

# Erken Doğum Tehditini Önceden Belirlemede Risk Puanı, Servikal Uzunluk Ve Maternal Tükrük Östriol Seviyesinin Rolü

\*Tayfun KUTLU, \*Elif BAĞLAM, \*Zeynep GENÇ, \*\*Y. Sadiye EREN

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul.

\*Uzman Doktor, \*\*Klinik şefi

**Yazışma Adresi:** Tayfun Kutlu, M.D.Selimiye, Kavak İskele Cad. 16/7 Üsküdar 34668, İstanbul Turkey

**Tel:** 0.216.330.05.05 **e-posta:** tayfunkutlu@superonline.com

## ÖZET

**Amaç:** Erken doğum tehditini önceden belirlemede risk puanı, servikal uzunluk ölçümü ve spot maternal tükrük östriol değerlerinin rolünü araştırmak.

**Geraç ve Yöntem:** Zeynep Kamil Hastanesi Doğum Kliniğine Haziran 2003 – Ocak 2004 tarihleri arasında erken doğum tehditi belirti ve bulguları ile başvuran, 26 - 34 gebelik haftaları arasında 100 gebe çalışma grubuna alındı. Standart tanı ve tedavi protokollerinin yanı sıra maternal tükrük östriol seviyesi, servikal uzunluk ölçümü ve risk puanlaması yapıldı. Aynı dönemde, gebe izlem polikliniğinde kontrollerine devam eden, 26 - 34 gebelik haftaları arasında 100 gebe ise kontrol grubu olarak belirlendi ve aynı ölçümler uygulandı. Randomize ve prospektif olarak düzenlenen çalışmada gruplar arasında servikal uzunluk, Creasy risk puanı ve maternal tükrük östriol seviyeleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Erken doğum tehditi nedeniyle başvuran gebelerin kontrol grubu gebelerine göre risk puanları anlamlı derecede yüksek ( $p < 0,0001$ ), servikal uzunlukları anlamlı olarak kısa ( $p < 0,05$ ) bulundu. Ancak tek maternal tükrük östriol seviyesi ile erken doğum tehditi gelişmesi arasında ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Erken doğum tehditini önceden belirlemek amacıyla risk puanı ve servikal uzunluk kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Erken doğum tehditi, servikal uzunluk, Creasy risk puanı, tükrük östriol seviyesi.

## SUMMARY

**(The role of risk score, cervical length and maternal salivary estriol levels in the prediction of preterm labor.)**

**Objective:** To determine the role of risk score, cervical length and maternal salivary estriol levels in the prediction of preterm labor.

**Materials and Methods:** 100 pregnant women between 26-34 gestational weeks and who had admitted to the Zeynep Kamil Women's and Children's Hospital with signs and symptoms of preterm labor between June 2003 and January 2004 were included in the study group and their risk scores, cervical lengths and salivary estriol levels were determined besides the standard therapy they received. 100 pregnant women between 26-34 gestational weeks attending to our antenatal clinic in the same period were included in the control group and they had the same measurements. In this randomized, prospective study cervical length, Creasy risk scores and maternal salivary estriol levels were compared between the two groups.

**Results:** The patients admitted to our clinic with signs and symptoms of preterm labor had significantly high risk scores ( $p < 0,0001$ ) and short cervical lengths ( $p < 0,05$ ). On the other hand maternal salivary estriol levels were not found to be related to preterm labor.

**Conclusion:** Risk scoring and cervical length can be used as predictors of preterm labor.

**Key words:** Preterm labor, Creasy risk score, cervical length, salivary estriol.

## GİRİŞ

Konjenital anomaliler dışındaki perinatal ölümlerin %85'inin 22-37 gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde meydana geldiği bildirilmiştir. Plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmalarda erken doğum tehditi tanısıyla tokoliz uygulanan gebelerin %25 ile %75'inin herhangi bir tedavi görmemiş de olsalar miadında doğuracakları bildirilmiştir.(1) Diğer yandan tokolitik tedavinin geciktirilmesi ve servikal açıklığın artması durumunda etkinliğinin azaldığı bilinmektedir.(2) Bu endişe nedeniyle gerçek erken doğum eylemi

