



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ ΣΕ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ**

ΑΛΕΞΙΟΣ ΚΑΒΒΑΔΙΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ -ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ ΣΕ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ**

ΑΛΕΞΙΟΣ ΚΑΒΒΑΔΙΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ -ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

<<Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)>>.

Ημερομηνία αίτησης του κ. Καββαδία Αλεξίου : 3-6-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 537^α/29-6-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Μακρυδήμας Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γεωργίου Ιωάννης Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 15-9-2004

«Πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού σε συμπτωματικές γυναίκες»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 672^α/1-12-2009

Γεωργίου Ιωάννης	Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής – Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπουραντάς Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας -Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παρασκευαΐδης Ευάγγελος	Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσατσούλης Αγαθοκλής	Καθηγητής Παθολογίας -Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μακρυδήμας Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ναυρόζογλου Ιορδάνης	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη γυναικολογική Ογκολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-1-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ -ΖΩΗ

Αφιερώσεις

Θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω τον Αν. Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Γεώργιο Μακρυδήμα για την τιμή που μου έκανε αναθέτοντάς μου την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής, αλλά και για την πολύτιμη συμβολή του προκειμένου να ολοκληρωθεί αυτή η μελέτη.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη για την ευγενική του άδεια να εκπονήσω τη διδακτορική αυτή διατριβή στην κλινική που διευθύνει.

Ιδιαίτερα θερμά ευχαριστώ τον εκλεκτό φίλο και εξαιρετικό συνάδελφο κ. Αλέξανδρο Σωτηριάδη που καταλυτικά βοήθησε για την άρτια και ολοκληρωμένη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Τέλος, ευχαριστώ όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την προθυμία και συμπαράστασή τους στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Στις γυναίκες που βίωσαν την
εμπειρία του πρόωρου τοκετού.

Στην οικογένειά μου

Πρόλογος

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Περίπου 10% των εμβρύων γεννιούνται πριν τις 37 εβδομάδες και περίπου 2% γεννιούνται πριν τις 32 εβδομάδες. Ο κίνδυνος σοβαρής αναπηρίας του πρόωρου νεογνού εξαρτάται από την ηλικία κύησης και μειώνεται από περίπου 54-65% στις 23 εβδομάδες, σε 52% στις 24 εβδομάδες, 45% στις 25 εβδομάδες και σε λιγότερο από 5% μετά τις 30 εβδομάδες.

Ο επαπειλούμενος πρόωρος τοκετός αποτελεί μία από τις συνηθέστερες αιτίες εισαγωγής στις μαιευτικές κλινικές. Ευτυχώς μόνο 15-30% των συμπτωματικών γυναικών τελικά θα γεννήσουν πρόωρα και λιγότερες από 10% θα γεννήσουν σε μία εβδομάδα.

Καθώς ο πρόωρος τοκετός αλλά και η υπερθεραπεία για τον επαπειλούμενο (αλλά όχι αληθή) πρόωρο τοκετό μπορούν να οδηγήσουν σε επιπλοκές, η πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού αποτελεί ίσως σήμερα το σημαντικότερο αντικείμενο έρευνας στη Μαιευτική.

Η μέτρηση του μήκους τραχήλου έχει χρησιμοποιηθεί τελευταία ως προγνωστικός παράγοντας για τον πρόωρο τοκετό σε συμπτωματικές γυναίκες.

Στη μελέτη αυτή διερευνούμε τη σχέση του υπερηχογραφικού μήκους τραχήλου και της μεταβολής του με την πάροδο του χρόνου σε συμπτωματικές γυναίκες με μονήρη κύηση για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού.

Παρά το μικρό μας δείγμα, καταλήξαμε σε αρκετά συμπεράσματα και επιβεβαιώσαμε την καλή πρόγνωση για τις ασθενείς με συμπτωματολογία πρόωρου τοκετού και μακρύ τράχηλο.

Πίνακας περιεχομένων

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
Γενικά	7
Ορισμός του πρόωρου τοκετού	9
Συχνότητα και επιδημιολογία	10
Ηλικία κύησης	11
Αιτιολογία	12
Επιπλοκές του πρόωρου τοκετού	14
Νεογνική θνησιμότητα	14
Νεογνική νοσηρότητα	16
Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία (IVH)	16
Βρογχοπνευμονική δυσπλασία (BPD)	17
Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP)	17
Λοίμωξη	17
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC)	17
Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του πρόωρου τοκετού	19
Κοινωνικοοικονομικά αποτελέσματα	21
Παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού	22
Παράγοντες κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό	27
Κοινωνικοβιολογικές μεταβλητές	27
Μητρική ηλικία και αριθμός τοκετών	27
Εθνικότητα	27
Συζυγική κατάσταση	28
Κάπνισμα	28
Μητρικό βάρος	29
Μητρική εργασία και φυσική άσκηση	29
Περιβαλλοντικό stress	30
Μεσοδιάστημα κυήσεων	30
Κατάχρηση ουσιών	31
Ατμοσφαιρική ρύπανση	31
Εποχική κατανομή	31
Μαιευτικό Ιστορικό	32
Ανεπάρκεια τραχήλου	32
Προηγούμενος πρόωρος τοκετός	32
Προηγούμενη προκληθείσα αποβολή	33
Χειρουργικές επεμβάσεις στον τράχηλο της μήτρας	33
Ανωμαλίες της μήτρας	34
Στοιχεία της τρέχουσας εγκυμοσύνης	34
Πρόωρη ρήξη υμένων (ΠΡΥ)	34
Ενδομήτρια λοίμωξη	35
Ασυμπτωματική βακτηριουρία	37
Κολπική αιμορραγία	38

Συνουσία	38
Εμβρυϊκές Δυσπλασίες	39
Πολύδυμη Κύηση	39
Ανδρικό Φύλο	39
Ανιχνευτικά τεστ για τον αυτόματο πρόωρο τοκετό	40
Αξιολόγηση του κινδύνου	40
Καταγραφή της λειτουργίας της μήτρας	40
Χλωρίδα τραχήλου και κόλπου	41
Ασυμπτωματική βακτηριουρία	41
Κολποτραχηλική εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη (FFN)	42
Φλεγμονώδεις κυτοκίνες	42
Βιοχημικοί δείκτες	43
Εξέταση του τραχήλου	44
Κλινική Εξέταση	44
Υπερηχογραφική εξέταση	44
Τεχνική	46
Αποδοχή	48
Εκτίμηση του τραχήλου σε ασυμπτωματικές γυναίκες	49
Μονήρεις κυήσεις	49
Μήκος τραχήλου σε γυναίκες υψηλού κινδύνου	49
Μήκος τραχήλου σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου	50
Μήκος τραχήλου και εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη	51
Δίδυμες κυήσεις	52
Μήκος τραχήλου σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου	52
Μήκος τραχήλου και εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη	52
Τρίδυμες κυήσεις	53
Εκτίμηση του τραχήλου σε συμπτωματικές γυναίκες	54
Μονήρεις κυήσεις	54
Μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού	54
Μήκος τραχήλου μετά την τοκόλυση στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού	54
Μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού εντός 7 ημερών	55
Μήκος τραχήλου και φιμπρονεκτίνη	56
Μήκος τραχήλου και ρήξη υμένων	57
Δίδυμες κυήσεις	58
Συνδυασμένο screening	58
Συνοπτικά	59
Αποτροπή του αυτόματου πρόωρου τοκετού	60
Κλινοστατισμός	60
Κοινωνική υποστήριξη	60

Τοκολυτικά	61
Θειϊκό Μαγνήσιο	61
Αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών	62
Ανταγωνιστές ασβεστίου	62
Β-αδρενεργικοί διεγέρτες	62
Atosiban και Νιτρικό Οξειδίο (NO)	63
Αντιβιοτικά	64
Προγεσταγόνα	65
Βιταμίνες	65
Περίδεση τραχήλου	66
Αξιολόγηση των ασθενών με συμπτώματα και σημεία πρόωρου τοκετού	70
Σκοπός της ερευνητικής εργασίας	73

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικά και μέθοδοι	75
Ασθενείς και πρωτόκολλο	75
Καταγραφόμενοι παράγοντες	77
Αποτελέσματα ενδιαφέροντος	78
Κριτήρια αποκλεισμού	78
Επιπρόσθετη μελέτη	78
Στατιστική ανάλυση	78
Αποτελέσματα	80
Α) Γυναίκες με άρρηκτους υμένες	80
Γενικά περιγραφικά στοιχεία	80
Κατώτερο όριο (Cut – off) για την εκατοστιαία μεταβολή του μήκους τραχήλου	81
Γραμμική παλινδρόμηση	81
Πρόβλεψη του τοκετού εντός μιας εβδομάδας, πριν τις 35 εβδομάδες και πριν τις 32 εβδομάδες	81
Β) Γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων	83
Γραφήματα	84
Πίνακες	95
Συζήτηση	99
Συμπεράσματα	107
Περίληψη	109
Abstract	111

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γενικά

Ο πρόωρος τοκετός δημιουργεί επιπλοκές σε 6-10% των κυήσεων και είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία των περιγεννητικών θανάτων. Παρόλο που όλοι οι τοκετοί πριν τις 37 εβδομάδες θεωρούνται πρόωροι, υπεύθυνος για τη νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι ο πολύ πρόωρος τοκετός (πριν τις 32 εβδομάδες). Τα τελευταία χρόνια υπήρξε αύξηση της επιβίωσης των πολύ πρόωρων νεογνών κυρίως λόγω προόδου στη νεογνική φροντίδα. Ωστόσο, η αύξηση της επιβίωσης συνοδεύτηκε από αύξηση της βραχυπρόθεσμης νοσηρότητας και της μακροπρόθεσμης σωματικής και πνευματικής αναπηρίας. Το ποσοστό των πρόωρων τοκετών συνεχίζει να αυξάνει, παρά τις προσπάθειες για το αντίθετο, και μόνο μέσω μιας αξιόπιστης διαγνωστικής εξέτασης και αποτελεσματικής και ασφαλούς παρέμβασης είναι δυνατόν να έχουμε οποιαδήποτε ουσιαστική πρόοδο στη μείωση της συνολικής θνησιμότητας και νοσηρότητας που προκύπτουν από τον πρόωρο τοκετό.

Ο πρόωρος τοκετός είναι το επακόλουθο της αυτόματης έναρξης του τοκετού (50%), της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων (PPROM) (30%), ή του ιατρογενώς προκλητού τοκετού για εμβρυϊκούς και / ή μητρικούς λόγους (20%). Η επίπτωση του πρόωρου τοκετού στις περισσότερες αναπτυσσόμενες και αναπτυσσόμενες χώρες είναι περίπου 5-8%. Η επίπτωση αυτή σε πολλές χώρες αυξάνεται, συμπεριλαμβανομένων των αναπτυσσόμενων χωρών, παρά τις εντατικές ερευνητικές προσπάθειες. Στις ΗΠΑ, το 2006 αυξήθηκε στο 12,8% (αύξηση μεγαλύτερη από 20% στην τελευταία δεκαετία), με 500.000 πρόωρες γεννήσεις κάθε έτος μόνο για τις ΗΠΑ (National Vital Statistics Report 2006). Μερικοί από τους λόγους αυτής της αύξησης είναι η αύξηση των πολύδυμων κυήσεων λόγω της τεχνολογίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ο ακριβέστερος προσδιορισμός της ηλικίας κύησης, η βελτίωση της μαιευτικής παρακολούθησης των γυναικών, οι ιατρογενείς τοκετοί, κλπ. Ο πρόωρος τοκετός ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελεί την κύρια αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στις ΗΠΑ, το 75% της περιγεννητικής θνησιμότητας συνδέεται με την προωρότητα και το 60% της συνολικής περιγεννητικής θνησιμότητας

συνδέεται με νεογνά που γεννήθηκαν σε ηλικία κύησης μικρότερη από 32 εβδομάδες. Η περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα συνδέονται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Η νοσηρότητα περιλαμβάνει το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, τη βρογχοπνευμονική δυσπλασία, την ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, τη σήψη, την αμφιβληστροειδοπάθεια, κλπ. Όταν γεννιέται ένα πρόωρο νεογνό υποφέρει όλη η οικογένειά του με συνέπειες ιατρικές, κοινωνικές, ψυχολογικές και οικονομικές.

Οι αιτίες του αυτόματου πρόωρου τοκετού και της πρόωρης ρήξης υμένων παραμένουν άγνωστες, ωστόσο, έχουν αναγνωριστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται κοινωνικοβιολογικές μεταβλητές όπως η μητρική ηλικία, η φυλή, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το κάπνισμα, χαρακτηριστικά από το μαιευτικό ιστορικό όπως ένας προηγούμενος πρόωρος τοκετός και παράγοντες της τρέχουσας εγκυμοσύνης όπως η παρουσία βακτηριακής κολπίτιδας (BV) ή η κολποτραχηλική εμβρυϊκή φимπρονεκτίνη (FFN). Αρκετές μελέτες χρησιμοποίησαν αυτούς τους δείκτες για να διαγνώσουν κυήσεις με υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, αλλά ανέφεραν πολύ υψηλά ψευδώς θετικά ποσοστά (FPR) και / ή χαμηλά ποσοστά ανίχνευσης (DR). Άλλωστε, τυχαιοποιημένες μελέτες που αφορούσαν στη μελέτη ομάδων υψηλού κινδύνου δεν ήταν γενικά αποτελεσματικές στη μείωση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών.

Ορισμός του πρόωρου τοκετού

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) όρισε τον πρόωρο τοκετό σαν τον τοκετό που λαμβάνει χώρα πριν τη συμπλήρωση 37 εβδομάδων ή 259 ημερών από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμηνου ρύσεως (1). Η αποπεράτωση της κύησης πριν την 24η εβδομάδα χαρακτηρίζεται ως αυτόματη έκτρωση ή αποβολή, ενώ μετά την 24η εβδομάδα ως τοκετός (2). Άλλοι θέτουν το όριο χαμηλότερα, στις 20 εβδομάδες (3). Παλαιότερα, πρόωρα ονομάζονταν τα νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από 2500 gr (4). Αυτό σήμερα δεν ισχύει διότι είναι γνωστό ότι ένα νεογνό μπορεί να ζυγίζει κάτω από 2500 gr και να είναι τελειόμηνο ή αντιστρόφως να ζυγίζει πάνω από 2500 gr και να είναι πρόωρο. Έτσι, ανάλογα με το βάρος γέννησης τα νεογνά χαρακτηρίζονται ως χαμηλού βάρους (κάτω από 2500 gr), πολύ χαμηλού βάρους (κάτω από 1500 gr) και εξαιρετικά χαμηλού βάρους (κάτω από 1000gr) (5). Ανάλογα με το βάρος γέννησης τα νεογνά κατατάσσονται επίσης ως μικρά για την ηλικία κύησης (με βάρος γέννησης κάτω από τη 10η εκατοστιαία θέση), κανονικά για την ηλικία κύησης (με βάρος γέννησης μεταξύ της 10ης και της 90ης εκατοστιαίας θέσης) και μεγάλα για την ηλικία κύησης (με βάρος γέννησης πάνω από την 90η εκατοστιαία θέση) (5). Κάθε έμβρυο έχει τον δικό του ατομικό ρυθμό ανάπτυξης που επηρεάζεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και μητρικούς παράγοντες (6). Δυστυχώς, ο ακριβής υπολογισμός της ηλικίας κύησης δεν είναι πάντοτε εφικτός λόγω: α) διαφορών στην διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου, β) αιμορραγιών κατά την εμβρυϊκή εμφύτευση που εκλαμβάνονται εσφαλμένα ως έμμηνος ρύση, γ) μνημονικής αβεβαιότητας της μητέρας, δ) χρήσης αντισυλληπτικών πριν τη σύλληψη, ε) επιλογής διαφόρων διαγνωστικών μέσων και ζ) ικανότητας του εξεταστή (7).

Αυτός ο ορισμός δεν περιλαμβάνει μία διάκριση για το κατώτερο όριο βιωσιμότητας, που ποικίλει διεθνώς, οδηγώντας έτσι σε σημαντικές διαφοροποιήσεις στις αναφορές για τον πρόωρο τοκετό. Σε μερικές χώρες, η εξαίρεση των θνησιγενών από την καταγραφή προκαλεί επιπρόσθετη σύγχυση κατά τη σύγκριση των ποσοστών του πρόωρου τοκετού στις διάφορες χώρες.

Συχνότητα και επιδημιολογία

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Ο αριθμός των πρόωρων τοκετών ανά τον κόσμο υπολογίζεται σε 14 εκατομμύρια ετησίως (8). Η συχνότητα του πρόωρου τοκετού είναι 10,4% σε μονήρεις κυήσεις, 57,4% σε δίδυμες κυήσεις, 92,4% σε τρίδυμες κυήσεις και 97,8% σε τετράδυμες κυήσεις (9). Σε πολλές χώρες του Δυτικού Κόσμου η συχνότητα του πρόωρου τοκετού έχει αυξηθεί τα τελευταία 25 χρόνια (10). Στις Η.Π.Α η συχνότητα του πρόωρου τοκετού ήταν 9,4% το 1981, 10,6% το 1990, 11,6% το 2000 και 11,9% το 2001 (9). Στις αιτίες για την αύξηση αυτή συμπεριλαμβάνονται η αύξηση των πολύδυμων κυήσεων, οι συχνότερα πραγματοποιούμενες μαιευτικές παρεμβάσεις και ο ακριβέστερος προσδιορισμός της ηλικίας κύησης μέσω της υπερηχογραφίας (10). Η αύξηση των πολύδυμων κυήσεων είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ανοδική τάση στη συχνότητα των πρόωρων τοκετών. Στις περισσότερες χώρες οι πολύδυμες κυήσεις αυξήθηκαν, κυρίως λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας τεκνοποίησης των μητέρων και της ευρείας χρήσης διαφόρων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής(11). Παρατηρείται δε το φαινόμενο οι μαιευτήρες να παρεμβαίνουν συχνότερα στις πολύδυμες κυήσεις απ' ότι στις μονήρεις. Αυτό συνήθως γίνεται με προσπάθειες πρόκλησης τοκετού ή με προγραμματισμένες καισαρικές τομές, με την ελπίδα ότι έτσι θα μειωθεί η περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα (12). Βέβαια, η αύξηση των πολύδυμων κυήσεων δε συμβαίνει με τον ίδιο ρυθμό στις διάφορες χώρες (13). Για παράδειγμα, στο διάστημα μεταξύ 1975 έως 2002 οι δίδυμες κυήσεις αυξήθηκαν στην Αγγλία και την Ουαλία κατά 50%, ενώ στην Ολλανδία κατά 90% (14). Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα του πρόωρου τοκετού διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε πληθυσμούς διαφορετικών φυλετικών καταβολών. Στις Η.Π.Α η συχνότητα του πρόωρου τοκετού στους Αφρο-Αμερικανούς είναι σχεδόν διπλάσια από αυτή στους μη Ισπανογενείς Λευκούς και στους Ισπανογενείς Αμερικανούς (15).

Ηλικία κύησης

Η ηλικία κύησης υπολογίζεται παραδοσιακά από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως (TEP). Αυτή η μέρα θεωρείται η ημέρα "0" της εγκυμοσύνης, οι ημέρες 0-6 αποτελούν την ολοκληρωμένη εβδομάδα 0, οι μέρες 7-13, την ολοκληρωμένη εβδομάδα 1, κτλ. Ωστόσο, με την εξαίρεση των κύσεων από υποβοηθούμενη σύλληψη, η πραγματική ημερομηνία σύλληψης δεν είναι γνωστή και ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης από την TEP υποθέτει έναν κύκλο 28 ημερών, ωορρηξία στα μισά του κύκλου και βεβαιότητα σε ό,τι αφορά την πρώτη ημέρα της TEP. Είναι γεγονός ότι μέχρι και 20% των γυναικών είναι αβέβαιες για την TEP (16) και επιπλέον οι μεγάλοι και ασταθείς έμμηνοι κύκλοι, η σύλληψη κατά τη διάρκεια του θηλασμού και η λήψη ορμονικής αντισύλληψης κάνουν τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης από την TEP ανακριβή. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις της βιομετρίας του εμβρύου αποτελούν μία ακριβέστερη μέθοδο εκτίμησης της ηλικίας κύησης και βοηθούν περισσότερο στην πρόβλεψη της πιθανής ημερομηνίας τοκετού, συγκριτικά με τις προβλέψεις βάσει TEP (17). Παρόλα αυτά, ο προσδιορισμός της ηλικίας κύησης βάσει υπερήχου φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό των τοκετών που κατατάσσονται στους πρόωρους σε σύγκριση με τον προσδιορισμό βάσει TEP, καθώς, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η κύηση βασιζόμενη στην TEP τείνει να υπερβαίνει εκείνη του υπερήχου (18, 19). Μικρές -προς τα κάτω- ανακατατάξεις υπερβαίνουν τις -προς τα πάνω- ανακατατάξεις παρόμοιου μεγέθους, γεγονός που είναι σύμφωνο με προηγούμενες καταγραφές, όπου η καθυστέρηση (>14 ημέρες) της ωοθυλακιωρρηξίας είναι πιο συχνή απ' ό,τι η πρόωμη (<14 ημέρες) ωοθυλακιωρρηξία. Ο υπερηχογραφικός προσδιορισμός της πιθανής ημερομηνίας τοκετού εξαρτάται από την ηλικία κύησης κατά την οποία γίνεται το εμβρυϊκό υπερηχογράφημα, αφού η εμβρυϊκή βιομετρία είναι λιγότερο αξιόπιστη όσο προχωρεί η εγκυμοσύνη, καθώς και από τη διαθεσιμότητα των υπερηχογραφικών μέσων.

Αιτιολογία

Ο πρόωρος τοκετός οφείλεται σε μία πληθώρα μεταβλητών που δρουν άλλοτε μεμονωμένα και άλλοτε συνεργικά μεταξύ τους. Οι αιτίες του πρόωρου τοκετού ταξινομούνται αδρά σε παράγοντες που οφείλονται στη μητέρα, στο έμβρυο και στη μήτρα (20, 21).

A) Αίτια από την μητέρα: Προεκλαμψία, ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού, διάφορα νοσήματα (διαβήτης, νόσοι συνδετικού ιστού, υπέρταση, συστηματικές λοιμώξεις, πνευμονοφρίτιδα), φυλετική ομάδα, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, κακές διατροφικές συνήθειες, περιοδοντική νόσος, χαμηλό βάρος πριν την κύηση, ελλιπής ιατρική παρακολούθηση, stress, αναιμία, κάπνισμα, βακτηριουρία.

B) Αίτια από το έμβρυο: υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη, πολύδυμη κύηση, συγγενείς διαμαρτίες, εμβρυϊκή δυσχέρεια.

Γ) Αίτια από την μήτρα: πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων, αποκόλληση πλακούντα, προδρομικός πλακούντας, κολπική αιμόρροια στην κύηση, διαταραχές του όγκου του αμνιακού υγρού, χοριοαμνιονίτιδα, τραχηλική ανεπάρκεια, λοιμώξεις του γεννητικού σωλήνα, ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, ινομυώματα, αυξημένη διεγερσιμότητα του μυομητρίου.

Ο πρόωρος τοκετός οφείλεται σε συγκεκριμένη παθολογία της κύησης στο 25% των περιπτώσεων, ενώ στο υπόλοιπο 75% θεωρείται ότι αρχίζει αυτόματα μετά από δράση λιγότερο εμφανών μηχανισμών (22). Στην πρώτη κατηγορία τα πιο συχνά αίτια πρόωρου τοκετού είναι η προεκλαμψία (42,5%), η εμβρυϊκή δυσχέρεια (26,7%), η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (10%), η αποκόλληση πλακούντα (6,7%) και ο εμβρυϊκός θάνατος (6,7%) (23). Οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου για τη δεύτερη κατηγορία είναι η λοίμωξη του γεννητικού σωλήνα, η μη λευκή φυλή, η πολύδυμη κύηση, οι αιμορραγίες δευτέρου τριμήνου, το χαμηλό βάρος πριν την κύηση και το ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού (24, 25). Σημειώνεται ότι όταν ο πρόωρος τοκετός συμβαίνει πριν από την 32η εβδομάδα κύησης τότε συνηθέστερα οφείλεται σε κάποια λοίμωξη. Μετά την 32η εβδομάδα συνήθως τα αίτια είναι η αυξημένη συχνότητα

συσπάσεων της μήτρας και ο αυξημένος ενδομήτριος όγκος (υδράμνιο ή πολύδυμη κύηση) (26). Είναι σημαντικό να υπογραμμισθεί το γεγονός ότι ο «αυτόματος» πρόωρος τοκετός μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι ωφέλιμος για την μητέρα ή και το έμβρυο. Αυξημένη δραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια, όπως αυτή παρατηρείται σε καταστάσεις εμβρυϊκής δυσχέρειας, μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό (27).

Επιπλοκές του πρόωρου τοκετού

Νεογνική θνησιμότητα

Παραδοσιακά, στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα πιστοποιητικά θανάτου περιλαμβάνουν μόνο την τελική αιτία θανάτου αντί για τους παράγοντες που συνετέλεσαν στο θάνατο και κατά συνέπεια τα στατιστικά στοιχεία θνησιμότητας βρεφών υποεκτιμούν την πραγματική συμβολή του πρόωρου τοκετού (28). Επιπλέον, η απουσία της ηλικίας κύησης από τη δημόσια βάση δεδομένων που απαιτείται από το Γραφείο Εθνικών Στατιστικών (ONS), δυσκολεύει την ακριβή εκτίμηση της επιβίωσης των πρόωρων, καθώς η ηλικία κύησης αποτελεί καλύτερο στοιχείο πρόβλεψης της θνησιμότητας απ' ότι το βάρος γέννησης μόνο (29). Το 1980, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ολλανδία κατασκευάστηκαν ειδικά γραφήματα σχετικά με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης, αλλά πλέον θεωρούνται ξεπερασμένα, καθώς έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στην περιγεννητική φροντίδα, όπως η χρήση στεροειδών και επιφανειοδραστικού παράγοντα, που φαίνεται να μειώνουν τη θνησιμότητα και νοσηρότητα των πρόωρων νεογνών (30,31).

Το 1986, στο Ηνωμένο Βασίλειο, το πιστοποιητικό θανάτου άλλαξε, για να συμπεριλάβει υποκείμενους παράγοντες σχετικούς με την αιτία θανάτου. Δεδομένα από το ONS το 2003, αναφέρουν ότι ο πρόωρος τοκετός ήταν η σημαντικότερη αιτία νεογνικής θνησιμότητας που εμπλεκόταν σε πάνω από τους μισούς νεογνικούς θανάτους (πίνακας Α) (32).

