

کنتر اوری ها (تضادها) در پیشگیری از تولد نوزاد نارس و پره ترم مکرر در زنان بی علامت

دکتر مهسا ناعمی^۱

خلاصه ای از شواهد و نظر متخصصین

مقدمه

زایمان زودرس (preterm)، به همراه مورتالیتی و موربیدیتی نوزاد آن، به عنوان مساله مهم در مشکلات بهداشت عمومی شناخته می شود. سازمان بهداشت جهانی (WHO) با هدف کاهش ۵۰ درصدی در میزان مرگ و میر در زایمان های زودرس در کشورهای توسعه نیافته، در بازه زمانی سال های ۲۰۱۰ الی ۲۰۲۵ تدابیری اندیشیده است. این تلاشی جدی و خطیر در رسیدن به پایان مرگ و میر قابل پیشگیری در موارد مرگ نوزادان و کودکان تا سال ۲۰۳۰ می باشد.

سازمان بهداشت انگلستان متعهد شده است که تا سال ۲۰۲۵ موارد زایمان زودرس را از ۸٪ به ۶٪ کاهش دهد، هرچند در بررسی انجام شده در سال ۲۰۱۷ در واحدهای مامایی انگلستان تنها در ۳۱٪، کلینیک های تخصصی خدماتی جهت پیشگیری از زایمان زودرس به بیماران ارائه می دادند. از آن زمان به بعد سازمان NHS انگلستان با انتشار قسمت دوم برنامه ی نجات جان کودکان، پیشنهاد داده تا مراکز مامایی از متخصصین علاقمند در پیشگیری از زایمان زودرس استفاده کرده و از دسترسی به سونوگرافی ترانس واژینال جهت بررسی سرویکس برخوردار باشند. حضور فعال تعداد زیادی از متخصصین زنان و زایمان انگلستان در فعالیت های پیشگیری از زایمان های زودرس، عدم اطمینان از شیوه های درمانی را نمایان کرده است.

در ژانویه ۲۰۲۰، نویسندگان خلاصه ای از ایمیل های متخصصین در شبکه کلینیکال زایمان زودرس انگلستان را که ۲۴ سوال مهم بالینی مرتبط با پیشگیری از زایمان زودرس را مشخص

نموده بودند جمع آوری کرده اند. در این مقاله، تلاش شده است که شواهد قابل بررسی در دسترس را خلاصه و دلایل استفاده از شیوه های درمانی و نتیجه بررسی ها در مورد شش سوال اول را ارائه دهیم. از آنجایی که در حاملگی های چندقلویی، مسائل متعددی را در پروسه باید مدنظر قرار داد، لذا در این مقاله حاملگی های تک قلو مدنظر قرار گرفته اند. نویسندگان فیلمی از خلاصه نکات جهت معرفی بهتر مقاله نیز تهیه کرده اند.

چگونه می توانیم شانس زایمان های زودرس خود به خودی را در جمعیت با ریسک پایین کاهش دهیم؟

نزدیک به دو سوم موارد زایمان های زودرس در زنان با ریسک پایین اتفاق می افتد، بنابراین حتی کاهش متوسط در میزان زایمان زودرس می تواند اثر مهمی بر جمعیت بزرگ تری بگذارد. به عنوان یک بیماری با علل متعدد و مولتی فاکتوریال، پیشگیری از زایمان های زودرس، نیازمند اصلاح ریسک فاکتورهای متعدد می باشد.

تلاش بر این شده است تا ریسک فاکتورهای تولد زودرس را که قابل اصلاح در جمعیت با ریسک پایین می باشند در جدول (۴-۱) خلاصه کنیم، به همراه ارائه میزان تاثیرات مداخلات جهت کاهش خطر. هرچند شواهد در دسترس، بین تولد های زودرس مکرر و یا تولد زودرس ناشی از مداخلات درمانی، پزشکی را افتراق نمی دهند، چرا که ریسک فاکتورهای آنها مشابه هستند مانند بیماری های مزمن عروقی و یا گوشه گیری اجتماعی. هرچند که سابقه

تولدهای زودرس شانس تولد پره‌ترم ناشی از مداخلات درمانی را در حاملگی‌های بعدی افزایش می‌دهد. بنابراین در جدول (۴-۱) تمرکز بر ریسک فاکتورهای قابل اصلاح در موارد تولدهای زودرس بوده است. این جدول بیشتر در مراکز با درآمد بالا مطرح می‌باشد در زمانیکه از مراکز با درآمد پایین اطلاعات جمع‌آوری شود؛ آن‌ها نیز در جدول لحاظ می‌شوند.

استراتژی ایده‌آل برای پیشگیری از تولدهای زودرس در یک جمعیت متناسب با ریسک‌ها و خطرات خاص همان جمعیت می‌باشد. مثلاً، در جدول (۱) مشهود است که سن کمتر از (۲۰) سال مادر در حاملگی، ریسک فاکتور مهمی در تولدهای زودرس قبل از هفته ۳۲ می‌باشد. در انگلستان با توجه به اینکه طی سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۸ میزان بارداری در نوجوانان از ۶۳٪ به ۱۷٪ کاهش پیدا کرده، در نتیجه هرگونه مداخله با تمرکز بر حاملگی نوجوانان شانس کمی را در کمک به سطح جمعیت تولدهای زودرس دارد.

در مقابل افزایش میزان BMI بالا در انگلستان را داریم که از کل تولدهای ۲۰۱۶-۲۰۱۷ در انگلستان، ۸/۷٪ آن‌ها با BMI ≤ 35 kg بوده‌اند. متخصصین در انگلستان که جهت کاهش میزان تولدهای زودرس تلاش می‌کنند می‌توانند با نگاهی به بررسی تکنولوژیک بهداشتی انگلستان در سال ۲۰۱۲ (که نشان داده با دخالت‌های رژیم‌های غذایی در زنان باردار با BMI بالا شانس وقوع تولد زودرس را تا ۳۲٪ کاهش دهد) این مداخله را در نظر بگیرند. همان‌طور که در جدول (۲) توضیح داده شده، مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که استفاده از رژیم‌های غذایی با مقادیر زیاد سبزیجات و میوه‌ها، غلات و لبنیات کم‌چرب و پروتئین بدون چربی شانس تولد زودرس را کمتر می‌کند. تنظیم رژیم غذایی در زنان با ریسک پایین (PTB) (تولد زودرس) بسیار دشوار است هرچند در یک مطالعه در سال ۲۰۰۵ که به صورت کنترل رندومی انجام گرفته است (randomized)

(control) جهت تنظیم رژیم غذایی در حاملگی، تنها ۱۳٪ از ۲۲۳۸ بیمار دعوت شده شرکت کردند و ما بین آن‌ها ۱۰٪ مطالعه را به اتمام نرساندند حتی با توجه به حمایت گروه مطالعه و متخصصین تغذیه که انجام می‌شده است. که در این مطالعه کاهش میزان (PTB) گزارش شده بود، هرچند دیگر از سال ۲۰۰۵ به بعد مطالعه (RCT) در این زمینه دیگر صورت نگرفته است. علت این قضیه می‌تواند مربوط به مشکلات در دعوت و ادامه‌ی همکاری زنان جهت مداخله در رژیم غذایی سختگیرانه در آن‌ها باشد.

