

## بررسی ارتباط پیتید-C و انسولین مایع آمنیوتیک با ماکروزومی نوزادان

سهیلا امینی مقدم<sup>۱</sup>، محمدرضا مهاجری تهرانی<sup>۲</sup>، زهرا شعبان نژاد خاص<sup>۲</sup>، رامین حشمت<sup>۲</sup>، اشرف آل یاسین<sup>۳</sup>، باقر لاریجانی<sup>۳\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** پیتید-C مایع آمنیوتیک بیانگر میزان ترشح انسولین جنین است. شرایط هیپر انسولینمی جنین، سبب افزایش وزن موع تولد و اختلال تحمل گلوکز و چاقی در سنین بالاتر می شود. شیوع تولد نوزادان ماکروزوم در ایران ۱۰٪ می باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پیتید-C و انسولین مایع آمنیوتیک با ماکروزومی نوزادان بود.

**روش‌ها:** این مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام شده است. ۱۰ نوزاد که در زمان تولد وزن بالای ۴۰۰۰ گرم داشتند، به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند و ۲۸ نوزاد با وزن کمتر از ۴۰۰۰ گرم به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه گردیدند. مادران نوزادان هر دو گروه از نظر میانگین سنی و تعداد زایمان و وزن قبل از بارداری اختلاف زیادی نداشتند. چنانچه شرکت کنندگان شرایط خروج از مطالعه را نداشتند، در هنگام زایمان حدود ۱۰ cc مایع آمنیوتیک طی آمیوستز گرفته شد و همچنین از بند ناف جنین یا خون وریدی جنین و خون وریدی مادر جهت اندازه گیری انسولین و پیتید-C و گلوکز نمونه گیری به عمل آمد.

**یافته‌ها:** نوزادان ماکروزوم در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی داری در پیتید-C خون نوزاد ( $P=0/044$ ) و خون مادر ( $P=0/043$ ) داشتند. میزان انسولین در مادران نوزادان ماکروزوم و نوزادان ماکروزوم و مایع آمنیوتیک بالاتر از گروه شاهد بود ولی از نظر آماری معنی دار نبود. میزان پیتید-C در مایع آمنیوتیک نوزادان ماکروزوم نیز بالاتر از گروه شاهد بود. **نتیجه گیری:** افزایش پیتید-C مایع آمنیوتیک، خون نوزاد و خون مادر، می تواند با افزایش وزن جنین ارتباط داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** انسولین، پیتید-C، ماکروزومی، مایع آمنیوتیک

- ۱- بخش زنان و زایمان، بیمارستان فیروزآبادی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
- ۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- بخش زنان و زایمان، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* **نشان‌ی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کدپستی ۱۴۱۱۴؛ تلفن: ۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نامبر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

بارداری با تغییرات آناتومیک و فیزیولوژیک زیادی همراه است و بارداری سالم مستلزم تطابق متابولیک و هورمونی است که هیپوتالاموس، هیپوفیز، پاراتیروئید، تیروئید و آدرنال را درگیر می‌کند. این تطابق متابولیک تأمین کننده نیازهای جنینی در طول بارداری است [۱-۳]. همچنین ترشحات جفت که شامل پروژسترون، لاکتوژن جفتی و هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین و هورمون رشد هستند، همراه با تغییرات هورمونی مادر سبب مقاومت به انسولین و افزایش ترشح انسولین می‌شوند به همین جهت بارداری یک عامل خطر افزایش قند خون بوده و دیابت بارداری شایع ترین اختلال متابولیک این دوران است [۴-۲]؛ که در صورت عدم کنترل با موربیدیته و مورتالیتی مادر و جنین همراه است [۴]. در مطالعه‌ای که Fraser و Bruce انجام دادند، میزان پیتید- C در نوزادان ماکروزومی و در مایع آمنیوتیک بالاتر از گروه شاهد بود. ماکروزومی همراه با دیابت مادر موجب هیپوگلیسمی نوزادی می‌گردد که در ۶۰-۵۰٪ موارد ایجاد می‌شود و افزایش موارد بستری در NICU را در پی دارد [۵]. شیوع ماکروزومی نوزاد در جوامع مختلف ۱۵-۵٪ و در ایران تقریباً ۱۰٪ می‌باشد [۳]. در بیماران مبتلا به دیابت بارداری، این شیوع حدود ۳۰-۲۰٪ است. از علل ماکروزومی غیر از دیابت مادر می‌توان به نژاد و جثه والدین به ویژه چاقی مادر، سن مادر، حاملگی بعد از ترم، مولتی پاریتی و سابقه تولد نوزاد ماکروزوم اشاره نمود. یکی از عوارض هیپرانسولینمی ماکروزومی نوزاد است. هر یک واحد افزایش انسولین مایع آمنیوتیک میزان ماکروزومی را سه برابر افزایش می‌دهد [۶].

