковани хормоналном осом, као резултат децидуалног крварења или као резултат механичког "растења" миометријума, које настаје као резултат неадекватног повећања утеруса. Ипак, спонтани превремени порођаји најчешће су последица комбинација ових фактора. Сваки пут активације има специфични епидемиолошки профил и биохемијску реакцију, али сви имају заједнички завршни механизам који води до контракције миометријума, руптура око плодове водице, промена дужине и конзистенција цервикса и коначно превремени порођај. Становиште да је у патогенези овог процеса укључено више механизма може донекле објаснити потешкоће које је имала научна заједница када је у питању предикција и спречавање спонтаних превремених порођаја. Разрађивање ових патогених механизма довело је до уверења да биолошки маркери који су у вези са специфичним путевима активације и који су садржани у процесу превременог порођаја могу бити коришћени као предиктори за превремени порођај. У току прошле деценије објављено је пуно радова и студија који су евалуирали потребу за испитивањем разних медијатора (цитокине, хормоне, ензиме, протеазе), укључене у разне биохемијске путеве активације превременог порођаја, у потрази за новим тестовима.

Социо-демографски фактори које утичу на појаву превременог порођаја

У ове студије, поред проверених биохемијских објективних маркера, истражујемо и одређене социо-демографске карактеристике наше испитиване популације које ће бити у вези са појавом спонтаног превременог порођаја. Истраживани су следећи социо-демографски параметри: старост, ВМІ, национална и верска припадност, као и анамнеза претходног превременог порођаја и побачаја.

Просечна старост испитаница у нашој студији износила је $30,15 \pm 4,8$ у оквиру од 20 до 40 година. Наша истраживања нису пронашла сигнификантне везе са старошћу трудница у односу на појаве превременог порођаја.

У студији Aldousa и сарадника³⁰³, која је била специфично дизајнирана за истраживање ефеката напредног узраста мајке у односу на појаве превременог порођаја, аутори су

описали повећани ризик спонтаног превременог порођаја као функцију старости мајке са почетком од 30. године, код мајке беле расе (OR=1.6, 95%CI 1.4-2.0). Највећи ризик био је повезан са узрастом мајке изнад 40. године (OR=1.8, 95%CI 1.3-2.6). Аутори нису нашли сличну повезаност када су урадили анализу за исте факторе код мајке црне расе. Ипак, студија је дала доказ који одређује старије доба мајке као независни фактор ризика за превремени порођај, чак и након контроле других фактора ризика и придружених (конфаундинг) варијабиле у популацији првороткиња беле расе.

Три студије ³⁰⁴⁻³⁰⁶ објавиле су супротне резултате, тј. аутори нису успели да идентификују повећани ризик за превремени порођај код старијих мајке. У студији Мерсера и сарадника ³⁰⁶, узраст није била значајни фактор у неадаптивном моделу за процене ризика, па зато није била укључена у коначни мултиваријантни модел. У друге две студије није била евидентирана битна повезаност између узраста мајке и спонтаног превременог порођаја, након што су аутори контролисали друге факторе ризика и могуће конфаундинг варијабиле, као на пример социоекономски статус, паритет, пушење и друге медицинске и опстетричке проблеме.

У доступној медицинској литератури многи аутори су описали повезаност између нутритивног статуса са ризиком од превременог порођаја. Наша студија није идентификовала повезаност нутритивног статуса, процењеног индиректно путем одређивања ВМИ, са превременим порођајем. Део објављених студија ³⁰⁷⁻³⁰⁹ указује на значајну повезаност између ВМИ и ризика од превременог порођаја. Feresu и сарадници **11** у њиховим студијама објављују да постоји значајна повезаност између ВМИ мајке (<19.8 kg/m) са ризиком за спонтани превремени порођај (OR=1.82, 95% CI 1.11-2.99).

Прекомерна тежина и гојазност су такође повезани са повећаним ризиком од превременог порођаја³¹⁰. У студији Cardiff Birth Survey аутори су објавили да су жене са телесном тежином мањом од 45 kg имале 2.27 пута већи ризик за превремени порођај него жене са нормалном тежином³⁰⁷ (95% CI 1.23-4.19).

Ипак, Kramer и сарадници ³⁰⁵ имају налазе који су били супротни претходно описаним. Ова група аутора је утврдила да постоје разлике у одређивању тежине добијене у току трудноће. Већина објављених студија узимају просечне тежине које су добијене у току једне године. Према Крамеру и његовим сарадницима, добијање тежине код мајке треба да буде дефинисано као ткивно добијање тежине, а не као

просечно добијање тежине. Поред тога, неке од жена у овим студијама биле су труднице код којих је порођај био индукован.

Недостататак повезаности BMI са ризиком од превременог порођаја може да се докаже у разлици класификационе групе тежине жена. Неке студије су користиле cut off од 45 kg за тежину мајке³⁰⁷, неке студије су користиле cut off од 50 kg³¹¹ као граничне тачке за одређивање нутриционог статуса мајке, док су неке студије користеле BMI < 18.5 kg/m³¹⁰. Такође, постоје разлике у одређивању добијања тачне тежине мајке. Највећи део студија узима просечно добијену тежину у периоду од једне године^{308, 310}. Као што смо навели пре, добијање тежине треба да буде рачунато као добијање ткивне тежине^{305, 312}. Поред тога, део ове објављене студије укључује труднице код којих је обављена индукција порођаја, а искључене су близаначке трудноће и трудноће код којих је било феталних малформација.

Наша студија идентификовала је статистички сигнификантну повезаност верске припадности са повећаним ризиком од превременог порођаја. Тако, код испитаница муслиманске вероисповести сигнификантно чешће него код оних православне вероисповести порођај је настало у периоду две недеље након пријема, тј. 31,8% православних и 58,3% муслиманки породиле се у периоду од 14 дана након хоспитализације. У доступној медицинској литератури нисмо нашли студије које су радиле слична поређења са овим демографским параметром. Ипак, ови подаци нису контролисани у односу на друге факторе ризика, а униваријантна анализа није доказала верску припадност као предиктивни фактор за спонтани превремени порођај.

У односу на опстетричку анамнезу, у нашој студији није била идентификована веза између претходне анамнезе за превремени порођај, спонтани абортус у другом триместру или намерни побачај са повећаним ризиком за превремени порођај. За дискусију смо евалуирали 10 референтних студија у којима су аутори истраживали искључиво утицај анамнезе за претходни спонтани превремени порођај према ризику од превременог порођаја у текућој трудноћи^{125, 313-321}. У овим студијама било је укључено укупно 55885 трудница. У Табели 1 је дат резиме главних карактеристика ове студије. Већи део ове студије није направио разлику између једне или више епизода спонтаног превременог порођаја. Две студије евалуирале су прецизност две насупрот једној епизоди превременог порођаја^{316, 321}, а само једна студија је евалуирала прецизност гестацијске старости у којој је настало претходно превремено

рађање као фактор који би предвидео спонтани превремени порођај у наредној трудноћи¹²⁵. Ниједна од студија нема заслепљивање нити узастопно регрутовање трудница. Као исход у већини студија, осим у две^{317, 319}, за крајњи исход било је узето спонтано рађање пре навршених 37 гестацијских недеља.

Ако се узме у обзир предикција порођаја пре 34. гестацијске недеље, претходна анамнеза за спонтани превремени порођај има LR+ од 4.62 (95%CI 3.28 – 6.52) и LR- од 0.68 (95%CI 0.56-0.82)³¹⁷. Уколико анализирамо ризик за превремени порођај пре 37. гестацијске недеље, претходна анамнеза за спонтани превремени порођај као фактор ризика, код анализираних литературе региструје LR+ од 0.52 (95%CI 0.42-0.64)³¹⁶ за труднице са једном епизодом претходног превременог порођаја, до 10.12 (95% CI 4.54-22.59)³¹⁶ код трудница са две претходне епизоде спонтаног превременог порођаја, као и LR- од 0.45 (95% CI 0.33-0.61)¹²⁵ код оних са претходном анамнезом за порођај пре 26. гестацијске недеље до LR- од 1.38 (95%CI 1.27-1.49)³¹⁶ код трудница са једном претходном епизодом превременог порођаја.

Goldenber и сарадници³¹⁹ објавили су можда најквалитетније студије на ове теме; аутори ове студије су објавили LR+ од 2.26 (95% CI 1.86-2.74) и LR- од 0.72 (95% CI 0.64-0.81).

Табела 1. Карактеристике студија које анализирају анамнезе за претходни превремени порођај као предикторе за поновљени спонтани превремени порођај.

Аутор	Година	Земља	Дизајн	Параметар	Исход (г.н.)
Goldenberg ³¹⁹	1998	САД	Кохортна Проспективна Описан тест	Претходни спонтани превремени порођај	<35, <37
Iams ¹²⁵	1998	САД	Кохортна Проспективна Описан тест	Претходни спонтани превремени порођај пре 26, 31, или 36 г.н.	37
Botsis ³¹⁵	2004	Грчка	Кохортна Проспективна Описан тест	Претходни спонтани превремени порођај	36
Kristensen ³²⁰	1995	Данска	Кохортна Проспективна Описан тест	Претходни спонтани превремени порођај	37
Berkowitz ³¹⁴	1998	САД	Кохортна Проспективна Описан тест	Претходни спонтани превремени порођај	37
Carr-Hill ³¹⁶	1985	УК	Кохортна Проспективна Описан тест	Једна или две претходни спонтани превремени порођаји	37
deCarvalho ³¹⁷	2005	Бразил	Кохортна Проспективна Описан тест	Претходни спонтани превремени порођај	34
Ancel ³¹³	1999	Француска	Case - control Ретроспективна Описан тест	Претходни спонтани превремени порођај	37
Widinger ³²¹	1974	Немачка	Case - control Ретроспективна Описан тест	Један или два претходна спонтана превремена порођаја	37
deHaas ³¹⁸	1991	САД	Case - control Ретроспективна Описан тест	Претходно спонтано превремено пороређање	37

Студије које су анализирале ризик за спонтани превремени порођај као функцију више фактора, међу које спада и анамнеза за претходни превремени порођај, објавили су

сличне резултате. Beta и сарадници³²² објављују да је ризик од спонтаног превременог порођаја пре 34. гестацијске недеље био обратно пропорционалан гестацијској недељи у којој је завршен претходни спонтани превремени порођај, и то код 7% трудница код којих се претходна трудноћа завршила између 16. и 24. гестацијске недеље, 3% код којих се претходна трудноћа завршила између 31. и 33. гестацијске недеље све до 0.6% код којих су сви претходни порођаји били термински. Поред тога, ризик у овој студији тицао се утицаја броја претходних порођаја између 16. и 30. гестацијске недеље и повећао се од 6% до 19% уколико су постојале две претходне епизоде превремених порођаја, насупрот једној претходној епизоди. Код трудница са претходним превременим порођајем аутори су евидентирали протективни ефекат уколико имају и друго терминско рађање, па се тако за оне са једним или два порођаја између 16. и 30. гестацијске недеље ризик од рекурентне смањено од 6 на 1.5% и од 19 на 10%. Kerise и сарадници³²³ у својим студијама спроведеним на 8209 једноплодних трудноћа дају податак да је општа стопа за превремени порођај пре 37. гестацијске недеље била 3% и да је ова стопа порасла на 37, 63 и 100% уколико су труднице имале једну, две или три епизоде порођаја између 28. и 37. гестацијске недеље. У другим студијама⁶⁴, спроведеним на 1711 мултипара са једноплодним трудноћама и општом стопом спонтаног порођаја пре 32. гестацијске недеље од 2%, аутори су објавили да је ризик од превременог порођаја био инверзно повезан са гестацијском старошћу претходног најранијег порођаја, крећући се од 10%, уколико се претходна трудноћа завршила између 23. и 27. гестацијске недеље, 5% од 28. до 34. гестацијске недеље и 0.9% уколико су све претходне трудноће завршиле у термину. У једној ретроспективној кохортној студији³²⁴, спроведеној на 154809 жена са два узастопна порођаја живог детета, била је објављена стопа порођаја пре 35. гестацијске недеље за другу по реду трудноћу од 3%, а ризик за рекурентни превремени порођај код трудница које су имале један претходни превремени порођај био је 13%. У студијама McManemy и сарадника³²⁵, која је спроведена на 19025 жена које су имале три узастопна терминска порођаја, аутори су објавили да је стопа порођаја пре 37. гестацијске недеље у трећој трудноћи била око 7%, а код жена са два, једним или ниједним претходним превременим порођајем, ова стопа износи 42%, 17% и 5%. У групи жена са два претходна превремена порођаја ризик од рекурентне био је инверзно повезан са гестацијском старошћу превремених порођаја, опадајући од 57%, уколико су претходне трудноће завршиле између 21-31. гестацијске недеље, до 38% код жена које су биле порођене између 32-36. гестацијске недеље³²⁶.

