

بررسی پیامد حاملگی در زنان حامله با سابقه خونریزی واژینال در نیمه اول بارداری

دکتر فریده دادخواه^۱، دکتر مریم کاشانیان^{۲*}، دکتر گیتی الیاسی^۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۰۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۴/۰۱

چکیده

هدف: ارزیابی پیامد حاملگی در زنان حامله مبتلا به تهدید به سقط.

مواد و روش کار: یک مطالعه کوهورت آینده نگر بر روی ۱۰۰۰ زن حامله انجام شد. ۵۰۰ زن (گروه مورد)، سابقه خونریزی واژینال در نیمه اول حاملگی را می‌دادند و ۵۰۰ زن دیگر (گروه کنترل) بدون این سابقه بودند. هردو گروه از هفته ۲۰ حاملگی تا زایمان دنبال شدند.

یافته‌ها: زنان دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر سن، پاریتی و شاخص توده بدنی نداشتند.

زایمان زودرس خودبه‌خود ۱۲۶ مورد (۲/۲۵٪) در مقابل ۴۷ مورد (۰/۹/۴) ، $P = ۰/۰۰۱$ ، $ADJ RR = 1.4$ ، $CI 95\% = 1.2-1.5$ ، پارگی زودرس کیسه آب [۵۱ مورد (۱/۰/۲) در مقابل ۲۴ مورد (۰/۴/۸) ، $P = ۰/۰۲$ ، $ADJ RR = 2.1$ ، $CI 95\% = 1.2-2.3$] ۲۰ مورد (۰/۴) در مقابل ۷ مورد

(۱/۴) ، $P = ۰/۰۱$ ، $ADJ RR = 1.1$ ، $CI 95\% = 1.01-1.2$ ، در گروه مورد بیشتر بودند.

تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر پره اکلامپسی، کم بودن رشد جنین و میزان سزارین نبود. وزن نوزاد در موارد حاملگی ترم در گروه مورد کمتر از گروه کنترل بود. $۳۰۴۶/۴ \pm ۵۶۰/۸$ گرم در مقابل $۳۳۱۷/۶ \pm ۴۳۲$ گرم، $(p = ۰/۰۰۱)$.

رابطه معنی‌دار مهمی بین تعداد دفعات خونریزی با زایمان زودرس خودبه‌خودی و کندگی زودرس جفت وجود داشت و همچنین رابطه معنی‌دار مهمی بین مقدار خونریزی با کندگی زودرس جفت وجود داشت.

بحث و نتیجه گیری: تهدید به سقط میزان زایمان زودرس خودبه‌خودی و پارگی زودرس کیسه آب و کندگی زودرس جفت را زیاد می‌کند و وزن نوزاد را کاهش می‌دهد. بنابراین تهدید به سقط حاملگی را پر خطر کرده و مراقبت پره ناتال جدی‌تری را ایجاب می‌کند.

کلید واژه‌ها: تهدید به سقط، زایمان زودرس، پارگی زودرس کیسه آب، پره اکلامپسی، زایمان سزارین، پیامد حاملگی، وزن نوزاد، خونریزی واژینال

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره سوم، ص ۲۵۹-۲۵۴، مرداد و شهریور ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شهید اکبرآبادی، خیابان مولوی، چهارراه مولوی، تلفن: ۰۹۱۲۱۲۰۱۷۴۷

Email: maryamkashanian@yahoo.com

مقدمه

تهدید به سقط به عنوان وقوع هر میزان خونریزی در نیمه اول حاملگی تعریف می‌شود که در حدود ۲۰-۲۵٪ حاملگی‌ها دیده می‌شود (۱)، بنابراین عارضه شایعی در طی حاملگی است. اکثر مواقع میزان خونریزی کم است اما گاهی ممکن است شدیدتر و خطرتر باشد. حدود ۵۰ درصد موارد تهدید به سقط به سقط کامل و از دست رفتن حاملگی منجر

می‌شوند (۱) اما این ریسک به طور قابل توجهی در صورتی که فعالیت قلب جنین تایید شده باشد کاهش می‌یابد (۲). اگر حاملگی ادامه یابد، پیامدهای مشکل‌دار بیشتر گزارش شده‌اند، مثل زایمان زودرس (۴،۳)، پارگی زودرس کیسه آب (۴)، کندگی زودرس جفت (۴)، پره اکلامپسی (۴)، عقب بودن رشد جنین (IUGR) (۴،۳) و میزان سزارین (۴)، اما ریسک مالفورماسیون‌های نوزادی به نظر افزایش نمی‌یابد (۱).

