

Универзитет “Св.Кирил и Методиј”
Медицински факултет-Скопје
Клиника за гинекологија и акушерство



Александра Стојовска Лазарова

**Бактериска вагиноза и матернални серумски метаболити
на азотен оксид во корелација со предвремено породување**

- докторска дисертација -

Ментор

Проф.д-р Никола Пановски

Скопје, 2019

Минатото е само лекција, а сегашноста дар. Иднината е нашата мотивација. За оние кои ме мотивираат, поддржуваат , опкружуваат со љубов и му даваат смисол на моето постоење, моите родители Добрила и Лазар, мојот животен сопатник Марјан и моето најголемо достигнување Леа.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	1
1.1 Класификација	6
1.1.1 Медицински индицирано предвремено породување (елективно или јатрогено) ..	6
1.2.1 Спонтано предвремено породување.....	7
1.2.2 Поделба според гестациска недела	7
1.2.3. Поделба според родилна тежина	8
2. РИЗИК ФАКТОРИ	9
2.1 Генетски ризик	9
2.1.1 Матернални карактеристики	10
2.2 Патопфизиологија на предвремено породување	12
2.3 Бактериска вагиноза и предвремено породување	14
2.4 Азотен оксид- NO и ПП	18
2.4.1 Биохемиски карактеристики на азотен оксид.....	18
2.4.2 Метаболизам на азотен оксид.....	19
2.4.3. Делување на азотниот оксид на утерус и цервикс.....	20
3. МОТИВ И ЦЕЛИ	22
3.1 Мотив	22
3.2 Цели на студијата	22
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	23
4.1 Постапка при одредување на концентрација на азотен оксид	27
5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА НА ПОДАТОЦИ	29
6. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА	30
6.1 Контролна група	30
6.1.1 Пациентки со нормална бременост	30
6.1.2 Родени деца.....	41
6.2 Испитувана група	42
6.2.1 Пациентки предвремено породени	42
6.2.2 Пациентки со продолжена бременост	54
6.3 Разлики помеѓу групи	67
6.4 Предикција на предвремено породување	93
6.4.1 Најчести микроорганизми	93

6.4.2	Инфекција	96
6.4.3	Бактериска вагиноза	97
6.4.4	Clue класификација	99
6.4.5	Цервикална должина, Азотни метаболити, Возраст, ВМІ, Вагинален рН	101
6.4.6	CRP	104
6.4.7	Пушење	106
6.4.8	Претходни раѓања & Број на претходни раѓања	108
6.4.9	Етничка припадност на пациентките	111
6.4.10	Родилна тежина	113
6.4.11	Терапија	114
6.5	Мултиваријантна Бинарна Логистичка регресиона анализа за предикција на предвремено породување.....	116
7.	ДИСКУСИЈА	119
7.1	Предикција на предвремено породување.....	125
8.	ЗАКЛУЧОК.....	128
9.	ЛИТЕРАТУРА.....	129

РЕЗИМЕ

Вовед: Предвременото породување (ПП) продолжува да биде еден од најпредизвикувачките проблеми во перинатологијата. Се дефинира како породување помеѓу 22 и 37 гестациска недела (1) . Бројот на предвреме родени деца се зголемува и изнесува од 5 до 10 % во светски рамки. Раното предвременно породување (пред 28 гестациска недела) е особено поврзано со зголемен перинатален морбидитет и морталитет. Покрај интензивните напори и истражувања во ова подрачје, модерната медицина не постигнува значаен напредок во намалување на неговата зачестеност. Клиничките и експериментални податоци покажуваат дека инфекцијата, обично субклиничка, игра средишна улога во неговото настанување и претставува еден од најважните фактори на ризик за оштетување на фетусот.

Цели: Главна задача на оваа студија е да се докаже влијанието на асцендентната бактериска вагиноза во ПП и вредноста на концентрациите на метаболити на азотен оксид во предикција на ПП.

Материјал и методи: Студијата е проспективна и вклучува 130 пациентки со единечна бременост .Тие се поделени во две групи: испитувана група на пациентки со знаци на предвременно породување, поделена во две подгрупи: **А** подгрупа – пациентки кои ќе се породат предвременно (22-36.6 г.н.), **Б** подгрупа- пациентки кај кои бременоста ќе продолжи по ординираната токолитична терапија и контролна група на пациентки кои ќе се породат во термин (37-41.6 г.н.). Сите пациентки беа хоспитализирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство. Кај сите испитанички во студијата , по добиената информирана согласност се направени дополнителни иследувања. Концентрацијата на азотен оксид во серум кај мајка се одреди со мерење на продукција на неговите метаболити - нитрати и нитрити со помош на Nitric oxide multispecies Elisa kit. Резултатите беа статистички обработени. Освен дескриптивни статистички методи беа користени и тестови за испитување на разликите помеѓу варијаблите (Chi-square тест). Во оние случаи кога вредностите на испитувани варијабли беа ниски (<5) беше користен Fischer exact тест. За тестови на корелација е користен Spearman непараметриски тест, а за испитување на разлика помеѓу повеќе варијабли (>2) е користен ANOVA тест . Сите статистички тестови се работени во S.P.S.S. програм 23.0

Резултати:

При утврдување на предиктивната вредност за БВ се доби дека оние пациентки кои имаат БВ компарирани со пациентки кои немаат БВ за 5.42 пати имаат поголема веројатност за ПП, значајно за CI 95 %.а ROC ареата е 0.667 или за 66.70% повисока веројатност за ПП.

Покачената рН вредност на вагина > 4,5 е добар предиктор за предвремено породување, а истото е потврдено и во студијата. Во нашата анализа на резултатите ја потврдивме констатацијата со тестот на Kruskal-Wallis ANOVA ($p < 0.001$) каде се гледа значајна статистичка разлика помеѓу трите групи. Добивме податок статистички значаен ($p < 0.01$) помеѓу вредностите на предвремено породените пациентки и оние кај кои бременоста продолжила.

Резултатите од студијата говорат дека пациентките кои имаа присуство на *Ureaplasma urealyticum* за 4,72 пати имаат поголема веројатност за ПП во однос на оние со негативен наод. Оние пак пациентки кои имаат позитивен брис за *Mycoplasma hominis* имаат 2,21 пат поголема веројатност за ПП. *Gardnerella vaginalis* незначително го зголемува ризикот, меѓутоа разликата помеѓу групите е статистички несигнификантна.

Во однос на цервикалната должина (CL) вредностите во првата група варираа во интервал од $15,24 \pm 3,32\text{mm}$, во втората група во интервал $15,63 \pm 4,34\text{mm}$ и третата група во интервал од $19,79 \pm 6,37\text{mm}$ со што се утврдува значајна статистичка разлика ($p < 0.01$) помеѓу породените пациентки и оние кои се со продолжена бременост.

Друг атрибут кај кои докажавме значајна сигнификантна разлика е С-реактивниот протеин ($p < 0.01$) меѓу пациентките со ПП и оние со продолжена бременост. Кај првите, од вкупниот број, кај 20 (40,80%) пациентки е пронајдена покачена вредност на CRP, а кај вторите, вкупно 17 (33,40%) биле со повисока вредност.

Разликата во групите помеѓу пациентките кои имале претходно предвремени раѓања, како најголем ризик фактор се покажува и во оваа теза. Во првата група имаше 5 пациентки со претходно ПП, во втората група на предвремено породени пациентки имаше 18 пациентки, а во третата 7 со претходно ПП. Со ова се гледа дека има статистички сигнификантна разлика помеѓу групите.

Родилната тежина на новороденчињата е очекувано статистички сигнификантна ($p < 0.001$) помеѓу пациентките во контролната група и предвремено породените пациентки. Просечната тежина на фетусите кај терминско породените е 3144 gr., кај предвремено породените 1823 gr, а кај оние со продолжена бременост 2047 gr.

Исто е очекувано дека Апгар скорот во првата и петтата минута на бебињата е сигнификантно повисок ($p < 0.001$) во групата на навремено породени пациентки.

Од анализата на добиените резултати за азотни метаболити јасно се гледа дека нема значајна статистичка разлика помеѓу пациентките во контролната група и оние со ПП ($p > 0.05$), а постои висока сигнификантност ($p < 0.001$) меѓу пациентките со продолжена бременост, каде што вредностите се значајно повисоки во однос на останатите две групи. Со ова се докажува дека токму тие ја одржуваат бременоста и се намалуваат пред породувањето.

Значајна предиктивна вредност имаат и клу клетките т.е. нивното присуство ја зголемува веројатноста за ПП за 6.75 пати со CI 95 %, а ROC ареата е 0.709 или за 70.90% од тие кои имале нивно присуство ќе имаат и повисока веројатност за ПП.

ВМІ како ризик фактор за предвремено породување е единствено статистички сигнификантен ($p < 0.05$) помеѓу групите и е значајно повисок кај оние кои предвреме се породиле во однос на контролната група.

Пушењето, возраста и етничката припадност како ризик фактори кои може да влијаат на ПП немаат статистички сигнификантна разлика помеѓу групите. Според добиените статистички податоци најголема значајност за предикција на ПП има вагиналниот рН, азотните метаболити, ВМІ и цервикалната должина, а најслабо е влијанието на возраста.

Зголемувањето на вагиналниот рН за единечна вредност за 30,1 % ја зголемува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI.

Зголемувањето на азотните метаболити за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 5 % ја намалува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI ($p < 0,001$).

Зголемувањето на ВМІ за единечна вредноста (kg/m^2) за 8 % ја зголемува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI.

Зголемувањето на цервикалната должина за единечна вредност (mm) за 2 % ја зголемува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI.

Пациентките кои имаат покачено CRP имаат за 11,16 пати поголема веројатност за ПП, во однос на оние кои имаат CRP во референтни вредности. ROC ареата е 0,697, што значи дека кај 69,7 % овој модел ќе одреди повисока веројатност за ПП.

Големиот придонес за предикција на ПП го потврдивме со мултиваријантна бинарна логистичка регресиона анализа, според која присуството на БВ дава 4,41 пати поголема веројатност за ПП, во однос на оние кои немаат присуство на истата. Не помалку значајни се и азотните метаболити, при што се потврдува дека нивното зголемување за единечна вредност ја намалува веројатноста за ПП.

Клучни зборови: предвремено породување, бактериска вагиноза, цервикална должина (CL), клу клетки, ВМІ (индекс на телесна маса), метаболити на азотен оксид, CRP, ризик фактори.

ABSTRACT

Introduction: Preterm birth (PB) continues to be one of the most challenging problems in perinatology. It defines as a birth between 22 and 37 gestational weeks (1). The number of preterm born fetuses rises every year and the rate is between 5-10 % globally. Early preterm birth (the one that occurs before 28-th gestational weeks) is commonly related to increased perinatal morbidity and mortality. Due to the intensive efforts and researches in this field, modern medicine can't do much progress to lower the rate of PB. Clinical and experimental studies show that infection, mainly subclinical, plays an important and crucial role in his appearance and is one of the risk factors for neonatal outcome.

Goal: The main goal is to determine and to show that ascending bacterial vaginosis plays an important role in preterm birth and to see the predictive value of maternal metabolites of nitric oxide concentration.

Materials and methods: In this prospective study 130 pregnant women with singleton pregnancies were enrolled. The study groups were divided in two categories: study group, which was subdivided in: subgroup **A**, patients who had preterm birth and subgroup **B**, patients who had administered tocolytic therapy after which the pregnancy continued and control group, patients delivering in term (37-41.6 gestational age). All of the participants were hospitalized on University Clinic of gynecology and obstetrics. The women enrolled in the study had additional investigations. The concentration of nitric oxide in maternal serum was determined with Nitric oxide multispecies Elisa kit. Every woman had signed informed consent before any investigation done.

Results: When we compared the predictive value for PP in women who have BV compared to those who haven't BV the preterm birth risk was 5,42 and those are with greater probability for PB with CI of 95%. ROC area was 0.667 or 66,70% higher accuracy for PB.

Elevated vaginal pH>4,5 is a good predictor for PB and the same result was confirmed in this study. In our analysis we confirmed that with Kruskal-Wallis ANOVA test(p<0.001) and there is a significant statistical difference between the three groups.

The results of the study found that *Ureaplasma urealyticum* was most common found in the patients and those women who are positive for this bacteria are 4,72 times more likely to

have PB compared with those who have negative smear. *Mycoplasma hominis*, on the other hand as the most common found anaerob and presence of this infect rises the possibility 2,21 times for having PB.

The cervical length in the first, control group varies in interval between $15,24 \pm 3,32$, in the second group in interval between $15,63 \pm 4,34$ and in third group in interval between $19,79 \pm 6,37$, which is statistically significant ($p < 0.001$) between the women who had delivered in both groups and those with prolonged pregnancy.

Another parameter where we had significant difference was CRP, between the patients with PB and those were pregnancy continued. In the first group of patients in 20(40,80%) women was found elevated CRP and in the second group 17(33,40%) were with elevated levels of the protein.

The most important risk factor, previously preterm birth (PPB) was confirmed in this thesis. In the first group 5 patients have had PB, in the second group there were 18 patients with PPB and in the third 7 patients have had PPB. There is a significant difference between the groups of patients. The weight of the newborns was, as expected, higher in the control group then the group with PB. The average weight of the fetuses in the first group was 3114 gr, in the second group was 1823 gr. and in the third group was 2047 gr.

There is significance in the nitrites, which are metabolites of nitric oxide production, between the group where the pregnancy continued (they were much higher) and the other two groups. So, we can tell that their production is crucial for maintaining the pregnancy and their concentrations are lower before birth.

BMI, compared with other risk factors is the only one who showed statistical significance between the preterm birth group and the control group. From this results we can conclude that the best prediction model for PB is with determining Vaginal pH, nitric –oxide metabolites, BMI and cervical length.

Keywords: vaginal pH, bacterial vaginosis, cervical length, nitric oxide metabolites, CRP, risk factor

ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ

1. ПП- предвременно породување
2. БВ - бактериска вагиноза
3. СL - должина на цервикс
4. ВPD - бипариетален дијаметар
5. НС- циркумференца на глава
6. АС - абдоминална циркумференца
7. FL - должина на фемур
8. АFI - индекс на амнионска течност
9. S.C. - царски рез
10. СТG - кардиотокографија
11. CRP-C - реактивен протеин
12. ВMI - индекс на телесна маса

1. ВОВЕД

Најзначаен проблем во модерната перинатологија денес е секако предвременото породување (ПП) и сите последици кој со себе ги носи, од висок степен на морбидитет до висок степен на морталитет на новороденчињата. (1,2,3) Меѓутоа,недоволното познавање на етиолошките агенци, како и методите на предикција го отежнува неговото превенирање и лечење.

Во оваа докторска дисертација прикажани се недоволно истражените причинители кои го поттикнуваат предвремениот утерин активитет или предвремените процеси на созревање и отварање на маткиното устие.

Прикажани се нови можности за предикција на предвременото породување кои се од големо значење и кои водат до намалување на перинаталната смртност, како и до намалување на морбидитет кај новороденчињата.

Главна цел на ова истражување е да се прикаже дека падот на метаболитите на азотен оксид доведува до почеток на утериниот активитет, како кај спонтано предвременно породување, така и кај терминско или навремено породување. Исто така од големо значење е и нивната предиктивна вредност во ПП.

Предвременото породување (ПП) продолжува да биде еден од најпредизвикувачките проблеми во перинатологијата. Според глобално прифатената дефиниција на Светската здравствена организација (СЗО), ПП се дефинира како породување пред 37 гестациска недела или 259 дена од датумот на последна менструација (1). Долната граница на гестациска недела која го одделува предвременото породување од спонтан абортус е различна на национално ниво(2). Најголемиот дел од државите ја базираат стапката на предвременно породување според бројот на живородени фетуси помеѓу 22 и 36.6 гестациски недели.

Бројот на предвреме родени деца се зголемува и изнесува од 5 до 15% во светски рамки (3). Во 2005 година според СЗО глобалната инциденца на ПП изнесува 9.6% од сите породувања, со број од 13 милиони предвреме родени фетуси годишно (3,4). Во 2010 година таа стапка се зголемува и е 11%, според статистика базирана на податоци добиени од 184 држави, со вкупен број од 14.9 милиони бебиња на годишно ниво (4,5). Овој број на ПП е диспропорционално концентриран , пред се во Африка и Азија, каде се случуваат 60-85 % од вкупниот број на овие породувања.(4,5). Оваа висока стапка се

должи не само на големиот број на раѓања во овие региони, туку најверојатно е поврзано со инфекција, малнутриција, тешка физичка работа, недостаток на лекови (во овој случај токолитици) или недостаток на основна опстетричка и неонатална грижа.(3,4,5,6). Преваленцата варира во земјите на ЕУ и изнесува од 5.5%-11.4% од сите породувања, во просек 7.1% или 500.000 предвремени раѓања годишно.

Раното предвременно породување (пред 28 гестациска недела) е особено поврзано со зголемен перинатален морбидитет и морталитет. Покрај интензивните напори и истражувања во ова подрачје, модерната медицина не постигнува значаен напредок во намалување на неговата зачестеност. Непотполното разбирање на механизмот кој доведува до терминско и предвременно породување е всушност една од основните причини за слаби резултати на полето на превенција, предикција, рана дијагноза и лечење на овој синдром.

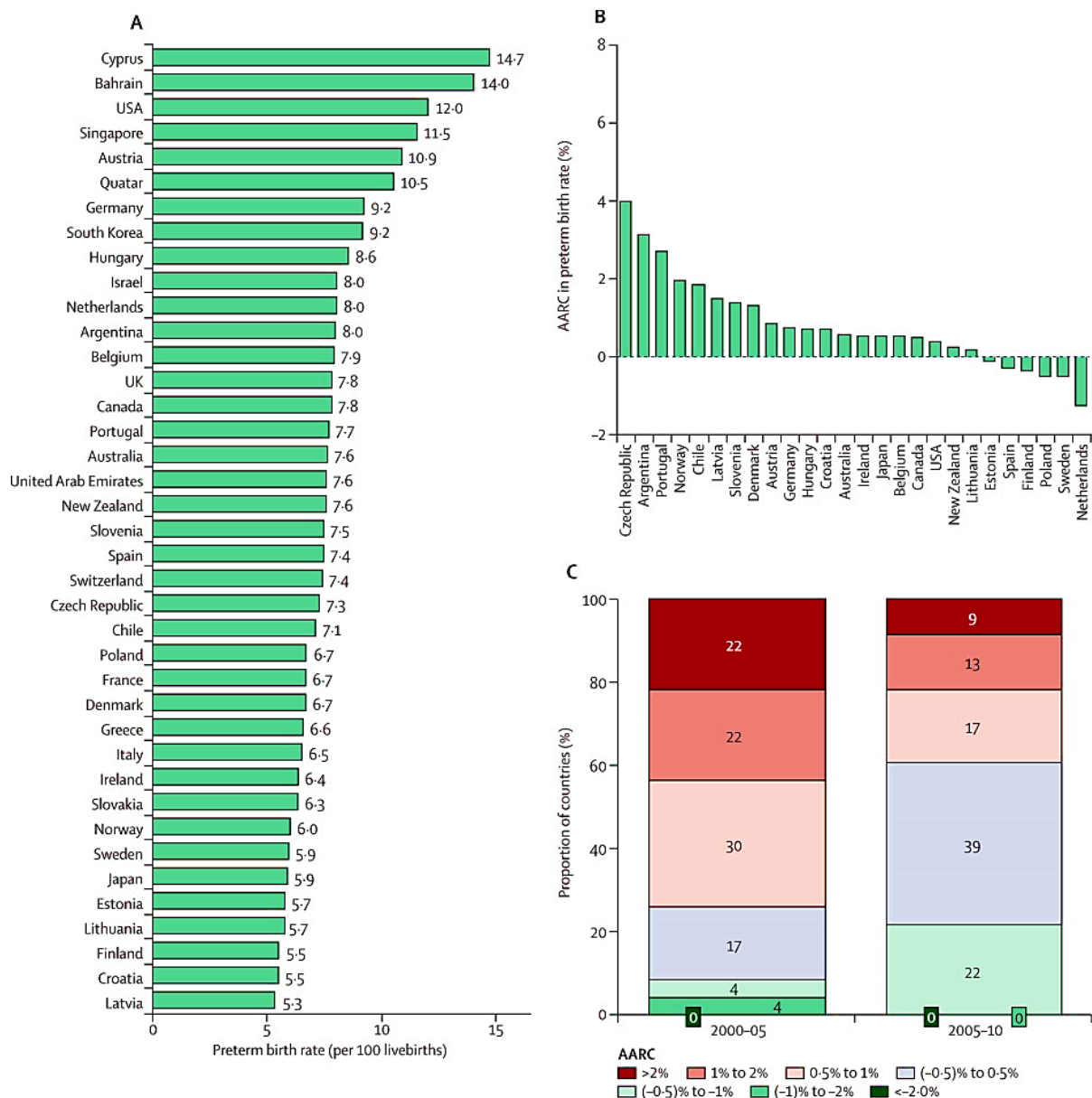
Во САД стапката на ПП е зголемена од 9.5% во 1981 година на 12.7 % во 2005 година. Базата на податоци покажува зголемување на оваа стапка и во земјите во Европа во текот на последните 10 години. (5,6). Спротивно на погоре кажаното , стапката на ПП пред 32 гестациска недела е речиси непроменета и изнесува 1-2 % .(4,5,6). Овој растечки тренд може делумно да се објасни со зголемување во бројот на јатрогени или елективни предвремени породувања, а пак тоа е поврзано со зголемување на возраста кај бремената жена , зголемување на бројот на гемеларна или близначна бременост, се поголемата употреба на асистирани репродуктивна технологија (АРТ), како и промена во протоколите за перинатологија, а и промена во базата на податоци.

Статистичките податоци за ПП во Р.Македонија добиени од 2005 година во најголем степен се оскудни и различни , зависно од тоа од која институција се добиени.(7) На Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, како терциерна здравствена установа, каде се случуваат најголемиот број на породувања, датираат податоци од 2005-2016 година. Според нив може да се заклучи дека вкупниот број на породувања експоненцијално расте, но исто така се зголемува и бројот на предвреме родени деца. Тој број изнесува 670 предвремени породувања (пред 37г.н.) од вкупно 3976 раѓања во 2005 година, односно 16.8% на 100 породувања, па достигнува и до 982 ПП од 5351 раѓање во 2016 година, односно 18.3% на 100 породувања. Уште повеќе загрижува

фактот што од овие ПП 62 се со екстремн прематуритет (под 28 г.н.) во 2005 година, а тој број се зголемува до 113 иматурни фетуси во 2015 година.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Број на породувања	3974	3967	4056	4365	4979	4927	4868	5506	5536	5559	5557	5351
Број на раѓања (новородени)	4074	4086	4155	4490	5183	5141	4984	5669	5717	5737	5740	5560
Број на породувања со царски рез	797	911	1027	1110	1485	1293	1356	1630	1893	1788	1928	1918
Број на живородени	3999	3996	4087	4408	5072	5045	4885	5606	5616	5632	5644	5444
Број на мртвородени	75	90	68	82	111	96	99	63	101	105	96	116
Број на умрени новородени	87	98	92	91	163	158	122	113	134	141	99	178
Број на умрени новородени во првите 7дена	71	79	74	67	132	121	89	71	94	105	71	141
Раѓања пред 37 г.н.	670	681	637	700	867	853	739	815	936	935	905	982
Раѓања пред 28 г.н.	62	53	45	56	83	69	64	51	88	113	107	93
Новородени со ТТ <2500 гр.	630	681	658	741	931	937	816	859	960	978	895	1051
Новородени со ТТ <1500 гр.	205	201	190	202	288	289	225	214	275	287	252	312
Умрени акушерски случаи	/	/	1	/	2	/	/	1	1	1	2	/

Слика 1. Број на предвремено породување на ЈЗУ-УГАК 2005-2016 г



Слика 2. Стапка на предвремено породување во високо развиените земји

1.1 Класификација

Постоечката класификација го дели предвременото породување според: гестациска недела, клиничка презентација и родилна тежина на фетусот.

Во зависност од клиничката презентација предвременото породување може да се подели на: медицински индицирано или елективно и спонтано предвременно породување. (4,8,9)

1.1.1 Медицински индицирано предвременно породување (елективно или јатрогено)

Оваа категорија е етиолошки и прогностички хетерогена и вклучува матернални и фетални компликации кои бараат итно или елективно завршување на породувањето пред 37-ма гестациска недела. Понекогаш причините се асоцирани една со друга. Најчеста индикација во корелација со мајката е зголемен притисок кој за првпат се јавува во текот на бременоста (ПН), а може, но не мора да биде придружен со отоци и протеинурија (preeclampsia/eclampsia). Друга состојба е придружниот гестациски дијабетес, кој се открива со задолжителниот 75 грамски ОГТТ од 24-28 гестациска недела. Тука спаѓаат и антепарталната хеморагија која е поврзана со placenta praevia (кога постелката делумно или целосно го препокрива внатрешното маткино устие, а може и само да го допира ако се работи за маргинална pl.plevia) или абрупција на постелката (која претставува предвременно одлепување на нормално всадена постелка). Од причини поврзани со фетусот најчест е интраутериниот застој во растот, со или без намалена околуплодова вода (oligohydramnion). Во оваа категорија спаѓа и non-reassuring NST. На самото ПП влијаат и ризик факторите кои ги носи самата пациентка, како и коморбидитети кои се јавуваат пред гравидитетот. Се нарекуваат елективни токму заради потребата од итно или елективно предвременно завршување на породувањето во корист на мајката и/или плодот. На оваа група отпаѓаат 15-30 % од ПП (6,8). Според литературата може да се заклучи дека нивниот број расте со текот на времето, особено во земјите на Афричкиот континент. Една од причините е дека индикациите полесно се поставуваат заради поагресивниот опстетрички пристап кон пациентките.

1.2.1 Спонтано предвремено породување

Предвременото породување по спонтана предвремена руптура на околуплодовите обвивки (СПРОО) или породување пред 37-ма г.н. со интактни околуплодови обвивки се дефинира како спонтано предвремено породување. Предвремена руптура или прскање на околуплодовите обвивки се дефинира спонтаното прскање на воденик пред 37-ма гестациска недела, најмалку 1 h пред почетокот на регуларни контракции. На оваа категорија отпаѓаат 25 % од предвреме родените фетуси.

ПП со интактни обвивки се случува како резултат на спонтано започнати регуларни контракции, придружени со промени на нивото на цервиксот, односно промена во конзистенцијата на истиот, негово размекнување, скратување и/или дилатација. На оваа група отпаѓаат 45 % од случаите и е најчеста причина за предтерминско породување. (5,9.)

1.2.2 Поделба според гестациска недела

Зависно од гестациската возраст, прематуритетот може да се подели на: екстреман прематуритет, односно фетуси родени < 28 г.н., ран прематуритет, од 28-31 г.н. и умерен прематуритет 32-33 гестациска недела, а посебно се издвојува категорија која ги опфаќа новородените од 34-36.6 г.н. и уште се нарекува доцен прематуритет. (8)

Најголем дел од породувањата се случуваат помеѓу 34. и 36. гестациска недела. Во 2012 година вкупно 0.80 милиони предвреме родени бебиња во светот биле со екстреман прематуритет, 1,5 милиони со ран прематуритет и 12,5 милиони со касен прематуритет (најбројна категорија на која отпаѓа 60-70%). На оние родени под 28 гестациска недела отпаѓа 5 %, на оние кои се со ран прематуритет 15%, а на оние со умерен 20 %. (4,8,9)

1.2.3. Поделба според родилна тежина

Иако родилната тежина е тесно поврзана со гестациската недела, сепак не може да се користи само како таква. Постои категоризација на “нормална” родилна тежина за дадена гестациска старост и пол на плодот.(9,17) Според родилната ТТ прематурните фетуси се поделени на: бебиња со ниска родилна тежина, односно ТТ < 2500 грама (LBW), многу ниска родилна ТТ < 1500 грама (VLBW) и екстремно ниска родилна тежина < 1000 гр. (ELBW). Само две третини од плодовите со ниска родилна тежина се предвремени. Може и тежината на новороденчето да не корелира со гестациската возраст, односно да се работи за SGA- плод (small for gestational age). Ако тоа спаѓа во оваа категорија неговата родилна маса треба да биде под 10-та перцентила за гестациската старост. Предвреме родените фетуси , како и оние кои се SGA имаат поголема стапка на морталитет во споредба со оние кои се родени навреме и се мали за гестациската недела. Колку е поголема неделата кога е родено новороденчето, толку е подобра и прогнозата за негово преживување.

2. РИЗИК ФАКТОРИ

Поставување на дијагноза за предвремено породување и предикција како истото ќе се одвива е исклучително тешко. Осврт кон акушерското минато на пациентката и проценка на ризик факторите се првиот чекор кој треба да се направи за да се види колкав е ризикот за предтерминско раѓање. Многубројни фактори се тесно поврзани со овој синдром, како матернални, така и фетални. Тие може да се поделат во повеќе категории : а) *хроничен стрес* кој го следи мајчиниот демографски ризик вклучително социо-економски статус, раса, возраст, брачна состојба и начин на живот (пушење, конзумација на алкохол, дрога, нутриционен статус⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, б) *акутен стрес* во која спаѓа имуна дисрегулација и инфекција^(15,16,17,24) и в) генетски фактор.^(17,18)

Точниот механизам и нивната корелација со ПП останува непотполно разјаснета. Сепак нивното дефинирање е од круцијално значење, заради иницирање на превенција и навремена употреба на интервенции и терапија за негово спречување. Идентификацијата на ризик факторите може да обезбеди и дополнителни податоци за разбирање на механизмот на ПП.^(19,20,21,22,23)

2.1 Репродуктивен ризик

Постојат убедливи докази кои укажуваат на улогата на генетскиот ризик фактор во предиспозиција за ПП. Овој ризик е пред се од мајчина страна. Оние жени кои имале претходно ПП и имаат променето партнер остануваат со зголемен ризик (RR~5). Доколку мајката има блиска роднина која имала ПП сигнификантно го зголемува нејзиниот ризик тоа да се случи и кај неа (RR~1.5).^(20,23)

Многу епидемиолошки студии се направени за испитување на индивидуалниот генетски ризик фактор. Од нив најголем дел се поврзани со полиморфизам, во најголем дел во корелација со инфламаторен процес (IL-1, IL-6 , IL-8, TNF-alpha и др.). До денеска само четири полиморфизми се покажале сигнификантни по направени мултипни мета-анализи и испитувања. Сите го зголемуваат ризикот од ПП за фактор <2. Само еден најден полиморфизам е подеднакво сигнификантен и кај неонатусите. Оние пак генетски направени студии се покажале како неуспешни и не се направени со

цел проспективно да се детерминира ризикот од различни генетски полиморфизми.^(24,25)

Примарните ризик фактори се однесуваат на прекоцепциските и концепциските карактеристики на пациентката. Тие се познати пред гравидитетот или во тек на раната бременост. Во оваа група се вклучени: социо-демографски, етнички, како и фактори поврзани со стилот на живот кој го практикува жената. Тука спаѓа и акушерското минато или репродуктивната анамнеза, како и основни карактеристики на сегашната бременост. Доколку е позната високо-ризичната група на пациентки, тогаш таа може да се таргетира и поинтензивно антенатално да се мониторира со цел да се подобри исходот на новороденчето. Ако има потреба и ако постојат индикатори, може да се направи профилактиска интервенција за да се даде можност бременоста да продолжи. Сепак, некои ризик фактори, како историја на претходно спонтано предвремено породување или прва бременост кај жената без очигледен ризик е тешко да се модифицираат. Се смета дека повеќе од 50 % од ПП се вбројуваат токму во оваа категорија.

2.1.1 Матернални карактеристики

Матернални демографски карактеристики асоцирани со ПП вклучуваат: низок социоекономски статус, како и ниско ниво на едукација^(7,10). Овде спаѓаат и мала возраст на мајката (<18 години), како и постара возраст (> 40 години). Ризикот од ПП е три пати поголем кај црната раса, односно жени со темна боја на кожата. Кај нив постои три до четири пати поголем ризик за раѓање дете со екстреман прематуритет.⁽¹⁰⁾

Нутриционистичкиот статус исто е многу важен параметар за зголемен ризик од ПП.^(12,14) Тој се мери со body mass index (BMI) или индекс на телесна маса, каде според одредени пропозиции се гледа дали тој е нормален, висок или низок за телесната висина. Истиот се изразува во kg/m². Оние жени кои стартуваат во бременоста со ниска телесна тежина се со зголемен ризик не само од ПП, туку и од раѓање на дете со ниска родилна тежина, односно СГА плод. Оние кои се вбројуваат во категоријата на обезни пак имаат зголемен ризик од медицински индицирано предвремено породување, пред се заради болести поврзани со дебелината. Исто така, во оваа група влегуваат и оние

пациентки кои ќе добијат помалку од 5 килограми во текот на целата бременост. Интересен е податокот дека умерено зголемениот ВМІ има позитивно влијание на бременоста, односно кај оваа категорија на жени има најмалку предвремени породувања.^(10,14,16)

Употребата на цигари во тек на бременоста го зголемува ризикот од ПП. Јаглерод монооксидот и никотинот од цигарите како вазоконстриктори се поврзани со предвремено зреење на постелката и последователно заостанување во растот на фетусот. Исто кај овие жени постои поголем ризикот од абрупција на постелката.

Прекумерната конзумација на алкохол, како и употребата на дрога се тесно поврзани со предвремено породување.

Специфичните услови на работа, како што се: долги работни часови, тешка физичка работа или, пак, работење во стресни услови се ризик фактори за ПП.

Со развојот и се почестата употреба на асистирани репродуктивна технологија се зголемува и бројот на предвреме родени фетуси, особено заради мултипната гестација најчесто поврзана со вештачкото оплодување.

Неколки студии покажуваат асоцијација помеѓу анксиозноста, односно психолошкиот стрес, депресијата и ПП. Мајките кои се изложени на објективно стресни услови на живот како домашно насилство се со зголемен ризик од предтерминско раѓање.^(13,15)

2.1.2 Акушерска историја

Историја на претходно предвремено породување или касен абортус, односно губиток на плодот во втор триместар од бременоста се најважните ризик фактори за ПП со рекурентен ризик од 15-50 %. Овој ризик е тесно поврзан со гестациската недела на претходното ПП и е се поголем при секоја наредна бременост. Но, колкав е ризикот кај примигравида која немала предвремено раѓање? Тоа е најпредизвикувачкиот проблем за акушерите кој треба да се разјасни.

Други фактори кои спаѓаат во оваа група се конгенитални аномалии на утерусот и цервиксот, како и компликации кај мајката кои придонесуваат и се најчесто поврзани

со индицирано или елективно ПП. Преконцепциски можат да бидат идентификувани оние фактори кои се однесуваат на придружните заболувања кај мајката, со што би се намалил ризикот доколку тие се добро и навремено контролирани.

2.2 Патофизиологија на предвременно породување

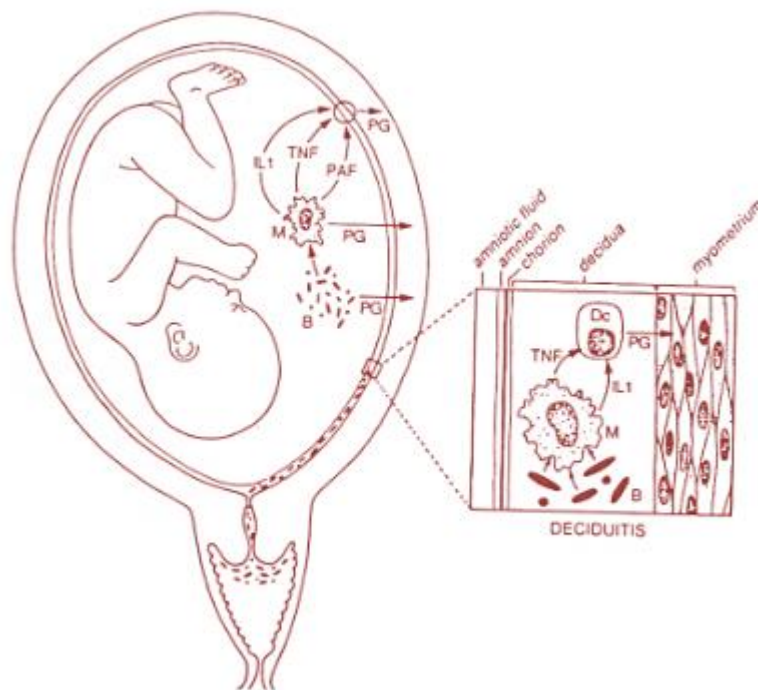
Покрај големиот напор и настојување на научниците почетокот на механизмот на породилни контракции останува недоволно објаснет.