Биохемијски маркери за предикцију спонтаног превременог порођаја повезани са специфичним путевима активације

CRP

Це - реактивни протеин (CRP) је протеин акутне фазе који указује на присуство системске инфекције, тромбозе, васкуларне повреде као и многих инфламаторних процеса. Повећање његове серумске концентрације може бити индикатор за постојање ризика за превремени спонтани порођај. CRP представља лако детектован и мерљиви серолошки маркер који се добија из примерка мајчиног серума добијеног путем венوپункције или из примерка амнијонске течности добијене путем амниоцентезе. Њега углавном производе хепатоцити као одговор на циркулишуће инфламаторне цитокине који се ослобађају у условима инфекције³²⁷.

У нашим описаним серијама трудница евидентирали смо сигнификантно веће концентрације CRP-а у мајчином серуму код трудница које су биле порођене у року од 14 дана након хоспитализације, на супрот концентрацијама код трудница које су остале трудне и након овог периода. Униваријатна анализа добијених податка евидентира серумске концентрације CRP-а као тест који има добру дијагностичку вредност за предвиђање превременог порођаја, са сензитивношћу од 69.4%, специфичношћу од 72.7%, са ППВ 81%, НПВ 59%, LR+ 2.54, LR- 0.42 и AUC 0.756.

Доступна медицинска литература нема довољно студија које су се бавиле специфичним утицајем CRP-а у предикцији превременог порођаја. Ипак, идентификовали смо и размотрили 13 примарних студија³²⁷⁻³³⁹ које су обухватиле укупно 2142 испитаница. Карактеристике студија кратко су приказане у Табели 2. Две од ових студија извршиле су анализе концентрација CRP-а у амнионској течности код асимптоматских жена у другом триместру^{332, 337}, док су остале студије анализирале концентрације CRP-а у серуму мајке, било у другом триместру за асимптоматске жене, било у моменту презентације код трудница које су се јавиле са симптомима са претећег превременог порођаја. Само једна³³⁷ од студија била је **проспективна**, док је само седам студија^{327, 328, 331, 333, 336, 337, 339} имало узастопно регрутовање трудница. Већина студија дају адекватан опис, а само у четири^{327, 328, 332, 333} је постојало заслепљење. У

студијама није коришћена униформна cut off вредност, нити униформни референтни стандард; најчешће коришћени референтни стандард за асимптоматске труднице био је порођај пре 37. гестацијске недеље, а за симптоматске као референтни стандард била је употребљена стопа порођених у року од 7 дана након тестирања^{328, 330, 333, 339}, као и порођај пре 34. и пре 37. гестацијске недеље.

У једној од студија која је била спроведена код асимптоматских трудница, код којих је била одређивана концентрација CRP-а у амнионској течности добијеној у другом триместру, као предиктивни фактор за порођај пре 34. гестацијске недеље аутори су објавили LR+ од 2.63 (95%CI 1.85-3.75) и LR- од 0.29 (95%CI 0.08-0.99)³³². У другим студијама³³⁷, у којима су аутори анализирали предиктивну снагу теста за предвиђање порођаја пре 37. гестацијске недеље, биле су публиковане LR+ од 4.37 (95%CI 3.03-6.29) и LR- од 0.09 (95%CI 0.01-0.60). У три студије у којима је била мерена концентрација CRP-а у серуму асимптоматских мајки^{334, 335, 338} као предиктор за порођај пре 37. гестацијске недеље вредности LR+ кретале су се од 1.55 до 2.06, а LR- од 0.77 до 0.86.

Четири од наведених студија^{328, 330, 333, 339} истраживале су концентрацију CRP-а у плазми код трудница са симптомима за претећи превремени порођај као предиктор превременог порођаја у року од 7 дана од тестирања; LR+ у студијама кретао се од 1.35 (95%CI 0.71 – 2.55) до 34.36 (95%CI 4.86-243.09), LR- кретао се од 0.17 (95%CI 0.05 – 0.62) до 0.89 (95%CI 0.69 – 1.15).

Табела 2. Карактеристике студије које врше анализу концентрације CRP-а као предиктора спонтаног превременог порођаја

Аутор	Година	Дизајн	ГН тестирање	Сензитивност	Специфичност	реф. стандард.
Концентрација у амнијонске течности код асимптоматских трудница						
Ghezzi ³³²	2002	Кохортна Слепа Описан тест	14-20	80%	70%	<34 г.н.
Ozer ³³⁷	2004	Кохортна Проспективна Консекутивна Описан тест	15-20	93%	79%	<37 г.н.
Концентрација у серуму код асимптоматских трудница						
Hvilsmo ³³⁴	2002	Case-control Описан тест	14-18	26%	86%	<37 г.н.
Karinen ³³⁵	2005	Case-control Описан тест	12-16	35%	78%	<37 г.н.
Rückhäberle ³³⁸	1991	Кохортна	нема податок	37%	82%	<37 г.н.
Концентрација у серуму код симптоматских трудница						
Cammu ³²⁸	1989	Кохортна Консекутивна Слепа Описан тест	22-35	82%	98%	7 дана од теста
Cylwik ³²⁹	1997	Кохортна Ретроспективна Описан тест	>24	40%	87%	<37 г.н.
Dodds ³³⁰	1987	Кохортна Ретроспективна Описан тест	24-35	85%	71%	7 дана од теста
Foulon ³³¹	1995	Кохортна Ретроспективна Описан тест	20-34	38%	94%	<34 г.н.
Handwerker ³³³	1984	Кохортна Консекутивна Слепа Описан тест	24-34	85%	89%	7 дана од теста
Mazor ³³⁶	1993	Кохортна Консекутивна Описан тест	24-36	44%	73%	<37 г.н.
Potkul ³²⁷	1985	Кохортна Консекутивна Слепа Описан тест	24-36	56%	87%	<37 г.н.
Winkler ³³⁹	1987	Кохортна Консекутивна	нема податок	33%	76%	7 дана од теста

Интерлеукин 6

Интерлеукин 6 је протеинско једињење које настаје као одговор на активацију процеса инфламације и чешће је резултат присуства инфекције. У трудноћи IL-6 може да се детектује у амнијонској течности, цервикавагиналном секрету и серуму мајке. Присуство повећане концентрације IL-6 сматра се предиктивно за спонтани превремени порођај код симптоматских жена које се презентују са претећим превременим порођајем.

У нашој серији, труднице које су се породиле у периоду краћем од 14 дана након постављања дијагнозе за претећи превремени порођај имале су сигнификантно веће вредности IL-6 у цервикалном секрету, али обе групе испитаница несигнификантно се разликују у односу на вредности IL-6 серума мајке. Према томе, у нашим студијама одређивање IL-6 у цервикавагиналном секрету показало се као предиктивни тест за превремени порођај са сензитивношћу од 69.4%, специфичношћу од 68.2%, ППВ 78.1%, НПВ 57.69%, LR+ 2.18, LR- 0.45 и AUC 0.759. Одређивање IL-6 у мајчином серуму, према нашим резултатима, није имало дијагностичке вредности у предикцији спонтаног превременог порођаја.

Из литературе смо идовојили 14 релевантних студија које истражују повезаност повећања концентрације IL-6 у серуму мајке или у цервикавагиналном секрету са спонтаним превременим порођајем. Десет студија евалуирало је концентрацију IL-6 у цервикавагиналном секрету; три студија^{198, 203, 340} регрутовале су асимптоматске жене, док је седам регрутовало симптоматске^{260, 340-345}. Серумска концентрација IL-6 као предиктор превременог порођаја евалуирана је у 6 студија^{344, 346-350}, све су спроведене код симптоматских трудница које се презентују са претећим превременим порођајем. На Табели 3 сумиране су главне карактеристике евалуираних студија.

Све студије имају адекватне описе теста. Ипак, већина студија спроведених код симптоматских трудница не разјашњавају однос консекутивности регрутовања, осим у две студије, у којима је експлицитно наведено да су труднице биле регрутоване редоследно^{340, 260}. Скоро све студије су користиле различите cut off вредности за

концентрацију IL-6. Као референтни стандард били су коришћени порођаји пре 37. г.н.^{198, 203, 340} и порођаји пре 35. г.н.²⁰³ у студијама спроведеним код асимптоматских жена, док у студијама које су регрутовале симптоматске, као референтне стандарде користили су порођај у року од 48 часа^{347, 349} и 5-7 дана након хоспитализације^{345, 348}, док су остали за крајни исход узели порођај пре 37. гестациске недеље^{198, 340, 260, 344}.

Табела 3. Карактеристике студије које анализирају концентрацију IL-6 у мајчином серуму и цервикагинаалном секрету као предикторе спонтаног превременог порођаја

Аутор	Година	Дизајн	Cut off конц.	Сензи- тивност	Специ- фичност	реф. стандард.
Концентрација у цервикагинаалном секрету код асимптоматских трудница						
Lockwood ¹⁹⁸	1994	Кохортна Проспективна Консекутивна Слепа Описани тест	125 и 250 pg/mL	44%	87%	<37 г.н.
Inglis ³⁴⁰	1994	Кохортна Проспективна Консекутивна Слепа Описани тест	50 pg/mL	9%	84%	<37 г.н.
Goepfert ²⁰³	2001	Case-control Ретроспективна Слепа Описани тест	305 pg/mL	20%	90%	<37 г.н.
Концентрација во цервико-вагинален секрет кај симптоматски пациенти						
Inglis ⁴³	1994	Кохортна Проспективна Консекутивна Слепа Описани тест	50 pg/mL	9%	84%	<37 г.н.

LaShay ³⁴¹	2000	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	100 pg/mL	62%	30%	<37 г.н.
Kurkinen-Raty ²⁶⁰	2001	Кохортна Проспективна Консекутивна Описан тест	61 pg/mL	73%	61%	<37 г.н.
Trebeden ³⁴⁵	2001	Кохортна Проспективна Описани тест	20 pg/mL	31%	94%	7 дана од теста
Holst ³⁴²	2005	Кохортна Проспективна Описани тест	1300 pg/mL	76%	80%	7 дана од теста
Sozmen ³⁴⁴	2005	Кохортна Проспективна Описани тест	172 pg/mL	70%	95%	<37 г.н.
Lange ³⁴³	2005	Кохортна Проспективна Описани тест	20 pg/mL	100%	62%	2 до 7 дана од тестирања
Концентрација у серуму						
Greig ³⁴⁸	1997	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	20 pg/mL	нема податак	нема податак	5 дана од теста
Alvarez-de-la-Rosa ³⁴⁷	2000	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	6 pg/mL	70%	51%	2 дана од теста
Turhan ³⁴⁹	2000	Кохортна Проспективна Описани тест	8.3 pg/mL	64%	81%	2 и 7 дана од теста

vonMinckwitz ³⁵⁰	2000	Кохортна Проспективна Описани тест	4 pg/mL	нема податак	нема податак	<24 г.н.
Sozmen ³⁴⁴	2005	Кохортна Проспективна Описани тест	5 pg/mL	45%	60%	<37 г.н.

Већина студија које су истраживале IL-6 у цервикагиналном секрету код асимптоматских жена имале су LR+ који се кретао од 0.564 (95%CI 0.08 - 3.97)³⁴⁰ до 2.08 (95%CI 1.10 - 3.96)²⁰³ и LR- од 0.88 (95%CI 0.80 - 0.98)²⁰³ до 1.08 (95%CI 0.87 - 1.35)³⁴⁰ за предвиђање спонтаног порођаја пре 37. гестацијске недеље. Студије које су истраживале концентрације IL-6 у цервикагиналном секрету код симптоматских жена имале су LR+ од 2.40 (95%CI 1.37 - 4.23)³⁴³ до 4.01 (95%CI 2.02 - 7.96)³⁴⁵ и LR- од 0.12 (95%CI 0.01 - 1.72)³⁴³ до 0.66 (95%CI 0.51 - 0.85)³⁴⁵ за предикцију спонтаног порођаја у року од 7 дана након хоспитализације. Слични су резултати студија где су истраживане серумске концентрације IL-6 са LR+ од 3.34 (95%CI 1.48 - 7.53) и LR- од 0.44 (95%CI 0.30 - 0.66)³⁴⁹. Ниске LR- за тестирање концентрације IL-6 у цервикагиналном секрету чине овој тест одличним за брзи скрининг, који одваја групе које се вероватно неће породити у периоду 7 дана од тестирања. Ипак, дијагностичке карактеристике овог теста у нашим студијама биле су нешто лошије, вероватно због мањег броја примерка на искључиво симптоматским трудницама.