Πίνακας Α. Αιτίες νεογνικού θανάτου με βάση τα αρχεία του ONS. Στατιστικές αναφορές 2003

Αιτία	Ποσοστό (N)
Πρόωρος Τοκετός	58% (1296)
Συγγενείς Ανωμαλίες	24% (541)
Περιγεννητική Ασφυξία	9% (200)
Λοίμωξη	4% (90)
Σύνδρομο Αιφνίδιου Βρεφικού Θανάτου	1% (28)
Άλλα	3% (74)

Σε ό,τι αφορά τη συνολική περιγεννητική θνησιμότητα, το 29% (1068 στους 3585) των θανάτων μπορεί να αποδοθεί στον πρόωρο τοκετό, στοιχείο που είναι συγκρίσιμο με προηγούμενες μελέτες (33). Επιπρόσθετα, 1 στους 20 όψιμους νεογνικούς θανάτους (7-27 ημέρες ζωής) και 1 στους 2 βρεφικούς θανάτους (28 ημέρες με 1 έτος ζωής) σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό σαν πρωταρχικό υποκείμενο αίτιο.

Μία πρόσφατη ανασκόπηση της παγκόσμιας βιβλιογραφίας αποκάλυψε ότι ενώ υπήρχε μία γενική ανοδική τάση της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών, εντούτοις υπήρχαν ευρείες διαφοροποιήσεις στα καταγραφόμενα ποσοστά (34). Η βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης στα υπερβολικά πρόωρα νεογνά κατά τα τελευταία 20 χρόνια, απεικονίζεται επίσης σε δεδομένα του Πανεπιστημίου της Γιούτα για νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 22 - 28 εβδομάδων κύησης κατά τα έτη 1981 και 2000. Αυτά έδειξαν ότι η επιβίωση έχει αυξηθεί από 0% σε σχεδόν 50% για νεογνά που γεννήθηκαν στις 23 εβδομάδες και από 20% σε περίπου 90% για νεογνά που γεννήθηκαν στις 25 εβδομάδες (35). Στους παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της επιβίωσης περιλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό, η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα μετά τη γέννηση και η αποπεράτωση των τοκετών σε τριτοβάθμια κέντρα με μονάδες εντατικής φροντίδας νεογνών.

Μία αναδρομική μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό από το Ηνωμένο Βασίλειο (36) απέδειξε ότι μεταξύ 3.760 παιδιών γεννημένων μεταξύ 22 - 32 εβδομάδων κύησης κατά την περίοδο 1994 – 1997 και τα οποία ήταν γνωστό ότι ήταν ζωντανά στην έναρξη του τοκετού, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 80,4%, εκτεινόμενο από 6% για παιδιά 23 εβδομάδων κύησης σε 98% για παιδιά 32 εβδομάδων κύησης. Μόνο το 92,8% των παιδιών επιβίωσαν του τοκετού και στη συνέχεια εισήχθησαν σε μονάδες εντατικής φροντίδας νεογνών και 86,6% από αυτά επιβίωσαν για να πάνε τελικά στο σπίτι τους.

Στην Ευρώπη, στις 24 εβδομάδες κύησης, προκύπτουν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση των παιδιών ανάλογα με το βάρος γέννησης, με προβλεπόμενο ποσοστό επιβίωσης από 9% για νεογνά με βάρος από 250-449 gr σε 21% για νεογνά από 1000-1249 gr. Στις 28 εβδομάδες κύησης, το προβλεπόμενο ποσοστό επιβίωσης είναι 80% για νεογνά βάρους 500-749 gr και 90% για νεογνά με βάρος 1000-1499 gr, ενώ στις 32 εβδομάδες κύησης το προβλεπόμενο ποσοστό επιβίωσης είναι 96% για νεογνά βάρους 750-999 gr και 99% για νεογνά με βάρος 1500-2499 gr. Επιπλέον, η επιβίωση των θηλυκών νεογνών που εισήχθησαν για εντατική φροντίδα ήταν καλύτερη από τα αρρενα νεογνά, και

παιδιά από πολύδυμες κηήσεις είχαν μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης από τα αντίστοιχα από μονήρεις κηήσεις. (Odds Ratio (OR) 1,4, 95% CI 1,1-1,8).

Νεογνική νοσηρότητα

Η επίπτωση της νεογνικής νοσηρότητας αυξάνει καθώς μειώνεται η ηλικία κηήσης και το βάρος γέννησης και οι σοβαρές αναπηρίες είναι πολύ συχνές στα παιδιά που γεννιούνται πολύ πρόωρα (37, 38, 39, 40, 41). Στις συχνές νεογνικές επιπλοκές περιλαμβάνονται η ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία (IVH), η περικοιλιακή λευκομαλακία (PVL), η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (BPD), η αμφιβληστροειδοπάθεια (ROP), η λοίμωξη και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC). Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της προωρότητας είναι η εγκεφαλική παράλυση, η γνωστική και αναπτυξιακή καθυστέρηση, η οπτική και ακουστική καθυστέρηση και οι διαταραχές στη συμπεριφορά.

Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία (IVH)

Η επίπτωση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (IVH) και της περικοιλιακής λευκομαλακίας (PVL) είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κηήσης κατά τη γέννηση. Και οι δύο αυτές επιπλοκές συνδέονται με δυσμενές νεογνικό αποτέλεσμα. Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία βαθμολογείται από 1-4 ανάλογα με το βαθμό της αιμορραγίας που φαίνεται στο υπερηχογράφημα. IVH 3^{ου} βαθμού παρατηρείται όταν οι κοιλίες έχουν διαταθεί και είναι γεμάτες με αίμα πάνω από τη μέση, ενώ στην IVH 4^{ου} βαθμού το αίμα επίσης εκτείνεται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα με αποτέλεσμα τη νέκρωση της λευκής ουσίας. Η IVH 3^{ου} βαθμού έχει συσχετισθεί με σπαστική ημιπληγία. Οι ενδοκοιλιακές αιμορραγίες 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού δε συνδέονται με αύξηση της νοσηρότητας συγκρινόμενες με παρόμοιες σε παιδιά με την ίδια ηλικία κηήσης χωρίς IVH. Περίπου το ένα τέταρτο όλων των παιδιών με IVH αναπτύσσουν υδροκέφαλο, για το ένα τρίτο των οποίων απαιτείται τοποθέτηση βαλβίδας και αυτοί οι ασθενείς έχουν την υψηλότερη θνησιμότητα και το χειρότερο αναπτυξιακό αποτέλεσμα (35).

Βρογχοπνευμονική δυσπλασία (BPD)

Η συχνότητα του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) μπορεί να μειωθεί με τη χρήση κορτικοστεροειδών προγεννητικά, ωστόσο η σοβαρή νεογνική πνευμονική νόσος επιμένει ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας του επιφανειοδραστικού παράγοντα, της λοίμωξης και της ανωριμότητας. Παρά το γεγονός ότι η χρήση του επιφανειοδραστικού παράγοντα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο πνευμοθώρακα και βελτιώνει την επιβίωση, εντούτοις δε μειώνει δραματικά τον κίνδυνο βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (42). Βρογχοπνευμονική δυσπλασία ορίζεται η ανάγκη για επιπλέον οξυγόνο στις 36 εβδομάδες μετά την σύλληψη. Στις ΗΠΑ είναι η κύρια αιτία της χρόνιας πνευμονικής νόσου στα παιδιά και συμβάλλει σημαντικά στην πνευμονική νόσο των ενηλίκων (43).

Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP)

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας είναι αποτέλεσμα της παθολογικής νεοαγγείωσης εξαιτίας ισχαιμίας, ανωριμότητας και υπεροξυγόνωσης. Είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό και σπανίως ανευρίσκεται σε βρέφη άνω των 32 εβδομάδων κύησης. Στις επιπλοκές της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας περιλαμβάνονται η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η μείωση της οπτικής οξύτητας ή τύφλωση, ο στραβισμός, η αμβλυωπία και η μυωπία.

Λοίμωξη

Η νεογνική λοίμωξη μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη. Οι μελέτες αναφέρουν συνολική θνησιμότητα των νεογνών με συγγενή σήψη που κυμαίνεται μεταξύ 25-90% (44).

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC)

Πρόκειται για μία φλεγμονώδη κατάσταση της γαστρεντερικής οδού. Συναντάται 100 φορές πιο συχνά σε πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με τα τελειόμηνα και για ακόμη μία φορά η επίπτωση είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κύησης.

Χειρουργική παρέμβαση απαιτείται στις μισές περίπου περιπτώσεις και περιλαμβάνει αφαίρεση τμήματος εντέρου, σχηματισμό στομιών και τοποθέτηση περιτοναϊκών παροχετεύσεων. Η μακροπρόθεσμη νοσηρότητα αφορά σε επιπλοκές όπως στενώσεις, σύνδρομο βραχέος εντέρου, υποσιτισμό και αναιμία (45, 46).

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του πρόωρου τοκετού

Σοβαρή BPD, IVH και ROP είναι ανεξάρτητα σχετιζόμενες με ένα πτωχό αποτέλεσμα (47, 48, 49). Μία μελέτη 910 παιδιών που γεννήθηκαν τα έτη 1996-1998 και τα οποία επέζησαν σε ηλικία κύησης 36 εβδομάδων μετά την ΤΕΡ, έδειξε ότι για ένα συνδυασμένο τελικό αποτέλεσμα θανάτου ή επιβίωσης 18 μηνών με μία ή περισσότερες από τις παρακάτω καταστάσεις: εγκεφαλική παράλυση, διανοητική καθυστέρηση, σοβαρή απώλεια ακοής, και αμφοτερόπλευρη τύφλωση, η παρουσία BPD, IVH και ROP ήταν παρόμοια και ανεξάρτητα σχετιζόμενες με πτωχό 18-μηνιο αποτέλεσμα. Τα Odd Ratios ήταν 2,4 (95% CI 1,8-3,2 P<0,001) για την BPD, 3,7 (95% CI 2,6-5,3 P<0,001) για την IVH και 3,1 (95% CI 1,9-5,0 P<0,001) για τη σοβαρή ROP. Σε παιδιά που δεν έπασχαν από κανένα από τα τρία το ποσοστό του πτωχού αποτελέσματος ήταν 18%, συγκρινόμενο με τα αντίστοιχα ποσοστά για κάθε μία, δύο ή τρεις νοσηρότητες 42%, 66% και 88% αντίστοιχα (48).

Σε μία μελέτη που έγινε σε πρόωρα και μικρά για την ηλικία κύησης SGA παιδιά, παρακολουθήθηκαν 1338 παιδιά που γεννήθηκαν το 1983, σε ηλικία κύησης μικρότερη των 32 εβδομάδων, με βάρος γέννησης μικρότερο των 1500 gr, σε ηλικία 2, 5 και 9 ετών για την επίπτωση της ανικανότητας και αναπηρίας τους. Στην ηλικία των 9 ετών, το ποσοστό των ανίκανων και ανάπηρων παιδιών που γεννήθηκαν σε κάθε ηλικία κύησης ήταν υψηλότερο γι' αυτά που γεννήθηκαν σε μικρότερη ηλικία κύησης. Για παιδιά γεννημένα στις 26 εβδομάδες, το 58% ήταν ανάπηρα ή ανίκανα και το αντίστοιχο ποσοστό γι' αυτά που γεννήθηκαν στις 31 εβδομάδες ήταν 32%. Η ανάλυση των 648 παιδιών που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες κύησης έδειξε μια προοδευτική μείωση στην αναπηρία και ανικανότητα με αυξανόμενη την ηλικία κύησης (OR 0,86 ανά εβδομάδα). Επιπρόσθετα καθώς το 12% αυτών που επέζησαν δεν εκτιμήθηκαν στην ηλικία των 9 ετών και πολλά από αυτά τα παιδιά ήταν ήδη ανίκανα στην ηλικία των 5 ετών, πρόκειται πιθανώς για υποεκτίμηση (50).

Μία άλλη ομάδα δημοσίευσε μία μελέτη που αναφερόταν στην παρακολούθηση 308 παιδιών που επιβίωσαν το 1995 σε ηλικία κύησης μικρότερη από 26 εβδομάδες (51). Ήπια, μέτρια και σοβαρή ανικανότητα αναφέρθηκαν σε ποσοστά 22%, 24% και 34% αντίστοιχα. Όταν συγκρίθηκαν με 160 συμμαθητές τους που

ήταν τελειόμηνοι, γενικώς το 41% του συνόλου θεωρήθηκε ότι είχε γνωστική υστέρηση.

Μερικές μελέτες έχουν αναφέρει πιο δυσδιάκριτες αλλαγές στη συμπεριφορά και στη γνωστική λειτουργία των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που μελέτησε το επίπεδο γνώσης και συμπεριφοράς σε 1556 πρόωρα παιδιά σχολικής ηλικίας σε σύγκριση με 1720 μάρτυρες, αναφέρει ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν σημαντικά μειωμένα αποτελέσματα στα τεστ γνώσεων όταν συγκρίνονταν με μάρτυρες και ότι αυτό ήταν αντιστρόφως ανάλογο με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης. Άλλωστε μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα πρόωρα και τα χαμηλού βάρους γέννησης παιδιά παρουσιάζουν συχνότερα έλλειψη προσοχής (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) καθώς και άλλα προβλήματα συμπεριφοράς (52, 53).

Σε μία μελέτη που έγινε σε ένα σύνολο 242 παιδιών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (VLBW) που γεννήθηκαν την περίοδο 1977-1979 (μέσο βάρος γέννησης 1179 gr και μέση ηλικία κύησης 29,7 εβδομάδες), αποτιμήθηκαν το επίπεδο μορφώσεως, τα γνωστικά και ακαδημαϊκά τους επιτεύγματα, ο βαθμός χρόνιας ασθένειας και ριψοκίνδυνης συμπεριφοράς στα 20 χρόνια ζωής και έγινε σύγκριση με 233 μάρτυρες. Βρέθηκε ότι συνολικά η γέννηση παιδιών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης είχε υψηλότερα ποσοστά νευροαισθητηριακής βλάβης (10% έναντι <1%, $P < 0,001$), χαμηλότερο μέσο όρο IQ (87 έναντι 92) και υψηλότερη συχνότητα χαμηλότερου δείκτη IQ (<70) (7% έναντι 2% OR 4,0, 95% CI 1,3-12,2 $P = 0,02$). Υπήρχαν λιγότεροι απόφοιτοι λυκείου (OR 0,6 95% CI 0,4-1,0 $P = 0,04$), όμως μικρότερη χρήση αλκοόλ και ναρκωτικών και χαμηλότερα ποσοστά κυήσεων σε σχέση με τους μάρτυρες φυσιολογικού βάρους γέννησης (54).

Είναι πιθανό ότι ακόμα και η ήπια προωρότητα μπορεί να έχει μερικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Μία αναδρομική μελέτη 117 παιδιών που γεννήθηκαν το 1990, στις 32-35 εβδομάδες, στο Oxfordshire Region, ανέφερε πτωχή ικανότητα στο διάβασμα, στη γραφή και στην αριθμητική στο 20-30% και παθολογική υπερενεργητική συμπεριφορά πάνω από το διπλάσιο μέσο όρο του πληθυσμού (55).

Κοινωνικοοικονομικά αποτελέσματα

Οι υψηλοί δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας που προκύπτουν από τον πρόωρο τοκετό επιφέρουν ένα πελώριο βάρος για τη υγεία, την εκπαίδευση και τις κοινωνικές υπηρεσίες καθώς και για τις οικογένειες και για αυτούς που περιθάλπουν αυτά τα άτομα. Επιπλέον, το οικονομικό βάρος της προωρότητας αυξάνεται ως αποτέλεσμα των βελτιωμένων δεικτών επιβίωσης για σοβαρά πρόωρα νεογνά και της όλο και περισσότερο ακριβής τεχνολογίας. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υπολογίστηκε το νοσοκομειακό κόστος για τη νεογνική φροντίδα στο Ηνωμένο Βασίλειο για το έτος 1998. Το κόστος αυτό ανερχόταν σε £39.483 για κάθε περίπτωση νεογνού κάτω από 1000 gr, σε £22.541 γι' αυτά που ζύγιζαν 1000-1500 gr και σε £9.207 για κάθε περίπτωση νεογνού πάνω από 1500 gr. Επιπλέον, η εκτενής χρησιμοποίηση υποστηρικτικών υπηρεσιών, η απουσία των γονιών από τη δουλειά τους ή η επίσκεψη σε τριτοβάθμια κέντρα, αποτελούν έμμεσο κόστος που υπολογίστηκε σε £120-780 (56).

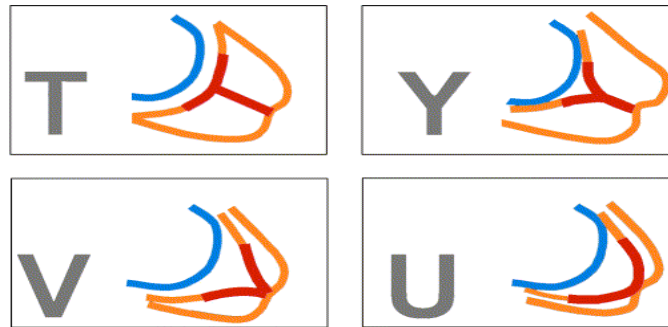
Επίσης υπάρχουν αξιοσημείωτες μακροπρόθεσμες οικονομικές επιπτώσεις για τις υπηρεσίες υγείας και για την κοινωνία ως σύνολο. Σε μία μελέτη εκτιμήθηκε το αθροιστικό κόστος για 117.212 παιδιά που είχαν εισαχθεί σε νοσοκομεία τα πρώτα 10 χρόνια της ζωής τους κατά τη δεκαετία 1978-1988. Το μέσο κόστος ήταν περίπου £22.000 για παιδιά που γεννήθηκαν πριν τις 28 εβδομάδες κύησης, £19.000 για παιδιά που γεννήθηκαν στις 28-31 εβδομάδες κύησης και £7.000 για παιδιά γεννημένα στις 32-36 εβδομάδες κύησης (57). Επιπλέον, το εκτιμώμενο κόστος για την παροχή ειδικής εκπαίδευσης σε όλα τα παιδιά με βάρος γέννησης μικρότερο των 2500 gr ήταν περίπου £150 εκατομμύρια ετησίως. Το μακροχρόνιο οικονομικό κόστος για τους γονείς είναι ακόμη άγνωστο, αλλά εάν ένα παιδί έχει αναπηρία, ο γονιός μπορεί να βιώσει απώλεια κερδών σαν αποτέλεσμα της παραίτησής του από τη δουλειά ή λόγω αμοιβής ατόμου για περίθαλψη του παιδιού του. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει μείωση του οικογενειακού εισοδήματος από 20-32% (56).

Παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού

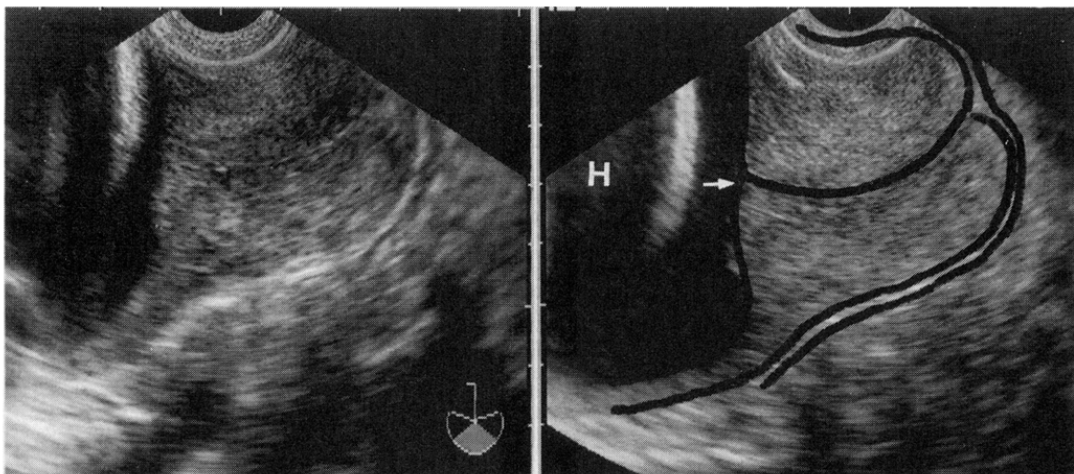
Ο πρόωρος τοκετός είναι το τελικό αποτέλεσμα διαφόρων διεργασιών που οδηγούν στην έναρξη του τοκετού πριν τις 37 εβδομάδες κύησης. Διακρίνεται στον ιατρογενή και στον αυτόματο πρόωρο τοκετό (58). Πρόσφατες μελέτες σχετικά με την επιδημιολογία και την παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού έχουν αναγνωρίσει 4 μονοπάτια που οδηγούν στον πρόωρο τοκετό: 1) φλεγμονή, 2) αιμορραγία, 3) υπερδιάταση της μήτρας και 4) πρόωρη ενεργοποίηση των φυσιολογικών μηχανισμών έναρξης του τοκετού (59).

Η φλεγμονή συνδέεται περισσότερο με τον πρόωρο τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες, ενώ η αιμορραγία μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή. Η υπερδιάταση της μήτρας μπορεί να συνοδεύει την πολύδυμη κύηση, το πολυάμνιο ή μια ανωμαλία της μήτρας. Η πρόωρη ενεργοποίηση του φυσιολογικού υποθάλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδιακού εμβρυομητρικού άξονα είναι τυπική στον πρόωρο τοκετό μετά τις 32-34 εβδομάδες. Οι περισσότερες από αυτές τις πληροφορίες έχουν συλλεχθεί από μελέτες για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού όπως τις υπερηχογραφικές εικόνες του τραχήλου της μήτρας (60, 61, 62), την εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη (61, 62, 63), τον καταρράκτη της θρομβίνης (64, 65) και τη μητρική οιστριόλη στο σάλιο (66). Οι μελέτες έγιναν κυρίως σε ασυμπτωματικές γυναίκες με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό.

Υπερηχογραφικές εικόνες του τραχήλου της μήτρας κατά την κύηση έχουν δείξει ότι η εξάλειψη του τραχήλου ξεκινάει εβδομάδες πριν τον τοκετό, στις 32 περίπου εβδομάδες για τους τελειόμηνους τοκετούς και νωρίτερα στις 16-24 εβδομάδες για τους πρόωρους τοκετούς. Η εξάλειψη ξεκινάει από το έσω τραχηλικό στόμιο και προχωρεί μέσω μιας διαδικασίας που λέγεται funneling (67). Αυτή η διαδικασία συχνά έχει ξεκινήσει πριν την έναρξη της διαστολής του έξω τραχηλικού στομίου. Οι Zilianti και συνεργάτες (67) περιέγραψαν την εμφάνιση της τραχηλικής εξάλειψης, όπως φαίνεται στο διακολλητικό υπερηχογράφημα, σαν μία πρόοδο των λατινικών κεφαλαίων γραμμάτων T, Y, V και U για να δείξουν τη σχέση του τραχηλικού καναλιού με το κατώτερο τμήμα της μήτρας. Η περιγραφή τους φαίνεται στις εικόνες που ακολουθούν (**Εικόνες 1, 2, 3, 4, 5**).



Εικόνα 1: Σχήματα που δείχνουν την πρόοδο της εξάλειψης του τραχήλου όπως αυτή δημιουργείται από το έσω προς το έξω τραχηλικό στόμιο, όπως φαίνεται στο διακολπικό υπερηχογράφημα. Τα γράμματα T, Y, V και U απεικονίζουν τη σχέση μεταξύ του κατώτερου τμήματος της μήτρας και του τραχηλικού καναλιού.



Εικόνα 2: Διακολπική υπερηχογραφική εμφάνιση ενός φυσιολογικού τραχήλου. Το έσω τραχηλικό στόμιο είναι σχήματος T. Η= εμβρυϊκή κεφαλή.



Εικόνα 3: Funneling του σχήματος V έσω τραχηλικού στομίου.

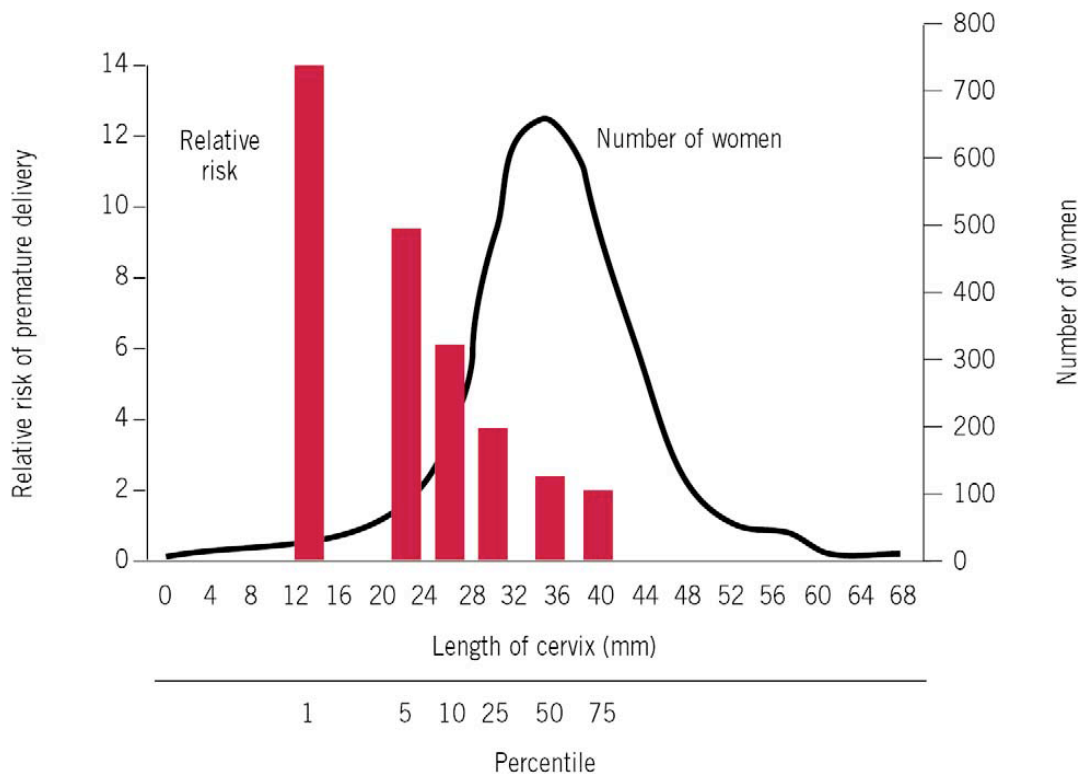


Εικόνα 4: Σχήματος U έσω τραχηλικό στόμιο.



Εικόνα 5: Υπερηχογραφικές εικόνες τραχήλου: αριστερά τράχηλος σχήματος T, δεξιά τράχηλος σχήματος Y.