tanısı konmadan tedaviye başlanması, kullanılan bazı ajanların yan etkilerinin görülmesine ve genel sağlık giderlerinin artmasına yol açmaktadır. Ancak servikal değişiklik de her zaman erken doğumun güvenilir bir habercisi değildir.(3) Bu nedenle erken doğum tehditinin kimlerde doğum ile sonuçlanacağını tahmin etmek amacıyla birçok yöntem denenmiştir. Bu yöntemler arasında Creasy ve arkadaşları tarafından belirlenen önceki ve şu andaki gebelik öyküsünü temel alan risk puanlama sistemi,

servikal uzunluk ölçümü olduğu gibi fetal fibronektin, östriol, kortikotropin serbestleştirici hormon, maternal serum kollajenaz, ferritin, plasental alkalen fosfataz, alfa fetoprotein, beta-HCG benzeri anne serumu ve vücut sıvılarında çalışılabilen çok sayıda biyokimyasal belirteç bulunmaktadır.

Creasy risk puanlama sistemi geçmiş reproduktif hikaye, sosyoekonomik statü, tıbbi hikaye ve mevcut gebelik bulgularının değerlendirilmesiyle erken doğum riskini belirleyen bir sistemdir.(4) Servikal uzunluğun sonografik olarak belirlenmesi servikal değişikliklerin hem erken dönemde tespit edilmesine olanak tanır, hem de servikal muayenenin aksine objektif, ölçülebilir bir değer elde etmemizi sağlar.(5) Östriol normal bir gebelikte 9. gebelik haftasında ortaya çıkar ve plazma konsantrasyonu gebelik boyunca artar; doğumdan 3 ile 5 hafta önce en yüksek değerlerine ulaşır. Doğum öncesi artan östriol seviyeleri anne tükürüğünde izlenebilir. Tükürük plazmadaki serbest östriol seviyesini doğru yansıtması, kolayca toplanabilmesi, santrifüje gerek kalmadan -22 C° de uzun süre depolanabilmesi gibi nedenlerle östriol ölçümü için idealdir.(6,7)

Bu çalışmamızda biz de erken doğum tehditi tanısı ile başvuran olgularda Creasy skorlaması, servikal uzunluk ölçümü ve maternal tükürükte östriol ölçümü yaparak hangi yöntemin erken doğumu tahmin etmede daha etkin olduğunu araştırdık. Bu şekilde erken doğum yapacakları belirleyerek gereksiz maliyetten, gereksiz ilaç yan etkisinden ve anksiyeteden kaçınmayı, gerçekten erken doğum yapacak gebeler için uygun yenidoğan yoğun bakım şartlarını hazırlamayı amaçladık.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamızı kesitsel ve prospektif olarak planladık. Çalışmaya haziran 2003 ve ocak 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi Doğum Kliniğine erken doğum belirti ve bulguları ile başvuran 100 gebe dahil edildi. Aynı dönemde gebe izlem kliniğine başvuran hastalar arasından gestasyonel haftaları ağırlıklı olarak çalışma grubuna benzer olacak şekilde randomize olarak belirlenen 100 gebe kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma grubuna 26-34 gebelik haftaları arasında, 10 dakikada 3 veya daha fazla kontraksiyonu olan, % 50'den fazla

servikal silinmesi ve/veya 1 cm'den fazla servikal açıklığı olan, membran ruptürü, abruptio plasenta, fetal ölüm, fetal anomali gibi gebeliğin devamı için kontraendikasyonu olmayan tekil gebelikler dahil edildi. Gebelik yaşı değerlendirilmesinde son adet tarihi esas alındı. Son adet tarihinin güvenilir olmadığı durumlarda ultrasonografi ile fetal biyometriye göre hesaplanan gebelik yaşı kullanıldı.