^۱ استادیار زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان فیروزگر

^۲ استاد زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شهید اکبرآبادی (نویسنده مسئول)

^۳ رزیدنت زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شهید اکبرآبادی

نیز یادداشت گردید. اگر میزان خونریزی فقط در حد لکه بینی Spotting بود، کم در نظر گرفته شد و اگر مشابه خونریزی قاعدگی یا بیشتر بود به عنوان شدید در نظر گرفته شده و سپس زنان از هفته ۲۰ حاملگی تا زمان زایمان پیگیری شدند. کلیه بیماران در بیمارستان شهید اکبرآبادی زایمان کرده‌اند. گروه مورد (۵۰۰ زن)، سابقه تهدید به سقط را داشتند و در مقایسه گروه کنترل (۵۰۰ مورد) چنین سابقه‌ای را نداشتند. پیامدهای حاملگی بین این دو گروه از نظر زایمان زودرس، پارگی زودرس کیسه آب PROM، پره اکلامپسی، دکلمان، میزان سزارین و وزن نوزاد بین این دو گروه مقایسه گردید. از تست‌های آماری T-Test و کای اسکور استفاده گردید؛ و نتایج با نرم افزار آماری SPSS 11 تجزیه و تحلیل گردیدند. رضایت نامه کتبی از تمام افراد شرکت کننده دریافت گردید.

یافته‌ها

زنان دو گروه از نظر سن ($25/8 \pm 4/6$) سال در گروه مورد و ($25/3 \pm 4/9$) سال در گروه کنترل ($p=0.345$)، پاریتی ($1/87 \pm 0/58$) در گروه مورد و ($1/53 \pm 0/73$) در گروه کنترل، ($p=0.229$) و BMI ($21/43 \pm 3/72$) در گروه مورد و ($22/16 \pm 1/97$) در گروه کنترل، ($p=0.563$) تفاوت معنی‌داری آماری نداشتند. تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر زایمان زودرس، PROM و دکلمان جفت وجود داشت (جدول ۱). تفاوت آماری مهمی بین دو گروه از نظر IUGR، میزان سزارین و پره اکلامپسی وجود نداشت (جدول ۱). وزن نوزادان در گروه مورد کمتر بود که تفاوت آماری مهمی نشان می‌داد (جدول ۱). اندیکاسیون‌های سزارین در گروه مورد شامل ۶۱ مورد سزارین قبلی، ۴۵ مورد عدم پیشرفت، ۵۰ مورد زجر جنین، ۱۳ مورد پوزانتاسیون بریج، ۱۰ مورد دکلمان جفت و چهار مورد ماکروزومی بوده‌اند و در گروه کنترل شامل ۷۵ مورد سزارین قبلی، ۴۵ مورد عدم پیشرفت، ۶۱ مورد زجر جنین، هفت مورد پوزانتاسیون بریج، چهار مورد دکلمان جفت و هشت مورد ماکروزومی بوده‌اند. تعداد متوسط دفعات خونریزی در موارد زایمان زودرس و دکلمان جفت بیشتر بود (جدول ۲). میزان خونریزی در موارد زایمان زودرس بیشتر بود (جدول ۳). متوسط سن حاملگی در موارد زایمان زودرس در دو گروه مورد و کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد ($33 \pm 3/2$) هفته در گروه مورد و ($33 \pm 5/1$) هفته در گروه کنترل).