Во зависност од видот на факторите кои влијаат и потекнуваат од хипоталамус-хипофиза на мајката, постелката на фетусот, миометриумот, околуплодовата вода и цервиксот тие може да бидат хормонски, механички, биохемиски.

Целно место на делување се клетките на миометриумот. Ендокрините промени се состојат во прогресивен раст на естрадиолот во серум 5-6 недели пред почеток на породувањето, а три недели пред истото неговата концентрација расте во околуплодовата вода. Естрадиолот влијае на појачана синтеза на простагландини. Во бременоста таа синтеза примарно се случува во децидуата и феталните мембрани и зависи од активноста на ензимот фосфолипаза А2 во лизозимите. Активноста на овој ензим ја регулираат стероидите. Со почеток на породувањето се зголемува синтезата на простагландини, со што се зголемува нивното ниво во околуплодовата вода ⁽²²⁾.

Постојат два основни облика на простагландини PGF2 α и PGE2. Тие се деривати на арахидонска киселина, имаат кратко полувреме на распаѓање и делуваат во близина на место на синтеза. Оној дел кои локално не се разградува тоа го прави при прво проаѓање во пулмонална циркулација. Постоеноста на простагландини во амнионската течност е јасно докажана и нивното ниво расте со почетокот на породувањето и го зголемува интензитетот на контракциите на утерусот. Исто така може да доведат во индукција на породување.

Арахидонската киселина се метаболизира во постелката, миометриумот, цервиксот, децидуата и феталните мембрани. При породување PGE2 многу се синтетизира во амнионот, додека децидуата лачи исто количество на PGE2 и PGF2- α .



Слика 3. Ромеров концепт за системска инфекција како причина за ПП

Ограничено количество арахидонска киселина се наоѓа слободна во клетката. Арахидонската киселина настанува со естерификација на триглицериди, како и естери на холестерол на мембранските гликофосфолипиди. Мембранската компонента е најзначајна⁽²⁸⁾. Нејзиното ослободување, како и нејзиниот метаболизам го регулираат фактори кои го одредуваат терминот на породување. Специфичната активност на фосфолипаза А2 и Ц во амнионската течност не се разликува во тек на бременоста, туку нејзината активност се разликува со почеток на породувањето.

Докажано е дека микроорганизмите изолирани во вагината имаат можност за синтеза на простагландини во амнионот преку фосфолипаза А2 и Ц, а амнионската течност со грам-негативни бактерии содржи токсини кои може да стимулираат синтеза на простагландини во амнионот и децидуата. Цитокините кои се вклучени во овој процес воглавно се интерлеукини (IL) 1a, 1b, IL-6, IL-8, TNF- alfa и TGFb.

Кај предвременото и терминско породување дисекцијата и манипулација на цервиксот ја подига концентрацијата на метаболизам на простагландини во мајчината циркулација и доведува до омекнување и дилатација на грлото на матката, односно до

почеток на породувањето. Три часа по порастот на фосфолипидите A2 доаѓа до контракции на матката и евентуално предремно породување. Амнионот и децидуалните простагландини имаат улога во праќање на сигнали кон миометриумот кои го одредува почетокот на породувањето. PGE2 од амнионската течност не доаѓа до мајчината страна, односно не ја проаѓа амнионската мембрана затоа што е разграден од хорионот. Хорионот претставува бариера за проаѓање на простагландините во децидуата и миометриумот, а содржи ензими кои ги разградуваат создадените простагландини.

Миометриумот метаболизира PGE2 во PGF2-alfa, кој е најчест простагландин на мајчина страна. Спрема тоа, простагландините кои доаѓаат до миометриумот имаат извор во децидуалното ткиво. Простагландините делуваат преку рецептори. Тие доведуваат до промена во миометриумот и ја зголемуваат неговата осетливост за окситоцин, ја зголемуваат синтезата на конексин во пукнатините помеѓу мембраните и ослободуваат калциумови јони на саркоплазматскиот ретикулум. Сето наведено доведува до контракции на миометриумот и води кон предвремено породување.

2.3 Бактериска вагиноза и предвремено породување

Клиничките и експериментални податоци покажуваат дека инфекцијата, обично субклиничка, игра средишна улога во настанување на ПП и претставува еден од најважните фактори на ризик за оштетување на фетусот. Во најголем број случаи, првиот чекор е промена на нормалната, кисела вагинална микрофлора во патолошка, која по асцендентен пат може да доведе до интраутерина инфекција. Полиморфонуклеарите како дел од вродениот имун систем се прва линија на одбрана против најголемиот дел патогени бактерии, а исто така тие имаат покрај електорска и регулаторна улога при придвижување на имуниот одговор на домаќинот. Препознавање на патогените бактерии и врзување за т.н. *toll-like* рецептори кои ги препознаваат молекуларните примероци типични за микроорганизмите, доведува до активација на внатрешните сигнални патишта и транскриптивни фактори кои покренуваат експресија на група гени и ослободуваат бројни проинфламаторни медијатори, меѓу кои најважни се цитокините. Соодветен воспалителен одговор на

домаќинот подразбира низа од механизми во кои патогените бактерии ќе бидат совладани, а домаќинот ќе претрпи најмала можна штета.

Бактериската вагиноза претставува најчесто нарушување на долниот генитален тракт кај жени во репродуктивна возраст. ⁽²⁹⁾ Оваа состојба не е класична инфекција предизвикана од еден микроорганизам, туку комплексна алтерација на вагиналниот екосистем, каде физиолошките лактобацили се заменети со висока концентрација на анаеробни бактерии, присутни во мал број во нормалната микрофлора. ⁽³⁰⁾

Иако вагиналното мие се карактеризира со присуство на голем број на бактериски специеси, во физиолошки услови H_2O_2 - продуцирачките лактобацили се во голем број (околу 95%) и влијаат против пролиферација на други микроорганизми со одржување на кисела вагинална рН. Во нормални услови, анаероби-аероби рациото е помеѓу 2:1 и 5:1. Во присуство на БВ, квантитетот и квалитетот на лактобацилите се намалува, рН на вагината расте и се менува рациото анаероби-аероби помеѓу 100:1 и 1000:1. Истите бактерии што се наоѓаат во здрава вагинална средина се исто така присутни во БВ, со разлика во бројот на присутни микроорганизми. Не е можно да се идентификува еден специес одговорен за БВ, туку присуство на *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma urealyticum* се најчесто најдени во асоцијација. ^(9,36,38)

Причината за промена на микрофлората останува непозната. Иако има зголемување на бројот на микроорганизми, БВ не е асоцирана со знаци на локална инфламација. Не е најдено присуство на леукоцити во вагиналниот флуид кај жени со БВ. Поради тоа се користи терминот вагиноза, а не вагинитис. Повеќе од 50 % од жените немаат симптоми, а кога истите се присутни се јавуваат умерено, со зголемен вагинален исцедок ⁽³⁷⁾.

Во денешно време кандидијазниот вулвовагинитис претставува примарна вагинална инфекција во Европа, додека БВ е на второ место, а во САД БВ и понатаму претставува водечки тип на вагинална инфекција. Со добро познавање на еколошкиот систем на вагината и улогата на бројните микробиолошки агенси во етиопатогенезата на патолошките ентитети постои надеж дека проблемот со БВ успешно ќе се лекува и контролира. Иако знаеме дека во етиопатогенезата се вклучени повеќе

микроорганизми, вистинскиот механизам кој доведува до промена во вагиналната флора не е одреден . Од наведените причини прашањето за сексуална преносливост на БВ останува контраверзно. Во прилог на истото говори коиталната преносливост на микроорганизмите вклучени во етиологија на БВ, позитивна корелација со бројот на партнери 30 дена пред дијагностицирање на БВ и позитивна корелација со бројот на партнери во целокупниот период на сексуална активност. Пониска инциденца е најдена кај моногамни парови, како и изолација на различни бактериски поттипови што укажува на новостекнати видови. Против сексуалната преносливост говори наодот на *Gardnerella vaginalis* кај жени кои немале сексуални односи, како и тоа дека лечењето на партнерот не придонесува во намалување на инциденцата на БВ. Сепак испитувањата говорат дека БВ е поврзана со: возраст на пациентките над 25 години, придружни инфекции со *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, примена на бариерни контрацептивни методи и позитивен анамнестички податок за претходни сексуално преносливи болести.

БВ е многу честа состојба. Преваленцата опишана во литературата изнесува помеѓу 4 и 60 %. ^(36,37). Нејзината зачестеност е 15-19 % кај жени кои доаѓаат на преглед амбулантски, 10-30 % кај бремени жени и најмногу, односно 24- 40 % кај пациентки со сексуално преносливи болести. Епидемиолошките разлики кај популацијата која е предмет на истражување може да го објасни широкиот спектар на преваленцата. Одредени ризици фактори се поврзани со БВ, а тоа се: црна раса, пушење, сексуална активност, употреба на контрацептиви и употреба на средства за интимна хигиена ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Студиите покажуваат дека пациентки кај кои е откриена бактериска вагиноза имаат два пати зголемен ризик од предвремено породување (под 37 гестациска недела), а истиот се зголемува до седум пати доколку таа е дијагностицирана пред 16-та гестациска недела ^(38,39).

Дијагнозата се поставува со преглед,при што се воочува белузлав или сиво-бел секрет околу интроитусот, при што вулвата не е едематозна или еритематозна. Со прегледот на вагината под спекулум се воочува хомоген секрет, кој иако е адхерентен лесно се вади од грлото на матката и сидовите на вагината. БВ се докажува со присуство на т.н.Амселови критериуми (1984 год) каде три од четирите клинички знаци мора да бидат присутни:

- обилен, густ и хомоген вагинален секрет
- вагинална pH над 4.5
- присуство на т.н. clue cells-вагинални епителни клетки опкружени со бактерии
- карактеристичен непријатен мирис на расипана риба по додавање на КОН-позитивен whiff тест.

Сензитивноста на Амселовите критериуми во дијагноза на БВ се движи околу 90%, а специфичноста околу 77 %. Друга дијагностичка метода за БВ е класично боење по Грам и директен преглед на препаратот под микроскоп . Сензитивноста на оваа метода се движи од 62-100 %. Микробиолошка култура на вагиналната флора нема дијагностичко значење заради отсутност на специфичен микроорганизам како предизвикувач на БВ. Цитолошки тест по Папаниколау исто така е предложен дијагностички тест, но не се покажал идеален со сензитивност од 49 %, а специфичност од 93%. Два различни системи се направени за бодување на боењето по Грам: првиот предложен од Spiegel е помалку употребуван и вториот и најшироко распространет е скоринг системот на Nugent. Со вториот систем секој микробен морфотип се квантифицира од 1+ до 4+ зависно од присуството на агенси во препаратот. Дијагнозата на БВ може да се постави доколку бодувањето изнесува 7 или повеќе, а бодовите од 4-6 се сметаат за препатолошки вредности, додека 0-3 е нормална микрофлора ^(42, 44, 47).

Постои тежнење сите мултипни методи на дијагностика да се сведат на еден, едноставен, прецизен и повторлив тест. Тој засега не е откриен, меѓутоа се повеќе се наметнува потребата од анализа и мерење на киселост на вагината , односно нејзина pH за едноставна дијагностика на БВ.

Со оглед дека асцедентната вагинална инфекција е главна причина за абортус, предвремено породување и неонатална инфекција, направени се многубројни истражувања со цел да се идентификуваат пациентки со ризик од предвремено породување. Во секој случај, направени се бројни клинички студии за ефикасноста на третманот за БВ помеѓу симптоматски и асимптоматски пациентки ⁽³⁰⁾.

БВ се лечи како анаеробна инфекција. Лек на избор претставува “метронидазол” во вообичаени дневни дози од 2x500 мг. или 3x500 мг. во тек на 7 дена. Вагинални

препарати како и вагинален 2% крем на “клиндамицин” во тек на 7 дена ги даваат истите резултати како и оралната терапија. Кај БВ има површинска локализација на микроорганизмите, па вагиналната апликација на “метронидазол” и овде има свои предности. Кај пациентки кои имаат резистенција на “метронидазол” терапија на избор ќе биде “клиндамицин” од 300 мг на 12 h во тек на 7 дена или “амоксицилин” 500 мг на 8 h во тек на 7 дена. Поделени се мислењата за лечење на асимптоматска БВ, меѓутоа повеќето студии се за лечење на оваа состојба зашто асимптоматската БВ во 50-70 % случаи преоѓа во симптоматска. Значи може да се лечи системски и локално. Вагинални испирања сами по себе не лекуваат, ама промивки со благ раствор на млечна киселина 2-3 вечери пред земање на лекот придонесува во намалување на непријатниот мирис, количината на секретот и во исто време ја подобрува киселоста на вагината ^(31,32,33).

Во однос на лечење на партнерот мислењата се поделени. Некои се заложуваат на истовремено лекување на партнерот, додека други оваа терапија ја сметаат за непотребна. Меѓутоа, искуството пред се покажува , особено во случаи каде има рецидив со БВ, дека истата терапија треба да се спроведе кај двата партнера.

2.4 Азотен оксид- NO и ПП

2.4.1 Биохемиски карактеристики на азотен оксид

Еден од најинтересните напредоци во медицината е откритието за дифузибилната молекула на азотен оксид произведена во ендотелијалните клетки. Во последно време, тој предизвикува голем интерес заради неговата клучна физиолошка улога во организмот. Времето на полураспад е многу кратко , а во присуство на кислород брзо се конвертира во азотни оксиди, првенствено во азотен диоксид (NO₂) ^(18,19).

Инфламаторниот медијатор, азотен оксид (NO), реактивен гас со краток полуживот е особено поврзан со зреење на грлото на матката . Тој учествува во бројни физиолошки процеси , вклучувајќи: релаксација на мазна мускулатура, инхибиција на агрегација на тромбоцити, неуротрансмисија и апоптоза. Неговата продукција е зависна од ензимот азотен оксид синтетаза (nitric oxide synthetase - NOS) кој ја катализира конверзијата од Л-аргинин во Л-цитрулин. Овој ензим има три изоформи: калциум независна

изоформа, индуцибилна NOS (iNOS); калциум зависна изоформа, конститутивна или ендотелијална NOS (e NOS) и невронска или мозочна NOS (bNOS). Може да се каже дека сите три изоформи имаат сличен механизам на делување. Истовремено меѓу нив има и минорни структурни разлики кои ги прави единствени.

Конститутивен облик на NOS (ендотелијална NOS, e-NOS) е особено застапен во некои ткива, како што е ендотелот, невроните и тромбоцитите. Оние клетки кои имаат ваков облик на NO континуирано ослободуваат мали количини на азотен оксид, кој се смета одговорен за релаксација на васкуларниот тонус и агрегација на тромбоцити. e-NOS е изолирана од неврони, скелетни мускули, неутрофили, ендометриум, епител на респираторен и гастроинтестинален тракт ^(30,31).

Индуцибилна изоформа (i-NOS) кога е индуцирана може да продуцира азотен оксид во макрофаги, хепатоци и др.клетки. Макрофагите, кои имаат индуцибилен облик на овој ензим синтетизираат азотен оксид по стимулација со бактерии или нивни продукти. Во тие реакции NO дејствува како одбранбен, цитотоксичен агенс. Од друга страна, преголемата секреција на NO кај некои состојби, како септичен шок на пример, може да биде штетно поради преголемото вазодилатациско и токсично дејство на нормалните клетки ^(30,31).

2.4.2 Метаболизам на азотен оксид

Азотниот оксид е екстремно лабилен кој во присуство на кислород и вода брзо преминува во неговите стабилни метаболити-нитрати и нитрити. Од овие причини е тешко неговото директно мерење во биолошки течности. Стабилните метаболити кои може да се одредуваат во сите биолошки течности: серум, плазма, плунка и урина даваат индиректна, но точна информација за неговата продукција. Зголемените концентрации на нитрати и нитрити се показател на неодамнешна синтеза на поголеми количини на азотен оксид ⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾.

2.4.3. Делување на азотниот оксид на утерус и цервикс

NO пенетрира во мазните мускулни клетки, потоа го активира ензимот гваналин циклaza врзувајќи се за железото (хем) на тој ензим, со што предизвикува зголемување на концентрацијата на цикличниот гванозин монофосфат-cGMP во клетката, кој на крајот резултира во мускулна релаксација. Исто така NO може да влијае врз други системи директно и независно од cGMP (54, 56, 60).

NO-системот, кој е присутен во утерусот може да претставува главен механизам одговорен за релаксација, одржување на бременост и матернално- плацентарна перфузија (61-65). Од многуте опсервации се дошло до заклучок дека постојат специфични разлики во осетливоста спрема азотниот оксид, а кај оние видови кај кои е зголемена сензитивноста игра голема улога во одржување на бременоста. Сите овие студии покажуваат дека азотниот оксид и експресијата на NO (m-RNA синтетаза) се намалени во утерусот во текот на терминско и предвременно породување, а се зголемени во цервиксот во исто време (56, 63).

Студии направени на глувци покажале дека прогестеронот предизвикува зголемена продукција на азотен оксид во утерусот за време на бременоста. Пред породување доаѓа до пад во неговата продукција и последователно намалување во релаксацијата. Според ова, NO придонесува за мирување на утерусот во тек на бременоста кога концентрациите на прогестерон се зголемени (54).

NO има круцијална улога во повеќе аспекти од репродуктивната физиологија вклучувајќи менструација, лачење на гонадотропин рилизинг хормонот, овулација и имплантација. Претходни студии покажале дека NO-донорите можат артефицијално да индуцираат зреење на грлото на матката, по нивна локална апликација (55,60,61).

NO како еден од главните метаболни фактори учествува во мноштво биолошки и репродуктивни процеси, вклучително и ооцитна матурација, фертилизација и прогресија во ембрион.

Овулација: Циркулирачкиот NO е зголемен во текот на фоликуларната фаза од менструалниот циклус, а се намалува веднаш по овулацијата. Инхибицијата на i-NOS резултира со отсуство на овулација.

Ендометриум / имплантација: NO ја регулира и функцијата на ендометриумот, како што е ендометријална рецептивност, имплантација и менструација. NO - донори се користат за зголемување на фертилитет, а NO-инхибитори може да се користат за контрацепција ⁽⁶⁶⁾.

Утерина контрактилност: кога се приближува бременоста кон терминот, продукцијата на азотен оксид се намалува што резултира со регуларни контракции и породување ^(67,68).

Клиничките истражувања говорат за NO-донорите како ефективни токолитици.

Цервикс: за разлика од миометриумот каде продукцијата на NO е зголемена во текот на бременоста, во цервиксот истата е намалена, а се зголемува при самиот крај. Затоа NO-донорите се користат како агенти за ефективна и сигурна цервикална дилатација. Овие сознанија се потврдени од неколку направени клинички студии ^(57,59).

Како заклучок може да се каже дека азотниот оксид претставува завршна точка во механизмот на зреење на цервиксот, заедно со простагландините.

3. МОТИВ И ЦЕЛИ

3.1 Мотив

Основен мотив за изработка на овој научен труд е фактот што овој проблем не е доволно истражен на ниво на Република Македонија. Иако етиологијата на предвременото породување е мултифакторијална, сепак постојат убедливи докази дека бактериската вагиноза е најчест причинител, како и тоа дека метаболитите на азотен оксид имаат сигнификантна улога во клиничката пракса и влијаат на цервикалната дилатација кај предвременно и терминско породување.

3.2 Цели на студијата

Целите на студијата се да се проценат:

- Вредноста на концентрациите на метаболити на азотен оксид во предикција на ПП и можноста за нивна рутинска клиничка примена
- Влијанието на БВ и најчестите микроорганизми кои доведуваат до ПП
- Корелацијата на БВ со вредностите на азотниот оксид
- Корелација на должината на грлото на матката (CL) со вредностите на азотен оксид
- Главна цел на оваа студија ќе биде да се докажат причините за предвременно породување, пред се асцедентната бактериска вагиноза како и да се докаже дали падот на серумскиот азотен оксид доведува до почеток на породување и да се процени неговата предиктивна вредност кај ПП.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е проспективна и вклучува 130 пациентки во репродуктивен период со единечна бременост. Истата се изведе на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и Институтот за микробиологија и паразитологија при Медицинскиот факултет во Скопје. Тие се поделени во две групи:

I. Испитувана група на пациентки со знаци на предвремено породување (вкупно 97 пациентки):

- a) подгрупа - пациентки кои се породени предвремено (22-36.6 г.н.) , (вкупно 49 пациентки)
- b) подгрупа – пациентки кај кои по ординираната токолитична терапија се купираат болките и бременоста продолжува (вкупно 48 пациентки)

II. Втората контролна група на пациентки се оние со нормална бременост и се породени во термин (37-41.6 г.н.), (вкупно 33 пациентки)

Оние пациентки кај кои бременоста продолжува се следени до нивното породување.

Сите пациентки беа хоспитализирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство. Секоја пациентка вклучена во студијата пополни писмена согласност за учество во неа. За ова истражување е добиена согласност од Медико - етичката Комисија во склоп на Медицинскиот факултет, УКИМ - Скопје.

Инклузиони критериуми:

- пациентки со единечна бременост над 18 години
- интактни околуплодови обвивки
- контракции регистрирани на НСТ- запис и/или скратување и дилатација на цервикален канал

Ексклузивни критериуми:

- повеќеплодна бременост
- плацента превиа
- абрупција на постелката
- придружни заболувања кај пациентката (хипертензија, дијабетес)
- компликации во тек на бременоста (прееклампсија, еклампсија)
- автоимуни болести кај мајката
- конгенитални аномалии на утерусот
- плод со аномалии
- ИУЗР на плодот
- полихидрамнион
- олигохидрамнион
- интервенции на грлото на матката пред бременоста (конизација) и во тек на бременоста(серклаж)

Кај сите пациентки по приемот е направен:

- УЗ преглед на фетусот со трансабдоминалан сонда со јачина од 2-5 MHz (Voluson E-8) со што се процени: растот на плодот (со мерење на **ВРd**- бипариетален дијаметар; **НС** -циркумференција на глава; **АС**-абдоминална циркумференција и **FL**-должина на фемур) со што се увиде дали истиот одговара за гестациската недела
- Мерење на количината на околуплодова вода преку **АФИ** – индекс на амнионска течност , кој се добива со собирање на најголемите вертикално измерени слободни џебови , односно оние кои се без присуство на папчаник или други ситни делови на плодот, во 4 квадранти на матката, два : лево и десно над умбиликус и два : лево и десно под умбиликус. (вредностите се изразуваат во сантиметри - cm). За олигохидрамнион се смета АФИ под 5-та перцентила, а за полихидрамнион АФИ над 95-та перцентила. Исто се мереше и најголемиот слободен единечен џеб . Доколку џебот беше поголем од 8 cm. се дефинира како полихидрамнион, а доколку истиот беше помал од 2 cm. олигохидрамнион.

- Степен на зрелост на постелката (по Grannum), каде се разликуваат 4 степени на зрелост при што се гледа: хорионската плоча (при што се оценува дали е глатка, добро дефинирана, дали содржи благи нерамнини, дали има калцифицирани септи кои се протегаат во постеличното ткиво и дали тие се протегаат до базалната плоча), постеличното ткиво (при што се гледа дали е хомогено, со или без калцификати и нивната изразеност) и базалната плоча (дали е со или без ехогени оддеци)
- Цервикометрија - CL (мерење на должината на цервикалниот канал) со употреба на трансвагинална сонда (Voluson E-8) која се изведуваше со пласирање на сондата во преден форникс на вагина. За ова мерење пациентката беше во литотомна положба и имаше празна бешика.
CL се дефинира како растојание помеѓу внатрешното и надворешното устие на матката. Помеѓу 18 и 32 гестациска недела, ризикот за предвремено породување се зголемува со намалување на должината на грлото на матката. Пациентки кај кои должината во 22-24 г.н.е под 10-та перцентила (25 мм со ендовагинален ултразвук) имаат 6.5 пати зголемен ризик за ПП пред 35 г.н. Сепак cut-off вредност се смета должина под 20 mm, која беше индикација за прием.
- Кардиотокографија (ЦТГ) – (Corometrics-GE) претставува континуирано следење и регистрација на феталната срцева фреквенција и контракциите на утерусот. Со оваа метода се прати состојбата на плодот во бременоста. На овој начин се добива континуирано следење на состојбата на плодот, неговите движења и резерви, како и неговиот одговор на надворешни и внатрешни стимулуси. Покрај ова се добива податок и за респираторна плацентарна инсуфициенција, дијагноза на интраамнијална инфекција и предупредува на проблеми од страна на папчаникот. Параметри кои се користат за оценување на утериниот активитет се : фреквенција, амплитуда, траење, пауза и базален тонус на контракциите. Доколку постоеше регуларен утерин активитет (три контракции во десет минути) пациентката беше хоспитализирана на Клиниката.
- Бимануелен преглед: при кој се одредува поставеноста , конзистенцијата на цервиксот, како и дилатацијата и должината на цервикалниот канал. При дилатација на цервиксот > 2 cm, регуларни контракции на ЦТГ запис или промена на бимануелниот преглед по 1-2 h од прием се ординираше токолитична терапија.

- Одредување на бактериска вагиноза по Амселови критериуми , од кои трите знаци се одредуваа од страна на клиничарот при преглед, а присуството на клу клетки се одреди на Институтот за микробиологија и паразитологија - Скопје. Доколку рН на вагината беше над 4.5 – се земаа микробиолошки брисеви од вагина, цервикс, брис за *Mycoplasma / Ureaplasma* и брис за *Chlamydia trachomatis* со цел да се одреди предизвикувачот и да се ординира соодветна терапија.
- Посебно се земаше по 5 мл крв за одредување на матернални серумски метаболити на азотен оксид (нитрати и нитрити). Ова испитување се направи еднаш по самиот прием кај сите испитанички со цел предикција на ПП.
- Исто се земаше и крв за одредување на Ц-реактивен протеин (CRP) како инфламаторен параметар.

Останатите анализирани параметри, во кои беа вклучени: возраст, националност, БМИ, пушење, претходно едно или повеќе предвремени породувања, абортуси, крварење во тек на бременоста, земени микробиолошки брисеви во прв триместар од бременоста и евентуална терапија беа евидентирани од постоечката медицинска документација на пациентката.

Оние пациентки кај кои бременоста продолжи по ординираната токолитична терапија , односно оние кои беа испишани по купирање на болките и беа без прогресија во вагиналниот наод се следеа на три недели до нивното породување. На секој преглед се мереше должината на цервикалниот канал, се земаше пх на вагина и се следеше плодот ултразвучно.

По породувањето се бележеше телесната тежина и висина на новороденчето, Апгар скор на истиот, како и гестациската недела на мајката.

4.1 Постапка при одредување на концентрација на азотен оксид

Концентрацијата на азотен оксид во серум кај мајка се одреди со мерење на продукција на неговите метаболити - нитрати и нитрити со помош на Nitric oxide multispecies Elisa kit (ThermoFisher) . Овој сет служи за квантитативно одредување на нитрати (NO_2^-) и нитрити (NO_3^-) во биолошки течности. Китот содржи ензим нитрат редуктаза со чија помош се конвертираат нитратите во нитрити. Потоа нитритите се детектираат како обоен азо-продукт добиен со помош на Griess-реакција (Griess-ов реагенс) која апсорбира светлина (оптичка густина) спектрофотометриски при 540 Nm. Методот на детекција е колориметриски. Се зема по 5 мл крв во епрувета , која потоа се праќа во лабораторија каде со помош на китот се одредува концентрацијата на метаболитите. Времето на изработка изнесуваше 45 минути за нитрати и 15 мин за нитрити. Сите реагенси се чуваат на температура помала или еднаква на -20 степени целзиусови. Пред употреба треба да бидат сите компоненти во сетот ставени на собна температура најмалку 30 минути , освен ензимот нитрат редуктаза.

Концентрацијата на азотен оксид се чита од стандардната крива.

Одредувањето на концентрацијата на азотен оксид во серум кај испитуваната и контролна група се изврши на Фармацевтски факултет при УКИМ - Скопје.

4.2. Микробиолошки методи

Микробиолошките анализи беа направени на Институтот за микробиологија и паразитологија на Медицинскиот факултет, УКИМ, Скопје. Од секоја пациентка беа земени: 1 вагинален и 3 цервикални брисеви. Првиот цервикален брис се користеше за докажување на бактерии и габички, вториот за *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, а третиот со собрани епителни клетки за *Chlamydia trachomatis*. Брисевите беа транспортирани и обработени за време до 2 часа.

Од секој вагинален и првиот цервикален брис беше направен директен препарат по Грам за одредување на присуство на нормална флора, "Clue" клетки, бактерии, леукоцити, бластоспори и др. За изолација на микроорганизмите беа употребени следните подлоги: Columbia agar за аероби, Gardnerella agar за анаероби, хромогена подлога за кандиди и Thayer-Martin agar за *Neisseria gonorrhoeae*. Изолацијата беше

изведувана со класични и автоматизирани техники, а интерпретацијата на наодите беше во согласност со важечките стандарди за овој вид на дијагностика.

4.2.1. Метод за докажување на антигенот-*C.trachomatis*

Директна имунофлуоресценција (ДИФ)

Директната детекција на хламидискиот антиген во урогениталните примероци е изведувана со методата на директна имунофлуоресценција(ДИФ), тест произведен од светски реномираната фирма за производство на реагенси за имунодијагностика, со висока сензитивност и специфичност-IMAGEN, Chlamydia, DАКО. Критериуми за +/- наод:

- *позитивен наод*: 10 или повеќе хламидиски флуоресценции поставени интра-или екстрацелуларно;
- *граничен наод*: помалку од 10 флуоресценции на едно видно поле;
- *негативен наод*: отсуство на хламидиски флуоресценции

ДИФ методата се користи од 2000 година па до сега; во 2000 година како единствена, а по 2015 година дополнувана со други методи (ELISA) за детекција на хламидискиот антиген и молекуларни методи.

5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА НА ПОДАТОЦИ

Анализата на податоците изведена е во статистички програми Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 23.0

Применети се следните методи:

1. Во анализата на сериите со атрибутивни белези (изолирани микроорганизми, инфекција, Бактериска вагиноза, Сље класификација, CRP, пушење, претходни раѓања, број на претходни раѓања, етничка припадност, терапија) одредувани се проценти на структура (%);

1.1 Разликите помеѓу групи кај сериите со атрибутивни белези анализирани се со Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig. (p) и Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.(p);

2. Кај сериите со нумерички белези (цервикална должина, азотни метаболити, возраст, BMI, вагинален pH, родилна тежина, Апгар 1 мимуга, Апгар 5 минута) изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation; $\pm 95,00\%$ CI; Minimum; Maximum);

2.1 Дистрибуцијата на податоците тестирана е со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p);

2.2 Разликите помеѓу групи кај сериите со нумерички белези анализирани се со Analysis of Variance (F, p) / post-hoc, и Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks (H, p) / Multiple Comparisons p values (2-tailed), во зависност од дистрибуцијата на податоците;

3. При утврдување на предиктивните вредности на анализираните параметри за предвремено породување применета е Logistic regression analysis (Wald, Exp(B), 95,0% CI for Exp(B), p). Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$. Податоците се табеларно и графички прикажани.

6. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

6.1 Контролна група

6.1.1 Пациентки со нормална бременост

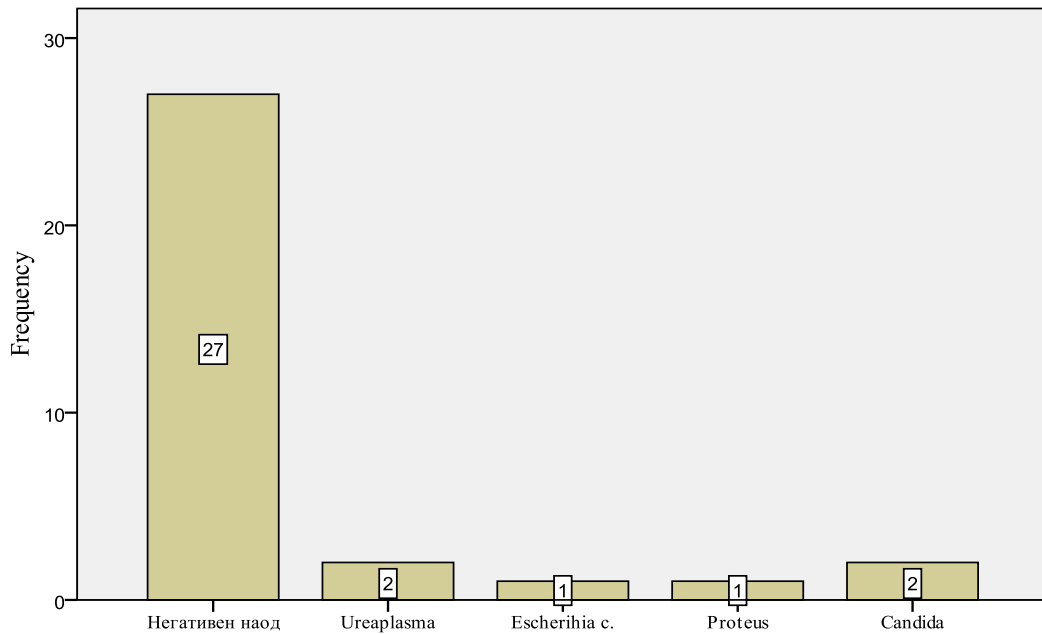
На табела 1. и графикон 1. прикажани се изолираните микроорганизми во долниот генитален тракт / Бактериска вагиноза, кај пациентките во контролната група.

Од вкупно 33 пациентки, кај 2(6,10%) изолирана е *Ureaplasma urealyticum*, кај 2(6,10%) изолирана е *Candida albicans*, кај 1(3,00%) изолирана е *Escherichia coli.*, кај 1(3,00%) изолиран е *Proteus* а кај 27(81,80%) пациентки наодот бил негативен.

Табела 1. Инфекција / Бактериска вагиноза

Инфекција / Бактериска вагиноза	Број	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Негативен наод	27	81,8	81,8	81,8
<i>Ureaplasma</i>	2	6,1	6,1	87,9
<i>Escherichia c.</i>	1	3,0	3,0	90,9
<i>Proteus</i>	1	3,0	3,0	93,9
<i>Candida</i>	2	6,1	6,1	100,0
Vkupno	33	100,0	100,0	

Инфекција / Бактериска вагиноза



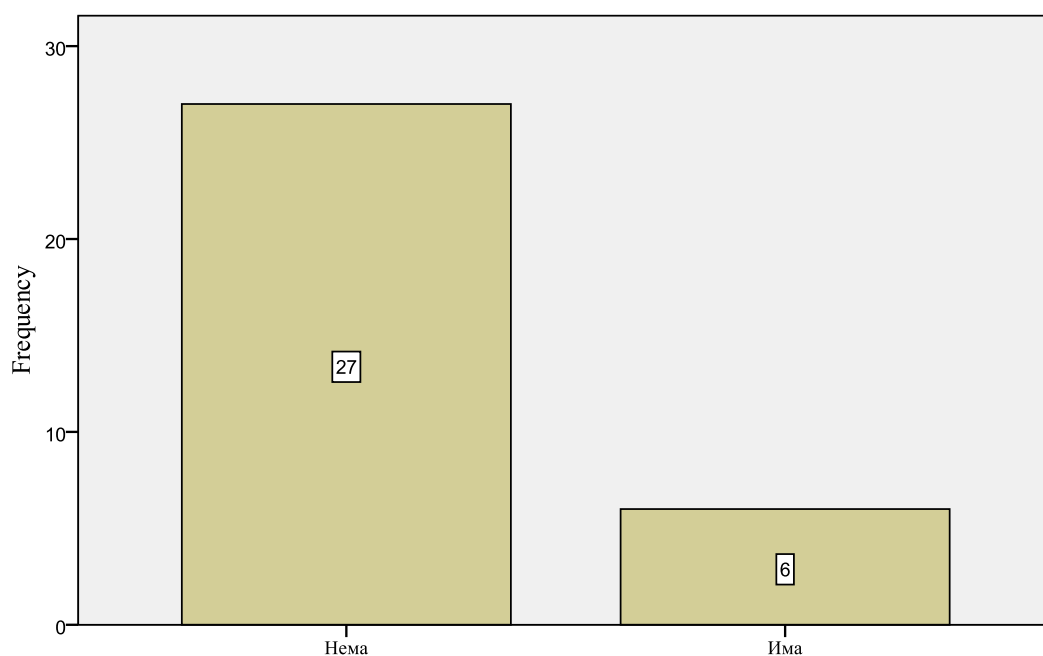
Графикон 1

Во контролната групата инфекција имале 6(18,20%) пациентки а 27(81,80%) пациентки немале инфекција (табела 2. и графикон 2.).