Hastanemize erken doğum tehditi şikayetleri (karında kasılma, sertleşme hissi, pelvik bası hissi, bel ağrısı, artmış vajinal akıntı, menstruasyondakine benzer kramplar) ile başvuran hastalara pelvik muayene uygulandı. Spekulum muayenesi ile amnios sıvısı gelişimi kontrolü, dijital muayene ile servikal açıklık değerlendirilmesi, ultrasonografi ile fetal biyometri ölçümü ve amnios sıvısı miktarı kontrolü ve kardiyotokografi uygulamasını takiben çalışma kriterlerine uygun hastalara ayrıca trasvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Her hasta için risk faktörlerinin sorgulandığı bir form dolduruldu. Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan ayrıca betametazon ve tokoliz uygulaması başlamadan önce kuru cam tüpler içerisine 1-3 cc tükürük biriktirmeleri istendi. Tükürük örneğinin sabah 9 ile akşam 6 arasında alınmasına, örneği veren hastaların son bir saat içinde ağızdan herhangi bir şey almamış olmalarına ve tükürük vermelerine engel diyeti kanaması gibi bir problemin olmamasına özen gösterildi. Alınan örnekler -22 C° de derin dondurucuya konularak saklandı. Çalışma grubundaki hastaların tümüne fetal akciğer gelişimi için 12 saat ara ile 12 mg betametazon intramusküler olarak uygulandı. % 5 dextroz 500 cc ile hidrate edilen gebelerden kontraksiyonları devam edenlere 500 cc ringer laktat içinde 2 amp ritodrin(100 mg) konarak 30 ml/saat ile infüzyona başlandı. Kontraksiyonların durumuna göre 10-20 dakikada bir 0,050 mg/dk lık doz artımı yapıldı. Kontraksiyonların kesilmesinden 12 saat sonra tokolize son verildi.

Kontrol grubundaki hastalar (n=100) hastanemiz polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran erken doğum semptom ve bulguları olmayan 26-34 hafta arasındaki gebelerden oluşturuldu. Bu gebelerden çalışma grubundakilerle aynı şartlarda birer östriol örneği alındı ve aynı koşullarda saklandı. Kontrol grubu gebelere de servikal uzunluk ölçümü yapıldı ve risk puanını belirlemek

üzere form dolduruldu. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalardan alınan ve derin dondurucuda saklanan tükrük örnekleri üzerinde toplu halde kompetitif mikroplate enzim immunoassay (Salest, Biex, Inc, Boulder, Colo.) uygulandı. Bu çalışmada istatistiksel analizler “SPSS for Windows 11,5” paket programı ile yapılmıştır. Analizler yapılırken Student-t test, Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. “p” değerinin 0,05’den küçük olması istatistiki anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## **BULGULAR**

Çalışma grubuna dahil edilen 100 gebenin gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, gebelik haftası açısından kontrol grubundaki gebelerden farklı olmadığı görüldü (**Tablo 1**).

**Tablo 1: İki gruba ait demografik özellikler**

	<b>Çalışma Grubu (n=100)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=101)</b>	<b>p</b>
Gravida (Ort±SD)	2,34±1,61	2,26±1,23	>0,05
Para (Ort±SD)	0,87±1,13	0,85±0,92	>0,05
Abortus (Ort±SD)	0,32±0,67	0,76±0,85	>0,05
Yaşayan (Ort±SD)	25,87±6,02	26,14±4,68	>0,05
Gestasyonel hafta (Ort±SD)	30,04±3,48	30,52±2,86	>0,05
Tek ebeveyn (%)	4	2	>0,05
Düşük Eğitim Durumu (%)	71	53	<0,0001
Düşük Sosyoekonomik Durum (%)	12	6	<0,0001
Çalışan Gebe (%)	2	7	>0,05
>10 adet sigara tüketimi (%)	7	2	>0,05
Son bir yıl içinde doğum (%)	4	4	>0,05
Uterin Anomali (%)	2	5	>0,05
Preterm Doğum Hikayesi (%)	17	5,9	<0,05
1 trimesterden sonra kanama (%)	42	11,9	<0,0001
2.trimester Düşük Hikayesi (%)	8	1	<0,05
Ateşli hastalık (%)	2	0	>0,05
Albüminüri (%)	29	1	<0,0001
Bakteriüri (%)	20	0	<0,0001
Anemi (hb<10mg/dl) (%)	40	13,9	<0,0001
Verteks dışı prezentasyon (%)	15	10,9	>0,05
Pla. Previa (%)	5	1	>0,05
Polihidramnios (%)	2	0	>0,05

