

Karolina JAKUBIEC-WIŚNIEWSKA
 Tomasz PISKORZ
 Rafał WITKOWSKI
 Hubert HURAS
 Krzysztof RYTLEWSKI

Czy komputerowa analiza zapisu KTG rozwiązuje problemy?

Klinika Położnictwa i Perinatologii CM UJ
 w Krakowie
 Kierownik:
 prof. UJ dr hab. med. Hubert Huras

Dodatkowe słowa kluczowe:
 komputerowa analiza KTG
 STV
 poród
 kryteria Dawesa/Redmana

Additional key words:
 computer CTG analysis
 STV
 labor
 Dawes/Redman criteria

Ocena wewnątrzmacicznego stanu dziecka jest problemem zajmującym lekarzy już od początków położnictwa. Jednym z wyznaczników dobrostanu płodu jest jego akcja serca, a kardiokografia jest metodą z wyboru służącą do jego monitorowania. Obiektywna interpretacja zapisów kardiokograficznych bywa zakłócana przez różnorodne czynniki subiektywne, które mogą przyczynić się do niskiej czułości tego badania. Z pomocą więc przychodzi analiza cyfrowa, która jest przydatnym narzędziem zwiększającym szansę na wykrycie nieprawidłowości w zapisie KTG, z równoczesną eliminacją błędów wynikających z oceny wzrokowej zapisów. W ocenie cyfrowej stosujemy kryteria Dawesa/Redmana. Parametrem, najłatwiej poddającym się automatycznemu komputerowemu pomiarowi jest zmienność uderzeń serca płodu (STV). Niskie STV (<3,0 ms) rejestrowane w okresie przed porodem jest najlepszym predyktorem niedotlenienia płodu, koreluje z ryzykiem rozwoju kwasicy metabolicznej i śmierci wewnątrzmacicznej. W ostatnich latach istnieje wiele doniesień o próbach analizy STV także w trakcie porodu. Podczas porodu występują dynamiczne zmiany akcji serca płodu w porównaniu z okresem przed porodem (np. deceleracje wczesne), stanowiące czynniki zakłócające. Analiza STV może mieć istotne znaczenie przy występowaniu czynności skurczowej, jednak zastosowanie tej analizy w tym czasie wymaga opracowania odpowiednich norm, a co za tym idzie konieczne są dalsze badania kliniczne. Dotychczas brak jest też istotnych związków między wynikiem STV w trakcie porodu a stanem noworodka. Kardiokografia cyfrowa poprawia niewątpliwie skuteczność prognozowania stanów zagrożenia płodu. Elementy zapisu KTG poddawane są analizie obiektywniej i precyzyjniej, także z uwagi na możliwą ocenę elementów niemożliwych do oceny wizualnej.

Assessment of intrauterine condition of the fetus is a problem doctors are dealing with from the beginning of obstetrics. One of the measures indicating prenatal status is a fetal heart rate. However, cardiopography is the method of choice. Objective interpretation of cardiopography may be affected by a variety of subjective factors, which may contribute to the low sensitivity of this test. Computer CTG analysis is useful tool, which increase chances of detecting abnormalities in CTG monitoring, while eliminating errors related to visual analysis of CTG. Dawes/Redman criteria are used in computer CTG analysis. A parameter which could be easily measured by computer CTG examination is a short term variation (STV). Low STV (<3.0 ms) antepartum is predictive value for fetal hypoxia during antenatal period and it is correlating with a risk of fetal acidosis and intrauterine demise. In recent years, there are many publications focusing on analysis of STV, also during the onset of labor. During labor there are more dynamic changes that can be observed in comparison to antepartum period (e.g. early deceleration), which may become an interfering factor. STV analysis may have significant meaning during uterine activity however, the application of this method at this time requires the development of appropriate standards, and thus further clinical trials. Up to this point there is no significant correlation between the results of STV during labor and health of newborn children. Undoubtedly, computer CTG improves the effectiveness of prediction of fetal well-being. CTG recording are analyzed more objectively and accurately, due to assessment of the elements which are impossible to visual evaluation.