با این حال بعضی گزارشات عوارض جانبی مهمی را بر روی پیامدهای حاملگی در موارد تهدید به سقط گزارش نکرده‌اند. در مطالعه‌ای توسط Das و همکاران (۵)، افزایش میزان پیامد حاملگی بد مثل زایمان زودرس، SGA و پیامد بد حاملگی به طور عام در موارد تهدید به سقط گزارش نگردید. در مقابل در یک مطالعه توسط Mulik و همکاران (۶) ارتباط بین تهدید به سقط و پیامد بد حاملگی ارزیابی شده و نتیجه این بود که دکلمان جفت، خونریزی بدون توجه قبل از زایمان، و زایمان زودرس در زنان با سابقه تهدید به سقط در حاملگی فعلی بیشتر بود. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که حاملگی‌هایی که سابقه تهدید به سقط در نیمه اول حاملگی را دارند باید به عنوان پر خطر تلقی گردند و مطالعات بیشتری باید انجام شود تا لزوم ارزیابی بیشتر مادر-جنین در طی حاملگی را تثبیت کند.

هدف از مطالعه حاضر، بررسی پیامد حاملگی در زنان حامله با سابقه خونریزی واژینال در نیمه اول بارداری است و نیز آیا رابطه‌ای بین میزان خونریزی و تعداد دفعات خونریزی با پیامدهای سوء وجود دارد یا خیر؟

مواد و روش کار

یک مطالعه کوهورت آینده نگر در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران بین مرداد ۱۳۸۶ لغایت مهر ۱۳۸۷ بر روی زنان حامله‌ای انجام شد که برای معاینات پره ناتال به درمانگاه مامایی مراجعه کرده بودند؛ و دارای معیارهای ورود در مطالعه بودند و معیارهای خروج از مطالعه را نداشتند.

تعداد نمونه ۱۰۰۰ زن برآورد شد که ۵۰۰ زن در هر گروه قرار گرفتند. معیارهای ورود در مطالعه شامل تاریخچه مثبت خونریزی واژینال در نیمه اول حاملگی برای گروه مورد، سن حاملگی ۲۰ هفته یا بیشتر (بر اساس LMP مطمئن و تایید سونوگرافی تریمستر اول)، تک قلوبی، بدون سابقه سقط قبلی، سرویکس نرمال در معاینه واژینال (بدون پلیپ سرویکال) و سن حاملگی قابل اعتماد بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه فشار خون مزمن و دیابت، هرگونه سابقه بیماری سیستمیک یا استفاده از دارو (غیر از مکمل‌های متداول)، چند قلوبی، سیگاری بودن، سابقه هرگونه ناهنجاری مادرزادی در بچه‌های قبلی و آنومالی‌های رحمی، رابطه خویشاوندی با همسر، جفت سر راهی و سابقه تروما بودند.

تهدید به سقط به عنوان خونریزی واژینال در نیمه اول حاملگی تعریف شده و میزان خونریزی و تعداد دفعات خونریزی

جدول شماره (۱): عاقبت حاملگی در دو گروه

| پیامد | گروه مورد تعداد = ۵۰۰ | گروه کنترل تعداد = ۵۰۰ | P value | RR CI 95% |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|----------------------------|
| زایمان زودرس تعداد (درصد) | ۱۲۶ (/۲۵/۲) | ۴۷ (/۴/۹) | ۰/۰۰۱× | RR = 1.4 CI95%=1.2-1.5 |
| PROM تعداد (درصد) | ۵۱ (/۱۰/۲) | ۲۴ (/۴/۸) | ۰/۰۲× | RR = 2.1 CI95%=1.2-2.3 |
| دکلمان جفت تعداد (درصد) | ۲۰ (/۴) | ۷ (/۱/۴) | ۰/۰۰۱× | RR = 1.1 CI95%=1.01-1.2 |
| SGA تعداد (درصد) | ۱۱ (/۲/۲) | ۱۰ (/۲) | ۰/۸ | |
| سزارین تعداد (درصد) | ۱۹۸ (/۳۹/۶) | ۲۱۹ (/۴۳/۸) | ۰/۱ | |
| پره اکلامپسی تعداد (درصد) | ۳۱ (/۶/۲) | ۲۳ (/۴/۶) | ۰/۲۶ | |
| وزن نوزادی (گرم) m±SD | ۳۰۴۶± ۵۶۰/۸ | ۳۳۱۷/۶±۴۳۲ | ۰/۰۰۱× | |