Creasy risk puanının değerlendirilmesi için doldurulan anket formundaki diğer parametreler **Tablo 1**’de görüldüğü gibi bulundu. Erken doğum belirti ve bulguları ile hastaneye başvuran gebeler arasında eğitim durumu ve sosyoekonomik statü istatistiksel

olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Çalışma grubu gebeleri arasında önceki gebeliklerde erken doğum ve ikinci trimesterde düşük hikayesi, mevcut gebelikte ilk trimester sonrası kanama ile daha sık olarak karşılaşıldı. Ayrıca bu grupta albüminüri, bakteriüri ve hemoglobinin 10 mg/dl’ nin altında olması durumu daha sık olarak gözlemlendi. Çalışma ve kontrol gruplarına dahil edilen gebeler arasında sigara içme oranı % 20 olduğu halde bunların çoğu günde birkaç adet sigara kullandıklarını ifade etmişlerdir. Ancak %9’u günde 10 adetten fazla sigara içtiği için bizim çalışmamızda bu durum risk faktörü olarak tespit edilmemiş olabilir. Evli olmayan anne oranı çalışma ve kontrol gruplarında oldukça düşüktü ve gruplar arasında bu açıdan fark izlenmedi (%2; %4, p>0,05). Bütün bu risk faktörleri risk puanı ile toplu halde değerlendirildiğinde kontrol grubunun risk puanı ortalama 3,57, çalışma grubunun ortalaması 11,57 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,0001). Kontrol grubunun ortalama servikal uzunluğu 39,41 mm iken, çalışma grubunun servikal uzunluğu 31,54 mm bulundu. Arada yine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,0001). Her iki grubun başvuru östriol değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 2**).

**Tablo 2: Grupların Erken Doğum Belirteçleri Açısından Karşılaştırması**

	<b>Çalışma Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p</b>
Risk Puanı(ort±sd)	11,57±5,14	3,57±2,74	<0,0001
Servikal Uzunluk(mm)(ort±sd)	31,54±8,98	39,41±4,90	<0,05
Östriol Seviyesi(ng/ml)(ort±sd)	2,08±1,07	2,20±0,96	>0,05

## **TARTIŞMA**

Zaman içinde genişleyen ve yenilenen yenidoğan yoğun bakım imkanlarına rağmen hala prematürite perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Erken doğumun fizyopatolojisi ile ilgili elde edilen bilgiler yine de bu durumun mekanizmasına yönelik etkin tedaviler bulmamızı sağlayamamıştır.

Günümüzde kullanılan tedavi yöntemlerinin hatırı sayılır yan etkileri mevcuttur. Öte yandan kimin gerçekten erken doğum eyleminde olduğu tanısını koymak da zordur. Servikal değişikliğe ve kontraksiyonların varlığına rağmen herhangi bir tedavi almayan gebelerin bir kısmının erken doğum yapmadığı plasebo kontrollü

çalışmalarla gösterilmiştir.(3) Biz bu çalışmamızla kimlerin gebeliklerinde erken doğum tehditi ile karşılaşacağını önceden tahmin etmede risk puanı hesaplanması, servikal uzunluk ölçümü, ve serbest östriol ölçümü yöntemlerinin anlamlı olup olmadığını ve klinikte kullanımlarının ne kadar fayda getirebileceğini bulmayı amaçladık. Çalışma ve kontrol grubuna dahil edilen gebelerimiz aynı hastane popülasyonu içinden seçildiğinden temel özellikleri benzerdi (**Tablo 1**). Ayrıca gravida, para, abortus, yaşayan çocuk, gestasyonel hafta gibi temel özellikler açısından bizim çalışma ve kontrol gruplarımız Creasy ve arkadaşlarının popülasyonuna benzer bulundu (**Tablo 1**). Preterm doğum, ikinci trimester düşük, ilk trimesterden sonra vajinal kanama hikayesi, albüminüri, bakteriüri, düşük sosyoekonomik durum ve düşük sosyoekonomik seviye gibi risk faktörleri ile ilgili bulgularımız Creasy ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu idi.(4) (**Tablo 1**).