Табела 2. Колонизација

Инфекција	Број	Проценти	Валиден процент	Кумулативен процент
Нема	27	81,8	81,8	81,8
Има	6	18,2	18,2	100,0
Вкупно	33	100,0	100,0	

Инфекција



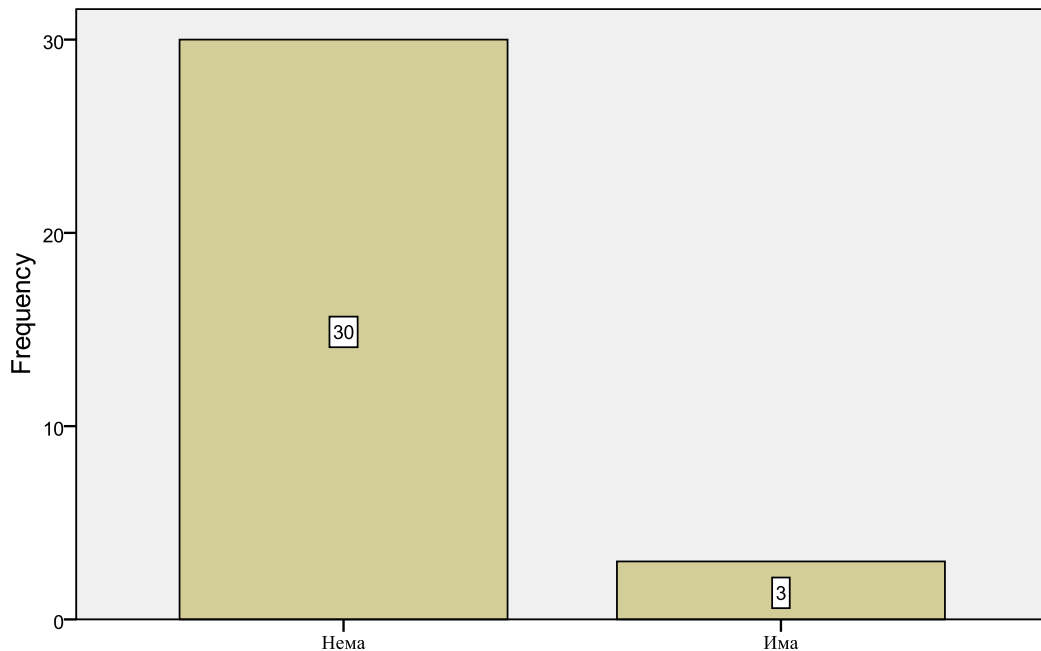
Графикон 2

Во контролната група бактериска вагиноза имале 3(9,10%) пациентки а 30(90,90%) пациентки немале бактериска вагиноза (табела 3. и графикон 3.).

Табела 3. Бактериска вагиноза

Бактериска вагиноза	Број	Проценти	Валидни проценти	Кумулативни %
Нема	30	90,9	90,9	90,9
Има	3	9,1	9,1	100,0
Вкупно	33	100,0	100,0	

Бактериска вагиноза



Графикон 3

На табела 4. и графикон 4. прикажаните резултати се однесуваат на кростабулацијата помеѓу наодите за бактериска вагиноза и присуството на клу клетки.

Од вкупно 30 (90,90%) пациентки кои немале бактериска вагиноза, кај 2 (6,10%) утврдено е присуство на клу клетки а кај 28 (84,80%) немало присуство на клу клетки.

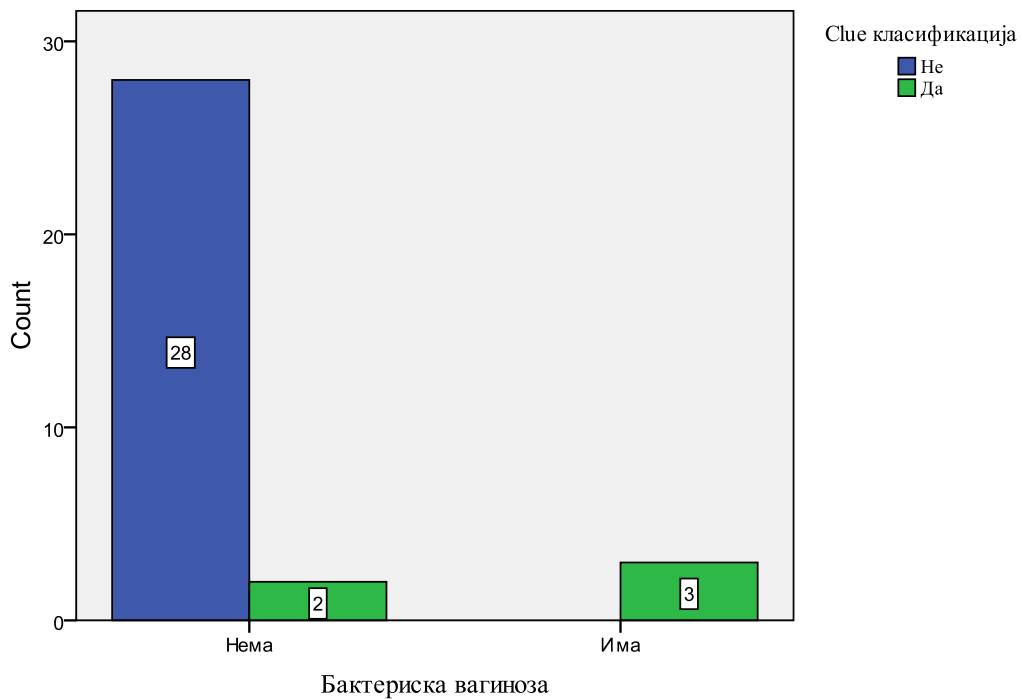
Кај 3 (9,10%) пациентки кои имале бактериска вагиноза утврдено е присуство на клу клетки.

За Fisher's Exact Test / Exact Sig.(2-sided) $p=(0,002-0,002)$ постои значајна разлика во присуството на клу клетки помеѓу пациентките кои имаат односно немаат бактериска вагиноза.

Табела 4. Бактериска вагиноза * Сље класификација

			Сље класификација		Вкупно
			Не	Да	
Бактериска вагиноза	Нема	Број	28	2	30
		%	84,8%	6,1%	90,9%
	Има	Број	0	3	3
		%	,0%	9,1%	9,1%
Вкупно		Број	28	5	33
		%	84,8%	15,2%	100,0%

Bar Chart



Графикон 4

На табела 5. и графикон 5. прикажана е дескриптивна статистика на цервикалната должина, азотни метаболити, возраста, ВМІ и вредностите на вагинален рН кај пациентките во контролната група.

Цервикалната должина варира во интервалот $15,24 \pm 3,32$ мм., минималната вредност изнесува 10 мм. а максималната вредност изнесува 20 мм..

Азотните метаболити варираат во интервалот $8,76 \pm 1,93$ $\mu\text{mol/L}$, минималната вредност изнесува 5,01 $\mu\text{mol/L}$ а максималната вредност изнесува 13,35 $\mu\text{mol/L}$.

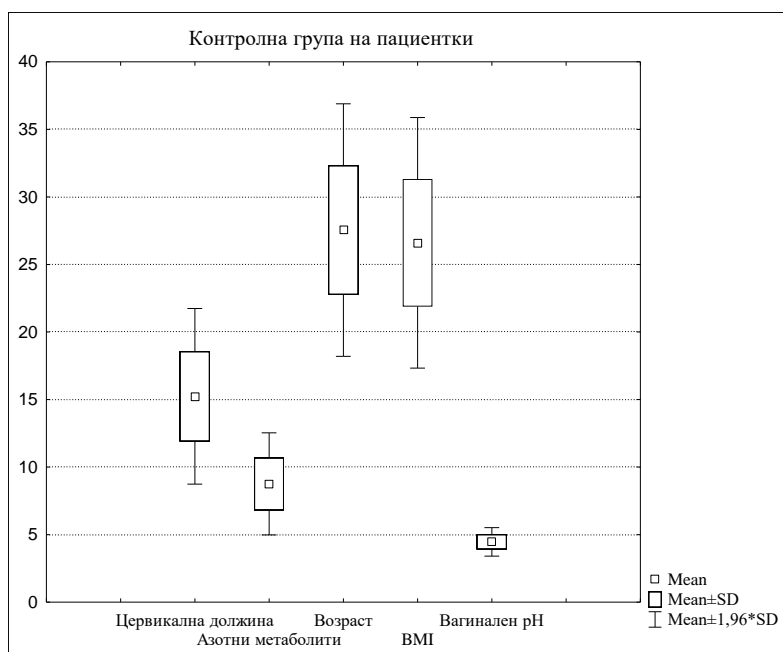
Возраста на пациентките варира во интервалот $27,55 \pm 4,77$ години, минималната возраст изнесува 19 години а максималната возраст изнесува 37 години.

Вредноста на ВМІ варира во интервалот $26,61 \pm 4,73$ kg/m^2 , минималната вредност изнесува 18 kg/m^2 а максималната вредност изнесува 38 kg/m^2 .

Вредноста на вагинален рН варира во интервалот $4,47 \pm 0,54$, минималната вредност изнесува 4 а максималната вредност изнесува 6.

Табела 5. Дескриптивни статистики

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Цервикална должина	33	10	20	15,24	3,32
Азотни метаболити	33	5,01	13,35	8,76	1,93
Возраст	33	19	37	27,55	4,77
ВМІ	33	18	38	26,61	4,73
Вагинален рН	33	4,00	6,00	4,47	0,54
Valid N (listwise)	33				



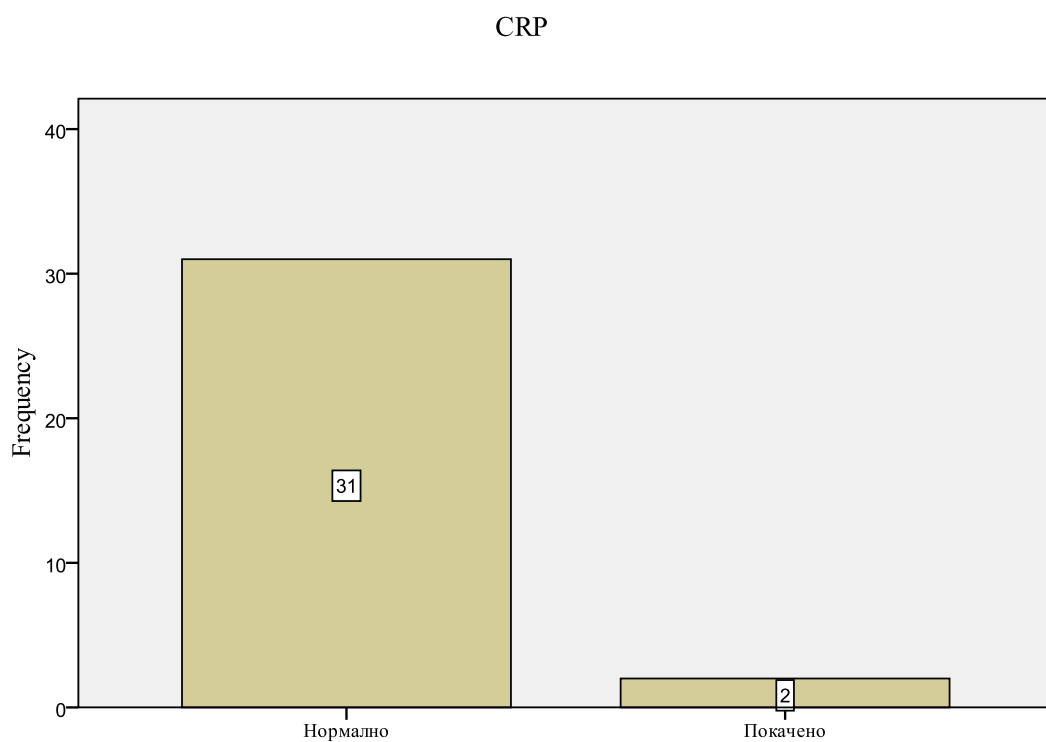
Графикон 5

Податоците за CRP кај пациентките во контролната група прикажани се на табела 6. и графикон 6.

Нормално CRP утврдено е кај 31 (93,90%) пациентки а покачено CRP имале 2(6,10%) пациентки.

Табела 6. CRP

CRP	Број	Процент	Валиден процент	Кумулативен %
Нормално	31	93,9	93,9	93,9
Покачено	2	6,1	6,1	100,0
Total	33	100,0	100,0	

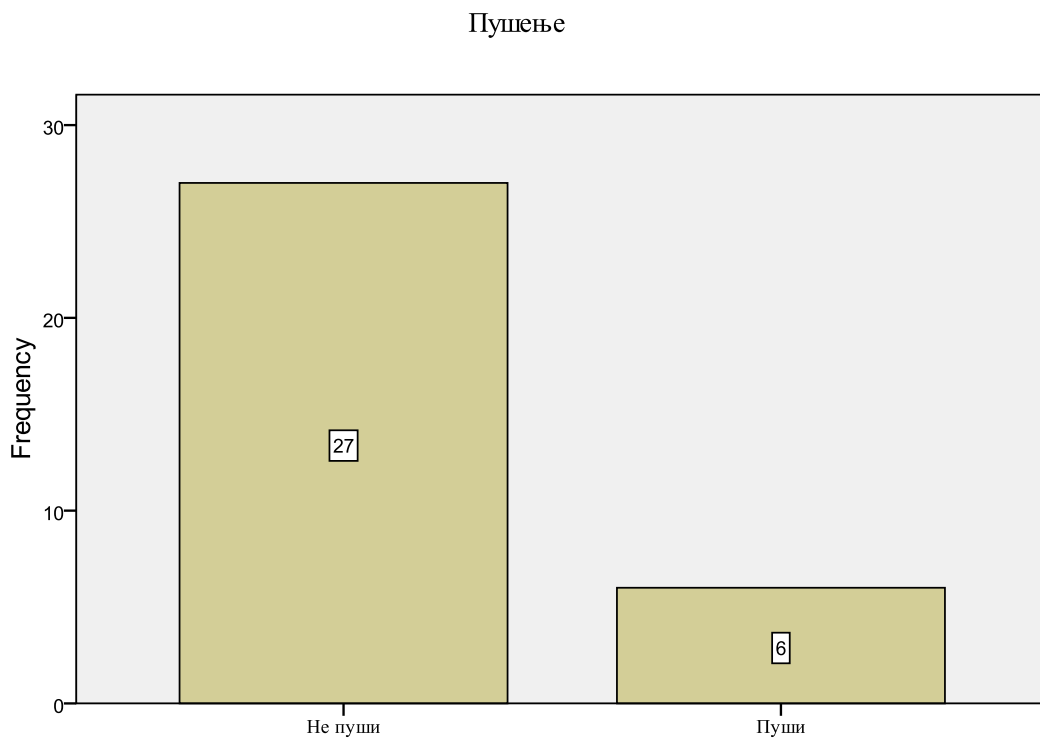


Графикон 6

Во контролната група 6(18,20%) пациентки пушеле а 27(81,80%) пациентки не пушеле (табела 7. и графикон 7.).

Табела 7. Пушење

Пушење	Број	Проценти	Валиден процент	Кумулативен %
Не пуши	27	81,8	81,8	81,8
Пуши	6	18,2	18,2	100,0
Total	33	100,0	100,0	



Графикон 7

На табела 8. и графикон 8. прикажаните резултати се однесуваат на кростабулацијата помеѓу наодите за претходни раѓања и бројот на претходни предвремени породувања во контролната група.

Вкупно 28(84,85%) пациентки немале претходни предвремени раѓања.

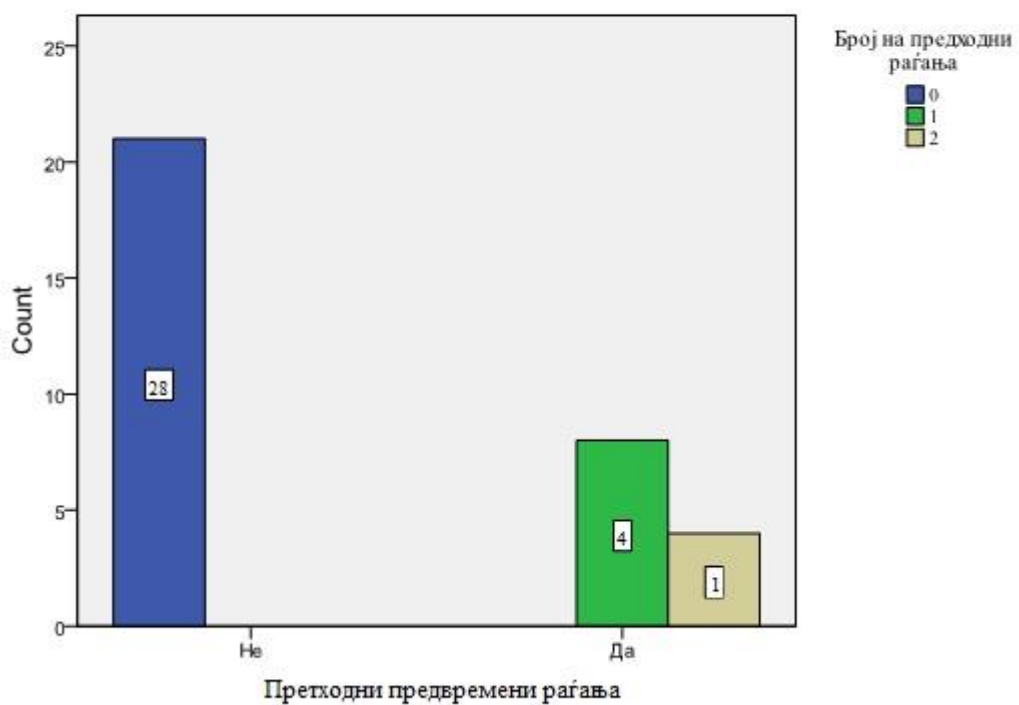
Од 5(15,15%) пациентки кои имале претходно предвременно раѓање, 4(12,12%) имале едно раѓање а 1(3,1%) имала две предвремени раѓања.

За Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.=35,61 и $p < 0.01$ постои значајна разлика во бројот на предходни раѓања.

Табела 8. Претходни раѓања * Број на претходни предвремени раѓања

			Број на претходни ПП			Вкупно
			0	1	2	
Претходни раѓања	Не	Број	28	0	0	28
		%	84,8%	,0%	,0%	84,8%
	Да	Број	0	4	1	12
		%	0%	12,1%	3,1%	15,2%
		Вкупен бр.	28	4	1	33
		%	84,8%	12,1%	3,1%	100,0%

Bar Chart



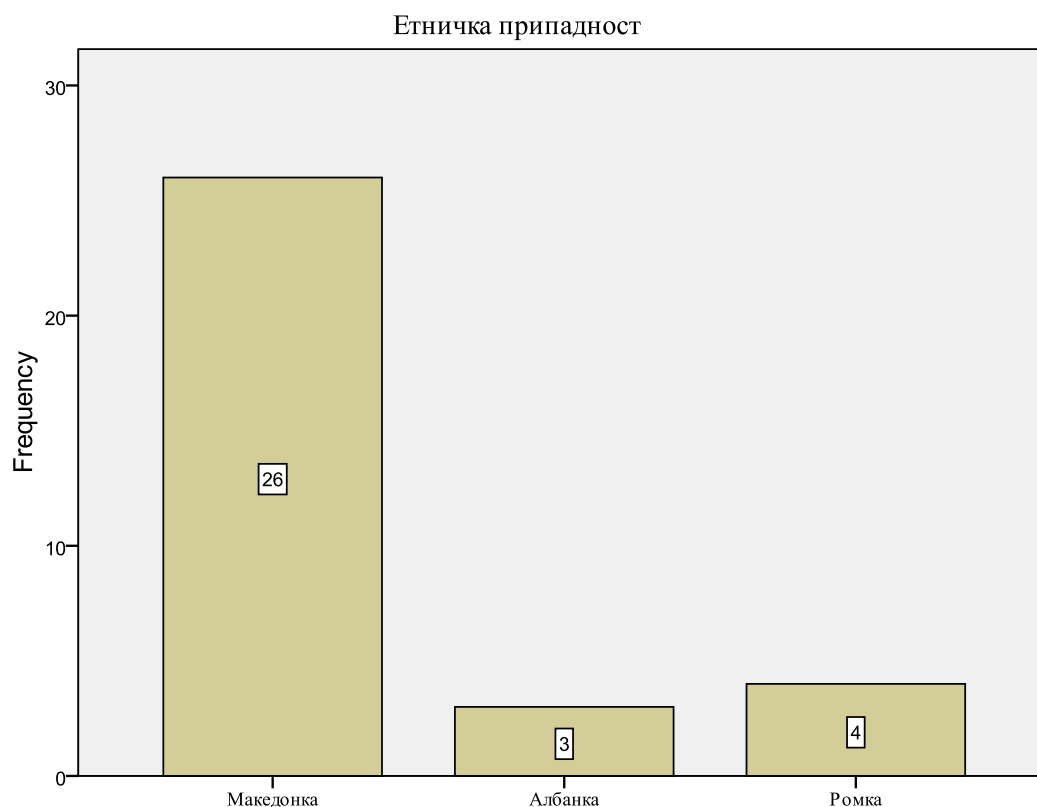
Графикон 8

На табела 9. и графикон 9. прикажаните податоци се однесуваат на етничката припадност на пациентките во контролната група.

Од вкупно 33 пациентки, 26(78,80%) се Македонки, 3(9,10%) Албанки а 4(12,10%) Ромки.

Табела 9. Етничка припадност на пациентките во контролната група

Етничка припадност	Број	Процент	Валиден %	Кумулативен %
Македонка	26	78,8	78,8	78,8
Албанка	3	9,1	9,1	87,9
Ромка	4	12,1	12,1	100,0
Вкупно	33	100,0	100,0	



Графикон 9

6.2.2 Родени деца

На табела 10. и графикон 10. прикажана е дескриптивна статистика на родилната тежина на децата, вредноста на Апгар во 1 минута и вредноста на Апгар во 5 минута во контролната група.

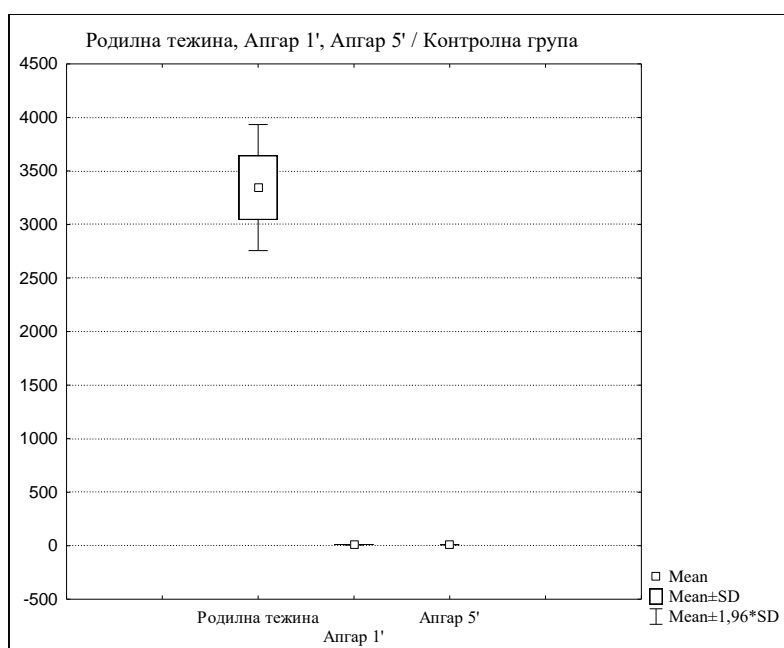
Родилната тежина на децата варира во интервалот $3345,15 \pm 300,28$ грама, минималната вредност изнесува 2900 грама а максималната вредност изнесува 4100 грама.

Вредноста на на Апгар во 1-ва минута варира во интервалот $8,03 \pm 0,47$, минималната вредност изнесува 7, максималната вредност изнесува 9 а медијаната изнесува 8.

Вредноста на на Апгар во 5-та минута варира во интервалот $9,06 \pm 0,35$, минималната вредност изнесува 8, максималната вредност изнесува 10 а медијаната изнесува 9.

Табела 10. Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Родилна тежина	33	2900	4100	3345,15	300,28
Апгар 1 минута	33	7	9	8,03	,47
Апгар 5 минута	33	8	10	9,06	,35
Valid N (listwise)	33				



Графикон 10

6.2 Испитувана група

6.2.1 Пациентки предвремено породени

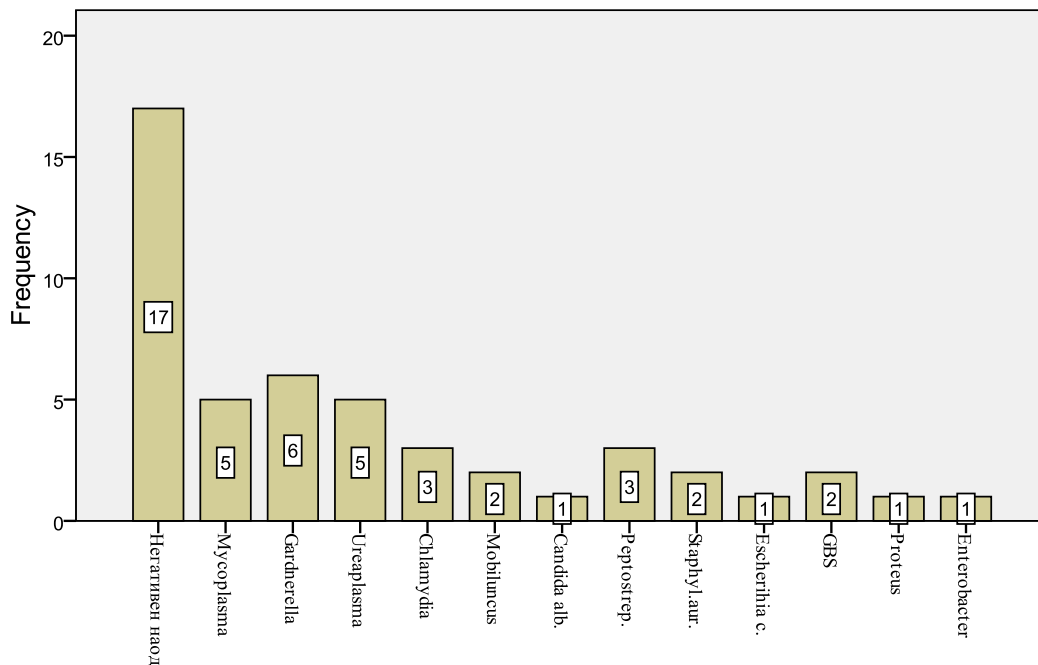
На табела 11. и графикон 11. прикажани се изолираните микроорганизми во долниот генитален тракт / Бактериска вагиноза, кај предвремено породени пациентки.

Од вкупно 49 пациентки, кај 5(10,20%) изолирана е *Mycoplasma hominis*, кај 6(12,20%) изолирана е *Gardnerella vaginalis*, кај 5(10,20%) изолирана е *U.urealyticum*, кај 3(6,10%) изолирана е *C.trachomatis*, кај 2(4,10%) изолирана е *Mobiluncus spp.*, кај 1(2,00%) изолирана е *C.albicans*, кај 3(6,10%) изолирана е *Peptostreptococcus.*, кај 2(4,10%) изолиран е *S.aureus*, кај 1(2,00%) изолирана е *E. coli.*, кај 2(4,10%) изолирана е *GBS*, кај 1(2,00%) изолиран е *Proteus*, кај 1(2,00%) изолиран е *Enterobacter* а кај 17(34,70%) пациентки наодот бил негативен.

Табела 11. Инфекција / Бактериска вагиноза

Инфекција / Бактериска вагиноза	Број	Процент	Validen %	Кумулативен %
Valid Негативен наод	17	34,7	34,7	34,7
<i>M.hominis</i>	5	10,2	10,2	44,9
<i>G.vaginalis</i>	6	12,2	12,2	57,1
<i>U.urealyticum</i>	5	10,2	10,2	67,3
<i>C.trachomatis</i>	3	6,1	6,1	73,5
<i>Mobiluncus spp.</i>	2	4,1	4,1	77,6
<i>Candida albicans</i>	1	2,0	2,0	79,6
<i>Peptostreptococcus</i>	3	6,1	6,1	85,7
<i>S.aureus</i>	2	4,1	4,1	89,8
<i>Escherichia coli</i>	1	2,0	2,0	91,8
<i>GBS</i>	2	4,1	4,1	95,9
<i>Proteus</i>	1	2,0	2,0	98,0
<i>Enterobacter</i>	1	2,0	2,0	100,0
Vкупно	49	100,0	100,0	

Инфекција / Бактериска вагиноза



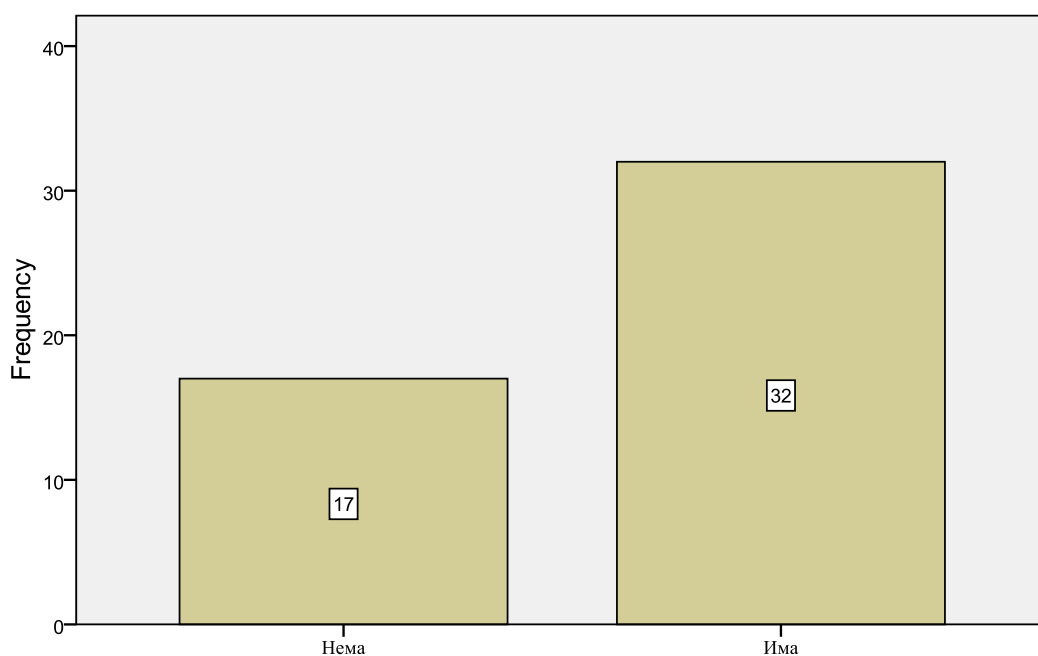
Графикон 11

Во групата на пациентки предвременно породени инфекција имале 32(65,30%) пациентки а 17(34,70%) пациентки немале инфекција (табела 12. и графикон 12.).

Табела 12. Инфекција

Инфекција	Број	Процент	Validen %	Kumulativen %
Нема	17	34,7	34,7	34,7
Има	32	65,3	65,3	100,0
Total	49	100,0	100,0	

Инфекција



Графикон 12

Во група на пациентки предвремено породени бактериска вагиноза имале 28(57,10%) пациентки а 21(42,90%) пациентки немале бактериска вагиноза (табела 13. и графикон 13.).

Табела 13. Бактериска вагиноза

Бактериска вагиноза	Број	Процент	Validen %	Кумулативен %
Нема	21	42,9	42,9	42,9
Има	28	57,1	57,1	100,0
Total	49	100,0	100,0	

Бактериска вагиноза



Графикон 13

На табела 14. и графикон 14. прикажаните резултати се однесуваат на кростабулацијата помеѓу наодите за бактериска вагиноза и присуството на клу клетки кај предвремено породени пациентки.

Од вкупно 21(42,90%) пациентки кои немале бактериска вагиноза, кај 9(18,40%) утврдено е присуство на клу клетки а кај 12(24,50%) немало присуство на клу клетки.

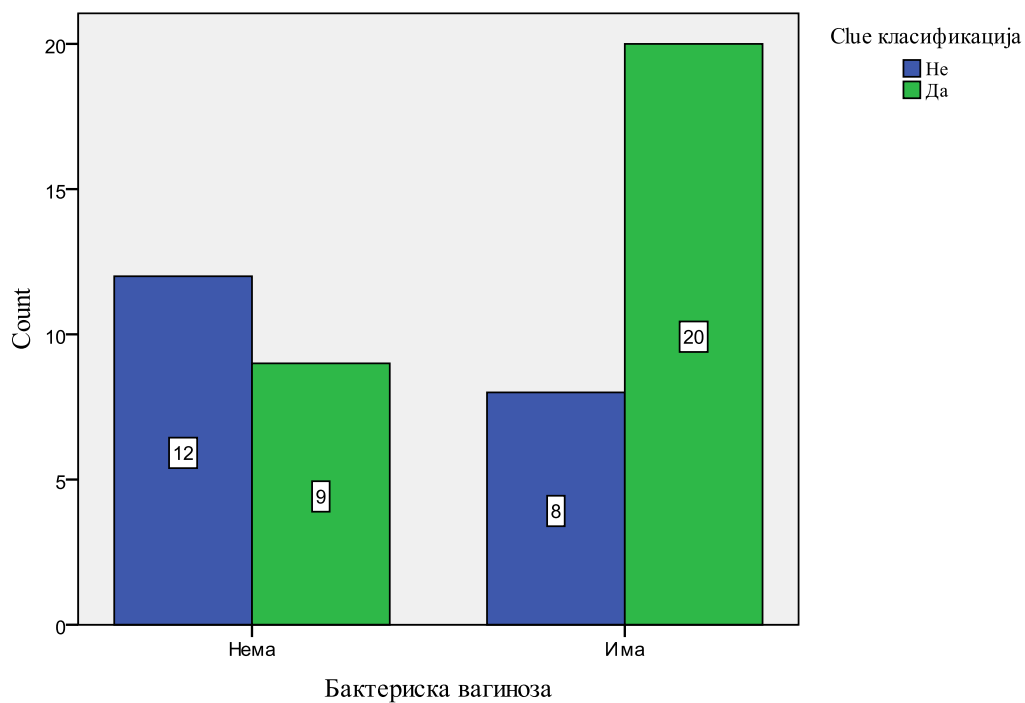
Кај 28(57,10%) пациентки кои имале бактериска вагиноза, кај 20(40,80%) утврдено е присуство на клу клетки а кај 8(16,30%) немало присуство на клу клетки.

За Pearson Chi-Square / Monte Carlo Sig.=4,06 и $p= 0,044 / 0,077-0,043$ постои значајна разлика во присуството на клу клетки помеѓу пациентките кои имаат односно немаат бактериска вагиноза.

Табела 14. Бактериска вагиноза * Сље класификација

			Сље класификација		Вкупно
			Не	Да	
Бактериска вагиноза	Нема	Број	12	9	21
		%	24,5%	18,4%	42,9%
	Има	Број	8	20	28
		%	16,3%	40,8%	57,1%
Вкупно		Број	20	29	49
		%	40,8%	59,2%	100,0%

Бактериска вагиноза * Сље класификација



Графикон 14

На табела 15. и графикон 15. прикажана е дескриптивна статистика на цервикалната должина, азотни метаболити, возраста, ВМІ и вредностите на вагинален рН кај предвремено породени пациентки.

Цервикалната должина варира во интервалот $15,63 \pm 4,34$ мм., минималната вредност изнесува 10 мм. а максималната вредност изнесува 25 мм..

Азотните метаболити варираат во интервалот $10,89 \pm 8,46$ $\mu\text{mol/L}$, минималната вредност изнесува 6,65 $\mu\text{mol/L}$ а максималната вредност изнесува 68,25 $\mu\text{mol/L}$.

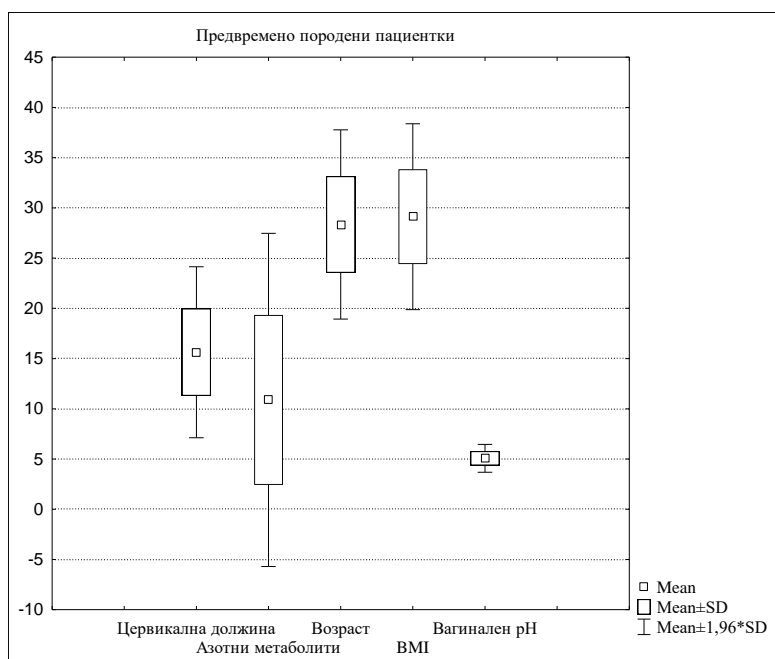
Возраста на пациентките варира во интервалот $28,35 \pm 4,81$ години, минималната возраст изнесува 18 години а максималната возраст изнесува 39 години.