در مطالعات دیگری که در نوزادان ماکروزوم انجام شد، میزان پیتید- C نوزاد و مایع آمنیوتیک بالاتر از گروه شاهد بود [۷].

این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پیتید- C مایع آمنیوتیک، سرم نوزاد و مادر و انسولین مایع آمنیوتیک با ماکروزومی نوزاد انجام شد. با توجه به این که تا کنون در ایران مطالعه ای در این زمینه انجام نشده است و با توجه به اهمیت ماکروزومی از جهت عوارض مادری و نوزادی و لزوم

پیشگیری از آن در صدد بررسی پیتید C و انسولین به عنوان یک نشانگر پیش‌بینی کننده این عارضه برآمدیم.

## روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد - شاهدهی انجام شده است. زنان بارداری که طی سال ۱۳۸۴ به بیمارستان‌های فیروزآبادی، شریعتی، شهریار و بقیه ... شهر تهران مراجعه کرده بودند و در زمان زایمان نوزادانی با وزن بالای ۴۰۰۰ گرم داشتند، به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند. زنان بارداری که حاملگی چندقلویی نداشتند، در حاملگی فول ترم بودند، جنین زنده داشتند، ایزوایمونیزاسیون شدید Rh نداشتند و تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید در حاملگی نبودند، وارد مطالعه شدند. زنانی که نوزاد آنها مالفورماسیون واضح مثل امفالوسل، اسپینا بیفیدا، آنانسفالی نداشت، پارگی کیسه آب و یا تاریخچه تهدید به سقط، نارسایی سرویکس و مالفورماسیون رحمی نداشتند و حتماً پرورده‌ای با ثبت زایمان در بیمارستان داشتند و وزن هنگام تولد نوزاد آنها کمتر از ۴۰۰۰ گرم بود، به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. پس از کسب رضایتنامه، نمونه ای از مایع آمنیوتیک (تقریباً ۱۰<sup>cc</sup>) هنگام سزارین انتخابی و زایمان طبیعی گرفته شد. با رعایت کلیه شرایط نگهداری و فریز، مایع آمنیوتیک از هر بیمارستان سطح شهر تهران که زایمان انجام گرفته بود به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم بیمارستان شریعتی ارسال شد. سطح انسولین و پیتید- C مایع آمنیوتیک با روش رادیوایمونواسی بوسیله کیت‌های ایمنوکیت با استفاده از دستگاه گاما کانتر اندازه‌گیری شد. نمونه خون مادر و نوزاد جهت اندازه‌گیری سطح گلوکز، انسولین و پیتید- C گرفته شد. گلوکز هم با دستگاه اتوآنالیزر هیتاچی ۹۰۲ اندازه‌گیری شد. وزن نوزاد با وزنه استاندارد اطاق زایمان تعیین گردید. آپگار هر نوزاد در اتاق زایمان مشخص شد. کلیه اطلاعات بدست آمده در بانک اطلاعاتی نرم افزار SPSS ذخیره و سپس تحلیل آماری انجام شد. از آزمون T دو طرفه استفاده شد مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. این طرح در کمیته اخلاقی مرکز تحقیقات غدد

