

الحقن العضلي للبرجسترون لإنقاص معدلات الولادة العفوية الباكرة في الحوامل عاليات الخطورة

الدكتورة رقيقة مرعي*

(قبل للنشر في 2004/4/22)

□ الملخص □

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية وفي الوحدة المهنية للتوليد وأمراض النساء في الفترة الواقعة ما بين 2000/2/1 وحتى 2003/2/1 . شملت الدراسة /142/ حاملاً من مراجعات المشفى وذوات الخطورة العالية لحدوث الولادة العفوية الباكرة. حيث قسمت العينة عشوائياً إلى مجموعتين :

المجموعة I: كانت تعطى حقن البروجسترون (250 ملغ) عضلياً كل 3 أيام ما بين الأسابيع 24 - 34 من الحمل.

المجموعة II: كانت تعطى حقناً عضلياً من السيروم الفيزيولوجي فقط (علاج وهمي) ثم يُجرى تحري للتقلصات الرحمية وتكرارها ويُدرس تطور المخاض وحدوث الولادة الباكرة ... وقد تم تسجيل النتائج التالية:

- كان معدل حدوث الولادة الباكرة في دراستنا 21.1% (30 مريضة من أصل 142).
- لوحظت الاختلافات في الفعالية الرحمية بين مجموعتي الدراسة بشكل واضح حيث حدثت بنسبة (23.6%) في المجموعة I مقابل (54.3%) في المجموعة II .
- حدثت الولادة الباكرة في المجموعة II قبل الأسبوع /34/ من الحمل بتواتر أكبر من المجموعة I (مجموعة البروجسترون) حيث حدثت بنسبة 18.5% في المجموعة الثانية مقابل (2.7%) فقط في المجموعة I (مجموعة البروجسترون) .

* مدرّسة في قسم التوليد وأمراض النساء كلية الطب . جامعة تشرين . اللاذقية . سورية.

Prophylactic Administration of Progesterone (IM) to Reduce the Incidence of Spontaneous Preterm Birth in Women at in Creased Risk

Dr. Raifa Murei*

(Accepted 22/4/2004)

□ ABSTRACT □

This research was conducted in AL-ASSAD university Hospital, Lattakia, in obstetrics and Gynecology department between (1/2/2000) – (1/2/2003). And included /142/ high-risk singleton pregnancies of spontaneous preterm birth. We separated them into tow groups randomty:

Group (I): progesterone administration every three days (250 mg, IM), between 24 and 34 weeks of gestation.

Group (II): physiological serum (IM) was given to them only in the same way.

All patients underwent uterine contractions once a week to study:

Uterine contraction frequency, the incidence of preterm birth the results:

- : The preterm birth rate was 21.1% (30 /142/)
- : Differences in uterine activity were found between the two groups (23.6% in group I, 54.3% in group II).
- : More women were delivered before 34 weeks in placebo group (group II) 18.5%, than in the progesterone group 2.7% .

* Lecture At The Department Of Obstetric And Gynecology, Faculty Of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria .

مقدمة:

تعتبر الولادة المبكرة سبباً رئيسياً من أسباب المراضة والوفيات ما حول الولادة ، وهي مسؤولة بشكل مباشر عن (75 - 95%) من الوفيات ما حول الولادة باستثناء تلك الناجمة عن التشوهات الخلقية الكبرى المميتة [1] - [2] .

و (10 - 15%) من الخدج الناجين من الموت بعد الولادة المبكرة تحدث لديهم إعاقات وعقاييل عديدة وهامة [2 - 3] .

وتعرّف منظمة الصحة العالمية الولادة المبكرة بأنها الولادة ما قبل نهاية الأسبوع (37) من الحمل [4] تبلغ نسبة الولادة المبكرة في البلدان المتقدمة (7 - 12%) من مجمل الولادات، وتحدث الولادة المبكرة قبل الأسبوع (34) من الحمل في ثلث هذه الحالات، [5-6] .

بينما تبلغ نسبة الولادات المبكرة في البلدان النامية معدلات أعلى بشكل ملحوظ منها في البلدان المتقدمة [7-8] ففي بلادنا مثلاً تعتبر الولادة المبكرة مشكلة حقيقية عامة تعاني منها الحوامل ويمكن أن يعود السبب إلى الاختلافات الاجتماعية والثقافية الملفتة للنظر في فئات المجتمع ولذلك يُعتبر الوقاية من الولادة المبكرة من أحد أهم المواضيع في التوليد.