Вредноста на ВМІ варира во интервалот $29,12 \pm 4,72$ kg/m^2 , минималната вредност изнесува 20 kg/m^2 а максималната вредност изнесува 39 kg/m^2 .

Вредноста на вагинален рН варира во интервалот $5,07 \pm 0,71$, минималната вредност изнесува 4 а максималната вредност изнесува 7.

Табела 15. Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Цервикална должина	49	10	25	15,63	4,34
Азотни метаболити	49	6,65	68,25	10,89	8,46
Возраст	49	18	39	28,35	4,81
ВМІ	49	20	39	29,12	4,72
Вагинален ph	49	4,00	7,00	5,07	,71
Valid N (listwise)	49				



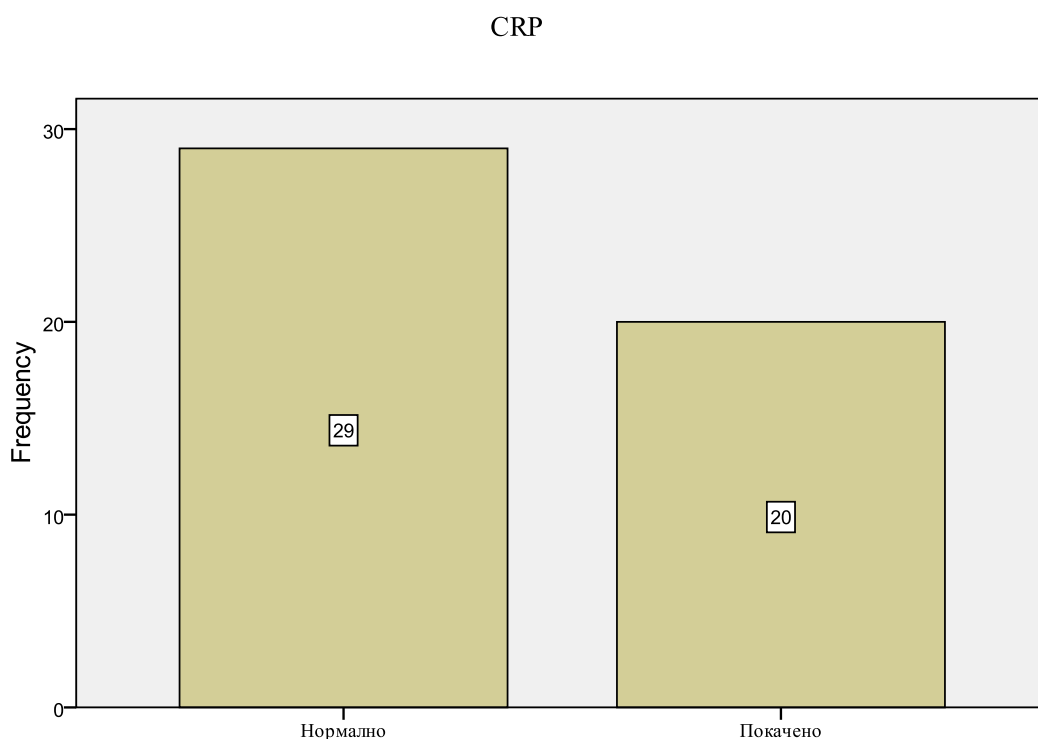
Графикон 15

Податоците за CRP кај предвремено породени пациентки прикажани се на табела 16. и графикон 16..

Нормално CRP утврдено е кај 29(59,20%) пациентки а покачено CRP имале 20(40,80%) пациентки.

Табела 16. CRP

CRP	Број	Процент	Validen %	Кумулативен %
Нормално	29	59,2	59,2	59,2
Покачено	20	40,8	40,8	100,0
Вкупно	49	100,0	100,0	

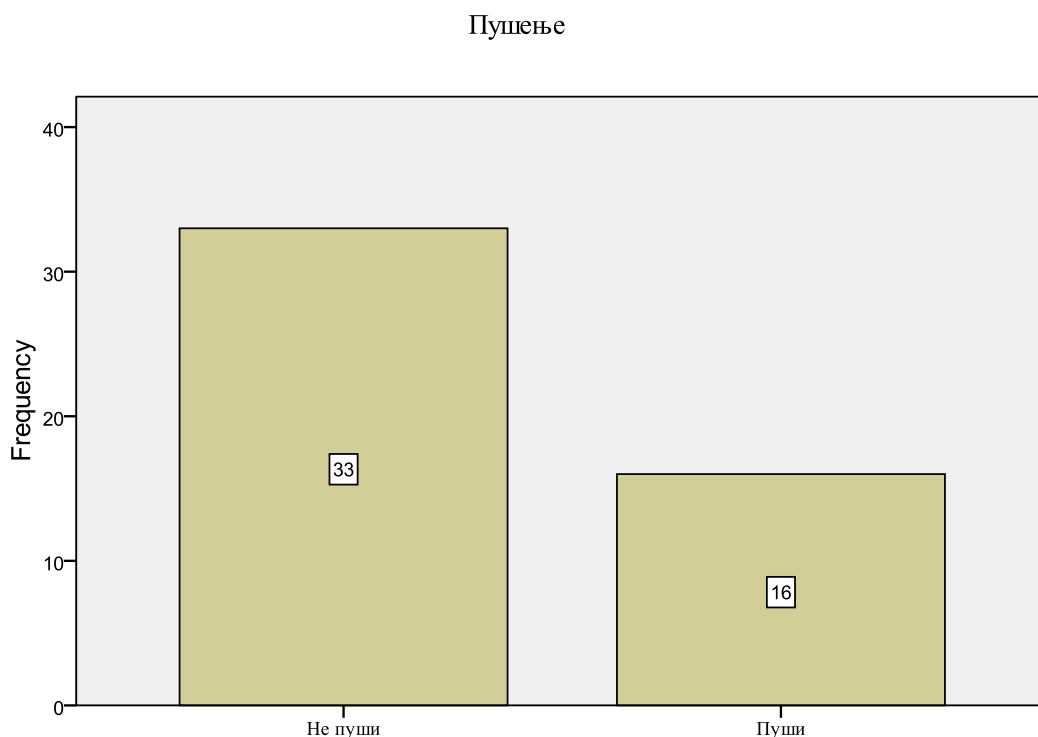


Графикон 16

Во групата на предвремено породени пациентки 16(32,70%) пациентки пушеле а 33(67,30%) пациентки не пушеле (табела 17. и графикон 17.).

Табела 17. Пушење

Пушење	Број	Процент	Validen procent	Kumulativen %
Не пуши	33	67,3	67,3	67,3
Пуши	16	32,7	32,7	100,0
Вкупно	49	100,0	100,0	



Графикон 17

На табела 18. и графикон 18. прикажаните резултати се однесуваат на кростабулацијата помеѓу наодите за бројот на претходни раѓања и бројот на претходни ПП во групата на предвремено породени пациентки.

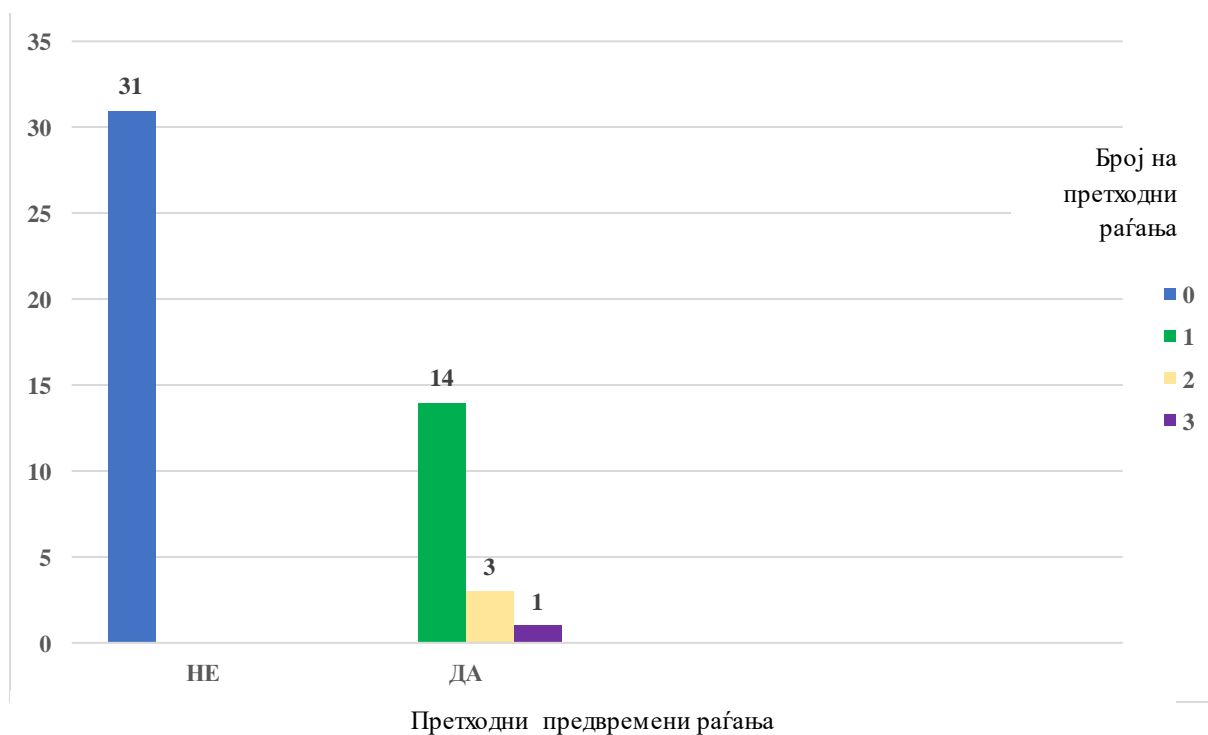
Вкупно 31 (63,30%) пациентки немале претходни раѓања.

Од 18 (36,70%) пациентки кои претходно имале ПП, 14(77,77%) имале едно ПП, 3 (16,66%) имале две ПП а 1(6,67%) пациентка имала три ПП.

За Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.=54,68 и $p < 0,001$ постои значајна разлика во бројот на претходни ПП .

Табела 18. Претходни раѓања * Број на претходни ПП

			Број на претходни ПП				Вкупно
			0	1	2	3	
Претходни ПП	Не	Број	31	0	0	0	31
		%	63,3%	,0%	,0%	,0%	63,3%
	Да	Број	0	14	3	1	18
		%	,0%	77,7%	16,7%	6,6%	36,7%
Вкупно		Број	31	14	3	1	49
		%	63,3%	28,6%	6,1%	2%	100,0%



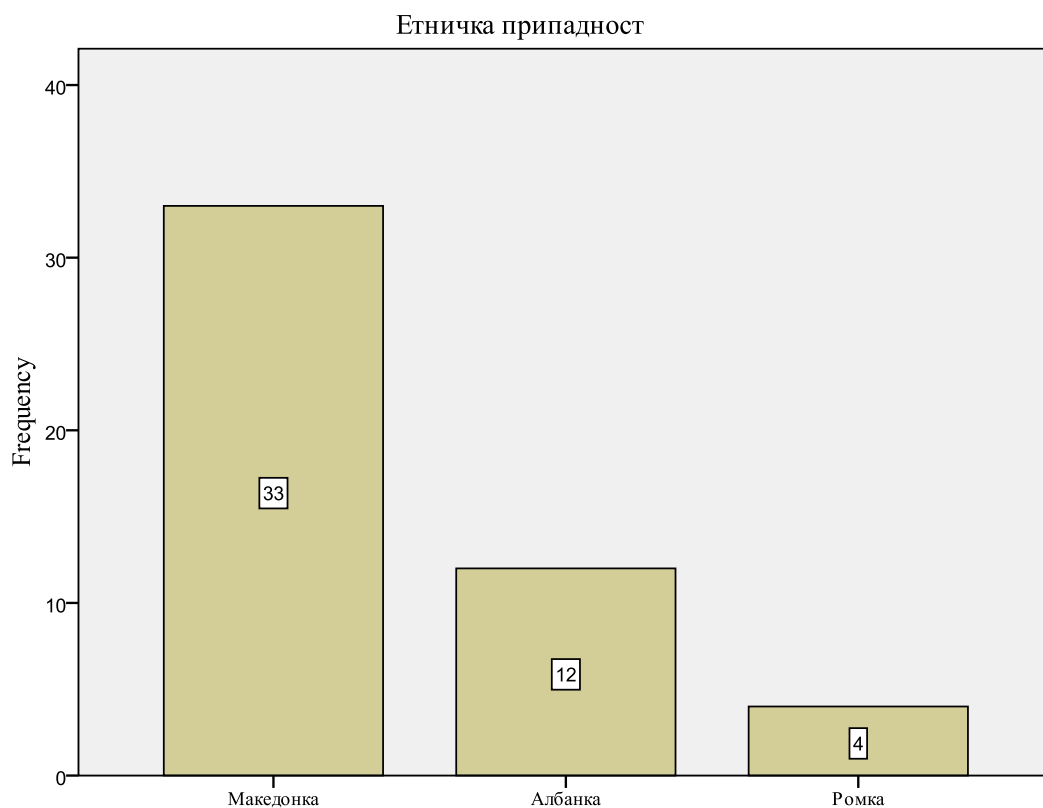
Графикон 18

На табела 19. и графикон 19. прикажаните податоци се однесуваат на етничката припадност на предвремено породени пациентки.

Од вкупно 49 пациентки, 33(67,30%) се Македонки, 12(24,50%) Албанки а 4(8,20%) Ромки.

Табела 19. Етничка припадност на пациентките кои се ПП

Етничка припадност		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Македонка	33	67,3	67,3	67,3
	Албанка	12	24,5	24,5	91,8
	Ромка	4	8,2	8,2	100,0
Total		49	100,0	100,0	



Графикон 19

6.2.1.1 Родени деца

На табела 20. и графикон 20. прикажана е дескриптивна статистика на родилната тежина на децата, вредноста на Апгар во 1 минута и вредноста на Апгар во 5 минута во групата на предвремено породени пациентки.

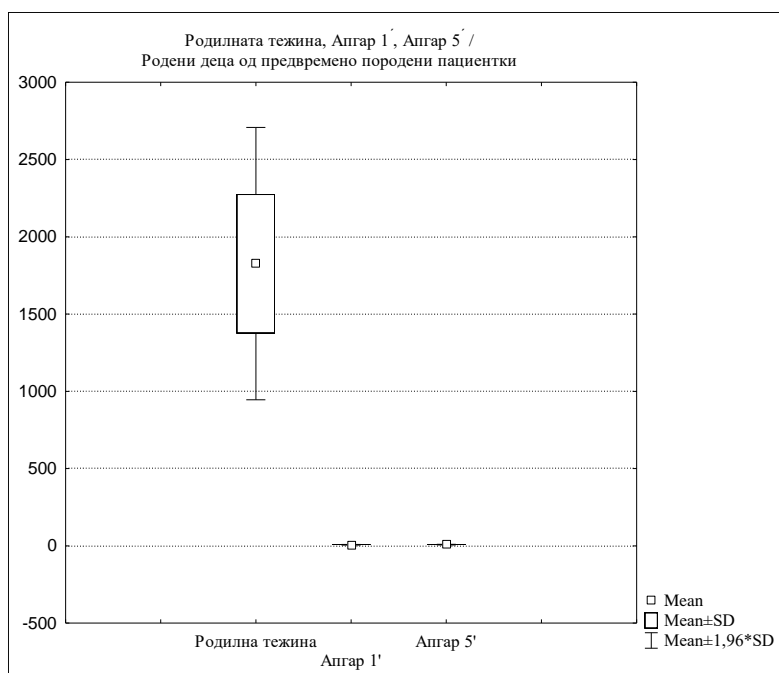
Родилната тежина на децата варира во интервалот $1826,94 \pm 449,65$ грама, минималната вредност изнесува 560 грама а максималната вредност изнесува 2500 грама.

Вредноста на на Апгар во 1-ва минута варира во интервалот $7,14 \pm 1,24$, минималната вредност изнесува 3, максималната вредност изнесува 9 а медијаната изнесува 8.

Вредноста на на Апгар во 5-та минута варира во интервалот $8,12 \pm 1,17$, минималната вредност изнесува 4, максималната вредност изнесува 9 а медијаната изнесува 9.

Табела 20. Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Родилна тежина	49	560	2500	1826,94	449,65
Апгар 1 минута	49	3	9	7,14	1,24
Апгар 5 минута	49	4	9	8,12	1,17
Valid N (listwise)	49				



Графикон 20

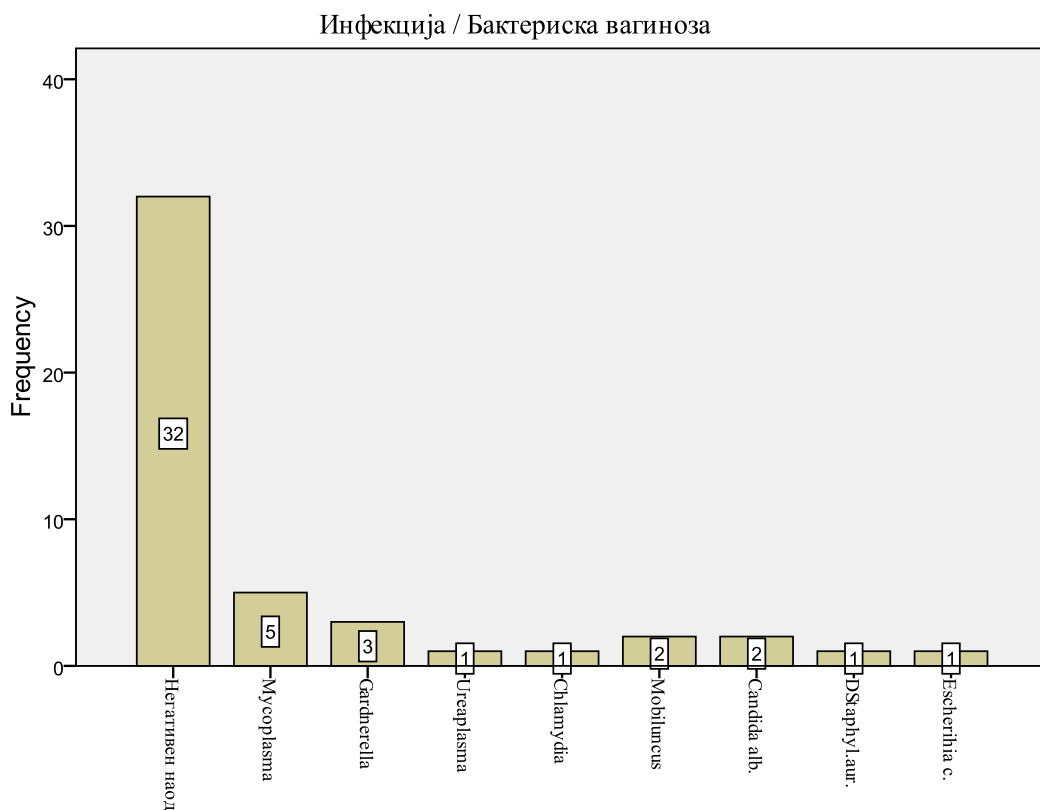
6.2.2 Пациентки со продолжена бременост

На табела 21. и графикон 21. прикажани се изолираните микроорганизми во долниот генитален тракт / Бактериска вагиноза, кај пациентки со продолжена бременост.

Од вкупно 48 пациентки, кај 5(10,40%) изолирана е *M.hominis*, кај 3(6,30%) изолирана е *G.vaginalis*, кај 1(2,10%) изолирана е *U.urealyticum*, кај 1(2,10%) изолирана е *C.trachomatis*, кај 2(4,20%) изолирана е *Mobiluncus spp.*, кај 2(4,20%) изолирана е *C.albicans.*, кај 1(2,10%) изолиран е *S.aureus.*, кај 1(2,10%) изолирана е *Escherichia coli*, а кај 32 (66,70%) пациентки наодот бил негативен.

Табела 21. Инфекција / Бактериска вагиноза

Инфекција / Бактериска вагиноза	Број	Процент	Validen procent	Кумулативен %
Негативен наод	32	66,7	66,7	66,7
<i>M.hominis</i>	5	10,4	10,4	77,1
<i>G.vaginalis</i>	3	6,3	6,3	83,3
<i>U.urealyticum</i>	1	2,1	2,1	85,4
<i>C.trachomatis</i>	1	2,1	2,1	87,5
<i>Mobiluncus spp.</i>	2	4,2	4,2	91,7
<i>C.albicans.</i>	2	4,2	4,2	95,8
<i>S.aureus</i>	1	2,1	2,1	97,9
<i>E.coli</i>	1	2,1	2,1	100,0
Vkupno	48	100,0	100,0	



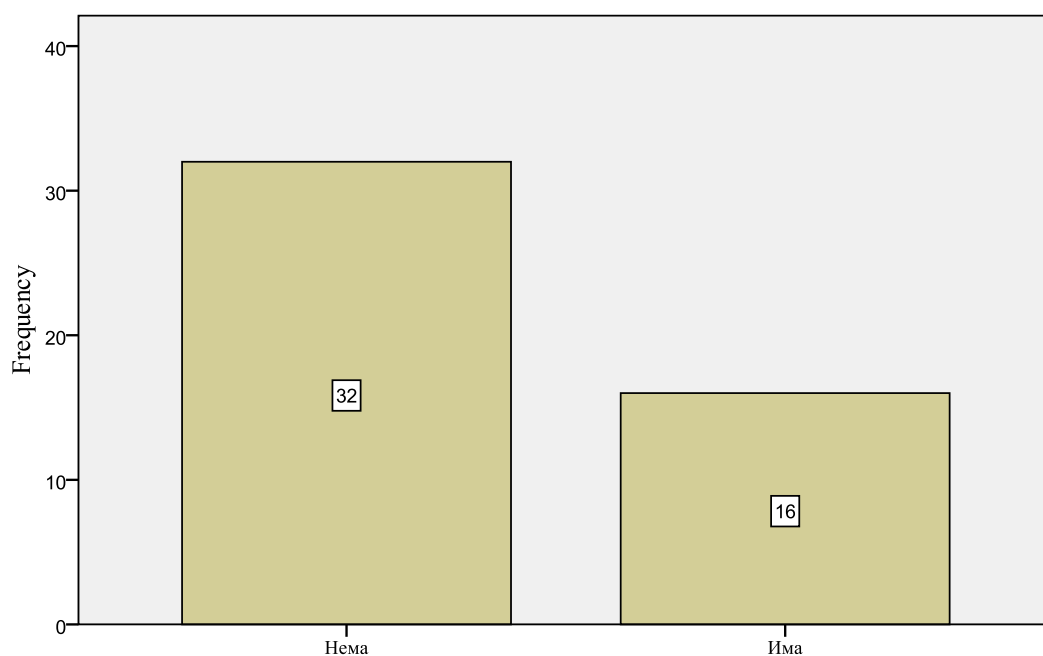
Графикон 21

Во групата на пациентки со продолжена бременост колонизација имале 16(33,30%) пациентки , а 32(66,70%) пациентки немале инфекција (табела 22 и графикон 22).

Табела 22. Инфекција

Инфекција	Број	Процент	Validen %	Кумулативен %
Нема	32	66,7	66,7	66,7
Има	16	33,3	33,3	100,0
Вкупно	48	100,0	100,0	

Инфекција

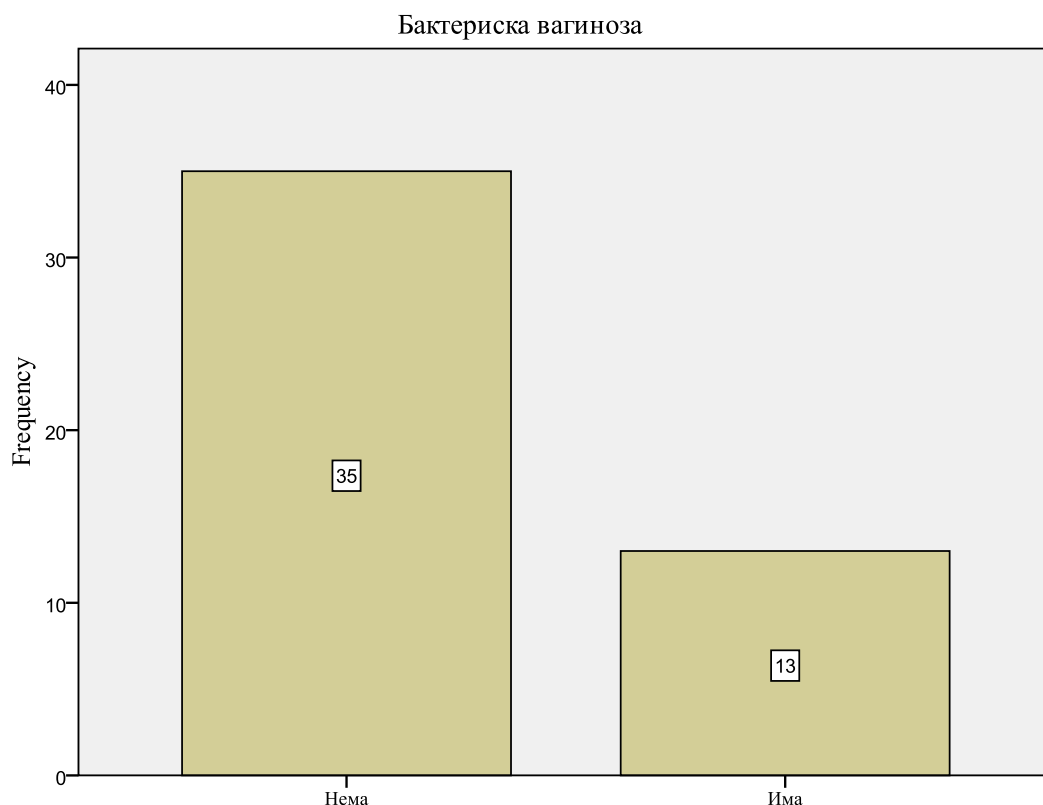


Графикон 22

Во група на пациентки со продолжена бременост, бактериска вагиноза имале 13(27,10%) пациентки, а 35(72,90%) пациентки немале бактериска вагиноза (табела 23. и графикон 23.).

Табела 23. Бактериска вагиноза

Бактериска вагиноза	Број	Procent	Validen %	Kumulativen %
Нема	35	72,9	72,9	72,9
Има	13	27,1	27,1	100,0
Vкупно	48	100,0	100,0	



Графикон 23

На табела 24 и графикон 24 прикажаните резултати се однесуваат на кростабулацијата помеѓу наодите за бактериска вагиноза и присуството на кљу клетки кај пациентки со продолжена бременост.

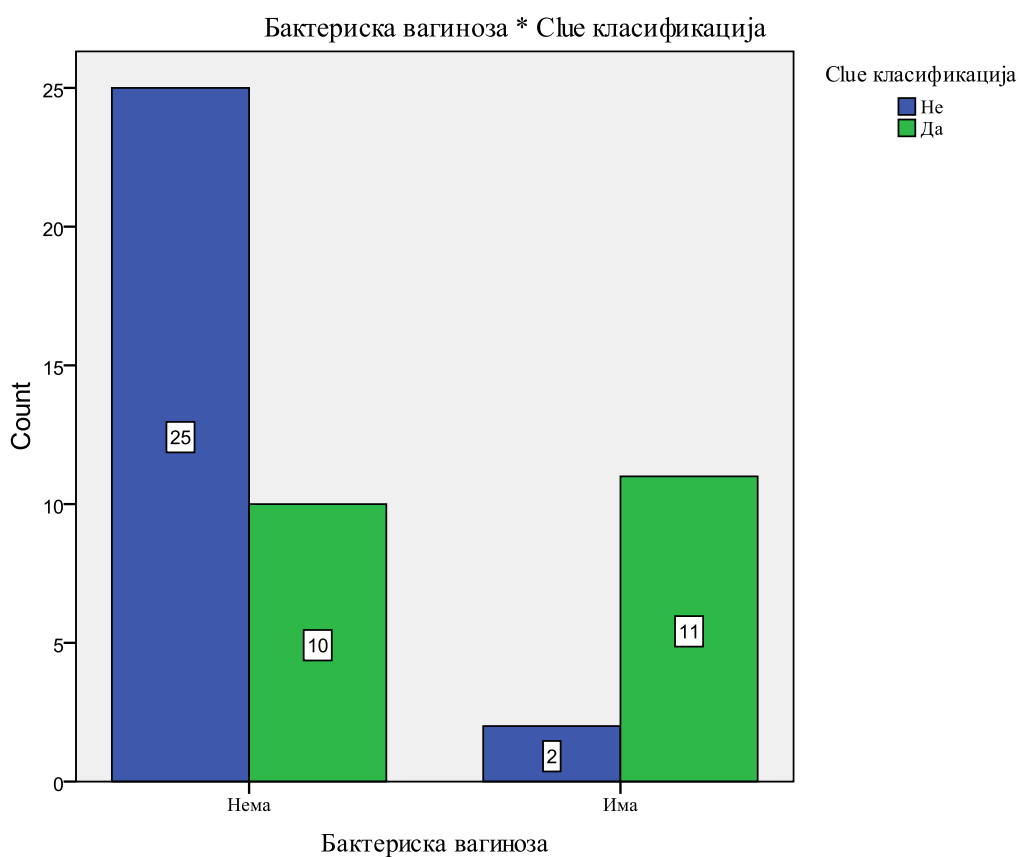
Од вкупно 35 (72,90%) пациентки кои немале бактериска вагиноза, кај 10 (20,80%) утврдено е присуство на кљу клетки а кај 25 (52,10%) немало присуство на кљу клетки.

Кај 13 (27,10%) пациентки кои имале бактериска вагиноза, кај 11 (22,90%) утврдено е присуство на кљу клетки а кај 2(4,20%) немало присуство на кљу клетки.

За Pearson Chi-Square / Asimp.Sig.(2-sided) $p < 0,01$ ($p = 0,001$) постои значајна разлика во присуството на кљу клетки помеѓу пациентките кои имаат односно немаат бактериска вагиноза.

Табела 24. Бактериска вагиноза * Сље класификација

			Сље класификација		Вкупно
			Не	Да	
Бактериска вагиноза	Нема	Број	25	10	35
		%	52,1%	20,8%	72,9%
	Има	Број	2	11	13
		%	4,2%	22,9%	27,1%
Вкупно		Број	27	21	48
		%	56,3%	43,8%	100,0%



Графикон 24

На табела 25 и графикон 25 прикажана е дескриптивна статистика на цервикалната должина, азотни метаболити, возраста, ВМІ и вредностите на вагинален рН кај пациентки со продолжена бременост.

Цервикалната должина варира во интервалот $19,79 \pm 6,37$ мм., минималната вредност изнесува 10 мм. а максималната вредност изнесува 40 мм.

Азотните метаболити варираат во интервалот $14,66 \pm 5,27$ $\mu\text{mol/L}$, минималната вредност изнесува 10,26 $\mu\text{mol/L}$ а максималната вредност изнесува 39,17 $\mu\text{mol/L}$.

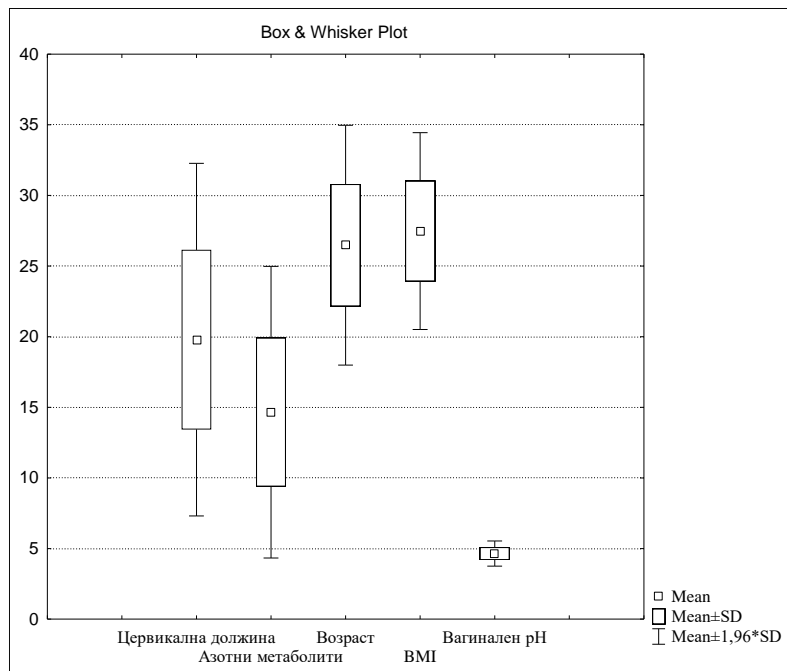
Возраста на пациентките варира во интервалот $26,48 \pm 4,33$ години, минималната возраст изнесува 18 години а максималната возраст изнесува 39 години.

Вредноста на ВМІ варира во интервалот $27,48 \pm 3,56$ kg/m^2 , минималната вредност изнесува 20 kg/m^2 а максималната вредност изнесува 36 kg/m^2 .

Вредноста на вагинален рН варира во интервалот $4,65 \pm 0,45$; минималната вредност изнесува 4 а максималната вредност изнесува 5,50.

Табела 25. Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Цервикална должина	48	10	40	19,79	6,37
Азотни метаболити	48	10,26	39,17	14,66	5,27
Возраст	48	18	39	26,48	4,33
ВМІ	48	20	36	27,48	3,56
Вагинален ph	48	4,00	5,50	4,65	,45
Valid N (listwise)	48				



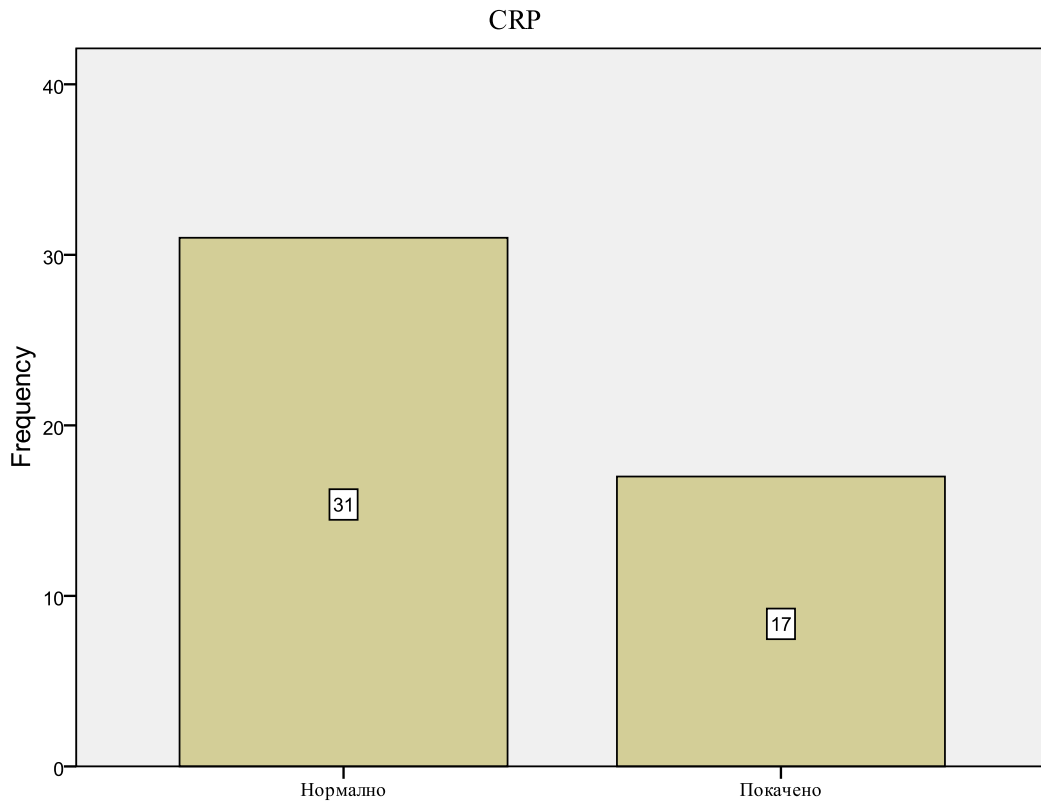
Графикон 25

Податоците за CRP кај пациентки со продолжена бременост прикажани се на табела 26 и графикон 26.

