

Strokovni prispevek/Professional article

KRATEK MATERNIČNI VRAT – KAJ PA ZDAJ?

SHORT CERVIX – WHAT NOW?

*Faris Mujezinović*Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5,
2000 Maribor**Izvleček**

- Izhodišča** *Z ultrazvočno (UZ) meritvijo dolžine materničnega vratu (MV) lahko ocenimo tveganje za prezgodnji porod pred 34. tednom nosečnosti za vsako posamezno nosečnico. Zato se ta presejalna metoda vse pogosteje uporablja v klinični praksi.*
- Metode** *Iz medicinske baze podatkov (PubMed) sem izbral Craneov sistematičen pregled in raziskave o povezanosti dolžine MV s prezgodnjim porodom in navodila, kaj je potrebno upoštevati pri UZ meritvi dolžine MV, ter kaj narediti v primeru skrajšanega MV.*
- Rezultati** *Največje število raziskav ocenjuje da je 25 mm dolg MV presečna vrednost za uvrstitev nosečnosti v skupino z visokim tveganjem za prezgodnji porod. Manjše število raziskav pa ocenjuje, da je presečna vrednost 15 mm. Te razlike v poročanju so po nekaterih avtorjih posledica neupoštevanja gestacijske starosti, pri kateri je bila meritev opravljena. Dolžina MV do 25 mm se meri do 24. tedna nosečnosti, vrednost zaporednih ali kasnejših meritev pa ostaja še vedno nejasna. V primeru prezgodnjih popadkov UZ meritev dolžine MV za 66 % zniža nepotrebno tokolizo. Pri nosečnicah z odprtim MV (Bishop score > 6) ima UZ meritev majhno vrednost. Shirodkarjeva serklaža pri ženskah s kratkim MV ne zmanjša tveganja za prezgodnji porod. Vaginalna uporaba progesterona za polovico zmanjša možnost prezgodnjega poroda pri ženskah s kratkim MV (< 15 mm). Ne vemo pa, katera oblika vaginalnega progesterona je najbolj učinkovita. Progesteron pa je pri ženskah s prezgodnjim porodom v prejšnji nosečnosti s primerno dolgim MV (> 25 mm) v sedanji nosečnosti neučinkovit.*
- Zaključki** *UZ meritev dolžine MV postaja zanesljivo merilo za odkrivanje nosečnic s povečanim tveganjem za prezgodnji porod pred 34. tednom nosečnosti. Omogoča individualni izračun tveganja tudi ob drugih obremenjujočih dejavnikih.*

Ključne besede *kratek maternični vrat; progesteron; prezgodnji porod***Abstract**

- Background** *It is possible to predict preterm delivery (PD) before 34 weeks by ultrasound measurement of uterine cervical length (CL). This is the reason why this screening method is more frequently used in clinical practice.*
- Methods** *I extracted from PubMed database Crane's systematic review and articles about association of CL with PD and instructions what is necessary to take into consideration and what to do in case of a short cervix.*
- Results** *Majority of studies suggested CL of 25 mm as a cut-off point for selecting pregnancy as high risk for PD. Minority of studies also used 15 mm as a cut-off point. This inconsistency in selecting an unique cut-off point, as some authors showed, is a result of ignoring gestational age when measurement of CL is made. CL is usually measured until 24 weeks of pregnancy and value of US measurement of CL made later in pregnancy or role of follow-up measurements are still unclear.*

In cases with threatened preterm labour where CL is measured there was 66 % reduction of unnecessary tocolysis. US measurement of CL is of a little value if there is a progressive dilatation of cervix (Bishop score > 6).

Shirodkar cerclage in women with short cervix does not reduce the risk for PD. Vaginal progesterone causes a 50 % decrease of incidence of PD in women with short cervix (CL < 15 mm). We do not know which form of vaginal progesterone is most effective. Progesterone is ineffective in women with PD in previous pregnancy and CL > 25 mm.