میزان پپتید-c سرمی مادران نوزادان ماکروزوم و نوزادان ماکروزوم بالاتر از گروه شاهد بود. این اختلافها معنی دار بود (جدول ۲). میزان پپتید-c در مایع آمنیوتیک گروه ماکروزومها و انسولین مادران نوزادان ماکروزوم، مایع آمنیوتیک و در نوزادان ماکروزوم بالاتر از گروه شاهد بود، ولی این اختلافات معنی دار نبود (جدول ۲). میزان گلوکز در مادران نوزادان ماکروزوم و نوزادان ماکروزوم بالاتر از گروه شاهد بود، ولی معنی دار نبود (جدول ۲). از جهت آپگار بدو تولد بین دو گروه اختلافی وجود نداشت.

ومتابولیسیم بیمارستان شریعتی مطرح وبه تصویب رسید و از همه شرکت کنندگان در مطالعه قبل از شروع مطالعه رضایت نامه کتبی اخذ شد.

## یافته‌ها

از میان زنان بارداری که برای زایمان انتخاب شدند، ۱۰ مورد نوزاد ماکروزوم داشتند و ۲۸ مورد شاهد بودند که اطلاعات دموگرافیک آنها در جدول ۱ وجود دارد.

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک مادران در گروه ماکروزوم و شاهد

گروه طبیعی	گروه مادران با نوزاد ماکروزوم	
۲۸	۱۰	تعداد نوزادان
۳۰/۲ ± ۵/۸	۲۷/۲ ± ۳/۷	میانگین سن (سال)
۰/۸ ± ۱	۰/۵ ± ۰/۵۲	تعداد زایمان
۰/۲۸ ± ۰/۵۳	۱ ± ۰/۳۱	سابقه سقط
۷۳ ± ۱۰/۹	۷۷/۲ ± ۸/۲	وزن قبل از بارداری (kg)
۸۴ ± ۱۱/۷	۸۹ ± ۹/۱	وزن موقع زایمان (kg)
۳۸ ± ۱/۲	۳۷ ± ۱/۱	متوسط طول حاملگی (week)

\* مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است

جدول ۲- مقادیر انسولین و پپتید-c مایع آمنیوتیک و انسولین، پپتید-c، گلوکز، خون مادر و نوزادان ماکروزوم در مقایسه با نوزاد نرمال

نرمال	ماکروزوم	
۲۸	۱۰	تعداد نوزادان
۰/۰۶۸ ± ۰/۰۸۴	۰/۰۷۵ ± ۰/۰۹۳	انسولین مایع آمنیوتیک (ng/ml) **
۰/۷۰۲ ± ۰/۳۱	۱/۵۷۱ ± ۰/۸۸	انسولین مادر (ng/ml) **
۰/۱۴۵ ± ۰/۱۳	۰/۱۲۸ ± ۰/۱۵	انسولین نوزاد (ng/ml) **
۰/۷۲۶ ± ۱/۳۴	۰/۹۴۶ ± ۱/۸۸	پپتید-c مایع آمنیوتیک (ng/ml) **
۱/۶۰۸ ± ۲/۰۵	۲/۸۲۵ ± ۴/۲۱	پپتید-c مادر (ng/ml) *
۰/۶۸۶ ± ۰/۹۹	۱/۱۳۳ ± ۱/۸۲	پپتید-c نوزاد (ng/ml) *
۲۴/۲۸۴ ± ۷۷/۷۸	۶۳/۵۶۸ ± ۱۰/۶۳۰	گلوکز مادر (mg/dl) **
۳۰/۲۴۱ ± ۵۷/۱۷	۱۸/۸۶۲ ± ۶۸/۳۰	گلوکز نوزاد (mg/dl) **