ويعتبر التنبؤ الباكر بالحامل المعرضة لحدوث الولادة المبكرة من أفضل الطرق للوقاية من هذه المشكلة [9-10]، تأتي بعدها المعالجة الدوائية، ثم الراحة في السرير ، وتطويق عنق الرحم وعلاج الانتانات المهبليّة المختلفة .

وإعطاء البروجسترون يمكن أن يكون وسيلة للعلاج والوقاية عند الحوامل عاليات الخطورة والمعرضات للولادة المبكرة .

وقد أثبتت الدراسات الحديثة حدوث زيادة في معدل التقلصات الرحمية التي تسبق الولادة المبكرة كما أن تكرار هذه التقلصات هي أعلى في المخاض الباكر منها في المخاض بتمام الحمل أو في الحمل المديد [11] كما أن للبروجسترون أهمية كبيرة في استمرارية الحمل حتى نهايته لأن نقص البروجسترون ضمن خلايا العضلة الرحمية يلجم تأثير الأوكسي توسين والبروستاغلاندين، الحاثين للعضلة الرحمية [12] . ومن المهم القول بأن البروجسترون الطبيعي ليس له أية آثار جانبية مشوهة أو استقلابية ولكن هذا الكلام لا ينطبق على بعض أنواع البروجسترونات الصناعية [13] .

الهدف من البحث :

تقييم دور الإعطاء الوقائي للبروجسترون حقناً عضلياً في خفض معدلات حدوث الولادة المبكرة .

مبررات البحث :

ارتفاع معدلات الولادة المبكرة بشكل ملحوظ ، وما رافقها من ازدياد في نسبة المراضة والوفيات ما حول الولادة لذلك كان لا بد من محاولة البحث عن طريقة وقائية مجدية قد تفيد في خفض معدلات الولادة المبكرة .

مواد وطرق البحث :

أجريت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية (قسم التوليد وأمراض النساء) وفي الوحدة المهنية للتوليد وأمراض النساء ما بين العامين /2000 - 2003/ .

وقد كان تعداد العينة (157) حاملاً بحمل مفرد حي ، ومعرضات لخطر عالي لحدوث الولادة الباكرة اعتماداً على ما يلي:

- سوابق ولادة باكرة عفوية ولو لمرة واحدة .
- حامل سبق لها أن أجرت عملية تطويق لعنق الرحم .
- تشوهات رحمية مثبتة .

قسّمت العينة لدينا إلى قسمين :

مجموعة I: طبق على الحوامل في هذه المجموعة البروجسترون حقناً عضلياً كل 3 أيام ما بين الأسابيع 24 - 34 من الحمل .

مجموعة II: طبق على الحوامل في هذه المجموعة السيروم الفيزيولوجي حقناً عضلياً كل 3 أيام ما بين الأسابيع 24 - 34 من الحمل .

وكانت كل من المريضة وفريق العمل الذي يساعد في تسجيل نتائج الدراسة لا يعلمون لأي فئة تنتمي المريضة وما نوع الحقن التي تؤخذ (بروجسترون أم مصل) وذلك حتى نهاية الدراسة وولادة جميع الحوامل .
لم يتمكن من متابعة (15) مريضة من مريضات الدراسة بنسبة (9.5%) حيث كانت (9) من هذه الحالات تنتمي لمجموعة البروجسترون أي ما نسبته (11.1%) و5 فقط ينتمين لمجموعة المصل الفيزيولوجي أي ما نسبته (6.5%)، وهكذا بقي (72) مريضة في المجموعة I (مجموعة البروجسترون) و(70) مريضة في المجموعة II (مجموعة المصل الفيزيولوجي) .

استبعدت من الدراسة مريضة واحدة حدث لديها تحسس على البروجسترون في المجموعة I وكان عدد من حصل لديهم انبثاق أغشبة باكر (10) حالات استبعدن من الدراسة وكذلك من تلقين معالجة دوائية للولادة الباكرة وعددهن (3) حالات استبعدن من الدراسة أيضاً ، وهناك حالة واحدة انسحبت المريضة ولم يتمكن من متابعتها. وهذا موضح في الجدول رقم -1- ولم يكن هناك فرق إحصائي هام بين الأسباب التي أدت لاستبعاد هؤلاء المريضات .