روش جایگزین در این قضیه، می‌تواند تمرکز بر رژیم غذایی فردی باشد و تا تنظیم قسمت کوچکتری از رژیم غذایی آن‌ها و یا معرفی مکمل‌های غذایی خاص صورت گیرد، همان‌طور که در جدول (۲) ذکر شده است، استفاده از مکمل (Omega۳) مورد توجه بوده است چراکه در مطالعه Cochrane انجام شده در سال ۲۰۱۸ اثربخشی کلی در کاهش میزان (PCT) (با RR: ۸۹٪ برای تولد کمتر از هفته ۳۷ بارداری) داشته است. در زمان انتشار این مقاله (Makrides، Cochrane) و همکارانش جهت تایید اثر Omega۳ در استرالیا (RCT) بزرگی انجام داده‌اند. تعداد ۵۵۴۴ حاملگی به‌صورت رندوم انتخاب شده بود و نکته جالب که معلوم شد این بود که تفاوتی در میزان (PTB) گزارش نشد. همان گروه دانشمندان با انجام مطالعه آنالیزی دیگری با سنجش میزان Omega۳ با زنجیره بلند که از نمونه‌های خون جمع‌آوری شده قبلی از شرکت‌کنندگان در مطالعات قبلی آن را بررسی کردند. هرچند استفاده از مکمل‌های Omega۳ به‌صورت واضح میزان (PTB) را کاهش داده بودند ولی در زنانی که علیرغم میزان بالای Omega۳، تحت درمان قرار گرفته‌اند، افزایش (PTB) زودرس را شاهد بودند، در مقایسه با اثر نداشتن Omega۳ در مطالعه اول؛ این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که باید با احتیاط زیاد در مورد مکمل‌ها برخورد شود و مسائلی همچون میزان پایه‌ی Omega۳ افراد (و به خصوص در هر

فرد به صورت مجزا) در نظر گرفته شود.

تا این اواخر اکثر مطالعات و مداخلات ریسک فاکتور خاصی را هدف قرار دادند و به نتایج قابل درک متوسطی رسیده‌اند. شاید می‌بایست «بسته‌های» پیشگیری از PTB را برای این مسئله پیچیده در نظر داشت. در غرب استرالیا، یک برنامه‌ی جامع پیشگیری از PTB به نام «تمام این نه ماه» در سال ۲۰۱۴ آغاز شد. این برنامه سه شاخه داشت. بعضی از آن‌ها مرتبط بودند به جمعیت در خطر کمتر و ریسک پایین: I. برنامه‌ی آموزش پزشکان؛ شامل مراقبت‌های قبل از لقاح، توقف سیگار کشیدن، غربالگری طول سرویکس از طریق اسکن‌های سه ماهه‌ی میانی و استفاده از ابزار کمک حاملگی

II. برنامه‌های آموزش همگانی مردم با مشخص کردن نکات مهم در پیشگیری از PTB و تاکید بر آن‌ها III. دسترسی به متخصص پیشگیری از PTB و کلینیک‌های تخصصی

به دنبال پیروی از دستورات این برنامه، میزان PTB از ۷/۵٪ در سال ۲۰۱۳ به ۶/۹٪ در سال ۲۰۱۵ رسیده است و از آنجاییکه طی ۶ سال قبل از ۲۰۱۵ روند افزایش PTB وجود داشته و افت محسوس میزان آن در سال ۲۰۱۵، این طور نتیجه‌گیری شد که اثرات این برنامه کاهش قابل توجهی را در میزان PTB به وجود آورده بود. روزنامه‌های استرالیایی در سال ۲۰۱۹ گزارش دادند که این برنامه می‌بایست در کل کشور پیاده شود ولی هنوز بررسی‌های کلی در پیشگیری از PTB و نتایج این برنامه باید جمع‌آوری و بررسی شود که خود کاری مشکل و زمان بر است.

نجات زندگی کودکان قسمت (II) یک برنامه‌ی مشابهی از مداخلات جهت کاهش میزان PTB با نتایج وسیع از بهبود نتایج حاملگی می‌باشد. چهار جز در کاهش میزان PTB در جمعیت با خطر کمتر و ریسک پایین در نظر گرفته شده است:

I. توقف سیگار کشیدن

II. حمایت‌های لازم جهت دختران کمتر از ۱۸ سال

III. غربالگری و حمایت از زنانی که دچار خشونت‌های خانوادگی شده‌اند

IV. غربالگری از جهت کلامیدیا تراکومایتیس در زنان کمتر از ۲۵ سال

این برنامه در فروردین (March) ۲۰۱۵ آغاز شده و کماکان منتظر نتایج و اثرگذاری آن هستیم.

برنامه‌های منظم مراقبت‌های مامایی قبل از زایمان نیز می‌تواند به عنوان بسته‌های پیشگیری از PTB و کاهش میزان آن در نظر گرفته شوند. مکانیسمی که باعث کاهش میزان PTB بشود، خیلی کم شناخته شده و باید مطالعات دقیق‌تری انجام گیرد.

غربالگری طول سرویکس برای زنان با ریسک کم در حال انجام شدن است چراکه در زنان با خطر بالا نیز انجام می‌شود، هرچند این غربالگری و اسکن در مقیاس وسیع تنها به میزان اندکی از میزان PTB کاسته است و در انگلستان این میزان کاهش از ۷/۴٪ به ۷٪ بوده است. هرچند میزان کاهش کم بوده است؛ سازمان‌های بهداشتی آمریکا و ایرلند این برنامه‌ها را از نظر هزینه به اثربخشی مفید دانسته‌اند. اما؛ در انگلستان، کمیته ملی غربالگری برنامه‌ی جهانی اندازه‌گیری طول سرویکس در کاهش PTB را لازم ندانسته‌اند چراکه نقطه مشخص از طول سرویکس جهت آغاز مداخلات تعیین دقیق نشده است و مطالعه کنترل رندومیک برای بررسی میزان موربیدیتی و مورتالیتی انجام نشده است. همچنین نگرانی‌ها از مضر بودن مداخلات در طیفی از زنان که حدود ۷۰٪ آن‌ها را شامل می‌شود از جهت درمان بیش از اندازه در موارد مثبت کاذب وجود دارد؛ چراکه اکثر این‌ها (۷۰٪) خود به خود و بدون مداخلات در زمان نرمال ترم زایمان می‌کنند خیلی از ریسک فاکتورهای PTB در جدول (۴-۱) به همراه هم اتفاق می‌افتند، به طور مثال گوشه‌گیری

اجتماعی، استرس مادری، بیکاری، خشونت خانگی و رژیم ضعیف غذایی. داده‌ها از آمریکا نشان داده است که بالا رفتن میزان فقر در آمدی با شیوع PTB همراهی داشته است. این قضیه می‌تواند برنامه‌های مراقبتی از زنان آسیب‌پذیر و کم بهره از مزایای اجتماعی را برای آن‌ها توجیه کند. این برنامه‌ها فقط می‌توانند اثر متوسطی بر زندگی خانواده‌ها بگذارد. اخیراً، آگاهی راجع به PTB به عنوان یک مسئله سلامت عمومی، چه از نظر مداخلات بهداشت عمومی که می‌توانند شرایط قبل و حین حاملگی را بهبود ببخشند و چه از نظر پیشگیری در نسل‌های متعدد از نظر ابتلا به PTB بیشتر شده است. پزشکان باید با همکاری با سیاست‌گذاران و دولت‌ها جهت تغییر بنیادین اثرات اجتماعی همکاری کنند.

آیا باید در زنان بی‌علامتی که در ریسک بالای تولد زودرس هستند در اولین مراجعه به کلینیک پیشگیری از تولد زودرس، از نظر فلور واژن بررسی کرد؟

عدم اطمینان از اثر بررسی فلور واژینال در زنان بی‌علامت و با ریسک خطر بالا جهت PTB در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۲ در انگلستان با شکاف ۴۱-۵۹٪ در استفاده از فلور واژینال و بررسی آن را نشان داده است.

علاقه به ارتباط بین میکروب‌های موجود در واژن و PTB با استفاده از ۱۶s ریبوزومال RNA در تمامی طیف میکروبی واژینال بازنگری شده است نشان داده شده که لاکتوباسیل crispatus در مقابل PTB می‌تواند محافظت کننده باشد. هرچند از روش‌های مختلف جهت مطالعات استفاده شده و همین‌طور این روش‌ها هنوز نمی‌توان به صورت بالینی استفاده شوند به‌خاطر اینکه حدود ۳ ماه طول می‌کشد تا آنالیز اولیه انجام گیرد.