Рецептор за интерлеукин 2

Рецепторот за интерлеукин 2 (IL2R) је хетеротримерични протеин који се експримира на површине одређене имунокомпетенте ћелије, као на пример лимфоцитима, а повезује се и одговара на сигнале интерлеукина 2 и укључен је у контролу инфламаторног одговора. У нашој студији испитивали смо детекцију солубилне компоненте рецептора за интерлеукин 2 у серуму мајке као и у цервикагиналном секрету као једаног од могућих предиктора превременог порођаја. Према претходно наведеним резултатима, евидентирали смо сигнификантне разлике у концентрацијама

IL2R између испитаница обе групе, али само у примерку серума. ROC анализа је показала да у нашим серијама оптимална cut off вредност за серумске концентрације IL2R износи 388.5 pg/mL, што овом тесту даје сензитивност од 69.4%, специфичност од 68.2%, ППВ 78.12%, НПВ 57.7%, LR+ 2.18, LR- 0.45 и AUC 0.688.

Из медицинске литературе која нам је била доступна евидентирали смо три ^{347, 351, 352} студије које детаљно испитују повезаност повећане концентрације IL2R у серуму мајке са већим ризиком од превременог порођаја.

У студији Alvarez-de-la-Rosa и сарадника ³⁴⁷, слично као и у нашој студији, аутори су забележили значајно повећање концентрације IL2R у серуму код трудница са претећим превременим порођајем. Они су закључили да је IL2R био забележен у свим њиховим примерима и био је одраз карактеристичног имунолошког стања у трудноћи, а његова превремена активација скоро увек доводи до идиопатског успостављања утерине активности. Сличне резултате за статистички веће концентрације IL2R код трудница са превременим порођајем објавили су и Grenache и сарадници ³⁵¹. Ипак, они су утврдили и значајну корелацију између концентрација IL2R, IL-6 и fFN. Међутим, аутори су закључили да испитивање серумске концентрације IL2R у комбинацији са IL-6 побољшава дијагностичку моћ теста, чак бољу од fFN теста, али ови резултати остају да буду потврђени у боље дизајнираним студијама са већом испитиваном групом.

Трећа студија, коју су објавили Divers и сарадници ³⁵², није нашла статистички сигнификантно повећање концентрације IL2R у серуму трудница са превременим порођајем. Насупрот томе, аутори су закључили да у већини случајева када се такве концентрације забележе, оне заостају иза других клиничких знакова и резултат су самог процеса порођаја, а не патофизиолошког процеса који је активирао порођај.

рН вагине

У нашим студијама истраживана је повезаност вредности рН вагине код трудница са ризиком од превременог порођаја. Логично је да је рН индиректни показатељ постојања бактеријске вагинозе. Већина аутора ³⁵³⁻³⁵⁷ је потврдила корелацију између промена рН вагине и постојања бактеријске вагинозе.

Бактеријска вагиноза је присутна код 23% трудних жена ⁶⁴. На почетку прошле деценије, већина мета-анализа закључиле су да лечење бактеријске вагинозе не смањује ризик од превременог порођаја ³⁵⁸, а нису биле евидентирание ни разлике у стопама превременог порођаја између третираних група и група које су биле на плацебу ³⁵⁹. Ипак, у једној новијој рандомизираној студији ³⁶⁰ у којој је био испитиван ефекат орално датог клиндамицина у стопама касног побачаја и превременог порођаја код асимптоматских жена са бактеријском вагинозом, аутори су закључили да лечење бактеријске вагинозе значајно смањује ризик касног побачаја и спонтаног превременог порођаја у општој опстетричкој популацији.

Две испитиване групе у нашој студији имале су просечну рН вредност вагине већу од 4.5 (5.0 ± 0.7 и 4.7 ± 0.6 , одговарајуће), али разлика није статистички значајна.

За испитивање дијагностичке вредности бактеријске вагинозе као предиктора превременог порођаја из литературе смо издвојили 26 студија ^{136, 361-385} са укупно 35652 испитиваних жена. Осамнаест студија ^{136, 361-377} било је спровођено код асимптоматских трудних жена за време рутинске антенаталне контроле, а осам студија ³⁷⁸⁻³⁸⁵ било је спроведено код симптоматских, са претећим превременим порођајем. За све студије користио се уобичајени Нугентов критеријум за дијагностиковање бактеријске вагинозе. Карактеристике ове студије сумиране су у Табели 4.

Табела 4. Карактеристике студија које анализирају бактеријску вагинозу као предиктора за спонтани превремени порођај

Аутор	Година	Дизајн	N	Сензитивност	Специфичност	реф. стандард.
Асимптоматске бремене жене						
Oakeshott ³⁶⁴	2004	Кохортна Проспективна Консекутивна Описани тест	887	14%	83%	<37 г.н.
Klebanoff ³⁶³	2005	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	12937	15%	91%	<37 г.н.
DeSeta ³⁶⁵	2005	Кохортна Проспективна Консекутивна Описани тест	598	29%	84%	<37 г.н.
Purwar ³⁷⁴	2001	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	938	51%	90%	<37 г.н.
Hillier ³⁷³	1995	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	8197	73%	86%	<37 г.н.
Govender ³⁷²	1996	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	168	69%	52%	<37 г.н.
Kurki ³⁷⁵	1992	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	733	нема податак	нема податак	<37 г.н.
Crane ¹³⁶	1999	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	140	22%	86%	<37 г.н.
Hay ³⁷⁶	1994	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	140	нема податак	нема податак	<37 г.н.
McGregor ³⁷⁷	1990	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	140	нема податак	нема податак	<37 г.н.
Gratacos ³⁷⁰	1998	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	635	43%	82%	<37 г.н.
Helou ³⁷¹	1996	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	400	18%	85%	<37 г.н.

Balu ³⁶⁶	2003	Кохортна Проспективна Описани тест	287	29%	69%	<37 г.н.
Riduan ³⁶⁸	1993	Кохортна Проспективна Описани тест	490	26%	84%	<37 г.н.
Meis ³⁶⁷	1995	Кохортна Проспективна Описани тест	2929	нема податак	нема податак	<37 г.н.
Cauci ³⁶²	2003	Кохортна Ретроспективна Описани тест	417	13%	85%	<37 г.н.
Thorsen ³⁶⁹	1996	Кохортна Описани тест	2927	13%	85%	<37 г.н.
Mascagni ³⁶¹	2004	Case-control Ретроспективна	103	50%	76%	<37 г.н.
Труднице са претећим превременим порођајем						
Goffinet ³⁸⁰	2003	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	212	11%	89%	7 дана од теста
Martius ³⁸⁵	1988	Case-control Проспективна Слепа Описани тест	212	34%	77%	<37 г.н.
Holst ³⁷⁸	1994	Case-control Проспективна Консекутивна Описани тест	87	41%	89%	<37 г.н.
Eschenbach ³⁸⁴	1984	Case-control Проспективна Слепа Описани тест	171	нема податак	нема податак	<37 г.н.
Elliott ³⁸¹	1990	Case-control Ретроспективна Описани тест	276	53%	47%	<36 г.н.
Subtil ³⁸³	2002	Case-control Проспективна Описани тест	102	14%	86%	<37 г.н.
Krohn ³⁸²	1991	Проспективна Описани тест	211	25%	72%	<35 г.н.
Carlini ³⁷⁹	2003	Case-control Проспективна Описани тест	753	21%	89%	<37 г.н.

Из табела се може закључити да у највећем броју референтних студија, као и у нашој студији, тестирање на постојање бактеријске вагинозе није ни довољно сензитивно ни довољно специфично да би било дијагностички корисно у предикцији превременог порођаја. То се потврђује и из кумулативне LR+ од 1.77 (95%CI 1.03 - 3.03) и LR- од 0.80 (95%CI 0.69 – 0.93) за групе студија спроведених код асимптоматских жена и кумулативне LR+ од 1.28 (95%CI 0.72 - 2.20) и LR- од 0.95 (95%CI 0.86 – 1.05) за групе студија спроведених код трудница се претећим превременим порођајем.

Биохемијски маркери за предикцију спонтаног превременог порођаја асоциран специфичним путевима активације

Insulin-like growth factor-binding protein-1

Инсулину сличан фактор раста-везујући протеин-1 (Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1)) је ендометријални и децидуални молекул³⁸⁶ и представља један од главних секреторних протеина децидуализираног ендометријума, и то углавном у фосфорилисаној форми (phIGFBP-1)³⁸⁷.

У нашој серији испитаница, phIGFBP-1 био је сигнификантно чешће изолован код трудница које су се породиле у року од 14 дана од хоспитализације, него код оних које су остале трудне након овог периода. Униваријатна анализа је показала да је позитивни phIGFBP-1 тест сигнификантни предиктор за превремени порођај са сензитивношћу од 66.7%, специфичношћу од 63.6%, са ППВ 75%, НПВ 54%, LR+1.83, LR- 0.52 и AUC 0.652.

Из литературе смо идентификовали 10 примарних студија^{86, 240, 388-395} у којима је било укључено укупно 568 испитаница. Све осим једне студије³⁸⁸ биле су спроведене код жена са симптомима за претећи превремени порођај. Главне карактеристике ове студије приказане се на Табели 5.

Табела 5. Карактеристике студија које анализирају pHIGFBP-1 у цервиковагиналном секрету као предиктора за спонтани превремени порођај

Автор	Година	Дизајн	N	Сензитивност	Специфичност	реф. стандард.
Асимптоматске жене						
Bittar ³⁸⁸	2001	Кохортна Проспективна Описани тест	53	нема податак	нема податак	<37 г.н.
Труднице са симптомима претећег превременог порођаја						
Shine ⁸⁶	2001	Кохортна Проспективна Описани тест	32	80%	77%	<37 г.н.
Lembert ³⁹⁵	2002	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	36	89%	94%	7 дана од тестирања
Choi ³⁹¹	2003	Кохортна Проспективна Описани тест	42	71%	51%	<37 г.н.
Park ³⁹²	2003	Кохортна Проспективна Описани тест	59	82%	69%	7 дана од тестирања
Akercan ³⁴⁰	2004	Кохортна Проспективна Описани тест	45	79%	87%	<37 г.н.
Kwek ³⁸⁹	2004	Кохортна Проспективна Консекутивна Описани тест	47	83%	71%	7 дана од тестирања
Elizur ³⁹³	2005	Кохортна Проспективна Слепа Описани тест	35	50%	79%	7 дана од тестирања

Halle ³⁹⁵	1999	Кохортна Описани тест	93	79%	83%	<37 г.н.
Paternoster ³⁹⁴	2005	Кохортна	135	69%	91%	<37 г.н.

Кумулативна вероватноћа за превремени порођај у року од 7 дана након хоспитализације у прегледаним студијама износи LR+ 3.29 (95%CI 2.24-4.83) и LR- 0.20 (95%CI 0.10-0.41), док је вероватноћа за порођај пре 37. гестацијске недеље била LR+ 4.26 (95%CI 2.54 – 7.17) и LR- 0.28 (95%CI 0.20 – 0.38). Према томе, у већини ревидираних студија, као и у нашој серији, одређивање pHIGFBP-1 у цервиковагиналном секрету релевантни је предиктор превременог порођаја.

Фетални фибронектин

Фетални фибронектин (fFN) производи се од амниоцита и цитотрофобласта у хориону и плаценти у току феталног живота³⁹⁶. У плаценти је fFN смештен у екстравилозне цитотрофобластне вилије и цитотрофобластном слоју. У феталним мембранама, fFN је концентрисан на споју децидуе са хорионом. Његово присуство у цервиковагиналном секрету је нормално до 20. гестацијске недеље³⁹⁷. У 22. гестацијској недељи, амнион, хорион и базална децидуа спајају се са паријеталном децидуом, па fFN није више нормално присутан у цервиковагиналној слузи. Због тога је у последње две декаде научна јавност била усмерена на истраживање употребне моћи fFN као предиктора за превремени порођај.

Заиста, постоје бројне студије у којима је недвосмислено доказана веза између присуства fFN у цервиковагиналном секрету и превременог порођаја^{396, 498}. У неколико мета-анализа релевантних студија за fFN била је потврђена повезаност fFN са превременим порођајем и код нискоризичне и код високоризичне популације³⁹⁹⁻⁴¹¹. Испитанице су у већини наведених студија биле укључене између 24. и 34. гестацијске недеље, а био је користан квантитативни тест са cut off вредностима од 50 ng/mL. На Табели 6 приказана је предиктивна ефикасности fFN теста код симптоматске популације.