Adres do korespondencji:
 Prof. Hubert Huras
 31-501 Kraków, ul. Kopernika 23
 tel/fax: 12 424 84 12
 e-mail: poloznictwo@su.krakow.pl

Ocena wewnątrzmacicznego stanu dziecka jest problemem zajmującym lekarzy od początków położnictwa. Jednym z wyznaczników dobrostanu płodu jest jego akcja serca. Przełomowe było wynalezienie, w XIX wieku przez francuskiego położnika Adolphe'a Pinarda, stetoskopu położniczego służącego do osłuchiwania serca płodu, nazwanego od jego nazwiska stetoskopem Pinarda. W XX wieku wynaleziono kardioklograf, czyli urządzenie pozwalające na jednoczesne monitorowanie i zapis akcji serca płodu wraz z czynnością skurczową mięśnia macicy [1]. Dało to możliwość ciągłego monitorowania tego parametru w łonie matki. Kardioklografia jest metodą z wyboru do monitorowania dobrostanu płodu [2-4]. Klasyczny sposób oceny wizualnej kardioklogramów nie pozwala jednak na wydobycie całości zgromadzonych tam informacji. Obiektywna interpretacja bywa zakłócana przez różnorodne czynniki subiektywne, do których zalicza się: doświadczenie, zmęczenie, czy stan emocjonalny osoby oceniającej. Powyższe czynniki są jedną z przyczyn niezadowolających wyników predykcyjnych testu niestresowego, jego niskiej czułości przy pozytywnej wartości prognostycznej. Stanowiło to impuls do podjęcia badań nad zastosowaniem technik komputerowych w analizie kardioklograficznej [5].

Od końca lat 70 badania związku między wynikami neonatologicznymi a akcją serca płodu doprowadziły do stworzenia przedporodowego komputerowego systemu analizy akcji serca płodu. Stosujemy tu kryteria Dawes'a/Redman'a (od nazwisk twórców – profesorów Uniwersytetu w Oxfordzie), które mają zastosowanie dla ciąży między 26-42 tyg., bez występowania czynności skurczowej (z wyjątkiem skurczów Braxton-Hicks'a) [6-12].

Kryteria dobrostanu płodu zaproponowane przez Dawesa/Redmana [13] to:

- Obecne epizody wysokiej zmienności
- Brak deceleracji >20 ud/min
- Podstawowa czynność serca płodu w zakresie 116-160 ud/min
- Przynajmniej jeden ruch płodu lub 3 akceleracje
- Brak cech rytmu sinusoidalnego
- STV >3 ms
- Brak błędów lub deceleracji pod koniec zapisu

Kryteria Dawes'a/Redman'a pomagają przewidywać wynik neonatologiczny, niestety jeśli nawet spełnione są powyżej wymienione kryteria nie ma gwarancji, że płód urodzi się zdrowy [6]. Przykładem jest przedwczesne odklejenie łożyska, które może nastąpić nagle, bez żadnego ostrzeżenia, skutkując złymi wynikami neonatologicznymi, ale z drugiej strony znane są czynniki ryzyka wystąpienia tego powikłania. Stosując jednak kryteria Dawes'a/Redman'a ryzyko można zmniejszyć, zwiększając prawdopodobieństwo pomyślnego rozwiązania [12].

Analiza cyfrowa jest przydatnym narzędziem zwiększającym szansę na wykrycie nieprawidłowości w zapisie KTG, z równoczesną eliminacją błędów wynikających z oceny wzrokowej zapisów [14,15].

W cyfrowej analizie KTG istnieje możliwość oceny wielu parametrów, z których główne to akceleracje, deceleracje, zmienności akcji serca i podstawy rytmu serca [16].