بررسی طیف میکروبی فلور واژن که در اکثر کلینیک‌های مجهز قابل انجام است، سوآپ فوقانی واژینال (HVS) های

انجام شده در حین حاملگی باید جهت بررسی وجود: استاف اورئوس، لانسفیلد C/B/A و G استرپتوکوکی، قارچ‌ها و تریکوموناس. آزمایشگاه‌های محلی به نظر می‌رسد که شیوه‌ی خود را اتخاذ می‌کنند و بنابر مسائل دموگرافیک خود یا بعضی از این موارد را تست می‌کنند و یا شاید آزمایش موارد دیگر را به آن‌ها اضافه نمایند.

در یک مطالعه Cochrane در سال ۲۰۱۵ نشان داده شده که غربالگری و درمان عفونت‌های قسمت تحتانی ژنیتال می‌تواند به کاهش مقادیر PTB در جمعیت حامله‌ها شود. این فرضیه براساس تک مطالعه‌ای که از Kiss و همکاران انجام داده بودند، می‌باشد، که در آن تنها ۳٪ از زنان سابقه PTB را داشته‌اند. عفونت‌های غالبی که در این مطالعه شناسایی و تحت درمان قرار گرفتند، واژینوز باکتریال (با شیوع ۷٪) و کاندیدا (با شیوع ۱۳٪) بوده‌اند.

جهت بررسی مزایای غربالگری و درمان موارد بی‌علامت واژینوز کاندیدیایی در جمعیت عمومی نتایج تحقیقات Kiss و همکاران با نتایج Roberts و همکاران در یک آنالیز وسیع هر دو مطالعه و نشان داده شده که ریسک PTB را کاهش می‌دهد. با توجه به اینکه کاندیدیاز واژینال در حاملگی شایع است (شیوع ۱۳٪) ولی در مطالعات مشاهده‌ای ارتباط آن با PTB شناخته شده است هرچند در سال ۲۰۱۹، گروه بیماری‌های HIV و بهداشت جنسی انگلستان در گایدلاین ارائه شده جهت درمان کاندیدیازیس ولوواژینال به طور خلاصه ذکر کرده که نتیجه‌گیری مطالعات قبلی ناکافی و همراه با شواهد کم می‌باشد و پیشنهاد داده تا مطالعه‌ای با طراحی دقیق‌تر در این رابطه انجام شود. شرایط خاص زنان در ریسک بالای PTB مدنظر قرار گرفته شده بود.

دلیل اصلی انجام HVS (سوآپ) در PTB شناخت واژینوز باکتریال می‌باشد، شرایطی که از مدت‌ها به عنوان ریسک فاکتور PTB در نظر گرفته می‌شود. در انگلستان، سازمان ملی بهداشت و سلامت (NICE) پیشنهاد داده تا درمان

و غربالگری واژینوزباکتریال در زنان بدون علامت به صورت روتین انجام نشود و به جای آن در این زنان با متخصص زنان و زایمان مشورت شود. این موضوع عموماً براساس مطالعه Cochrane در سال ۲۰۱۳ است که در آن نشان داده شده که در مان آنتی‌بیوتیکی در واژینوزباکتریال حاملگی با عدم شواهدی اثرگذاری این درمان بر کاهش موارد زایمان زودرس قبل از ۳۷ هفته (چه در جمعیت عمومی و چه حتی در آن‌هایی که سابقه‌ای از PTB داشته‌اند) همراه بوده.

در سال ۲۰۱۸، Subtil و همکارانش در مطالعه «PREMEVA»، ثابت کرد که غربالگری و درمان موارد واژینوزباکتریال در زنان فرانسوی با خطر پایین در حاملگی، مقدار سقط دیررس و یا زایمان زودرس مکرر قبل ۳۲ هفته را کاهش نمی‌دهند. جالب این است که هرچند زنان با ریسک کم PTB به سه گروه درمان تک دوز کلیندامایسین، درمان سه نوبت کلیندامایسین با فاصله یک ماهه و گروه سوم استفاده از Placebo بوده که البته از نظر اخلاقی گروه سوم خیلی مورد قبول نبوده است به خصوص در زنانی که سابقه PTB داشته‌اند.

این مطالعه براساس یک مطالعه قبلی Meta-Analysis که در سال‌های قبل انجام و نتیجه گرفته شده بود و مزیت استفاده از کلیندامایسین به خصوص قبل از هفته ۲۲ وجود داشت، انجام گرفت. تعداد زنانی که سابقه PTB داشته‌اند در مطالعه «PREMAVA» خیلی کم بوده است (۲۳۶ نفر) که فقط ۵ مورد سقط و PTB قبل هفته ۳۲ (۴/۴٪) در گروهی که در مان سه نوبته و تنها ۸ مورد در گروه تک دوز کلیندامایسین وجود داشت؛ در نتیجه این تعداد برای نتیجه‌گیری کلی بسیار کم بوده و باید مطالعه‌ای قوی‌تر و کافی جهت رسیدن به اینکه آیا درمان سه نوبته کلیندامایسین برای کاهش ۵۰٪ در میزان PTB زودرس مفید بوده لازم می‌باشد ولی می‌تواند نقض آن را نیز نشان دهد. تولد زودرس PTB یک عبارت مهم و احساسی نیز می‌باشد و زنان و پزشکان درگیر این

موضوع غالباً به دنبال راهی هستند تا با مداخلات خاصی بتوانند آن را کاهش دهند. باید در نظر داشت که این اتفاق می‌تواند آزار دهنده باشد. Brown و همکارانش که از RNA، ۱۶s جهت بررسی طیف میکروبی واژن استفاده کرده بودند؛ نشان داده‌اند که در ۱۰/۱۶ زنان مورد مطالعه (۶۲/۵٪) که طیف میکروبی سلامت (لاکتوباسیل غالباً) داشته‌اند، درمان با (اریتروماکسین در PROM) باعث بدتر شدن طیف میکروبی واژن (حذف لاکتوباسیل مفید) در آن‌ها شده است، در مقابل ۶ نفر از زنان شرکت‌کننده که دارای طیف میکروبی غیرسلامت (لاکتوباسیل حذف شده) قبل از PROM بوده‌اند بعد از درمان اریتروماکسین شرایطشان بهبود یافته است و آن‌هایی که بعد از (PROM) دارای طیف میکروبی ناسالم واژینال بوده‌اند با آمار بالاتری از کوریوآمینیوتیت مواجه شدند و همین‌طور با عفونت بالاتر بدن‌ناف و سپسیس نوزادی همراه بودند. نویسندگان مقاله بر نیاز فوری به پیشرفت در درمان خاص برای هر بیمار و همین‌طور آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی‌تر نظر دارند. با قبول این نکته و اینکه باید روش‌های آسان‌تر و قابل دسترس‌تر جهت بررسی طیف بیشتری از فلور میکروبی واژن در دسترس قرار بگیرد.

کلونیزاسیون استرپتوکوک گروه G (GBS) باعث استرس در میان والدین می‌شود، چرا که احتمال ابتلای نوزاد به GBS را بالا می‌برد. کلونیزاسیون مادری با (GBS) رابطه ضعیفی با میزان PTB دارد.

این قضیه برخلاف مطلب پیش چاپ شده مبتنی بر افزایش شیوع GBS در زمان زایمان زودرس می‌باشد. تا آنجایی که ما می‌دانیم، درمان GBS و اثر آن بر پیشگیری از PBS هنوز به درستی بررسی نشده است. برنامه‌ی بررسی اثر واکسن GBS و اثر آن بر PTB در حال انجام است که به زودی به نتایج جالب آن می‌توانیم بپردازیم.

توصیه می‌شود که پزشکان در آزمایشگاه‌های محلی خودشان با بحث و بررسی میزان اثردهی انجام سوآپ

واژینال و اثرات آن در زنان بی‌علامت و در ریسک بالای PTB، نتایج را در اختیار بگذارند. اگر آزمایش قابل انجام بود توصیه می‌شود قبل از هفته ۲۲ انجام و برای بررسی واژینوزباکتریال و کاندیدیازیس هم بررسی‌ها انجام شوند.