جدول شماره (۲): تعداد دفعات خونریزی

| پیامدها | متوسط دفعات m± SD | حداقل تعداد دفعات | حداکثر تعداد دفعات | P value |
|--------------|----------------------|-------------------|--------------------|---------|
| زایمان زودرس | ۴/۳±۱/۷ | ۱ | ۸ | ۰/۰۰۱ |
| خیر | ۳/۴۷±۱/۲ | ۲ | ۶ | |
| PROM | ۴/۴±۱/۹ | ۲ | ۶ | ۰/۲ |
| خیر | ۴/۱±۱/۷ | ۱ | ۵ | |
| دکلمان جفت | ۴/۱۸±۱/۸ | ۱ | ۶ | ۰/۰۰۱ |
| خیر | ۲/۲±۲/۱ | ۱ | ۴ | |
| SGA | ۳±۱/۹ | ۱ | ۴ | ۰/۳ |
| خیر | ۴/۱±۱/۹ | ۱ | ۶ | |

جدول شماره (۳): میزان خونریزی در زنان با پیامد بد حاملگی

| پیامدها | خفیف (درصد) تعداد | شدید (درصد) تعداد | Pvalue | RR /CI95 |
|--------------|-------------------|-------------------|--------|----------------------------|
| زایمان زودرس | ۳۳۹ (/۷۹/۵) | ۳۵ (/۴۷/۲) | ۰/۰۰۱ | RR = 1.3 CI95%= 1.1-1.4 |
| خیر | ۸۷ (/۲۰/۵) | ۳۹ (/۵۲/۸) | | |
| دکلمان جفت | ۲۴ (/۵/۵) | ۳ (/۴) | ۰/۹ | |
| خیر | ۴۰۲ (/۹۴/۵) | ۷۱ (/۹۶) | | |
| SGA | ۱۸ (/۴/۲) | ۳ (/۴) | ۰/۷۸ | |
| خیر | ۴۰۸ (/۹۴/۸) | ۷۱ (/۹۶) | | |
| پره اکلامپسی | ۳۲ (/۷/۵) | ۷ (/۹/۵) | ۰/۲ | |
| خیر | ۳۹۴ (/۹۲/۵) | ۶۷ (/۹/۵) | | |

بحث

در مطالعه حاضر تهدید به سقط یک زایمان زودرس، PROM و دکلمان جفت را افزایش داد ولی ریسک مهمی از نظر پره اکلامپسی، SGA و زایمان سزارین وجود نداشت. علی‌رغم حقیقت که میزان SGA را زیاد نکرد با این حال وزن نوزادان در مادران با تهدید به سقط در حاملگی فعلی، کمتر از زنان گروه کنترل بود.

با افزایش تعداد دفعات خونریزی، ریسک زایمان زودرس و دکلمان جفت افزایش یافت. اما ریسک بیشتری برای PROM و پره اکلامپسی نبود. زیادتر بودن مقدار خونریزی، ریسک زایمان زودرس را افزایش داد با این حال اثری بر روی PROM و دکلمان جفت نداشت.

در یک مطالعه توسط Mulik و همکاران (۶) ارتباط بین تهدید به سقط و پیامد بد حاملگی ارزیابی شده و نتیجه این بود که دکلمان جفت، خونریزی بدون توجه قبل از زایمان، و زایمان زودرس در زنان با سابقه تهدید به سقط در حاملگی فعلی بیشتر بود. این نتایج با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد ولی در مطالعه حاضر خونریزی بدون توجه قبل از زایمان بررسی نشده است. همچنین مورتابلیتی زودرس نوزاد در مطالعه Mulik (۶) زیادتر گزارش شد. اگر چه این مسئله به علت دکلمان جفت یا زایمان زودرس یا SGA نبود. آن‌ها نتیجه گیری کردند که حاملگی‌هایی که سابقه تهدید به سقط در نیمه اول حاملگی را دارند باید به عنوان high risk تلقی گردند و مطالعات بیشتری باید انجام شود تا لزوم ارزیابی بیشتر مادر- جنین در طی حاملگی را تثبیت کند.