Το μήκος του τραχηλικού καναλιού όπως αυτό μετράται με το διακολπικό υπερηχογράφημα στο δεύτερο και νωρίς στο τρίτο τρίμηνο της κύησης κυμαίνεται από 10 έως 50 χιλιοστά, το μέσο μήκος (50^η εκατοστιαία θέση) είναι 35 χιλιοστά, η 10^η εκατοστιαία θέση είναι 25 χιλιοστά και η 90^η εκατοστιαία θέση είναι 45 χιλιοστά (60). Ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό αυξάνεται όσο μειώνεται το μήκος τραχήλου. Ένα μήκος τραχήλου στις 22- 24 εβδομάδες μικρότερο από 25 χιλιοστά (10^η εκατοστιαία θέση) συνδέεται με εξαπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πριν τις 35 εβδομάδες σε σχέση με τις γυναίκες των οποίων ο τράχηλος είναι πάνω από την 75^η εκατοστιαία θέση (**εικόνα 6**) (60).



Εικόνα 6: Κατανομή των γυναικών σε εκατοστιαίες θέσεις για το μήκος τραχήλου μετρούμενο με διακολπικό υπερηχογράφημα στις 24 εβδομάδες κύησης (συνεχής γραμμή) και σχετικός κίνδυνος για πρόωρο τοκετό πριν τις 35 εβδομάδες σύμφωνα με εκατοστιαίες θέσεις για το μήκος τραχήλου (ράβδοι). Ο κίνδυνος για τις γυναίκες με τιμές μικρότερες ή ίσες με την 1^η, 5^η, 10^η, 25^η, 50^η και 75^η εκατοστιαία θέση για το τραχηλικό μήκος συγκρίνεται με τον κίνδυνο των γυναικών με τιμές πάνω από την 75^η εκατοστιαία θέση (The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. N Engl J Med 1996;334:567–72.).

Ένα ποσοστό της διακύμανσης του μήκους τραχήλου οφείλεται σε βιολογικά αίτια. Σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να συμβεί εξάλειψη ή βράχυνση του τραχήλου λόγω μιας φλεγμονής, εξαιτίας αιμορραγίας ή λοίμωξης ή, λιγότερα συχνά, λόγω βιοφυσικών επιδράσεων από υπερδιάταση της μήτρας ή λόγω υποκλινικών συσπάσεων (61, 62). Αυτό το σενάριο συνδέεται κυρίως με πρόωρο τοκετό πριν τις 30-32 εβδομάδες, συνδέεται συχνότερα με μακροχρόνια νοσηρότητα των παιδιών και είναι περισσότερο πιθανό να ξανασυμβεί σε επόμενες κυήσεις (61).

Η φιμπρονεκτίνη, μία εξωκυττάρια πρωτεΐνη, λειτουργεί σαν «κόλλα» μεταξύ των υμένων και του υποκείμενου μητρικού στρώματος (68). Η φιμπρονεκτίνη ανευρίσκεται συχνά στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις πριν τις 16-18 εβδομάδες κύησης και ξανά στο τέλος μιας φυσιολογικής κύησης όσο πλησιάζει ο τοκετός. Φυσιολογικά δεν είναι παρούσα στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις μεταξύ 22 και 37 εβδομάδων. Όταν βρεθεί στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις μετά τις 22 εβδομάδες, αποτελεί ένα δείκτη ρήξης της στρωματικής - χοριακής επιφάνειας και έχει συνδεθεί με εξαπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πριν τις 35 εβδομάδες και με 14πλάσιο κίνδυνο για τοκετό πριν τις 28 εβδομάδες (61, 63). Αν και η παρουσία φιμπρονεκτίνης στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις μεταξύ 14 και 22 εβδομάδων θεωρείται φυσιολογική, τιμές φιμπρονεκτίνης ≥ 50 ng/mL νωρίς στο δεύτερο τρίμηνο, έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πριν τις 28 εβδομάδες (69). Αντιθέτως, ο πρόωρος τοκετός μετά τις 32-33 εβδομάδες έχει συνδεθεί με αυτοαναφερόμενες συσπάσεις (61) και με αύξηση της μητρικής έκκρισης οιστριόλης, ένα δείκτη αυξανόμενης ωρίμανσης του εμβρυϊκού υποθάλαμο-υποφυσιακού-αδρενεργικού άξονα (66).

Αν και οι μελέτες για τις πρόωρες συσπάσεις, τη φιμπρονεκτίνη και την εκτίμηση του τραχήλου με τον υπέρηχο και την κολπική εξέταση έχουν βοηθήσει στην κατανόηση των μονοπατιών που οδηγούν στον πρόωρο τοκετό, εντούτοις, στην κλινική πράξη η χρήση αυτών των τεστ είναι ακόμη σε πρώιμα στάδια. Η παθοφυσιολογία του αυτόματου πρόωρου τοκετού είναι πολύ πιο πολύπλοκη απ' όσο μπορεί να εξηγηθεί με ένα μόνο παράγοντα κινδύνου ή τεστ.

Παράγοντες κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό

Κοινωνικοβιολογικές μεταβλητές

Μητρική ηλικία και αριθμός τοκετών

Σε μία μελέτη 300.000 γεννήσεων, εξετάσθηκε η σχέση ανάμεσα στον πρόωρο τοκετό σε διάφορες ηλικίες κύησης (πριν τις 28 εβδομάδες, στις 28-32 εβδομάδες, και στις 32-36 εβδομάδες) και με διαφορετικούς συνδυασμούς μητρικής ηλικίας και αριθμού τοκετών. Γυναίκες κάτω των 20 ετών είχαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού όσο αυξάνονταν ο τόκος, σε όλες τις ηλικίες κύησης. Σε όλες τις υπόλοιπες κατηγορίες, η πρώτη εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με τον υψηλότερο κίνδυνο, ενώ αυξημένος αριθμός γεννήσεων με πάνω από τέσσερις τοκετούς είναι προστατευτικός, με διαρκώς χαμηλότερο ρίσκο για κάθε επιτυχή κύηση. Χωρισμένες ανάλογα με τον τόκο, γυναίκες κάτω των 20 ετών, 35-39 ετών, και πάνω από 40 ετών είχαν ένα σχετικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό της τάξης του 1,17, 1,47, και 1,95 αντίστοιχα (70).

Εθνικότητα

Έχει αναφερθεί ότι ο πρόωρος τοκετός είναι πιο συχνός ανάμεσα σε εθνικές μειονότητες και ειδικότερα στη μαύρη φυλή. Στις ΗΠΑ, ο πρόωρος τοκετός είναι διπλάσιος σε συχνότητα στη μαύρη φυλή σε σχέση με τη λευκή (71, 72, 73, 74, 75). Προτάθηκε ότι η διαφορά αυτή σχετίζεται με την υψηλότερη επίπτωση της ουρογεννητικής λοίμωξης στους μαύρους (76) και κυρίως της βακτηριακής κολπίτιδας (BV) (77). Παρόλα αυτά, σε μία μελέτη αναφέρεται ότι οι παρατηρούμενες διαφορές είναι πιθανό να οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παρά σε γενετικούς παράγοντες. Σε μία κλινική μελέτη σε 8.903 λευκές και μαύρες γυναίκες, εξετάσθηκαν 4 οικονομικοί, δημογραφικοί και σχετικοί με τη συμπεριφορά προγνωστικοί παράγοντες της προωρότητας : ηλικία κάτω των 20 ετών, ύπαρξη ενός συζύγου, λήψη οικονομικής βοήθειας και μη αποφοίτηση από το λύκειο. Όταν αυτοί οι τέσσερις παράγοντες λήφθηκαν υπόψιν, η φυλή δεν ήταν πλέον σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της προωρότητας (OR 1,22 95% CI 0,94-1,59) (78).

Σύμφωνα με μία άλλη προσέγγιση, κάποιες παραλλαγές του εμβρυϊκού γονιδιώματος (πολυμορφισμός) ευθύνονται για τη συχνότερη εμφάνιση του πρόωρου τοκετού σε κάποιες φυλετικές ομάδες. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι έμβρυα που φέρουν ορισμένα αλληλόμορφα γονίδια της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) εμφανίζουν συχνότερα πρόωρο τοκετό (79). Άλλες έρευνες αποκάλυψαν διαφορές στον τρόπο με τον οποίο οι εμβρυϊκοί υμένες διαφορετικών φυλών αντιδρούν σε φλεγμονώδη ερεθίσματα (80).

Συζυγική κατάσταση

Υπάρχει αντιφατικότητα ανάμεσα στη σχέση συζυγικής κατάστασης και πρόωρου τοκετού στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Δε φαίνεται πιθανό ένα πιστοποιητικό γάμου να μπορεί να αλλάξει τη διάρκεια της κύησης και πιθανότατα είναι δείκτης πιο περίπλοκων κοινωνικών παραγόντων. Σοβαρές μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος αφορά στις ανύπαντρες μητέρες, ακολουθούμενες από αυτές που συγκατοικούν και ο χαμηλότερος κίνδυνος αφορά στις παντρεμένες μητέρες (81, 82, 83). Μία ομάδα, στην ανάλυσή της με 5.456 περιπτώσεις πρόωρων τοκετών και 8.234 μαρτύρων, έδειξε ότι υπήρχε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού στις μητέρες που συγκατοικούσαν (OR 1,29 95% CI 1,08-1,55) και στις ανύπαντρες μητέρες (OR 1,61 95% CI 1,26-2,07) για γυναίκες που κατοικούσαν σε περιοχές όπου λιγότερο του 20% των γεννήσεων συμβαίνουν εκτός γάμου. Εντούτοις, σε περιοχές όπου αυτή η τακτική είναι συνηθισμένη, δεν υπήρχε υπερβολικός κίνδυνος (83).

Κάπνισμα

Έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα σχετίζεται σταθερά και ανεξάρτητα με τον πρόωρο τοκετό και μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 20 προοπτικών μελετών, έδειξε μία αναλογία πιθανοτήτων 1,27 (95% CI 1,21-1,33) για τις καπνίστριες σε σχέση με τις μη καπνίστριες. Επιπλέον προτάθηκε συσχέτιση με δόσο-εξάρτηση για χαμηλά έως μέτρια επίπεδα καπνίσματος (84). Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι μέσω αυξημένων επιπέδων ενός φλεγμονώδους μεσολαβητή στο αμνιακό υγρό, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, επειδή ο καπνός του τσιγάρου είναι ισχυρός ανασταλτικός παράγοντας του ενζύμου που μειώνει αυτόν

τον παράγοντα (85). Μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων μελετών σε προγράμματα για τη διακοπή του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αναφέρει μείωση των πρόωρων τοκετών με τη διακοπή του καπνίσματος (RR 0,84 95% CI 0,72-0,98) (86).

Μητρικό βάρος

Το χαμηλό βάρος πριν την εγκυμοσύνη και η πτωχή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (87, 88, 89, 90). Μια μελέτη 7.589 εγκύων έδειξε ότι: δείκτης μάζας σώματος (BMI) προ της κύησης μικρότερος από 19,8 kg/m² διπλασίαζε την πιθανότητα πρόωρου τοκετού (OR 1,98 95% CI 1,33-2,98). Επίσης η ανεπαρκής πρόσληψη βάρους στο τρίτο τρίμηνο (λιγότερο από 0,30-0,35 kg/ εβδομάδα προσαρμοσμένο για βάρος προ της εγκυμοσύνης) συσχετίσθηκε με κίνδυνο παρόμοιου μεγέθους (OR 1,91 95% CI 1,40-2,61) (91). Η μητρική παχυσαρκία δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτόματου πρόωρου τοκετού. Ωστόσο, σε μια μελέτη, μητρικό βάρος πάνω από 75 κιλά στην αρχή της εγκυμοσύνης συνδέθηκε με ιατρογενή πρόωρο τοκετό (92).

Μητρική εργασία και φυσική άσκηση

Οι μελέτες που κάνουν αναφορά στη συσχέτιση μητρικής εργασίας και πρόωρου τοκετού είναι αντικρουόμενες και αυτό πιθανόν να είναι αποτέλεσμα του μεγάλου αριθμού εμπλεκόμενων μεταβλητών όπως η ηλικία, η κοινωνική τάξη, η εκπαίδευση και η φυσική άσκηση (93, 94, 95). Στην Ουαλία, σε μία μεγάλη μελέτη βασισμένη σε 20.613 παντρεμένες γυναίκες με μονήρεις κυήσεις, αναφέρεται ότι το ποσοστό των πρόωρων τοκετών δεν ήταν υψηλότερο στις εργαζόμενες σε σχέση με τις άνεργες γυναίκες (96). Μια μελέτη σε πάνω από 250.000 ζώντα νεογέννητα στη Σκωτία, ανέφερε ότι υπήρχε μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό στις χειρωνακτικά εργαζόμενες γυναίκες σε σχέση με τις μη-χειρωνακτικά εργαζόμενες. Ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ή/ και χαμηλού βάρους γέννησης ήταν κατά 50% υψηλότερος σε μητέρες που εργάζονταν σε ηλεκτρικά, μεταλλικά ή δερμάτινα είδη σε σύγκριση με άλλες χειρωνακτικά εργαζόμενες γυναίκες (97).

Μελέτες που ερευνούν τη φυσική άσκηση στην εγκυμοσύνη έχουν προτείνει ότι παρατεταμένες περιόδους ορθοστασίας μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (RR 1,3-2,7) (98, 99, 100), αλλά ότι η μέτρια άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι προστατευτική (101, 102, 103).

Περιβαλλοντικό stress

Ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμος- υπόφυση- επινεφρίδια είναι ο προτεινόμενος μηχανισμός μέσω του οποίου το stress μπορεί να συσχετισθεί με πρόωρο τοκετό. Μια προοπτική μελέτη 8.719 γυναικών εξέτασε την επίδραση του ψυχολογικού stress και ανέφερε ότι υψηλά επίπεδα stress κατά το τρίτο τρίμηνο οδήγησαν σε αυξημένο ποσοστό πρόωρου τοκετού (RR 1,75 95% CI 1,20-2,54) (104). Μια πρόσφατη ανασκόπηση ορισμένων προοπτικών μελετών που ερευνούν τόσο τους συσχετιζόμενους επιδημιολογικούς παράγοντες όσο και τους φερόμενους νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς, ανέφερε ότι στις μελέτες από τη Σκανδιναβία και τις Ηνωμένες Πολιτείες υπήρχε μια ισχυρή σύνδεση μεταξύ stress και πρόωρου τοκετού που ήταν ανεξάρτητη των άλλων παραγόντων κινδύνου. Εντούτοις, οι Ευρωπαϊκές μελέτες ήταν αντικρουόμενες, αλλά αυτό μπορεί εν μέρει να οφείλεται στη χρήση ενός συνδυασμένου αποτελέσματος για πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης.

Μεσοδιάστημα κυήσεων

Ένα σύντομο μεσοδιάστημα κυήσεων λιγότερο από τρεις μήνες έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (OR 1,2-3,6) (105, 106, 107). Σε μια αναδρομική μελέτη 173.205 κυήσεων αναφέρεται ότι το βέλτιστο μεσοδιάστημα ήταν 18-23 μήνες και ότι ένα μεσοδιάστημα περισσότερο από 120 μήνες ή λιγότερο από έξι μήνες συνδέεται με μια αναλογία πιθανοτήτων 1,5 (95% CI 1,3-1,7) και 1,4 (95% CI 1,3-1,5) αντίστοιχα, ακόμη και ελέγχοντας και για άλλους εμπλεκόμενους παράγοντες (108).

Κατάχρηση ουσιών

Η συσχέτιση μεταξύ κατάχρησης ουσιών και πρόωρου τοκετού (109) είναι δύσκολο να διαχωριστεί από τις επιβλαβείς συνέπειες της κατάχρησης ναρκωτικών ουσιών όπως την έλλειψη εμβρυϊκής φροντίδας, την κοινωνική αποστέρηση, το κάπνισμα και τη φτωχή διατροφή. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει έναν αυξημένο κίνδυνο για την κοκαΐνη και ειδικά για την κοκαΐνη με τη μορφή «κρακ». Η χρήση τέτοιων ουσιών σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο κατά 2,4 φορές για πρόωρο τοκετό, κάτι που πιθανώς οφείλεται τόσο στην αύξηση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών όσο και στην κατά πέντε φορές αυξημένη πιθανότητα αποκόλλησης του πλακούντα (110, 111, 112). Παρομοίως, η χρήση ηρωίνης έχει συσχετισθεί με ένα ποσοστό για πρόωρο τοκετό της τάξης του 25%-47% (109, 113, 114), αλλά η κατάχρηση άλλων ουσιών όπως το αλκοόλ ή η μαριχουάνα δε φαίνεται να συνδέεται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (115, 116).

Ατμοσφαιρική ρύπανση

Η ρύπανση του ατμοσφαιρικού αέρα και συγκεκριμένα η εισπνοή αυξημένων επιπέδων μικροσωματιδίων υποστηρίζεται από αρκετές μελέτες ότι σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού (117, 118).

Εποχική κατανομή

Έχει καταγραφεί μία εποχική κατανομή του πρόωρου τοκετού που παρουσιάζει σημαντικό ενδιαφέρον. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η συχνότητα του πρόωρου τοκετού κατά τους χειμερινούς μήνες είναι υψηλότερη σε σχέση με τις υπόλοιπες εποχές του χρόνου (119).

Μαιευτικό Ιστορικό

Ανεπάρκεια τραχήλου

Η τραχηλική ανεπάρκεια είναι μια κλινική διάγνωση που χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς με ιστορικό αυτόματων αποβολών δευτέρου τριμήνου ή αυτόματων πρόωρων τοκετών, στους οποίους η βασική διαδικασία είναι πιθανώς η αποτυχία του τραχήλου να παραμείνει κλειστός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Περιγράφεται σαν χαρακτηριστική ανώδυνη διαστολή του τραχήλου με απουσία σημαντικής αύξησης της δραστηριότητας της μήτρας. Ενώ η ύπαρξη αυτής της κατάστασης γίνεται ευρέως αποδεκτή μεταξύ των μαιευτήρων, η αιτία παραμένει άγνωστη. Στους προτεινόμενους μηχανισμούς περιλαμβάνονται: 1) η πρωτοπαθής αδυναμία του τραχήλου (υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι γυναίκες με ιστορικό αυτόματων πρόωρων τοκετών έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής), 2) η δευτεροπαθής αδυναμία του τραχήλου λόγω προηγούμενου τραυματισμού του από βίαιη διαστολή (κατά τη διάρκεια θεραπευτικής απόξεσης ή διακοπής κύησης) ή κωνοειδούς εκτομής και 3) βιοχημικοί παράγοντες που προκαλούν πρόωρη βράχυνση και διαστολή του τραχήλου.

Προηγούμενος πρόωρος τοκετός

Το ιστορικό πρόωρου τοκετού έχει σαφώς καθορισθεί ως ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για πρόωρο τοκετό κατά την τρέχουσα εγκυμοσύνη (74, 120, 121, 122, 123). Επιπλέον, ο κίνδυνος είναι ανάλογος με τον αριθμό των προηγούμενων πρόωρων τοκετών: 2,2 για έναν, 3,7 για δύο και 4,9 για τρεις ή περισσότερους πρόωρους τοκετούς (124). Επίσης, όσο πιο νωρίς εμφανίζεται ο πρόωρος τοκετός τόσο πιο νωρίς εμφανίζεται και ο επόμενος (74, 120, 125) και τόσο πιο ισχυρή η συσχέτιση (126). Σε μία μελέτη (120) φάνηκε ότι σε γυναίκες με έναν προηγούμενο αυτόματο πρόωρο τοκετό, ο σχετικός κίνδυνος για αυτόματο τοκετό στην τρέχουσα εγκυμοσύνη πριν την 37^η εβδομάδα ήταν 2,5 (95% CI 1,9-3,2). Ο κίνδυνος αυτός αυξάνονταν σε 10,6 (95% CI 2,9-38,3) για τοκετό πριν την 28^η εβδομάδα. Επιπλέον, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού στην τρέχουσα εγκυμοσύνη αυξάνονταν με ελαττούμενη την ηλικία κύησης του πιο πρόσφατου προηγούμενου πρόωρου τοκετού. Αν και μια προηγούμενη όψιμη αποβολή στις 13-22 εβδομάδες συσχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου

τοκετού στην τρέχουσα εγκυμοσύνη, η συσχέτιση ήταν ασθενής, καθώς ο σχετικός κίνδυνος για τοκετό πριν την 37^η εβδομάδα ήταν 1,7. Επιπλέον σε 69 ασθενείς που είχαν υποστεί απώλειες μόνο σε αυτή την ηλικία κύησης, δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος (120). Αυτό δεν είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες οι οποίες είχαν καταδείξει υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με τέτοιο ιστορικό (127).

Προηγούμενη προκληθείσα αποβολή

Δεδομένα από το 1970 πρότειναν ότι μετά από μία διακοπή κύησης, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό (128). Ακόμη, μερικές πρόσφατες αναδρομικές μελέτες συνεχίζουν να δείχνουν μια ασθενή συσχέτιση μεταξύ προκληθείσας αποβολής και πρόωρου τοκετού (OR 1,40-1,89) (129, 122, 130, 131, 132). Σε μία μελέτη αποδείχθηκε ότι ο κίνδυνος αυξάνονταν σε γυναίκες με αυξημένο αριθμό αποβολών: OR 1,89 (95% CI 1,70-2,11) για μία αποβολή και OR 2,66 (95% CI 2,09-3,37) για δύο αποβολές, αλλά ο κίνδυνος ήταν μικρότερος για τρεις ή περισσότερες αποβολές OR 2,03 (95% CI 1,23-3,19) (130). Ωστόσο, σε μια συνδυασμένη μελέτη όπου συγκεντρώθηκαν προοπτικά πληροφορίες από 1.311 γυναίκες των οποίων η εγκυμοσύνη είχε τερματισθεί με προκληθείσα αποβολή, και από 2.131 γυναίκες των οποίων η εγκυμοσύνη είχε φυσική κατάληξη, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην ηλικία κύησης κατά τον τοκετό στην επόμενη εγκυμοσύνη (0,9 ημέρες συντομότερη, 95% CI -2,2 – 0,4) (133). Σε μια μελέτη παρακολούθησης με 96 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε διαστολή και εκκένωση μήτρας μεταξύ 14-24 εβδομάδων, τις χρονιές 1996-2000, και οι οποίες είχαν μια επόμενη εγκυμοσύνη κατά την περίοδο της μελέτης, αυτόματος πρόωρος τοκετός εμφανίσθηκε στο 6,5% των γυναικών, ποσοστό που δεν είναι υψηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού (134). Η αυξανόμενη χρήση παραγόντων ωρίμανσης του τραχήλου πριν την εκκένωση της μήτρας πιθανώς να εξηγεί αυτό το εύρημα.

Χειρουργικές επεμβάσεις στον τράχηλο της μήτρας

Η κωνοειδής εκτομή έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (135, 136). Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι πιο πρόσφατες τεχνικές όπως η ηλεκτροδιαθερμική αφαίρεση της ζώνης μετασχηματισμού με αγκύλη

(LEEP) ή η laser κωνοειδής εκτομή δεν ενέχουν τους ίδιους κινδύνους (137, 138, 139). Μια μελέτη που συγκρίνει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε 652 γυναίκες που είχαν προηγουμένως θεραπευθεί με laser κωνοειδή εκτομή, LEEP, ή laser εξάχνωση και 426 παρόμοιες μη θεραπευμένες γυναίκες, αναφέρει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πρόωρη ρήξη των υμένων (PPROM) στις γυναίκες με ιστορικό laser κωνοειδούς εκτομής (RR 2,7, 95% CI 1,3-5,6) και ιστορικό LEEP (RR 1,9, 95% CI 1,0-3,8), αλλά καθόλου αύξηση για αυτόματο πρόωρο τοκετό για οποιαδήποτε θεραπεία (RR 1,3 95% CI 0,7-2,6) (140).

Ανωμαλίες της μήτρας

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ένα υψηλό ποσοστό πρόωρων τοκετών της τάξης του 12-31% σε γυναίκες με ανωμαλίες της μήτρας (141, 142) με το μεγαλύτερο κίνδυνο να παρατηρείται σ' αυτές με μονόκερο μήτρα (143,144).

Στοιχεία της τρέχουσας εγκυμοσύνης

Πρόωρη ρήξη υμένων (ΠΡΥ)

Πρόωρη ρήξη υμένων καλείται η αυτόματη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών πριν την έναρξη του τοκετού. Όταν η πρόωρη ρήξη των υμένων συμβεί πριν την 37η εβδομάδα κύησης τότε καλείται πρόωμη πρόωρη ρήξη υμένων. Υπάρχει πάντα μία λανθάνουσα περίοδος που μεσολαβεί από τη ρήξη των υμένων μέχρι τον τοκετό.

ΠΡΥ συμβαίνει στο 3% των κυήσεων και είναι υπεύθυνη περίπου για το ένα τρίτο όλων των πρόωρων τοκετών. Η ΠΡΥ είναι μία σημαντική αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνητότητας επειδή συνδέεται με μικρή λανθάνουσα περίοδο από τη ρήξη των μεμβρανών μέχρι τον τοκετό, με περιγεννητική λοίμωξη και με συμπίεση του ομφάλιου λώρου λόγω ολιγαμνίου. Με συντηρητική αντιμετώπιση, το 50-60% των γυναικών με ΠΡΥ θα γεννήσουν σε μία εβδομάδα από τη ρήξη των μεμβρανών. Η χοριοαμνιονίτιδα (13-60%) και η αποκόλληση πλακούντα (4-12%) συνδέονται συχνά με την ΠΡΥ. Ο κίνδυνος αυτών των επιπλοκών αυξάνει

όσο μειώνεται η ηλικία κύησης κατά τη ρήξη των μεμβρανών. Η συχνότητα και σοβαρότητα των νεογνικών επιπλοκών μετά από ΠΡΥ ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά την οποία θα συμβεί η ρήξη και ο τοκετός και αυξάνονται λόγω περιγεννητικής λοίμωξης, αποκόλλησης πλακούντα και συμπίεσης του ομφάλιου λώρου. Η πιο σοβαρή επιπλοκή μετά από πρώιμη ΠΡΥ είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης. Άλλες επιπλοκές είναι η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία και η σήψη που συμβαίνουν συνηθέστερα σε μικρές ηλικίες κύησης και σχετικά σπάνια σε μεγάλες ηλικίες κύησης. Οι σοβαρές αυτές επιπλοκές στις μικρές ηλικίες κύησης οδηγούν σε μακροχρόνιες αναπηρίες και συχνά στο νεογνικό θάνατο. Αύξηση κατά μία εβδομάδα στην ηλικία κύησης συνδέεται με εντυπωσιακή βελτίωση της επιβίωσης όταν ο τοκετός συμβαίνει μεταξύ 23 και 32 εβδομάδων. Η ΠΡΥ είναι πολυπαραγοντικής φύσεως. Η λοίμωξη και η φλεγμονή φαίνονται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της ΠΡΥ, ειδικά στις μικρές εβδομάδες κύησης (145). Έχει αποδειχθεί μείωση της ποσότητας του κολλαγόνου στους υμένες κατά την πρώιμη ΠΡΥ και όσο αυξάνει η ηλικία κύησης (146). Άλλοι παράγοντες που συνδέονται με ΠΡΥ είναι το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το κάπνισμα, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, η προηγηθείσα κωνοειδής εκτομή, ο προηγούμενος πρόωρος τοκετός, η υπερδιάταση της μήτρας (π.χ. δίδυμα, πολυάμνιο), η περίδεση τραχήλου, η αμνιοπαρακέντηση και η κολπική αιμόρροια κατά τη διάρκεια της κύησης. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να συνδέεται με την ΠΡΥ μέσω τάσης ή εκφύλισης στους υμένες, τοπικής φλεγμονής, ή εξασθένησης της μητρικής αντίστασης στην ανιούσα βακτηριακή αποίκηση. Σε πολλές περιπτώσεις η αιτία παραμένει άγνωστη. Η παρουσία κοντού τραχήλου στο διακολπικό υπερηχογράφημα (< 25 χιλιοστά) έχει συνδεθεί με αύξηση του κινδύνου για ΠΡΥ τόσο στις πρωτότοκες όσο και στις πολύτοκες γυναίκες (120).