Conclusions *US measurement of CL becomes reliable criteria for detecting pregnancies with increased risk for PD before 34 weeks of pregnancy. It enables individual risk calculation for PD with consideration of other risk factors.*

Key words *short cervix; progesterone; preterm delivery*

Uvod

Napovedovanje prezgodnjega poroda

Prezgodnji porod je glavni razlog perinatalne umrljivosti in obolevnosti.¹ To je porod pred 37. tednom nosečnosti in se lahko pojavi po: spontanah popadkih brez razpoka mehurja, predčasnem ali prezgodnjem razpoku mehurja, indukciji poroda ali elektivnem carskem rezu zaradi vzrokov pri materi ali plodu. V praksi so najbolj pomembni spontani prezgodnji porodi pred 34. tednom nosečnosti, ki se pojavijo v 1,5–2,0 % nosečnosti.²

Med številnimi dejavniki, ki povečujejo tveganje za spontani prezgodnji porod, izstopa anamnestični podatek o prezgodnjem porodu v prejšnji nosečnosti.^{3,4} Različne sisteme lestvic o tveganju za napovedovanje prezgodnjega poroda so ocenjevali v prejšnjih letih; tako je npr. Honest s sod. v sistematičnem pregledu ocenil njihovo učinkovitost in ugotovil, da je kakovost študij majhna, občutljivost testov pa sorazmerno slaba.⁴

Anamnestični podatki so pomembni za oceno osnovnega (bazalnega) tveganja, v praksi pa se je za ugotavljanje tveganja za prezgodnji porod uveljavila metoda UZ meritve MV.⁵ Dokazano je, da je UZ meritev dolžine MV zanesljiva metoda za ugotavljanje žensk s povečanim tveganjem za prezgodnji porod.⁶ Metoda naj bi bila uporabna pri nosečnicah z nizkim tveganjem brez simptomov kot tudi pri tistih z grozečim prezgodnjim porodom.^{7–11}

Kratek maternični vrat; kako vemo?

Kratek MV se pogosto pojavlja pri zmeščanju (zoritvi) MV, čeprav vsi skrajšani vratovi niso zmeščani. Zato tudi nekatere ženske s skrajšanim MV rodijo ob roku. Romero s sod. je ugotovil, da je vzrokov za kratek MV več: izguba vezivnega tkiva po posegih na MV, kongenitalne motnje, kot je cervikalna hipoplazija po zdravljenju z dietilstibestrolom, intrauterine okužbe, zmanjšane aktivnosti progesterona ter cervikalne motnje, ki se klinično kažejo kot skrajšani MV.¹² Pri določeni nosečnosti lahko ugotovimo enega ali več mehanizmov.

Ko z UZ izmerimo dolžino MV, postavimo meritev v določen okvir oziroma moramo vedeti, kaj ta meritev pomeni. Pri tem nam pomagajo tabele (grafii) z refe-

renčnimi vrednostmi glede na posamično gestacijsko obdobje, ki opisujejo gibanje dolžine MV s trajanjem nosečnosti, kar je potrebno upoštevati pri izračunu tveganja za prezgodnji porod. Villova skupina je v presečni študiji izdelala referenčne vrednosti za dolžino MV skozi nosečnost in predlagala uporabo lestvice z-score dolžine MV kot merilno enoto namesto milimetrov, ker upošteva tudi gestacijsko starost pri preiskovanki. Raziskava je tudi pokazala, da je dolžina MV med nosečnostjo nepravilno razporejena in da je to potrebno upoštevati pri določanju meje, kdaj kakšno žensko uvrstimo v skupino nosečnic s povišanim tveganjem za prezgodnji porod.¹³

Palacio in sod. domnevajo, da je glavni vzrok za neskladja med raziskavami ravno neupoštevanje gestacijske starosti. Zato študije navajajo različne meje (presečne točke) za opredelitev nosečnosti kot visoko tveganje za prezgodnji porod,¹⁴ saj se tudi med normalno nosečnostjo zmanjšujejo vrednosti dolžine MV.^{13, 15, 16} Palacio in sod. so predlagali, da se pri nosečnicah, ki so bile sprejete v bolnišnico pri manj kot 32 tednih nosečnosti, dolžina MV 25 mm služi za napovedovanje prezgodnjega poroda, medtem pa je pri nosečnicah v 32. tednu nosečnosti ali kasneje vrednost 15 mm bolj ustrežna. Ustrežno razlago otežkoča ugotovitev Bergelina in sod., da se MV med nosečnostjo spreminja na tri načine: počasi napredujočo, nespremenljivo in hitro spremembo v dolžini MV.¹⁶