جدول رقم 1 يبين الحالات التي استثنيت من الدراسة

سبب الاستثناء	المجموعة (I) /البروجسترون = 81/	المجموعة (II) /السيروم = 72/	قيمة P
PROM	6 (7.4%)	4 (5.2%)	NS
انسحاب المريضة من الدراسة	.	1 (1.3%)	NS
ولادة باكرة سبقت بعلاج	2 (2.4%)	1 (1.3%)	NS
حالات التحسس	1 (1.2%)	.	
((NS: تعني لا يوجد فرق إحصائي هام (Not significant)))			

كان العمر الحملّي يحسب في دراستنا حسب آخر دورة طمثية (LMP) وبحسب التصوير بالأموح فوق الصوتية حتى الأسبوع (12) من الحمل ، أو بالاعتماد على الانسجام والتوافق بين تصويرين بالأموح ما فوق الصوت بين الأسبوعين (12 - 20) من الحمل .

تم أخذ عينة مهبلية من مفرزات المهبل وعنق الرحم وتدرس تحت المجهر وأجري لها زرع وتحسس من أجل تحري: المشعرات المهبلية . المبيضات البيض . النييسيريا . الكلاميديا التراخومية . الغاردينلا المهبلية . العقديات B.

وعندما تكون نتيجة الزرع إيجابية على واحدة مما سبق يجري اختبار التحسس للصادات الحيوية وانتقاء الصاد المناسب وإجراء شوط علاجي منه ومن ثم يعاد الزرع من أجل إثبات فعالية العلاج .

أجري لجميع المريضات تسجيل للتقلصات الرحمية بواسطة جهاز قياس التقلصات الرحمية ذو المسبار الخارجي الذي يثبت على البطن وذلك لمدة (60 دقيقة) أسبوعياً في الأسابيع ما بين (24 - 34) من الحمل حيث وضعت المريضة بوضعية نصف جلوس ويجرى الاختبار صباحاً ما بين الساعة 8 - 10 صباحاً ، حيث تسجل تكرار التقلصات وشدتها ومدتها كما تم مقارنة القيم الأساسية بين كلا المجموعتين وقد اعتبر الاختبار إيجابياً عندما سجل الجهاز / 3 أو 4 / تقلصات رحمية في الساعة قبل الأسبوع (30) من الحمل و(6) تقلصات في الساعة ما بعد الأسبوع (30) من الحمل .

ويعرّف المخاض الباكر بأنه حدوث تقلصتين رحميتين أو أكثر منتظمتين كل (10 دقائق) مسجلة بواسطة المسبار الخارجي مترافقة مع تغيرات في عنق الرحم تتظاهر باتساع أكثر من (2 سم) أو وجود اتساع مترق لعنق الرحم. وتعرف الولادة الباكرة بأنها الولادة قبل انتهاء الأسبوع (37) من الحمل . [14-15]

النتائج :

- من بين (142) حالة في دراستنا حدثت الولادة في (30 حالة) منها ، أي كانت نسبة الولادة الباكرة في دراستنا (21.1%) .
- حيث حدثت الولادة الباكرة في المجموعة (I) بمعدل (13.8%)، 10 حالات من أصل 72 ، وحدثت في المجموعة (II) بمعدل (28.5%) 20 حالة من أصل 70. وبمقارنة المجموعتين نجد فرقاً إحصائياً هاماً في معدل حدوث الولادة الباكرة بين هاتين المجموعتين / P=0.03 .
- وكما هو موضح في الجدول رقم -2- فإن كلتا المجموعتين كانتا متشابهتين من حيث العمر وعوامل الخطورة لحدوث الولادة الباكرة والسوابق التوليدية . والعمر الحملّي . ولم تكن هناك فروق إحصائية هامة في هذه الصفات.