مطالعه دیگری توسط Das و همکاران (۵)، رشد جنین را در حاملگی‌هایی که به دنبال تهدید به سقط ادامه می‌یابد مانیتور کرد. تفاوتی برای رشد جنین در این حاملگی‌ها با حاملگی‌های بدون سابقه تهدید به سقط گزارش نشد و زایمان زودرس، کم بودن رشد جنین و پیامد کلی حاملگی تفاوتی بین دو گروه نشان نداد. این مطالعه با مطالعه حاضر تطابق ندارد و شاید علت آن کم بودن تعداد مورد بررسی (۵۵ مورد در هر گروه) باشد.

بر عکس در یک مطالعه دیگر (۷)، کاهش رشد جنین، کوتاه‌تر بودن طول مدت حاملگی و مرگ نوزادی در زنان با سابقه تهدید به سقط بیشتر گزارش گردید که مطالعه حاضر در مورد زایمان زودرس هم‌خوانی دارد ولی برای SGA مطابق نیست.

در مطالعه حاضر مرگ نوزادی بررسی نشده است. پیامد نامناسب حاملگی در یک مطالعه دیگر (۸)، در بیماران با سابقه تهدید به سقط گزارش گردیده است. میزان بالاتر سزارین، عوارض جفتی، زایمان زودرس، کم بودن وزن جنین (LBW) و ناهنجاری‌های مادرزادی نیز در مطالعه دیگر (۹) بیشتر گزارش شده ولی علی‌رغم این عوارض، ارتباط بین خونریزی و مورتابلیتی

پره ناتال وجود نداشت. در یک مطالعه بر روی اثر خونریزی روی عواقب حاملگی در حاملگی‌های تک قلو بدست آمده پس از زودرس، PROM، خونریزی سه ماهه سوم و بستری در NICU گزارش شد.

مطالعه دیگری (۱۱)، میزان زایمان زودرس و PPRM بیشتری در این بیماران گزارش کرد ولی تفاوتی در متوسط وزن زمان تولد یا سایر عوارض مامایی نشان نداد. یک مطالعه دیگر (۱۲)، عواقب حاملگی را در موارد تهدید به سقط با و بدون هماتوم در اولتراسوند ارزیابی کرد. آنان افزایش میزان عواقب بد حاملگی را بدون ارتباط با هماتوم گزارش کردند و بنابراین آنان نتیجه‌گیری کردند که عواقب بد حاملگی در تهدید به سقط به علت صدمه مستقیم به جفت است حتی اگر هماتومی در کار نباشد. بر عکس در مطالعه دیگر (۱۳)، هماتوم داخل رحم در سه ماهه اول میزان عوارض نوزادی و مادری را زیادتر کرد که شامل زایمان زودرس، SGA، زجر جنین (فتال دیسترس)، دفع مکنیوم، نیاز به NICU، سزارین و زایمان واژینال با وسیله بودند.

پره اکلامپسی و فشار خون ناشی از حاملگی، دکلمان جفت، مرگ جنین داخل رحم (IUFD)، مورتابلیتی پره ناتال و حضور یا عدم حضور خونریزی در نیمه اول حاملگی تأثیری بر روی این عواقب نداشتند.

برداشتن جفت با دست، سزارین الکتیو، خونریزی بدون توجه قبل از زایمان، زایمان زودرس و پرزانتاسیون‌های ناجور در زنان با سابقه تهدید به سقط بیشتر گزارش شده‌اند (۱۴). مطالعه حاضر این مسائل را بررسی نکرده است و پیشنهاد می‌شود که مطالعه دیگری این مسائل را مورد بررسی قرار دهد.