Ενδομήτρια λοίμωξη

Η ενδομήτρια λοίμωξη εμπλέκεται περίπου στο 25% όλων των αυτόματων πρόωρων τοκετών και θεωρείται κυρίως ως αιτία παρά ως επιπλοκή του πρόωρου τοκετού ή της πρόωρης ρήξης των υμένων. Το 1997 έγινε μία ανασκόπηση 22 μελετών που περιλάμβαναν 1.866 ασθενείς. Οι μελέτες αφορούσαν γυναίκες με πρόωρο τοκετό και ακέραιους υμένες που τους έγινε

αμνιοπαρακέντηση. Ο μέσος όρος θετικών καλλιέργειών ήταν 13%. Αν και κλινικά σημεία λοίμωξης δεν ήταν παρόντα στις περισσότερες περιπτώσεις, γυναίκες με θετικές καλλιέργειες ήταν πιθανότερο να αναπτύξουν κλινική χοριοαμνιονίτιδα, να είναι ανθεκτικές στην τοκολυτική θεραπεία και να εμφανίσουν ρήξη των μεμβρανών παρά αυτές με αρνητικές καλλιέργειες (147). Στην περίπτωση της πρόωρης ρήξης των υμένων, το μεσοδιάστημα μέχρι τον τοκετό συσχετίζεται με την παρουσία υποκείμενης ενδομήτριας λοίμωξης η οποία υπάρχει περίπου στο 40% των περιπτώσεων. Σε μια μελέτη 69 περιπτώσεων πρόωρης ρήξης των υμένων, μεταξύ 12-36 εβδομάδων, στις οποίες έγιναν αμνιοπαρακέντηση και ομφαλιδοπαρακέντηση, το μεσοδιάστημα από τη ρήξη των μεμβρανών μέχρι τον τοκετό ήταν 41 ημέρες (εύρος 1-161), 9 ημέρες (εύρος 1-37) και 2 ημέρες (εύρος 1-5) γι' αυτές με αρνητικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού και εμβρυϊκού αίματος, γι' αυτές με θετικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού και γι' αυτές με θετικές καλλιέργειες εμβρυϊκού αίματος, αντίστοιχα (148).

Σε περισσότερο από το 75% των περιπτώσεων πρόωρης ρήξης των υμένων με θετικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού και εμβρυϊκού αίματος, οι μικροοργανισμοί είναι οι ίδιοι με αυτούς που απομονώνονται από την κατώτερη γεννητική οδό που αποτελεί και την πιθανότερη πηγή μόλυνσης. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η επίπτωση των θετικών καλλιέργειών από το κατώτερο γεννητικό σύστημα σε ασθενείς με πρόωρη ρήξη υμένων είναι παρόμοια με αυτή σε φυσιολογικές κυήσεις (149). Οι πιο συχνοί μικροοργανισμοί που απομονώνονται από τις καλλιέργειες αμνιακού υγρού σε γυναίκες με πρόωρες συσπάσεις και άθικτες μεμβράνες είναι τα γεννητικά μυκοπλάσματα, *Ureaplasma urealyticum* και *Mycoplasma hominis*, και το *Fusobacterium* spp (150). Όμως, οι μελέτες που ερευνούν το ρόλο της αποίκησης με γεννητικά μυκοπλάσματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην πρόκληση πρόωρων συσπάσεων, ήταν χωρίς σαφές συμπέρασμα (151, 152, 153). Μία μεγάλη μελέτη της κοιλιακής χλωρίδας γυναικών σε τοκετό, έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αποίκησης με εντεροφαρυγγικούς μικροοργανισμούς (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus* spp.) και πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης υμένων. Ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν σχεδόν πέντε φορές υψηλότερος στις αποικισμένες σε σύγκριση με τις μη αποικισμένες γυναίκες (154).

Chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae*, και *Trichomonas vaginalis* έχουν όλα συσχετισθεί με πρόωρο τοκετό (155). Ο ρόλος του *Streptococcus* ομάδας B είναι λιγότερο σαφής, ωστόσο μια μετα-ανάλυση από 6 ομάδες μελετών έδειξε μια μικρή αλλά σημαντική συσχέτιση με τον πρόωρο τοκετό (157).

Πιο πρόσφατα, η βακτηριακή κολπίτιδα (bacterial vaginosis-BV) που είναι παρούσα στον κόλπο έως και 22% των εγκύων γυναικών, έχει επίσης συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού(151, 157, 158, 159). Οι περισσότερες περιπτώσεις BV είναι ασυμπτωματικές και υποχωρούν αυτόματα χωρίς θεραπεία, ωστόσο οι περισσότερες γυναίκες που έχουν BV στην αρχή της εγκυμοσύνης είναι πιθανό να έχουν επίμονη λοίμωξη αργότερα (159). Η διαπίστωση ότι η βακτηριακή κολπίτιδα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό οδήγησε στη διεξαγωγή αρκετών μελετών με στόχο την εύρεση ενός τρόπου αποτελεσματικής αντιμετώπισης των περιπτώσεων βακτηριακής κολπίτιδας που ενδεχομένως να οδηγούν σε πρόωρο τοκετό (160, 161, 162). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η μετρονιδαζόλη, η ερυθρομυκίνη και η κλινδαμυκίνη. Συμπερασματικά, συνιστάται προληπτικός έλεγχος και θεραπεία της βακτηριακής κολπίτιδας σε όλες τις κυήσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό (163). Στην κατηγορία υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται το ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού, η πολύδυμη κύηση και η κολπική αιμόρροια (164). Ο προληπτικός έλεγχος ρουτίνας για βακτηριακή κολπίτιδα σε κυήσεις χαμηλού κινδύνου δε θεωρείται απαραίτητος (165).

Ασυμπτωματική βακτηριουρία

Αυτή εμφανίζεται σε 5-10% του συνόλου των κυήσεων (166). Η επίπτωση της λοίμωξης σχετίζεται με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και είναι παρόμοια τόσο σε έγκυες όσο και σε μη έγκυες γυναίκες (166, 167). Αν η ασυμπτωματική βακτηριουρία παραμείνει αθεράπευτη, 20-30% των μητέρων εμφανίζουν οξεία πυελονεφρίτιδα (166). Πριν από τη διαδεδομένη χρήση των αντιβιοτικών, η οξεία πυελονεφρίτιδα συσχετιζόταν με επίπτωση 20-50% για πρόωρο τοκετό. Μία μετα-ανάλυση 17 ομάδων μελετών έδειξε συσχέτιση μεταξύ ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, χαμηλού βάρους γέννησης και πρόωρου τοκετού. Η μητρική λοίμωξη εκτός μήτρας ίσως πυροδοτεί το μηχανισμό του πρόωρου τοκετού που επάγεται από την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών από τα μητρικά ή εμβρυϊκά μονοκύτταρα ή μακροφάγα σε απάντηση στα βακτηριακά προϊόντα. Εναλλακτικά, η ασυμπτωματική βακτηριουρία ίσως είναι ένας δείκτης ανώμαλης κολπικής αποίκησης (168).

Επίσης στην παθογένεια του πρόωρου τοκετού ενοχοποιούνται οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις όπως η οξεία σκωληκοειδίτιδα (169) και οι περιοδοντικές λοιμώξεις της μητέρας (170).

Κολπική αιμορραγία

Διάφορες μελέτες αναφέρουν υψηλότερη επίπτωση πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με αιμορραγία κατά την εγκυμοσύνη (171). Σε μία μελέτη φάνηκε ότι η κολπική αιμορραγία κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού πριν την 34^η εβδομάδα (172). Αιμορραγίες δευτέρου ή τρίτου τριμήνου σχετίζονται με δεκαπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, ενώ αυτές του πρώτου τριμήνου με διπλάσιο κίνδυνο (173, 174, 175).

Συνουσία

Οι μελέτες που αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ συνουσίας κατά τη διάρκεια της κύησης και πρόωρου τοκετού είναι αντικρουόμενες. Μία μελέτη γυναικών με μονήρη κύηση περιλάμβανε 187 γυναίκες που γέννησαν μεταξύ 29-36 εβδομάδων και 409 γυναίκες που δε γέννησαν πρόωρα. Οι γυναίκες ερωτήθηκαν μέσω τηλεφώνου για την σεξουαλική τους δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της κύησης. Η συνουσία κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο τοκετού μέσα στις επόμενες δύο εβδομάδες (OR 0,34). Αντιθέτως, η συνουσία σε πιο προχωρημένη κύηση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού πριν τις 32 και πριν τις 37 εβδομάδες (OR 3,21 95% CI 1,45 – 7,09) και (OR 2,20 95% CI 1,03 – 4,70). Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ συνουσίας στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και δυσμενούς περιγεννητικής έκβασης σε 39.217 κυήσεις και αναφέρθηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας των σεξουαλικών επαφών και του πρόωρου τοκετού (176).

Εμβρυϊκές Δυσπλασίες

Οι εμβρυϊκές δυσπλασίες, ιδιαίτερα αυτές που οδηγούν σε εμφάνιση πολυαμνίου, όπως η ανεγκεφαλία ή η διαφραγματοκήλη, μπορεί να σχετίζονται με αυτόματη έναρξη πρόωρου τοκετού (177).

Πολύδυμη Κύηση

Η πολύδυμη κύηση είναι μία από τις καλύτερα τεκμηριωμένες αιτίες πρόωρου τοκετού. Μάλιστα, το ποσοστό των πρόωρων τοκετών που οφείλεται στις πολύδυμες κυήσεις έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια (9). Στις πολύδυμες κυήσεις η ενδομητρική κοιλότητα υπερδιατείνεται από την παρουσία περισσοτέρων του ενός εμβρύων. Όσο αυξάνει ο αριθμός των εμβρύων τόσο αυξάνουν και οι πιθανότητες για πρόωρο τοκετό οι οποίες φθάνουν έως και 97,8% σε τετράδυμη κύηση. Επίσης, στις πολύδυμες κυήσεις είναι συχνότερες οι συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες και αυτό αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου (178). Η αύξηση των πολύδυμων κυήσεων είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη συχνότερη χρήση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η εφαρμογή τέτοιων μεθόδων αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό καθώς και για τη γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών (179). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η αύξηση αυτή στα ποσοστά του πρόωρου τοκετού, όσον αφορά την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, δεν περιορίζεται μόνο στις πολύδυμες κυήσεις αλλά παρατηρείται και στις μονήρεις (180). Στις δίδυμες κυήσεις το ποσοστό των πρόωρων τοκετών είναι 5-10% , ενώ στις μονήρεις μόλις 1-2% (181). Αν και οι ιατρογενείς πρόωροι τοκετοί είναι πιο συχνοί στις πολύδυμες κυήσεις, το 75% αυτών είναι αποτέλεσμα αυτόματου τοκετού ή πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων (182) .

Ανδρικό Φύλο

Υπάρχει μια μικρή αλλά σταθερή συσχέτιση μεταξύ ανδρικού φύλου του εμβρύου και πρόωρου τοκετού (OR 1,09 – 1,24) (183).

Ανιχνευτικά τεστ για τον αυτόματο πρόωρο τοκετό

Αξιολόγηση του κινδύνου

Για να αναγνωριστούν οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό αναπτύχθηκαν συστήματα αξιολόγησης έτσι ώστε να ληφθούν προληπτικά μέτρα. Τα συστήματα αξιολόγησης βασίζονται κυρίως σε κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, στο προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό και σε στοιχεία της ίδιας της κύησης. Οι Creasy και συνεργάτες ανέπτυξαν ένα σύστημα βαθμολόγησης, στο οποίο, σε μια μελέτη 966 ασθενών, το 9% είχε ένα σκορ 10 ή περισσότερο, και αυτή η ομάδα περιελάμβανε το 44% όλων των πρόωρων τοκετών. Επτά ακόμη μελέτες με πάνω από 24.846 ασθενείς έδειξαν ότι κατά μέσο όρο, 16% του πληθυσμού θα ταξινομηθεί σαν υψηλού κινδύνου, αλλά αυτή η ομάδα θα περιλαμβάνει μόλις το 37% των πρόωρων τοκετών. Επιπρόσθετα, το τεστ έχει περιορισμένη χρήση στις γυναίκες που κυοφορούν για πρώτη φορά και οι οποίες αποτελούν σχεδόν το μισό μαιευτικό πληθυσμό, καθώς στο σύστημα αξιολόγησης το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό είναι ο σημαντικότερος παράγοντας (184).

Καταγραφή της λειτουργίας της μήτρας

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα των συσπάσεων της μήτρας είναι αυξημένη σε γυναίκες που θα εμφανίσουν αργότερα πρόωρο τοκετό. Σε μία μελέτη στην οποία παρακολουθήθηκαν 2.446 γυναίκες για εμβρυϊκούς λόγους, ο μέσος όρος της μέγιστης δραστηριότητας της μήτρας σε ένα χρονικό παράθυρο 10 λεπτών ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες που έπειτα γέννησαν πρόωρα, σε σχέση με το μέσο όρο των γυναικών που γέννησαν κανονικά και αυτές οι διαφορές ήταν παρούσες για αρκετές εβδομάδες πριν την έναρξη του τοκετού (185).

Σε μία εργασία παρακολουθήθηκαν 139 μονήρεις κυήσεις χαμηλού κινδύνου, μεταξύ 28 έως 32 εβδομάδων, χρησιμοποιώντας ένα φορητό καρδιοτοκογράφο, για μία ώρα, τρεις φορές την εβδομάδα. Αποδείχθηκε ότι η μέση ωριαία συχνότητα των συστολών της μήτρας ήταν αυξημένη στις γυναίκες που έπειτα γέννησαν πρόωρα. Χρησιμοποιώντας σαν όριο τις πάνω από έξι συστολές την

ώρα σε τουλάχιστον μία περίπτωση, η ευαισθησία για πρόωρο τοκετό ήταν 75%, η ειδικότητα 79% και η θετική προγνωστική αξία 32% (186).

Σε μία άλλη μελέτη 306 γυναικών στις οποίες καταγράφονταν κατ' οίκον η δραστηριότητα της μήτρας, δύο φορές την εβδομάδα, από τις 22 έως τις 37 εβδομάδες της κύησης ή έως τον τοκετό, αναφέρεται ότι μία συχνότητα τεσσάρων ή περισσότερων συστολών ανά ώρα είχε ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία 9% και 25% αντίστοιχα όταν η καταγραφή γινόταν μεταξύ 22 και 24 εβδομάδων, και 28% και 23% αντίστοιχα όταν η καταγραφή γινόταν μεταξύ 27 και 28 εβδομάδων (187).

Χλωρίδα κόλπου και τραχήλου

Αν και αρκετοί μικροοργανισμοί έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, υπάρχουν λίγες μόνο μελέτες που ασχολούνται με την αποτελεσματικότητα της καταγραφής της χλωρίδας του κόλπου κατά τη διάρκεια της κύησης. Γενικά υπάρχει διαφορετικός επιπολασμός της λοίμωξης του γεννητικού συστήματος στον πληθυσμό, η ιδανική ηλικία κύησης για μελέτες μαζικού ελέγχου είναι άγνωστη και υπάρχει έλλειψη αποδείξεων ότι μια πιθανή παρέμβαση θα μείωνε τους πρόωρους τοκετούς. Πιο πρόσφατα, μελέτες για την ανίχνευση της παθολογικής κολποτραχηλικής χλωρίδας έχουν εστιάσει στην παρουσία βακτηριακής κολπίτιδας (BV) στην εγκυμοσύνη. Τα ανιχνευτικά τεστ αναγνωρίζουν μια ομάδα γυναικών που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πριν τις 37 εβδομάδες κατά 1,4-6,9 φορές (151, 157, 158, 159, 188).

Ασυμπτωματική βακτηριουρία

Εξαιτίας της συσχέτισης μεταξύ ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και πυελονεφρίτιδας, έχουν χρησιμοποιηθεί ανιχνευτικά τεστ ρουτίνας για τη θεραπεία της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στην κύηση και έχουν βρεθεί οικονομικώς αποδοτικά (189). Ωστόσο, ο χαμηλός επιπολασμός των λοιμώξεων σε ορισμένους πληθυσμούς, το κόστος των διαφόρων ανιχνευτικών τεστ και η αβεβαιότητα για το όφελος της θεραπείας στη μείωση της δυσμενούς έκβασης

της κύησης, έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντίλογος ενάντια στην εφαρμογή των ανιχνευτικών τεστ και της θεραπείας σαν γενικές συστάσεις.

Κολποτραχηλική εμβρυϊκή φимπρονεκτίνη (FFN)

Μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών που ερευνούν την ακρίβεια των τεστ της κολποτραχηλικής εμβρυϊκής φимпρονεκτίνης στην πρόγνωση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό, ανέφερε ότι για τις ασυμπτωματικές γυναίκες το συνολικό ποσοστό πιθανότητας (LR) για ένα θετικό και ένα αρνητικό τεστ στην πρόβλεψη του αυτόματου πρόωρου τοκετού πριν τις 37 εβδομάδες ήταν 2,94 (95% CI 2,47-3,50) και 0,50 (95% CI 0,44-0,62) αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την πρόβλεψη του αυτόματου πρόωρου τοκετού πριν τις 34 εβδομάδες ήταν 4,01 (95% CI 2,93-5,49) για το θετικό και 0,78 (95% CI 0,72-0,84) για το αρνητικό τεστ.

Επίσης, οι ερευνητές πιστεύουν ότι σε γυναίκες με συμπτώματα πρόωρου τοκετού χωρίς προχωρημένη διαστολή του τραχήλου, η ακρίβεια της κολποτραχηλικής FFN είναι καλύτερη για την πρόβλεψη του αυτόματου πρόωρου τοκετού μέσα στις επόμενες 7-10 ημέρες (190).

Οι μελέτες αναφέρουν επίσης ισχυρή συσχέτιση μεταξύ μικρού μήκους τραχήλου της μήτρας (το οποίο διαπιστώθηκε με διακολπικό υπερηχογράφημα του τραχήλου), παρουσίας FFN στις τραχηλικές εκκρίσεις και κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό (191, 192). Σε μία εργασία φάνηκε ότι στην ομάδα των γυναικών με κοντό τράχηλο και θετική FFN το ποσοστό του πρόωρου τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες ήταν 75% σε σχέση με το 11% στις γυναίκες με κοντό τράχηλο αλλά αρνητική FFN. Στις γυναίκες με μακρύ τράχηλο και θετική FFN, μόνο το 3% γέννησε πρόωρα σε σχέση με το μόλις 0,5% εκείνων που είχαν μακρύ τράχηλο και αρνητική FFN (191).

Φλεγμονώδεις κυτοκίνες

Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο τόσο σε φυσιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τον τελειόμηνο τοκετό, όσο και με παθολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό, με ή χωρίς αποδείξεις για συνυπάρχουσες λοιμώξεις. Οι περισσότερες μελέτες έχουν

εστιάζει στην ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και στην ιντερλευκίνη 8 (IL-8) που πιστεύεται ότι παίζουν ένα ρόλο κλειδί στην έναρξη του τοκετού. Ωστόσο, καμία δεν έχει αξιολογηθεί σαν δείκτης κινδύνου για πρόωρο τοκετό σε ασυμπτωματικό πληθυσμό.

Βιοχημικοί δείκτες

Η παρουσία διαφόρων βιοχημικών δεικτών στο μητρικό αίμα ή στα ούρα έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό και μερικοί από αυτούς έχουν αξιολογηθεί στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Αυτοί περιλαμβάνουν την κολλαγενάση του ορού, τις μητρικές μεταλλοπρωτεϊνάσες του ορού, τη ρηλαζίνη του ορού και την ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης του πλάσματος. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει φτωχή ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστική αξία, γεγονός το οποίο καταδεικνύει ότι οι μετρήσεις των παραπάνω δεικτών δεν είναι χρήσιμες. Μία πολυκεντρική μελέτη 956 γυναικών με μονήρη κύηση των οποίων η σίελος συλλεγόταν εβδομαδιαίως, ξεκινώντας από την 22η εβδομάδα της κύησης και μέχρι τον τοκετό και εξεταζόταν για συζευγμένη οιστριόλη, έδειξε ότι η ύπαρξη ενός μόνο θετικού τεστ ($>2,1$ ng/ml) προέβλεπε έναν αυξημένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό (RR 4,0 , $P<0,005$) (66).

Εξέταση του τραχήλου

Κλινική Εξέταση

Η βασική προσέγγιση για την αξιολόγηση του τραχήλου στη διάρκεια της κύησης ήταν ιστορικά η συχνή κολπική εξέταση με την προσδοκία να αναγνωριστεί μια αναπτυσσόμενη εξάλειψη ή διαστολή του τραχήλου. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος μειονεκτεί λόγω διαφορετικών αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών εξεταστών (193). Επιπλέον, η κολπική εξέταση του τραχήλου περιορίζεται στο κολπικό τμήμα του, εκτός από τις περιπτώσεις όπου ο τράχηλος έχει διασταλεί. Ο διακολπικός υπέρηχος έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερος της κολπικής εξέτασης στην πρόγνωση του πρόωρου τοκετού (194).

Υπερηχογραφική εξέταση

Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η υπερηχογραφική εξέταση του τραχήλου είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στην κύηση για την ανίχνευση εκείνων των κυήσεων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό. Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει την τεχνική και έχουν καθορίσει το μήκος του τραχήλου σαν την απόσταση μεταξύ του έσω και έξω τραχηλικού στομίου. Μερικοί μελετητές το παρουσιάζουν σαν μια ευθεία γραμμή μεταξύ των δύο σημείων, ενώ άλλοι προτείνουν μια μέτρηση μεταξύ δύο επιπέδων, ιχνηλατώντας το ενδοτραχηλικό κανάλι όταν ο τράχηλος είναι κυρτός. Δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν καθορίσει τη βέλτιστη μέθοδο και έτσι μπορεί να υπάρχει ασυνέπεια στη μέτρηση και επομένως και στο αναφερόμενο τραχηλικό μήκος. Αρκετοί μελετητές έχουν επισημάνει άλλες πιθανές παγίδες της τεχνικής και έχουν δώσει έμφαση στη σημασία του σωστού προσανατολισμού της κεφαλής του υπερήχου, στην αναγνώριση του ενδοτραχηλικού καναλιού ξεχωριστά από το κατώτερο τμήμα της μήτρας και στην αποφυγή της τεχνητής επιμήκυνσης του τραχήλου εξαιτίας υπερβολικής πίεσής του από τον ηχοβολέα (195, 196, 197).

Σε εκπαιδευμένους χειριστές η διακολπική μέτρηση του τραχηλικού μήκους φαίνεται να είναι αναπαραγωγίμη σε μεγάλο βαθμό (198, 199).

Η διακοιλιακή και η διακολπική υπερηχογραφία είναι οι κύριες μέθοδοι για την εκτίμηση του τραχήλου, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ότι οι

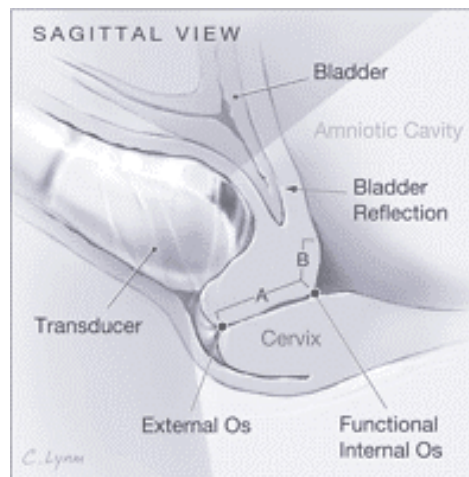
μετρήσεις που παίρνουμε από τις δύο μεθόδους είναι ίδιες. Το διακολπικό υπερηχογράφημα συνήθως γίνεται με άδεια κύστη, ενώ η διακοιλιακή προσέγγιση απαιτεί γεμάτη κύστη για να βελτιωθεί η απεικόνιση. Παρόλα αυτά, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η πλήρωση της κύστης μπορεί να αλλάξει (αυξήσει) το πραγματικό μήκος του τραχήλου λόγω πίεσής του από τη γεμάτη ουροδόχο κύστη (200, 201) και έτσι η διακολπική εκτίμηση έχει παραδοσιακά γίνει η προτιμώμενη μέθοδος. Υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν τη διαπερινεϊκή με τη διακολπική μέτρηση του τραχήλου, αλλά αναφέρουν πολύ διαφορετική συσχέτιση μεταξύ των δύο τεχνικών της τάξης του 0,38 και 0,99 (202, 203).

Αν και το μήκος του τραχήλου είναι η μέθοδος εκλογής στις περισσότερες μελέτες, κατά καιρούς έχει ληφθεί υπόψη η χρήση και άλλων υπερηχογραφικών παραμέτρων για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού, όπως της παρουσίας διαστολής του έσω τραχηλικού στομίου με προβολή των υμένων (funneling), του λόγου funneling προς το μήκος τραχήλου, και της απάντησης του τραχήλου στην πίεση του πυθμένα της μήτρας, στο βήχα και στη μητρική θέση (204, 205, 206). Αρκετές μελέτες σε συμπτωματικές ασθενείς και δύο μελέτες παρατήρησης στις οποίες η διαστολή του έσω τραχηλικού στομίου ήταν εύρημα κατά τη διάρκεια προγεννητικής υπερηχογραφικής εξέτασης για πολλαπλές ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένου και ενός ιστορικού που υποδείκνυε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, έδειξαν συσχέτιση μεταξύ funneling και κινδύνου για επερχόμενο πρόωρο τοκετό (206, 207, 208, 209, 210, 211). Παρόλα αυτά, καμία δεν καθόρισε εάν το μικρό μήκος τραχήλου και το funneling είχαν ανεξάρτητη συνεισφορά στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού.