يبين جدول رقم- 2 - صفات وخصائص الحوامل في المجموعتين اللتين أختيرتا عشوائياً :

	المجموعة I (البروجسترون)	المجموعة II (المصل الفيزيولوجي)
العمر	27.6 سنة	26.8 سنة
عديداً الولادة (أكثر من ولادة)	90.2%	97.1%
عوامل الخطورة:		

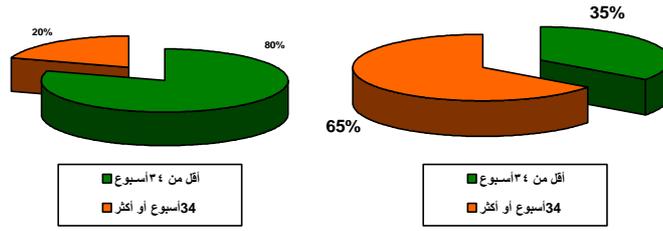
1-سوابق ولادة مبكرة	90.3%	97.2%
2-تشوهات رحمية	5.6%	1.4%
3-قصور عنق الرحم العمر الحملي	4.1%	1.4%
عدد دخول المريضة في الدراسة	26.5 أسبوع	25.2 أسبوع

- (22) مريضة في المجموعة II (مجموعة المصل الفيزيولوجي) أي ما نسبته (31.4%) ، و(14) مريضة في المجموعة I (أي مجموعة البروجسترون) بنسبة (19.4%) حدث لديهن المخاض الباكر وبقين في المشفى .
- استخدام مقلدات B في العلاج للمخاض الباكر أظهر فائدة هامة في مجموعة البروجسترون (P = .031) .
 - في مجموعة البروجسترون (المجموعة I) (85.7%) من الحوامل تأخرت عندهن الولادة على الأقل 72 ساعة بينما شوهدت هذه الحالة في المجموعة II بنسبة (36.4%) فقط .
 - 12 مريضة من بين 22 مريضة اللواتي تعرضن للمخاض الباكر في المجموعة II أي ما نسبته (54.5%) و10 مريضات من بين الـ 14 مريضة اللواتي تعرضن للمخاض الباكر في المجموعة الأولى أي ما نسبته (71.4%) حدث لديهن المخاض الباكر مرة ثانية بفترة زمنية فاصلة تقدر بـ (3.9 ± 3.2) يوم في المجموعة II و(2.3 ± 5.7) يوم في المجموعة I .
 - عمر الحمل الوسطي عند حدوث الولادة الباكرة كان (2,4 ± 33,5) أسبوع في المجموعة I و(0,7±32) أسبوع في المجموعة II .
 - بما أن الولادة الباكرة قبل الأسبوع (34) تملك أسوأ إنذار من حيث النتائج الوليدي ، لذلك كان لا بد من الاهتمام بخفض معدلات الولادة الباكرة في مثل هذا العمر الحملي .
 - يبين الجدول رقم /-3- أن معظم الحوامل كن يلدن قبل الأسبوع (34) في المجموعة II حيث شكلن ما نسبته (18.6%) بينما كانت نسبتهن في المجموعة I (2.8%) فقط.

جدول رقم 3 يبين حدوث الولادة الباكرة

	مجموعة I	مجموعة II	قيمة P
> 37 أسبوع	10 (13.8%)	20 (28.5%)	.03
34 أسبوع	2 (2.8%)	13	.002
القبول من أجل التهديد بالولادة الباكرة	14 (19.4%)	22 (31.4%)	NS

ويلاحظ أنه عندما قورن تكرار حدوث المخاض الباكر في المجموعة I (2.8%) مع تكرار حدوثه في المجموعة II (18.6%) لوحظ وجود فرق إحصائي هام (P = .002) ويظهر الشكل (1) و(2) تكرار حدوث الولادة الباكرة قبل الأسبوع (34)