آیا باید در موارد سرکلاژ سرویکس و یا جاگذاری Pessary، طول سرویکس متعدها اندازه‌گیری شود؟

آنچه مسلم است این است که هم طول کوتاه سرویکس (CL) بعد از سرکلاژ ($\geq 25\text{mm}$) و هم کوتاه شدن پیشرونده‌ی سرویکس بعد از سرکلاژ با شانس بالاتر PTB رابطه دارند. مداخلات مفید در مورد کوتاه شدن پیشرونده‌ی سرویکس وجود ندارد. دانشگاه مامایی آمریکا توصیه به اندازه‌گیری طول سرویکس به دنبال انجام سرکلاژ سرویکس نمی‌کند. در دو مطالعه کوچک گذشته‌نگر انجام شده، در کوتاه شدن پیشرونده‌ی سرویکس در زنانی که سرکلاژ دارند، انجام مجدد سرکلاژ با شانس بالاتری از PTB همراه بوده‌اند که البته تنها ۴۹ زن در این مطالعه بررسی شده بودند.

مطالعات در مقیاس کوچکی انجام شده‌اند و بررسی طول سرویکس با سونوگرافی را بعد از انجام سرکلاژ بر روی میزان PTB بسنجند و دیده شده در مواردی که سرکلاژ ۱۰ میلی‌متری دیستال سرویکس بسته باشد و یا عدم طویل شدن سرویکس به دنبال سرکلاژ دیده شود افزایش میزان PTB رخ داده و جهت follow up و پیگیری آن‌ها توصیه به انجام شده است.

در بررسی‌های انجام شده به دنبال گذاشتن pessary سرویکس، Goya و همکاران بررسی‌های ماهانه سرویکس به دنبال گذاشتن pessary انجام داده‌اند ولی جزئیات مداخلات براساس این بررسی‌ها داده نشده است. Nicolaides و همکاران زنان با سرویکس $>25\text{mm}$ را به دنبال کارگذاری pessary نیازمند گذاشتن آن را جدا نموده و به مدت ۴ هفته بررسی‌های سرویکس را انجام داده‌اند و همین‌طور

پروژسترون واژینال برای آن‌هایی که طول سرویکس $>15\text{mm}$ داشته‌اند تجویز شده است. این مطالعه تفاوتی را در میزان PTB زیر ۳۴ هفته در این گروه‌ها گزارش نداده است.

به دنبال مطالعه خودمان توصیه به فالوآپ تا هفته ۲۸ حاملگی را به دنبال جایگذاری pessary می‌کنیم. در case series ما، ۱۲۹ بیمار را که درمان با جاگذاری pessary برای آن‌ها انجام شده بود، چهار زن به علت پرولاپس کیسه آمنیون نشدند که با سرکلاژ درمان شدند و پنج زن که با سرویکس کوتاه همراهی داشته‌اند که با پروژسترون یا سرکلاژ درمان شده‌اند. در زنانی که به دنبال جاگذاری pessary نیازمند سرکلاژ هم بوده‌اند، دو زن زایمان به موقع، یک زن PTB دیررس (زایمان بین هفته‌های ۳۴ الی ۳۶ حاملگی) و سه زن دچار PTB زودرس (قبل از هفته ۳۴ حاملگی) شدند. در زنانی که با پروژسترون درمان شده بودند، دو زن در زمان term زایمان و یک نفر به صورت late preterm زایمان کرده‌اند.

توصیه ما این است که پزشکان و بیماران پس از انجام سرکلاژ و یا pessary سرویکس جهت ادامه فالوآپ باهم هماهنگ باشند. این بحث نه تنها پیدا کردن زمان‌های مناسب مداخله مثل درمان استروئید، منیزیوم سولفات و پرده‌ها به داخل رحم در شرایط پرولاپس بی‌سر و صدای پرده‌های جنینی را نشان می‌دهد بلکه مزایا و معایب سرکلاژ ثانویه را هم نشان می‌دهد.

در مواقعی که در زنان با ریسک بالای تولد زودرس که تحت درمان با پروژسترون هستند و طول سرویکس کوتاه می‌شود علی‌رغم پروژسترون چه باید کرد؟

NICE توصیه تجویز پروژسترون واژینال به عنوان خط اول پیشگیری از PTB به خصوص در زنانی با طول سرویکس $\geq 25\text{mm}$ و یا با سابقه PTB مابین هفته‌های ۱۶ الی ۳۴ از

حاملگی باشند می‌کند در یک مطالعه Systemic Review و meta-analysis داده‌های شخصی بیماران، پنج RCT با کیفیت بالا قبلی، شامل ۹۷۴ بیمار که با استفاده از معیار طول سرویکس $\geq 25\text{mm}$ وارد مطالعه شده بودند، نشان داده شد که استفاده از پروژسترون واژینال قبل از هفته ۳۳ حاملگی به طرز قابل محسوسی شانس PTB کاهش پیدا کرده است. در اکثر مراکزی که جهت پیشگیری از PTB از درمان پروژسترون واژینال در موارد کوتاهی سرویکس استفاده می‌شود، حدود ۲ الی ۴ هفته بعد مجدداً جهت بررسی و اطمینان درمانی و همین‌طور بررسی توقف کوتاهی سرویکس در جواب به درمان، ویزیت مجدد بیماران انجام می‌شود. در صورت ادامه کوتاه شدن سرویکس و گاهی آن را به عنوان شکست درمانی در نظر می‌گیرند و لزوم تغییر مداخلات درمانی را نشان می‌دهد. در این مواقع یکی از روش‌ها که توسط shennan و همکارانش توصیه شده است، اندازه‌گیری کمی فیبرونکتین جنینی است که شانس خطر را تعیین کرد و اگر شانس PTB پایین بود در نتیجه مداخله دیگری لازم نیست ولی اگر ریسک بالا و یا امکان انجام آزمایش وجود نداشت و در مواجهه با سرویکس کوتاه حتی بعد پروژسترون، پزشکان را به تغییر شیوه درمانی و می‌دارد.

در یک بررسی که بر روی ۳۱۰ زن باردار که تحت درمان با واژینال پروژسترون بوده‌اند ولی سرویکس کوتاه هم داشته‌اند، ۷۵ زن شناخته شدند (۲۴٪) که حتی علیرغم درمان همچنان کوتاه شدن سرویکس به صورت شدیدی ادامه‌دار بوده و به کمتر از 10mm رسیده بود؛ ۴۸٪ سرکلاژ شدند و به پروژسترون واژینال هم ادامه دادند و در ۵۲٪ تنها با همان پروژسترون واژینال درمان ادامه پیدا کرده است. سن حاملگی در زمان زایمان در مواردی که سرکلاژ شده بودند به وضوح افزایش داشته است (زایمان به صورت میانگین در سن ۳۴ هفته و سروز در مقایسه با گروه انجام نشده که

۲۷ هفته و ۵ روز بوده است).

این نتایج در کنار نتایج مطالعات RCT که در زنان با طول سرویکس $\leq 10\text{mm}$ ، سرکلاژ را با عدم مداخله مقایسه کرده بود همخوانی داشت بررسی زنانی که هیچ درمانی نگرفته‌اند در زنانی که سرکلاژ انجام داده بودند ریسک PTB زیر ۳۵ هفته حاملگی کمتر بود.

اگر درمان‌های مکانیکال مثل سرکلاژ در کنار پروژسترون واژینال غیرقابل امتنان باشد این شانس استفاده از pessary به عنوان یک روش مکانیکال جایگزین را بالا می‌برد. هرچند مطالعه‌ای در این خصوص تا به حال انجام نشده، برخی گروه‌ها شروع به بررسی مزایای استفاده از pessary در کنار واژینال پروژسترون کرده‌اند. Stricker و همکاران با بررسی شانس PTB در قبل و بعد از استفاده از آن به این نتیجه رسیده‌اند که این کار در کاهش میزان PTB اثری نداشته، آن‌ها درمان استاندارد با pessary به تنهایی در زنان با سرویکس کوتاه ($\geq 10\text{mm}$) و در خطر بالای PTB را با مواردی که پروژسترون واژینال ۲۰۰ را به پساری اضافه کرده‌اند مقایسه کرده بودند.