\* مقادیر P از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۵)

† مقادیر نشانگر میانگین ± انحراف معیار است

\*\* مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵)

## بحث

بر اساس نتایج این مطالعه میزان پیتید- c در سرم نوزادان ماکروزوم و مایع آمنیوتیک آنها بالاتر از گروه شاهد بود که این نتایج با مطالعات دیگر همخوانی دارد [۷،۵]. شاید با افزایش تعداد بیماران، این اختلاف در پیتید- c مایع آمنیوتیک هم معنی دار شود. در مطالعه‌ای که Fraser و Bruce روی ۲۲ نوزاد ماکروزوم انجام دادند، میزان پیتید- c در این نوزادان و در مایع آمنیوتیک آنها بالاتر از گروه شاهد بود [۵]. در مطالعات دیگر که توسط Krew و Kehl در نوزادان ماکروزوم انجام شد، میزان پیتید- c نوزاد و مایع آمنیوتیک بالاتر از گروه شاهد بود [۷]. هرچه پیتید- c نمونه خون بالاتر باشد میزان انسولین نیز بالاتر است [۸]. مطالعه حاضر موید نتیجه فوق است.

میزان انسولین مایع آمنیوتیک در گروه نوزادان ماکروزوم بالاتر از گروه شاهد بود ولی نسبت به پیتید- c میزان افزایش آن پایین‌تر بود. این یافته شاید به دلیل ترشح انسولین از جفت باشد، که سبب کاهش انسولین می‌شود. هیپوگلیسمی در هیچ یک از نوزادان ماکروزوم مشاهده نشد که یکسان بودن سطح انسولین مایع آمنیوتیک در دو گروه یک علت احتمالی آن می‌تواند محسوب شود زیرا بر اساس مطالعه Fraser و همکاران بین سطح انسولین مایع آمنیوتیک در زمان زایمان با غلظت گلوکز نوزاد ارتباط وجود دارد [۵]. میزان گلوکز در مادران نوزادان ماکروزوم بالاتر از گروه شاهد بود. در مطالعاتی که در مادران دیابتی انجام شده بود، میزان ماکروزومی در آنها بالاتر بود [۶]. زایمان زودرس در هیچ کدام از اعضای گروه ماکروزوم اتفاق نیفتاد. در مطالعاتی که انجام شده است، شیوع زایمان زودرس در شرایط هیپرانسولینمی، حدود ۴/۷۱٪ و در شرایط عادی حدود ۵٪ است [۹]. شاید علت آن همان عدم وجود اختلاف انسولین مایع آمنیوتیک در دو گروه است.

طبق فرضیه Weiss افزایش ورود گلوکز به جنین، باعث هیپرانسولینمی جنین در طی حاملگی می‌شود. نقش هیپرانسولینمی در ماکروزومی، در مدل‌های آزمایشگاهی حیوانی و انسانی نشان داده شده است [۶]. طبق نظریه Weiss انسولین مایع آمنیوتیک یک نشانگر برای

هیپرانسولینمی جنین است [۵]. ارتباطی قوی میان انسولین مایع آمنیوتیک سه ماهه سوم و فتوپاتی در زمان زایمان وجود دارد. افزایش غلظت انسولین مایع آمنیوتیک در سه ماهه سوم همراه با ماکروزومی جنین غیر وابسته به گلوکز مادری است [۵و۶].