Нормално CRP утврдено е кај 31(64,60%) пациентка, а покачено CRP имале 17(35,40%) пациентки.

Табела 26. CRP

CRP	Број	Процент	Validen %	Кумулативен %
Нормално	31	64,6	64,6	64,6
Покачено	17	35,4	35,4	100,0
Total	48	100,0	100,0	

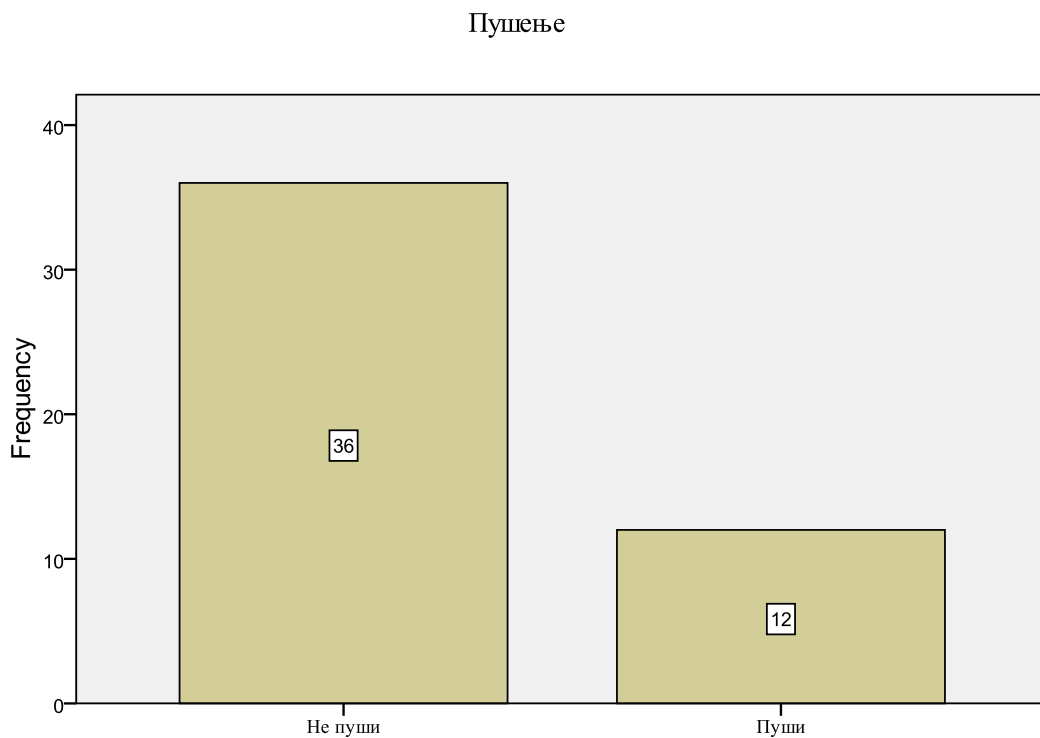


Графикон 26

Во групата на пациентки со продолжена бременост 12(25,00%) пациентки пушеле а 36(75,00%) пациентки не пушеле (табела 27. и графикон 27.).

Табела 27. Пушење

Пушење	Број	Процент	Validen %	Кумулативен %
Не пуши	36	75,0	75,0	75,0
Пуши	12	25,0	25,0	100,0
Total	48	100,0	100,0	



Графикон 27

На табела 28. и графикон 28. прикажаните резултати се однесуваат на кростабулацијата помеѓу наодите за претходни раѓања и бројот на претходни ПП во групата на пациентки со продолжена бременост.

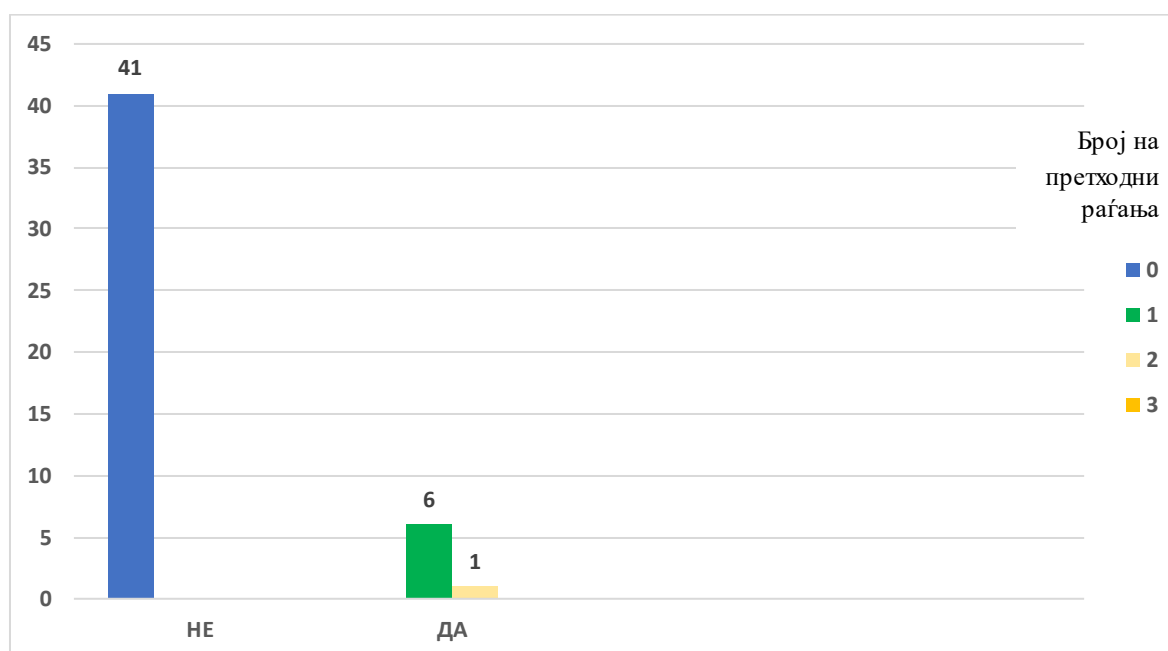
Вкупно 41 (85,4%) пациентка немале претходни ПП .

Од 7(14,6%) пациентки кои претходно имале ПП, 6 (85,7%) имале едно ПП, а 1(14,6%) пациентка имала две претходни ПП.

За Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.=55,11 и $p < 0,001$ ($p = 0,000 / 0,000-0,000 /$ постои значајна разлика во бројот на предходни раѓања.

Табела 28. Претходни раѓања * Број на претходни ПП

			Број на предходни ПП				Вкупно
			0	1	2	3	
Претходни ПП	Не	Број	41	0	0	0	41
		%	85,4%	,0%	,0%	0%	84,5%
	Да	Број	0	6	1	0	7
		%	0%	85,7%	14,6%	0%	14,6%
Вкупно		Број	41	6	1	0	48
		%	85,4%	12,5%	2,1%	0%	100,0%



Претходни предвремени раѓања

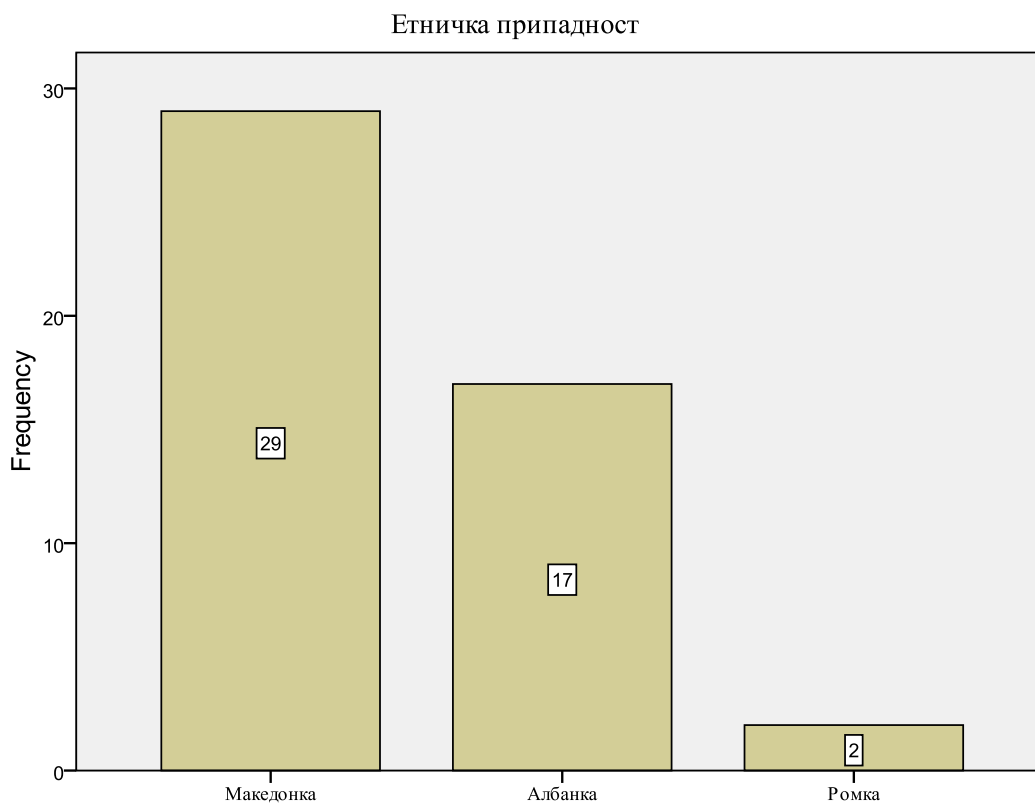
Графикон 28

На табела 29. и графикон 29. прикажаните податоци се однесуваат на етничката припадност на пациентки со продолжена бременост.

Од вкупно 48 пациентки, 29(60,40%) се Македонки, 17(35,40%) Албанки а 2(4,20%) Ромки.

Табела 29. Етничка припадност на пациентки со продолжена бременост

Етничка припадност	Број	Процент	Validen %	Кумулативен %
Македонка	29	60,4	60,4	60,4
Албанка	17	35,4	35,4	95,8
Ромка	2	4,2	4,2	100,0
Вкупно	48	100,0	100,0	



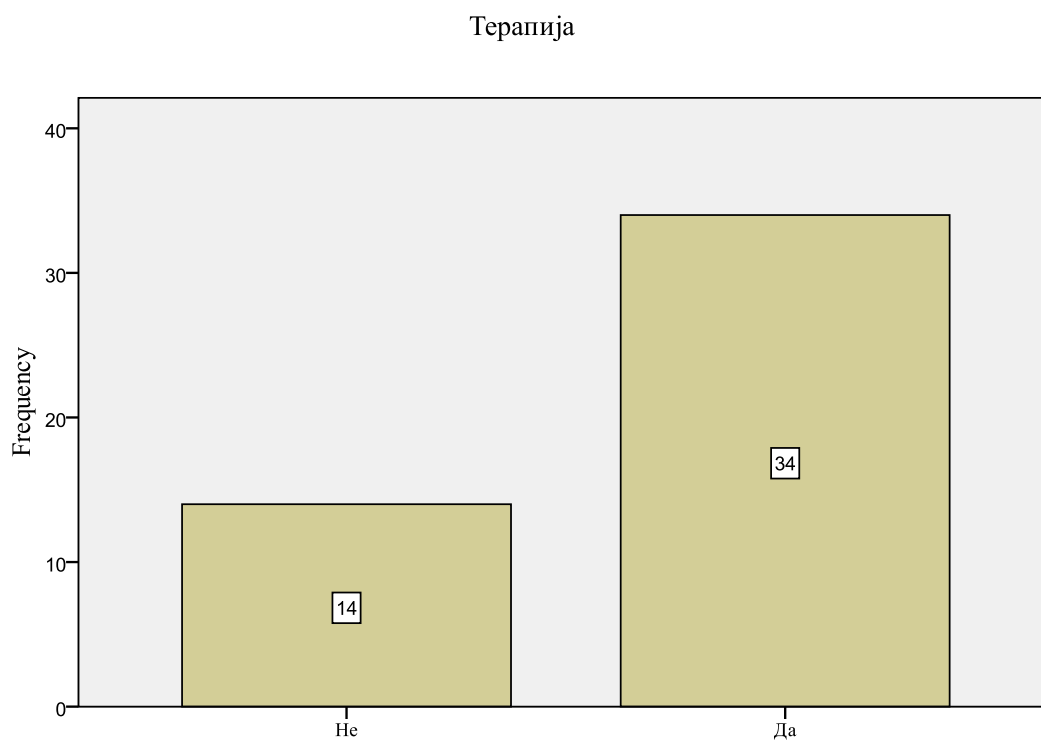
Графикон 29

На табела 30 и графикон 30 прикажаните податоци се однесуваат на дадената терапија на пациентки со продолжена бременост.

Од вкупно 48 пациентки, 34 (70,80%) пациентки примиле терапија, а 14 (29,20%) пациентки не примиле терапија.

Табела 30. Терапија кај пациентки со продолжена бременост

	Број	Процент	Validen procent	Кумулативен %
Не	14	29,2	29,2	29,2
Да	34	70,8	70,8	100,0
Вкупно	48	100,0	100,0	



Графикон 30

6.2.2.1 Родени деца

На табела 31. и графикон 31. прикажана е дескриптивна статистика на родилната тежина на децата, вредноста на Апгар во 1 минута и вредноста на Апгар во 5 минута во групата на на пациентки со продолжена бременост.

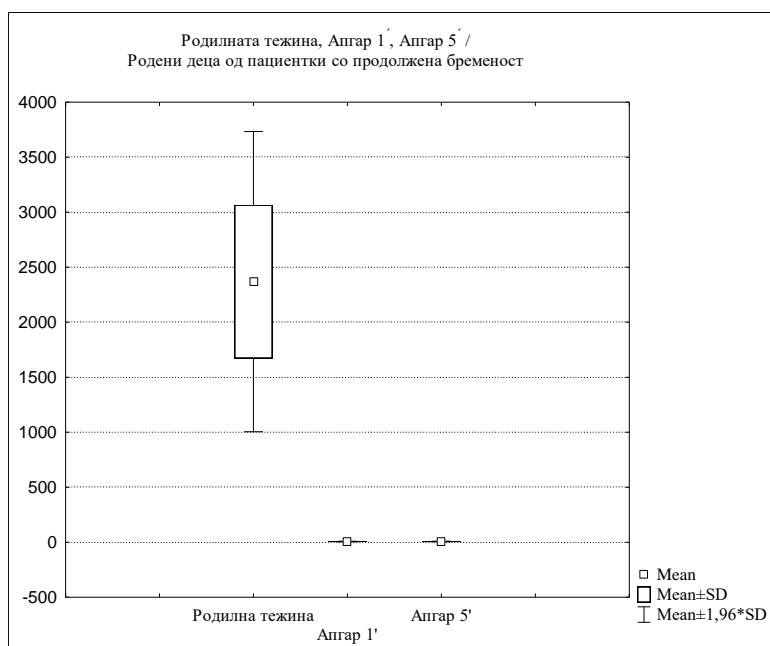
Родилната тежина на децата варира во интервалот $2369,79 \pm 696,26$ грама, минималната вредност изнесува 720 грама а максималната вредност изнесува 3600 грама.

Вредноста на на Апгар во 1-ва минута варира во интервалот $6,87 \pm 1,35$; минималната вредност изнесува 2, максималната вредност изнесува 8 а медијаната изнесува 7.

Вредноста на на Апгар во 5-та минута варира во интервалот $7,87 \pm 1,27$; минималната вредност изнесува 4, максималната вредност изнесува 9 а медијаната изнесува 8.

Табела 31. Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Родилна тежина	48	720	3600	2369,79	696,26
Апгар 1 минута	48	2	8	6,87	1,35
Апгар 5 минута	48	4	9	7,87	1,27
Valid N (listwise)	48				



Графикон 31

6.3 Разлики помеѓу групи

На табела 32 и графикон 32 прикажани се разликите во наодите на микроорганизми кај пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост.

Во *контролната група* на пациентки најчесто изолирани се *Ureaplasma* кај 2 (6,10%) пациентки и *Candida alb.* изолирана кај 2(6,10%) пациентки, а кај 27 (81,80%) пациентки наодот бил негативен.

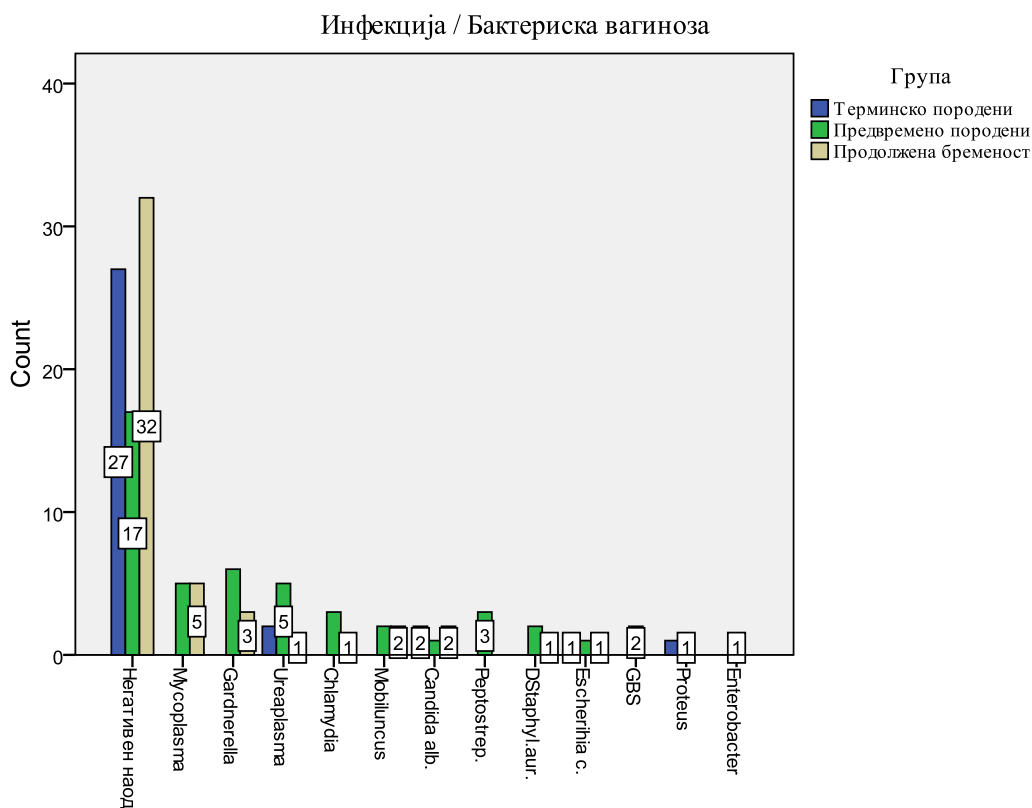
Во групата на *предвремено породени пациентки* најчесто изолирани се *Mycoplasma* кај 5 (10,20%) пациентки, *Gardnerella* кај 6(12,20%) пациентки и *Ureaplasma* кај 5 (10,20%) пациентки, кај 16 пациентки имаше 8 други видови на микроорганизми, а кај 17(34,70%) пациентки наодот е негативен.

Во групата на *пациентки со продолжена бременост* најчесто изолирани се *Mycoplasma* кај 5 (10,40%) пациентки и *Gardnerella* кај 3(6,30%) пациентки, кај 8 пациентки се присутни 6 други видови на микроорганизми, а кај 32 (66,70%) пациентки наодот е негативен.

Помеѓу прикажаните наоди на микроорганизми кај пациентките (со бактериска вагиноза) во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост за Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.=33,78 и $p < 0,05$ ($p = 0,010 / 0,008 - 0,013$ / постои значајна разлика.

Табела 32. Разлика помеѓу групи во наодот на микроорганизми

Инфекција / Бактериска вагиноза	Група			Вкупно	
	Терминско породени	Предвремено породени	Продолжена бременост		
Инфекција Негативен наод	Count	27	17	32	76
	%	81,8%	34,7%	66,7%	58,5%
Mycoplasma	Count	0	5	5	10
	%	,0%	10,2%	10,4%	7,7%
Gardnerella	Count	0	6	3	9
	%	,0%	12,2%	6,3%	6,9%
Ureaplasma	Count	2	5	1	8
	%	6,1%	10,2%	2,1%	6,2%
Chlamydia	Count	0	3	1	4
	%	,0%	6,1%	2,1%	3,1%
Mobiluncus	Count	0	2	2	4
	%	,0%	4,1%	4,2%	3,1%
Candida alb.	Count	2	1	2	5
	%	6,1%	2,0%	4,2%	3,8%
Peptostrep.	Count	0	3	0	3
	%	,0%	6,1%	,0%	2,3%
Staphyl.aur.	Count	0	2	1	3
	%	,0%	4,1%	2,1%	2,3%
Escherichia c.	Count	1	1	1	3
	%	3,0%	2,0%	2,1%	2,3%
GBS	Count	0	2	0	2
	%	,0%	4,1%	,0%	1,5%
Proteus	Count	1	1	0	2
	%	3,0%	2,0%	,0%	1,5%
Enterobacter	Count	0	1	0	1
	%	,0%	2,0%	,0%	,8%
ВКУПНО	Count	33	49	48	130
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Графикон 32

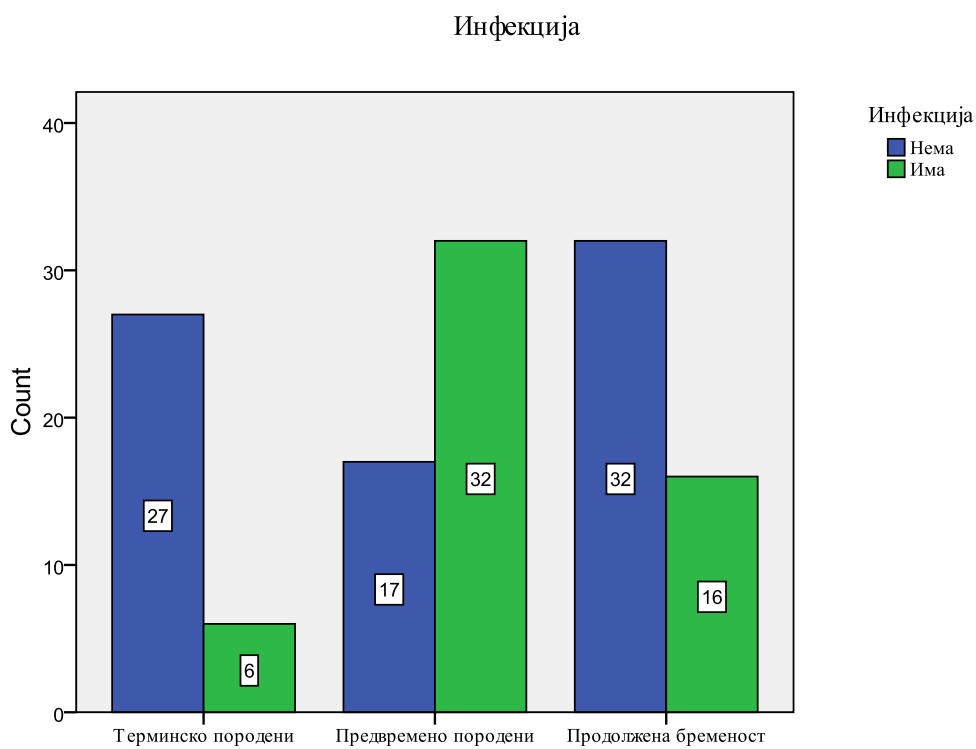
Разликата помеѓу групи во наодот на инфекција кај пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 33 и графикон 33.

Кај пациентките со терминско породување инфекција е регистрирана кај 6 (18,20%) пациентки, кај пациентките со предвремено породување инфекција е регистрирана кај 32(65,30%) пациентки а кај пациентките со продолжена бременост инфекција е регистрирана кај 16(33,30%) пациентки.

Помеѓу прикажаните наоди кои се однесуваат на инфекција во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост, за Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=20,14 и $p < 0,001$ ($p = 0,000 / 0,000 - 0,000 /$ постои значајна разлика.

Табела 33. Разлика помеѓу групи во наодот на инфекција

			Инфекција		Total
			Нема	Има	
Група	Терминско породени	Count	27	6	33
		%	81,8%	18,2%	100,0%
	Предвремено породени	Count	17	32	49
		%	34,7%	65,3%	100,0%
	Продолжена бременост	Count	32	16	48
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Count	76	54	130
		%	58,5%	41,5%	100,0%



Графикон 33

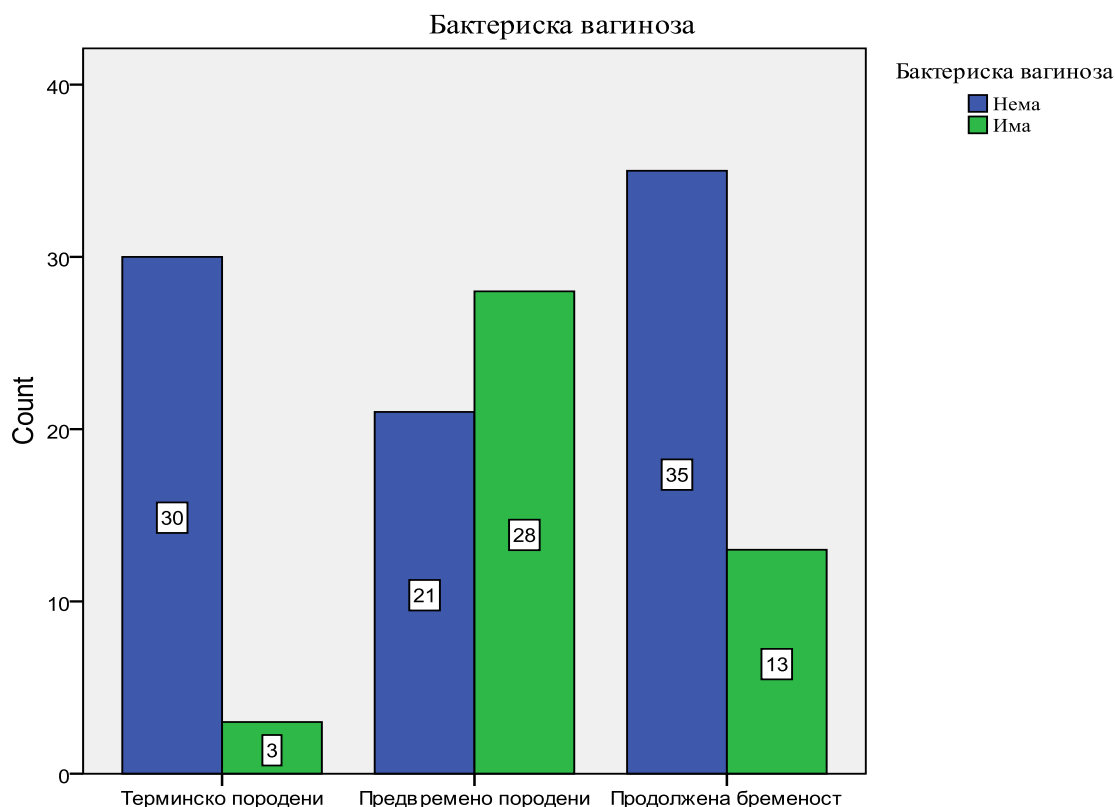
Разликата помеѓу групи во наодот на бактериска вагиноза кај пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 34 и графикон 34.

Кај пациентките со терминско породување бактериска вагиноза е регистрирана кај 3 (9,10%) пациентки, кај пациентките со предвремено породување бактериска вагиноза е регистрирана кај 28 (57,10%) пациентки а кај пациентките со продолжена бременост бактериска вагиноза е регистрирана кај 13 (27,10%) пациентки.

Помеѓу прикажаните наоди кои се однесуваат на бактериска вагиноза во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост, за Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=21,89 и $p < 0,001$ ($p = 0,000 / 0,000 - 0,000 /$ постои значајна разлика.

Табела 34. Разлика помеѓу групи во наодот на бактериска вагиноза

			Бактериска вагиноза		Total
			Нема	Има	
Група	Терминско породени	Count	30	3	33
		%	90,9%	9,1%	100,0%
	Предвремено породени	Count	21	28	49
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	Продолже на бременост	Count	35	13	48
		%	72,9%	27,1%	100,0%
Total		Count	86	44	130
		%	66,2%	33,8%	100,0%



Графикон 34

Разликата помеѓу групи во присуството на клу клетки кај пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 35 и графикон 35.

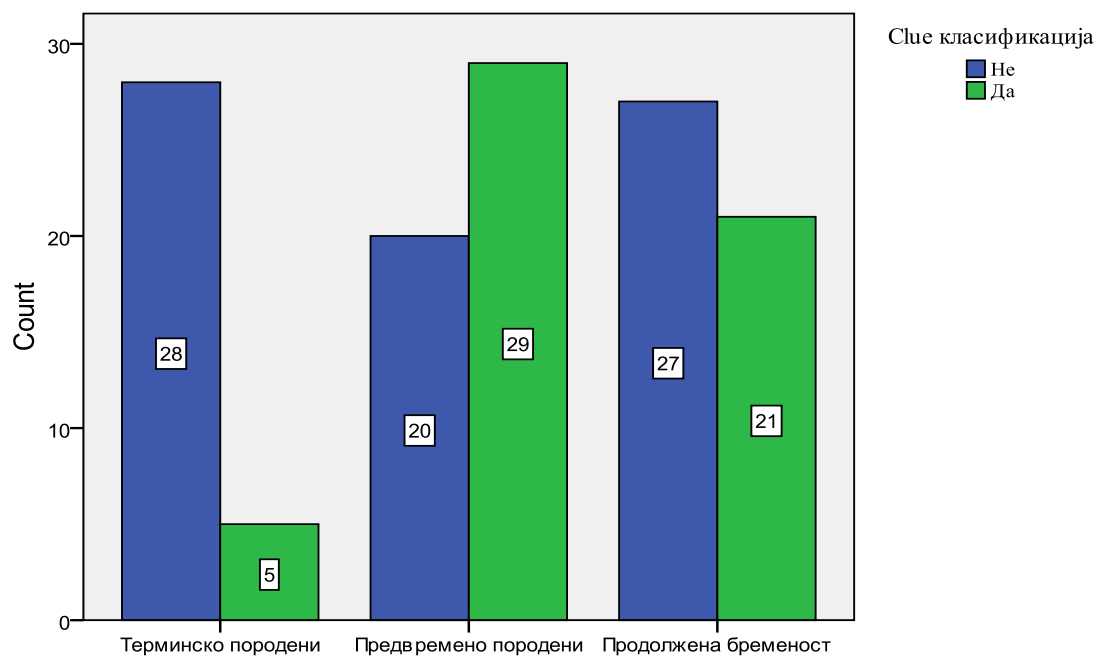
Кај пациентките со терминско породување присуството на клу клетки е регистрирано кај 5 (15,20%) пациентки, кај пациентките со предвремено породување присуството на клу клетки е регистрирано кај 29 (59,20%) пациентки а кај пациентките со продолжена бременост присуството на клу клетки е регистрирано кај 21 (43,80%) пациентки.

Помеѓу прикажаните наоди кои се однесуваат на присуството на клу клетки кај пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост, за Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=15,73 и $p < 0,001$ ($p = 0,000 / 0,000 - 0,001$ / постои значајна разлика.

Табела 35. Разлика помеѓу групи во наодот на Сце класификација

			Сце класификација		Вкупно
			Не	Да	
Група	Терминско породени	Count	28	5	33
		%	84,8%	15,2%	100,0%
	Предвремено породени	Count	20	29	49
		%	40,8%	59,2%	100,0%
	Продолжена бременост	Count	27	21	48
		%	56,3%	43,8%	100,0%
Вкупно		Count	75	55	130
		%	57,7%	42,3%	100,0%

Bar Chart



Графикон 35

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks: $H(2, N=130) = 17,95$ и $p < 0,001$ ($p = 0,0001$) постои значајна разлика во вредностите на цервикалната должина помеѓу пациентките во контролната група, предвремено породените пациентки и пациентките со продолжена бременост (табела 36.).

Табела 36. Разлика во цервикална должина помеѓу групи

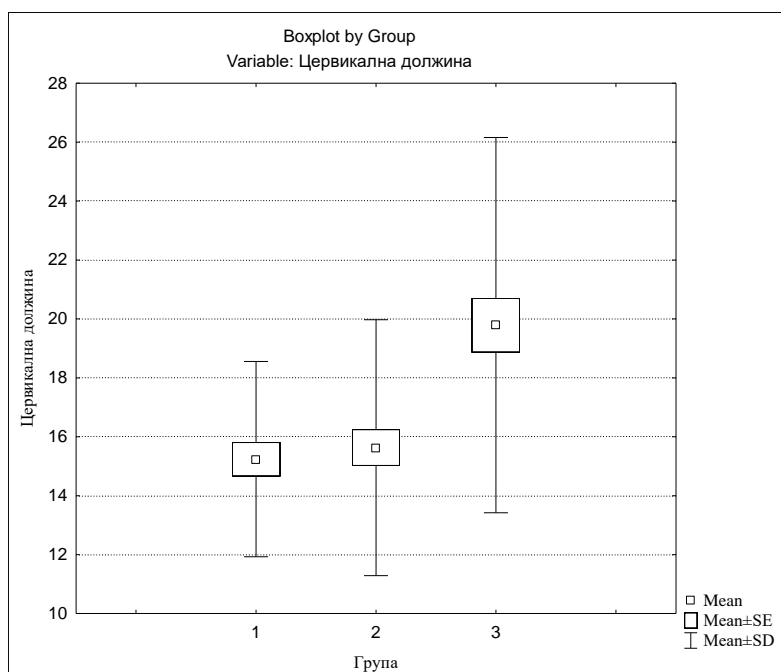
	Code	Valid	Sum of Ranks
1	Терминско породени	33	15.24 мм
2	Предвремено породени	49	15.63 мм
3	Продолжена бременост	48	19.79 мм

За $p > 0,05$ ($p = 1,00$) нема значајна разлика во цервикалната должина помеѓу пациентките во контролната група и предвремено породените пациентки.

За $p < 0,01$ ($p = 0,001$) цервикалната должина кај пациентките со продолжена бременост значајно е поголема во однос на цервикалната должина кај пациентките во контролната група и предвремено породените пациентките (табела 36.1 и графикон 36).

Табела 36.1 Multiple Comparisons p values (2-tailed)

Цервикална должина	1	2	3
	R:53,14	R:56,13	83,56
(1) Терминско породени		1,00	0,001
(2) Предвремено породени	1,00		0,001
(3) Продолжена бременост	0,001	0,001	



Графикон 36

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks: $H(2, N=130) = 74,82$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика во вредностите на азотни метаболити помеѓу пациентките во контролната група, предвремено породените пациентки и пациентките со продолжена бременост (табела 37).

Табела 37. Разлика во азотни метаболити помеѓу групи

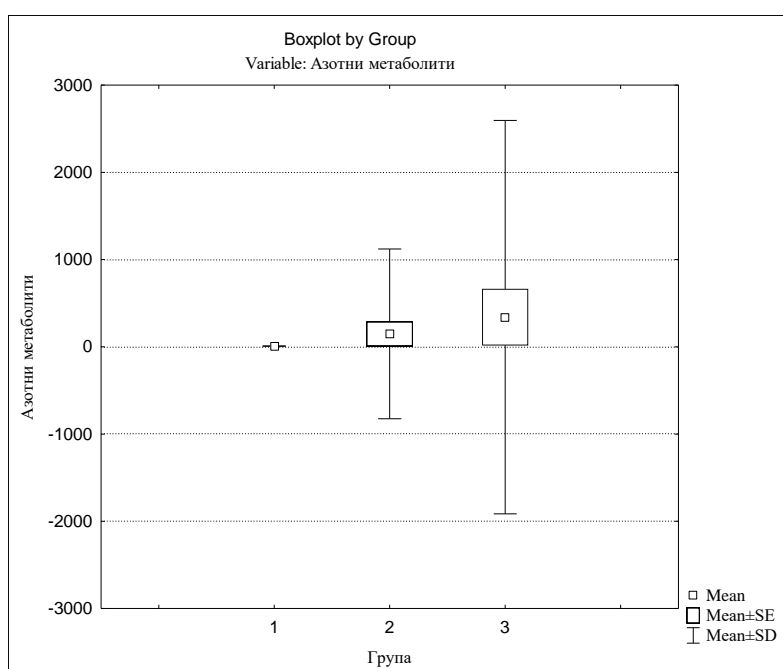
Code		Valid	Sum of Ranks
1	Терминско породени	33	8.76 $\mu\text{mol/L}$
2	Предвремено породени	49	10.89 $\mu\text{mol/L}$
3	Продолжена бременост	48	14.66 $\mu\text{mol/L}$

За $p > 0,05$ ($p = 0,17$) нема значајна разлика во азотни метаболити помеѓу пациентките во контролната група и предвремено породените пациентки.