الشكل (1) يبين نسبة حدوث الولادة الباكرة ما قبل الأسبوع 34 في المجموعة

الشكل (2) يبين نسبة حدوث الولادة الباكرة ما قبل الأسبوع 34 في المجموعة

- وأيضاً بالدراسة الإحصائية (Survival analysis) من أجل معرفة العلاقة ما بين الإطعام الوقائي للبروجسترون وما بين حصول الولادة الباكرة ، تبين أن العمر الحملي الأقل الذي تحدث عنده الولادة والمترافق مع المجموعة II هو 3.3 ± 36 أسبوع ، المجال /29 - 41/. مقابل 2.8 ± 37 أسبوع ، المجال 28 - 41 للمجموعة I وكانت قيمة P = .029 وتكون احتمالية عدم الولادة في الأسبوع (34) أعلى في مجموعة البروجسترون (97.2%) مقابل (81.4%) في المجموعة II (P = .029) .
- كذلك بالنسبة لتكرار التقلصات الرحمية في كل أسبوع من الأسابيع الحملية بدءاً من الأسبوع (28)، لاحظنا بأنها كانت أعلى بكثير في المجموعة II عنها في المجموعة I وهذا ما يوضحه الجدول رقم /4/ حيث قمنا بحساب أعلى عدد للتقلصات خلال ساعة لكل أسبوع من /28/ إلى /34/ أسبوع وكان التكرار أقل في مجموعة البروجسترون عنه في المجموعة الثانية / P < .004 /.

جدول رقم (4) يبين تكرار التقلصات الرحمية الأساسية في كل أسبوع حملي ومقارنتها بين المجموعتين

العمر الحملي بالأسابيع	المجموعة I عدد التقلصات \pm الانحراف (DS)	المجموعة II التقلصات \pm الانحراف	قيمة P
28	0.6 ± 1	3 ± 4	.00001
29	0.9 ± 1	2.1 ± 4	.00001
30	2.7 ± 2.8	3 ± 6.2	.00001
31	2 ± 3.8	2.5 ± 5.1	.0001
32	2.5 ± 2.5	3.1 ± 6.5	.01
33	2.4 ± 2.8	4.2 ± 7	.0001
34	2 ± 3.5	3.1 ± 6.5	.0001

وكما يُبين الجدول رقم 5/ فإن تكرار التقلصات الرحمية لأكثر من (4) في الساعة كان يشاهد بشكل أكبر في المجموعة II منه في مجموعة البروجسترون / 54.3% للمجموعة II مقابل 23.6% للمجموعة I أي (P = .0001) .

جدول رقم 5 يبين تكرار التقلصات الرحمية في كلتا المجموعتين

عدد التقلصات الرحمية	المجموعة I	المجموعة II	قيمة P
> 4 تقلصات	55 (76.4%)	32 (45.7%)	.00001
4 - 5 تقلصات	3 (4.1%)	12 (17.1%)	.0118
≤ 6 تقلصات	14 (19.4%)	26 (37.2%)	.0190

مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات الأخرى :

إن النتائج في هذه الدراسة تثبت الموجودات والنتائج في الدراسات الأخرى التي ناقشت دور البروجسترون في الوقاية من الولادة الباكراة [13- 16] .

ولكن حتى الآن فإن الآلية الدقيقة التي يلعبها هذا الدواء غير معروفة، ولكن على أي حال ، فإن فائدته العلمية الطبية أظهرت في دراستنا عندما انخفضت معدلات حدوث الولادة الباكراة لدينا من (28.1%) في المجموعة II إلى (13.8%) في المجموعة I .

ويجب أن نؤكد على أن العوامل الأخرى الوبائية بالنسبة للولادة الباكراة لم تلعب دوراً في الاختلافات التي حدثت بين المجموعتين لأنها كانت متشابهة في كليهما من حيث السوابق التوليدية . حدوث انبثاق الأغشية إن دور البروجسترون في الحمل هو دور غير واضح، ولكن على أي حال فمن المعروف أن البروجسترون يؤثر على عضلة الرحم على محورين، الأول أنه يكبح تأثير الاستروجين، والثاني أنه يلعب دور مباشر وفعال في العمليات الحيوية لخلايا الرحم من خلال مستقبلاته الخاصة.

وفي الفترة الزمنية ما قبل الولادة، تحدث حالة انسحاب للبروجسترون وذروة من الاستروجين المفرز، وتظهر مستقبلات الأوكسي توسين في العضلة الرحمية ، وتتطور فجوات الاتصال ويبدأ نضوج عنق الرحم [12] . من ناحية أخرى، تعتبر نظرية انسحاب البروجسترون عند الثدييات المتطورة نظرية غير مقبولة خاصة عندما تعرض من منظور غدي صمّائي كلاسيكي [2 - 12] .

وفي الإنسان لا يبدي معدل البروجسترون والاستروجين في المصل أي تغيرات تُذكر في هذه المرحلة أي لا تنخفض معدلات البروجسترون ، وليس هناك أي عمليات استقلابية غير طبيعية للبروجسترون في الأنسجة وليس هناك أي إفراز زائد له من المشيمة [13-14] .