در زنانی که هم از واژینال پروژسترون هم pessary باهم استفاده کرده بودند شانس زایمان قبل از ۳۴ هفته در ۳۲٪ رخ داده که این مقدار در آن‌هایی که با pessary تنها درمان شده بودند ۲۴/۵٪ بوده است. این مطالعه در ادامه مطالعه‌ای است که Nicolaides و همکارانش در نتایج حاصله خود از بررسی RCT‌های قبلی در مقایسه بین درمان انتظاری و استفاده از pessary کرده بودند. از ۹۳۵ زن انتخاب شده، ۴۲۳ نفر (۴۵٪) که علیرغم کوتاهی سرویکس واژینال پروژسترون هم استفاده کرده بودند (طول سرویکس $> 15\text{mm}$)؛ ۲۰۴ زن در گروه استفاده توأم از پساری در کنار پروژسترون و ۲۱۹ زن در گروه درمان انتظاری قرار داشته‌اند (تنها پروژسترون واژینال). زایمان‌های مکرر قبل از هفته ۳۴ حاملگی در ۱۲٪ زنانی که از پساری استفاده می‌کردند و در ۱۰/۸٪ آن‌ها که

فقط از پروژسترون واژینال استفاده می کردند؛ رخ داده است. بنابراین در این مطالعه هم به مانند سایرین تا امروز، مزیتی اضافی در استفاده از پساری تکمیلی دیده نشده است. پیشنهاد ما این است که استفاده از سرکلاژ در کنار پروژسترون واژینال در زنان باردار تک کلویی با طول سرویکس کم ($>10\text{mm}$) قابل قبول است. جهت کاهش موارد PTB، هرچند مطالعات با تمرکز بیشتری لازم است تا قطعی بودن آماری مزیت استفاده از آن تایید شود. این به همراه دانستن این مطلب که کارگذاری سرکلاژ سرویکس کتراندیکاسیون حتی در موارد خونریزی واژینال و یا عفونت ثابت شده ادراری ندارد.

آیا باید در کنار سرکلاژ سرویکس پروژسترون واژینال هم جهت جلوگیری از تولد زودرس در نظر گرفته شود؟

وسوسه کننده است که جهت پیشگیری از PTB در کنار درمان مدیکال مکانیکال (مثل سرکلاژ) درمان دارویی هم داده شود و به نظر دو روش باهم می توانند اثر مکمل و بهتری هم داشته باشند که البته این نظریه مورد قبول NICE در انگلستان نمی باشد.

در سال ۲۰۱۷ Jarde و همکارانش یک مطالعه systematic review و meta analysis کرده در تجمیع مداخلات جهت پیشگیری از PTB انجام داده اند. آن ها شش مطالعه را که بررسی اثر سرکلاژ یا pessary در کنار پروژسترون واژینال را جهت پیشگیری از PTB بررسی کرده بودند یافته اند. تفاوتی در پیشگیری از PTB در موارد سرکلاژ به تنهایی یا استفاده از پروژسترون به همراه سرکلاژ در قبل از هفته ۳۷ دیده نشد. تعداد اندک موارد مورد بررسی در این مطالعات به علت شک در امن بودن و یا موثر بودن پروژسترون در پیشگیری از PTB بوده است. اما اکنون زمان آن است که درمان های مکمل با پروژسترون در نظر گرفته شود؛ چرا که پروژسترون

به تنهایی اثر گذاری خود در پیشگیری و موثر بودن آن در PTB را در حاملگی های پرخطر تک کلویی اثبات کرده است. استثنا در این مورد در یک مقاله تازه منتشر شده ترایال Prolong پروژسترون داخل عضلانی را بررسی کرده که اثری در پیشگیری از PTB نداشته است. شرکت کنندگان در بررسی Prolong، زنانی با ریسک پایین خطر و آنهایی بوده اند که سرکلاژ سرویکس جهت آن ها صورت نگرفته بود.

در حال حاضر ترایال C-stitch در حال بررسی مقایسه داده هایی استفاده از سرکلاژ سرویکس می باشد. هدف این است که تعداد ۲۰۵۰ از زنان بررسی را اطلاعات راجع به استفاده از پروژسترون جمع آوری شود تا منبعی با اطلاعات با ارزش راجع به استفاده همزمان از پروژسترون به همراه سرکلاژ به ما بدهد. در حال حاضر، PTB به عنوان یک شرایط پاتولوژیک با علل به وجود آمدن متفاوت در نظر گرفته می شود، سخت است که پروژسترون را در درمان زنان با ریسک بالای PTB در نظر نگرفت چرا که پزشکان احساس می کنند استفاده از سرکلاژ سرویکس ممکن است مفید واقع شود.

بهترین توصیه درمورد نزدیکی به زنان در خطر بالای تولدهای زودرس مکرر چیست؟

در زنانی که حاملگی های مشکل دار از جهت سرویکس کوتاه و یا سابقه PTB دارند، مداوما توصیه شده که فعالیت های جنسی خود را کاهش و یا حتی به طور کامل پرهیز کنند. این توصیه ها براساس نظریه احتمال ترشح اکسی توسین که منجر به انقباض های رحمی می شود، بنا نهاده شده است و همچنین تماس های فیزیکی با سرویکس که خود باعث تولید بیشتر پروستاگلاندین اندوژن و یا اثر مستقیم ناشی از پروستاگلاندین های در semen متاثر است. هرچند سطوح اکسی توسین جهت انقباض رحمی و

حتی در زنان با تولدهای به موقع term کاملاً شناخته شده نیست. همین‌طور فعالیت‌های جنسی باعث تغییرات در طیف میکروبی واژن نیز می‌شوند که البته اثر آن‌ها بر شانس PTB همچنان جای سوال است.

در یک مطالعه Cochrane انجام شده در سال ۲۰۰۱، نقش فعالیت‌های جنسی به عنوان روشی در جهت القای زایمان را نامعلوم دانسته‌اند. مطالعات اخیر دیگری نیز هیچ اثری را نتیجه فعالیت جنسی و نزدیکی را یاز شدن سرویکس و یا کاهش زایمان و زمان زایمان را در بیماران term نیافته‌اند. مطالعات تاریخچه‌ای نشان دادند که نزدیکی با یا بدون ارگاسم در اواسط و اواخر حاملگی شانس PTB را افزایش نداده‌اند. هرچند زنان با سابقه PTB از این مطالعات خارج شده بودند. لفظ «حاملگی پرخطر» حتی زمانی که فقط جهت PTB‌های مکرر استفاده می‌شود، نتیجه جمع‌آوری جوامع بالینی و آماری متعدد است. گروه با خطر بالا شامل سابقه داشتن PTB‌های مکرر یا PROM، سرویکس کوتاه، با یا بدون سابقه جراحی‌های اکسزیونال قبلی و زنانی با اندکس PROM در حاملگی می‌باشند.

Yost و همکاران یک بررسی آنالیز ثانویه را درمورد زنان با سابقه PTB مکرر، بر روی ۱۵۶ زن با سابقه PTB مکرر قبل هفته ۳۷ حاملگی انجام دادند. زنانی که نزدیکی‌های جنسی مکرر داشته‌اند در طی حاملگی با شانس ۳۸٪ افزایش در PTB مکرر قبل هفته ۳۷ مواجه بودند و این در مقابل زنانی بود که میزان کمتری از نزدیکی داشته‌اند و شانس PTB ۲۸٪ بوده است. هرچند از نظر آماری خیلی معنی‌دار نسبت به اثر نزدیکی جنسی بر PTB نداشته ولی در غیاب مطالعات بیشتر می‌تواند نشان دهد که نزدیکی جنسی اثر قابل توجهی بر PTB نخواهد داشت و به خصوص در زنان حامله با طول سرویکس بلند و یا نرمال بنابراین ممکن است حتی در زنان با ریسک بالای PTB که علاقه به داشتن نزدیکی جنسی هستند باتوجه به کاهش اضطراب و نزدیکی بیشتر به شریک

جنسی با اثرات مثبتی در نتایج حاملگی خود بهره‌مند شوند. باتوجه به اینکه داده‌ها در این زمینه کافی نیست، لذا توصیه می‌شود باتوجه به شرایط هر زن به صورت خاص و در نظر گرفتن سابقه‌ها و علائق بیمار، جهت هر زن برنامه و نظرات مربوطه ارائه شود.