Табела 6. Детекција fFN у цервиковагиналном секрету као предиктора за спонтани превремени порођај код симптоматских трудница

Автор	n	Локација	Сензи-тивност	Специ-фићност	ППВ	НПВ
Lockwood ³⁹⁷	117	Цервикс/вагина	82%	82%	83%	81%
Bittar ⁴⁰²	102	Цервикс	79%	86%	77%	87%
Iams ⁴⁰³	192	Вагина	44%	76%	60%	76%
Peaceman ⁴⁰⁴	763	Вагина	41%	86%	45%	85%
Rozenberg ⁴⁰⁵	76	Вагина	70%	70%	45%	87%
Bartnicki ⁴⁰⁶	112	Вагина	68%	90%	79%	83%

Негативан тест за fFN је повезан са вероватноћом већом од 95% да трудница неће бити порођена у року од 14 дана од тестирања^{403, 404}. fFN тест у нашој серији имао је сличан дијагностички перформанс са сензитивношћу од 75%, специфичношћу од 68.2%, ППВ 79% и НПВ 62.5%, што високо сигнификатно предвиђа настанак спонтаног превременог порођаја.

Ипак, Khan и сарадници⁴⁰⁷ доказују да само око 26% закључака других аутора приказују дијагностичке вредности fFN који испуњавају критеријуме за "златни стандард", а је већ 66 % аутора прецењивало дијагностичку моћ теста.

Мерење дужине цервикса трансвагиналном ултразвучном сондом

За цервикс се зна да је динамичан орган у току гестацијског периода, са значајним варијацијама у форми и величини¹³⁹. У протеклих 20 година, ултразвучна процена дужине цервикса повећала се од истраживачког алата до стандардног дела опстетричког имиџинга. Многи аутори су доказали да скраћена цервикална дужина, дијагностикована путем трансвагиналног ултразвука, може предвидети спонтани превремени порођај и код асимптоматских и код симптоматских трудница (Табела 7). Iams и сарадници⁴⁰⁸ су евалуирали дужину цервикса код 2915 трудница од 24. и 28. гестацијске недеље. Њихова студија је потврдила да постоји инверзни однос између

дужине цервикса и стопе превременог порођаја. У овим студијама, средња цервикална дужина у 24. гестацијској недељи износи 34.0 ± 7.8 за нултипаре (првороткиње!?) и 36.1 ± 8.4 за мултипаре, а средње вредности за цервикалне дужине у 28. гестацијској недељи. Аутор закључује да је цервикална дужина мања од 25mm у 24. гестацијској недељи или присуство funnelinga веће од 50% од укупне дужине повезано са значајно повећаним ризиком од спонтаног превременог порођаја.

Табела 7. Дужина цервикса мерена трансвагиналним ултразвуком као предиктора спонтаног превременог порођаја код симптоматских трудница

Аутор	n	Cut off (mm)	Сензитивност	Специфичност	ППВ	НПВ
Gomez ¹⁴⁶	59	19	73%	78%	67%	83%
Crane ⁴⁰⁹	136	30	81%	65%	46%	90%
Hassan ⁴¹⁰	6877	1.5	8%	99%	47%	96%
Iams ⁴⁰⁸	2915	3	54%	76%	9%	97%

Cook и сарадници⁴¹¹ су у мањим студијама показали да је 95% трудница са повећаним ризиком од спонтаног превременог порођаја са затворним ендоцервикалним каналом дужине < 21 mm пре 20. гестацијске недеље било порођено пре 34. гестацијске недеље. У нашим серијама испитаница, оптимална cut off вредност за дужину цервикса износила је 21.5 mm, што тесту ове серије даје сензитивност од 69.4%, специфичност од 72.7%, са ППВ 75% и НПВ 54%.

Као и у случају феталног фибронектина, тако и овде, већа је корист негативна предиктивна вредност. Од клиничког је значаја то да код трудница са претерминским контракцијама, одсуство funnelinga и дужина цервикса већа од 30 mm указује да нема повећаног ризика за спонтани превремени порођај, па зато може да буде "поштеђена" непотребне токолитичне терапије и осталих опстетричких интервенција¹¹⁹.

Комбинације маркера

У нашој смо студији урадили мултиваријантну анализу комбинација већ утврђених фактора који су били предиктори за превремени порођај.

У Табели 8 приказане су вредности Area Under the Curve са интервалом поверења од 95% и вредности израчунате вероватноће за превремени порођај – P (preterm birth) за различите комбинације клиничких и биохемијских маркера као предиктора за превремени порођај.

Табела 8. Предиктивна моћ различитих комбинација клиничких и биохемијских маркера у предикцији превременог порођаја

Комбинације предиктора	Area Under the Curve (AUC)	P
	95% CI	(preterm birth)
Actim partus и fFN	0,799 95% CI (0,677-0,921)	0,94
Дужина цервикса и fFN	0,784 95% CI (0,663-0,906)	0,526
Actim partus и Дужина цервикса	0,705 95% CI (0,566-0,843)	0,613
Actim partus, fFN и Дужина цервикса	0,830 95% CI (0,718-0,941)	0,69
Дужина цервикса и IL-6 у цервиксу	0,751 95% CI (0,624-0,878)	0,57
fFN и IL-6 у цервиксу	0,759 95% CI (0,610-0,908)	0,867
fFN, Actim partus и IL-6 у цервиксу	0,823 95% CI (0,697-0,948)	0,774
fFN, Actim partus, IL-6 у цервиксу и дужина цервикса	0,850 95% CI (0,741-0,960)	0,9396
fFN, Actim partus, IL-6 у цервиксу, дужина цервикса и CRP	0,867 95% CI (0,769-0,966)	0,9853
fFN, Actim partus, IL-6 у цервиксу, дужина цервикса, CRP и IL-6 у серуму	0,912 95% CI (0,837-0,987)	0,995

Још су 1996. године Rizzo и сарадници⁴¹² простудирали да се путем комбинације различитих маркера за превремени порођај стопа предикције побољшава. Вођени том идејом, урадили смо мултиваријантне анализе комбинација од већ утврђених фактора. Најбоља стопа предикције превременог порођаја добијена је при комбинацији

позитивног Actim partus теста, позитивног Fetalen fibronektin теста, дужине цервикса мање од 21,5 mm, вредности IL-6 у цервикалном секрету већих од 1305 pg/ml, серумски ниво CRP-а већег од 6,1 mg/L и IL-2 у серуму већег од 388,5 pg/ml је 0,995, односно, у 99,5% случајева ове комбинације маркера може настати превремени порођај. Овакав комбиновани тест има сензитивност од 88,9%, специфичност од 77,3% са површином испод ROC криве од 0,912 (95%CI 0,837-0,987), што показује да комбинација ових пет маркера представља одлични предиктор у одвајању случајева трудница које би се породиле у периоду од 14 дана након хоспитализације. Али, овакав приступ није нити временски нити финансијски оправдан. Од практичног значаја је напоменути да је комбинација IL-6 и цервикална дужина у нашим серијама имала скоро идентичне дијагностичке карактеристике са fFN тестом, са тим што је ова комбинација искључиво економски вреднија. Ипак, да би се пронашла најисплативија комбинација тестова у свакодневној пракси, потребно је да се обухвати већа серија испитаница.

ЗАКЉУЧАК

У овим студијама покушали смо да истражимо дијагностичку и предиктивну моћ листе социо-демографских, клиничких и биохемијских параметара у детекцији превременог порођаја. Нарочито у предикцији наступања порођаја код трудница са симптомима у року од 14 дана пре почетка тестирања. У студију је било укључено укупно 58 испитаница.

Резултати добијени у студијама показали су да се испитивање групе трудница статистички значајно не разликује у односу на већину социо-демографских карактеристика. Тако смо закључили да старост, национална и верска припадност, број претходних трудноћа и порођаја, позитивна анамнеза за претходни превремени порођај, као и анамнеза за губитак фетуса и артефицијелно терминисана трудноћа су лоши предиктори за превремени порођај и као такви немају важну клинички корисну вредност.

Микробиолошке анализе у нашој студији, тј. уринокултуре и културе брисева из вагине и цервикса, указују на то да су у групи симптоматских трудница које су се породиле за мање од 14 дана након хоспитализације чешће изоловани патогени микроорганизми. Ипак, ова разлика није статистички сигнификантна. Вредност рН вагине несигнификантно се разликује код позитивних и негативних брисева из вагине. Из свега тога може се закључити да су позитивне микробиолошке културе слаб предиктор за превремени порођа.

У нашој серији превремени порођај је био статистички сигнификатно повезан са скраћењем дужине цервикса, измерене трансвагиналним ултразвуком. Дужина цервикса мања од оптималне cut off дужине од 21,5 mm представља сигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0,027$) уз калкулисани OR од 3,5 (95%CI 1.152-10.663).

Повишена серумска концентрација CRP-а такође се показала као добар предиктор за превремени порођај код симптоматских трудница у року од 14 дана након тестирања. Вероватноћа за превремени порођај значајно се високо повећава ($p=0.003$) уз

калкулисани OR од 6.061 (95%CI 1.87-19.647) за концентрације CRP-а у серуму веће од 6,1 mg/L. Овај тест је показао већи ППВ (81%) и LR+ од 2.54.

Детекција IL-6 и fFN у цервикагиналном секрету доказан је предиктор за превремени порођај како у нашој тако и у већини објављених студија до сада. Квантификација вредности за IL-6 у цервикалном секрету као високо сигнификантни предиктор ($p=0,006$) за превремени порођај, показао је да труднице са концентрацијом IL-6 у цервикалном секрету већом од 1350 pg/ml имају калкулисани OR од 3.87 (95%CI 1.23-11.282) за спонтани превремени порођај. Овај тест је релативно сигуран са сензитивношћу и специфичношћу од приближно 70% и LR+ од 2.18 у подацима наше групе. Позитивни тест за fFN у нашој студији имао је мало лошије дијагностичке перформансе у поређењу са другим објављеним подацима; тако, у нашој серији података, овај тест је имао ППВ од 78% и НПВ од 62.5% са LR+ од 2.36. Ипак, труднице са позитивним fFN тестом имају калкулсани OR од 6.429 (95%CI 1.991-20.758).

Позитиван Actim partus тест у нашим студијама показао се као сигнификантни предиктор за превремени порођај ($p=0.027$). Труднице са позитивним Actim partus тестом, који има OR од 3.5 (95%CI 1.152-10.633), могу имати спонтани превремени порођај. Ипак, перформансе овог комерцијалног теста у нашим студијама биле су лошије него код претходно објављених; тест је имао сензитивност од 66.7% и специфичност од 63.6% са LR+ од 1.83.

Најбољи предикторни модел у нашој студији била је комбинација fFN теста, Actim partus тест, концентрација IL-6 у цервикалној течности, дужина цервикса мања од 21,5 mm, концентрација CRP-а и IL-6 у серуму. Уколико су сви параметри позитивни, вероватноћа за превремени порођај у наредних 14 дана износи 99,5%. Вредност за AUC код ове комбинације предиктора је највећа и износи 0,912, што показује да ова комбинација предиктора одлично класификује случајеве са превременим порођајем од оних код којих порођај настаје у термину.

Коначни циљ сваке студије из овог домена је идентификација фактора помоћу којих би се могао урадити скрининг трудница са ризиком од превременог порођаја. Скрининг тестови би се користили за идентификацију ризичних група које могу имати корист од превентивне интервенције (као на пример интензивни мониторинг и третман), која би била спроведена у тренутку када резултати теста буду готови, без допунских тестова за

потврђивање. Скрининг методе и тестови који имају већи LR+ имају потенцијал да сведу проблеме на минимум, трошкове и морбидитет због лажно позитивних резултата, што може довести до непотребне интервенције, док тестови са нижим LR- имају потенцијал да минимизују проблеме, трошкове и морбидитет због лажно негативних резултата, што доводи до превременог порођаја. Поред тога, тестови који детектују промене у коначном заједничком активацијском путу спонтаног превременог порођаја (без разлике у иницијалном стимулусу, било да је субклиничка инфекција или структурна аномалија цервикса) прецизнији су од тестова који испитују специфичне параметре различитих путева активације (као на пример скрининг за гениталну инфекцију). Ипак, након што ови тестови постану позитивни, мала је вероватноћа да би било каква интервенција за превенцију била ефикасна. Један од кључних фактора повезаних са оваквим скрининг методама и предиктивним тестовима за спонтани превремени порођај је да уколико су доступни методи превенције повољни, јефтини и без посебног ризика или нежељених ефеката, тада је боље користити тестове са бољег LR- него LR+ вредности. Из свега овог, може се спекулисати да је у превенцији спонтаног превременог порођаја теже направити разлику између лажно позитивних и лажно негативних резултата, из аспекта клиничара као и из аспекта пацијента, па поред тога, оптимални скрининг модел био би тај који ће минимизирати и лажно позитивне резултате (тј. високи LR+) и лажно негативне резултате (тј. ниски LR-). Тестови који имају бољи LR- од LR+ не побољшавају кост-ефективност јефтине и сигурне процедуре. Слично томе, тестови који имају бољи LR+ минимизирају нежељене и неоправдане трошкове и компликације који излажу жене и фетус разним процедурама и третманима.