W przeciwieństwie do okresu ciąży poród jest zjawiskiem dynamicznym, a płód odbiera liczne bodźce, stąd czynność serca płodu w tym czasie podlega często gwałtownym zmianom. Cyfrowa analiza KTG podczas porodu jest inna niż przed porodem, głównie z uwagi na występowanie skurczów porodowych. Obecność czynności skurczowej jest czynnikiem wykluczającym możliwość zastosowania kryteriów Dawes'a/Redman'a.

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2009 r. zaleca się monitorowanie kardioklograficzne czynności serca płodu podczas porodu [17]. W przypadku rodzących bez wcześniej stwierdzanych nieprawidłowości zapis KTG powinien być przeprowadzony jedynie po przyjęciu rodzącej do szpitala lub na blok porodowy. Wskazaniami do prowadzenia nadzoru kardioklograficznego podczas porodu jest nieprawidłowy zapis KTG przy przyjęciu, ciąża wysokiego ryzyka lub odpływania płynu owodniowego, szczególnie o zielonym kolorze. U kobiet z ciągłym zapisem kardioklograficznym podczas porodu w porównaniu do osłuchiwanych z przerwami istnieje większa szansa na poród pochwyowy instrumentalny lub cięcie cesarskie. W większości dostępnego piśmiennictwa brak jest dowodów na istnienie różnic w wynikach neonatologicznych między innymi takimi jak śmiertelność, dziecięce porażenie mózgowe, niedotlenienie, krwawienia dokomorowe, niewydolność oddechowa, nieprawidłowości neurologiczne, późniejsza hospitalizacja w OIT w przypadku monitorowania KTG [18]. Istnieją też doniesienia o korzystnym wpływie elektronicznego monitorowania akcji serca płodu. W dużym badaniu retrospektywnym kohortowym przeprowadzonym w latach 1997-2002, obejmującym ponad 11 mln żywych urodzeń wykazano, że elektroniczne monitorowanie ciąży fizjologicznej wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności noworodków [19].

Wg wytycznych z NICE z 2014 r. rekomenduje się przerywane osłuchiwanie ASP w ciążach niskiego ryzyka. Osłuchiwanie powinno przebiegać przy pomocy stetoskopu Pinarda lub przy pomocy dopplera USG. Powinno się osłuchiwać po skurczu przez co najmniej 1 minutę, nie rzadziej niż co 15 min. Ciągłe monitorowanie KTG jest zalecane w przypadku wystąpienia któregoś z następujących czynników: podejrzenia infekcji wewnątrzmacicznej lub sepsy, temperatury powyżej 38 st C, nadciśnienia tętniczego (160/100 mmHg i powyżej), przy podaniu Oksytocyny, oddaniu smółki, świeżym krwawieniu z pochwy. Jeżeli monitorowanie KTG zostało rozpoczęte z uwagi na obawy związane z przerywanym osłuchiwaniem a nie występują żadne z wymienionych wyżej czynników niepokojących, możliwe jest przerwanie monitorowania po 20 min. i powrót do przerywanego osłuchiwania zgodnie z zasadami.

KTG jest metodą wysokiej czułości, (tzn. że zdecydowana większość płodów z kwasica będzie mieć nieprawidłowe zapisy KTG), lecz małej swoistości [3,20-22].