دو مطالعه در زمینه امن بودن فعالیت‌های جنسی در زنان با سرویکس کوتاه (البته بدون سابقه PTB قبلی) انجام شده است. اولی Grobman و همکاران یک مطالعه ثانویه آنالیزی از یک RCT که اثر α ۱۷ هیدروکسی پروژسترون کاپرات (OHPC) بر روی ۶۵۷ زن در اولین بارداری با طول سرویکس $CL > 30mm$ انجام داده‌اند. از زنان درباره‌ی فعالیت‌های هفتگی سوال پرسیده شده بود که شامل استراحت لگنی (عدم فعالیت جنسی)، استراحت کاری و شغلی و یا استراحت‌های غیرشغلی بوده است. از آنجاییکه این نوع استراحت‌ها خیلی شایع نبوده است، همه آن‌ها را تحت عنوان یک گروه از کاهش فعالیت‌ها در نظر گرفتند. این قضیه را برای بررسی اثرات خاص از استراحت لگنی در ۲۱۷ زن (۳۳/۶٪) سخت می‌کند و همین‌طور معلوم نیست کاهش فعالیت جنسی در این گروه در چه حدودی در افراد مختلف بوده است. این مطالعه نشان داد که شانس PTB در هر نوع کاهش فعالیتی افزایش یافته است (۳۷٪ در مقابل ۱۷٪). این خود در ادامه و تایید کاهش مقدار PTB در زنان با فعالیت‌های متوسط هماهنگی دار (در جدول ۳ تبیین شده) که می‌تواند در حمایت از نظریه کاهش PTB در افزایش فعالیت جنسی می‌باشد. روشن است که زنانی که در این مطالعه مجبور به کاهش فعالیت‌ها می‌شده‌اند دچار مشکلات بالینی دیگر و خطر بالاتری از PTB قرار می‌گرفته‌اند و این باعث نگرانی پزشکان بوده است. اخیراً مطالعه دیگری توسط Saccone و همکارانش انجام شده است که یک آنالیز ثانویه بر روی RCT انجام شده بر روی pessary سرویکس در زنان حامله تک قلو بدون سابقه PTB ($CL \geq 25mm$) مورد مطالعه قرار

دستیابی پیدا نشود و فعلاً با شواهد موجود و نظرات حرفه‌ای‌ها، توصیه‌های لازم به زنان صورت گیرد.

داده‌اند. در این مطالعه دیگر محدودیتی برای فعالیت‌های زنان در نظر گرفته نشد. برای آنالیز اثر نزدیکی جنسی بر PTB، ۵۰ زن (۱۶/۷٪) که بیش از یک روز در هفته نزدیکی جنسی داشته‌اند در گروه بدون فعالیت جنسی قرار گرفته‌اند. PTB قبل از هفته ۳۷ حاملگی در ۱۰ زن در گروه فعال جنسی (۲۰٪) و در ۷۸ زن (۳۱/۲٪) در گروه فعالیت محدود جنسی اتفاق افتاد. این نتایج در کنار مطالعه Grobman عدم توصیه به اجتناب از فعالیت جنسی را در زنان با سرویکس کوتاه بدون سابقه PTB می‌کنند.

متاسفانه نویسندگان این مقاله نتوانسته‌اند مطالعه‌ای را در زنان با سابقه PTB و سرویکس کوتاه و نسبت فعالیت جنسی در آن‌ها را پیدا کنند. Macpherdan یک مطالعه فشرده و تحلیلی بر مقالات موجود که توصیه‌هایی در قبال PTB داشته‌اند را انجام داده‌اند. آن‌ها محدودیت فعالیت جنسی را در این گروه توصیه می‌کنند علیرغم داده‌های ناکافی در اثر خطر پروستاگلاندین semen و یا سطح اکسی‌توسین به دنبال ارگاسم کم وجود دارد. نویسندگان این مطالعه نیز تا مطالعات بیشتر و بعدی نیز با این نظریه موافقت. علیرغم اثرات مفید فعالیت‌های جنسی بر زنان و حاملگی، نمی‌توان محدودیت‌های جنسی را در زنانی با سرویکس کوتاه (CL>15mm) در نظر نگرفت.

در زنان با PPROM در حاملگی، شواهدی قوی مبتنی بر ارتباط بین اولین مطالعه واژینال به دنبال پارگی پرده‌ها و زایمان یا عفونت مادری حاصل از عفونت‌های صعودی وجود دارد. نویسندگان معتقدند که در نزدیکی کامل جنسی نیز به مانند همین قضیه در این زنان احتمال بالا وجود دارد و بنابراین توصیه به محدودیت فعالیت جنسی در این زنان عاقلانه به نظر می‌رسد. مطالعات بیشتر در زمینه اثر فعالیت جنسی بر سابقه PTB نیازمند است و با توجه به محدودیت‌ها جهت طراحی مطالعه و پیدا کردن نمونه‌ها به نظر می‌رسد شاید هیچگاه به مطالعه با ارزش قابل استناد در این زمینه

Table 1. Potentially modifiable social risk factors for preterm birth (PTB) and effect of modification of risk factor on PTB rate

Risk factor	OR or RR of PTB (<37 weeks of gestation, unless specified)	Risk-reducing interventions	Effect of intervention
Maternal age under 20 years	aOR 2.12 (95% CI 1.06–4.25) for birth at <32 weeks aOR 5.06 (95% CI 1.23–20.7) for birth at <28 weeks ¹⁰	(i) Contraceptive services for young women ¹⁰⁹ (ii) Support and advice about optimal timing of childbearing ¹¹⁰ (iii) Specialist antenatal services for younger women (iv) Postnatal contraception for teenage mothers	(i and ii) Not formally assessed but theoretical delay in childbearing until lower risk age (iii) Teenage antenatal clinics may reduce PTB (OR 0.40, 95% CI 0.25–0.6), ¹¹¹ but uncertain benefit ³¹ (iv) Teenagers with second pregnancy showed higher risk of PTB ¹¹²
Domestic violence	OR 1.91 (95% CI 1.6–2.29) ¹¹³	(i) Screening for intimate partner violence (ii) Brief advocacy	(i) Screening increased the identification of victims (OR 2.95, 95% CI 1.79–4.87, moderate quality evidence) ¹¹⁴ (ii) Cochrane review concluded that there is uncertainty of benefit, but may provide small short-term benefits and reduce abuse in pregnancy. ^{115,116}
Stress Recreational drug use	OR 1.98 (95% CI 0.91–4.31) ¹¹⁷ Any drug abuse, aRR 1.6 (95% CI 1.5–1.6) (aRR 1.1–1.9) ¹¹⁸	Access to clinical psychologist ²⁰ (i) Reduce drug abuse within society ¹¹⁹ (ii) Specialist antenatal services	Uncertain (i) Reduction in drug abuse in society potentially removes risk to pregnant women (ii) Women with drug abuse and no antenatal care are at higher risk of PTB (OR 12.05, 95% CI 8.99–16.16) ¹²⁰
Unwanted pregnancy	OR 1.50 (95% CI 1.41–1.61) ¹²¹	Use tools such as London Measure of Unplanned Pregnancy to focus family planning resources ^{122,123}	Uncertain
Social deprivation	OR 1.5 (95% CI 1.2–1.9) in most vs least deprived ¹²⁴	(i) Political measures to reduce societal inequality (ii) Enhanced antenatal care to areas with greater social deprivation	(i) Uncertain ³⁰ (ii) Individual studies show an improvement in PTB rate but insufficient evidence to recommend a particular programme ³¹
Maternal education	RR 1.48 (95% CI 1.29–1.69) for low education vs medium or high education ¹²⁵	(i) Improve education for girls worldwide ¹²⁶ (ii) Targeted antenatal care for women with low maternal education	Uncertain ³¹
Surgical uterine evacuation	OR 1.44 (95% CI 1.09–1.90) ¹²⁷	Offer medical management of miscarriage and termination of pregnancy, and cervical preparation prior to surgical uterine evacuation	In 1980–1983, termination of pregnancy was associated with PTB (aOR 1.12, 95% CI 1.09–1.16), but risk has progressively declined and is no longer apparent in 2000–2003 (aOR 0.98, 95% CI 0.91–1.05) ¹²⁸
Perception of racial discrimination	RR 1.4 (95% CI 1.0–2.0) ¹²⁹ , but uncertain ¹³⁰	(i) Reduce prejudice and discrimination within society ^{131,132}	Uncertain