Коначно, ова студија представља само почетак истраживања дијагностичке прецизности различитих тестова за предикцију спонтаног превременог порођаја код наше популације. Успели смо да откријемо предиктиван модел који ће успешно селектирати оне симптоматске труднице које би имале бенефит од хоспитализације, а на тај начин значајно смањити трошкове непотребне хоспитализације. Потребно је спровођење темељно дизајнираних студија које би евалуирале допунске вредности сваког оваквог теста код мултиваријантне анализе у које би била укључена и кост-ефективност, узимајући при томе у обзир субсеквентне интервенције, као и бенефите и нежељене ефекте од тестирања и од интервенција, као и преференце и сарадњу испитаница.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slattery MM, Geary M, Morrison JJ. Obstetric antecedents for preterm delivery. *J Perinat Med.* 2008; 36[4]:306-9.
2. Honest H, Forbes CA, Duree KH et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: Systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; 13:1-627.
3. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113[3]:17-42.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
5. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:36-46.
6. Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager, P, Uldbjerg N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:516-25.
7. Cooley SM, Donnelly JC, Collins C, Geary MP, Rodeck CH, Hindmarsh PC. The relationship between maternal insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF-1, IGF-2) and IGFBP-3 to gestational age and preterm delivery. *J Perinat Med.* 2010; 38[3]:255-9.
8. WHO. Recommend definitions, terminology and format for statistical tables for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56:247-53.
9. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005; 112[1]:1-3.
10. EURO-PERISTAT Project. 2008. European perinatal health report, 1-280. Available: <http://www.europeristat.com/bm.doc/european-perinatal-health-report.pdf>
11. THL register 2010, 22 March-last update, Available [http://www.thl.fi/fi _FI/web/fi /tutkimus/tilastot](http://www.thl.fi/fi/_FI/web/fi/tutkimus/tilastot)

12. Nuffield Council on Bioethics. 2007. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: Ethical issues.2010 Available: http://www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/neonatal/publication_406.html
13. Goldstein SR, Wolfson, R. Endovaginal ultrasonographic measurement of early embryonic size as a means of assessing gestational age. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 27-31.
14. Klebanoff MA. Gestational age: Not always what it seems. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 798-9.
15. Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM et al. An economic evaluation of alternative test-intervention strategies to prevent spontaneous pre-term birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88[12]:1319-30.
16. Goldenberg RL, Culhane, JF. Preterm birth and periodontal disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1925-7.
17. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 2008; 121:788-801.
18. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010; 362:529-35.
19. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. The incidence of preterm deliveries decreases in Finland. *BJOG* 2008; 115:38-43.
20. Morken NH, Vogel I, Kallen, K,et al. Reference population for international comparisons and time trend surveillance of preterm delivery proportions in three countries. *BMC Womens Health* 2008; 8:16.
21. Tracy SK, Tracy MB, Dean J, Laws P, Sullivan E. Spontaneous preterm birth of liveborn infants in women at low risk in Australia over 10 years: A population-based study. *BJOG* 2007; 114:731-5.
22. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19:773-82.

23. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-93.
24. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002; 60:19-25.
25. van Lunenburg A, van der Pal SM, van Dommelen P et al. Changes in quality of life into adulthood after very preterm birth and/or very low birth weight in the Netherlands. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 26:11-51.
26. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007; 119:29-36.
27. Behrman RE, Butler A. Preterm birth: Causes, consequences, and prevention, 2007;1-741.
28. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the united states, 1995-2002. *J Pediatr* 2007; 151:450-6.
29. Dietz PM, Kuklina EV, Bateman BT, Callaghan WM. Assessing cardiovascular disease risk among young women with a history of delivering a low-birth-weight infant. *Am J Perinatol*. 2013; 30[4]:267-73.
30. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110:405-15.
31. Lindstrom K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as young adults: A Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2007; 120:70-7.
32. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: We need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006; 30:28-33.
33. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic, JA. Unstudied infants: Outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:238-44.

34. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 2005; 112[1]:10-5.
35. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper, AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109:309-13.
36. Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Prepregnancy risk factors for placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:40-4.
37. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker, PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89:1117-9.
38. Creanga AA, Sabel JC, Ko JY et al. Maternal drug use and its effect on neonates: a population-based study in Washington State. *Obstet Gynecol.* 2012; 119[5]:924-33.
39. Su PH, Chang YZ, Yang C, Ng YY, Chen JY, Chen SC. Perinatal effects of combined use of heroin, methadone, and amphetamine during pregnancy and quantitative measurement of metabolites in hair. *Pediatr Neonatol.* 2012; 53[2]:112-7.
40. Walton-Moss BJ, McIntosh LC, Conrad J, Kiefer E. Health status and birth outcomes among pregnant women in substance abuse treatment. *Womens Health Issues* 2009; 19:167-75.
41. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr* 2003; 133:1645-8.
42. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003; 133:1737-40.
43. 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; 21:5-14.
44. Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: Differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health* 2005; 95:1545-51.

45. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 113:48-52.
46. Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 2001; 79:163-7.
47. Kramer MS, Lydon J, Goulet L et al. Maternal stress/distress, hormonal pathways and spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(3):237-46.
48. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 2008; 121:788-801.
49. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Roberts J, Caritis SN. The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD maternal fetal medicine units network. *Obstet Gynecol* 1996; 87:656-60.
50. Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation-the role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141 3-9.
51. Warren JE, Silver RM. Genetics of the cervix in relation to preterm birth. *Semin Perinatol* 2009; 33:308-11.
52. Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol* 1997; 90:63-7.
53. Li DK. Changing paternity and the risk of preterm delivery in the subsequent pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10:148-52.
54. 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.
55. 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.
56. Karau PB, Mutwiri MG, Ogeng'o JA, Karau GM. Use of cervical cerclage as a treatment option for cervical incompetence: patient characteristics, presentation and

- management over a 9 year period in a Kenyan centre. *Afr J Reprod Health*. 2013; 17[1]:169-73.
57. Kim MA, Lee BS, Park YW, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41[7]:773-80..
 58. Anum EA, Brown HL, Strauss JF. Health disparities in risk for cervical insufficiency. *Hum Reprod* 2010;0:1-7
 59. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med* 2007; 25[1]:21-39.
 60. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Martinez de Tejada B, Landers DV, Hillier SL. Decreased cervical proinflammatory cytokines permit subsequent upper genital tract infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:560-7.
 61. Sozen H, Namazov A, Cakir S, Akdemir Y, Vatansever D, Karateke A. Pregnancy outcomes after cold knife conization related to excised cone dimensions. A retrospective cohort study. *J Reprod Med* 2014; 59[1-2]:81-6.
 62. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208[1]:1-42.
 63. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes. *J Nutr* 2003; 133:1592-6.
 64. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH et al. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1216-21.
 65. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: A meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1809-23.
 66. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: Retrospective cohort study. *BMJ* 2003; 327:313.

67. Ancel PY, Lelong N, Papiernik E et al. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: Results of the EUROPOP survey. *Hum Reprod* 19, 2004; 734-40.
68. Liao H, Wei Q, Duan L, Ge J, Zhou Y, Zeng W. Repeated medical abortions and the risk of preterm birth in the subsequent pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284[3]:579-86.
69. Thorp JM, Hartmann KE, Shadigian E. Long-term physical and psychological health consequences of induced abortion: Review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:67-79.
70. Poikkeus P, Gissler M, Unkila-Kallio L, Hyden-Granskog C, Tiitinen A. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer. *Hum Reprod* 2007; 22:1073-9.
71. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 2005; 32:523-59.
72. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z et al. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1205:118-22.
73. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101:402-12.
74. Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol* 2004; 9:265-74.
75. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 2000; 17:357-65.
76. Di Vico A, Donati L, Labianca A et al. Role of vaginal infection in fetal and neonatal mortality. *Minerva Ginecol* 2011; 63[1]:25-9.
77. Hay PE, Morgan DJ, Ison CA et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:1048-53.
78. Carey JC, Klebanoff MA. What have we learned about vaginal infections and preterm birth? *Semin Perinatol* 2003; 27:212-6.
79. Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: A meta-analysis. *J Fam Pract* 1999; 48:885-92.

80. Gibbs RS. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:460-2.
81. Goepfert AR, Goldenberg RL. Prediction of prematurity. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:417-27.
82. Hauth JC, Macpherson C, Carey JC et al. Early pregnancy threshold vaginal pH and gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:831-5.
83. Kekki M, Kurki T, Paavonen, J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor binding protein-1 in cervix as a marker of infectious complications in pregnant women with bacterial vaginosis. *Lancet* 1999; 353:1494.
84. Kimberlin DF, Andrews WW. Bacterial vaginosis: Association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 1998; 22:242-50.
85. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B et al. 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; 173:1231-5.
86. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:546-51.
87. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 31; 1:CD000262.
88. Yudin MH, Money DM. Infectious Diseases Committee. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30[8]:702-16.
89. 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; 189:139-47.
90. Macdonald RD, Smith PA, Vyas SK. Transvaginal ultrasound in the management of women with suspected cervical incompetence. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:383-4.

91. Nygren P, Fu R, Freeman M, et al. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: An update review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2008; 148:220-33.
92. 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; 69:98-101.
93. Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: A population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Infect* 2007; 83:314-8.
94. Cheney K, Wray L. Chlamydia and associated factors in an under 20s antenatal population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48:40-3.
95. Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA et al. Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: Association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and trichomonas vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:493-500.
96. Agueda A, Echeverria 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; 13:609-15.
97. Boggess KA. Pathogenicity of periodontal pathogens during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:311-2.
98. Sacco G, Carmagnola D, Abati S et al. Periodontal disease and preterm birth relationship: a review of the literature. *Minerva Stomatol.* 2008;57[5]:233-46
99. McClure EM, Goldenberg RL. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:182-9.
100. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD et al. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:797-802.

101. Harlev A, Levy A, Zaulan Y et al. Idiopathic bleeding during the second half of pregnancy as a risk factor for adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:331-5.
102. McCormack RA, Doherty DA, Magann EF, Hutchinson M, Newnham JP. Antepartum bleeding of unknown origin in the second half of pregnancy and pregnancy outcomes. *BJOG* 2008; 115:1451-7.
103. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1005-16.
104. Robbins SL, Kumar, V. Robbins and Cotrane pathologic basis of disease. Saunders/Elsevier, Philadelphia 2010; 39-86.
105. Korn AP, Bolan G, Padian N, Ohm-Smith M, Schachter J, Landers DV. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:387-90.
106. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
107. Hein M, Helmig RB, Schonheyder HC, Ganz T, Uldbjerg N. An in vitro study of antibacterial properties of the cervical mucus plug in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:586-92.
108. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27:5-20.
109. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669-74.
110. Rath W, Winkler M, Kemp B. The importance of extracellular matrix in the induction of preterm delivery. *J Perinat Med* 1998; 26:437-41.
111. Weiss A, Goldman S, Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci* 2007; 12:649-59.
112. Yoon BH, Romero R, Jun, JK et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients

- with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1107-14.
113. Campbell EA, Linton EA, Wolfe CD, Scraggs PR, Jones MT, Lowry PJ. Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1054-9.
 114. 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; 180:257-63.
 115. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V et al. Stress, infection and preterm birth: A biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15[2]:17-29.
 116. Elovitz MA, Baron J, Phillippe M. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1059-63.
 117. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:164-75.
 118. Holst RM, Hagberg, H, Wennerholm UB, Skogstrand K, Thorsen P, & Jacobsson B. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: Analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstet Gynecol* 2009; 114:268-77.
 119. Murphy K, Aghajafari F, Hannah M. Antenatal corticosteroids for preterm birth. *Semin Perinatol* 2001; 25:341-7.
 120. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3), CD003935.
 121. Kenyon S, Bouvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1
 122. King JF, Flenady V, Murray, L. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1

123. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dorr PJ, Kanhai HH. Association between colonization with group B streptococcus and preterm delivery: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:958-67.
124. Lawn JE, Kinney MV, Belizan JM et al. Born too soon: accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reprod Health* 2013; 10[1]: 6.
125. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM et al. The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. national institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1035-40.
126. Chandiramani M, Shennan A. Preterm labour: Update on prediction and prevention strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:618-24.
127. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO et al. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:748-54.
128. Onderoglu LS. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59:223-8.
129. Iams JD, Newman RB, Thom EA et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002; 346:250-5.
130. Owen J, Iams JD. What we have learned about cervical ultrasound. *Semin Perinatol* 2003; 27:194-203.
131. Zilianti M, Azuaga A, Calderon F, Pages G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: A new perspective. *J Ultrasound Med* 1995; 14:719-24.
132. Bishop E. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24:266-8.
133. Holcomb W, Smeltzer J. Cervical effacement: Variation in belief among Clinicians. *Obstet Gynecol* 1991; 78:43-5.

134. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171[1]:18-22.
135. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 31:1-CD007235.
136. Crane JM, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 93; 517-22.
137. Bastek JA, Hirshberg A, Chandrasekaran S et al. Biomarkers and cervical length to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:283-9.
138. Danforth DN. The morphology of the human cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26:7-13.
139. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:267-79.
140. Kelly RW. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol* 2002; 57:217-24.
141. Bergelin I, Valentin L. Normal cervical changes in parous women during the second half of pregnancy-a prospective, longitudinal ultrasound study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:31-8.
142. Rozenberg P, Gillet A, Ville Y. Transvaginal sonographic examination of the cervix in asymptomatic pregnant women: Review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:302-11.
143. Pugatsch R, Elad D, Jaffa AJ, Eytan O. Analysis of cervical dynamics by ultrasound imaging. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1101:203-14.
144. 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* 2007; 195:222-6.

145. Norman JE. Preterm labour. cervical function and prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21:791-806.
146. Gomez R, Galasso M, Romero R et al. 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; 171:956-64.
147. 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; 25:353-6.
148. Tongsong T, Kamprapanth P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995; 86:184-7.
149. Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207[2]:101-6.
150. Hassan S, Romero R, Berry S et al. Patients with an ultrasonographic cervical length ≤ 15 mm have nearly 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1458-67.
151. Kurkinen-Rätty M, Ruokonen A, Vuopala S et al. Combination of cervical interleukin-1 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108:875-81.
152. DeFranco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208[3]:233.e1-6.
153. Roberts W, Perry K, Naef R, Washburne J, Morrison J. The irritable uterus: A risk factor for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:138-42.

154. Cottrill HM, Barton JR, O'Brien JM, Rhea DL, Milligan DA. Factors influencing maternal perception of uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190[5]:1455-7.
155. Lockwood C, Dudenhausen J. New approaches to the prediction of preterm delivery. *J Perinat Med* 1994; 22:441-52.
156. Papiernik E, Kaminski M. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. I. A study of the frequency of 30 predictive characteristics. *J Perinat Med* 1974; 2:30-6.
157. Block RBS, Liggins GC, Creasy RK. Preterm delivery is not predicted by serial plasma estradiol or progesterone measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:716-22.
158. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med* 1996; 24:243.
159. Harger J, Hsing A, Tuomala R et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:130-7.
160. Newton RW, Webster PA, Binu PS, Maskrey N, Phillips AB. Psychosocial stress in pregnancy and its relation to the onset of premature labour. *BMJ* 1979; 2:411.
161. Omer H, Elizur Y, Barnea D, Friedlander D, Palti Z. Psychological variables in preterm labor: Possible solutions to some methodological problems. *J Psychosom Res* 1986; 30:559.
162. Gennaro S, Shults J, Garry DJ. Stress and preterm labor and birth in Black women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2008; 37[5]:538-45.
163. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A et al. The placental factor in early- and late-onset normotensive fetal growth restriction. *Placenta.* 2013; 34[4]:320-4.
164. Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1988; 72:709.

165. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992; 80:83.
166. Saijonmaa O, Laatikainen T, Wahlström. Corticotrophin-releasing factor in human placenta: Localization, concentration and release in vitro. *Placenta* 1988; 9:373.
167. Petraglia F, Coukos G, Volpe A, Genazzani R, Vale W. Involvement of placental neurohormones in human parturition. *Ann NY Acad Sci* 1991; 622:331.
168. Jones SA, Brooks AN, Challis JRG. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:825.
169. Petraglia F, Sutton S, Vale W. Neurotransmitters and peptides modulate the release of immunoreactive corticotropin-releasing factor from cultured human placental cells. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:247.
170. Jones SA, Challis JRG. Steroid, corticotropin-releasing hormone, ACTH and prostaglandin interactions in the amnion and placenta of early pregnancy in man. *J Endocrinol* 1990; 125:153.
171. Neulen J, Breckwoldt M. Placental progesterone, prostaglandins and mechanisms leading to initiation of parturition in the human. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102:195.
172. Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Johnson ML, Jablonka-Shariff A, Bilski JJ, Reynolds LP. Gap junctional protein connexin 43 in bovine corpora lutea throughout the estrous cycle. *Biol Reprod* 1996; 54:1279.
173. Kurki T, Laatikainen T, Salminen-Lappalainen K, Ylikorkala O. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone-elevated in preterm labour but unaffected by indomethacin or nylidrin. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:685-91.
174. Siiteri PK, MacDonald PC. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26:751.
175. Lye SJ, Nicholson BJ, Mascarenhas M, McKenzie L, Petocelli T. Increased expression of connexin-43 in the rat myometrium during labor is associated with an increase in the plasma estrogen: progesterone ratio. *Endocrinology* 1993; 132:2380.

176. Bale TL, Dorsa DM. Cloning, novel promoter sequence, and estrogen regulation of a rat oxytocin receptor gene. *Endocrinology* 1997; 138:1151.
177. Windmoller R, Lye SJ, Challis JR. Estradiol modulation of ovine uterine activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:722.
178. Matsui K, Higashi K, Fukunaga K, Miyazaki K, Maeyama M, Miyamoto E. Hormone treatments and pregnancy alter myosin light chain kinase and calmodulin levels in rabbit myometrium. *J Endocrinol* 1983; 97:11.
179. Tamby Raja RL, Andersson ABM, Turnbull AC. Endocrine changes in premature labour. *BMJ* 1974;4:67-71
180. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995a; 173:1337.
181. Darne J, McGarricle HHG, Lachelin GC. Increased saliva oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: a possible predictor for preterm labor? *BMJ* 1987; 294:270-2.
182. Mazor M, Hershkovitz R, Chaim W et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 β -estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:231-6.
183. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: A review. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:948-67.
184. Kelly RW, Leask R, Calder AA. Choriodecidual production of interleukin-8 and mechanism of parturition. *Lancet* 1992; 339:776-7.
185. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:734-41.
186. Haukkamaa M, Lähteenmäki P. Steroids in human myometrium and maternal and umbilical cord plasma before and during labor. *Obstet Gynecol* 1979; 53:612-22.

187. Romero R, Durum S, Dinarello CA, Oyarzun E, Hobbins JC, Mitchell MD. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989; 37:13-22.
188. Romero R, Mazor M, Brandt F et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27:117.
189. Romero R, Mazor M, Sepulveda W, Avila C, Copeland D, Williams J. Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1576-87.
190. Athayde N, Romero R, Maymon E et al. A role for the novel cytokine RANTES in pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:989-94.
191. Athayde N, Romero R, Maymon E et al. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:135-41.
192. 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; 81:941.
193. Potter NT, Kosuda L, Bigazzi PE et al. Relationships among cytokines (IL-1, TNF, and IL-8) and histologic markers of acute ascending intrauterine infection. *J Maternal-Fetal Medicine* 1992; 1:142.
194. Gibbs R, Romero R, Hillier S, Eschenbach D, Sweet R. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1515-28.
195. Romero R, Avila C, Edwin SS, Mitchell MD. Endothelin-1,2 levels are increased in the amniotic fluid of women with preterm labor and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:95.
196. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid Interleukin 6 in preterm labor: Association with infection. *J Clin Invest* 1990; 85:1392.
197. Wenstrom KD, Andrews WW, Tamura T, DuBard MB, Johnston KE, Hemstreet GP. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:830-3.

198. Lockwood CJ, Ghidini A, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz RL. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1097-102.
199. Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WNP, Roitman-Johnson B, Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1997; 90:465-9.
200. Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Johnson B, Allen J, Herbert WNP. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:966-9.
201. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:812-7.
202. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K et al. Detection of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:5-10.
203. Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW et al. The preterm prediction study: Association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:483-8.
204. Runic R, Lockwood CJ, LaChapelle L et al. Apoptosis and Fas expression in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:660.
205. Guller S, Ma Y, Runic R, LaChapelle L, Salafia CM, Lockwood CJ. Tumor necrosis factor (TNF)- α -mediated regulation of Fas-ligand (FasL) expression in human cytotrophoblasts: a potential role in placental immune privilege. *Gyn Invest* 1998;357:5-126.
206. Lei H, Furth EE, Kalluri R et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest* 1996; 98:1971.

207. Romero R, Ceska M, Avila C, Mazor M, Behnke E, Lindley I. Neutrophil attractant/activating peptide-1/interleukin-8 in term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:813-20.
208. Osmers RGW, Bläser J, Kuhn W, Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol* 1995; 86:223-9.
209. Matsuura H, Hakomori S. The oncofetal domain of fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:6517-21.
210. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991; 138:537-43.
211. Sibille Y, Lwebug-Mukasa JS, Polomski L, Merril WW, Ingbar DH, Gee JBL. An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to the extracellular matrix. Relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amniotic membranes. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:134.
212. McGregor JA, French JI, Lawellin D, Granco-Buff A, Smith C, Todd JK. Bacterial proteaseinduced reduction of chorioamniotic membrane strenght and elasticity. *Obstet Gynecol* 1987; 69:167-74.
213. Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992; 80:451-4.
214. Aumuller G, Riva A. Morphology and functions of the human seminal vesicle. *Andrologia* 1992; 24:183-96.
215. Kurki T, Ylikorkala O. Coitus during pregnancy is not related to bacterial vaginosis or preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1130-4.
216. Pastore LM, Royce RA, Jackson TP, Thorp JM, Savitz DA, Kreaden US. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24-29 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 93:117-23.

217. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: Quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1480-3.
218. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD et al. The preterm prediction study: Patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:8-12.
219. Rutanen E-M, Koistinen R, Wahlström T, Bohn H, Ranta T, Seppälä M. Synthesis of placental protein 12 by human decidua. *Endocrinology* 1985; 116:1304-9.
220. Julkunen M, Koistinen R, Aalto-Setälä K, Seppälä M, Jänne OA, Kontula K. Primary structure of human insulin-like growth factor binding protein/placental protein 12 and tissue specific expression of its mRNA. *FEBS Lett* 1988; 236:295-302.
221. Rutanen EM. Insulin-like growth factor binding protein-1. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10:154-163.
222. Jones JI, Dércole JD, Camacho-Hubner C, Clemmons DR. Phosphorylation of insulin-like growth factor binding protein-1 in cell culture and in vivo. *Acad Sci USA* 1991; 88:7481-5.
223. Koistinen R, Angervo M, Leinonen P, Hakala T, Seppälä M. Phosphorylation of insulin like growth factor binding protein-1 in human amniotic fluid and decidua from early to late pregnancy. *Clin Chim Acta* 1993; 215:189-99.
224. Westwood M, Gibson JM, Davies AJ, Young RJ, White A. The phosphorylation pattern of insulinlike growth factor-binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1735-41.
225. Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age-dependent expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1894-8.

226. Rutanen EM, Kärkkäinen T, Lehtovirta J, Uotila JT, Hinkula MK, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1996; 253:91-101.
227. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor bindingprotein-1 in cervical/vaginal secretions: Comparison with ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1993; 214:73-81.
228. Lockwood CJ, Wein R, Chien B, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions *Am J Obstet Gynecol* 1994c; 171:146-50.
229. Rutanen EM, Kärkkäinen T, Lundqvist C, Pekonen F, Ritvos O, Tanner P, Welin M, Weber T. Monoclonal antibodies to the 27-34K insulin-like growth factor binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152:208-15.
230. Nuutila M, Hiilesmaa V, Kärkkäinen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor-binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol* 1999; 94:243-9.
231. Goldenberg RL, Iams JD, Das A et al. The preterm prediction study: Sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:636-43.
232. Morrison JC, Naef III RW, Botti JJ, Katz M, Belluomini JM, McLaughlin BN. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet Gynecol* 1996; 87:649-55.
233. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorido C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1146-51.
234. Burrus DR, Ernest JM, Veille J-C. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1258-62.

235. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171[1]:18-22.
236. Romero R, Quintero R, Nores J et al. Amniotic fluid white blood cell count: A rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:821-30.
237. Sampson JE, Theve RP, Blatman RN et al. Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:77-81.
238. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: Association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:662-8.
239. Lembet A, Eroglu D, Ergin T et al. New rapid bedside test to predict preterm delivery: Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:706-12.
240. Akercan F, Kazandi M, Sendag F et al. Value of cervical phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med* 2004; 49:368-72.
241. Kwek K, Khi C, Ting HS, Yeo GS. Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:780-3.
242. Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, Seidman DS, Schiff E, Sivan E. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: Evaluation of a bedside test. *Am J Perinatol* 2005; 22:305-9.
243. Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscu E. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64:109-16.
244. Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A et al. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:151-5.

245. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:399-402.
246. Altinkaya O, Gungor T, Ozat M, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet* 279:279-83.
247. Paternoster D, Riboni F, Vitulo A et al. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:437-40.
248. Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35:66-72.
249. Brik M, Hernandez AI, Pedraz CC, Perales A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:268-74.
250. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:562-7.
251. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Raty 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; 97:643-8.
252. Balic D, Latifagic A, Hudic I. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:297-300.

253. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: Systematic review. *BMJ* 2002; 325:301.
254. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: The combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:58-63.
255. Shimoya K, Hashimoto K, Shimizu T, Saji F, Murata Y. Effect of sexual intercourse on fetal fibronectin concentration in cervicovaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:255-6.
256. Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak, V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89:251-7.
257. Foulon W, Van Liedekerke D, Demanet C, Decatte L, Dewaele M, Naessens A. Markers of infection and their relationship to preterm delivery. *Am J Perinatol* 1995; 12:208-11.
258. Ghidini A, Jenkins CB, Spong CY, Pezzullo JC, Salafia CM, Eglinton GS. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels during the early second trimester are associated with greater risk of subsequent preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37:227-31.
259. Wenstrom KD, Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Cliver SP. Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:546-50.
260. Kurkinen-Raty M, Ruokonen A, Vuopala S et al. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. *BJOG* 2001; 108:875-81.
261. Kalinka J, Bitner A. Selected cytokine gene polymorphisms and the risk of preterm delivery in the population of polish women. *Ginekol Pol* 2009; 80:111-7.

262. Sata F, Toya S, Yamada H et al. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod* 2009;15:121-30.
263. Sorsa T, Tjaderhane L, Konttinen YT et al. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006; 38:306-21.
264. Cockle JV, Gopichandran N, Walker JJ, Levene MI, Orsi NM. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preterm perinatal complications. *Reprod Sci* 2007; 14:629-45.
265. Maymon E, Romero R, Pacora P et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:914-20.
266. Dubicke A, Akerud A, Sennstrom M et al. Different secretion patterns of matrix metalloproteinases and IL-8 and effect of corticotropin-releasing hormone in preterm and term cervical fibroblasts. *Mol Hum Reprod* 2008; 14:641-7.
267. Nishihara S, Someya A, Yonemoto H, et al. Evaluation of the expression and enzyme activity of matrix metalloproteinase-7 in fetal membranes during premature rupture of membranes at term in humans. *Reprod Sci* 2008; 15:156-65.
268. Maymon E, Romero R, Pacora P et al. Evidence of in vivo differential bioavailability of the active forms of matrix metalloproteinases 9 and 2 in parturition, spontaneous rupture of membranes, and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:887-94.
269. Tu FF, Goldenberg RL, Tamura T, Drews M, Zucker SJ, Voss HF. Prenatal plasma matrix metalloproteinase-9 levels to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998; 92:446-9.
270. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1125-30.

271. Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: A HuGE review. *Genet Med* 2005; 7:593-604.
272. Srinivas SK, Macones GA. Preterm premature rupture of the fetal membranes: Current concepts. *Minerva Ginecol* 2005; 57:389-96.
273. Jotterand AD, Caubel P, Guillaumin D, Augereau F, Chitrit Y, Boulanger MC. Predictive value of cervical-vaginal prolactin in the evaluation of premature labor risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26:95-9.
274. O'Brien JM, Peeler GH, Pitts DW, Salama MM, Sibai BM, Mercer BM. Cervicovaginal prolactin: A marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1107-11.
275. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (the FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1446-51.
276. Malone FD, Canick JA, Ball RH et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001-11.
277. Miller JE. Birth order, interpregnancy interval and birth outcomes among Filipino infants. *J Biosoc Sci.* 1994; 26[2]:243-59.
278. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:147-52.
279. She BQ, Chen SC, Lee FK, Cheong ML, Tsai MS. Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46:242-7.
280. Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. Role of stress peptides during human pregnancy and labour. *Reproduction* 2002; 124:323-9.

281. Linton EA, Perkins AV, Woods RJ et al. Corticotropin releasing hormone-binding protein (CRH-BP): Plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:260-2.
282. Majzoub JA, Karalis KP. Placental corticotropin-releasing hormone: Function and regulation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:242-6.
283. Ellis MJ, Livesey JH, Inder WJ, Prickett TC, Reid R. Plasma corticotropin-releasing hormone and unconjugated estriol in human pregnancy: Gestational patterns and ability to predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:94-9.
284. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:775-81.
285. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Elevated midtrimester maternal serum hCG in chromosomally normal pregnancies is associated with preeclampsia and velamentous umbilical cord insertion. *Am J Perinatol* 1996; 13:437-41.
286. Tikkanen M, Hamalainen E, Nuutila M, Paavonen J, Ylikorkala O, Hiilesmaa V. Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption. *Prenat Diagn* 2007; 27:240-3.
287. Yuan W, Chen L, Bernal AL. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145:57-64.
288. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:260-7.
289. Guvenal T, Kantas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A. Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75:229-34.
290. Sanchez-Ramos L, Mentel C, Bertholf R, Kaunitz AM, Delke I, Loge C. Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83:151-7.

291. Gurbuz A, Karateke A, Ozturkmen M, Kabaca C. Human chorionic gonadotropin assay in cervical secretions for accurate diagnosis of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85, 132-138.
292. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998; 18:147-52.
293. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17:352-6.
294. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, Von Hagen S, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993; 82:821-8.
295. Vogel I, Glavind-Kristensen M, Thorsen P, Armbruster FP, Ulbjerg N. S-relaxin as a predictor of preterm delivery in women with symptoms of preterm labour. *BJOG* 2002; 109:977-82.
296. Vogel I, Goepfert AR, Moller HJ, Cliver S, Thorsen P, Andrews WW. Early mid-trimester serum relaxin, soluble CD163, and cervical length in women at high risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:208-14.
297. Tikkanen M, Surcel HM, Bloigu A et al. Prediction of placental abruption by testing for C-reactive protein and chlamydial antibody levels in early pregnancy. *BJOG* 2008; 115:486-91.
298. Rosen T, Kuczynski E, O'Neill LM, Funai EF, Lockwood CJ. Plasma levels of thrombinantithrombin complexes predict preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:297-300.
299. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J et al. Activation of coagulation system in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:368-73.

300. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27[1]:5-20.
301. Lockwood CJ. Predicting premature delivery - no easy task. *N Engl J Med* 2002; 346[4]:282-4.
302. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infect Agents Dis* 1995; 4:196-211. Gyetvai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94:869-77.
303. Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. *Journal of the American Medical Association*. 1993;270:2574-7.
304. Berkowitz GS. Clinical and obstetric risk factors for preterm delivery. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 1985; 52:239-47.
305. Kramer MS, McLean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *American Journal of Epidemiology*. 1992; 574-83.
306. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A et al. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1996; 174:1885-93.
307. Meis PJ, Michioelutte R, Peters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff Wales. *Am J Obstet Gynaecol* 1995; 173(2):590-6.
308. Martius JA, Steck T, Oehler MKand, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (<37 weeks) and early preterm birth (<32 weeks): Univariate and multivariate analysis of 106345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:183-9.
309. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: Prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:213-8.

310. Lessa Horta B, Victora CG, Menezes AM, et al. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paed Perinatal Epidemiol* 1997; 11(2):140-51.
311. Shah RV, Bracken MB. A systematic review and metaanalysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:465-72.
312. Ahern J, Pickett KE, Selvin S et al. Preterm birth among African American and white women: a multilevel analysis of socioeconomic characteristic and cigarette smoking. *J Epidemiol Comm Health* 2002; 57:606-11.
313. 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; 106:1162-70.
314. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiol* 1998; 9:279-85.
315. 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; 88:42-5.
316. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:921-8.
317. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol* 2005; 105:532-6.
318. de H, I, Harlow BL, Cramer DW, Frigoletto FD, Jr. Spontaneous preterm birth: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1290-6.
319. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health* 1998; 88:233-8.
320. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 86:800-4.

321. Weidinger H, Wiest W. A comparative study of the epidemiological data of pregnancies with and without tendencies to premature delivery. *J Perinat.Med* 1974; 2:276-87.
322. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):75-83.
323. Keirse MJ, Rush RW, Anderson AB, Turnbull AC. Risk of pre-term delivery in patients with previous pre-term delivery and/or abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:81–5.
324. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1216–21.
325. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:571–6.
326. Pepys MB, Hirchfield GM. C-reactive poroteine: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805-12.
327. Potkul RK, Moawad AH, Ponto KL. The association of subclinical infection with preterm labor: the role of C-reactive protein. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:642-5.
328. Cammu H, Goossens A, Derde MP, Temmerman M, Foulon W, Amy JJ. C-reactive protein in preterm labour: association with outcome of tocolysis and placental histology. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:314-9.
329. Cylwik B, Szmitkowski M, Bielecki M, Zdanowicz A, Poludniewski G, Arciszewski K. C-reactive protein concentration in the sera of pregnant women with imminent premature parturition and preterm amniorrhea. *Rocz Akad Med.Bialymst* 1997; 42:35-40.
330. Dodds WG, Iams JD. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Reprod Med* 1987; 32:527-30.

331. Foulon W, Van Liedekerke D, Demanet C, Decatte L, Dewaele M, Naessens A. Markers of infection and their relationship to preterm delivery. *Am J Perinatol* 1995; 12:208-11.
332. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:268-73.
333. Handwerker SM, Tejani NA, Verma UL, Archbald F. Correlation of maternal serum C-reactive protein with outcome of tocolysis. *Obstet Gynecol* 1984; 63:220-4.
334. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:424-9.
335. Karinen L, Pouta A, Bloigu A, Koskela P, Paldanius M, Leinonen M et al. Serum C-reactive protein and *Chlamydia trachomatis* antibodies in preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 106:73-80.
336. Mazor M, Kassis A, Horowitz S et al. Relationship between C-reactive protein levels and intraamniotic infection in women with preterm labor. *J Reprod Med.* 1993; 38:799-803.
337. Ozer KT, Kavak ZN, Gokaslan H, Elter K, Pekin T. Predictive power of maternal serum and amniotic fluid CRP and PAPP-A concentrations at the time of genetic amniocentesis for the preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122:187-90.
338. Ruckhaberle KE, Baumann L. Infections and labor. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 250:690-5.
339. Winkler M, Ruckhaberle KE, Baumann L, Schroder R, Schiller E. Clinical value of determining C-reactive protein in the maternal serum in pregnancies with threatened premature labor. *Zentralbl Gynakol* 1987; 109:854-61.
340. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K et al. Detection of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:5-10.