Meis ve arkadaşları 1995'de yaptıkları çalışmada 18 yaşın altında, 55 kgdan zayıf, 28 haftadan önce vajinal kanaması olan gebelerde erken doğum riskinin yüksek olduğunu bulmuştu.(8) Bu açıdan bulgularımız Meis'in çalışmasına benzerdir (**Tablo1**).

Klebanoff'un 1991'de 1706 gebenin prenatal ve doğum kayıtlarını tarayarak yaptığı çalışmanın bulgularına göre ikinci trimesterde anemi varlığı erken doğum tehditi için risk faktörü olarak tespit edilmişti.(9) Bizim çalışma grubumuzda ve ülkemizdeki gebelerde aneminin sık görülmesi nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir risk faktörü olduğunu vurguladık.

Heinonen uterin anomalisi olan 182 kadını 18 yıllık bir süreçte takip etmiş ve bu kadınlardan 126'sında 265 gebeliği gözlemlemiş; %23 oranında erken doğumla karşılaşmıştır.(10) Herbst ve arkadaşlarının 338 DES'e maruz kalmış ve 298 maruz kalmamış kadın üzerinde yaptığı araştırmanın bulgularına göre DES'e maruz kalan kadınlarda daha sıklıkla erken doğum görülmüştür (p<0,001).(11) Biz kendi çalışma grubumuzdaki hastaların hiçbirinde DES öyküsü saptamadık. Ayrıca çalışma grubunun küçüklüğü, kadınlar arasında bilinç eksikliği nedeniyle az rastladığımız uterin anomali

faktörünü çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulmadık (%2-%5,p>0,05). Çalışmaya katılanların çoğu ilköğretim mezunu idi. Bununla birlikte erken doğum tehditi gelişen gebelerde eğitim durumu kontrol grubuna oranla düşük bulundu. Sosyoekonomik durum da benzer şekilde çalışma grubunda düşük bulundu.Bu durumun sosyoekonomik ve eğitim durumu düşük gebelerde ateşli hastalık, idrar yolu enfeksiyonu gibi erken doğumla sonuçlanabilecek durumlar karşısında doktora başvurma, zamanında tedavi olma bilinç ve imkanının yetersiz olmasıyla ilişkilendirilebileceğini düşündük. Çalışan gebe oranının % 1,5 olması fiziksel olarak ağır işlerin erken doğum tehditi gelişimi üzerine etkileri hakkında yorum yapma ve anlamlı bir sonuç bulma şansımızı oldukça azalttı.

Tüm risk faktörlerinin toplu olarak değerlendirilmesiyle elde edilen Creasy risk puanı çalışma grubu için 11,57, kontrol grubu için 3,57 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber unutmamak gerekir ki Creasy ve arkadaşları tarafından 966 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada popülasyonun % 32'si risk grubunda bulunmuş ve bunlar da tüm erken doğumların % 80'ini gösterebilmiştir. Risk grubu olarak belirlenip izlenen gebelerin ancak dörtte biri gerçekten erken doğurduğu, ve bunlar da erken doğum yapanların tamamını kapsamadığı için ciddi bir emek kaybı ve maliyet sözkonusu olmaktadır. İşte bu nedenle literatürde erken doğum prediksyonu için değerli olabileceği belirtilen servikal uzunluk ölçümü ve spot östriol seviyesi ile puanlamayı birleştirerek prediksyon gücümüzü arttırmayı hedefledik. Iams ve arkadaşlarının 1996'da 2929 kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarına göre servikal uzunluk azaldıkça erken doğum riski artmaktadır. Bu araştırma ayrıca nullipar ve multipar kadınlarda servikal uzunlukların çan eğrisine uygun dağılım gösterdiğini, ve 24-28inci haftalar arasında değişmediğini göstermiştir.(12) Bizim çalışmamızda da servikal uzunluğun azalmasıyla erken doğum riskinin arttığı görülmüştür.