ولكن على أية حال، فإن انخفاضاً ملحوظاً في مستقبلاته على العضلة الرحمية يحصل عند بعض الحوامل في حال المخاض مقارنة مع اللواتي لم يبدأ عندهن المخاض وذلك لدى الحوامل في تمام الحمل أو في الولادة الباكراة.

ولكن مفهوم انسحاب البروجسترون كظاهرة بيولوجية في الإنسان لا يمكن تجاهلها بسهولة وذلك للأسباب

التالية :

- (1) تسود مثل هذه الآلية في كل عالم الثدييات .
- (2) خلال الدورة الطمثية الطبيعية يحدث انسحاب للبروجسترون بعد الإباضة وقبل حدوث الحيض [5-20-21] .
- (3) استئصال الجسم الأصفر قبل (8 أسابيع) حملية يُتبع بحدوث إجهاض عفوي وكذلك يحدث الإجهاض في حال تناول مضادات البروجسترون في وقت باكر من الحمل ويعتقد الباحثين أن المخاض يمكن أن يُحدث لاحقاً بواسطة مثل هذه المواد. [22-23] .

وفي الإنسان ، فإن تأثيرات البروجسترون على خفض معدل تكرار حدوث الولادة الباكرة كانت ثابتة في كل الدراسات المشابهة .

- 1- (Yemini & Johnson) [17-18]: كلاهما استخدم 250 ملغ من 17 هيدروكسي بروجسترون حقناً عضلياً أسبوعياً حتى الأسبوع (37) من الحمل.
- 2- (Berkhauer) [24]: استخدم نفس المادة السابقة مرتين في الأسبوع حيث بدأ من الأسبوع 28 وحتى الأسبوع 32 وكان يوقف الجرعة بعد 8 جرعات حيث وضح هذا الباحث حدوث انخفاض في معدل الولادة الباكرة في الفئة التي أعطيت البروجسترون واستنتج أن (17 هيدروكسي بروجسترون) مفيد في الوقاية من الولادة الباكرة .
- 3- (Daya & Gddstein) [19-20]: قاموا بدراسات وتحاليل مختلفة لتقييم دور البروجسترون في الولادة الباكرة ولكنهما وصلا إلى نتائج متناقضة حيث وضح Daya دور تأثير البروجسترون الفعال المفيد في الوقاية من الولادة الباكرة ، بينما أوضح Gddstein أن البيانات والمعلومات التي حصل عليها لا تدعم هذا الرأي [20] .
- وقد فشل هذين الباحثين في التمييز ما بين استخدام البروجسترون في حال قصور الطور اللوتيني وما بين استخدامه في الوقاية من الولادة الباكرة ، بالإضافة إلى أن التحليلين المختلفين لهذين الباحثين قد يكونان نتيجة لاستخدام نوعين مختلفين من البروجسترون .
- 4- (Keiroe) [21]: أجرى تحليلاً ثالثاً ومحددأ بدقة أوضح فيه أن 17 هيدروكسي بروجسترون فعال في الوقاية من المخاض الباكر والولادة الباكرة .

إن القابلية واحتمالية الولادة في تمام الحمل كما لاحظنا كانت أعلى في المجموعة التي تلقت البروجسترون وعلى أية حالة لم يكن هناك اختلافات ذات أهمية في حدوث المخاض الباكر في كلا المجموعتين .
كما أن إعطاء مقلدات B قد أظهر فائدة كبيرة وهامة في معالجة المخاض الباكر في المجموعة التي كانت تتلقى البروجسترون .

كما أشارت الدراسة إلى أن الإعطاء الوقائي للبروجسترون الطبيعي يمكن أن يكون مترافقاً مع انخفاض في معدل التقلصات الرحمية .

وعلى الرغم من أننا قد لاحظنا في دراستنا نتائج أفضل في المجموعة التي تلقت البروجسترون فإن الآليات التي تدخلت كانت غير واضحة ولم تُشرح في دراستنا ، ولكن دراستنا تدعم بشكل قوي أن الاستعمال الوقائي

للبروجسترون عن طريق الحقن العضلي في الحوامل عاليات الخطورة لحدوث الولادة الباكرة يمكن أن ينقص من تكرار الولادة الباكرة .