Μελέτες σε κυήσεις υψηλού κινδύνου έδειξαν ότι η βράχυνση του τραχήλου μετά από πίεση στον πυθμένα της μήτρας, στο βήχα, ή στην ορθοστασία μπορεί να προβλέψει την προοδευτική τραχηλική βράχυνση. Βέβαια, καμία απ' αυτές τις μελέτες δεν είχε τον πρόωρο τοκετό σαν το τελικό αποτέλεσμα ελέγχου (205, 212).

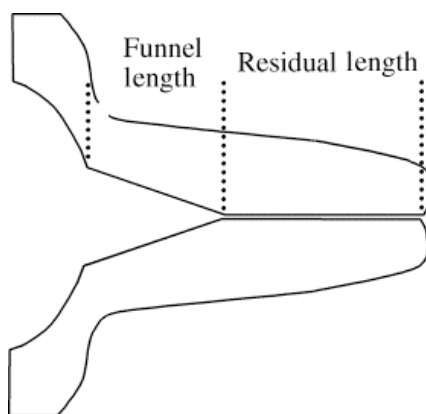
Τεχνική

Στην υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου είναι σημαντικό να αποφεύγεται η υπερβολική πίεση στον τράχηλο και να αναγνωρίζεται το έσω και το έξω τραχηλικό στόμιο από την παρουσία της ηχογενούς ενδοτραχηλικής βλέννης κατά μήκος του τραχηλικού καναλιού. Μετά την κένωση της ουροδόχου κύστης η γυναίκα τοποθετείται σε ύπτια θέση και ο ενδοκολπικός ηχοβολέας τοποθετείται στον πρόσθιο θόλο του κολεού (**εικόνα 7**).



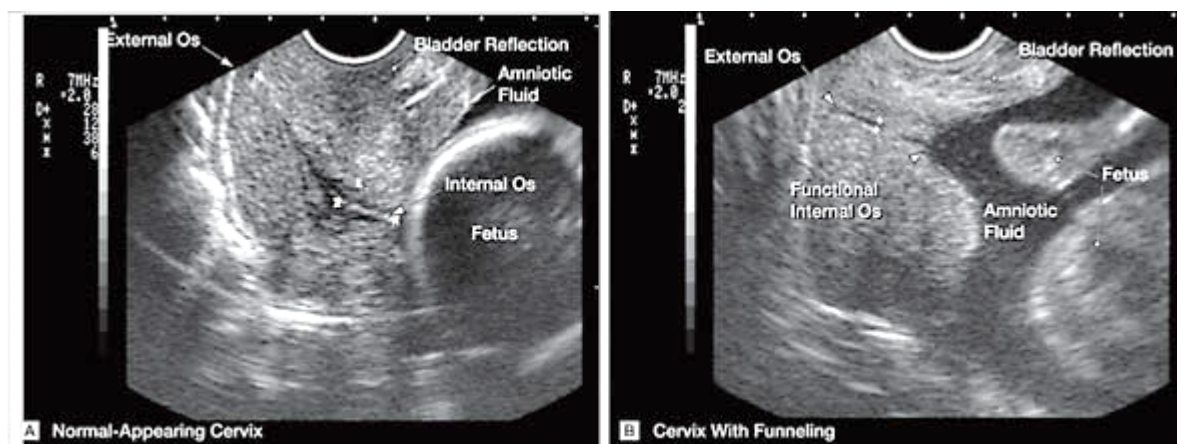
Εικόνα 7: Επιμήκης τομή των ανατομικών περιοχών κατά τη διακολπική μέτρηση του μήκους τραχήλου

Στη μέση οβελιαία τομή του τραχήλου, μετράμε την απόσταση μεταξύ της υπερηχογενούς τριγωνικής περιοχής στο έξω τραχηλικό στόμιο και της εντομής (σχήματος V) στο έσω τραχηλικό στόμιο (**εικόνα 8**) (198, 213, 214).



Εικόνα 8: Επιμήκης τομή του τραχήλου σε διακολπικό υπερηχογράφημα που δείχνει την κατάλληλη μέτρηση του μήκους τραχήλου.

Λόγω του καμπύλου σχήματος του τραχήλου συχνά είναι αναπόφευκτη μία διαφορά στις μετρήσεις μεταξύ του έσω και του έξω τραχηλικού στομίου εφόσον τον μετρήσουμε σαν ευθεία γραμμή ή τον μετρήσουμε κατά μήκος του τραχηλικού καναλιού. Εντούτοις, η μέθοδος της μέτρησης δεν είναι κλινικά σημαντική διότι όταν το μήκος του τραχήλου είναι μικρό αυτός είναι πάντοτε ευθύς (**Εικόνα 9**) (215).



Εικόνα 9: Αριστερά = φυσιολογικός και καμπυλωτός τράχηλος. Δεξιά = κοντός και ευθύς τράχηλος με funneling

Κάθε εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται μέσα σε χρονικό διάστημα 3 λεπτών. Σε περίπου 1% των περιπτώσεων παρατηρούνται δυναμικές αλλαγές του μήκους του τραχήλου λόγω συσπάσεων της μήτρας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις καταγράφουμε το μικρότερο μήκος τραχήλου σε απουσία μητρικής σύσπασης.

Η διακολλική υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου είναι αναπαραγωγίμη εξέταση και στο 95% των περιπτώσεων η διαφορά δύο μετρήσεων από τον ίδιο και από δύο εξεταστές είναι $\leq 3,5\text{mm}$ και $\leq 4,2\text{mm}$ αντίστοιχα (198).

Η καλύτερη μέθοδος μέτρησης του μήκους τραχήλου είναι το διακολλικό υπερηχογράφημα. Στο διακοιλιακό υπερηχογράφημα ο τράχηλος μπορεί να μην απεικονίζεται σε πάνω από 50% των περιπτώσεων, εκτός εάν η ουροδόχος κύστη είναι γεμάτη, αλλά και η υπερβολικά γεμάτη ουροδόχος κύστη αυξάνει ψευδώς το μήκος του τραχήλου (216, 217, 218). Η προσπέλαση από το περίνεο είναι περιορισμένη λόγω αδυναμίας συσχέτισης των μετρήσεων με αυτές από το διακολλικό υπερηχογράφημα και λόγω δυσκολίας ανάδειξης του τραχήλου σε πάνω από 25% των περιπτώσεων (202, 203, 219).

Αποδοχή

Σε έρευνα 755 γυναικών οι οποίες δέχθηκαν στα πλαίσια του ελέγχου για πρόωρο τοκετό να υποβληθούν σε διακολλικό υπερηχογράφημα για μέτρηση του μήκους του τραχήλου στην 22^η –24^η εβδομάδα κύησης, αναδείχθηκε ότι περισσότερες από 95% από αυτές, συμφώνησαν ότι άξιζε τον κόπο η όλη διαδικασία (220). Επίσης, η εξέταση εκτιμήθηκε ως περισσότερο ανεκτή συγκριτικά με το τεστ Παπανικολάου, το σφράγισμα δοντιών και τη φλεβοκέντηση. Οι γυναίκες οι οποίες αρνήθηκαν την εξέταση ανησυχούσαν για τον πρόωρο τοκετό σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό και ήταν πιο πιθανό να είναι πολύτοκες.

Εκτίμηση του τραχήλου σε ασυμπτωματικές γυναίκες

Μονήρεις κυήσεις

Μήκος τραχήλου σε γυναίκες υψηλού κινδύνου

Στις κυήσεις υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται αυτές με προηγούμενο ιστορικό αυτόματων αποβολών δευτέρου τριμήνου ή πρόωρου τοκετού, χειρουργικής επέμβασης στον τράχηλο, ανωμαλίας στη μήτρα ή μητρικής έκθεσης σε διαιθυλοστιλβεστρόλη. Γυναίκες με έναν προηγούμενο τοκετό στις 20-36 εβδομάδες κύησης έχουν περίπου 15% πιθανότητα για επακόλουθο πρόωρο τοκετό, ενώ αυτές με δύο τέτοια γεγονότα έχουν κίνδυνο περίπου 30% (124). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε γυναίκες με μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 χιλιοστά στις 14-24 εβδομάδες, από αυτές με μακρύτερο τράχηλο. Σε πέντε μελέτες που άθροισαν 1.265 κυήσεις, η ολική συχνότητα του πρόωρου τοκετού ήταν 14% και σε 41% από αυτές τις περιπτώσεις υπήρχε κοντός τράχηλος. Η ολική επίπτωση του πρόωρου τοκετού ήταν 29% στην ομάδα με κοντό τράχηλο και 11% στην ομάδα με μακρύ τράχηλο (221, 222, 223, 224, 225) .

Σ' αυτές τις μελέτες αναφέρεται ότι ούτε το funneling ούτε η δυναμική βράχυνση του τραχήλου παρείχαν σημαντική επιπρόσθετη συνεισφορά στο μήκος τραχήλου για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού (224, 225). Όσον αφορά τον καλύτερο χρόνο για έλεγχο, σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η εκτίμηση στις 21-24 εβδομάδες ήταν καλύτερη από αυτή στις 15-20 εβδομάδες. Επιπλέον για γυναίκες με προηγηθείσα αποβολή δευτέρου τριμήνου, τα 15 mm απ' ότι τα 25 mm ήταν το βέλτιστο όριο για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού (224). Σε άλλη μελέτη αναφέρεται ότι η πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού γίνεται καλύτερα με διαδοχικές μετρήσεις στις 16-23 εβδομάδες παρά με μια μόνο μέτρηση στις 16-18 εβδομάδες (225).

Μήκος τραχήλου σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου

Περισσότερες από τις μισές αυτόματες πρόωρες γεννήσεις συμβαίνουν σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού είναι σημαντικά υψηλότερος σε γυναίκες με μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm απ' ότι σ' αυτές με μακρύτερο τράχηλο. Έτσι, σε τρεις μεγάλες μελέτες διαλογής στις 22-24 εβδομάδες, σε ένα σύνολο 7.861 κυήσεων, η ολική συχνότητα τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες ήταν 2,4% και 40% αυτών των περιπτώσεων είχαν βραχύ τράχηλο. Η ολική επίπτωση του πρόωρου τοκετού ήταν 17% στην ομάδα με κοντό τράχηλο και 2% σε αυτή με μακρύ τράχηλο (60, 226, 227).

Δύο μελέτες διαλογής εκπονήθηκαν στις 26-30 εβδομάδες με σκοπό την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν τις 37 εβδομάδες (228, 229). Στα συνδυασμένα δεδομένα ενός συνόλου 1.413 κυήσεων, πρόωρος τοκετός συνέβη στο 8%, και 11% αυτών είχαν τράχηλο μικρότερο από 25mm. Η επίπτωση του πρόωρου τοκετού ήταν 17% στην ομάδα με κοντό τράχηλο και 8% στην ομάδα με μακρύ τράχηλο. Το screening (διαλογή) σε αυτή την ηλικία κύησης σε χώρες όπου τα όρια βιωσιμότητας επιτρέπουν την παροχή νεογνικής φροντίδας στις 23 εβδομάδες θα είχε λίγα πλεονεκτήματα, επειδή η υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα είναι αποτέλεσμα τοκετών πριν τις 30 εβδομάδες κύησης.

Επιπλέον φαίνεται ότι η ευαισθησία του screening δευτέρου τριμήνου είναι καλύτερη για την πρόβλεψη τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες απ' ότι τις 37 και τα 25mm μπορεί να μην είναι το βέλτιστο όριο για τις γυναίκες χαμηλού κινδύνου. Σε μία μελέτη, το μήκος τραχήλου ήταν ≤ 25 mm, ≤ 20 mm και ≤ 15 mm σε 8%, 3% και 1,7% αντίστοιχα. Η συχνότητα αυτόματου πρόωρου τοκετού για ηλικία κύησης \leq από 33 εβδομάδες ήταν 1,5% και ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό αυξανόταν εκθετικά από 0,2% στα 60 mm, στο 1% στα 25mm, 4% στα 15mm και 78% στα 5 mm (226). Αυτόματος τοκετός πριν τις 37 εβδομάδες, 35 εβδομάδες και 33 εβδομάδες συνέβη στο 5%, 2,3% και 1,5% αντίστοιχα και 20%, 38% και 58% των γυναικών αντίστοιχα είχαν μήκος τραχήλου ≤ 15 mm. Για τοκετό πριν τις 33 εβδομάδες, το μήκος τραχήλου ήταν ο μόνος σημαντικός ανεξάρτητος δείκτης, ενώ για τοκετό πριν τις 37 εβδομάδες, το ιστορικό προηγούμενου αυτόματου πρόωρου τοκετού είχε σημαντική ανεξάρτητη συνεισφορά στον κίνδυνο. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι μήκος τραχήλου ≤ 15 mm στις 23 εβδομάδες, παρείχε μια ευαίσθητη πρόβλεψη για αυτόματο πρόωρο τοκετό στις

επόμενες 10 εβδομάδες, γεγονός που μπορεί να εξηγή τη φτωχότερη ευαισθησία της τραχηλικής εκτίμησης σε άλλες δύο μεγάλες μελέτες διαλογής, στις οποίες το μετρούμενο αποτέλεσμα ήταν τοκετός πριν τις 35 εβδομάδες (60, 227). Επίσης αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό και το funneling του έσω τραχηλικού στομίου δε φαίνεται να έχουν σημαντική συνεισφορά στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες όσο το μήκος τραχήλου (198, 230). Επιπρόσθετα στις παραπάνω προοπτικές μελέτες, μια μεγάλη αναδρομική μελέτη 6.877 κυήσεων στις οποίες το μήκος τραχήλου μετρήθηκε στις 14-24 εβδομάδες, έδειξε ότι πρόωρος τοκετός πριν τις 33 εβδομάδες συνέβη σε 5% των περιπτώσεων. Ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό πριν τις 33 εβδομάδες ήταν 48% στην υποομάδα του 0,6% των γυναικών που είχαν μήκος τραχήλου μικρότερο από 15mm και 4% στο 99,4% των γυναικών με μακρύτερο τράχηλο (231).

Μήκος τραχήλου και εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη

Υπάρχουν δύο μελέτες screening σε ασυμπτωματικές γυναίκες με μονήρεις κυήσεις οι οποίες εξετάζουν την αξία του κοντού τραχήλου και τη θετική τιμή της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης στις 22-24 εβδομάδες, για την πρόβλεψη του αυτόματου πρόωρου τοκετού πριν την 32^η και την 33^η εβδομάδα κύησης αντίστοιχα (61, 191). Στη μία εργασία μελέτησαν 2.915 κυήσεις στις 24-26 εβδομάδες (61) και στην άλλη εργασία μελέτησαν 5.146 γυναίκες στις 22-24 εβδομάδες (191). Θετική εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη αναφέρεται στο 6,6% και στο 3,5% των ασθενών και μήκος τραχήλου ≤ 25 mm στο 9,1% και στο 8,4% αντίστοιχα. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η τιμή της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης αυξάνεται εκθετικά με τη μείωση του μήκους του τραχήλου από 3% σε 19% και 57% για μήκη τραχήλου 31-40mm, 11-15mm και 0-5mm αντίστοιχα. Επίσης η επίπτωση της θετικής εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης ήταν 6% σε αυτές με μήκος τραχήλου > 25 mm και 16% για μήκος τραχήλου ≤ 25 mm. Σε αυτές τις μελέτες, κοντός τράχηλος και θετική εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη αποτελούν σημαντικούς ανεξάρτητους παράγοντες στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού με παρόμοιες τιμές πιθανοτήτων (12,5 έναντι 12,2, και 8,7 έναντι 9,8 στις άτοκες γυναίκες και 10,0 έναντι 4,6 στις πολύτοκες).

Δίδυμες κυήσεις

Μήκος τραχήλου σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου

Σε 6 μελέτες εκτίμησης του τραχήλου στις 18-26 εβδομάδες, σε γενικό σύνολο 1.112 δίδυμων κυήσεων, σοβαρός πρόωρος τοκετός συνέβη σε 85 (7,6%) και σε 33 (30,6%) από αυτές το μήκος τραχήλου ήταν ≤ 20 mm ή ≤ 25 mm (232, 233, 234, 235, 236, 237) . Η επίπτωση του πρόωρου τοκετού ήταν 31% σε αυτές με κοντό τράχηλο και 5% σε αυτές με μακρύ τράχηλο.

Στη μεγαλύτερη μελέτη screening η οποία περιλάμβανε 434 ασθενείς, ο αριθμός των αυτόματων τοκετών πριν την 33^η εβδομάδα ήταν αντιστρόφως ανάλογος με το μήκος τραχήλου στις 22-24 εβδομάδες (236). Το μέσο μήκος τραχήλου είναι παρόμοιο σε δίδυμες και μονήρεις κυήσεις, αλλά ένα μεγαλύτερο ποσοστό των δίδυμων κυήσεων έχει μήκος τραχήλου ≤ 25 mm (13% στις δίδυμες συγκριτικά με 8% στις μονήρεις κυήσεις) και ≤ 15 mm (5% στις δίδυμες συγκριτικά με 1,5% στις μονήρεις κυήσεις) (226, 236). Αυτό είναι αναμενόμενο αφού το ποσοστό των πρόωρων τοκετών στις δίδυμες είναι πολύ υψηλότερο από αυτό στις μονήρεις κυήσεις. Έτσι λοιπόν, το ποσοστό των αυτόματων τοκετών πριν την 33^η εβδομάδα είναι περίπου 8% στις δίδυμες συγκριτικά με 1,5% στις μονήρεις κυήσεις. Στις μονήρεις κυήσεις παρατηρείται εκθετική αύξηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό σε ασθενείς με μήκος τραχήλου μικρότερο από 15mm, ενώ στις δίδυμες κυήσεις αυτό το κατώφλι είναι στα 25mm (226, 236).

Μήκος τραχήλου και εμβρυϊκή φимπρονεκτίνη

Σε μία μελέτη 101 ασυμπτωματικών γυναικών με δίδυμη κύηση εξετάστηκε η αξία του κοντού τραχήλου και η θετική φимпρονεκτίνη την 24^η εβδομάδα για την πρόβλεψη αυτόματου τοκετού πριν την 35^η εβδομάδα, ο οποίος συνέβη στο 22% των περιπτώσεων (238). Η φимпρονεκτίνη ανιχνεύτηκε στο 15% των γυναικών. Η επίπτωση του αυτόματου πρόωρου τοκετού ήταν 54% στην ομάδα των γυναικών με θετική φимпρονεκτίνη και 16% σε αυτές με αρνητική τιμή φимпρονεκτίνης. Το μήκος του τραχήλου ήταν πτωχός προγνωστικός παράγοντας για τον πρόωρο τοκετό και μήκος τραχήλου ≤ 25 mm δεν είχε προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό.

Τρίδυμες κυήσεις

Προοπτικές μελέτες σε τρίδυμες κυήσεις έχουν δείξει ότι σε γυναίκες με μικρό μήκος τραχήλου στις 21-26 εβδομάδες ο κίνδυνος του πρόωρου τοκετού είναι αυξημένος. Συνδυασμός στοιχείων τριών μελετών επί γενικού συνόλου 119 γυναικών, ανέδειξε πρόωρο τοκετό πριν τις 32-34 εβδομάδες στο 32% και 58% από αυτές είχαν τράχηλο < 25mm. Η επίπτωση του πρόωρου τοκετού ήταν 71% στην ομάδα με κοντό τράχηλο και 18% στην ομάδα με μακρύ τράχηλο (239, 240, 241). Στις τρίδυμες κυήσεις, ο κίνδυνος αυτόματου πρόωρου τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες αυξάνεται εκθετικά με τη μείωση του μήκους του τραχήλου στις 22-24 εβδομάδες (240). Όπως και στις δίδυμες κυήσεις, το κατώφλι για την εκθετική αύξηση του κινδύνου είναι τα 25 mm.

Εκτίμηση του τραχήλου σε συμπτωματικές γυναίκες

Μονήρεις κυήσεις

Μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού

Σε μία εργασία εξέτασαν με υπέρηχο διακοιλιακά 38 γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό στις 26-32 εβδομάδες και αναφέρεται ότι τοκετός πριν την 37^η εβδομάδα συνέβη στο 51,9% αυτών με μήκος τραχήλου < 30mm και σε καμία από αυτές με μακρύτερο τράχηλο (210). Σε όλες τις επόμενες μελέτες ο τράχηλος εκτιμήθηκε διακολπικά ή διαπερινεϊκά. Σε δύο άλλες εργασίες εξετάστηκαν γυναίκες με συμπτώματα επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού κατά την προσέλευσή τους και αναφέρεται ότι η επίπτωση του πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά υψηλότερη σε αυτές με μήκος τραχήλου < 20 mm συγκριτικά με αυτές με μακρύτερο τράχηλο (208, 209). Σε άλλη εργασία εξετάστηκαν 70 γυναίκες που παρουσιάστηκαν στις 20-35 εβδομάδες και αναφέρεται ότι σε αυτές που γέννησαν πριν την 37^η εβδομάδα το μέσο μήκος τραχήλου ήταν μικρότερο απ' αυτών που γέννησαν τελειόμηνα (16,9 mm έναντι 31,9 mm) (243). Τέλος σε άλλη εργασία εξετάστηκαν 65 γυναίκες που προσήλθαν στις 26-35 εβδομάδες και αναφέρεται ότι το μέσο μήκος τραχήλου κατά την εισαγωγή σε αυτές με επιτυχή τοκόλυση ήταν 27 mm (μεταξύ 9-45 mm) και σε αυτές χωρίς επιτυχή τοκόλυση ήταν 9 mm (6-12 mm) (244).

Μήκος τραχήλου μετά την τοκόλυση στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού

Σε επτά μελέτες έγινε υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου σε γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό μετά τη χορήγηση τοκολυτικών φαρμάκων (245, 246, 206, 247, 248, 249, 250). Το τελικό αποτέλεσμα ήταν τοκετός πριν τις 36-37 εβδομάδες που συνέβη στο 34% των 685 ασθενών. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι ένας κοντός τράχηλος, συνήθως < 30 mm, αναγνωρίζει μία ομάδα εξαιρετικά υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό.

Μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού εντός 7 ημερών

Στις γυναίκες που προσέρχονται με συμπτώματα επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού, είναι κλινικά προτιμότερο να μελετάται εάν θα συμβεί τοκετός εντός των επόμενων 7 ημερών, παρά εάν θα συμβεί γενικά πρόωρος τοκετός. Υπάρχει κλινικό δίλημμα εάν η ασθενής είναι αληθώς σε διαδικασία τοκετού και επομένως χρειάζεται πρωτίστως νοσηλεία σε ένα τμήμα με εντατική μονάδα νεογνών και δευτερευόντως χορήγηση τοκολυτικών με σκοπό την έστω και μικρή παράταση της κύησης για την αποτελεσματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, προκειμένου να επιταχυνθεί η ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου. Βέβαια, θα μπορούσε κανείς να αντιπαρατεθεί ότι λόγω έλλειψης αξιόπιστων τρόπων να διακρίνει κανείς μεταξύ αληθούς και ψευδούς τοκετού, τα υψηλά ποσοστά θνητότητας και αναπηρίας που συνδέονται με το σοβαρό πρόωρο τοκετό, δικαιολογούν τη θεραπεία όλων των ασθενών με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό, επειδή αυτοί οι κίνδυνοι ξεπερνούν το οικονομικό κόστος της νοσοκομειακής περίθαλψης, τους κινδύνους της εγκύου από τα τοκολυτικά και τους δυνητικούς κινδύνους του εμβρύου που συνδέονται με τα κορτικοστεροειδή. Η θεωρία «θεραπεία για όλους» αμφισβητείται από τις πρόσφατες ενδείξεις ότι η υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου κατά την προσέλευση μπορεί να διαχωρίσει τις γυναίκες που θα γεννήσουν εντός των επόμενων 7 ημερών από αυτές που δε θα γεννήσουν. Έτσι λοιπόν, με συνδυασμό στοιχείων από τρεις υπερηχογραφικές μελέτες σε ένα σύνολο 532 μονήρων κυήσεων που προσήλθαν με συμπτώματα επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού, τοκετός εντός 7 ημερών συνέβη στο 49% αυτών με μήκος τραχήλου $< 15\text{mm}$ και στο 1% αυτών με μήκος τραχήλου $\geq 15\text{mm}$ (251, 252, 253). Η νοσοκομειακή περίθαλψη και η χορήγηση τοκολυτικών και στεροειδών θα έπρεπε λοιπόν να απευθύνεται στις γυναίκες που είναι πράγματι σε διαδικασία τοκετού. Αυτές οι γυναίκες μπορούν να αναγνωριστούν με την υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου κατά την προσέλευσή τους. Σε δύο τέτοιες μελέτες που έλαβαν χώρα στην Ευρώπη, η επίπτωση του τοκετού εντός 7 ημερών από την προσέλευση των ασθενών ήταν 8% (251, 252). Η τρίτη μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Νότια Αφρική και η επίπτωση του πρόωρου τοκετού ήταν 32% (253). Εντούτοις και στις τρεις μελέτες η υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου ήταν εξίσου αποτελεσματική στη διάκριση μεταξύ αληθούς και ψευδούς τοκετού.

Μήκος τραχήλου και φимπρονεκτίνη

Σε δύο μελέτες εξετάστηκε το μήκος του τραχήλου σε συνδυασμό με τη φимпρονεκτίνη στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις σε 108 και 76 μονήρεις κυήσεις αντίστοιχα, που προσήλθαν με συμπτώματα επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού, για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Και στις δύο μελέτες η εμφάνιση των δύο εξετάσεων ήταν παρόμοια με μία θετική αναλογία (PR) για θετική εμβρυϊκή φимпρονεκτίνη και κοντό τράχηλο περίπου 40% και ποσοστό ανίχνευσης πρόωρου τοκετού περίπου 70-75% (208, 254). Στη μία μελέτη, 70% των ασθενών με κοντό τράχηλο είχαν και θετική φимпρονεκτίνη και ο συνδυασμός των δύο εξετάσεων δεν παρείχε επιπρόσθετη βελτίωση της πρόβλεψης του πρόωρου τοκετού (60), ενώ στην άλλη μελέτη, αναφέρεται ότι ο συνδυασμός των δύο εξετάσεων παρείχε σημαντική βελτίωση στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού (208).