W interpretacji zapisów kardioklograficznych przydatne jest poznanie fizjologii regulacji akcji serca płodu. Struktury regulujące czynność i akcję serca płodu to nerw błędny, baroreceptory, chemoreceptory [23]. Najczęstszą przyczyną przejściowego ograniczenia krążenia maciczno-łożyskowego i wymiany matczyno-płodowej są skurcze macicy, ponadto niedociśnienie u matki. Przyczyny te mogą prowadzić do przejściowej hipoksemii płodu. Przy spadku ciśnienia parcjalnego tlenu poniżej 19mmHg, co odpowiada 30% wysycenia Hb płodowej tlenem, dochodzi do pobudzenia chemoreceptorów aortalnych oraz nerwu błędnego i zwolnienie czynności serca płodu. [24,25]. Zwolnienie akcji serca jest wtedy zwykle opóźnione o 10-30 sek. w stosunku do skurczu, co wynika z czasu dyfuzji tlenu, przepływu między łożyskiem a aortą płodu, czasu reakcji odruchowej. Mamy wtedy do czynienia z deceleracjami późnymi. Ponadto możemy wyróżnić deceleracje zmienne (wynikające z pobudzenia baroreceptorów) oraz wczesne (oddech Gaussa). Wszystkie deceleracje zaliczane są do patologicznych objawów kardioklograficznych, chociaż ich znaczenie kliniczne jest różne. Powstawanie większości deceleracji zależy od mechanizmów odruchowych regulujących akcję serca w zależności od warunków płodu. Obecna wiedza wskazuje na to, że deceleracje są korzystną reakcją płodu na bodźce zewnętrzne i zmiany środowiska wewnątrzłonowego. W większości przypadków nie są zagrożeniem samym w sobie, lecz zmianami adaptacyjnymi, które jednak mogą być sygnałem o zagrożeniu płodu. Za najbardziej charakterystyczny objaw niewydolności maciczno-łożyskowej podczas porodu uważane są deceleracje późne, po ponad 50% skurczów, ponadto ciężkie deceleracje o amplitudzie przekraczającej 45 ud/min [26].

Najważniejsza z punktu widzenia klinicznego jest ocena zmienności akcji serca płodu oraz występowanie akceleracji związanych z ruchami dziecka i deceleracji związanych ze skurczami macicy. Najistotniejszy i najgroźniejszy jest brak zmienności akcji serca płodu (oscylacja milcząca) połączone z deceleracjami.

Zmienność uderzeń serca płodu jest parametrem najłatwiej poddającym się automatycznemu komputerowemu pomiarowi. System komputerowy oblicza min. zmienność krótkoterminową (STV), która nie może być interpretowana w sposób wizualny. STV (short-term variation) jest miarą tego jak szybko zmienia się tętno, niezależnie od wartości wyjściowej [16]. Niskie STV (<3,0 ms) rejestrowane w okresie przed porodem jest najlepszym predyktorem kwasicy płodu, koreluje z ryzykiem rozwoju kwasicy metabolicznej i śmierci wewnątrzmacicznej [8,10,11,27-30].

Na podstawie przeprowadzonych przez prof. Bręborowicza badań stwierdzono różnice we wzroście STV podczas

Tabela I
Parametry oceny cyfrowej analizy KTG.
 Parameters of computer CTG analysis.

Parametry oceny cyfrowej analizy KTG	
Acc [Accelerations]	liczba wykrytych akceleracji, których czas trwania wynosi > 15 s i amplituda >15 bpm.
Dec [Decelerations]	liczba wykrytych deceleracji, których czas trwania wynosi > 10 s i amplituda >15 bpm
FHR [Fetal heart rate]	częstość uderzeń serca płodu
STV [Short term variability]	średnia wartość bezwzględnych różnic z dwóch sąsiednich próbek sygnału FHR
LTV [Long term variability]	średnia wartość zmienności wyliczanych z okresów minutowych jako różnica wartości maksymalnej i minimalnej próbek sygnału FHR
HE [High episodes]	okresy wysokiej zmienności FHR wykrywane gdy wartość LTV w 5 z 6 kolejnych minut wynosi >32ms
LE [Low episodes]	okresy niskiej zmienności FHR wykrywane gdy wartość LTV w 5 z 6 kolejnych minut wynosi <30 ms

ruchów płodu w porównaniu z okresami bezruchu w wybranych patologii ciąży. W ciąży powikłanej cukrzycą, konfliktem serologicznym, nadciśnieniem tętniczym i hipotrofią płodu obserwowano minimalny wzrost zmienności krótkoterminowej podczas ruchu płodu w porównaniu z okresem bezruchu w przeciwieństwie do ciąży fizjologicznej [31]. Wykazano także, że skrajnie małym wartościom zmienności krótkoterminowej towarzyszy wysokie stężenie glukozy w surowicy krwi matki w ciąży powikłanej cukrzycą [32].