یک سقط خودبه‌خودی قبلی ممکن است عواقب بد بر روی حاملگی بعدی داشته باشد (۱۷-۱۵)، بنابراین به نظر می‌رسد که صدمه به جفت به تنهایی مسئول عواقب بد حاملگی در زنان با سابقه تهدید به سقط نیست و سایر عوامل پایه‌ای دیگر باید در نظر گرفته شوند که ممکن است سبب تهدید به سقط در نیمه اول حاملگی گردند و در عین حال پیامد حاملگی را نیز در هفته‌های بعدتر حاملگی تحت تأثیر قرار دهند.

در عین حال خونریزی در تریمستر اول حاملگی بیشتر احتمال دارد که حاملگی را به سقط رساند تا خونریزی در تریمستر دوم (۱۸) و خونریزی در ۶ هفته اول حاملگی بیشترین ریسک را برای سقط دارد (۱۸) که این نکته بیشتر بیانگر ابرنمایی است تا سایر عوامل مادری.

در مطالعه حاضر مادران پس از هفته ۲۰ حاملگی مانیتور شدند بنابراین موارد سقط شده و جنین‌های مالفرمه احتمالی از

در یک مطالعه سن مادر بالاتر از ۳۵ سال (۲۰) با کاهش تولد زنده، افزایش سزارین و از دست رفتن حاملگی در بیماران با تهدید به سقط موثر شناخته شد.

مطالعه دیگر (۲۱) مطرح ساخت که علی‌رغم وجود ضربان قلب، عاقبت حاملگی در بیماران با تهدید به سقط در مقایسه با بیماران بدون آن، بدتر است که بیانگر سایر عوامل موثر مادری می‌باشد.

مطالعه دیگر (۲۲) پیشنهاد کرد که اندازه گیری طول CRL می‌تواند پیشگوی مفید SGA آینده در زنانی باشد که تهدید به سقط دارند.

در یک مطالعه دیگر (۲۳) ثابت نشد که لپتین پیشگوی خوبی برای آینده حاملگی در زنان با تهدید به سقط باشد، حال آنکه در مطالعه دیگر (۲۴)، inhibin A بهترین پیشگو مطرح گردید. CA 125 در یک مطالعه دیگر یک پیشگوی کننده خوب مطرح گردید (۲۵). با توجه به مطالعات متفاوت، به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری برای یافتن بهترین پیشگوی پیامد بد حاملگی در زنان با تهدید به سقط لازم است صورت گیرد.

در مجموع اکثر مطالعات، من جمله مطالعه حاضر، عواقب بد حاملگی بیشتری را در این زنان گزارش کرده‌اند و بنابراین قابل قبول است که این حاملگی‌ها پر خطر در نظر گرفته شوند و کنترل دقیق تر در طی حاملگی برای آنان باید صورت گیرد.

مطالعه خارج شده‌اند و این نکته ممکن است دلیل نبودن افزایش ناهنجاری‌های جنین در این زنان با سابقه تهدید به سقط باشد (۱). در یک مطالعه دوره‌ای literature review (۱۷)، اثر عوارض تریمستر اول حاملگی و نیز عوارض حاملگی‌های قبلی مورد بررسی قرار گرفت. در آن مطالعه Very LBW, LBW, فشار خون ناشی از حاملگی، پره اکلامپسی، دکلمان جفت، زایمان زودرس، SGA، و نمره آپگار پایین در دقیقه ۵ در حاملگی‌هایی با تهدید به سقط با Odd ratio بیشتر از ۲، بالاتر بودند. این مطالعه پیشنهاد کرد که مطالعات بیشتری بر روی این ارتباط باید انجام گیرد و داشتن این عوارض مراقبت‌های مامائی بیشتری را ایجاب می‌کند.

مطالعه متاآنالیز دیگری (۱۹) ارتباط بین خونریزی واژینال و عواقب بد حاملگی را تأیید کرده است و مطرح می‌سازد که عدم اتفاق نظر مطالعات گوناگون، احتمال به علت یکسان نبودن میزان خونریزی و زمان خونریزی است. در واقع سؤال این است که چه عواملی کمک می‌کند تا بتوان پیامد حاملگی را در موارد تهدید به سقط پیش بینی کرد. عوامل متعددی در نظر گرفته شده‌اند (۲۴) ولی میزان موفقیت متفاوت است. این عوامل شامل HCG، پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی Pregnancy-associated A، Plasma protein A، Follistatin استاتین و inhibin A غیره می‌باشند.