Zaradi dokončnega dogovora, katera naj bi bila dolžina MV za uvrstitev nosečnosti v tvegano, je Crane leta 2008 poiskal in ocenil študije od leta 1984 do 2006, ki so ocenjevale učinkovitost UZ meritve dolžine MV pri nosečnicah z visokim tveganjem, a brez simptomov za napovedovanje prezgodnjega poroda (pred 35. tednom nosečnosti).¹⁷ Štirinajst od 322 objav (vključevale so 2258 žensk) je izpolnjevalo pogoje za sistematični pregled.^{18–31} Najbolj pogosta meja za diagnozo kratkega MV je bila 25 mm. Če se je ta meritev ugotovila pred 20. tednom, potem so se obeti za prezgodnji porod povečali za 4,31 (95 % CI 3,1–6,0).

Pri ženskah s prezgodnjim porodom v prejšnji nosečnosti (6 študij s 663 ženskami) je izmera dolžine MV manj kot 25 mm pred 20. tednom nosečnosti povečala obete za prezgodnji porod: pred 34. tednom za 11,3 (95 % CI 3,6–35,6), med 20.–24. tednom za 2,86 (95 % CI 2,1–3,9), čeprav manjkajo podatki za dolžine MV pri meritvah po 24. tednu nosečnosti (ena študija z 42 ženskami).

Pri ženskah z operacijami na MV je ena študija pokazala, da je dolžina MV pred 24. tednom pomembna za napovedovanje spontanega prezgodnjega poroda pred 35. tednom nosečnosti (LR = 2,91, 95 % CI 1,7–5,0). Študija, ki je ocenjevala dolžino MV pri ženskah z nepravilnostmi maternice (64 žensk), je pokazala povečano verjetnost za prezgodnji porod pred 35. tednom nosečnosti pri dolžini MV < 25 mm. Avtor je zaključil, da je dolžina MV pomembna za napovedovanje prezgodnjega poroda pred 35. tednom nosečnosti.

Lažno pozitivna diagnoza prezgodnjega poroda – čezmerno zdravljenje s kortikosteroidi, tokolitiki in hospitalizacija

Lažno pozitivna diagnoza prezgodnjega poroda je v vsakdanji praksi pogosta. Često se zgodi, da se nosečnicam brez potrebe predpisujejo zdravila za dozorevanje plodovih pljuč in tokoliza. Alfirević s sod. je randomiziral 41 žensk, pri katerih se je klinično odločil za skupino, ki je dobila zdravila (kortikosteroide in tokolizo), in skupino, pri kateri so najprej opravili UZ meritve dolžine MV.³²

V UZ skupini so tri ženske (14 %) dobiva brez potrebe pred porodom kortikosteroide, ker niso rodile v enem tednu. V kontrolni skupini jih je 19 od 20 (90 %) dobilo brezpotrebne kortikosteroide (RR 0,16; 95 % CI 0,05–0,39). Tokolizo je dobilo samo 7 žensk (33,3 %) v UZ skupini v primerjavi z 20 (100 %) v kontrolni skupini (RR 0,3; 95 % CI 0,2–0,5). Niti v eni skupini ni bilo otrok, ki so se rodili prezgodaj brez ustreznega zdravljenja s kortikosteroidi pred porodom. Avtorji so priporočili, da se nosečnice z grozečim prezgodnjim porodom in z dolžino MV > 15 mm ne zdravijo s tokolizo, za odločitev o uporabi kortikosteroidov v tej skupini pa so potrebne nadaljnje študije.