W ostatnich latach istnieje wiele doniesień o próbach analizy STV w trakcie porodu.

Analiza STV zapisów kardiograficznych podczas porodu przy pomocy elektrody wewnętrznej jest bardziej dokładna niż przy pomocy elektrody zewnętrznej, ponieważ eliminuje czynniki zakłócające, wartości STV mierzone metodą wewnętrzną są nieco niższe. Z uwagi na odmienne wartości STV przy monitorowaniu wewnętrznym i zewnętrznym konieczne jest dostosowanie norm dla tych obydwu metod lub z uwagi na większą precyzję interpretowanie STV metodą wewnętrzną ze skalpu płodu. Nie stwierdza się różnic w wartościach STV w kolejnych fazach porodu [33]. Należy jednak zaznaczyć, że bezpośrednia analiza elektrokardiograficzna w czasie porodu jest metodą inwazyjną i po okresie optymistycznych doniesień, nadal znajduje się w fazie badań klinicznych, jakkolwiek jest dopuszczona do stosowania w czasie porodu. STV jest istotna w monitorowaniu dobrostanu płodu przed porodem, gdyż stanowi najlepszy wyznacznik rozwoju kwasicy u płodu. Dostępne doniesienia nie wnoszą jednak potrzebnych informacji o sposobie analizy STV w czasie porodu. Brak jest też istotnych związków między wynikiem STV w trakcie porodu a stanem noworodka. Podczas porodu występują dynamiczne zmiany akcji serca płodu w porównaniem z okresem przed porodem (np. deceleracje wczesne), stanowiące czynniki zakłócające.

Podsumowanie

Monitorowanie KTG podczas porodu związane jest ze zwiększeniem ilości cięć cesarskich i porodów instrumentalnych, co

jednak wydaje się nie wpływać na poprawę wyników neonatologicznych. Niezalecenie ciągłego monitorowania KTG podczas fizjologicznego porodu kończącego ciążę fizjologiczną może więc prowadzić do potencjalnych korzyści zdrowotnych z mniejszą ilością niepotrzebnych interwencji [6]. Natomiast elektroniczne monitorowanie ciąży i porodu patologicznego jest obecnie obowiązkowe. Kardiokografia cyfrowa poprawia niewątpliwie skuteczność prognozowania stanów zagrożenia płodu. Elementy zapisu KTG poddawane są analizie obiektywniej i precyzyjniej, także z uwagi na możliwą ocenę elementów niemożliwych do oceny wizualnej.

Analiza STV może mieć istotne znaczenie w czasie porodu, jednak zastosowanie tej analizy w czasie występowania czynności skurczowej wymaga opracowania odpowiednich norm, a co za tym idzie konieczne są dalsze badania kliniczne.

Piśmiennictwo

- Ingemar Ingemarsson, Eva Ingemarsson: Fosterövervakning med CTG, Studentlitteratur, Denmark ISBN: 91-44-04524-7, 2006.
- Holzmann M, Nordstrom L: Follow-up national survey (Sweden) of routines for intrapartum fetal surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89: 712-714.
- Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM: Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5.
- Vintzileos AM, Nochimson DJ, Guzman ER, Knuppel RA, Lake M, Schiffrin BS: Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 149-155.
- Bręborowicz GH: Położnictwo i Ginekologia. T1. Wydawnictwo Lekarskie 2010: 466-467.
- Pardey J, Moulden M, Redman Ch: A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 1095-1103.
- Dawes G, Meir YJ, Mandruzzato GP: Computerized evaluation of fetal heart-rate patterns. *J Perinat Med*. 1994; 22: 491-499.
- Dawes GS, Moulden M, Redman CW: System 8000: computerized antenatal FHR analysis. *J Perinat Med*. 1991; 19: 47-51.
- Farmakides G, Weiner Z: Computerized analysis of the fetal heart rate. *Clin Obstet Gynecol*. 1995; 38: 112-120.
- Pardey J, Moulden M, Redman CW: A computer system for the numerical analysis of nonstress

Tabela II
Prawdopodobieństwo kwasicy metabolicznej lub śmierci wewnątrzmacicznej [wg 33].
 The probability of fetal metabolic acidosis or intrauterine death [acc. 33].