References:

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd Ed. New York: MCGraw- hill; 2005. P. 239-41.
- Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. J Obstet Gynaecol 1995; 21: 331.
- Verma SK, Premi HK, Gupta TV, Thakur S, Gupta KB, Randhawa L. Perinatal outcome of pregnancies complicated by threatened abortion. J Indian Med Assoc 1994; 92 (11): 364-5.
- Weiss JL, Malone ED, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population- based screening study. Am J Obstet Gynecol 2004; 190 (3): 745- 50.
- Das AG, Gopalan S, Dhaliwal LK. Fetal growth and perinatal outcome of pregnancies continuing after threatened abortion. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996; 36 (2): 135-9.
- Mulik V, Bethel J, Bhal K. A retrospective population- based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome. J Obstet Gynaecol 2004; 24 (3): 249-53.
- Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first- trimester vaginal bleeding. Obstet Gynecol 1991; 78(1): 14-8.
- Arafa M, Abdel- Fataah M, Zeid HA, el-Khouly A. Outcomes of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. East Mediterr Health J 2000; 6 (2-3): 457-64.

9. Sipila P, Hartikainen- Sorri AL, Oja H, Von Wendt L. Perinatal outcome of pregnancies complicated by vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(12): 959-63.
10. De Sutter P, Bontinck J, Schutyser V, Van der Elst J, Gerris J, Dhont M. First- trimester bleeding and pregnancy outcome in singleton after assisted reproduction. *Hum Reprod* 2006; 21 (7): 1907-11.
11. Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (4): 845-50.
12. Johns E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (3): 483- 7.
13. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of sub-chorionic and retro-placental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (1):94-100.
14. Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, Smith N, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (3): 557-69.
15. Kashanian M, Akbarian AR, Baradaran H, Shabandoust SH. Pregnancy outcome following a previous spontaneous abortion (miscarriage). *Gynecol Obstet Invest* 2006; 61 (3): 167-70.
16. Bhattacharya S, Townend J, Shetty A, Campbell D, Bhattacharya S. Does miscarriage in an initial pregnancy lead to adverse obstetric and perinatal outcome in the next continuing pregnancy? *BJOG* 2008; 115 (13): 1623-9.
17. Van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N. ESHRE special interest group for early pregnancy(SIGEP). *Hum Reprod Update* 2009; 15 (4): 409-21.
18. Basama FM, Cros Fill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270 (2): 86- 90.
19. Ananth CV, Savitz DA. Vaginal bleeding and adverse reproductive outcome: a meta- analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8 (1): 62-78.
20. Mbugua Gitau G, Liversedge H, Goffey D, Hawton A, Liversedge N, Taylor M. The influence of maternal age on the outcome of pregnancies complicated by bleeding at less than 12 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88 (1): 116-8.
21. Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, Sirichotiya Kul S, Pong Satha S, Polsrisuthikal T. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a Cohort study. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21 (4): 331-5.
22. Reljic M. The significance of crown- rump length measurement for predicting adverse pregnancy outcome of threatened abortion, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17 (6): 510-2.
23. Tommaselli GA, Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Bifulco G, Cerrota G, Cirillo D. Do serum leptin levels have a role in the prediction of pregnancy outcome in case of threatened miscarriage? *Clin Endocrinol (OX F)* 2006; 65 (6): 776-5.
24. Johns J, Muttukrishna S, Lygnos M, Groome N, Jauniaux E. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2007; 15 (4): 413-21.
25. Sheriff LS, El- Metwaly AG, Shalan H, Badawy AM, Abu- Hashem E. Can a single serum CA 125 assay predict the outcome of threatened abortion? *J Obstet Gynaecol* 2000; 20 (1): 65-7.