V klinični praksi opazamo, da je veliko število nosečnic sprejetih v bolnišnico zaradi bolečin v spodnjem delu trebuha. Več študij je potrdilo, da manj kot 10 % žensk, ki pridejo zaradi prezgodnjih popadkov, rodi v naslednjih 7 dneh, in da je tveganje obratnosorazmerno z dolžino MV.^{33–37}

Palacio s sod. je opazil, da se občutljivost in specifičnost merjenja dolžine MV v študijah giblje od 27 do 95 %, medtem ko se negativna napovedna vrednost pri večini giblje okoli 85–95 %. Ta preiskava omogoča kliniku, da nosečnice s simptomi spremlja ambulantno. Pri grozečem prezgodnjem porodu je bistveno več lažnih od resnično pozitivnih rezultatov. Palacio meni, da pri nižji gestacijski starosti meja 15 mm prispeva zelo malo k oceni tveganja in ima nesprijemljivo nizko občutljivost za uporabo v klinični praksi.¹⁴

Pri dolžini MV 25 mm za ženske, sprejete pred 32. tednom nosečnosti, je občutljivost 70 % in 50 % za napovedovanje rojstva v 7 dneh od sprejema in poroda pred 34. tednom nosečnosti. Lažno pozitivni rezultati (14,3 in 12,5 %) imajo svoj pomen pri zniževanju nepotrebne hospitalizacije. Če v skupini nosečnic po 32. tednu uporabimo mejo 15 mm, potem se bo odstotek lažno pozitivnih rezultatov zmanjšal od 25 % na 4 %. S to metodologijo spregledamo samo redke ogrožene

nosečnosti, ki se bodo končale s porodom v 33. ali 34. tednu (v tej študiji samo 2 ženski).¹⁴

Ženske, ki jim grozi prezgodnji grozeči porod z Bishopovo lestvico < 6, predstavljajo največji diagnostični izziv. Pri nosečnicah ki so sprejete zaradi napredovalega odpiranja MV, ima UZ meritev majhno vrednost.³⁸

Ukrepi pri nosečnicah s skrajšanim materničnim vratom

Za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah s kratkim MV se v literaturi najbolj pogosto uporabljata serklaža in progesteron.

Serklaža

V zadnjem času se serklaže opravljajo redkeje. Nicolaidesova skupina je ocenjevala vlogo serklaže pri ženskah s kratkim MV, ki so imele prezgodnji porod v prejšnji nosečnosti od 16.–33. tedna.²⁴ V prvi skupini so naredili elektivno serklažo, v drugi pa so opredelili zaporedne UZ preglede (12 – 15 + 6 tednov, 16 – 19 + 6 tednov, in 20 – 23 + 6 tednov) ter naredili serklažo samo ženskam, pri katerih je dolžina MV znašala manj kot 25 mm. Ugotovili so, da UZ nadzor dolžine MV skozi nosečnost znižuje potrebo po elektivni serklaži pri ženskah, ki so imele splav ali prezgodnji porod v prejšnji nosečnosti, ne da bi se zaradi tega poslabšal izid nosečnosti.

Ta raziskava je pokazala, da Shirodkarjeva serklaža pri ženskah s kratkim MV ne znižuje tveganja za prezgodnji porod.

Althuisius, ki je sodeloval v študiji CIPRICAT, ki je ocenjevala učinkovitosti serklaže, je v svojem pregledu opozoril, da dolžina MV ni samo obratnosorazmerna s tveganjem za prezgodnji porod, ampak je tudi obratnosorazmerna z možnostjo intrauterine okužbe. Zato priporoča, da ženske z visokim tveganjem za prezgodnji porod zaradi nepravilnosti materničnega vratu nadzorujemo z zaporednimi UZ pregledi.³⁹

Progesteron

Dokazano je, da progesteron znižuje izločanje proteinov, ki sodelujejo pri nastanku popadkov.⁴⁰ Zato ga uporabljajo že vrsto let za preprečevanje spontanega splava ali prezgodnjega poroda.⁴¹ Po prvem poročilu pred več kot 25 leti o uporabi progesterona za preprečevanje prezgodnjega poroda se je njegova uporaba ponovno povečala po letu 2003. Dve raziskavi sta nakazovali učinkovitost vaginalnega progesterona (100 mg med 24. in 34. tedna nosečnosti) in tedenske injekcije 17 alfa-hidroksiprogesterona (250 mg i. m. med 16. in 36. tednom) pri zniževanju prezgodnjega poroda pred 37. tednom nosečnosti.^{42, 43}