За $p < 0,001$ ($p = 0,000$) азотни метаболити кај пациентките со продолжена бременост значајно се поголеми во однос на азотни метаболити кај пациентките во контролната група и предвремено породените пациентките (табела 37.1 и графикон 37).

Табела 37.1 Multiple Comparisons p values (2-tailed)

Азотни метаболити	1 R:34,52	2 R:50,67	3 R:101,94
Терминско породени		0,17	0,000
Предвремено породени	0,17		0,000
Продолжена бременост	0,000	0,000	



Графикон 37

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks: $H(2, N=130) = 5,36$ и $p > 0,05$ ($p = 0,07$) нема значајна разлика во возраста помеѓу пациентките во контролната група, предвремено породените пациентки и пациентките со продолжена бременост (табела 38).

Табела 38. Разлика во возраста на пациентките помеѓу групи

	Code	Valid	Sum of Ranks
1	Терминско породени	33	27.55
2	Предвремено породени	49	28.35
3	Продолжена бременост	48	26.45

За $F = 3,65$ и $p < 0,05$ ($p = 0,03$) постои значајна разлика во вредноста на ВМІ помеѓу пациентките во контролната група, предвремено породените пациентки и пациентките со продолжена бременост (табела 39.).

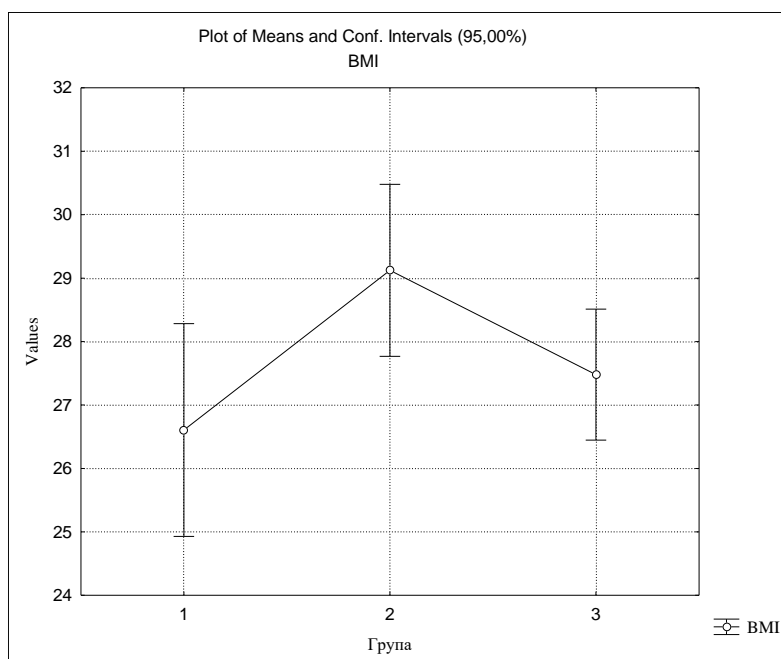
Табела 39. Разлика во ВМІ помеѓу групи

Variable	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
ВМІ	136,91	2	68,45	2379,12	127	18,73	3,65	0,03

Вредноста на ВМІ кај пациентките кои предвремено се породиле за $p < 0,05$ ($p = 0,04$) значајно е поголема во однос на вредноста кај пациентките во контролната група. За $p > 0,05$ ($p = 0,15$) нема значајна разлика во вредноста на ВМІ помеѓу предвремено породените пациентки и пациентките со продолжена бременост (табела 39.1 и графикон 38.)

Табела 39.1 Post-hoc / Tukey HSD

ВМІ	{1}	{2}	{3}
	M=26,61	M=29,12	M=27,48
Терминско породени (1)		0,04	0,69
Предвремено породени (2)	0,04		0,15
Продолжена бременост (3)	0,69	0,15	



Графикон 38

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks: $H(2, N=130) = 19,45$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика во вредностите на вагинален рН помеѓу пациентките во контролната група, предвремено породените пациентки и пациентките со продолжена бременост (табела 40.).

Табела 40. Разлика во вагинален рН кај пациентките помеѓу групи

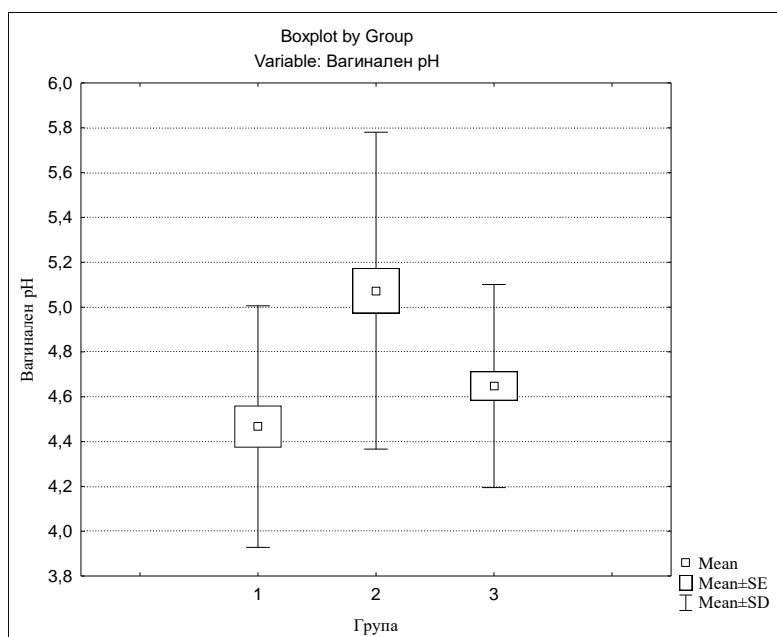
	Code	Valid	Sum of Ranks
1	Терминско породени	33	4.47
2	Предвремено породени	49	5.07
3	Продолжена бременост	48	4.65

За $p < 0,001$ ($p = 0,000$) вагиналниот рН кај предвремено породените пациентките значајно е поголем во однос на вагиналниот рН кај пациентките во контролната група. За $p < 0,01$ ($p = 0,009$) вагиналниот рН кај предвремено породените пациентките значајно е

поголем во однос на вагиналниот рН кај пациентките со продолжена бременост (табела 40.1 и графикон 39).

Табела 40.1 Multiple Comparisons p values (2-tailed)

Вагинален рН	1	2	3
	R:47,44	R:82,80	R:60,26
(1) Терминско породени		0,000	0,40
(2) Предвремено породени	0,000		0,009
(3) Продолжена бременост	0,40	0,009	



Графикон 39

Разликите помеѓу групи во наодот на CRP кај пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 41. и графикон 40..

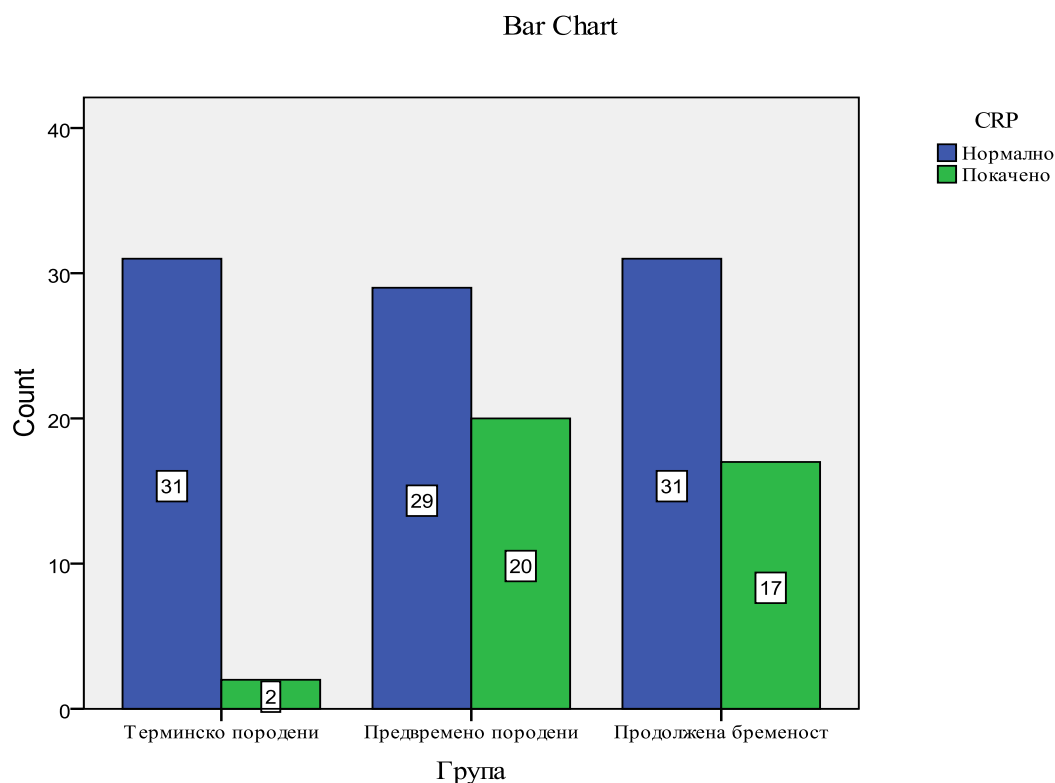
Кај пациентките со терминско породување покачено CRP е регистрирано кај 2(6,10%) пациентки, кај пациентките со предвремено породување покачено CRP е регистрирано

кај 20(40,80%) пациентки а кај пациентките со продолжена бременост покачено CRP е регистрирано кај 17(35,40%) пациентки.

Помеѓу прикажаните наоди кои се однесуваат на CRP во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост, за Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=12,41 и $p < 0,01$ ($p = 0,002 / 0,001-0,004 /$ постои значајна разлика).

Табела 41. Разлика помеѓу групи во наодот на CRP

			CRP		Вкупно
			Нормално	Покачено	
Група	Терминско породени	Count	31	2	33
		%	93,9%	6,1%	100,0%
	Предвремено породени	Count	29	20	49
		%	59,2%	40,8%	100,0%
	Продолжена бременост	Count	31	17	48
		%	64,6%	35,4%	100,0%
Вкупно		Count	91	39	130
		%	70,0%	30,0%	100,0%



Графикон 40

Разликите помеѓу групи во однос на пушење на пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 42. и графикон 41..

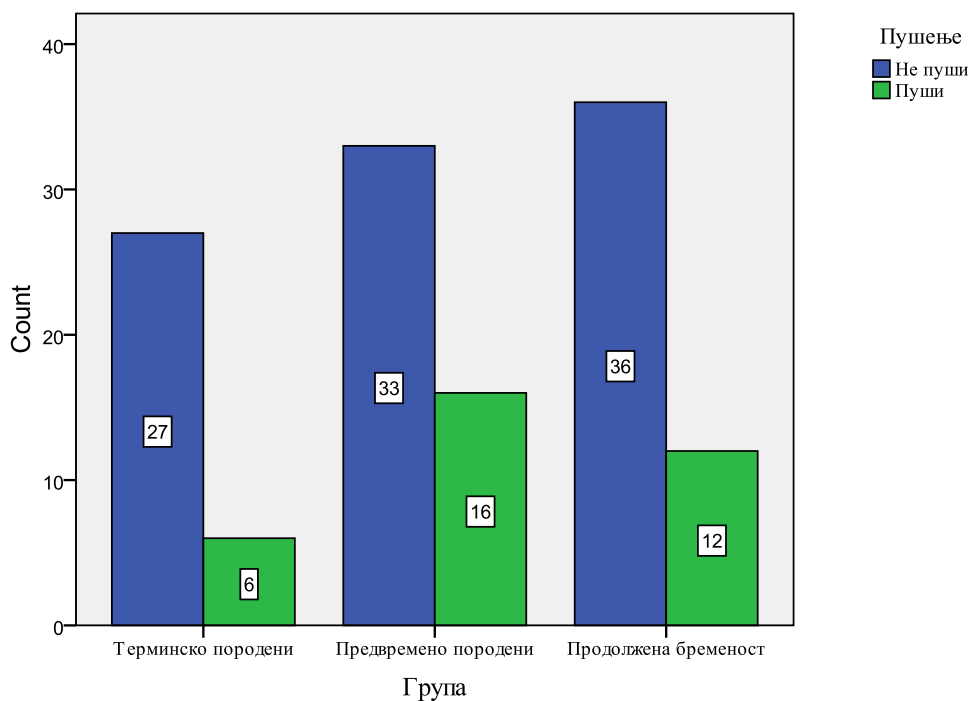
Кај пациентките со терминско породување пушеле 6(18,20%) пациентки, кај пациентките со предвремено породување пушеле 16(32,70%) пациентки а кај пациентките со продолжена бременост пушеле 12(25,00%) пациентки.

Помеѓу прикажаните наоди кои се однесуваат на пушење на пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост, за Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=2,19 и $p>0,05$ ($p= 0,342 / 0,330-0,354$ / нема значајна разлика.

Табела 42. Разлика помеѓу групи во однос на пушење на пациентките

			Пушење		Вкупно
			Не пуши	Пуши	
Група	Терминско породени	Count	27	6	33
		%	81,8%	18,2%	100,0%
	Предвремено породени	Count	33	16	49
		%	67,3%	32,7%	100,0%
	Продолжена бременост	Count	36	12	48
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Вкупно		Count	96	34	130
		%	73,8%	26,2%	100,0%

Bar Chart



Графикон 41

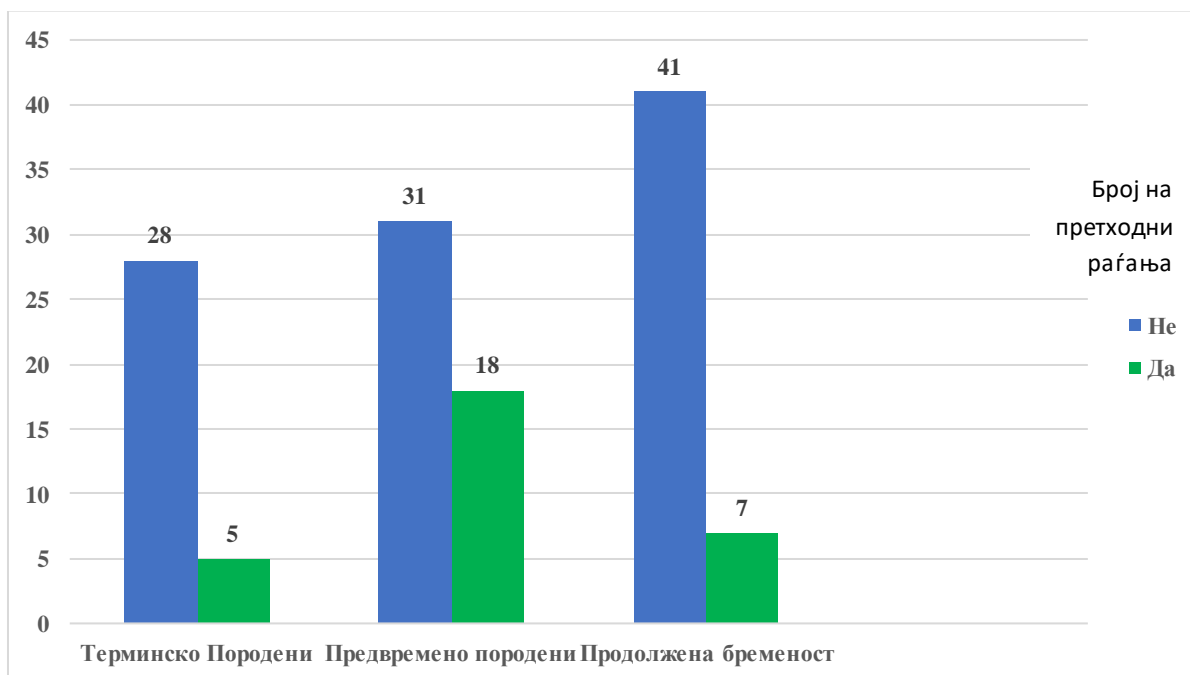
Разликите помеѓу групи во однос на претходни ПП во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 43. и графикон 42.

Кај пациентките со терминско породување 5(15,15%) пациентки имале претходни ПП, кај пациентките со предвремено породување 18(36,70%) пациентки имале предходни ПП, а кај пациентките со продолжена бременост 7(14,60%) пациентки имале претходни ПП.

Помеѓу прикажаните наоди кои се однесуваат на претходни ПП на пациентките во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост, за Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=6,56 и $p < 0,05$ ($p = 0,039 / 0,034 - 0,044$ / постои значајна разлика.

Табела 43. Разлика помеѓу групи во однос на претходни ПП

			Предходни ПП		Вкупно
			Не	Да	
Група	Терминско породени	Count	28	5	33
		%	84,8%	15,2%	100,0%
	Предвремено породени	Count	31	18	49
		%	63,3%	36,7%	100,0%
	Продолжена бременост	Count	41	7	48
		%	85,4%	14,6%	100,0%
Вкупно		Count	100	30	130
		%	77,0%	23,0%	100,0%



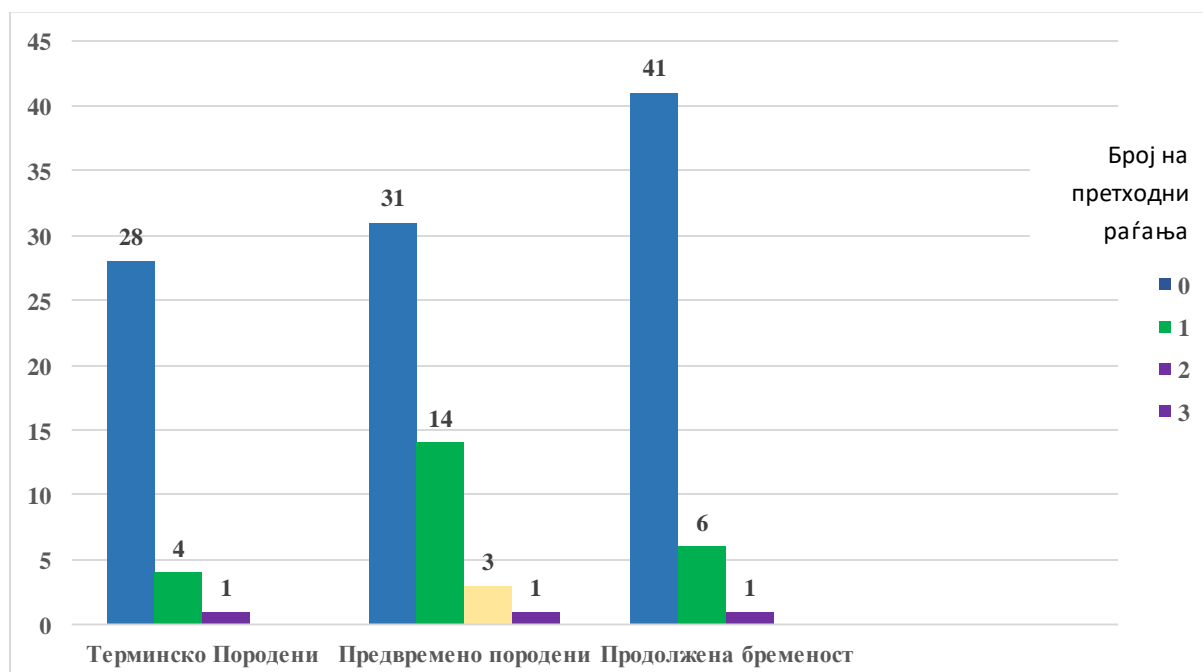
Графикон 42

Разликите помеѓу групи во однос на бројот на претходни ПП во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 44. и графикон 43..

Помеѓу бројот на претходни ПП во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост за Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.=9,44 и $p < 0,01$ / односно има значајна статистичка разлика.

Табела 44. Разлика помеѓу групи во однос на број на претходни ПП

		Број на претходни раѓања				Вкупно
		0	1	2	3	
Група Терминско породени	Count	28	4	1	0	33
	%	84,8 %	12,1%	3,1%	,0%	100,0%
Предвремено породени	Count	31	14	3	1	49
	%	63,3%	28,5%	6,1%	2,1%	100,0%
Продолжена бременост	Count	41	6	1	0	48
	%	85,4%	12,5%	2,1%	0%	100,0%
Вкупно	Count	100	24	5	1	130
	%	77%	18,5%	3,8%	0,7%	100,0%



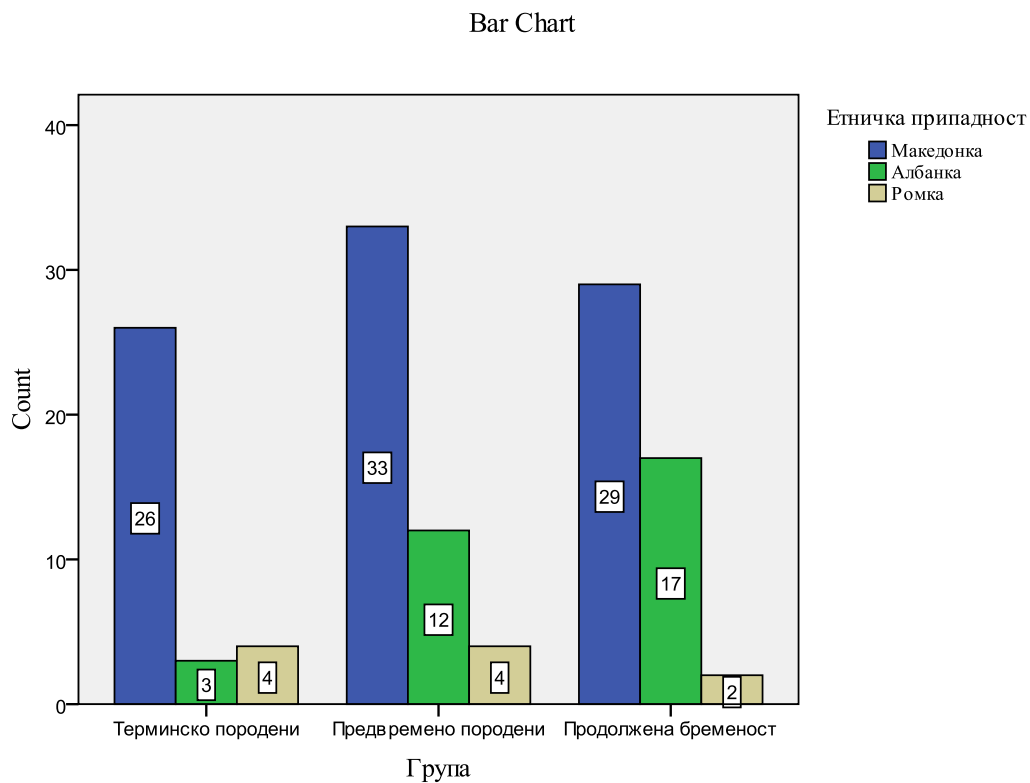
Графикон 43

Разликите помеѓу групи во однос на етничката припадност во контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 45. и графикон 44..

Во однос на етничката припадност помеѓу контролната група, предвремено породени пациентки и пациентките со продолжена бременост за Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.=8,42 и $p > 0,05$ ($p = 0,070 / 0,063 - 0,076$ / нема значајна разлика.

Табела 45. Разлика помеѓу групи во однос на етничка припадност

			Етничка припадност			Total
			Македонка	Албанка	Ромка	
Група	Терминско породени	Count	26	3	4	33
		%	78,8%	9,1%	12,1%	100,0%
	Предвремено породени	Count	33	12	4	49
		%	67,3%	24,5%	8,2%	100,0%
	Продолжена бременост	Count	29	17	2	48
		%	60,4%	35,4%	4,2%	100,0%
Total		Count	88	32	10	130
		%	67,7%	24,6%	7,7%	100,0%



Графикон 44

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks: $H(2, N=130) = 74,75$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика во родилната тежина на децата помеѓу контролната група, групата на предвремено породените пациентки и групата на пациентките со продолжена бременост (табела 46.).

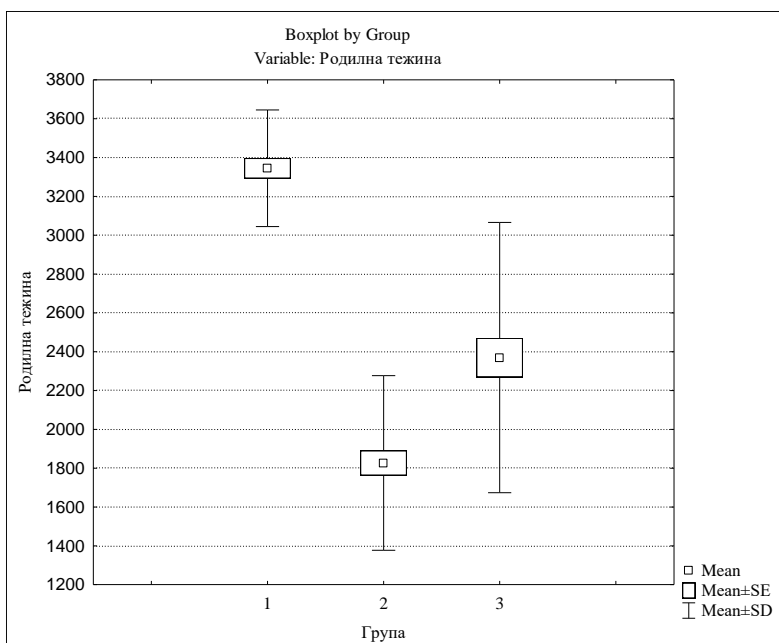
Табела 46. Разлика во родилна тежина помеѓу групи

	Code	Valid	Sum of Ranks
1	Терминско породени	33	3345,15
2	Предвремено породени	49	1826,94
3	Продолжена бременост	48	2369,79

За $p < 0,001$ ($p = 0,000$) родилната тежина на децата во групата на терминско породени пациентките значајно е поголема во однос на родилната тежина на децата во групите на предвремено породени пациентките и пациентките со продолжена бременост. За $p < 0,01$ ($p = 0,002$) родилната тежина на децата во групата на пациентки со продолжена бременост значајно е поголема во однос на родилната тежина на децата во групата на предвремено породени пациентките (табела 46.1 и графикон 45.).

Табела 46.1 Multiple Comparisons p values (2-tailed)

	1	2	3
	R:110,44	R:37,21	R:63,48
(1) Терминско породени		0,000	0,000
(2) Предвремено породени	0,000		0,002
(3) Продолжена бременост	0,000	0,002	



Графикон 45

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks: $H(2, N = 130) = 24,66$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика во вредноста на Апгар 1 минута кај децата помеѓу контролната група,

групата на предвременно породените пациентки и групата на пациентките со продолжена бременост (табела 47.).

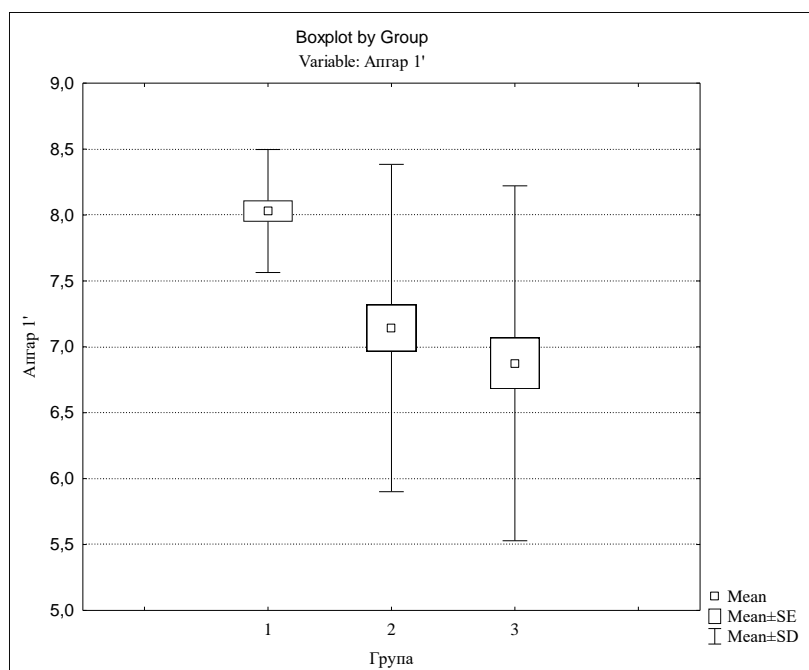
Табела 47. Разлика во Апгар 1 минута помеѓу групи

	Code	Valid	Sum of Ranks
1	Терминско породени	33	2986,50
2	Предвременно породени	49	2978,00
3	Продолжена бременост	48	2550,50

За $p < 0,01$ ($p = 0,001$) вредноста Апгар 1 минута кај децата во групата на терминско породени пациентките значајно е поголем во однос на Апгар 1 минута кај децата во групата на предвременно породени пациентките. За $p < 0,001$ ($p = 0,000$) вредноста на Апгар 1 минута кај децата во групата на терминско породени пациентките значајно е поголем во однос на Апгар 1 минута кај децата во групата на пациентките со продолжена бременост (47.1 и графикон 46.).

Табела 47.1 Multiple Comparisons p values (2-tailed)

	1	2	3
	R:90,50	R:60,78	R:53,14
(1) Терминско породени		0,001	0,000
(2) Предвременно породени	0,001		0,95
(3) Продолжена бременост	0,000	0,95	



Графикон 46

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks: $H(2, N=130) = 30,09$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика во вредноста на Апгар 5 минута кај децата помеѓу контролната група, групата на предвремено породените пациентки и групата на пациентките со продолжена бременост (табела 48.).

Табела 48. Разлика во Апгар 5 минута помеѓу групи

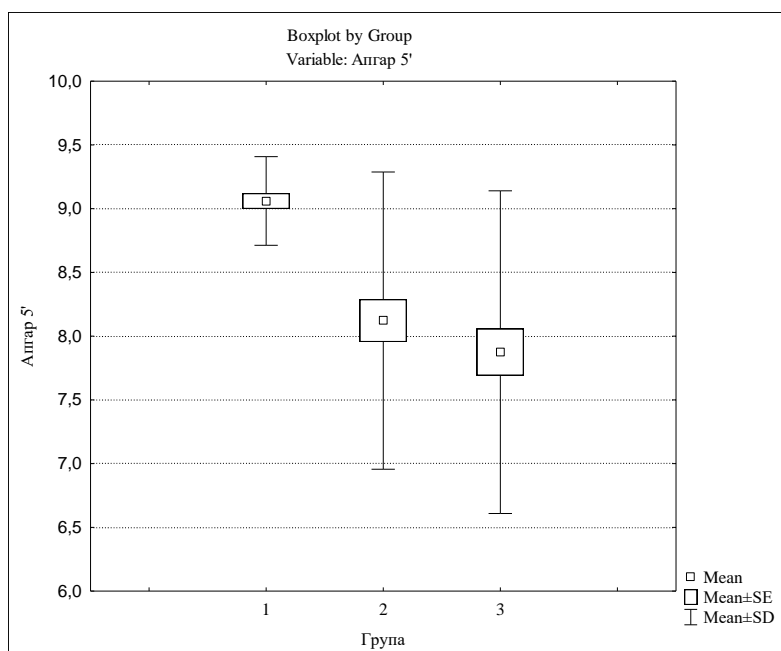
Code		Valid	Sum of Ranks
1	Терминско породени	33	3066,50
2	Предвремено породени	49	2935,50
3	Продолжена бременост	48	2513,00

За $p < 0,001$ ($p = 0,000$) вредноста на Апгар 5 минута кај децата во групата на терминско породени пациентките значајно е поголем во однос на Апгар 5 минута кај децата во

групите на предвременно породени пациентките и пациентките со продолжена бременост (48.1 и графикон 47.).

Табела 48.1 Multiple Comparisons p values (2-tailed)

	1	2	3
	R:92,92	R:59,91	R:52,35
(1) Терминско породени		0,000	0,000
(2) Предвременно породени	0,000		0,97
(3) Продолжена бременост	0,000	0,97	



Графикон 47

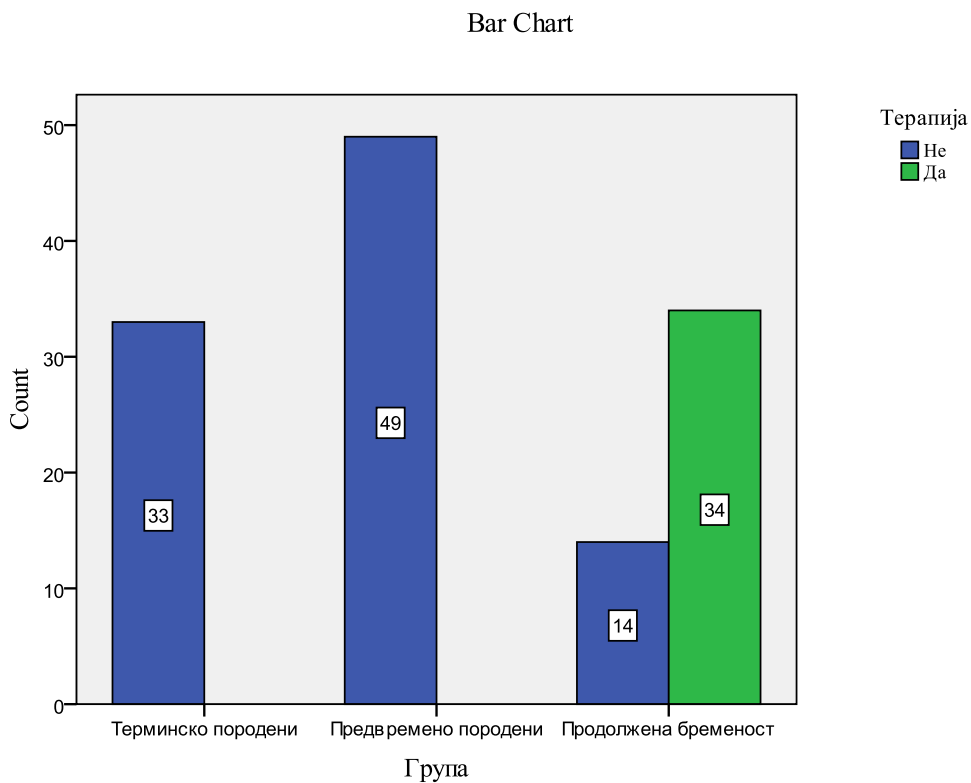
Разликите помеѓу групи во однос на дадената терапија во контролната група, предвременно породени пациентки и пациентките со продолжена бременост прикажани се на табела 49. и графикон 48..

Кај пациентките со продолжена бременост 34(70,80%) пациентки примиле терапија а 14(29,20%) пациентки не примиле терапија.

Помеѓу прикажаните наоди кои се однесуваат на дадената терапија во контролната група, предвременно породени пациентки и пациентките со продолжена бременост, за Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=78,66 и $p < 0,001$ ($p = 0,000 / 0,000-0,000 /$ постои значајна разлика.

Табела 49. Разлика помеѓу групи во дадена терапија

			Терапија		Вкупно
			Не	Да	
Група	Терминско породени	Count	33	0	33
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Предвременно породени	Count	49	0	49
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Продолжена бременост	Count	14	34	48
		%	29,2%	70,8%	100,0%
Вкупно		Count	96	34	130
		%	73,8%	26,2%	100,0%



Графикон 48

Во испитувањето 75 пациентки предвремено се породиле, 49(100,00%) во групата на предвремено породени пациентки и 26(54,20%) во групата на пациентки со продолжена бременост. За Pearson Chi-Square/Monte Carlo Sig.=29,05 и $p < 0,001$ ($p = 0,000 / 0,000 - 0,000$ / постои значајна разлика.

6.4 Предикција на предвремено породување

6.4.1 Најчести микроорганизми

При утврдување на предиктивните вредности на најчестите микроорганизми (*Mycoplasma*, *Gardnerella*, *Ureaplasma*) за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да претскаже предвремено породување е 65,40%. Сензитивноста изнесува 56,00% а специфичноста изнесува 78,20%. (табела 50.).

Табела 50. Предиктивни вредности на најчести микроорганизми (*Mycoplasma*, *Gardnerella*, *Ureaplasma*) за предвременно породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвременно породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвременно породување	Не	43	12	78,2
		Да	33	42	56,0
	Overall Percentage				65,4

a. The cut value is ,500

Најголема значајност / придонес за предикција на предвременно породување во моделот има *Ureaplasma* (Wald=11,31 / $p < 0,01$ ($p=0,001$), *Gardnerella* (Wald=0,87 / $p > 0,05$ ($p=0,35$)) а најслабо е влијанието на *Mycoplasma* (Wald=0,49 / $p > 0,05$ ($p=0,49$)) (табела 50.1).