Σε μία άλλη μελέτη εξετάστηκε το αποτέλεσμα του συνδυασμού της μέτρησης του μήκους τραχήλου και της φимпρονεκτίνης στην πρόβλεψη του τοκετού εντός 7 ημερών από την προσέλευση (255). Σε 195 μονήρεις κυήσεις με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό στις 24-36 εβδομάδες κύησης, μελετήθηκε η παρουσία φимпρονεκτίνης στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις καθώς και το μήκος του τραχήλου μετρούμενο υπερηχογραφικά. Τοκετός εντός 7 ημερών συνέβη στο 51% από τις 35 γυναίκες με μήκος τραχήλου ≤ 15 mm και στο 0,6% από τις 160 γυναίκες με μήκος τραχήλου ≥ 15 mm, σε 21% από τις 85 γυναίκες με θετική τιμή φимпρονεκτίνης και σε 1% από τις 110 γυναίκες με αρνητική τιμή φимпρονεκτίνης. Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης έδειξαν ότι πρώτον, σε γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό ο κίνδυνος του τοκετού εντός των επόμενων 7 ημερών είναι λιγότερος από 1% αν κατά την προσέλευση της εγκύου το μήκος του τραχήλου είναι μεγαλύτερο από 15 mm ή η δοκιμασία φимпρονεκτίνης είναι αρνητική, δεύτερον, η επίπτωση της θετικής δοκιμασίας φимпρονεκτίνης είναι αντιστρόφως ανάλογη με το μήκος του τραχήλου και τρίτον, η πρόβλεψη της πιθανότητας τοκετού εντός 7 ημερών που παρέχεται με το μήκος του τραχήλου, δε βελτιώνεται με την προσθήκη της δοκιμασίας της φимпρονεκτίνης.

Μήκος τραχήλου και ρήξη υμένων

Μελέτες σε ασθενείς με πρόωρη ρήξη υμένων έχουν δείξει ότι πρώτον, περίπου στο ένα τρίτο αυτών των κυήσεων υπάρχει ένδειξη ενδομήτριας λοίμωξης και η επίπτωση σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τη ρήξη των υμένων, δεύτερον το μεσοδιάστημα μεταξύ ρήξης των υμένων και τοκετού είναι σημαντικά μικρότερο στις ασθενείς με ενδομήτρια λοίμωξη παρά σε αυτές χωρίς λοίμωξη και τρίτον, σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ ηλικίας κύησης κατά την ρήξη των υμένων και μεσοδιαστήματος έως τον τοκετό (256, 257, 258, 259, 260). Τοκετός εντός 7 ημερών από την πρόωρη ρήξη υμένων συμβαίνει περίπου στο 60% των περιπτώσεων (261).

Σε τρεις μελέτες εξετάσθηκε η σχέση μεταξύ του υπερηχογραφικά μετρούμενου μήκους τραχήλου και της λανθάνουσας περιόδου κατά την πρόωρη ρήξη των υμένων. Στη μία μελέτη εξετάστηκαν 92 γυναίκες και αναφέρεται ότι το μέσο χρονικό διάστημα έως τον τοκετό ήταν 2 ημέρες σε αυτές με μήκος τραχήλου < 20 mm και 6 ημέρες σε αυτές με μακρύτερο τράχηλο (262). Στη δεύτερη μελέτη εξετάστηκαν 45 γυναίκες και δεν παρατήρησαν σημαντική διαφορά στη λανθάνουσα περίοδο ανάμεσα σε αυτές που κατά την προσέλευσή τους είχαν μήκος τραχήλου > 30 mm και σε αυτές με μικρότερο μήκος τραχήλου (263). Τέλος, στην τρίτη μελέτη μετρήθηκε το μήκος τραχήλου σε 101 γυναίκες με μονήρη κύηση που προσήλθαν με πρόωρη ρήξη υμένων στις 24 – 36 εβδομάδες κύησης. Τοκετός εντός 7 ημερών από την προσέλευση συνέβη στο 57% των κυήσεων και το μήκος του τραχήλου, η ηλικία κύησης και η παρουσία συσπάσεων κατά την προσέλευση των εγκύων αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες στην πρόβλεψη τοκετού εντός μιας εβδομάδας από την παρουσίαση (264).

Στις ασθενείς με ρήξη υμένων η κλινική εξέταση βοηθάει στην επιβεβαίωση της ρήξης, αλλά δεν είναι χρήσιμη στην εκτίμηση της πιθανότητας του τοκετού μέσα στις επόμενες ημέρες (265). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ψηλάφηση του τραχήλου με την κολπική εξέταση ελαττώνει τη λανθάνουσα περίοδο και για το λόγο αυτό αντενδείκνυται επί απουσίας ενεργού τοκετού (266). Αντίθετα, ο διακολπικός υπέρηχος έχει αποδειχθεί ασφαλής μέθοδος στις περιπτώσεις με πρόωρη ρήξη των υμένων (263). Στη διαχείριση τέτοιων ασθενών η πρόβλεψη του κινδύνου τοκετού μέσα στις επόμενες 7 ημέρες μπορεί να βελτιώσει την τύχη ενός δυνητικά πρόωρου νεογνού, μέσω παραπομπής των γυναικών σε εξειδικευμένα κέντρα. Εντούτοις, στην πρόωρη ρήξη των υμένων, σε αντίθεση με

τον πρόωρο τοκετό με άρρηκτους υμένες, η μέτρηση του μήκους του τραχήλου πρέπει να συνοδεύεται και με άλλες παραμέτρους ώστε να εκτιμάται ο ακριβής κίνδυνος.

Δίδυμες κυήσεις

Η επίπτωση του σοβαρού πρόωρου τοκετού στις δίδυμες κυήσεις είναι 5-10 φορές υψηλότερη απ' ό,τι στις μονήρεις. Σε μία μελέτη εξετάστηκε υπερηχογραφικά το μήκος τραχήλου μετά από αυτόματη ή μετά από χορήγηση τοκολυτικών ύφεση των συσπάσεων σε 26 δίδυμες κυήσεις που προσήλθαν με συμπτωματολογία επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού στις 23-33 εβδομάδες (247). Το τελικό αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ο τοκετός πριν την 34^η εβδομάδα και αυτό συνέβη σε 5 από τις 14 (36%) με μήκος τραχήλου < 30 mm και σε καμία από τις 12 με μήκος τραχήλου ≥ 30 mm. Σε μία άλλη μελέτη εξετάστηκαν 87 δίδυμες κυήσεις που παρουσιάστηκαν με συμπτώματα επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού την 24^η - 36^η εβδομάδα κύησης (267). Τοκετός εντός των 7 επόμενων ημερών από την προσέλευση συνέβη στο 22% των κυήσεων και η επίπτωση ενός τέτοιου τοκετού ήταν αντιστρόφως ανάλογη με το μήκος τραχήλου. Το κατώφλι του μήκους τραχήλου που διαχωρίζει εμφανώς τον ψευδή από τον αληθή τοκετό στις δίδυμες κυήσεις με συμπτώματα επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού ήταν τα 25mm, ενώ στις μονήρεις κυήσεις τα 15mm.

Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών υποδεικνύουν ότι η υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου στις δίδυμες κυήσεις με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό μπορεί να καθορίσει την πιθανότητα τοκετού εντός 7 ημερών από την προσέλευση της εγκύου και να διαχωρίσει τον αληθή από τον ψευδή τοκετό.

Συνδυασμένο screening

Πιο πρόσφατα, μελέτες που συνδυάζουν δημογραφικούς και μαιευτικούς παράγοντες με άλλα εργαλεία ελέγχου όπως την εκτίμηση του τραχήλου, τη βακτηριακή κολπίτιδα, την εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη ή βιοχημικούς δείκτες, έδειξαν καλύτερη ανίχνευση των ομάδων υψηλού κινδύνου (268).

Συνοπτικά

Τελευταία, το διακολπικό υπερηχογράφημα έχει συνδεθεί με την καλύτερη πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού σε σχέση με άλλες εξετάσεις.

Η εξέταση του τραχήλου με υπέρηχο έχει συσχετιστεί με την πρόβλεψη του αυτόματου πρόωρου τοκετού (269). Η διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του τραχήλου είναι η περισσότερο αξιόπιστη και αντικειμενική. Το μήκος τραχήλου είναι η περισσότερο προγνωστική και αναπαραγώγιμη μεταβλητή που μπορεί να μετρηθεί. Η ηλικία κύησης στην οποία το μήκος τραχήλου προβλέπει καλύτερα τον πρόωρο τοκετό είναι οι 14-34 εβδομάδες, αλλά η βράχυνση σε μικρότερες ή μεγαλύτερες ηλικίες κύησης συνδέονται επίσης με τον πρόωρο τοκετό. Όσο μικρότερο είναι το μήκος τραχήλου τόσο μεγαλύτερος γίνεται ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό (270). Όσο νωρίτερα στην κύηση ανιχνεύεται ο κοντός τράχηλος, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό (271). Αυτή η πρόβλεψη έχει επιβεβαιωθεί σε όλους τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν περιλαμβάνοντας μονήρεις και πολύδυμες κυήσεις, γυναίκες με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου (π.χ. προηγούμενος πρόωρος τοκετός, ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας, χειρουργική επέμβαση στον τράχηλο, κλπ) για πρόωρο τοκετό, ασυμπτωματικές όσο και συμπτωματικές γυναίκες, όπως επίσης και γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων (270). Στην πραγματικότητα, το μήκος τραχήλου είναι ένας από τους καλύτερους προγνωστικούς δείκτες για πρόωρο τοκετό για όλους τους πληθυσμούς που έχουν μελετηθεί. Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα ποικίλλουν ανάλογα με το όριο που χρησιμοποιείται (π.χ. 25 mm έναντι 15 mm), την ηλικία κύησης κατά τον έλεγχο, τον πληθυσμό που μελετάται, την επίπτωση του πρόωρου τοκετού, τη μία ή διαδοχικές μετρήσεις κλπ. Η θετική προγνωστική του αξία επίσης ποικίλλει ανάλογα με την επίπτωση του πρόωρου τοκετού στον πληθυσμό που μελετάται.

Αποτροπή του αυτόματου πρόωρου τοκετού

Κλινοστατισμός

Τα υπάρχοντα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να στηρίξουν ή να απορρίψουν τον κλινοστατισμό για την αποτροπή του πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις. Μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, για μελέτες που ερευνούσαν τον κλινοστατισμό για την αποτροπή του πρόωρου τοκετού, αναγνώρισε μόνο μία τέτοια μελέτη. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη γυναικών που κατατάχθηκαν σε υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, 432 γυναίκες έμειναν σε κλινοστατισμό στο σπίτι και το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης συγκρίθηκε με 834 γυναίκες ελέγχου από τις οποίες 412 πήραν placebo και 422 δεν είχαν καμία παρέμβαση. Τοκετός πριν τις 37 εβδομάδες συνέβη στο 7,9% στην ομάδα παρέμβασης και 8,5% στην ομάδα ελέγχου (RR 0,92 95% CI 0,62%-1,37) (272).

Μια συστηματική ανασκόπηση της Cochrane που εξέτασε την παραμονή της ασθενούς κλινήρους στο νοσοκομείο, για μη επιπλεγμένες δίδυμες κυήσεις έδειξε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες για τις ασθενείς που τους συστήθηκε κλινοστατισμός (OR 1,84 95% CI 1,01-3,34), αλλά τα αποτελέσματα στις γυναίκες με τρίδυμες κυήσεις δεν ήταν καταληκτικά (273).

Κοινωνική υποστήριξη

Σε μία συστηματική ανασκόπηση 11 τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες περιλαμβάνονταν 10.237 κυήσεις υψηλού κινδύνου, η συχνότητα του πρόωρου τοκετού συγκρίθηκε σε γυναίκες που έτυχαν επιπρόσθετης κοινωνικής υποστήριξης είτε από έναν επαγγελματία (π.χ. κοινωνικό λειτουργό, μαία ή νοσοκόμα) ή από άλλο ειδικά εκπαιδευμένο άτομο, με αυτές που έτυχαν μόνο της βασικής φροντίδας. Η επιπρόσθετη φροντίδα περιλάμβανε ψυχολογική υποστήριξη (π.χ. συμβουλές, καθησυχασμός, προσεκτική ακρόαση των ανησυχιών της ασθενούς), παροχή συμβουλών και πληροφοριών ή καθημερινή βοήθεια (π.χ. μεταφορά στην κλινική, βοήθεια με τα παιδιά στο σπίτι). Τα προγράμματα που προσέφεραν αυτή την επιπρόσθετη κοινωνική υποστήριξη δε συνδέθηκαν με μείωση του πρόωρου τοκετού (σχετικός κίνδυνος 0,96, 95% CI 0,86-1,07) (274).

Τοκολυτικά

Στην προσπάθεια για μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό (ιδιαίτερα πριν από την 34η εβδομάδα κύησης) έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα τοκολυτικά φάρμακα. Το σκεπτικό για τη χρήση τέτοιων φαρμάκων είναι η παράταση της κύησης με στόχο, μεταξύ των άλλων, την εντός 48 ωρών χορήγηση κορτικοστεροειδών ή τη μεταφορά της επιτόκου σε τριτοβάθμιο κέντρο με μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών. Η αποτελεσματικότητα της τοκόλυσης, όπως επίσης και η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης της, δεν είναι πλήρως διασαφηνισμένη (275). Οι αντενδείξεις της τοκολυτικής θεραπείας είναι απόλυτες ή σχετικές και αφορούν τόσο τη μητέρα όσο και το κύημα (3). Απόλυτες αντενδείξεις είναι η βαριά υπέρταση, η μαζική αιμορραγία, η χοριοαμνιονίτιδα, ο εμβρυϊκός θάνατος και η σημαντικού βαθμού ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Στις σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνονται η ήπια υπέρταση, η μικρού βαθμού αποκόλληση του πλακούντα και διάφορα νοσήματα της μητέρας όπως καρδιακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης και υπερθυρεοειδισμός.

Θειϊκό Μαγνήσιο

Το θειϊκό μαγνήσιο χρησιμοποιείται ευρέως στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας και εκλαμψίας. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η χρήση του θειϊκού μαγνησίου επεκτάθηκε και στον τομέα της τοκόλυσης. Η συστατικότητα του μυομητρίου αναστέλλεται όταν τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα ανέρχονται σε 5-8 mg/dL (276). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ιόντα μαγνησίου διαπερνούν άμεσα τον πλακουντιακό φραγμό και η συγκέντρωσή τους στο κύημα και το νεογνό αυξάνει κατ' αντιστοιχία με τα επίπεδα στον ορό της μητέρας (277). Μάλιστα, υπάρχουν αναφορές βάσει των οποίων η θεραπεία με διάρκεια πάνω από 7 ημέρες συνδέεται με αφαλάτωση των μακρών οστών του νεογνού (278) και συγγενή ραχίτιδα (279). Η συστηματική ανασκόπηση 23 κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση του θειϊκού μαγνησίου ως τοκολυτικού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το συγκεκριμένο φάρμακο είναι αναποτελεσματικό για τοκολυτική θεραπεία (280).

Αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών

Έχει πλέον τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες ότι οι προσταγλανδίνες παίζουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και πρόοδο του τοκετού (281). Αυτή η γνώση οδήγησε στην προσπάθεια αντιμετώπισης του πρόωρου τοκετού με φάρμακα που δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Συγκεκριμένα διάφορα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως η ινδομεθακίνη, αναστέλλουν την ενζυμική δράση της κυκλοοξυγενάσης 1 και 2, η οποία είναι απαραίτητη για τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη G. Γενικά η τοκόλυση που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ινδομεθακίνης είναι αντίστοιχης ισχύος με αυτή των β-αδρενεργικών τοκολυτικών (282). Το πρόβλημα όμως με την χρήση ινδομεθακίνης είναι ότι έχει συνδεθεί με σοβαρές εμβρυϊκές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η πρόωρη σύγκλιση του Βοτάλειου πόρου, η πνευμονική υπέρταση, το ολιγάμνιο και η εγκεφαλική αιμορραγία (283). Αναφέρεται επίσης ότι η χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης 2 έχει παρόμοια αποτελέσματα (284).

Ανταγωνιστές ασβεστίου

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου δρουν αποκλείοντας την ενδοκυττάρια είσοδο ιόντων ασβεστίου διαμέσου των διαύλων των κυτταρικών μεμβρανών (285). Η χρήση τους στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού βασίζεται στην ιδιότητά τους να ασκούν μυοχαλαρωτική δράση στο μυομήτριο. Η τοκολυτική τους ισχύς υπερτερεί έναντι αυτής των β-αδρενεργικών αγωνιστών και μάλιστα συνδέεται με λιγότερες μητρικές και νεογνικές ανεπιθύμητες ενέργειες (286). Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος ανταγωνιστής ασβεστίου στη μαιευτική είναι η νιφεδιπίνη. Υποστηρίζεται ότι η νιφεδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως φάρμακο πρώτης επιλογής στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού (287).

Β-αδρενεργικοί διεγέρτες

Η ισοξουπρίνη, η εξοπρεναλίνη, η φαινοτερόλη, η ορσιπρεναλίνη, η ριτοδρίνη, η σαλβουταμόλη και η τερβουταλίνη είναι β-αδρενεργικοί διεγέρτες που έχουν χρησιμοποιηθεί ως τοκολυτικά φάρμακα. Η σύνδεσή τους με τους β2

αδρενεργικούς υποδοχείς του μυομητρίου έχει ως αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών και την αναστολή του τοκετού για 24 έως 48 ώρες (288). Παράλληλα με τη δράση στους β2 υποδοχείς, τα συμπαθητικομιμητικά συνδέονται και με β1 υποδοχείς διαφόρων ιστών. Αυτό ενίοτε οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές (υπόταση, αρρυθμίες, ισχαιμία του μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα) που καθιστούν τους β-αδρενεργικούς διεγέρτες ως τα τοκολυτικά με τις συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (289). Η συνδυασμένη χορήγησή τους με κορτικοστεροειδή συσχετίστηκε με την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος. Αποδείχθηκε όμως ότι τα κορτικοστεροειδή δεν εμπλέκονται στην παθογένεια του πνευμονικού οιδήματος αυτού του τύπου (290).

Atosiban και Νιτρικό Οξείδιο (NO)

Η τοκολυτική δράση της atosiban έγκειται στην ιδιότητά της να συνδέεται με τους υποδοχείς οξυτοκίνης και γι' αυτό ονομάζεται ανταγωνιστής της οξυτοκίνης. Η διάρκεια αναστολής του τοκετού δε διαφέρει μεταξύ της atosiban και των β-διεγερτών (291). Η χρήση atosiban όμως συνδέεται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το νιτρικό οξείδιο προκαλεί χάλαση των κυττάρων του μυομητρίου μέσω ενεργοποίησης του ενζύμου cGMP. Σε σύγκριση με άλλα τοκολυτικά η χορήγηση νιτρικού οξειδίου δεν προσφέρει σημαντική μείωση στον αριθμό των τοκετών πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης (292).

Οι περισσότερες μελέτες που αναφέρουν τη χρήση προφυλακτικής τοκόλυσης αφορούν σε ασθενείς που έχουν βιώσει τον επταπειλούμενο πρόωρο τοκετό κατά τη διάρκεια της παρούσας εγκυμοσύνης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 12 τυχαιοποιημένων μελετών, περιλαμβανομένων 1.590 ασθενών, η από του στόματος χορηγούμενη τοκόλυση δεν έδειξε να μειώνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (OR 0,95, 95% CI 0,77-1,17) ή να βελτιώνει το νεογνικό αποτέλεσμα (293, 294).

Αντιβιοτικά

Μια συστηματική ανασκόπηση της προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης σε έναν τυχαίοποιημένο πληθυσμό γυναικών έδειξε μειωμένο κίνδυνο για πρόωρη ρήξη υμένων (OR 0,48, CI 0,13-0,73), αλλά καμία διαφορά για πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης ή περιγεννητική θνητότητα (295). Παρόλα αυτά, η χρήση αντιβιοτικών σε γυναίκες με ασυμπτωματική βακτηριουρία έχει συσχετιστεί με μείωση του αριθμού των πρόωρων τοκετών ή γέννησης παιδιών με χαμηλό βάρος γέννησης (OR 0,695% CI 0,45-0,80) (296).

Τυχαίοποιημένες μελέτες θεραπείας με αντιβιοτικά σε γυναίκες με βακτηριακή κολπίτιδα δεν υποστηρίζουν γενικώς τη χρήση αντιβιοτικών σε ομάδες χαμηλού κινδύνου. Εντούτοις, σε γυναίκες υψηλού κινδύνου υπάρχουν μερικά στοιχεία που δείχνουν ότι η χρήση αντιβιοτικών μειώνει τον αριθμό των πρόωρων τοκετών (297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 161).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση όλων των τυχαίοποιημένων μελετών στην αντιμετώπιση της βακτηριακής κολπίτιδας στην εγκυμοσύνη που περιέλαβε 10 μελέτες σε 4.269 γυναίκες, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι τα αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά στο να εξαλείψουν τη βακτηριακή κολπίτιδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (OR 0,21, CI 0,18-0,24). Παρόλα αυτά, η θεραπεία δε μείωσε τους πρόωρους τοκετούς πριν τις 37 εβδομάδες (OR 0,95 CI 0,82-1,1), 34 εβδομάδες (OR 1,20 CI 0,69-2,07), ή 32 εβδομάδες (OR 1,08 CI 0,70-1,68). Σε τρεις από τις μελέτες τα δεδομένα έδειξαν ότι τα αντιβιοτικά μείωσαν την πρόωρη ρήξη υμένων (OR 0,32 CI 0,15-0,67). Παρομοίως, σε γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού δεν υπήρξε σημαντική μείωση στους πρόωρους τοκετούς (OR 0,83 CI 0,59-1,17), αλλά υπήρξε μείωση στην πρόωρη ρήξη των υμένων (OR 0,14 CI 0,05-0,38) και στο μικρό βάρος γέννησης (OR 0,31 CI 0,13-0,75) (295).

Επίσης, ελέγχθηκε η χρήση αντιβιοτικής θεραπείας σε γυναίκες ασυμπτωματικές για πρόωρο τοκετό αλλά με θετικό τεστ κολποτραχηλικής φимπρονεκτίνης και οι μελέτες έδειξαν ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία δε μειώνει σημαντικά την επίπτωση του πρόωρου τοκετού στις γυναίκες υψηλού κινδύνου, χαμηλού κινδύνου ή σ' αυτές με γεννητική λοίμωξη (304, 305).

Προγεσταγόνα

Αρκετό ενδιαφέρον παρουσιάζει η προληπτική χρήση προγεστερόνης σε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η χορήγηση 17α καπροϊκής υδροξυπρογεστερόνης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (306). Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι τα νεογνά των μητέρων που έλαβαν αυτή την αγωγή παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά εγκεφαλικής αιμορραγίας (IVH), νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEC), συμπληρωματικής χρήσης οξυγόνου και είχαν σπανιότερα βάρος γέννησης κάτω από 2500 gr. Το Νοέμβριο του 2003 το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων εξέδωσε οδηγίες βάσει των οποίων προτείνεται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος της προγεστερόνης και σε άλλες ομάδες με παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Τέτοιοι παράγοντες είναι η πολύδυμη κύηση, το μικρό μήκος του τραχήλου της μήτρας και η θετική ανίχνευση εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης στο κολπικό έκκριμα (307).

Σε μία μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών, συγκρίθηκε η χρήση προγεσταγόνων με το placebo για τη μείωση του πρόωρου τοκετού σε ένα σύνολο 1.632 γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, αλλά χωρίς συμπτώματα πρόωρου τοκετού. Η ανάλυση έδειξε ότι η προφυλακτική χρήση προγεσταγόνων συνδέεται με μείωση του πρόωρου τοκετού πριν τις 37 εβδομάδες, από 35,9% στην ομάδα ελέγχου σε 26,2% στην ομάδα θεραπείας (OR 0,45 95% CI 0,25-0,80) (308). Η δόση, η προετοιμασία και ο χρόνος χορήγησης της προγεστερόνης ποίκιλλε στις διάφορες μελέτες. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκε η καπροϊκή 17 α-υδροξυπρογεστερόνη και όταν αυτές αναλύθηκαν μόνες τους βγήκαν παρόμοια αποτελέσματα. Έτσι, η συχνότητα του πρόωρου τοκετού ήταν 29,3% στην ομάδα θεραπείας έναντι 40,9% στην ομάδα ελέγχου (OR 0,45, 95% CI 0,22-0,93). Επιπλέον, σε μία μετα-ανάλυση παλινδρόμησης ούτε ο τύπος, ούτε η δόση της προγεστερόνης που χρησιμοποιήθηκε, συνδέθηκε σημαντικά με το βαθμό παρεμπόδισης του πρόωρου τοκετού.

Βιταμίνες

Η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και μαγνησίου δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού (309, 310). Άλλες ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν με σκοπό την πρόληψη της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων είναι οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E (311).