Ugotovili so, da progesteron za polovico zmanjša možnost prezgodnjega poroda pri nosečnicah z visokim tveganjem (dolžina MV < 15 mm).⁴⁴ Presenetljivo pa je, da je največja O'Brainova randomizirana raziskava z vaginalnim progesteronom pri nosečnicah s prezgodnjim porodom v prejšnji nosečnosti (ne glede na dolžino MV) ugotovila drugače.^{45, 46} Tako Rouse in sod.

niso dokazali učinkovitosti 17 alfa hidroksiprogesteron kaproata pri dvojčkih.⁴⁷ Pomembna je randomizirana študija Nikolaidesa in sod., ki je ocenjevala uspešnost 200 mg vaginalnega progesterona pri preprečevanju prezgodnjega poroda pri ženskah brez simptomov z MV, krajšim od 15 mm. Od pregledanih 24 620 žensk v obdobju od 20. do 25. tedna nosečnosti je imelo 413 (1,7 %) žensk MV krajši od 15 mm. Iz te skupine je bilo 250 nosečnic randomiziranih v skupino, ki je uporabljala vaginalni progesteron 200 mg/dan od 24. do 34. tedna nosečnosti, preostale pa so dobivale placebo. V obeh skupinah so ugotavljali pogostnost prezgodnjega poroda. V skupini s progesteronom je bilo manj prezgodnjih porodov v primerjavi s skupino placebo (19,2 % vs. 34,4 %; RR (relativno tveganje) 0,56; 95 % CI 0,36 to 0,86). Progesteron tudi ni vplival na stopnjo neonatalne obolevnosti (8,1 % vs. 13,8 %; ni statistično značilno 0,59; 95 % CI, 0,26–1,25), prav tako pa med uporabljanjem ni bilo stranskih učinkov.⁴⁴ Pomembna je tudi sekundarna analiza, ki je pokazala da se je incidenca prezgodnjega poroda pred 34. tednom nosečnosti znižala tudi pri ženskah brez prezgodnjega poroda v prejšnji nosečnosti in z dolžino MV manj kot 15 mm, ki so uporabljale progesteron (17,9 % vs 31,2 %, $p = 0,03$). Ti rezultati se ne razlikujejo od poročanja, da Fonseca, ki je s sodelavci v raziskavi uporabljal vaginalni progesteron (100 mg dnevno od 24. do 34. tednom pri 142 nosečnicah). Ugotovili so prezgodnji porod pred 34. tednom v 2,8 % in v 18,6 % v skupini s placebo ($p = 0,002$).⁴⁶

Trenutno največja objavljena randomizirana O'Brienova študija, v katero so vključili nosečnice s prezgodnjim porodom v prejšnji nosečnosti in so dnevno dobivale 90 mg vaginalno progesteron v gelu, je pokazala, da vaginalni progesteron ne zniža stopnje prezgodnjih porodov pred 32., 35. ali 37. tednom nosečnosti. Prav tako ni bilo razlike v neonatalnih in maternalnih izidih med dvema skupinama.⁴⁵ Po sekundarni analizi te raziskave je deFranco ugotovil, da je učinkovitost progesterona sorazmerno odvisna od dolžine MV. V skupini s progesteronom je bilo manj sprejemov v neonatalno intenzivno enoto (15,8 % vs. 51,9 %, $p = 0,016$) in krajši čas zdravljenja v neonatalni intenzivni negi (1,1 vs 16,5 dni, $p = 0,013$). Prisoten je bil tudi trend zniževanja stopnje neonatalnega respiratornega distresnega sindroma (5,3 % vs 29,6 %, $p = 0,06$). Za dokončno potrditev teh rezultatov so potrebne prospektivne študije.⁴⁸