در طی دو دهه اخیر، مطالعات در مورد مایع آمنیوتیک و عناصرش مورد علاقه و توجه قرار گرفته است. مایع آمنیوتیک، یک مایع غیر فعال احاطه کننده جنین نیست. جنین نیز یک عنصر فعال است و برای ایجاد یک محیط هورمونی، با جفت بصورت فعال شرکت می‌کند [۸]. برای اولین بار انسولین جنین در هفته ۱۱-۹ حاملگی ترشح می‌شود [۶]. انسولین مایع آمنیوتیک به مقدار ناچیز با رادیوایمنواسی در هفته ۱۶-۱۲ حاملگی قابل تشخیص است. غلظت انسولین مایع آمنیوتیک در هفته شانزدهم بارداری  $1-4 \mu\text{m/ml}$  می‌باشد. انسولین منشأ جنینی دارد، از جفت رد نمی‌شود و از طریق ادرار جنین وارد مایع آمنیوتیک می‌شود [۶]. غلظت انسولین مایع آمنیوتیک از هفته ۱۷ حاملگی تا انتهای سه ماهه سوم بارداری افزایش می‌یابد [۸]. انسولین مایع آمنیوتیک به طور مستقیم وضعیت پانکراس جنین را نشان می‌دهد. غلظت آن در حاملگی ۲-۱/۵ برابر افزایش می‌یابد که نشانه رسیده شدن پانکراس جنین است [۱۰]. اینکه انسولین مایع آمنیوتیک منشأ جنینی دارد با مقادیر صفر آن در جنین‌های مرده تأیید می‌شود [۹]. گرادیان غلظت انسولین جنین با انسولین در ادرار با انسولین مایع آمنیوتیک ۱:۱/۸۵ است. انسولین مایع آمنیوتیک روزانه تغییرات واضحی ندارد. خوردن غذا یا تجویز انسولین روی غلظت انسولین مایع آمنیوتیک اثری ندارد [۱۱].

پیتید- c، پیتید ارتباط دهنده بین دو زنجیره آلفا و بتای انسولین است [۱۲]. مقادیر کمی از آن از کبد دفع می‌شود و کلیانس آن اساساً توسط کلیه‌ها است [۱۳] و همانند انسولین از ادرار جنین دفع می‌شود. پس با ارزیابی پیتید- c حتی بهتر از انسولین می‌توان عملکرد سلول‌های بتا پانکراس را ارزیابی کرد [۸].

افزایش سطح پیتید- c مایع آمنیوتیک بیشتر از  $1 \text{ pmol/ml}$  همراه با افزایش خطر ماکروزومی بوده است [۱۴]. در

ماکروزومی در داخل رحم با اندازه‌گیری محیط شکم جنین به وسیله سونوگرافی انجام می‌شود [۵]. هر یک واحد افزایش انسولین مایع آمنیوتیک با افزایش سه برابر در میزان ماکروزومی همراه است [۶]. ارتباط میان ماکروزومی زمان تولد و افزایش انسولین مایع آمنیوتیک در سه ماه سوم بارداری اثبات شده است [۱۵].

در مطالعه حاضر کم بودن تعداد مورد و انتقال نمونه‌ها از بیمارستان‌های شهر تهران به بیمارستان شریعتی و نبودن شرایط نگهداری در این فاصله زمانی محدودیت این مطالعه بود.

در مجموع می‌توان به این نکته اشاره کرد که افزایش پپتید-c مایع آمنیوتیک و خون نوزاد و خون مادر، می‌تواند با افزایش وزن جنین ارتباط داشته باشد.

### سپاسگزاری

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۸۸/ق مورخ ۸۳/۱/۱۵ میباشد. بدین وسیله از اعضای این مرکز و خانم مینا رسولی قدردانی می‌شود.

نوزادانی که هیپرانسولینمی شدید دارند، میزان ماکروزومی، نارس بودن، سزارین، شواهد کوشینگویید، دیسترس تنفسی، هیپر بیلی روبینمی و هیپوگلیسمی بالاتر از نوزادانی است که سطوح انسولین نرمال دارند [۱۵، ۱۶]. تشخیص هیپرانسولینمی جنین با اندازه‌گیری انسولین مایع آمنیوتیک صورت می‌گیرد [۱۳، ۱۴] البته مواردی از افزایش انسولین جنینی در نوزادان مادران دیابتی با شاهد متابولیک خوب و بالعکس مواردی از نرموانسولینمی در نوزادان مادران دیابتی با شاهد متابولیک ضعیف گزارش شده است، که نشان می‌دهد ارتباط انسولین مایع آمنیوتیک و ماکروزومی جنین توسط اثرات مادری مداخله نمی‌شود و نشان دهنده تفاوت ژنتیک تنظیم سلول‌های بتای پانکراس در میان جنین‌ها است [۱۳]. افزایش انسولین مایع آمنیوتیک همراه مرگ و میر نوزادان و نیز عوارض طولانی مدت خواهد بود [۱۷، ۱۴، ۱۵].