Περίδεση τραχήλου

Το 1902 ο Herman περιέγραψε την τραχηλορραφή του Emmets σαν την πρώτη επιτυχή προσέγγιση στη θεραπεία της ανεπάρκειας τραχήλου (312) και το 1950 ο Lash περιέγραψε την επισκευή του μη- εγκύμονος τραχήλου (313), αλλά ο Shirodkar αναγνωρίστηκε σαν ο πρώτος που υποστήριξε τη θεραπεία στην κύηση και περιέγραψε την περίδεσή του το 1955 (314). Το 1957 ο McDonald περιέγραψε τη δική του τεχνική (315) που στη συνέχεια έγινε η πιο δημοφιλής, πιθανώς λόγω της απλότητας της τεχνικής και της εύκολης αφαίρεσης του ράμματος.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τη McDonald με τη Shirodkar τεχνική. Σε μία μελέτη με 139 συρραφές κατά McDonald και 63 κατά Shirodkar δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην αναλογία των νεογνών που επιβίωσαν (316). Παρομοίως, σε μία άλλη δημοσίευση με 323 συρραφές κατά McDonald και 51 κατά Shirodkar φάνηκε ότι καμία μέθοδος δεν πλεονεκτούσε έναντι της άλλης (317). Το 1991 δημοσιεύτηκε ότι τόσο η Shirodkar όσο και η McDonald συρραφή είχαν παρόμοια αποτελέσματα στις ασθενείς που υποβάλλονταν για πρώτη φορά σε περίδεση, αλλά στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενη περίδεση υπήρχε μεγαλύτερο βάρος γέννησης όταν έγινε συρραφή Shirodkar έναντι της McDonald (μέσο βάρος γέννησης 3020 gr έναντι 2470 gr $P < 0,005$) (318). Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει τις επιπλοκές της περιδέσεως όπως χοριοαμνιονίτιδα, πρόωρη ρήξη υμένων, τραυματισμός του τραχήλου, τραχηλική δυστοκία, αυξημένη συχνότητα καισαρικής τομής και σπανιότερα τοξικό shock, ρήξη μήτρας και μητρικός θάνατος (316, 318, 319). Για την τεχνική Shirodkar περιγράφεται επίσης τραυματισμός της ουροδόχου κύστης και σχηματισμός συριγγίου (320, 321). Επιπρόσθετα, η αφαίρεση της ραφής Shirodkar συνήθως απαιτεί αναισθησία (322), ενώ η McDonald μπορεί να αφαιρεθεί χωρίς αναισθησία. Για τις γυναίκες που δεν μπορούν να θεραπευτούν με διακολπική περίδεση επειδή έχουν πολύ κοντό τράχηλο, έχει επίσης περιγραφεί η διακοιλιακή περίδεση (323). Το μειονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι η ανάγκη για λαπαροτομία για να γίνει η συρραφή και πάντα ακολουθεί τοκετός με καισαρική τομή. Επίσης, έχουν περιγραφεί αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση αίματος και σχηματισμός ορθοκολπικού συριγγίου. Αρκετές μελέτες παρατήρησης κατά τη διάρκεια μια 40-ετούς περιόδου ισχυρίστηκαν υψηλά ποσοστά επιτυχών κυήσεων σε γυναίκες με μαιευτικό ιστορικό τραχηλικής ανεπάρκειας. Σε 22 μελέτες με ένα σύνολο 2.262 ασθενών που τους έγινε

περίδεση πριν τη σύλληψη ή στις 8-32 εβδομάδες, ο μέσος όρος ζωντανών γεννήσεων ήταν 86%. Παρομοίως, επιτυχή αποτελέσματα υπήρχαν όταν η περίδεση ήταν επείγουσα λόγω πρόωρης διαστολής του τραχήλου. Σε 26 μελέτες με ένα σύνολο 778 ασθενών, το ποσοστό ζωντανών γεννήσεων ήταν 66% (324). Εντούτοις, τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες εκλεκτικής περιίδεσης δεν έδειξαν κάποιο συνολικό πλεονέκτημα σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση (325, 326, 327). Στη μία μελέτη (325), παρακολουθήθηκαν 506 μονήρεις κυήσεις δύο φορές την εβδομάδα μεταξύ 10-28 εβδομάδες κύησης και σε κάθε επίσκεψη καθορίστηκε ένα σκορ κινδύνου που βασίστηκε στο μαιευτικό ιστορικό και στα χαρακτηριστικά της εγκυμοσύνης όπως: κοντός τράχηλος στην κολπική εξέταση και κολπική αιμόρροια. Εκείνες που ταξινομήθηκαν ως γυναίκες με μέτριο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό τυχαίοποιήθηκαν για να τους γίνει περίδεση κατά Shirodkar ή τίποτα. Οι γυναίκες που θεωρήθηκαν ότι είχαν υψηλό κίνδυνο, όπως εκείνες με προηγούμενο αυτόματο τοκετό στις 14-28 εβδομάδες αποκλείστηκαν. Η περίδεση δε συνδέθηκε με σημαντική μείωση του πρόωρου τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες κύησης (1,5% έναντι 0,4% στις γυναίκες κοντρόλ) ή τις 37 εβδομάδες (6,7% έναντι 5,5% στις γυναίκες κοντρόλ). Επιπλέον, η περίδεση συνδέθηκε με σημαντικά περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο για λόγους διαφορετικούς από τη διαδικασία (31,7% έναντι 17,2% στα κοντρόλ, $P < 0,001$) και με αυξημένη χρήση τοκολυτικών φαρμάκων από του στόματος (47,4% έναντι 30,1% στα κοντρόλ, $P < 0,001$). Υπήρχε επίσης μία τάση προς αυξημένο ποσοστό καισαρικών τομών σε σύγκριση με τα κοντρόλ, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικώς σημαντικό. Σε άλλη μελέτη (326), τυχαίοποιήθηκαν 194 γυναίκες με μονήρεις κυήσεις μεταξύ 15-21 εβδομάδες κύησης που είχαν τουλάχιστον δύο προηγούμενους αυτόματους τοκετούς πριν τις 37 εβδομάδες ή τουλάχιστον μία κύηση που είχε τελειώσει αυτόματα μεταξύ 14-36 εβδομάδων, για να υποβληθούν ή σε συρραφή McDonald (N=96) ή σε τίποτα (N=98). Γυναίκες με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως κάπνισμα, ανωμαλία μήτρας ή προηγηθέν χειρουργείο στον τράχηλο αποκλείστηκαν. Τα ράμματα τοποθετήθηκαν από νέους μαιευτήρες και σε επτά περιπτώσεις οι γυναίκες έπρεπε να υποβληθούν σε νέα διαδικασία μετά από 1-4 εβδομάδες επειδή ο τράχηλος είχε διασταλεί. Η περίδεση του τραχήλου δε συνδέθηκε με μείωση των τοκετών πριν τις 37 εβδομάδες (34,4% έναντι 31,6% στα κοντρόλ) και αύξησε την παραμονή στο νοσοκομείο που ήταν ανεξάρτητη από την εισαγωγή για τη διαδικασία της περιίδεσης (9,5 ημέρες έναντι 7,7 ημέρες στα κοντρόλ, $P < 0,05$). Επίσης, υπήρχε μία τάση προς συχνότερο επιλόχειο πυρετό και συχνότερη χρήση τοκολυτικών φαρμάκων για τις γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με περίδεση σε σύγκριση με

τις γυναίκες κοντρόλ, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικώς σημαντικό. Η τρίτη μελέτη (327) ήταν πολυκεντρική και τυχαιοποιημένη και συμπεριέλαβε 1.292 γυναίκες που μπήκαν στη μελέτη με βάση ότι ο μαιευτήρας τους δεν ήταν σίγουρος αν χρειάζονταν η περίδεση ή όχι. Σε 647 γυναίκες έγινε περίδεση και σε 645 δεν έγινε. Το είδος της περιδέσεως και η επιδεξιότητα του γιατρού που έκανε την επέμβαση δεν καθορίστηκαν. Ο αυτόματος πρόωρος τοκετός πριν τις 33 εβδομάδες ήταν σημαντικά λιγότερο συχνός στην ομάδα της περιδέσεως σε σύγκριση με τα κοντρόλ (13% έναντι 17% αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, μία ανάλυση 107 γυναικών με ιστορικό τριών ή περισσότερων αποβολών δευτέρου τριμήνου ή πρόωρων τοκετών, έδειξε ότι αυτές που αντιμετωπίστηκαν με περίδεση είχαν σημαντικά λιγότερους πρόωρους τοκετούς πριν τις 33 εβδομάδες σε σύγκριση με αυτές χωρίς περίδεση (15% έναντι 32%, $P < 0,05$). Η χρήση περιδέσεως συνδέθηκε επίσης με συχνότερη εισαγωγή στο νοσοκομείο για την τοποθέτηση και αφαίρεση του ράμματος, αυξημένη χρήση τοκόλυσης και περισσότερες περιπτώσεις επιλόχειου πυρετού (OR 2,12, 95% CI 1,08-4,16, $P = 0,03$).

Συνοπτικά, μέχρι σήμερα, τυχαιοποιημένες μελέτες για την εκλεκτική περίδεση σαν μία μέθοδο παρεμπόδισης του πρόωρου τοκετού, έχουν δείξει πτωχά αποτελέσματα, αν και μπορεί να υπάρχουν κάποια οφέλη σε ομάδες υψηλού κινδύνου για τη μείωση του πρόωρου τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες κύησης. Υπάρχουν μερικές πιθανές εξηγήσεις γι' αυτά τα απογοητευτικά αποτελέσματα όπως μη καλή επιλογή των ασθενών, διαφορές στις ικανότητες του γιατρού που κάνει την περίδεση ή ανεπάρκεια της επιλεγείσας τεχνικής. Στη μελέτη των Lazar και συνεργατών οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν δεν είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό από το γενικό πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου, αφού το ποσοστό πρόωρου τοκετού στην ομάδα ελέγχου ήταν το ίδιο με τον υποκείμενο κίνδυνο του 6% (328). Στη μελέτη των Rush και συνεργατών οι χειρουργοί που έκαναν την περίδεση ήταν νέοι μαιευτήρες και στη μελέτη MRC/RCOG οι μαιευτήρες ήταν από 12 διαφορετικές χώρες του κόσμου και δεν είχε ελεγχθεί ούτε το επίπεδο επάρκειάς τους, ούτε η τεχνική τους. Η χρήση της ραφής McDonald ήταν διαδεδομένη σε όλες τις μελέτες και ενώ δεν υπήρχαν τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης των δύο τεχνικών περιδέσεως, McDonald και Shirodkar, φαίνεται ότι η τελευταία θα ήταν πιο ωφέλιμη στην παρεμπόδιση του πρόωρου τοκετού λόγω τραχηλικής ανεπάρκειας. Στις μελέτες των MR/RCOG και Rush και συνεργατών, η επιλογή μιας πραγματικής ομάδας υψηλού κινδύνου ασθενών αντανακλάται στην μεγάλη συχνότητα πρόωρου τοκετού στην ομάδα

κοντρόλ (30,7% και 31,6% αντίστοιχα). Παρόλα αυτά, είναι πιθανό ότι αυτές οι γυναίκες δεν είχαν <<αληθή>> τραχηλική ανεπάρκεια (δεχόμενοι ότι αυτή η κατάσταση υπάρχει πραγματικά), και επομένως ήταν απίθανο να ωφεληθούν από μία περίδεση. Στη μελέτη MRC/RCOG σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών επιλέχθηκαν για τη μελέτη για λόγους που δε σχετίζονταν με ιστορικό όψιμης αποβολής ή πρόωρου τοκετού. Επιπλέον σε μία ανάλυση γυναικών με ιστορικό τριών ή περισσότερων όψιμων αποβολών ή πρόωρων τοκετών, η περίδεση του τραχήλου της μήτρας φάνηκε να μειώνει τον πρόωρο τοκετό πριν τις 33 εβδομάδες. Στη μελέτη των Rush και συνεργατών, ενώ οι γυναίκες που στρατολογήθηκαν είχαν ιστορικό πρόωρου τοκετού ή αποβολής δευτέρου τριμήνου, τα συνολικά νούμερα ήταν μικρά και επομένως οι συγγραφείς αναγνωρίζουν ότι η περίδεση θα μπορούσε να συνδεθεί με οτιδήποτε, από 10% μείωση μέχρι αύξηση 16% στον πρόωρο τοκετό.

Όπως λέχθηκε προηγουμένως, είναι πιθανό να αναγνωρισθεί μία πιο κατάλληλη ομάδα γυναικών υψηλού κινδύνου χρησιμοποιώντας τη διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει υποσχόμενα αποτελέσματα. Σε μία μελέτη διαλογής με 1.252 μονήρεις κυήσεις στις 23 εβδομάδες κύησης, η διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου αναγνώρισε 43 γυναίκες με μήκος ≤ 15 mm. Μισές από αυτές υποβλήθηκαν σε περίδεση κατά Shirodkar και οι υπόλοιπες μισές είχαν τη συνήθη παρακολούθηση. Η τραχηλική περίδεση συνδέθηκε με δραματική μείωση της επίπτωσης του πρόωρου τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες, από 50% σ' αυτές με τη συνήθη παρακολούθηση σε 5% σ' αυτές που υποβλήθηκαν σε περίδεση (324).

Συμπερασματικά, η προφυλακτική περίδεση του τραχήλου της μήτρας ως μέτρο πρόληψης του πρόωρου τοκετού εφαρμόζεται εδώ και αρκετές δεκαετίες (314, 315). Η πρακτική αυτή χρησιμοποιείται σε γυναίκες με διαγνωσμένη τραχηλική ανεπάρκεια αλλά και με πιθανολογούμενη τραχηλική ανεπάρκεια. Όμως, η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη και έχει αποτελέσει αντικείμενο αρκετής αμφισβήτησης (329). Ενδεχομένως, η περίδεση του τραχήλου να ενδείκνυται για συγκεκριμένες περιπτώσεις, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (330).

Αξιολόγηση των ασθενών με συμπτώματα και σημεία πρόωρου τοκετού

Ο στόχος της έγκαιρης διάγνωσης του πρόωρου τοκετού στις συμπτωματικές γυναίκες είναι η κατάλληλη εφαρμογή τριών προγεννητικών παρεμβάσεων που αναγνωρισμένα μειώνουν την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα: 1) μεταφορά των γυναικών με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό σε νοσοκομείο με μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, 2) χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στη μητέρα και 3) θεραπεία των γυναικών σε πρόωρο τοκετό με αντιβιοτικά έναντι του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου ομάδος B.

Έχει αποδειχθεί ότι τα τοκολυτικά φάρμακα καθυστερούν τον τοκετό για 2-7 ημέρες όταν δίνονται σε γυναίκες με συμπτωματολογία πρόωρου τοκετού (331), μια καθυστέρηση ικανή για τη μεταφορά της ασθενούς σε τριτοβάθμιο κέντρο και για τη θεραπεία με στεροειδή. Επειδή τα τοκολυτικά φάρμακα μπορεί να έχουν σημαντικές παρενέργειες, η ακριβής διάγνωση είναι σημαντική για να αποφευχθούν οι κίνδυνοι και το κόστος μιας περιττής θεραπείας.

Τα δύο γνήσια σημεία του πρόωρου τοκετού είναι οι επίμονες συσπάσεις της μήτρας που συνοδεύονται από διαστολή και εξάλειψη του τραχήλου. Αυτά τα κριτήρια δεν έχουν επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα εξαιτίας: 1) της συχνής εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων πρόωρου τοκετού σε φυσιολογικές κυήσεις και 2) της υποκειμενικής εξέτασης του τραχήλου με την κολπική εξέταση (334). Η πρακτική της έναρξης τοκολυτικής θεραπείας για τις πρόωρες συσπάσεις χωρίς άλλα επιπρόσθετα διαγνωστικά κριτήρια οδηγεί στην περιττή θεραπεία γυναικών που στην πραγματικότητα δεν έχουν πρόωρο τοκετό (335). Μερικές μελέτες (336, 337, 338) σε γυναίκες με συμπτώματα πρόωρου τοκετού έχουν δείξει ότι τα καλύτερα προγνωστικά σημεία για πρόωρο τοκετό σε 24 ώρες έως 7 ημέρες από την παρουσίαση είναι: 1) αρχική διαστολή τριών ή περισσότερων εκατοστών 2) εξάλειψη του τραχήλου κατά 80% ή περισσότερο, 3) κολπική αιμόρροια και 4) ρήξη υμένων. Αν και ειδικά, αυτά τα σημεία συχνά εμφανίζονται πολύ καθυστερημένα για να εφαρμοσθεί αποτελεσματική παρέμβαση (339). Επίσης, η συχνότητα των συσπάσεων είναι ένα αρχικό κοινό σύμπτωμα. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο όριο για τη συχνότητα των συσπάσεων είναι τέσσερις ή περισσότερες ανά ώρα. Η ευαισθησία αυτού του ορίου για τοκετό μέσα σε 7-14 ημέρες από την παρουσίαση είναι περίπου 50-

60% στις γυναίκες με τραχηλική διαστολή μικρότερη των 3 εκατοστών (340, 341).

Κατά τη διάρκεια της κύησης ο τράχηλος της μήτρας υπόκειται σε μία σειρά αλλαγών που επιφέρουν μια σταδιακή μείωση στη μηχανική του δύναμη με τελικό αποτέλεσμα την εξάλειψη και τη διαστολή (342). Οι περισσότερες γυναίκες που θα γεννήσουν πρόωρα εμφανίζουν προηγουμένως αλλαγές στον τράχηλο της μήτρας και η υπερηχογραφική μέτρηση του τραχήλου φαίνεται ότι είναι μία αποτελεσματική εξέταση για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού (60, 343).

Στη μεγαλύτερη μέχρι στιγμής μελέτη σε γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό, βρέθηκε ότι το μήκος τραχήλου ήταν ο μόνος σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας για την πρόβλεψη του τοκετού μέσα σε 48 ώρες από την παρουσίαση, και μαζί με την κολπική αιμόρροια ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για τοκετό εντός μιας εβδομάδας (344).

Έτσι, η υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια σαν μέθοδος για τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού.

Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Έχει βρεθεί ότι η υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας κατά την προσέλευση γυναικών με συμπτωματολογία πρόωρου τοκετού, μπορεί να προβλέψει αρκετά ικανοποιητικά την έλευση πρόωρου τοκετού.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του μήκους του τραχήλου της μήτρας, μετρούμενου με διακολπικό υπερηχογράφημα, και της μεταβολής του σε γυναίκες με μονήρη κύηση και συμπτώματα πρόωρου τοκετού, που παρουσιάζονται σε ηλικία κύησης 24-36 εβδομάδες, για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού.

Η πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού βοηθά στη σημαντική μείωση των εισαγωγών σε κλινικές, γυναικών που παρά τη συμπτωματολογία τους τελικά δε θα γεννήσουν πρόωρα με ότι αυτό συνεπάγεται (διάσωση οικονομικών πόρων, εξοικονόμηση κλινών, μειωμένη χρήση φαρμάκων με σοβαρές παρενέργειες, λιγότερη απουσία από την εργασία κλπ.).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικά και μέθοδοι

Ασθενείς και πρωτόκολλο

Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει 122 γυναίκες με μονήρη κύηση που παρουσιάστηκαν στη Μαιευτική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με συμπτώματα επαιτιλούμενου πρόωρου τοκετού μεταξύ 24 και 36 εβδομάδων κύησης. Η μελέτη διήρκησε από το Σεπτέμβριο του 2003 έως το Δεκέμβριο του 2006. Οι γυναίκες που μελετήθηκαν προσήλθαν με επώδυνες και ρυθμικές συσπάσεις της μήτρας (τουλάχιστον μία σύσπαση ανά 10 λεπτά για τουλάχιστον μία ώρα). Στην περίπτωση που μία γυναίκα παρουσιάζονταν με πρόωρες συσπάσεις δύο φορές κατά τη διάρκεια της κύησης έμπαινε στη μελέτη μόνο κατά την πρώτη της εισαγωγή στο νοσοκομείο. Σε όλες τις περιπτώσεις η ηλικία κύησης υπολογίστηκε από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως και από το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου. Μετά την επιβεβαίωση της εμβρυϊκής βιωσιμότητας γίνονταν μία τριαντάλεπτη καταγραφή της μυομητρικής δραστηριότητας (ωδινομέτρηση σε καρδιοτοκογράφο) και αμέσως μετά καταγράφονταν το μήκος τραχήλου. Γυναίκες σε ενεργό τοκετό που καθορίζονταν από την παρουσία διαστολής μεγαλύτερης ή ίσης των 3 εκατοστών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων μελετήθηκαν ξεχωριστά. Όλες οι γυναίκες έδωσαν τη συγκατάθεσή τους προκειμένου να γίνει η μελέτη. Όλες οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Fetal Medicine Foundation για τη σωστή μέτρηση του τραχηλικού μήκους (198). Ζητούνταν από τις γυναίκες να έχουν προηγουμένως ουρήσει (κενή ουροδόχος κύστη), τοποθετούνταν σε γυναικολογική θέση και ο ενδοκολπικός ηχοβολέας καλυμμένος με αποστειρωμένο προφυλακτικό τοποθετούνταν στον πρόσθιο κολπικό θόλο. Λαμβάνονταν μία επιμήκης τομή του τραχήλου, χωρίς να ασκείται υπερβολική πίεση σ' αυτόν και μετρούνταν η απόσταση μεταξύ της τριγωνικής υπερηχογενούς περιοχής του έξω τραχηλικού στομίου και του σχήματος V έσω τραχηλικού στομίου. Η εικόνα του τραχήλου καταλάμβανε τα 2/3 της οθόνης του υπερήχου. Ο χρόνος της εξέτασης ήταν περίπου τρία λεπτά και η μέτρηση γίνονταν σε απουσία σύσπασης της μήτρας.

Γίνονταν τρεις μετρήσεις και καταγράφονταν η μικρότερη και τεχνικά αρτιότερη μέτρηση. Για να θεωρηθεί τεχνικά άρτια η μέτρηση έπρεπε στην εικόνα να περιλαμβάνονται το έσω τραχηλικό στόμιο, το έξω τραχηλικό στόμιο και το ενδοτραχηλικό κανάλι με την υπερηχογενή ενδοτραχηλική του βλέννη. Μόλις λαμβάνονταν μία καλή εικόνα, ο ενδοκολπικός ηχοβολέας απομακρύνονταν μέχρι που η εικόνα άρχιζε να θολώνει και τότε ο ηχοβολέας επανεισχωρούσε μέχρι που υπήρχε αρκετή πίεση για να αποθηκευτεί η εικόνα (**εικόνα 10**).



(α)



(β)



(γ)



(δ)

Εικόνα 10: Τεχνικά άρτιες υπερηχογραφικές μετρήσεις του μήκος τραχήλου. (α), (γ)= μακρύς τράχηλος, (β)= κοντός τράχηλος, (δ)= κοντός τράχηλος με funneling

Το μήκος του τραχήλου επανεκτιμούνταν 24 ώρες μετά από την πρώτη μέτρηση με την ίδια μεθοδολογία προκειμένου να ανιχνευθούν αλλαγές του τραχήλου με την πάροδο του χρόνου. Οι δύο μετρήσεις και η διαφορά τους καταγράφονταν μαζί με την ηλικία της εγκύου, το βάρος, το ύψος, τον τόκο, το κάπνισμα, το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό και την ηλικία κύησης κατά την παρουσίαση και τον τοκετό. Όταν παρατηρούνταν funneling, το υπερηχογράφημα επαναλαμβάνονταν ύστερα από 5 λεπτά και καταγράφονταν το εναπομείναν μήκος τραχήλου. Η παρουσία του funneling δεν καταγράφονταν και δεν περιλαμβάνονταν στη μελέτη. Η περαιτέρω αντιμετώπιση των γυναικών καθοριζονταν από τους υπεύθυνους μαιευτήρες οι οποίοι δεν ενημερώνονταν για τα υπερηχογραφικά ευρήματα. Όλες οι γυναίκες πήραν τοκολυτική θεραπεία μέχρι να διακοπούν οι συσπάσεις ή να αναφερθούν παρενέργειες.

Καταγραφόμενοι παράγοντες

1. Προσωπικά στοιχεία ασθενούς (ονοματεπώνυμο, ηλικία, επάγγελμα, διεύθυνση, τηλέφωνο)
2. Σωματομετρικά στοιχεία (βάρος – ύψος)
3. Έξεις (κατανάλωση καπνού – αλκοόλ)
4. Ηλικία κύησης στην παρουσίαση
5. Ημερομηνία εισαγωγής στο νοσοκομείο
6. Χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη μέτρηση
7. Τόκος
8. Ιστορικό αυτόματων ή τεχνητών εκτρώσεων
9. Ιστορικό επεμβάσεων στη μήτρα ή στον τράχηλο
10. Ιστορικό πρόωρου τοκετού – ηλικία κύησης σε αυτόν
11. Μήκος τραχήλου α) Στην παρουσίαση, β) 24 ώρες μετά
12. Διαστολή τραχήλου
13. Χορήγηση τοκόλυσης
14. Ημερομηνία τοκετού (με βάση την οποία υπολογίστηκε και το μεσοδιάστημα)

Αποτελέσματα ενδιαφέροντος

Τα αποτελέσματα ενδιαφέροντος ήταν: 1) τοκετός μέσα σε μία εβδομάδα, 2) τοκετός πριν τις 35 εβδομάδες και 3) τοκετός πριν τις 32 εβδομάδες.

Κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν οι πολύδυμες κυήσεις, η περίδεση του τραχήλου της μήτρας, ο προδρομικός πλακούντας, η αποκόλληση πλακούντα, η ενδομήτρια καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ο ιατρογενώς προκληθείς πρόωρος τοκετός.

Επιπρόσθετη μελέτη

Σε 22 γυναίκες που προσήλθαν με συμπτωματολογία πρόωρου τοκετού και ανέφεραν πρόωρη ρήξη υμένων, μετρήθηκε το μήκος τραχήλου μόνο μία φορά (κατά την παρουσίαση) και οι γυναίκες αυτές μελετήθηκαν ξεχωριστά από αυτές που προσήλθαν με άρρηκτους υμένες.

Στατιστική ανάλυση

- 1) Η αλλαγή στο μήκος τραχήλου μεταξύ της πρώτης (CL1) και δεύτερης (CL2) μέτρησης εκφράσθηκε σαν εκατοστιαία αλλαγή χρησιμοποιώντας τον τύπο: % μεταβολή του μήκους τραχήλου= $100 \times (CL2-CL1)/CL1$.
- 2) Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση με καμπύλη ROC (receiver operator characteristic), η οποία αναπαριστά τον τρόπο με τον οποίο συσχετίζονται οι μεταβολές στην ευαισθησία μιας δοκιμασίας με τις μεταβολές στο ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της. Με τη μεθοδολογία αυτή μπορεί τελικά να προσδιοριστεί η τιμή της % μεταβολής του μήκους τραχήλου που αντιστοιχεί σε ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5%.

- 3) Εφαρμόστηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης με πρόσω βήματα (forward stepwise linear regression) προκειμένου να αναγνωριστούν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Οι παράγοντες που ελέγχθηκαν ήταν η ηλικία κύησης κατά την παρουσίαση, το μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση (CL1), η % μεταβολή του τραχηλικού μήκους, η μητρική ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το ιστορικό πρόωρου τοκετού, το κάπνισμα και ο τόκος. Η καταλληλότητα του μοντέλου ελέγχθηκε με δοκιμασία για την κανονικότητα της κατανομής των υπολοίπων και αναζήτηση στοιχείων ετεροσκεδαστικότητας. Η ανεξαρτησία των προγνωστικών παραγόντων ελέγχθηκε με δοκιμασίες συγγραμικότητας (tolerance και VIF testing).
- 4) Υπολογίστηκαν η ευαισθησία (sensitivity), η ειδικότητα (specificity), η θετική προγνωστική αξία (PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV), μαζί με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% CI) για κάθε ένα από τα τέσσερα cut-off της μελέτης: 1) CL1<15 mm, 2) CL1<15 mm συν η % μεταβολή του μήκους τραχήλου μεγαλύτερη από το βέλτιστο cut-off όπως υπολογίστηκε στο δεύτερο βήμα, 3) CL1<25mm, 4) CL1<25mm συν η % μεταβολή του μήκους τραχήλου μεγαλύτερη από το βέλτιστο cut-off όπως υπολογίστηκε στο δεύτερο βήμα.
- 5) Για τις περιπτώσεις με CL1<15 mm, εξετάσαμε αν η αναλογία των γυναικών που γεννούν κάτω από τις 32 και κάτω από τις 35 εβδομάδες διαφέρει σύμφωνα με την % μεταβολή του μήκους τραχήλου χρησιμοποιώντας chi-square test.
- 6) Σημαντικό θεωρήθηκε το $p < 0,05$. Για τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το SPSS για Mac (SPSS Inc., Chicago, IL).

Αποτελέσματα

A) Γυναίκες με ακέραιους υμένες

Γενικά περιγραφικά στοιχεία

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη πληρούσαν 126 γυναίκες. Αποκλείστηκαν 4 γυναίκες λόγω ιατρογενούς πρόωρου τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες (μία για πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, δύο για προεκλαμψία και μία για χοριοαμνιονίτιδα) και έτσι η ανάλυση βασίστηκε σε 122 γυναίκες.

Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν τα 29,9 έτη (SD 5,2 έτη). Η ηλικιακή κατανομή των γυναικών παρουσιάζεται στο **γράφημα 1**.