Zaključki

UZ meritev dolžine MV je primerna metoda za ugotavljanje nosečnic s povečanim tveganjem za prezgodnji porod. Omogoča individualno ugotavljanje tveganja za posamezno nosečnico. Trenutno dogovorjena dolžina MV, ki predstavlja mejo za uvrstitev nosečnice v skupino z visokim tveganjem, je 25 mm. Za uspešnost presejanja je potrebno uveljaviti in nadzirati standarde ter kakovost UZ merjenja, saj to zagotavlja učinkovitost metode. Ti standardi so že objavljeni tudi v slovenskem prostoru.⁴⁹ Pri nosečnicah s kratkim MV pride v poštev zdravljenje z vaginalnim progesteronom. Uporaba serklaže za preprečevanja prezgodnjega poroda pride

v poštev samo v redkih primerih po skrbni presoji za vsako posamezno nosečnico z visokim tveganjem za prezgodnji porod.

Literatura

1. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352: 9–19.
2. Nicolaides KH. Some thoughts on the true value of ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 671–4.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
4. Honest H, Bachmann LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth—a systematic review. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 343–59.
5. Leitch H. Secondary predictors of preterm labour. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 48–50.
6. Berghella V. Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth. *BJOG* 2009; 116: 182–7.
7. Owen J, Iams JD. What we have learned about cervical ultrasound. *Semin Perinatol* 2003; 27: 194–203.
8. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 125–39.
9. Leitch H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1465–72.
10. Vendittelli F, Volumenie J. Transvaginal ultrasonography examination of the uterine cervix in hospitalised women undergoing preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 3–11.
11. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 305–22.
12. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 675–86.
13. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 459–64.
14. Palacio M, Sanin-Blair J, Sanchez M, Crispi F, Gomez O, Carreras E et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 421–6.
15. Hoesli IM, Strutas D, Tercanli S, Holzgreve W. Charts for cervical length in singleton pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 161–5.
16. Bergelin I, Valentin L. Patterns of normal change in cervical length and width during pregnancy in nulliparous women: a prospective, longitudinal ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 217–22.
17. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 579–87.
18. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 37–44.
19. Durnwald CP, Walker H, Lundy JC, Iams JD. Rates of recurrent preterm birth by obstetrical history and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1170–4.
20. Airoidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 553–6.
21. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 532–6.
22. Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1393–7.

23. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 140–4.
24. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1849–53.
25. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 204–10.
26. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, III et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340–8.
27. Owen J, Yost N, Berghella V, MacPherson C, Swain M, Dildy GA, III et al. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 298–303.
28. Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, Dubard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 222–6.
29. Cook CM, Ellwood DA. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 109–13.
30. Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, DiVito MM, Chalmers R, Garg N et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 18: 809–15.
31. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Observations on the sonographic measurement of cervical length and the risk of premature birth. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 179.
32. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 47–50.
33. Kagan KO, To M, Tsoi E, Nicolaides KH. Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG* 2006; 113 Suppl 3: 52–6.
34. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 353–6.
35. Tsoi E, Geerts L, Jeffery B, Odendaal HJ, Nicolaides KH. Sonographic cervical length in threatened preterm labor in a South African population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 644–6.
36. Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 42–5.
37. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 552–5.
38. Volumentie JL, Luton D, De Spirlet M, Sibony O, Blot P, Oury JF. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopathic preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 33–7.
39. Althuisius SM. The short and funneling cervix: when to use cerclage? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 574–8.
40. Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 875–9.
41. Macdonald RR. Does treatment with progesterone prevent miscarriage? *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 257–60.
42. Greene MF. Progesterone and preterm delivery-deja vu all over again. *N Engl J Med* 2003; 348: 2453–5.
43. Iams JD. Supplemental progesterone to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 303.
44. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–9.
45. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 687–96.
46. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419–24.
47. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357: 454–61.
48. Klebanoff MA. Subgroup analysis in obstetrics clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 119–22.
49. Kavšek G. Transvaginalni ultrazvočni pregled materničnega vratu v nosečnosti. *Med razgl* 2005; 44 Suppl 2: 93–102.