Maternal tükrük östriol seviyelerinin erken doğum tahmininde kullanıldığı pek çok araştırma bulunmaktadır. McGregor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 241 kadın 22nci gebelik haftasından itibaren haftalık

östriol seviyeleri ile izlenmişler ve ortalama olarak term veya preterm doğumdan 3 hafta önce serbest östriol seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Pozitif değer olarak ile 2,3ng/ml lik eşik değer kabul edildiğinde, %71 sensitivite ve %77 spesifite ile erken doğum tahmin edebilmektedir.(13) Heine ve arkadaşları 1999'da erken doğum tahmininde tükrük östriolü ile modifiye risk puanlamasını karşılaştırmışlar ve özellikle yüksek risk grubundaki gebelerden hangilerinin erken doğurmayacağını belirlemede tükrük östriolünün gelecek vaat ettiğini söylemişlerdir.(6) Aynı yazarın daha geniş ve iyi tanımlanmış bir seride gerçekleştirdiği sonraki bir çalışmada 22nci haftadan sonra takip edilen gebelerden tükrük östriolü 2,1 ng/dl nin üzerinde bulunan, ve bir hafta sonra östriol seviyesi ikinci kez yüksek ölçülenlerin erken doğum yapma olasılığının arttığı; bu testin sensitivitesinin % 40, spesifitesinin % 93 olduğu belirlenmiştir.(14) Tükrük östriolünün tarama testi olarak kullanımını araştıran çok sayıda girişime rağmen literatürde erken doğum belirti ve bulguları ile başvuran bireylerde kullanımını inceleyen yalnızca bir araştırma bulabildik. Robertson ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada acil kliniğine erken doğum belirti ve bulguları ile başvuran 145 gebede tükrük östriol değerinin erken doğumun önceden tahmininde faydalı olup olmayacağı araştırılmıştır. 2,1 ng/dl eşik değer olarak alındığında testin 7 gün içinde doğum yapacak kadınların % 57'sini, doğum yapmayacakların % 88'ini tahmin ettiği görülmüştür. (7) Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubunun spot östriol değerleri arasında fark bulmadık.

Sonuç olarak hangi hastaların gebeliği boyunca erken doğum belirti ve bulgularıyla karşılaşacağını önceden belirlemek amacıyla risk puanı ve servikal uzunluk ölçümü yararlı olabilir, ancak tek östriol değeri bu amaçla kullanılamaz.

## **KAYNAKLAR**

1. Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol.* 1990;76(suppl):2-4.
2. Roman AS, Pernoll ML.Late pregnancy complications. DeCherney AH, Nathan L, eds. *Current Obstetrics and Gynecology. 9th ed. London: Appleton&Lange, 2003: 286-300.*

3. King JF, Grant A,Kierse MJNC,Chalmers I.Beta mimetics in preterm labour:an overview of randomized controlled trials.*Br J Obstet Gynecol.*1988;95:211-222.

4. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC.System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692-695

5. Iams JD, Jonson FF, Sonek J.Cervical competence as a continuum: A study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1097-1102.

6. Heine RH, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:214-18.

7. Robertson PA, McGregor JA, Varner M, et al.The role of salivary estriol in predicting symptomatic patients.Presented at the 68th American Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists .

8. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, et al.The preterm prediction study: Significance of vaginal infections 1995;173:1238-1241

9. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, et al. Anemia and spontaneous preterm birth *Am J obstet Gynecol* 1991; 164:59-63.

10. Heinonen PK, Saarikoski S,Pystnen P. Reproductive performance of women with uterin anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 157-162.

11. Herbst AL, Hubby MM, Blough RR, et al.Acomparision of pregnancy experience in DES-exposed and DES-unexposed daughters.*J Reprod Med* 1980;24:62-66.

12. 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; 334:567-572.

13. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1337-42.

14. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth.. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):490-7.