STV(ms)	%
>4	0
3.5-4.0	8
3.0-3.5	29
2.5-3.0	33
<2.5	72

- tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 1095-1103.
- Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW: Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 515-523.
- http://www.sonicaidfetalcare.com/downloads/application_uk.pdf, 10/6-2010.
- German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) et al: S1-Guideline on the Use of CTG During Pregnancy and Labor: Long Version – AWMF Registry No. 015/036." *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 74.8 (2014): 721-732. PMC. Web. 9 June 2016
- Dell'anna A, Portuesi A, Angioli R: Evolution of electronic fetal monitoring in labor. *Minerva Ginecol* 2014; 66: 229-237.
- Tranquilli A: Fetal heart rate in the second stage of labor: recording, reading, interpreting and acting. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 2551-2555.
- An algorithm based on the Dawes/Redman criteria for automated fetal heart rate analysis CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Gothenburg, Sweden, 2011.
- Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące opieki okołoporodowej i prowadzenia porodu. (Lipiec 2009) *Ginekol Pol*. 2009; 80: 548-557.
- Wytyczne NICE 2014 r.
- Philopoulos D: Electronic fetal monitoring and its relationship to neonatal and infant mortality in a national database: a sensitivity analysis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 sep 16. PII S0368-2315 00167-7. DOI: 10.1016/J.JGYN.2014.07.003.
- Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK: Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med*. 1996; 334: 613-618
- Di Tommaso M, Seravalli V, Cordisco A, Consorti G, Mecacci F, Rizzello F: Comparison of five classification systems for interpreting electronic fetal monitoring in predicting neonatal status at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26: 487-490.
- Schiermeier S, Pildner von Steinburg S, Thieme A, Reinhard J, Daumer M. et al: Sensitivity and specificity of intrapartum computerised FIGO criteria for cardiotocography and fetal scalp pH during labour: multicentre, observational study. *BJOG* 2008; 115: 1557-1563.
- Stomko Z, Drews K, Malewski Z: Kardiokografia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2010.
- Jansen A, Hanson MA: Circulatory responses to acute asphyxia in intract and chemodenevated fetal sheep near term. *Reprod Fert Developm*. 1995; 7: 1351-1359.

25. Phelan JP, Smith CV: Antepartum fetal assessment: the contraction stress test. W: Fetal Neurology. Raven Press, New York 1989.
26. Kubli FW, Hon EH, Khazan AF, Takemura H: Observations on heart rate and pH in human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1969; 104: 1190-1206.
27. Galazios G, Tripsianis G, Tsikouras P, Koutlaki N, Liberis V: Fetal distress evaluation using and analyzing the variables of antepartum computerized cardiotocography. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281: 229-233.
28. Serra V, Bellver J, Moulden M, Redman CW: Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 74-79.
29. Anceschi MM, Piazzè JJ, Ruozi-Berretta A, Cosmi E, Cerekja A. et al: Validity of short term variation (STV) in detection of fetal acidemia. *J Perinat Med.* 2003; 31: 231-236.
30. Dawes GS, Moulden M, Redman CW: Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 673-678.
31. Bręborowicz GH: Komputerowa analiza zmienności czynności serca oraz profilu biofizycznego płodu w czasie ciąży w aspekcie oceny stanu płodu i noworodka. Rozprawa habilitacyjna, Poznań 1986.
32. Ammala P, Kariniemi V: Short term variability of fetal heart rate during insulin-dependent diabetic pregnancies. *J Perinat Med.* 1983; 11: 97.
33. Wretler S, Holzmann M, Graner S, Lindqvist P, Falck S. et al: Fetal heart rate monitoring of short term variation (STV): a methodological observational study *BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16:55 DOI 10.1186/s12884-016-0845-8.