Table 1. (Continued)

Risk factor	OR or RR of PTB (<37 weeks of gestation, unless specified)	Risk-reducing interventions	Effect of intervention
Conceiving at <6 months postnatally	aOR ≥ 1.20 in 10 of 14 studies in systematic review ¹³⁵	(i) Address structural racism in maternity care ^{133,134} (i) Education for women about optimal spacing of pregnancies ¹³⁶ (ii) Postpartum contraception	(a) Uncertain (b) For every month of contraceptive coverage up to 18 mo postpartum, odds of PTB reduce by 1.1% (odds ratio, 0.989; 95% CI 0.986–0.993) ¹³⁷
Maternal age over 40 years	aOR 1.20 (95% CI 1.06–1.36) compared with age 30–35, ¹³⁸ Not replicated recently ¹³⁹	(i) Support and advice for women that optimal age for childbearing is 20–35 years ¹¹⁰ (ii) Specialist support for older mothers	Uncertain
Lack of social support	aOR birth 1.17 (95% CI 1.01–1.35) ¹⁴⁰	Potential for enhanced antenatal support or access to networks with enhanced social support	Uncertain

Methodology for Tables 1–4: PTB prevention literature was used to identify risk factors or interventions to prevent PTB in women at low risk that had been included in at least one systematic review or meta-analysis. Data on risk rate and effect of intervention from the most recent Cochrane review, meta-analysis or systematic review are presented if available (in that order of priority). If no meta-analysis or systematic reviews were available for either the risk rate or effect of interventions, then single studies are included for informational purposes, but it should be highlighted that this selection did not undergo a formal evaluation of research quality. If single studies were used, priority was given to recent cohort studies performed across multiple countries or, if not available, UK-based studies. If multiple cohort studies addressed a similar question, all are included to demonstrate the breadth of information. Each table is ordered from the risks that appear to have the greatest individual effect on PTB (top) to risks with the lowest individual effect (bottom).

Table 2. Areas of nutrition associated with preterm birth (PTB) and effect of modification of risk factor on PTB rate

Risk factor	OR or RR of PTB (<37 weeks of gestation, unless specified)	Risk-reducing interventions	Effect of intervention
Dietary pattern with high intake of vegetables, fruits, wholegrains, low-fat dairy and lean protein foods	OR 0.79 (95% CI 0.68–0.91) for top compared with bottom tertile of 'healthy foods' intake ¹⁵	Dietary advice with support from dietician	RR 0.10 (95% CI 0.01–0.77), ¹⁶ but uncertain ¹⁴¹
Omega 3 intake	aOR at <34 weeks 10.27 (95% CI 6.8–15.79) in lowest vs highest three quintiles of EPA + DHA ¹⁴²	Omega 3 supplementation	RR 0.89 birth at <37 weeks (95% CI 0.81–0.97) ¹⁷ Subsequent RCT showed no overall benefit, however. ¹⁸ Benefit may be limited to women with low baseline omega 3. ¹⁴³
Maternal anaemia	RR 1.56 (95% CI 1.25–1.95) ¹⁴⁴	Iron supplementation	Uncertain benefit for PTB, ¹⁴⁵ but recommended in UK practice ¹⁴⁶
Fish intake	RR 0.87 (95% CI 0.82–0.92) for eating fish 1–2 times/week, compared with less than once/week ¹⁴⁷	Dietary advice with support from dietician	No specific RCT of intake of fish on risk of PTB. Presumed placement in lower risk category by increase in fish intake
Dietary selenium intake	Increased dietary selenium associated with reduced risk of PTB. Hazard ratio per SD 0.92 of selenium intake (95% CI 0.87–0.98) ¹⁴⁸	Dietary advice with support from dietician	No specific RCT on intake of selenium. Presumed placement in lower risk category by increase in selenium intake
Zinc intake	No significant difference in baseline status and birth at <37 or <32 weeks ¹⁴⁹	Zinc supplementation	RR 0.86 birth at <37 weeks (95% CI 0.76–0.97) ¹⁵⁰
Multiple micronutrient supplementation	Expert opinion that multiple micronutrient deficiency is associated with poor infant and maternal health ¹⁵¹	Multiple micronutrient supplementation	Probably a slight reduction in PTBs (RR 0.95, 95% CI 0.90–1.01, 18 trials, 91 425 participants; moderate-quality evidence) ¹⁵²
Vitamin D intake	Deficiency (serum 25-OHD at <50nmol/L) OR 1.25 birth at <37 weeks (95% CI 1.13–1.38) ¹⁵³	Vitamin D supplementation	Little or no difference in risk of PTB (RR 0.66, 95% CI 0.34–1.30, 7 trials, 1640 women, low-certainty evidence) ¹⁵⁴
Low body mass index	Low BMI adjusted RR of PTB 1.21 (95% CI 1.14–1.28) ¹⁵⁵	(i) Interventions to increase weight gain in pregnancy (ii) Interventions to normalise weight prior to pregnancy	(i) No association found between pattern of gestational weight gain and risk of PTB ¹⁵⁶ (ii) Weight loss or unchanged between pregnancies in underweight women was associated with an increased risk of recurrent PTB in underweight women (aOR 1.67, 95% CI 1.07–2.60) ¹⁵⁷
High body mass index	BMI 35–40 aOR 1.33 (95% CI 1.12–1.57) BMI >40 aOR 1.83 (95% CI 1.62–2.07) ¹³	(i) Dietary interventions during pregnancy (ii) Lifestyle weight management interventions during pregnancy (iii) Weight loss programmes prior to pregnancy	(i) Dietary interventions reduced risk of PTB (RR 0.68, 95% CI 0.48–0.96; 4 studies, 1474 women) ¹⁴ (ii) Lifestyle weight management options might reduce risk of PTB (RR 0.76, 95% CI 0.56–1.02, 11 studies, 2198 women) ¹⁴ (iii) Theoretical allocation to lower risk category if able to normalise weight pre-pregnancy

Table 3. Potentially modifiable risk factors for preterm birth (PTB) within the environment, paid work and physical activity, and effect of modification of risk factor on PTB rate