وعلى أي حال فإن مراكز طبية عديدة وموزعة بشكل عشوائي في العالم تجري محاولات ودراسات عديدة على عوامل خطورة أخرى ومثل هذه الدراسات ضرورية لإثبات مثل هذه النتائج .

المراجع:

.....

- 1- Amon E. preterm labor. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. Medicine of the fetus and mothers. Philadelphia: Lippincott- Raven ; 1999. P.1529 – 79 .
- 2- Rush RW, DA, Segall ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. Br J Obstet Gynaecol 1978; 85: 806-11.
- 3- Ehrenhaft PM, Wagner JL, Herdman RC. Changing prognosis for very low birth weight infants. Obstet Gynecol 1989 ; 74: 528.
- 4- Chlis JRG. Characteristics of parturition. In: Creasy RK, Resnik, editors. Maternal fetal medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders ; 1999 .p. 484-97.
- 5- Cunningham FG, MacDonald PC, Gnt NF, Levenokj, Gilstrap LC III, Hankis GDV ,et al. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In: Williams's obstetrics. 20th ed. New Jersey: Prentice-Hall International 1997 .p. 797-826.
- 6- Lockwood CJ, Senyei, AE, Dischie MR, et al. Fetal Fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery N Engl J Med 1991 ; 325: 606-74.
- 7- Bittar ER, Yamasaki AA, Sasaki, Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. Am. J Obstet Gynecol 1996 ; 175: 178-81.
- 8- Katz M, Gill P, Newman RB. Detection of preterm labor by a ambulatory monitoring of uterine activity ; a preliminary report Obstet Gynecol 1986 ; 68: 773-8.
- 9- Newman RB, Campbell BA, Stramm SL. Objective tocodynamometry identifies labor onset earlier than subjective maternal perception: Obstet Gynecology 1990 ; 76: 1089-92.
- 10- Iams JD. Uterine contractions monitoring and preterm. birth. In: Elder MG, Lamont RF, Romero R, editors. Preterm labor: Philadelphia: Churchill Livingstone: 1997 .p. 185-93.
- 11- Fuchs F, Stakeman G. Treatment of Threatened premature labor with large doses of progesterone Am J Obstet Gynecol 1960 ; 79: 172.
- 12- Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. Br J Obstet Gynecol 1984 ; 94: 8-67.

- 13- Keelan JA, Myattl, Mitchell MD: Endocrinology and paracrinology of parturition. In: Elder MG, Lamont RF, Romero R, editors. preterm labor. philadelphia: churclill livingstone. 1997 p. 457-91.
- 14- Mazor. M, Hershkomitz R, cham W, levy S, sharony Y, leiberman JR, et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone 17 B – estradiol ratios. Aln J obstet Gynecol 1994 ; 171: 23-16.
- 15- Check JH, Lee G, E psteinR, Vetter B. Increased: rate al preterm de liveries in untreated women with lut eulphase deficiencies Gynecol obstet invest 1992 ; 33: 83-4.
- 16- Papiernik – Berkhauer E. Etude en double aveugle d'un medicalment prevenant: La survenue prematuree de L'accouchement chez les femmes a risque eleve'd accou chement premalure In: Edition schering, serieIV, Fiche .p. 65-8.
- 17- Yemini M, Borestein R, Dreazen E, Apelman Z, Molginer BM Kessler I, et al. prevention of premature labor by 17-OH progesterone caproate. AM J obstet Gnecol 1985 ; 151: 574-7.
- 18- Johson Jwc, Austin KL, J ones GS, Davis GH, King IM. Efficacy of 17-hydroxy progesterone ca paproate in prevention of premature labor. NeNG j Med 1975 ; 293: 675-80 .
- 19- Dayas Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: a meta-analysis of commtrolled trials. Br J obstet Gynaecol 1999 ; 96: 275-80.
- 20- Goldesteinp, Berrier p, Rosen J, Sachs HS, Chalmers TC. Ameta analysis of randomized control trials of progesterone agents in pregnancy. Br J obstet Gynuecol 1989: 96: 285-74.
- 21- Keirse MJN. progestogen administration in preg nancy may prevent preterm delivery Br J obstet Gyaecol 1990 ; 97: 149-54.