341. LaShay N, Gilson G, Joffe G, Qualls C, Curet L. Will cervicovaginal interleukin-6 combined with fetal fibronectin testing improve the prediction of preterm delivery? *J Matern Fetal Med* 2000; 9:336-41.
342. 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, intraamniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:551-7.
343. Lange M, Chen FK, Wessel J, Buscher U, Dudenhausen JW. Elevation of interleukin-6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:326-9.
344. Sozmen S, Mungan T, Micozkadioglu SD, Tapisiz OL. Predictive value of maternal serum and vaginal interleukin-6 levels in preterm labor. *J Soc Gynecol Invest* 2005; 12:1-6.
345. Trebeden H, Goffinet F, Kayem G et al. Strip test for bedside detection of interleukin-6 in cervical secretions is predictive for impending preterm delivery. *Eur Cytokine Netw* 2001; 12:359-60.
346. Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW. Clinical value of amniotic fluid interleukin-6 determinations in the management of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:592-7.
347. Alvarez-de-la-Rosa M, Rebollo FJ, Codoceo R, Gonzalez GA. Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:57-60.
348. Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WN, Roitman-Johnson B, Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1997; 90:465-9.
349. Turhan NO, Karabulut A, Adam B. Maternal serum interleukin 6 levels in preterm labor: prediction of admission-to-delivery interval. *J Perinat Med* 2000; 28:133-9.

350. Von Minckwitz G, Grischke EM, Schwab S et al. Predictive value of serum interleukin-6 and -8 levels in preterm labor or rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:667-72.
351. Grenache DG, Hankins K, Parvin CA, Gronowskia AM. Cervicovaginal Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-2 Receptor as Markers of Preterm Delivery. *Clin Chem* 2004; 50:1839-42.
352. Divers MJ, Miller D, Bulmer JN, Vail A, Lilford RJ. Maternal levels of serum-soluble CD8 and IL-2R are not significantly elevated in idiopathic preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; 62(2):209-12.
353. Schwebke Jr, Morgan SC, Weiss HL. The use of sequential self-obtained vaginal smears for detecting changes in the vaginal flora. *Sex Transm Dis* 1997;24(4):236-9.
354. Wilkinson D, Ndovela N, Kharsany A, Connolly C, Sturm AW. Tampon sampling for diagnosis of bacterial vaginosis: a potentially useful way to detect genital infections? *J Clin Microbiol* 1997; 35(9):2408-9.
355. Mazzulli T, Simor AE, Low DE. Reproducibility of interpretation of Gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1990; 28(7):1506-8.
356. Morgan DJ, Aboud CJ, McCaffrey IM, Bhide SA, Lamont RF, Taylor-Robinson D. Comparison of Gram-stained smears prepared from blind vaginal swabs with those obtained at speculum examination for the assessment of vaginal flora. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(11):1105-8.
357. Sturm PD, Moodley P, Nzimande G, Balkistan R, Connolly C, Sturm AW. Diagnosis of bacterial vaginosis on selfcollected vaginal tampon specimens. *Int J STD AIDS* 2002; 13(8):559-63.
358. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000262.
359. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. 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; 342(8):534-40.
360. 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; 361(9362):983-8.
 361. Mascagni JR, Miller LH. A descriptive correlational study of bacterial vaginosis in pregnancy and its association with preterm birth: implications for advanced practice nurses. J Am Acad Nurse Pract 2004; 16:555-60.
 362. Cauci S, Thorsen P, Schendel DE, Bremmelgaard A, Quadrioglio F, Guaschino S. Determination of immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* hemolysin, sialidase, and prolidase activities in vaginal fluid: implications for adverse pregnancy outcomes. J Clin Microbiol 2003; 41:435-8.
 363. Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP, MacPherson CA, Hauth JC, Carey JC et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? Am J Obstet Gynecol 2005; 192:470-7.
 364. Oakeshott P, Kerry S, Hay S, Hay P. Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study. Br J Gen Pract 2004; 54:119-22.
 365. De Seta F, Sartore A, Piccoli M, Maso G, Zicari S, Panerari F et al. Bacterial vaginosis and preterm delivery: An open question. J Reprod Med Obstet Gynecol 2005; 50:313-8.
 366. Balu RB, Savitz DA, Ananth CV et al. Bacterial vaginosis, vaginal fluid neutrophil defensins, and preterm birth. Obstet Gynecol 2003; 101:862-8.
 367. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B et al. 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; 173:1231-5.
 368. Riduan JM, Hillier SL, Utomo B, Wiknjastro G, Linnan M, Kandun N. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:175-8.

369. Thorsen P, Molsted K, Jensen IP, et al. Bacterial vaginosis (BV) in a population of 3600 pregnant women and relations to preterm birth evaluated from their first antenatal visit. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:331.
370. Gratacos E, Figueras F, Barranco M et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:37-40.
371. Helou J, Keness Y, Shalev E. Association of bacterial vaginosis in pregnancy with preterm delivery. *Harefuah* 1996; 131:83-5, 144, 143.
372. Govender L, Hoosen AA, Moodley J, Moodley P, Sturm AW. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55:23-8.
373. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA 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; 333:1737-42.
374. Purwar M, Ughade S, Bhagat B, Agarwal V, Kulkarni H. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001; 27:175-81.
375. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80:173-7.
376. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994; 308:295-8.
377. McGregor JA, French JI, Richter R et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1465-73
378. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol* 1994; 32:176-86.
379. Carlini L, Somigliana E, Rossi G, Veglia F, Busacca M, Vignali M. Risk factors for spontaneous preterm birth: a Northern Italian multicenter case-control study. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:174-80.

380. Goffinet F, Maillard F, Mihoubi N et al. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108:146-51.
381. Elliott B, Brunham RC, Laga M et al. Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight. *J Infect Dis* 1990; 161:531-6.
382. Krohn MA, Hillier SL, Lee ML, Rabe LK, Eschenbach DA. Vaginal Bacteroides species are associated with an increased rate of preterm delivery among women in preterm labor. *J Infect Dis*. 1991; 164:88-93.
383. Subtil D, Denoit V, Le Goueff F, Husson MO, Trivier D, Puech F. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101:41-6.
384. Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC, Hoyme UB, Holmes KK. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984; 86:213-22.
385. 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; 71:89-95.
386. Seppälä M, Koistinen R, Rutanen E. Uterine endocrinology and paracrinology: insulin-like growth factor binding protein-1 and placental protein 14 revisited. *Human Reprod* 1994;9[2]:96-106.
387. Westwood M, Gibson J, Davies A, Young R, White A. The phosphorylation pattern of insulin-like growth factor binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79[6]:1735-41.
388. Bittar RE, Borges da Fonseca E, Burlacchini MH, Martinelli S, Zugaib M. Cervical Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1 (ph IGFBP-1) in Patients at Increased 300 Risk for Preterm Delivery: Preliminary Results. 5th World Congress of Perinatal Medicine, Barcelona, Spain. 2001; 537-9.

389. Kwek K, Khi C, Ting HS, Yeo GS. Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:780-3.
390. Lembet A, Eroglu D, Ergin T et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:706-12.
391. Choi JS, Yang JH, Ryu HM et al. Evaluation of Insulinlike Growth Factor-binding Protein-1 in Cervical Secretion as a Predictor of Preterm Delivery. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46:1398-403.
392. Park OR, Kim JK, Chang BS, Kim HJ, Kim TS, Park IS. Usefulness of Phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 for Prediction of Preterm Delivery. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46:1378-84.
393. Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, Seidman DS, Schiff E, Sivan E. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test. *Am J Perinatol* 2005; 22:305-9.
394. Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Battagliarin G, Dell'avanzo M, Nicolini U. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *J Soc Gynecol Investigation* 2005.
395. Halle H, Hartung J, Heling K, Albrecht C. Einschätzung des Frühgeburtsrisikos durch phosphoryliertes IGFBP-1 als Schnelltest im Vergleich zum fetalen Fibronectin [Assessment of risk of premature birth using phosphorylated IGFBP-1 as rapid test, in comparison with fibronectin determination]. 7th Congress of the Deutsche Gesellschaft für Pränatal und Geburtsmedizin 2005.
396. Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:746-58.
397. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669-74.

398. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:798-804.
399. Chien PF, Khan KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:436-44.
400. Faron G, Boulvain M, Irion O, Bernard PM, Fraser WD. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92:153-8.
401. Leitich H, Egarter C, Kaider A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Hussein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1169-76.
402. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M: Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:178-81.
403. Iams JD, Casal D, McGregor JA et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:141-5.
404. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:13-8.
405. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:196-9.
406. Bartnicki J, Casal D, Seshadri-Kreaden U, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:971-4.
407. Khan KS, Khan SF, Nwosu CR, Arnott N, Chien PF. Misleading authors' inferences in obstetric diagnostic test literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:112-5.
408. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334:567-72.

409. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997; 90:357-63.
410. Hassan SS, Romero R, Berry SM et al. Patients with an ultrasonographic cervical length < 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1458-6.
411. Cook CM, Ellwood DA. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:109-13.
412. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1146-51.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Асс. др Марија Хаџи Лега рођена је 12 Маја 1973 године у Штипу, Македонија. Након гимназије у родном граду, едукацију продужује у Скопљу где уписује и успешно завршава Медицински Факултет у току 1991-1997 године са просечном успехом 9,7. Након дипломирања волонтира у Специјалној Болници за Гинекологију и Акушерство, „Чаир“ и у Универзитетској Клиници за Гинекологију и Акушерство на Универзитету „Св.Кирил и Методије“ у, Скопљу. У 2000-тој години добија решење за стални рад. Специјализацију из области Гинекологије и Акушерство уписује 2001 године и исте године је изабрана у звање асистент на Медицинском Факултету. Специјализацију завршава 2005 године и добија звање специјалист Гинеколог-Акушер. Сада ради како Началник Оддељења за високоризичну трудноћу и као Вршилац дужности Директор Универзитетске Клинике за Гинекологију у Акушерство у Клиничком Центру у Скопљу.

У току специјализације имала је већи број стручних боравака у страним клиникама и добила је нова знања и сертификате за:

- Сертификат за скрининг у првом триместру трудноће - Fetal Medicine Foundation;
- Сертификат трећег нивоа (највиши ниво) за ултразвук феталног скрининга, Медицински факултет, Универзитет у Трсту, Италија
- Стручни боравак стипендијом Европске школе за мајчино здравље у Универзитетској болници Burlo Garofolo Hospital, Trieste, Italy;
- Стручни боравак у Haris Birthright Research Center, King's College Hospital, Fetal medicine foundation, London;
- Сертификат за пренатално детектирање срчаних мана - ISUOG, Royal Brompton Hospital, London
- Сертификат за здравствени менаџмент на University of Sheffield.

Исто тако учесник је на многим локалним и интернационалним конгресима и стручним предавањима као предавач или презентер својих радова. Активни је предавач за континуиране едукације гинеколога који раде у примарном здрављу и координатор је Центра за репродуктивно здравље чији је циљ перинатална статистика у Македонији.

2010 године је уписала Докторске студије клиничке медицине на Медицинском Факултету на Универзитету у Нишу, Р. Србија, а у току 2012 године и субспецијализацију Перинатологије при Медицински Факултету, у Скопљу.

Асс. др Марија Хаџи Лега члан је Лекарске Коморе Македоније, Удружења Гинеколога и Акушера Македоније, Македонске асоцијације за Перинатологију, претставник Македоније у Удружењу Перинаталне Медицине Југоисточне Европе, Комитета за безбедног мајчинства у Министарству здравља Р. Македоније и активни је учесник у изради и припреми Акционог плана за безбедно мајчинство Владе Р. Македоније, као и претседник другостепене комисије прекида трудноће и члан етичке комисије на Универзитетској Клиници за Гинекологију и акушерство, Скопље.

У току рада активно је учествовала у изради бројних стручних публикација као аутор и коаутор.



ИЗЈАВЕ АУТОРА



Прилог 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**„ПРОЦЕНА БИОФИЗИЧКИХ, БИОХЕМИЈСКИХ И МИКРОБИОЛОШКИХ
ПАРАМЕТАРА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА“**

- Резултат сопственог истраживачког рада,
- Да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- Да су резултати коректно наведени и
- Да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица

У Нишу, 2014 године

Аутор Дисертације: *Асс. др Марија Хаџи-Лега*

Потпис докторанда

Marija Hazi-Lega



Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: *Марија Хаџи-Лега*

Студијски програм: *Докторске Академске Студије из области медицинских наука*

Наслов рада: „ПРОЦЕНА БИОФИЗИЧКИХ, БИОХЕМИЈСКИХ И МИКРОБИОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА“

Ментор: *Доц. Д-р Милан Стефановић*

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу

У Нишу, 2014 године

Аутор Дисертације: *Асист. др Марија Хаџи-Лега*

Потпис докторанда

Марија Хаџи-Лега



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом: „ПРОЦЕНА БИОФИЗИЧКИХ, БИОХЕМИЈСКИХ И МИКРОБИОЛОШКИХ ПАРАМЕТАРА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА“ која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 2014 године

Аутор Дисертације: *Асист. др Марија Хаџи-Лега*

Потпис докторанда

М. Хаџи