زمانی که سطح انسولین مایع آمنیوتیک ۲ تا ۳ برابر نرمال شود، مرگ و میر جنینی بسیار بیشتر است [۹]. از عوارض دراز مدت سطوح پاتولوژیک انسولین مایع آمنیوتیک می‌توان به افزایش اختلال تحمل گلوکز در ۶ سالگی و افزایش چاقی در ۱۰-۱۵ سالگی اشاره کرد [۱۶]. عامل افزایش رشد جنینی هیپرانسولینمی جنین است. تشخیص

### مآخذ

- Freinkel N. Effects of the conceptus n mternal metabolism during pregnancy on the nature and treatment of diabetes. *Excerpta Med.* 1965;4:679
- crousos G. the hypothalamic pituitary axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995;332:1351
۳. لاریجانی باقر: حسین نژاد آرش. دیابت و بارداری. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۰؛ دوره ۱ : (شماره ۱): ۲۳-۹.
- Sweeney AT, Brown F. Gestational diabetes mellitus. *Clin Lab Med.* 2001; 21: 173-91.
- Fraser RB, Bruce C. Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycaemia. *Diabet Med.* 1999; 16: 568-72.
- Carpenter MW, Canick JA, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K. Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 89-93.
- Krew MA, Kehl RJ, Thomas A, Catalano PM. Relation of amniotic fluid c-peptide levelsto neonatal body Composition. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 96-100.
- Fallucca F, Sciullo E, Napoli A, Cardellini G, Maldonato A. Amniotic fluid insulin and C peptide levels in diabetic and nondiabetic women during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:137-9.
- Greco AV, Rebuzzi AG, Bellati U, et al. Fetal origin of amniotic fluid insulin in the human mother. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980; 12: 67- 70.
- Crombach G, Hammerschmidt C, Schmitz-Rockerath B, et al. Relationship between amniotic fluid insulin and maternal blood glucose concentrations in patients with carbohydrate intolerance during pregnancy. *J Perinat Med.* 1996; 24: 77-84.

11. Peter AM, Weiss Graz. Effect of fetal hyperinsulinemia on oral glucose tolerance test results in patients with GDM. *Australia med Diabet Med* 1998; 23: 187-97.
12. What is C-peptide ? What do c-peptide levels mean?. [www.faqs.org/faqs/diabetes/faq/part1/section-10.html](http://www.faqs.org/faqs/diabetes/faq/part1/section-10.html). 2004 jun15.
13. Gollin YG, Gracia C, Gollin G, Marks C, Marks W, Papandonatos G. Effect of maternal diabetes on the fetal exocrine pancreas. *Early Hum Dev.* 1999; 53: 179-83.
14. Lin CC, River P, Moawad AH, et al. Prenatal assessment of fetal outcome by amniotic fluid C-peptide levels in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141: 671-6.
15. Kainer F, Weiss PA, Huttner U, Haas J, Reles M. Levels of amniotic fluid insulin and profiles of maternal blood glucose in pregnant women with diabetes type-I.. *Early Hum Dev.* 1997; 49: 97-105.
16. Fallucca F, Gargiulo P, Troili F, et al. Amniotic fluid insulin, C peptide concentrations, and fetal morbidity in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153: 534-40.
17. weiss PA, kainer F, hass J. Cord blood insulin to assess the quality of treatment in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 10; 51: 187-95.