Risk factor	OR or RR of PTB (<37 weeks of gestation, unless specified)	Risk-reducing interventions	Effect of intervention
Environment			
Smoking	aOR 1.7 (95% CI 1.3–2.2) <32 weeks ¹⁵⁸	(i) Reduce smoking in whole population (ii) Smoking cessation in pregnancy	(i) Smoking ban in public places (RR 11.7%, 95% CI 7.3–15) ¹⁵⁹ (ii) 20% relative reduction if stopped at start of pregnancy, 9% relative decrease if stopping at the start of the second trimester ¹⁶⁰
Air pollution	aOR 1.04, (95% CI 1.02–1.06) per 1 ppm CO ¹⁶¹	Future urban planning to consider effects of pollution on human health	Uncertain
Working conditions			
Unemployment	aOR 1.52 (95% CI 1.21–1.9) ¹⁴⁰	Potential for employment support in pregnancy	Uncertain
Working more than 42 hours per week	OR 1.33 (95% CI 1.1–1.6) ¹⁶²	(i) Information about occupational risks for employers and women, and legislative support for alterations in pregnancy: for example, support provided by Royal College of Nursing and the UK charity Maternity Action ^{163,164}	(i) Very little analysis of impact of workplace interventions and PTB. Small positive impact from multifaceted programme including workplace support in France in the 1970–80s ^{165,166}
Standing at work for more than 3 hours per day	OR 1.3 (95% CI 1.1–1.6) ¹⁶⁸	(ii) Change in working conditions for whole population to support health and wellbeing	(b) Strong evidence that 'good work' improves health and wellbeing. UK Government support for obtaining work and 'healthy workplaces' ¹⁶⁷
Low job satisfaction	OR 1.27 (95% CI 1.1–1.5) ¹⁶²		
Physical activity			
Very low physical activity in pregnancy	RR 0.86 (95% CI 0.78–0.95), high vs low physical activity in early pregnancy ¹⁶⁹	(i) UK government guidance of 150 minutes of moderate-intensity activity per week in pregnancy. ¹⁷⁰ Optimal physical activity 2–4 hours/week ¹⁶⁹ (ii) Interventions to increase physical activity	(i) No analysis of UK government advice yet available (ii) No evidence of PTB prevention with physical activity intervention (RR 1.15, 95% CI 0.82–1.61) ¹⁷¹
Very high physical activity in pregnancy	OR 2.10 (95% CI 1.38–3.20), high physical activity within activities of daily living ¹⁷² Not confirmed in more recent studies ^{13,15}	UK government guidance of 150 minutes of moderate-intensity activity per week in pregnancy ¹⁷⁰	No analysis of UK government advice yet available. Levels of high physical activity in pregnancy are low, so large uncertainty about effect of very high physical activity ^{169,171}

Table 4. Infection-related risk factors for spontaneous preterm birth (PTB) and effect of modification of risk factor on PTB rate

Risk factor	OR or RR of PTB (<37 weeks of gestation, unless specified)	Risk-reducing interventions	Effect of intervention
Bacterial vaginosis	Bacterial vaginosis OR of PTB 2.19 (95% CI 1.54–3.12) ⁵⁰	(i) Screening and treatment for bacterial vaginosis within a programme of screening for infections in pregnancy (ii) Screening and treatment only for bacterial vaginosis	(a) RR of 0.55 for PTB (95% CI 0.41–0.75, 2058 participants, moderate-quality evidence). ⁴³ No evidence of benefit in low-income settings ¹⁷³ (ii) RCT in low-risk pregnancies showed no difference in PTB risk with treatment of bacterial vaginosis (RR 1.10, 95% CI 0.53–2.32) ⁵³
<i>Chlamydia trachomatis</i>	OR 2.28 (95% CI 1.64–3.16) ¹⁷⁴	Screening and treatment for <i>Chlamydia trachomatis</i>	Treatment under 20 weeks of gestation associated with lower risk of PTB compared with treatment after 20 weeks (RR 0.54, 95% CI 0.37–0.80). ¹⁷⁵ Risk of PTB with infection in Australia in 2001–12 similar to background rate, attributed to treatment. ¹⁷⁶ No evidence of superiority of particular treatment ¹⁷⁷
Asymptomatic bacteriuria	OR 2.10 (95% CI 1.56–2.85) ¹⁷⁸	Antibiotics for asymptomatic bacteriuria	May be associated with a reduction in PTB (RR 0.34, 95% CI 0.13–0.88, 2 studies, 327 women, low-certainty evidence) ¹⁷⁹ Single study in women at low risk for PTB showed no benefit in treatment for birth at <34 weeks (risk 2.5% in treated vs 1.0% in untreated, risk difference –1.5%, 95% CI –15.3 to 18.5) ¹⁸⁰
Periodontal disease in pregnancy	OR 2.04–4.19 ¹⁸¹	Periodontal treatment during pregnancy	Reduction in risk of PTB (OR 0.65, 95% CI 0.45–0.93), ¹⁸² but uncertain ¹⁸³
<i>Trichomonas vaginalis</i>	RR 1.42 (95% CI 1.15–1.75) ¹⁸⁴	Screening and treatment for <i>Trichomonas vaginalis</i>	RCT found increased risk of PTB with metronidazole treatment in USA (RR 1.8, 95% CI 1.2–2.7). ¹⁸⁵ Subsequent Cochrane review found no benefit of treatment ¹⁸⁶
Vaginal candidiasis	No increased risk in cohort studies ^{47,48}	(i) Screening and treatment for vaginal candidiasis within a programme of screening for infections in pregnancy (ii) Screening and treatment only for vaginal candidiasis	(i) RR of 0.55 for PTB (95% CI 0.41–0.75; 2058 participants, moderate-quality evidence) ⁴³ (ii) Pilot study showed non-significant trend towards prevention of PTB (RR 0.33, 95% CI 0.04–3.03) ⁴⁵

References:

1. WHO. Born too soon: A global action report on preterm birth [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO. World Health Organization; 2012. [https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/]. Accessed 11 March 2019.
2. NHS England. Saving Babies' Lives Version Two [Internet]. Leeds, UK: Maternity transformation Programme, 2019. pp. 72-1. [https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/07/2019/saving-babies-lives-care-bundle-version-two-v5.pdf]. Accessed 12 February 2020.
3. UK National Screening Committee. Screening for Preterm Labour in asymptomatic, low-risk women [Internet]. London, UK: Bazian Ltd; 94-2014:1. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjD8eXZ68zqAhVzRhUIHb8yD4wQFjAAegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Flegacyscreening.phe.org.uk%2Fpolicydb_download.php%3Fdoc%3D491&usg=AOvVaw10etuqOy1-zs5FwnQMP_n5]. Accessed 12 February 2020.
4. Ravel J, Chaemsaitong P, Tarca AL, Chaiworapongsa T, Bieda J, Romero R, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 15-2:1;2014.
5. Public Health England. SMI 28 - Genitals. London, UK: Public Health England; 2017 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/611011/B_28i4.6.pdf]. Accessed 22 February 2020.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Bacterial vaginosis. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* -123:372;2014 9.
8. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 52-374:1044;2016
9. National Institute for Clinical Excellence. Preterm labour and birth, full guideline [Internet]. London, UK: National Institute for Clinical Excellence; 2015 [https://www.nice.org.uk/guidance/ng25]. Accessed 20 February 2020.
10. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14-49:303;2017.
11. Romero R, Conde-Agudelo A, Nicolaides KH. There is insufficient evidence to claim that cerclage is the treatment of choice for patients with a cervical length <10 mm. *Am J Obstet Gynecol* 5-219:213;2018.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). SMFM Statement: Use of 17alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth. Washington, DC: Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); 2020 [https://els-jbs-prod-cdn.literatumonline.com/pb/assets/raw/HealthAdvance/journals/ymob/SMFM_Statement_PROLONG1572023839767-.pdf].
13. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* -113:17;2006 42.
14. Family Planning. Adolescents, youth & family planning [Internet]. 2020. [https://www.familyplanning2020.org/ayfp]. Accessed 10 April 2020.

15. Barrett G, Nolan EM, G€urtin ZB, Stephenson J, Hall JA. London Measure of Unplanned Pregnancy and newer family forms: an update. *J Epidemiol Community Health* 765:(74) ;2020 [<http://jech.bmj.com/content/early/26/06/2020/jech-214419-2020.abstract>]. Accessed 01 May 2020.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. BJOG press release: women with short or long birth spacing face a greater risk of preterm birth. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016.
17. Rahmati S, Azami M, Badfar G, Parizad N, Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 89-33:2679;2020
17. Ahmadi A, Ramazanzadeh R, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Amirmozafari N. Association of Chlamydia trachomatis infections with preterm delivery; a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 7-18:1;2018.