Пациентките кои имаат наод на *Ureaplasma* (1) компарирани со пациентките кои имаат негативен микробиолошки наод за 4,72 пати (Exp(B)=4,72) имаат поголема веројатност за предвременно породување, значајно за 95% C.I.for EXP(B): 1.91-11.67 / $p < 0,01$.

Пациентките кои имаат наод на *Gardnerella* (1) компарирани со пациентките кои имаат негативен микробиолошки наод за 0,46 пати (Exp(B)=0,46) имаат поголема веројатност за предвременно породување, незначајно за 95% C.I.for EXP(B): 0.09-2.35 / $p > 0,05$.

Пациентките кои имаат наод на *Mycoplasma* (1) компарирани со пациентките кои имаат негативен микробиолошки наод за 2,21 пати (Exp(B)=2,21) имаат поголема веројатност за предвременно породување, незначајно за 95% C.I.for EXP(B): 0.24-20.35 / $p > 0,05$.

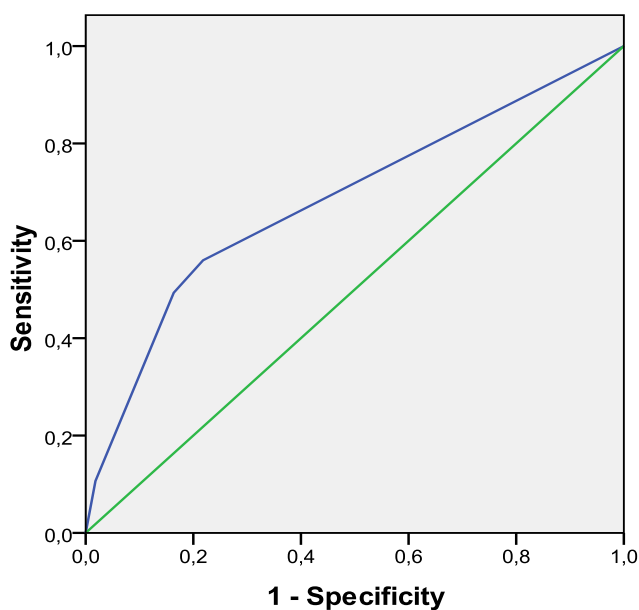
Табела 50.1. Предиктивни вредности на најчести микроорганизми (*Mycoplasma*, *Gardnerella*, *Ureaplasma*) за предвремено породување.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a <i>Mycoplasma(1)</i>	,79	1,13	,49	1	,49	2,21	,24	20,35
<i>Gardnerella(1)</i>	-,78	,83	,87	1	,35	,46	,09	2,35
<i>Ureaplasma(1)</i>	1,55	,46	11,31	1	,001	4,72	1,91	11,67
Constant	-,27	,23	1,31	1	,25	,77		

a. Variable(s) entered on step 1: Mycoplasma, Gardnerella, Ureaplasma.

ROC ареата е 0,683, што значи дека кај 68,30% / 95%CI:0,592-0,775 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има позитивен микробиолошки наод а кај друг нема позитивен микробиолошки наод, овој модел ќе одреди повисока веројатност за позитивен микробиолошки наод (графикон 49).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 49

6.4.2 Инфекција

При утврдување на предиктивните вредности на инфекцијата за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да претскаже предвремено породување е 65,40%. Сензитивноста изнесува 56,00% а специфичноста изнесува 78,20%. (табела 51.).

Табела 51. Предиктивни вредности на инфекцијата за предвремено породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвремено породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвремено породување	Не	43	12	78,2
		Да	33	42	56,0
	Overall Percentage				65,4

a. The cut value is ,500

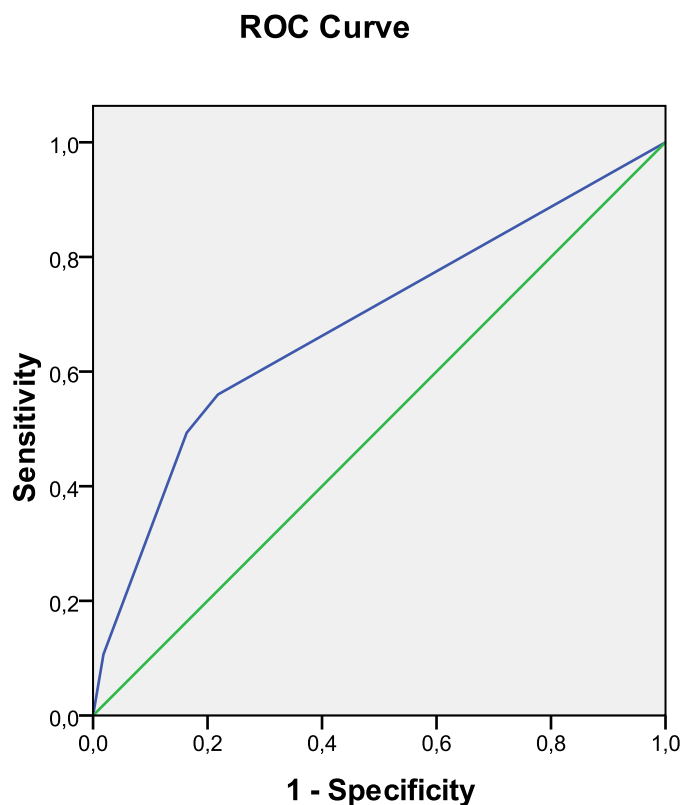
Пациентките кои имаат инфекција компарирани со пациентките кои немаат инфекција за 4,56 пати ($\text{Exp}(B)=4,56$) имаат поголема веројатност за предвремено породување, значајно за 95% C.I.for $\text{EXP}(B)$: 2.08-10.01 / $p<0,001$ (табела 51.1)..

Табела 51.1 Предиктивни вредности на инфекцијата за предвремено породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Инфекција (1)	1,52	,40	14,33	1	,000	4,56	2,08	10,01
Constant	-,27	,23	1,31	1	,25	,77		

a. Variable(s) entered on step 1: Инфекција.

ROC ареата е 0,671, што значи дека кај 67,10% / 95%CI:0,577-0,764 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 50.).



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 50

6.4.3 Бактериска вагиноза

При утврдување на предиктивните вредности на бактериска вагиноза за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да предскажи предвремено породување е 63,80%. Сензитивноста изнесува 48,00% а специфичноста изнесува 85,50%. (табела 52.).

Табела 52. Предиктивни вредности на бактериска вагиноза за предвременно породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвременно породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвременно породување	Не	47	8	85,5
		Да	39	36	48,0
	Overall Percentage				63,8

a. The cut value is ,500

Пациентките кои имаат бактериска вагиноза компарирани со пациентките кои немаат бактериска вагиноза за 5,42 пати ($\text{Exp}(B)=5,42$) имаат поголема веројатност за предвременно породување, значајно за 95% C.I.for EXP(B): 2.26-13.02 / $p<0,001$ (табела 52.1)..

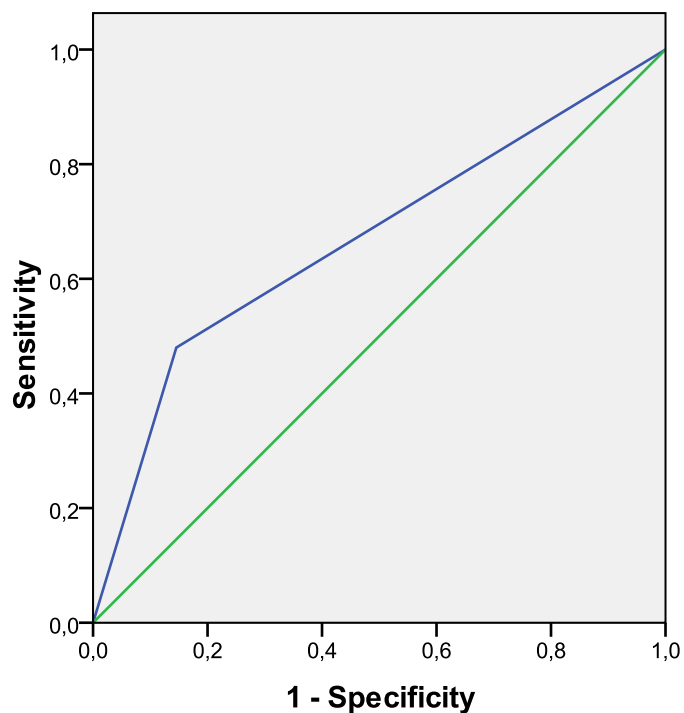
Табела 52.1 Предиктивни вредности на бактериска вагиноза за предвременно породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Бактериска вагиноза (1)	1,69	,45	14,31	1	,000	5,42	2,26	13,02
Constant	-,19	,22	,74	1	,39	,83		

a. Variable(s) entered on step 1: Бактериска вагиноза.

ROC ареата е 0,667, што значи дека кај 66,70% / 95%CI:0,574-0,760 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвременно породување а кај друг нема предвременно породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвременно породување (графикон 51.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 51

6.4.4 Clue класификација

При утврдување на предиктивните вредности на Clue класификација за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да предскажи предвремено породување е 69,20%.

Сензитивноста изнесува 60,00% а специфичноста изнесува 81,80%. (табела 53.).

Табела 53. Предиктивни вредности на Clue класификација за предвремено породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвремено породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвремено породување	Не	45	10	81,8
		Да	30	45	60,0
	Overall Percentage				69,2

a. The cut value is ,500

Пациентките кои имаат утврдено присуство на клу клетки компарирани со пациентките кои немаат утврдено присуство на клу клетки за 6,75 пати ($Exp(B)=6,75$) имаат поголема веројатност за предвремено породување, значајно за 95% C.I.for EXP(B): 2.95-15.42 / $p<0,001$ (табела 53.1)..

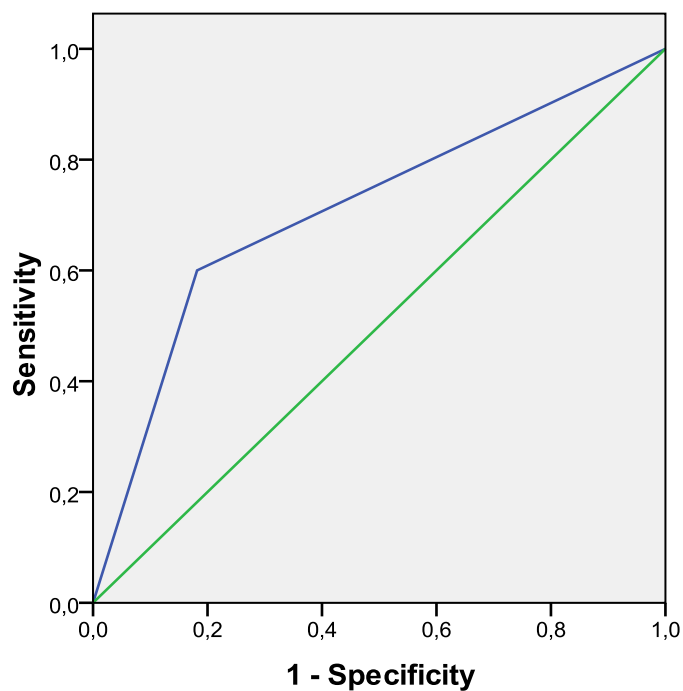
Табела 53.1 Предиктивни вредности на Clue класификација за предвремено породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Clue класификација (1)	1,91	,42	20,51	1	,000	6,75	2,95	15,42
Constant	-,41	,24	2,96	1	,09	,67		

a. Variable(s) entered on step 1: Clue класификација.

ROC ареата е 0,709 што значи дека кај 70,90% / 95%CI:0,619-0,799 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 52.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 52

6.4.5 Цервикална должина, азотни метаболити, возраст, ВМІ, вагинален рН

При утврдување на предиктивните вредности на цервикална должина, азотни метаболити, возраст, ВМІ, вагинален рН за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да претскаже предвремено породување е 66,20%. Сензитивноста изнесува 74,70% а специфичноста изнесува 54,50%. (табела 54.).

Табела 54. Предиктивни вредности на цервикална должина, азотни метаболити, возраст, ВМІ, вагинален рН за предвременно породување / модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвременно породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвременно породување	Не Да	30 19	25 56	54,5 74,7
Overall Percentage					66,2

a. The cut value is ,500

Најголема значајност / придонес за предикција на предвременно породување во моделот има вагинален рН (Wald=14,36 / $p < 0,001$ ($p=0,000$)), азотни метаболити (Wald=4,01 / $p < 0,001$ ($p=0,000$)), ВМІ (Wald=2,56 / $p > 0,05$ ($p=0,11$)), цервикална должина (Wald=0,35 / $p > 0,05$ ($p=0,56$)) а најслабо е влијанието на возраста (Wald=0,05 / $p > 0,05$ ($p=0,83$)) (табела 54.1).

Зголемувањето на вагинален рН за единечна вредност за 301,00% Exp(B)= 4,01) ја зголемува веројатноста за предвременно породување, значајно за 95% C.I.for EXP(B): 1,95-8,21 / $p < 0,001$.

Зголемувањето на азотните метаболити за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 5,00% Exp(B)= 0,95) ја намалува веројатноста за предвременно породување, значајно за 95% C.I.for EXP(B): 1,04-1,86 / $p < 0,001$.

Зголемувањето на ВМІ за единечна вредност (kg/m^2) за 8,00% Exp(B)= 1,08) ја зголемува веројатноста за предвременно породување, незначајно за 95% C.I.for EXP(B): 0,98-1,18 / $p > 0,05$.

Зголемувањето на цервикалната должина за единечна вредност (мм.) за 2,00% Exp(B)= 1,02) ја зголемува веројатноста за предвременно породување, незначајно за 95% C.I.for EXP(B): 0,95-1,10 / $p > 0,05$.

Зголемувањето на возраста за единечна вредност (1 година) за 1,00% Exp(B)= 0,99) ја намалува веројатноста за предвремено породување, незначајно за 95% C.I.for EXP(B): 0,91-1,08 / $p > 0,05$.

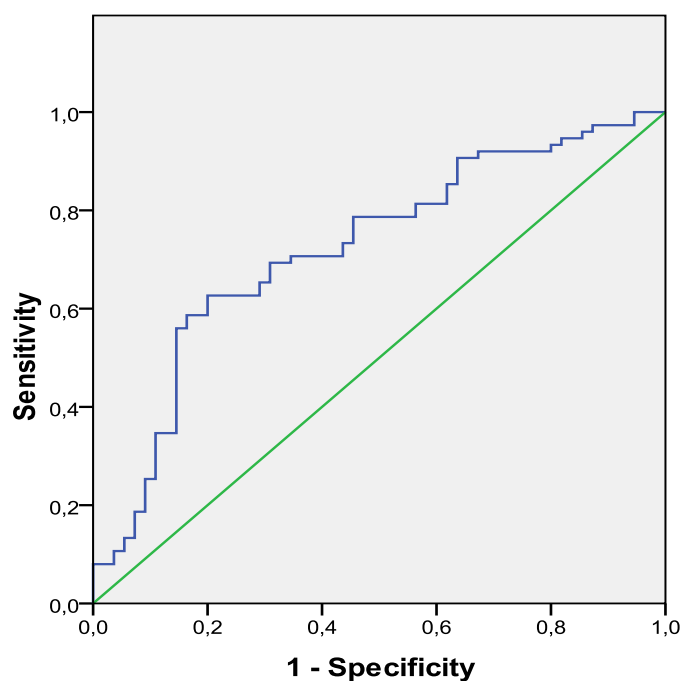
Табела 54.1 Предиктивни вредности на цервикална должина, азотни метаболити, возраст, ВМІ, вагинален рН за предвремено породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Цервикална должина	,02	,04	,35	1	,56	1,02	,95	1,10
Азотни метаболити	-0,05	,03	4,01	1	,000	,95	1,04	1,86
Возраст	-,01	,05	,05	1	,83	,99	,91	1,08
ВМІ	,07	,05	2,56	1	,11	1,08	,98	1,18
Вагинален рН	1,39	,37	14,36	1	,000	4,01	1,95	8,21
Constant	-8,37	2,56	10,72	1	,001	,000		

a. Variable(s) entered on step 1: Цервикална должина, Азотни метаболити, Возраст, ВМІ, Вагинален рН.

ROC ареата е 0,709 што значи дека кај 70,90% / 95%CI:0,619-0,799 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 53.).

ROC Curve



Графикон 53

6.4.6 CRP

При утврдување на предиктивните вредности на CRP за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да предскажи предвремено породување е 66,20%. Сензитивноста изнесува 46,70% а специфичноста изнесува 92,70%. (табела 55.).

Табела 55. Предиктивни вредности на CRP за предвремено породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвремено породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвремено породување	Не	51	4	92,7
		Да	40	35	46,7
	Overall Percentage				66,2

a. The cut value is ,500

Пациентките кои имаат покачено CRP компарирани со пациентките кои имаат нормално CRP за 11,16 пати ($\text{Exp}(B)=11,16$) имаат поголема веројатност за предвремено породување, значајно за 95% C.I.for EXP(B): 3.66-33.99 / $p<0,001$ (табела 55.1)..

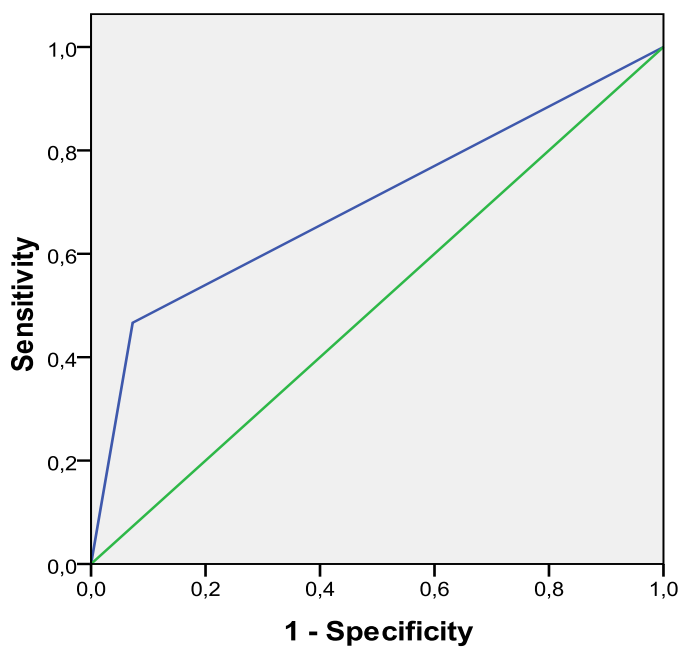
Табела 55.1 Предиктивни вредности на CRP за предвремено породување

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	CRP(1)	2,41	,57	18,00	1	,000	11,16	3,66	33,99
	Constant	-,24	,21	1,32	1	,25	,78		

a. Variable(s) entered on step 1: CRP.

ROC ареата е 0,697 што значи дека кај 69,70% / 95%CI:0,607-0,787 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 54.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 54

6.4.7 Пушење

При утврдување на предиктивните вредности на пушењето за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да предскажи предвремено породување е 57,70%. Сензитивноста изнесува 100,00% а специфичноста изнесува 0,00%. (табела 56.).

Табела 56. Предиктивни вредности на пушење за предвремено породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвремено породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвремено породување	Не	0	55	,0
		Да	0	75	100,0
	Overall Percentage				57,7

a. The cut value is ,500

Пациентките кои пушат компарирани со пациентките кои не пушат за 1,49 пати ($\text{Exp}(B)=1,49$) имаат поголема веројатност за предвремено породување, незначајно за 95% C.I.for $\text{EXP}(B)$: 0.66-3.35 / $p>0,05$ (табела 56.1)..

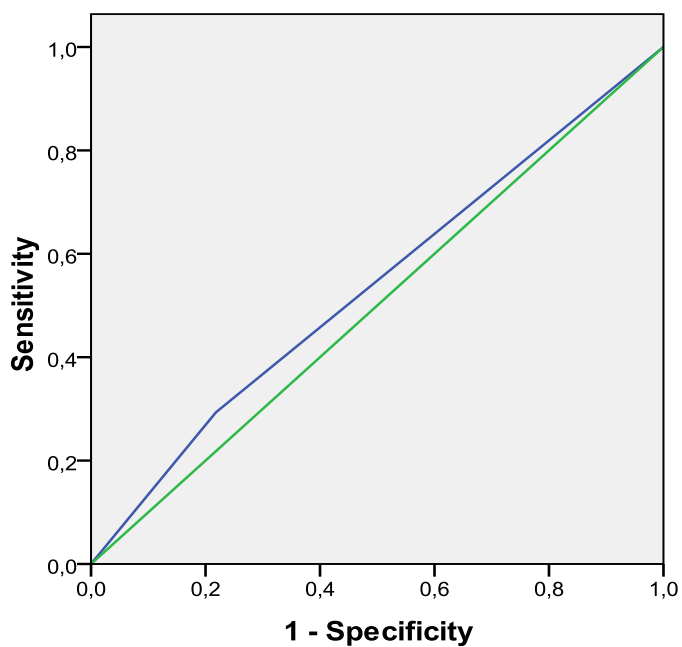
Табела 56.1 Предиктивни вредности на пушење за предвремено породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Пушење (1)	,40	,41	,92	1	,34	1,49	,66	3,35
Constant	,21	,21	1,04	1	,31	1,23		

a. Variable(s) entered on step 1: Пушење.

ROC ареата е 0,538 што значи дека кај 53,80% / 95%CI:0,438-0,638 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 55.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 55

6.4.8 Претходни раѓања и број на претходни раѓања

При утврдување на предиктивните вредности на претходните раѓања и бројот на претходни раѓања за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да претскаже предвремено породување е 57,70%. Сензитивноста изнесува 100,00% (табела 57.).

Табела 57. Предиктивни вредности на претходните раѓања & бројот на предходни раѓања за предвременно породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвременно породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвременно породување	Не	0	55	,0
		Да	0	75	100,0
	Overall Percentage				57,7

a. The cut value is ,500

Како референтна категорија за број на претходни раѓања земени се пациентките кои немале предходни раѓања.

Поголема значајност / придонес за предикција на предвременно породување во моделот имаат претходни раѓања (1) (Wald=0,21 / $p > 0,05$ ($p=0,65$)) во однос на број на предходни раѓања (едно) (Wald=0,05 / $p > 0,05$ ($p=0,82$)) (табела 57.1).

Пациентките кои имале предходни раѓања компарирани со пациентките кои немале предходни раѓања за 1,26 пати (Exp(B)=1,26) имаат поголема веројатност за предвременно породување, незначајно за 95% C.I. for EXP(B): 0.47-3.40/ $p > 0,05$.

Пациентките кои имале *едно* предходно раѓање компарирани со пациентките кои немале предходни раѓања за 1,13 пати (Exp(B)=1,13) имаат поголема веројатност за предвременно породување, незначајно за 95% C.I. for EXP(B): 0.41-3.15/ $p > 0,05$.

Од анализата се исклучени пациентките кои имале *две* односно *три* раѓања поради високи вредности на стандардна грешка.

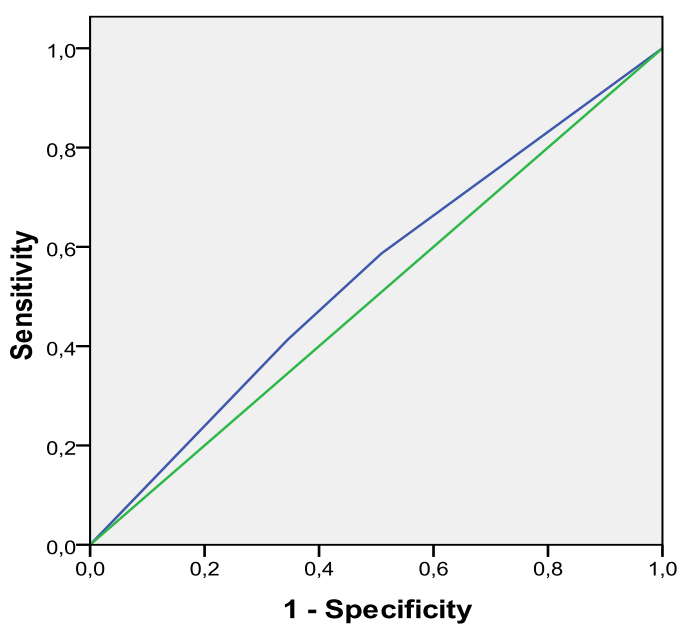
Табела 57.1 Предиктивни вредности на предходните раѓања & бројот на предходни раѓања за предвременно породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Предходни раѓања (1)	,23	,51	,21	1	,65	1,26	,47	3,40
Број на предходни раѓања (едно)	,12	,52	,05	1	,82	1,13	,41	3,15
Constant	,14	,26	,28	1	,60	1,15		

a. Variable(s) entered on step 1: Предходни раѓања, Број на предходни раѓања (едно).

ROC ареата е 0,543 што значи дека кај 54,30% / 95%CI:0,442-0,643 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвременно породување а кај друг нема предвременно породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвременно породување (графикон 56.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 56

6.4.9 Етничка припадност на пациентките

При утврдување на предиктивните вредности на етничката припадност на пациентките за предвременно породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да претскаже предвременно породување е 57,70%. Сензитивноста изнесува 100,00% а специфичноста изнесува 0,00%. (табела 58.).

Табела 58. Предиктивни вредности на етничка припадност на пациентките за предвременно породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвременно породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвременно породување	Не	0	55	,0
		Да	0	75	100,0
	Overall Percentage				57,7

a. The cut value is ,500

Како референтна категорија земени се пациентките од македонска етничка припадност. Поголема значајност / придонес за предикција на предвременно породување во моделот имаат Албанките (1) (Wald=0,95 / $p > 0,05$ ($p=0,33$)) во однос на Ромките (1) (Wald=0,12 / $p > 0,05$ ($p=0,73$)) (табела 58.1).

Пациентките од албанска етничка припадност компарирани со пациентките од македонска етничка припадност за 1,52 пати ($\text{Exp}(B)=1,52$) имаат поголема веројатност за предвременно породување, незначајно за 95% C.I. for EXP(B): 0.66-3.53/ $p > 0,05$.

Пациентките од ромска етничка припадност компарирани со пациентките од македонска етничка припадност за 0,80 пати ($\text{Exp}(B)=0,80$) имаат помала веројатност за предвременно породување, незначајно за 95% C.I. for EXP(B): 0.22-2.95/ $p > 0,05$.

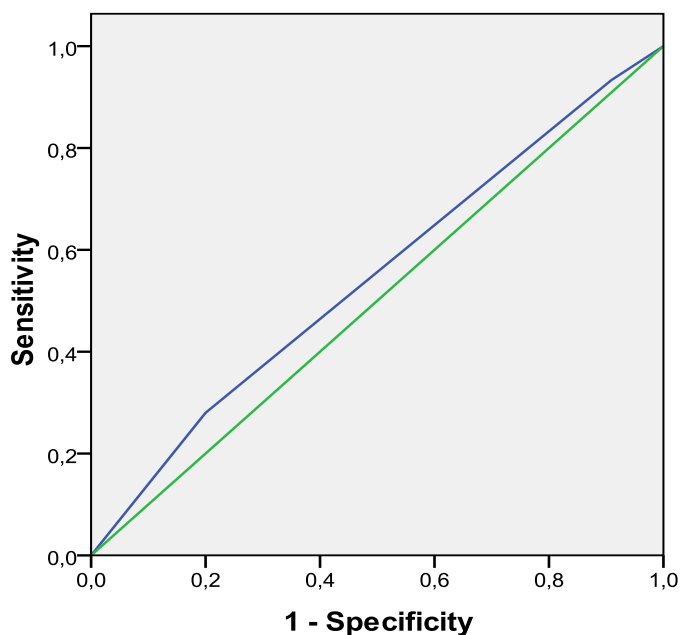
Табела 58.1 Предиктивни вредности на етничка припадност на пациентките за предвремено породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Албанка (1)	,42	,43	,95	1	,33	1,52	,66	3,53
Ромка (1)	-,23	,67	,12	1	,73	,80	,22	2,95
Constant	,23	,22	1,13	1	,29	1,26		

a. Variable(s) entered on step 1: Албанка, Ромка.

ROC ареата е 0,546 што значи дека кај 54,60% / 95% CI: 0,446-0,646 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 57).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 57

6.4.10 Родилна тежина

При утврдување на предиктивните вредности на родилна тежина за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да предскажи предвремено породување е 96,90%. Сензитивноста изнесува 97,30% а специфичноста изнесува 96,40%. (табела 59.).

Табела 59. Предиктивни вредности на родилна тежина за предвремено породување / Модел на дискриминација

Observed		Predicted			
		Предвремено породување		Percentage Correct	
		Не	Да		
Step 1	Предвремено породување	Не	53	2	96,4
		Да	2	73	97,3
	Overall Percentage				96,9

a. The cut value is ,500

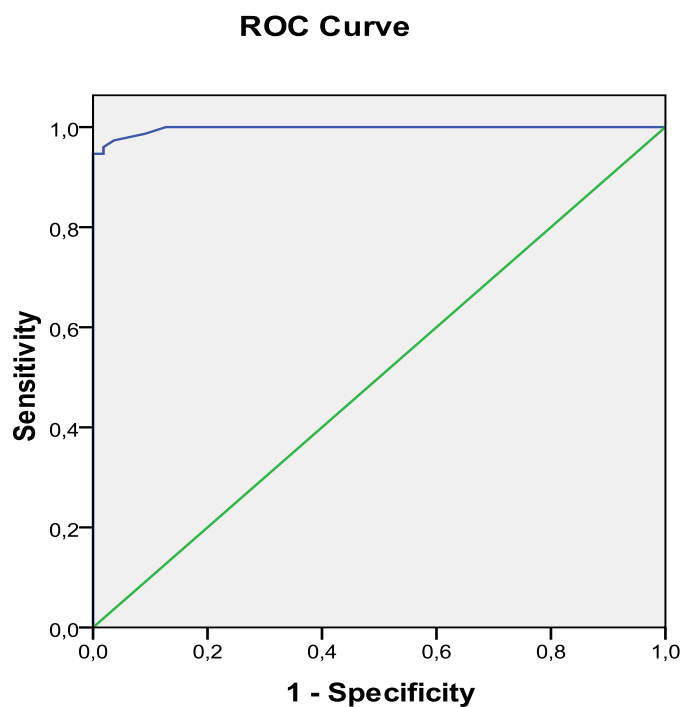
Зголемувањето на родилната тежина за единечна вредност (грам) за 2,00% $\text{Exp}(B) = 0,98$ ја намалува веројатноста за предвремено породување, значајно за 95% C.I. for $\text{EXP}(B)$: 0,97-0,99 / $p < 0,05$.

Табела 59.1 Предиктивни вредности на родилна тежина за предвремено породување

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Родилна тежина	-,02	,01	6,72	1	,01	,98	,97	,99
	Constant	49,26	19,04	6,69	1	,01	2,471E21		

a. Variable(s) entered on step 1: Родилна тежина.

ROC ареата е 0,997 што значи дека кај 99,70% / 95%CI:0,000-1,000 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 58.).



Графикон 58

6.4.11 Терапија

При утврдување на предиктивните вредности на дадената терапија за предвремено породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да претскаже предвремено породување е 57,70%. Сензитивноста изнесува 100,00% . (табела 60.).

Табела 60. Предиктивни вредности на дадената терапија за предвремено породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвремено породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвремено	Не	0	55	,0
	породување	Да	0	75	100,0
Overall Percentage					57,7

a. The cut value is ,500

Пациентките кои не добиле терапија компарирани со пациентките кои добиле терапија за 1,49 пати ($Exp(B)=1,49$) имаат поголема веројатност за предвремено породување, незначајно за 95% C.I.for EXP(B): 0.66-3.35 / $p>0,05$ (табела 60.1)..

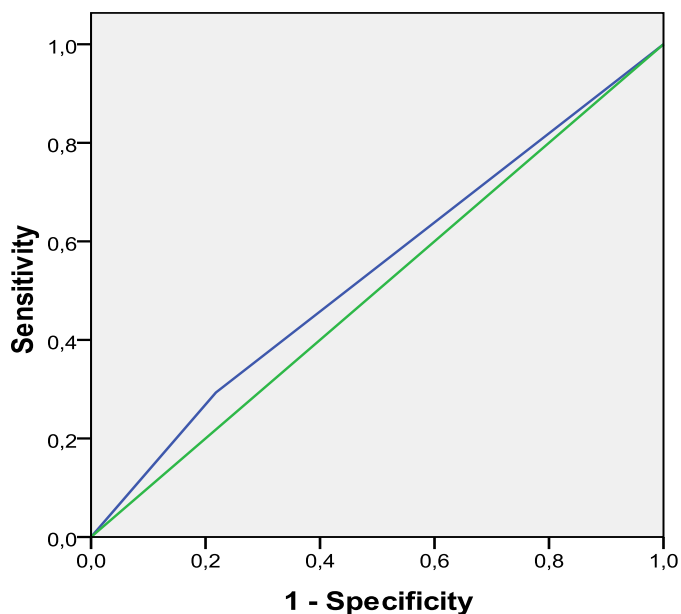
Табела 60.1 Предиктивни вредности на дадената терапија за предвремено породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Терапија (1)	,40	,41	,92	1	,34	1,49	,66	3,35
Constant	,21	,21	1,04	1	,31	1,23		

a. Variable(s) entered on step 1: Терапија.

ROC ареата е 0,538 што значи дека кај 53,80% / 95%CI:0,438-0,638 / од сите можни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 59.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 59

6.5 Мултиваријантна бинарна логистичка регресиона анализа за предикција на предвременно породување

Варијаблите (Ureaplasma, инфекција, бактериска вагиноза, Сље класификација, азотни метаболити, вагинален рН, CRP, родилна тежина) кои во Униваријантната логистичка регресиона анализа беа сигнификантно асоцирани со предвременото породување беа вклучени во Мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Поради високи вредности на стандардна грешка од анализата беа исклучени: Ureaplasma, инфекција, Сље класификација, вагинален рН, CRP.

При утврдување на предиктивните вредности на *Бактериска вагиноза*, *Азотни метаболити* и *родилната тежина* за предвременно породување (ПП) применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да претскаже предвременно породување е 97,70%. Сензитивноста изнесува 97,30% а специфичноста изнесува 98,20%. (табела 61.).

Табела 61. Мултиваријантна Бинарна Логистичка регресиона анализа за предикција на предвремено породување / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Предвремено породување		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Предвремено породување	Не	54	1	98,2
		Да	2	73	97,3
	Overall Percentage				97,7

a. The cut value is ,500

Најголема значајност / придонес за предикција на предвремено породување во моделот има бактериската вагиноза (Wald=12,32 / $p < 0,001$ ($p=0,000$), азотните метаболити (Wald=6,64 / $p < 0,001$ ($p=0,000$)) а најслабо е влијанието на родилната тежина (Wald=4,01 / $p < 0,05$ ($p=0,01$)) (табела 61.1).

Пациентките кои имаат бактериска вагиноза компарирани со пациентките кои немаат бактериска вагиноза за 4,41 пати ($\text{Exp}(B)=4,41$) имаат поголема веројатност за предвремено породување, значајно за 95% C.I.for $\text{EXP}(B)$: 2.30-14.02 / $p < 0,001$.

Зголемувањето на азотните метаболити за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 4,00% ($\text{Exp}(B)= 0,96$) ја намалува веројатноста за предвремено породување, значајно за 95% C.I.for $\text{EXP}(B)$: 1,14-1,90 / $p < 0,001$.

Зголемувањето на родилната тежина за единечна вредност (грам) за 2,00% ($\text{Exp}(B)= 0,98$) ја намалува веројатноста за предвремено породување, значајно за 95% C.I.for $\text{EXP}(B)$: 0,96-0,99 / $p < 0,05$ (табела 61.1)..

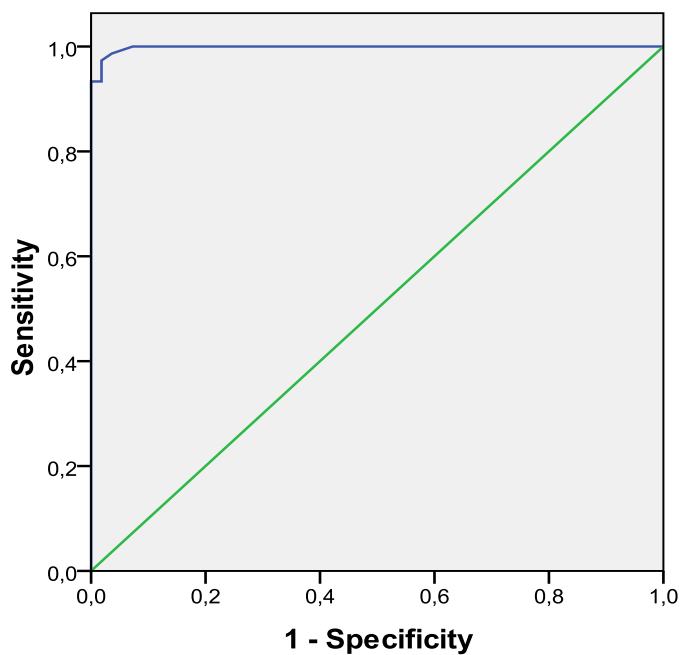
Табела 61.1 Мултиваријантна Бинарна Логистичка регресиона анализа за предикција на предвремено породување

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Бактериска вагиноза (1)	1,72	,45	12,32	1	,000	4,41	2,30	14,02
Азотни метаболити	-0,04	,03	6,64	1	,000	,96	1,14	1,90
Родилна тежина	-,02	,01	4,01	1	,01	,98	,96	,99
Constant	58,59	22,79	6,61	1	,01	2,774E25		

a. Variable(s) entered on step 1: Бактериска вагиноза, Азотни метаболити, Родилна тежина.

ROC ареата е 0,998 што значи дека кај 99,80% / 95%CI:0,000-1,000 / од сите возможни парови на пациентки во кои кај еден има предвремено породување а кај друг нема предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 60.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 60

7. ДИСКУСИЈА

ПП е најверојатно најголемиот проблем во перинатологијата, кои сигнификантно влијае на здравствениот систем во РМ, а и насекаде во светот. Овие влијанија се гледаат веднаш по породувањето на предвреме роден фетус, но постојат и долгорочни последици кои се манифестираат многу покасно и се однесуваат како на единката, така и на нејзиното семејство.

Оваа состојба е подеднакво застапена во развиените земји, како и во земјите во развој и претставува водечка причина за неонатален морталитет⁽⁵⁾. Глобално се проценува дека 11,1% од новороденчињата се предвреме родени⁽⁶⁾, а пак тоа е директна причина за 27 % од неонаталната смртност. Овие неонатуси имаат слабо развиени органи со што се изложени на ризик од многу животни загрозувачки состојби. Колку е помала гестациската возраст толку е поголем ризикот од придружен морбидитет и смрт. Релацијата помеѓу морталитетот и иматуритетот не е линеарна, туку е експоненцијална. Иако само 3-4 % од новородените се помали од 34-та г.н., сепак тие најмногу придонесуваат за неонаталниот морталитет.⁽⁹⁾

Оние деца кои ќе ги преживеат првите круцијални месеци по предвременото раѓање во голем дел ќе имаат проблеми со здравјето во тек на животот. Тие можни последици може да се поделат во три групи: ментални проблеми (невролошки развој), физички (невро- моторен развој) и сензорни (аудитивни и проблеми со видот). Многубројни студии се направени со цел да се увидат и следат погоре наведените оштетувања, но споредбата меѓу нив е многу тешка. Една кохортна студија која вклучува неонатуси родени под 26-та гестациска недела во Англија нашла дека 30 % од тестираните 280 деца има оценка за 2 стандардни девијации помала од онаа за нивна возраст. Ова тестирање е направено 2 и пол години по нивното раѓање, а резултатите се добиени врз основа на Bayley Mental and Psychomotor Development Indexes. Скоро половината од испитаниците се дефинирани како деца со пречки во развојот, а 25 % од останатите биле со сериозно изразени пречки. Тие биле следени до шест годишна возраст и тогаш 85 % од нив биле класифицирани со умерено изразени до изразени пречки, а само 20 % без никакви пречки во развојот. Повторно истите се тестирани на 11 години кога се

увидело дека 45 % од нив имаат сериозни проблеми во секојдневното живеење во споредба со нивните врсници.

Иако овие горенаведени студии се направени само кај екстремно прематурни деца, сепак и оние кои се умерено предвремени не се поштедени од ризик. Студија, направена во Холандија, во која учествувале деца на 8 годишна возраст покажала дека оние кои се родени помеѓу 32 и 36-та г.н., (истите биле без потреба од интензивна нега по раѓањето) имале два пати поголема потреба од специјални училишта. Исто оваа група имала и незначително понизок коефициент на интелигенција (IQ) и помала концентрација во однос на навремено родената група.

Меѓутоа, когнитивните и невро-моторните функции не се единствени кои се афектирани кај предвремено родените деца. Тие ќе имаат поголеми проблеми со белите дробови во касна детска возраст, особено оние под 26-та г.н., во смисла на деформитети на градниот кош (17%) и астма (25 %).

Неодамнешна студија покажува и зголем ризик од морталитет кај овие деца и во подоцнежна возраст. Таа е направена во Шведска каде се увидело дека не само што кај нив е зголемена смртноста помеѓу првата и петтата година од животот, туку овој ризик продолжил и помеѓу 18-тата и 36-тата година. Тие починале како резултат на респираторни, ендокрини и кардиоваскуларни болести во најголем број случаи.

Овие здравствени проблеми, како и оние поврзани со развојот на прематурните фетуси носат голем финансиски товар. Во студија која вклучува екстремно прематурни новороденчиња и нивниот понатамошен живот е најдена сигнификантна разлика во интелигенцијата и академската надградба. Четири пати понизок IQ е забележан кај испитуваната група во однос на контролната, која опфаќала деца со нормална родилна тежина. Посебните потреби кај овие деца изискуваат потреба од индивидуални часови и засебен едукативен план. Тие пак медицински и едукациски трошоци бараат голема жртва и од фамилијата во која живеат. Во нив спаѓаат институционализација на оние кои се со сериозни пречки во развојот, потреба од дополнителна грижа од страна на стручни лица и секојдневна грижа за нивната посебна исхрана и алтернативна терапија.

Погоре набројаното ни кажува за огромните трошоци во сите делови од системот, што уште повеќе ја зголемува потребата од детекција и превенција на ПП. Овој факт и

товарот кои самите тие го носат како единки, заедно со нивните семејства е уште еден мотив за понатамошно истражување на ова поле. Пред се треба да се донесат нови стратегии за предикција и да се подобри грижата за овие прематурни деца.

Во нашата студија беа вклучени и анализирани 130 пациентки, по исклучување со ексклузионите критериуми, поделени во три групи и тоа:

- **контролна група** (пациентки породени во термин) во која учествуваа 33 бременни жени,
- **испитувана група** поделена во две подгрупи:
 - првата - предвремено породени во која имаше 49 пациентки, и
 - втората со знаци за предвремено породување кај кои бременоста продолжи(со или без терапија) во која зедаа учество 48 трудници.

Притоа беше направена мултифакторијална анализа која е во корелација со предвременото породување и беше испитувано присуството на бактериска вагиноза со земање на микробиолошки брисеви, во која беа вклучени и клу клетки, како најспецифичен знак за нејзино постоење. Исто беше земено и рН на вагина, по што се мереше цервикална должина со ТВУЗ и беше земена крв за одредување на метаболити на азотен оксид (нитрати и нитрити) и CRP.

Од добиените испитувања направени за присуство на **БВ** е добиено дека:

Во контролната група од 33 пациентки, БВ беше присутна кај 6 (18,2 %), а кај останатите 27(81,8%) наодот беше негативен.

Во испитуваната група (првата подгрупа) кои се предвремено породени од вкупно 49 пациентки, 32 имаа (или 65,3 %) БВ, а кај 17(34,7%) истата не беше присутна.

Во втората подгрупа каде бременоста продолжила, од вкупно 48 пациентки, кај 16(33,3%) е најдена БВ, а кај 32 (66,7 %) не била присутна БВ.

Во однос на анализата на трите групи за присуство на инфект најдовме дека во контролната група на пациентки најчесто е изолирана *Ureaplasma urealyticum* кај 2 (6,10 %), кај 2 има *Candida albicans*, а кај 27 наодот бил негативен.

Во група на предвреме породени жени најчесто се изолирани: *Mycoplasma hominis* кај 5 (10,20%), *Gardnerella vaginalis* кај 6 (12,20 %) и *Ureaplasma urealyticum* кај 5 пациентки (10,20 %), а кај 17(34,70 %) најден е негативен наод.

Во втората подгрупа најчесто се изолирани: *Mycoplasma hominis* кај 5 (10,40%), *Gardnerella vaginalis* кај 3 (6,30 %) ,а кај 32 (66,70%) пациентки најден е негативен наод.

Помеѓу прикажаните наоди на микроорганизми кај пациентките (со бактериска вагиноза) во контролната група, предвремено породени пациентки и оние со продолжена бременост за Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.=33,78 и $p < 0,05$ ($p = 0,010 / 0,008-0,013$ / постои значајна разлика.

Кај пациентки кои се терминско породени присуство на кљу клетки е регистрирано кај 5 (15,20%), за разлика од предвреме родените пациентки кај кои се јавува кај 29(59,20%), а пак кај оние со продолжена бременост регистрирано е кај 21 пациентка (43,80%). Од прикажаните резултати постои сигнификантна статистичка разлика помеѓу трите групи во однос на присуство на кљу клетки со $p < 0.001$.

Покачената рН вредност $> 4,5$ е добар предиктор за предвремено породување, потврдено во неколку студии. Во нашата анализа на резултатите ја потврдивме констатацијата со тестот на Kruskal-Wallis ANOVA ($p < 0.001$) каде се гледа значајна статистичка разлика помеѓу трите групи. Добивме податок статистички значаен ($p < 0.01$) помеѓу вредностите на предвремено породените пациентки и оние кај кој продолжила бременоста.

Во однос на цервикалната должина вредностите во првата група варираа во интервал од $15,24 \pm 3,32$ mm, во втората група во интервал $15,63 \pm 4,34$ mm и третата група во интервал од $19,79 \pm 6,37$ mm со што се утврдува значајна статистичка разлика ($p < 0.01$) помеѓу породените пациентки и оние кои се со продолжена бременост.

Цервикалната должина (CL) е инверзно поврзана со ризик за предвремено породување.^(69,70) Најголемата студија од оваа тема покажала дека оние пациентки кои имаат CL под 75-та перцентила, односно оние кои ја имаат таа должина во 24 г.н.го имаат следниот релативен ризик: отприлика 4 пати зголемен ризик ако $CL < 30\text{mm}$ (25-та перцентила), 6 пати бил зголемен ако неговата должина е помала од 26mm (10-та перцентила), 9 пати доколку CL е $< 22\text{mm}$ (5-та перцентила) и 14 пати зголемен ако е под 13 мм. (71) Позитивната предиктивна вредност (ППВ) се движела од 6 до 44 % , а сензитивноста од 47 % била ниска за ниско-ризична популација. **Davies et al.**⁽⁸²⁾ во канадска проспективна опсервациска студија со учество на 964 пациентки нашле сензитивност од 57 % и специфичност од 82% за ПП, користејќи 30 mm cut-off вредност кај жени од 24-28 г.н. ППВ за ПП < 35 г.н. бил само 4,5% зашто раѓањето пред време не било често. Авторите заклучиле дека трансвагиналното УЗ мерење на CL за скрининг на ПП кај цела опстетричка популација е непотребен. Заради ниската инциденца на ПП во оваа група рутински скрининг за CL како предиктор за ПП во оваа ниско ризична популација не се препорачува.⁽⁷²⁻⁸²⁾

Друг атрибут кај кои докажавме значајна сигнификантна разлика е С-реактивниот протеин ($p < 0.01$) помеѓу пациентките со ПП и продолжена бременост. Кај првите, од вкупниот број кај 20 (40,80%) пациентки е најдено покачена вредност на CRP, а кај вторите вкупно 17 (33,40%) биле со повисока вредност.

Разликата во групите помеѓу пациентките кои имале претходно предвремени раѓања, како најголем ризик фактор се покажува и во оваа теза. Во првата група имаше 5 пациентки со претходно ПП, во втората група на предвремено породени пациентки имаше 18 пациентки, а во третата 7 со претходно ПП. Со ова се гледа дека има статистички сигнификантна разлика помеѓу групите.

Родилната тежина на новороденчињата е очекувано статистички сигнификантна ($p < 0.001$) помеѓу пациентките во контролната група и предвремено родените пациентки. Просечната тежина на фетусите кај терминско породените е 3144 gr., кај предвремено породените 1823 gr, а кај оние со продолжена бременост 2047 gr.

Исто е очекувано дека Апгар скорот во првата и петтата минута на бебињата е сигнификантно повисок ($p < 0.001$) во групата на навремено породени пациентки.

Интраутерината инфекција предизвикана од бактерии се смета за водечка причина за ПП асоцирано со инфект. Амнионскиот простор се смета за стерилна средина. Изолација на бактерии во амнионската течност е патолошки наод, кој се дефинира како микробна инвазија на амнионот.

Оскудни се студиите за метаболити на азотен оксид и бременост, поради што придонесите од оваа теза ќе бидат од големо значење. Особено кога се однесува на ПП и нивната предиктивна вредност. Од анализата на добиените резултати за азотни метаболити јасно се гледа дека нема значајна статистичка разлика помеѓу пациентките во контролната група и оние со ПП ($p > 0.05$), а постои висока сигнификантност ($p < 0.001$) помеѓу пациентките со продолжена бременост каде се значајно повисоки вредности во однос на останатите две групи. Со ова се докажува дека токму тие ја одржуваат бременоста и се намалуваат пред породувањето.

Од неколкуте студии кои го поврзуваат падот на метаболитите на азотен оксид и ПП ја зедовме студијата на **Matijevic et al.**, кои вклучиле 47 примигравиди помеѓу 23-та и 37-ма г.н. со дијагноза на ПП и 26 пациентки во контролната група со некомплицирана бременост. Исто така, азотните метаболити биле одредени со комерцијално достапен кит. Како и кај нас тоталните нитрити се анализирани како индикатор на NO продукција. Во компарација со контролната група, матерналните серумски метаболити на NO во секоја група на пациентки со ПП биле пониски и тие разлики биле статистички сигнификантни ($p < 0.05$). Најниска концентрација е забележана кај оние жени со спонтан утерин активитет и без предвремено прснати околуплодови обвивки.

Во други студии каде се евалуирал NO, исто така се добило дека тој е добар маркер за ПП^(104,105). Слично во студијата на **Zhou et al.** (106) кои го испитувале неговото ниво помеѓу пациентки со ПП и контролна група на бремени жени во термин со нормална бременост, значајно пониски вредности имало во првата, испитувана група. Покажано е дека NO делува на утерусот на тој начин што ги инхибира утерините контракции.

И во студиите на **Väisänen-Tommiska et al.**, и **Sladek et al.** се докажува истото. (60,61)

Во однос на ризик факторите, само BMI или индексот на телесна маса е единствено статистички сигнификантен ($p < 0.05$) помеѓу групите и е значајно повисок кај оние кои предвреме се породиле во однос на контролната група.

Пушењето,возраста и етничката припадност како ризик фактори кои може да влијаат на ПП немаат статистички сигнификантна разлика помеѓу групите.

7.1 Предикција на предвремено породување

При утврдување на предиктивната вредност за БВ се доби следното:

Пациетките кои имаат БВ компарирани со пациентки кои немаат БВ за 5.42 пати имаат поголема веројатност за ПП, значајно за CI 95 %,а ROC ареата е 0.667 или за 66.70% повисока веројатност за ПП.

Во однос на БВ и алкално вагинално рН, резултатите од оваа теза и оние на **Lim KH et al.** се конзистентни⁽⁸⁴⁾. Тие дошле до заклучок дека оние пациентки кои имаат знаци на предвремено породување имаат душло поголема шанса да бидат дијагностицирани со БВ, компарирани со контролната група.

Многубројни студии , од кои најпознати се на **Goncalves et al.** и **Romero et al.** укажуваат на влијанието на БВ во ПП и според нив инфекцијата е одговорна за 25-40 % од вкупниот број на породувања пред 37 г.н. ⁽⁹³⁻⁹⁹⁾. Иако инфекцијата тешко се докажува заради лимитираност на стандардизирани микробиолошки техники, присуството на клу клетки како најспецифичен знак за БВ го потврдува нејзиното постоење. Нашата студија покажува дека оние пациентки кои имаат утврдено присуство на клу клетки за 6,75 пати имаат поголем ризик дека ќе се породат предвремено.

Kumar S et al. спровеле проспективна студија во која учествувале 120 пациентки, од кој 60 биле со знаци за предвремено породување, а останатите кои биле во контролната група биле термински бремености. Истите биле тестирани за присуство на БВ. Било земено рН на вагина и микробиолошки брисеви за докажување на инфекцијата. На крајот на испитувањето дошле до заклучок дека ризикот за ПП кај пациентки со БВ е зголемен за 5.0476 (CI 95%) пати во однос на останатите учеснички.(85-90)

Sendag F et al. исто направиле проспективна студија во која нашле сигнификантна корелација помеѓу вагиналниот рН>5 и зголемениот ризик за ПП, а истовремено

доказале сигнификантна корелација помеѓу зголемениот рН и пократка должината на цервикалниот канал ($r=-0.59$, $p<0.001$)⁽⁸⁶⁾.

Генерално, нашите резултати одат во прилог на споменатите студии. Од друга страна, многу малку податоци во литературата говорат за влијанието на вагиналниот рН и ПП, поделено на рано (<28 г.н.) и касно раѓање (>28-36.6 г.н.) пред термин.

Резултатите од нашата студија говорат дека пациентките кои имаат присуство на *Ureaplasma ureal* за 4,72 пати имаат поголема веројатност за ПП во однос на оние со негативен наод. Оние пак пациентки кои имаат позитивен брис за *Mycoplasma hominis* имаат 2,21 пат поголема веројатност за ПП. *Gardnerella vaginalis* незначително го зголемува ризикот, меѓутоа е статистички несигнификантна разликата помеѓу групите.

Гореспоменатото се потврдува и со многубројни студии кои говорат за потенцијалната важност на *M.hominis* и *U.urealyticum* во индукција на ПП. Инфламаторниот одговор е поинтензивен кај интраутерини инфекции со генитална микоплазма, отколку кој и да е друг микроорганизам. Во студија која ја објавил **Witkin et al.** е земена амнионска течност (amniotic fluid-AF) со трансабдоминална амниоцентеза пред да се направи царски рез кај 99 пациентки со предвремена руптура на околуплодовите обвивки и кај сите имало позитивна АФ култура. Бројот на леукоцити и концентрацијата на CRP биле повисоки кај пациентки со интраамнијална инфекција со *Mycoplasma*, отколку кај оние кои имале други микроорганизми.⁽⁸⁷⁾

Најголем дел од студиите демонстрираат линк помеѓу ПП, бактериска инфекција и хистолошки докажан chorioamnionitis, како и елевација на интраамнионските биохемиски маркери^(80,83,84,91). Постојат докази дека интраамнионската инфекција е хроничен процес. Патот на интраутерината инфекција може да биде:асцендентен (кој е и најчест) преку вагината и цервиксот, односно долниот дел на гениталниот тракт; хематогена дисеминација, ненамерен внес на инфекција преку инвазивни дијагностички процедури и ретрограден продор од јајцеводите. Многубројни истражувачи веруваат дека асцендирањето на микроорганизмите од долниот генитален тракт настанува во тек на вториот триместар, меѓутоа точното време не може да се одреди^(88,89,90).

Во однос на предиктивната вредност на пациентки кои имаат инфекција во нашата теза беа компарирани со оние кои истата ја немаат ,а се доби дека тие за 4,56 пати имаат поголема веројатност за ПП со значајност на CI 95 %.ROC ареата е 0.671, што значи дека кај 67,1 %од сите парови на пациентки во кај еден има ПП, а кај друг нема ПП овој модел ќе одреди поголема веројатност за ПП.

Значајна предиктивна вредност имаат и клу клетките т.е. нивното присуство ја зголемува веројатноста за ПП за 6.75 пати со CI 95 %, а ROC ареата е 0.709 или за 70.90% од тие кои имале нивно присуство ќе имаат и повисока веројатност за ПП.

Според добиените статистички податоци најголема значајност за предикција на ПП има вагиналниот рН, азотните метаболити, ВМІ и цервикална должина, а најслабо е влијанието на возраста.

Зголемувањето на вагиналниот рН за единечна вредност за 30,1 % ја зголемува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI.

Зголемувањето на азотните метаболити за единечна вредност($\mu\text{mol/L}$) за 5 % ја намалува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI.($p<0,001$).

Зголемувањето на ВМІ за единечна вредноста(kg/m^2) за 8 % ја зголемува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI.

Зголемувањето на цервикалната должина за единечна вредност (mm) за 2 % ја зголемува веројатноста за ПП, значајно за 95 % CI.

Пациентките кои имаат покачено CRP имаат за 11,16 пати поголема веројатност за ПП, во однос на оние кои имаат CRP во референтни вредности.ROC ареата е 0,697, што значи дека кај 69,7 % овој модел ќе одреди повисока веројатност за ПП.

Големиот придонес за предикција на ПП го потврдивме со мултиваријантна бинарна логистичка регресиона анализа, според која присуството на БВ дава 4,41 пати поголема веројатност за ПП, во однос на оние кои немаат нејзино присуство. Не помалку значајни се и азотните метаболити, при што се потврдува дека нивното зголемување за единечна вредност ја намалува веројатноста за ПП.

8. ЗАКЛУЧОК

Од поставените цели и според добиените резултати од оваа студија можеме да заклучиме дека:

1. Вредностите на концентрациите на азотните метаболити во предикција на ПП се покажаа како одличен предиктор кој во иднина може да се употребува
2. Присуството на БВ го зголемува ризикот за ПП за 5,42 пати.
3. Најчестите микроорганизми кои доведуваат до ПП се: *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*.
4. Присуството на клу клетки се високо специфичен знак за докажување БВ
5. Корелацијата помеѓу бактериска вагиноза, концентрацијата на азотни метаболити и должина на цервиксот се главни параметри кои се предиктори за ПП.
6. Ризик факторот, претходно предвременно породување се докажа дека е значаен фактор за ПП и во нашата студија.

9. ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Media center.” Preterm birth” *Fact sheet No.363*; Nov.2015
2. American Academy of Pediatrics, Committee on fetus and newborn: Nomenclature for duration of gestation, birthweight, and intrauterine growth. *Pediatrics* 1967;39:935-9.
3. Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., . . . Van Look, P. F. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the WorldHealth Organization*, 88(1), 31-38. doi: 10.2471/BLT.08.062554
4. Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., . . . Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.
5. Steer, P. (2005a). The epidemiology of preterm labor--a global perspective. *J Perinat Med*, 33(4), 273-276. doi:10.1515/JPM.2005.053
6. Tucker, J., & McGuire, W. (2004). Epidemiology of preterm birth. *BMJ*, 329(7467), 675-678. doi: 10.1136/bmj.329.7467.675
7. Државен центар за репродуктивно здравје на РМ “Перинатолошки резултати за 2005-2016 г.”, Септември 2016
8. Goldenberg, R. L., Gravett, M. G., Iams, J., Papageorghiou, A. T., Waller, S. A., Kramer, M, Villar, J. (2012). The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*, 206(2),113-118. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.865
9. World Health Organization 2012,”Born too soon: The global action report on preterm birth”,*WHO Cataloguing-in –Publication Data* 2012
10. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study.*BMJ* 2003; **327**: 313.
11. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoff man HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992; **56**: 365–70.
12. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 882–86.

13. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 1218S–22S.
14. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003;**133**: 1737S–40S.
15. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr* 2003; **133**: 1645S–48S.
16. Goldenberg RL, Tamura T. Pre-pregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996; **275**: 1127–28.
17. 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.
18. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goepfert A, Hauth JC. The Alabama preterm birth project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 792–96.
19. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 643–50.
20. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; **94**: 5–11.
21. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**: 1286–92.
22. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of term and preterm labor. U: Fuchs AR, Fuchs F, Stubblefield PO (eds). Preterm labor. New York: McOrow-Hill, Inc. 2013; str. 77-82.
23. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2009 ;360:1489-1497. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11476-0.
24. Romero, R., Schaudinn, C., Kusanovic, J. P., Gorur, A., Gotsch, F., Webster, P., . . . Costerton, J. W. (2008). Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*, 198(1), 135 e131-135. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.026

25. Romero, R., Friel, L. A., Velez Edwards, D. R., Kusanovic, J. P., Hassan, S. S., Mazaki-Tovi, S., . . . Menon, R. (2010). A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PRO M). *Am J Obstet Gynecol*, 203(4), 361 e361-361 e330. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.026
26. Romero, R., Gotsch, F., Pineles, B., & Kusanovic, J. P. (2007). Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutrition Reviews*, 65(12 Pt 2), S194-202.
27. Coleman MAG, France JT, Schellenberg JC et al. Corticotropin-releasing hormone, corticotropin-releasing hormonebinding protein, and activin A in maternal serum: Prediction of preterm delivery and response to glucocorticoids in women with symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 183: 643-64.
28. Goffinet F, Maillard F, Fulla Y, Cabrol D. Biochemical markers (without markers of infection) of the risk of preterm delivery. Implications for clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 ;94:59-68.
29. Romero, R., Mazaki-Tovi, S., Vaisbuch, E., Kusanovic, J. P., Chaiworapongsa, T., Gomez, R., . . . Beecher, C. (2010). Metabolomics in premature labor: a novel approach to identify patients at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23(12), 1344-1359. doi: 10.3109/14767058.2010.482618
30. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *The New England Journal of Medicine*. 2015 ;333(26):1737–1742.
31. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff MA, Guise J-M. 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. *Annals of Internal Medicine*. 2010;148(3):220–233. 61.
32. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic trichomonas vaginalis infection. *The New England Journal of Medicine*. 2016;345(7):487–493. 62.
33. Lamont RF, Nhan-Chang C-L, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention

of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;205(3):177–90.

34. Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(1):1–20.

35. Villar J, Gulmezoglu a. M, De Onis M. Nutritional and Antimicrobial Interventions to Prevent Preterm Birth. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2015;53(9):575–585.

36. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF., 3rd 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*. 2014;190(6):1504–8. [PubMed]

37. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, Soper DE, Stamm CA, Sweet RL, et al. A Cluster Analysis Of Bacterial Vaginosis-Associated Microflora And Pelvic Inflammatory Disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162 (6):585–590. [PubMed]

38. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, et al. The Preterm Prediction Study: Significance Of Vaginal Infections. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1231–1235. [PubMed]

39. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial Vaginosis in Early Pregnancy and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2012;80(2):173–177. [PubMed]

40. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A Case-Control Study Of Chorioamniotic Infection And Histologic Chorioamnionitis In Pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(15):972–978. [PubMed]

41. Hay PE, Lamont LR, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal Bacterial Colonization Of The Genital Tract And Subsequent Preterm Delivery And Late Miscarriage. *British Med Journal*. 2004;308(6924):295–298. [PMC free article] [PubMed]

42. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and Clinical Manifestations of Bacterial Vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;158(4):819–828. [PubMed]

43. Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach D, Schoenknecht F, Holmes KK. Anaerobic Bacteria In Nonspecific Vaginitis. *N Engl J Med*. 1980;303(11):601–7. [PubMed]

- 44.** Martius J, Eschenbach DA. The Role Of Bacterial Vaginosis As A Cause Of Amniotic Fluid Infection, Chorioamnionitis And Prematurity - A Review. *Archives of Gynecology & Obstetrics*. 1990;247(1):1–13.
[PubMed]
- 45.** Gibbs RS. Chorioamnionitis And Bacterial Vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;169(2 Pt 2):460–2.[PubMed]
- 46.** Kurki T, Sivonen A, Renkonen O_V, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2015;80(2):173–177. [PubMed]
- 47.** Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med*. 2005; 333:1737–1742. [PubMed]
- 48.** Gratocos E, Figueras F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso, Fortuny A. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 77:37–40. [PubMed]
- 49.** Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal Bacterial Colonization of the Genital Tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*.2014 ;308(6924):295–98. [PMC free article] [PubMed]
- 50.** Leitich H, Bodner BA, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis/ *Am J Obstet Gynecol*. 2016 ;189:139–147. [PubMed]
- 51.** McDonald HM, O’Loughlin JA, Vigneswaran R, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomized placebo-controlled trial. *BJ Obstet Gyn*. 2009; 104:1391–1397. [PubMed]
- 52.** Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JN, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *NEJM*. 2012 ;342 (8):534–540. [PubMed]
- 53.** Donders GGC, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Relationship Of Bacterial Vaginosis And Mycoplasmas To The Risk Of Spontaneous Abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 183:431–7. [PubMed]

- 54.** Ledingham MA, Thomson AJ, Young A, Macara LM, Greer IA, Norman JE. Changes in the expression of nitric oxide synthase in the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod.* 2007;6: 1041-1048. doi: 10.1093/molehr/6.11.1041.
- 55.** Ekerhovd E, Brannstrom M, Weijdegard B, Norstrom A. Nitric oxide synthases in the human cervix at term pregnancy and effects of nitric oxide on cervical smooth muscle contractility. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;183:610-616. doi: 10.1067 /mob.2010.105901.
- 56.** Ledingham MA, Denison FC, Kelly RW, Young A, Nonnan JE. Nitric oxide donors stimulate prostaglandin F(2alpha) and inhibit thromboxane B(2) production in the human cervix during the first trimester of pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 2009;5:973-982. doi: 10.1093/ molehr/ 5.10.973.
- 57.** Calder AA. Nitric oxide - another factor in cervical ripening. *Hum Reprod.* 2015;13:251.
- 58.** Xou R, Xlong Q, You Y, Qiu D, Zhang K, Liu S. The use of serum nitric oxide level and cyclic guanosine monophosphate level as predictors of preterm delivery. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013; 34:115–6. [[PubMed](#)]
- 59.** Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y, Tada K, Kudo T. Elevation of total nitrite and nitrate concentration in vaginal secretions as a predictor of premature delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 182:644–5. [[PubMed](#)]
- 60.** Väisänen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomäki K, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: Further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 188:779–85. [[PubMed](#)]
- 61.** Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol.* 2007;272(2 Pt 2): R441–63. [[PubMed](#)]
- 62.** Yallampalli C, Dong YL, Gangula PR, Fang L. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Investig.* 2014 ;5:58–67. [[PubMed](#)]
- 63.** von Mandach U, Lauth D, Huch R. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy. *J Matern-Fetal Neo M.* 2003;13(1):22–27. doi: 10.1080/jmf.13.1.22.27. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

- 64.** Jo T, Takauchi Y, Nakajima Y, Fukami K, Kosaka H, Terada N. Maternal or umbilical venous levels of nitrite/nitrate during pregnancy and at delivery. *In Vivo*. 1998;12(5):523–526. [[PubMed](#)]
- 65.** Shaamash AH, Elsnosy ED, Makhlof AM, Zakhari MM, Ibrahim OA, HM EL-d. Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;68(3):207–214. doi: 10.1016/S0020-7292(99)00213-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
- 66.** Rossmannith WG, Hoffmeister U, Wolfahrt S, et al. Expression and functional analysis of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in human placenta. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5:487–494. doi: 10.1093/molehr/5.5.487. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
- 67.** Ariel I, Hochberg A, Shochina M. Endothelial nitric oxide synthase immunoreactivity in early gestation and in trophoblastic disease. *J Clin Pathol*. 1998; 51:427–431. doi: 10.1136/jcp.51.6.427. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
- 68.** Suzuki T, Ikeda Y, Yoshikawa H, et al. Gestational changes in production of NO and expression of NOS mRNA isoforms in the rat placenta. *J Vet Med Sci*. 2009; 71:495–498. doi: 10.1292/jvms.71.495.[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
- 69.** Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10:161–6.
- 70.** Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110:311–17.
- 71.** Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:579–87.
- 72.** Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development MaternalFetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:636–43.

- 73.** Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:204–10.
- 74.** Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:312–7.
- 75.** Owen J. Evaluation of the cervix by ultrasound for the prediction of preterm birth. *Clinic Perinatol* 2003; 30:735–55.
- 76.** Ozdemir I, Demirci F, Yucel O, Erkorkmaz U. Ultrasonographic cervical length measurement at 10–14 and 20–24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 130:176–9.
- 77.** Cicero S, Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaides KH. Cervical length at 22–24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperinealtranslabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:335–40.
- 78.** Yazici G, Yildiz A, Tiras MB, Arslan M, Kanik A, Oz U. Comparison of transperineal and transvaginal sonography in predicting preterm delivery. *J Clin Ultrasound* 2004; 32:225–30.
- 79.** Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:859–67.
- 80.** Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007235.
- 81.** Jackson GM, Ludmir J, Bader TJ. The accuracy of digital examination and ultrasound in the evaluation of cervical length. *Obstet Gynecol* 1992; 79:214–8.
- 82.** Davies G, Ottenhof C, Woodman M, Farley A, Julien N, Van VD, et al. Cervix length and relaxin as predictors of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:1124–31.

- 83.** Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:830–5
- 84.** Lim KH, Brooks H, McDougal R, Burton J, Devenish C, De Silva T. Is there a correlation between bacterial vaginosis & preterm labour in women in the Otago region of New Zealand? *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2010; 50(3):226–229. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01149.x. [[PubMed](#)]
- 85.** Kumar S, Suri V, Sharma M. Bacterial vaginosis in preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(1):40–41. [[PubMed](#)]
- 86.** Sendag F, Kazandi M, Akercan F, Kazandi AC, Karadadas N, Sagol S. Vaginal fluid pH, cervicovaginitis & cervical length in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010;37(2):127–130. [[PubMed](#)]
- 87.** Witkin SS, Linhares IM, Bongiovanni AM, Herway C, Skupski D. Unique alterations in infection-induced immune activation during pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 145-153.
- 88.** Larsen B, Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010. pii: 521921.
- 89.** Vancutsem E, Soetens O, Breugelmans M, Foulon W, Naessens A. Modified real-time PCR for detecting, differentiating, and quantifying *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*. *J Mol Diagn*. 2011; 13: 206-12. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Preterm Labor DST - *J bras Doenças Sex Transm* 2011; 23(3): 138-141 141
- 90.** Taylor-Robinson D, Lamont RF. Mycoplasmas in pregnancy. *BJOG*. 2011; 118(2): 164-74.11. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim GJ, Kim MR, Kuivaniemi H et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 1346-55.
- 91.** Yoon BH, Romero R, Kim M, Kim EC, Kim T, Park JS et al. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 1130-7.

- 92.** Norwitz ER, Caughey AB. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4(2): 60-72.
- 93.** Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8: 3-13.
- 94.** Nguyen DP, Gerber S, Hohlfeld P, Sandrine G, Witkin SS. *Mycoplasma hominis* in mid-trimester amniotic fluid: relation to pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2004; 32: 323-6.
- 95.** Berghella, V. (2009). Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth. *BJOG*, 116(2), 182-187. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02008.x
- 96.** Berghella, V., Baxter, J. K., & Hendrix, N. W. (2009). Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* (3), CD 007235. doi: 10.1002/14651858.CD 007235.pub2
- 97.** Berghella, V., Baxter, J. K., & Hendrix, N. W. (2013). Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD 007235. doi: 10.1002/14651858.CD 007235.pub3
- 98.** Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., Tabor, A., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Hassan, S. S. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *AmJ Obstet Gynecol*, 206(2), 124 e121-119. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003
- 99.** Romero, R., Schaudinn, C., Kusanovic, J. P., Gorur, A., Gotsch, F., Webster, P., . . . Costerton, J. W. (2008). Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*, 198(1), 135 e131-135. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.026
- 100.** Berghella, V., & Mackeen, A. D. (2011). Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 118(1), 148-155. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821fd5b0
- 101.** Berghella, V., Rafael, T. J., Szychowski, J. M., Rust, O. A., & Owen, J. (2011). Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 117 (3), 663-671.

- 102.** Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., . . . Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.
- 103.** Romero, R., Nicolaidis, K., Conde-Agudelo, A., Tabor, A., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Hassan, S. S. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *AmJ Obstet Gynecol*, 206(2), 124 e121-119. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003
- 104.** Luca Giannella, Rosanna Beraldi, Simone Giulini, Lillo B. Cerami, Kabala Mfuta and Fabio Facchinetti, Nitric oxide metabolite levels and assessment of cervical length in the prediction of preterm delivery among women undergoing symptomatic preterm labor, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 116, 3, (223), (2013)
- 105.** Aysegül Cinkaya, Hüseyin Levent Keskin, Umran Buyukkagnici, Tayfun Gungor, Esra Aktepe Keskin, Ayse Filiz Avsar and Umit Bilge, Maternal plasma total antioxidant status in preterm labor, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 36, 6, (1185), (2010)
- 106.** Zhou R, Xlong Q, You Y, Qiu D, Zhang K, Liu S. The use of serum nitric oxide level and cyclic guanosine monophosphate level as predictors of preterm delivery. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2003; 34: 115-6.