Η μέση ηλικία κύησης κατά την προσέλευση ήταν οι 28,5 εβδομάδες (SD 3,2 εβδομάδες). Η κατανομή των γυναικών ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά την οποία προσήλθαν στην Κλινική παρουσιάζεται στο **γράφημα 2**.

Η μέση ηλικία κύησης στον τοκετό ήταν οι 36,9 εβδομάδες (SD 2,9 εβδομάδες). Η κατανομή της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό στις 122 γυναίκες παρουσιάζεται στο **γράφημα 3**.

Το μέσο διάστημα από την προσέλευση ως τον τοκετό ήταν 8,4 εβδομάδες (SD 4,1 εβδομάδες). Η κατανομή του διαστήματος ανάμεσα στην προσέλευση και τον τοκετό παρουσιάζεται στο **γράφημα 4**.

Τοκετός μέσα σε μία εβδομάδα από την παρουσίαση συνέβη σε 6 περιπτώσεις (5%), και 15 γυναίκες (12%) γέννησαν πριν τις 35 εβδομάδες. Μεταξύ των γυναικών που παρουσιάστηκαν πριν τις 31 εβδομάδες, 9 (12%) γέννησαν πριν τις 32 εβδομάδες.

Το μέσο μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση ήταν 28,6 mm (SD 8,3 mm) (**γράφημα 5**). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην πρώτη μέτρηση του μήκους τραχήλου και στην ηλικία κύησης κατά την προσέλευση (Pearson's $r = -0,084$, $p = 0,386$) (**γράφημα 6**). Αντίθετα, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος του τραχήλου κατά την

προσέλευση και στο μεσοδιάστημα ως τον τοκετό (Pearson's $r=0,336$, $p<0,0001$) (γράφημα 7).

Κατώτερο όριο (Cut – off) για την εκατοστιαία μεταβολή του μήκους τραχήλου

Η μέση % μεταβολή στο μήκος τραχήλου ήταν 10,9% για γυναίκες με CL1 < 15 mm (N=9), 0,8% για γυναίκες με CL1 15-24,9 mm (N=18) και 1,3% για CL 1 \geq 25 mm (N=75). Το **γράφημα 8** παρουσιάζει την καμπύλη ROC της % μεταβολής του τραχηλικού μήκους για την πρόβλεψη τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες. Για ποσοστό ψευδώς θετικών 5%, η μεταβολή του μήκους τραχήλου > 20% προβλέπει το 40% των γεννήσεων < 35 εβδομάδες και στην ανάλυσή μας θα χρησιμοποιείται αυτή η τιμή σαν το κατώτερο όριο (cut-off) για την % μεταβολή του μήκους τραχήλου.

Γραμμική παλινδρόμηση

Η ανάλυση με γραμμική παλινδρόμηση έδειξε ότι η πρώτη μέτρηση του μήκους τραχήλου (CL1), η παρουσία συσπάσεων στο καρδιοτοκογράφημα, η μητρική ηλικία και η % μεταβολή του τραχηλικού μήκους στις 24 ώρες είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της ηλικίας κύησης στον τοκετό ($r=0,548$, $p<0,0001$). Η ηλικία κύησης κατά την παρουσίαση, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το κάπνισμα και το προηγούμενο ιστορικό δεν ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Δεν υπήρξαν στοιχεία για αλληλεξαρτήσεις ανάμεσα στους διερευνηθέντες προγνωστικούς παράγοντες.

Πρόβλεψη του τοκετού εντός μιας εβδομάδας, πριν τις 35 εβδομάδες και πριν τις 32 εβδομάδες

Η ευαισθησία (sensitivity), ειδικότητα (specificity), θετική προγνωστική αξία (PPV) και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) για μήκος τραχήλου < 15 mm ή < 25 mm, με ή χωρίς μεταβολή στο μήκος τραχήλου για την πρόβλεψη του τοκετού εντός μιας εβδομάδας, τοκετό πριν τις 35 και πριν τις 32 εβδομάδες παρουσιάζονται στους **πίνακες 1, 2 και 3**.

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 1**, για τοκετό εντός μιας εβδομάδας από την παρουσίαση, ένα αρχικό μήκος τραχήλου < 15 mm είχε μια ευαισθησία 83,3% για 4,2% ψευδώς θετικά αποτελέσματα, και μια μείωση μεγαλύτερη από 20% στο μήκος τραχήλου, 24 ώρες μετά την εισαγωγή, προέβλεπε το 50% αυτών των περιπτώσεων για ένα ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της τάξης του 7,3%.

Ο συνδυασμός της μεταβολής του τραχηλικού μήκους με το μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση δε βελτίωσε σημαντικά την ευαισθησία, την ειδικότητα, τη θετική και αρνητική προγνωστική αξία σε σύγκριση με το μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση από μόνο του.

Όταν συνδυάσαμε το αρχικό μήκος τραχήλου με τη μεταβολή του τραχήλου, βρήκαμε ότι για τις γυναίκες με μήκος τραχήλου < 15 mm κατά την παρουσίαση, το ποσοστό των τοκετών πριν τις 35 ή πριν τις 32 εβδομάδες δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ των περιπτώσεων με % μεταβολή του τραχηλικού μήκους μεγαλύτερη ή μικρότερη από 20% (Fisher's exact test, $p=0,444$ και $p=0,999$, αντίστοιχα) (**πίνακες 2 και 3**).

Παρομοίως, για τις περιπτώσεις με μήκος τραχήλου ≥ 15 mm κατά την παρουσίαση, η αναλογία των τοκετών πριν τις 35 ή τις 32 εβδομάδες δε διέφερε μεταξύ των γυναικών με % μεταβολή του μήκους τραχήλου μικρότερη ή μεγαλύτερη του 20% (Fisher's exact test, $p=0,082$ και $p=0,999$ αντίστοιχα).

Επομένως, η μεταβολή του μήκους τραχήλου στις 24 ώρες από την παρουσίαση δε φάνηκε να βελτιώνει την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού.

B) Γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων

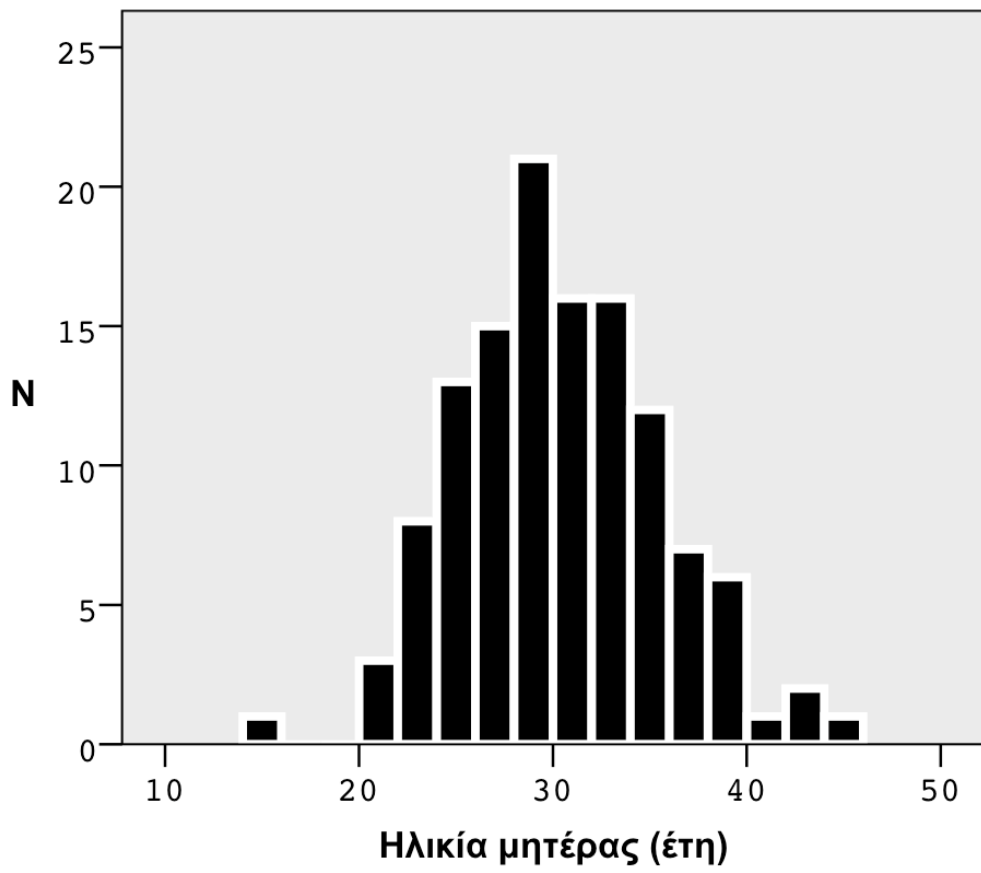
Η διάμεση ηλικία κύησης κατά την προσέλευση ήταν 31,0 εβδομάδες, σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη των γυναικών με άθικτους υμένες (Mann-Whitney, $p=0,007$). Αντίθετα, η διάμεση ηλικία στον τοκετό (33,7 εβδομάδες) ήταν σημαντικά μικρότερη (Mann-Whitney, $p<0,0001$), (**γράφημα 9**), όπως και το μεσοδιάστημα ως τον τοκετό (διάμεση τιμή 1,4 εβδομάδες) (Mann-Whitney, $p<0,0001$). Το μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση (διάμεση τιμή 26,3 mm) δε διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με εκείνο των γυναικών με άθικτους υμένες ($p=0,175$).

Το μεσοδιάστημα από την προσέλευση ως τον τοκετό στις γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων βρέθηκε ότι δεν παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με την ηλικία κύησης στην προσέλευση (**γράφημα 10**), (Spearman's r , $p=0,244$) ή με το μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση (**γράφημα 11**), (Spearman's r , $p=0,094$).

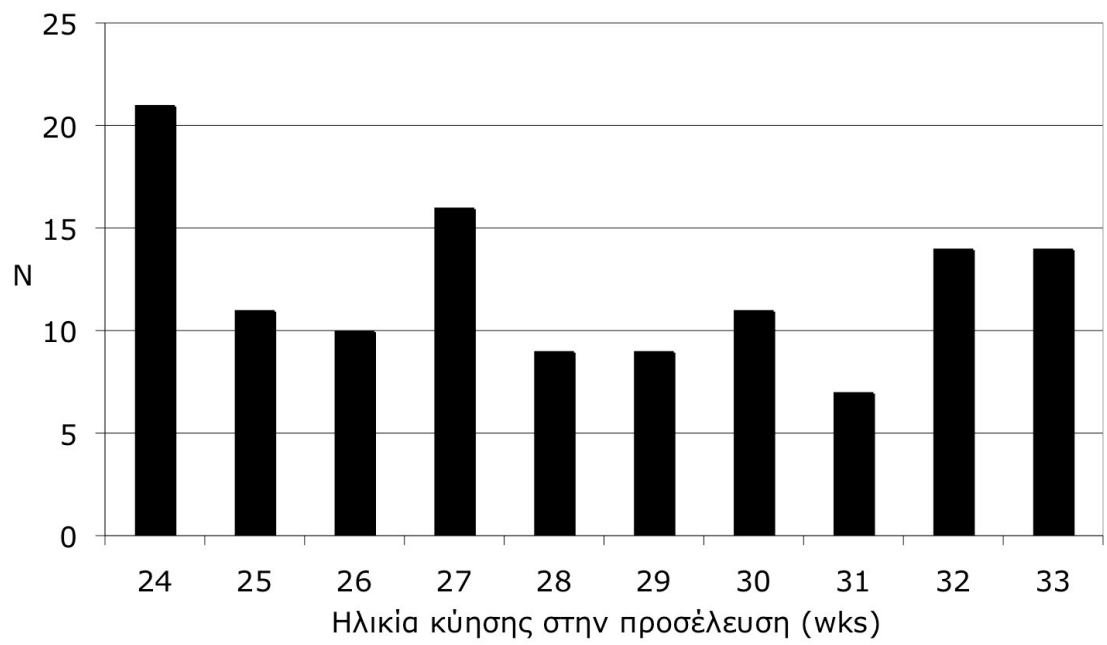
Το ποσοστό των πρόωρων τοκετών εντός μιας εβδομάδας (6/22, 27,3%, 95% CI 11,6-50,4) και πριν τις 35 εβδομάδες (14/22, 63,6%, CI 43,5-83,7) για τις συμπτωματικές γυναίκες που ανέφεραν πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων ήταν σημαντικά υψηλότερο από εκείνες με άρρηκτους εμβρυϊκούς υμένες (Fisher's exact test, $p=0,001$ και $p<0,0001$ αντίστοιχα). Για τοκετό εντός μιας εβδομάδας, η ευαισθησία, η θετική προγνωστική αξία (PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) του μήκους τραχήλου <15 mm ήταν 50% (95% CI 14-86), 60% (95% CI 17-92,7) και 87,5% (95% CI 60,4-97,8) αντίστοιχα. Για τοκετό σε ηλικία κύησης < 35 εβδομάδες, η ευαισθησία, η PPV και η NPV για μήκος τραχήλου < 15 mm ήταν 35,7% (95% CI 10,6-60,8), 100% (5/5 95% CI 46,3-100) και 47,1% (8/17, 95% CI 23,9-71,5) αντίστοιχα. Η ευαισθησία, η PPV και η NPV για μήκος τραχήλου < 25 mm κατά την παρουσίαση ήταν 50% (95%CI 24-76), 70% (95%CI 35,4-91,9) και 41,7% (16,6-71,4) αντίστοιχα.

Γραφήματα

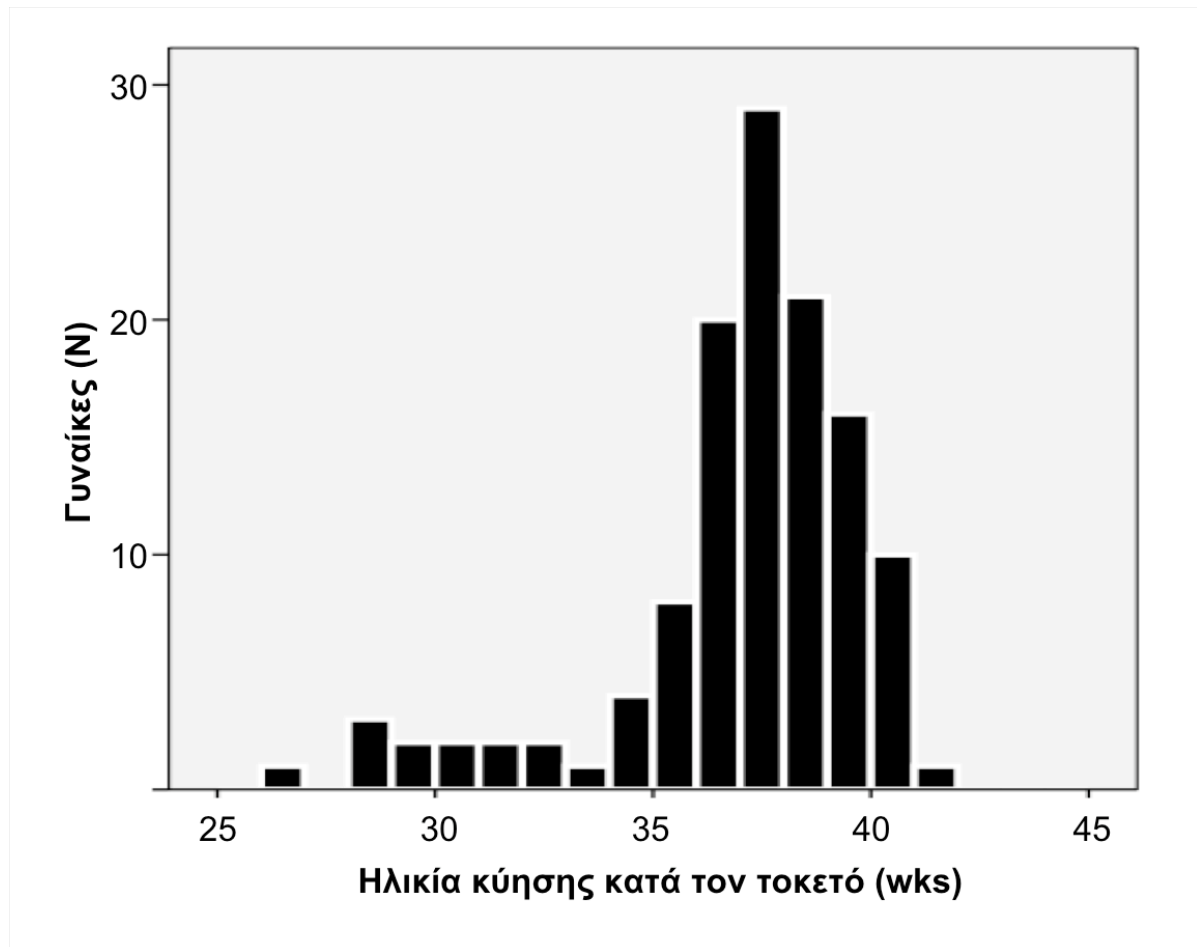
Γράφημα 1. Ηλικιακή κατανομή των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη.



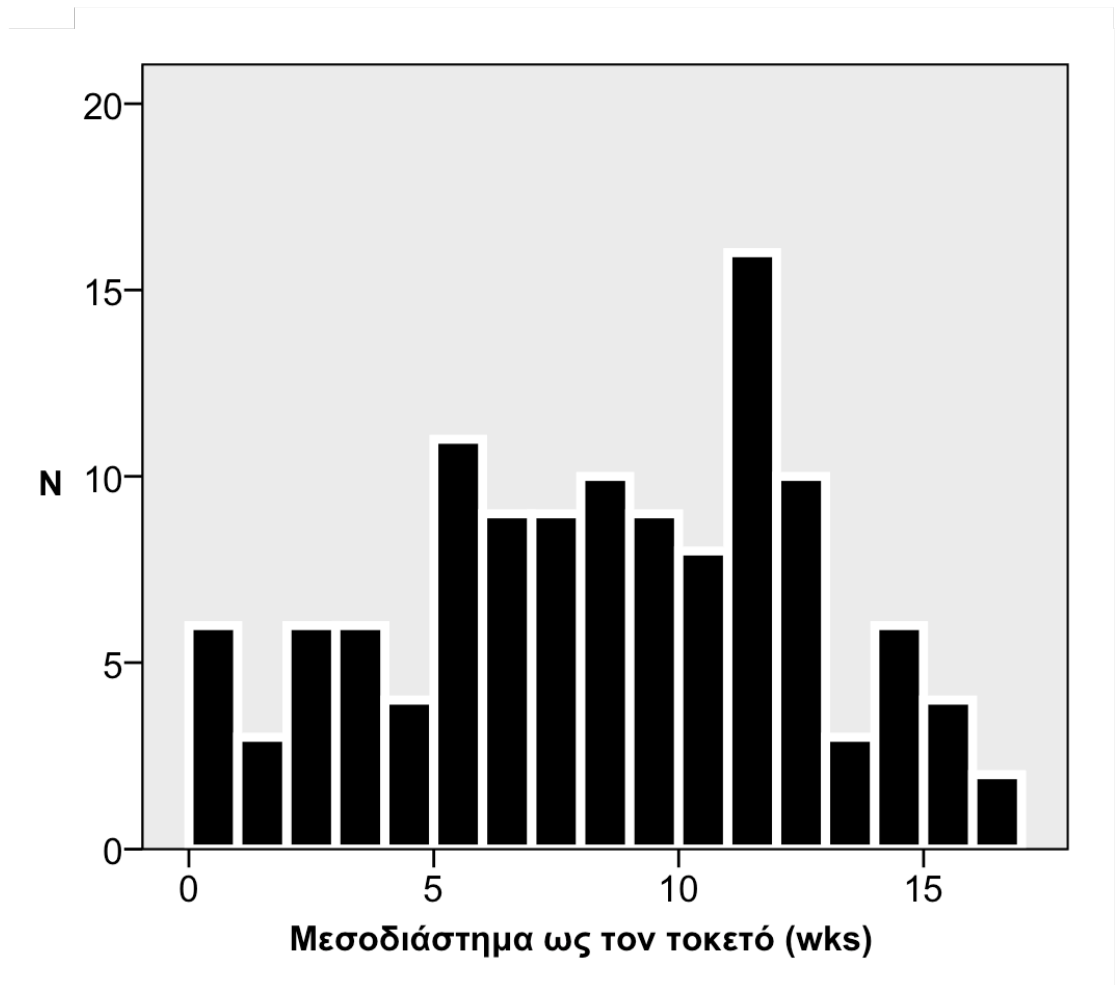
Γράφημα 2. Κατανομή της ηλικίας κύησης των γυναικών κατά την παρουσίαση



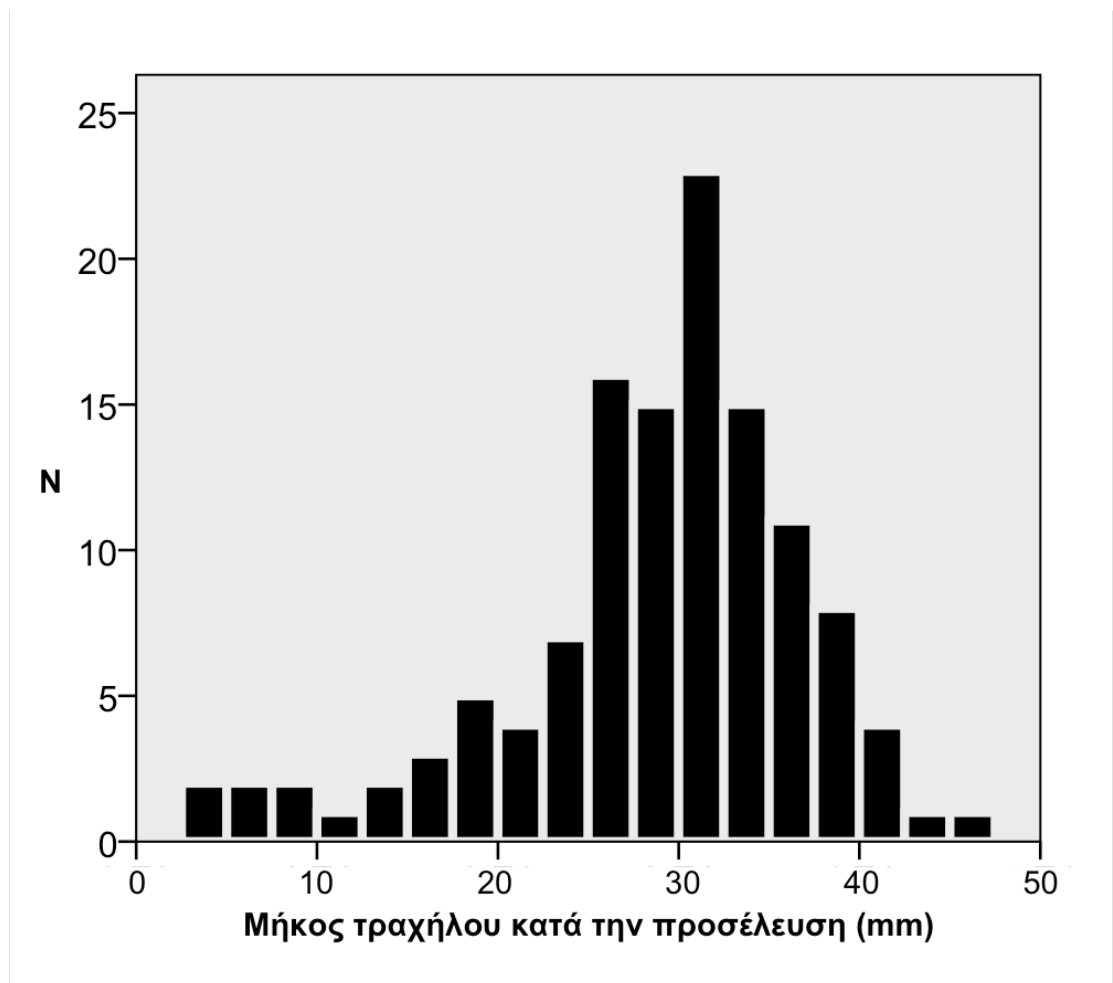
Γράφημα 3. Ηλικία κύησης στον τοκετό (εβδομάδες).



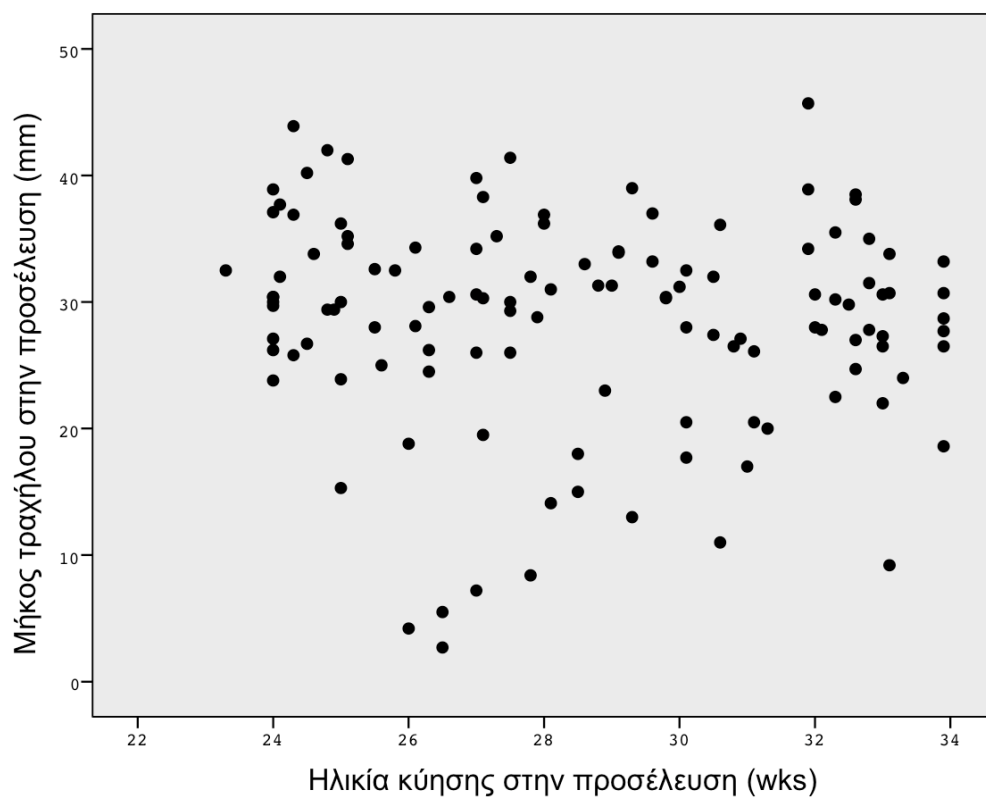
Γράφημα 4. Μεσοδιάστημα από την προσέλευση ως τον τοκετό.



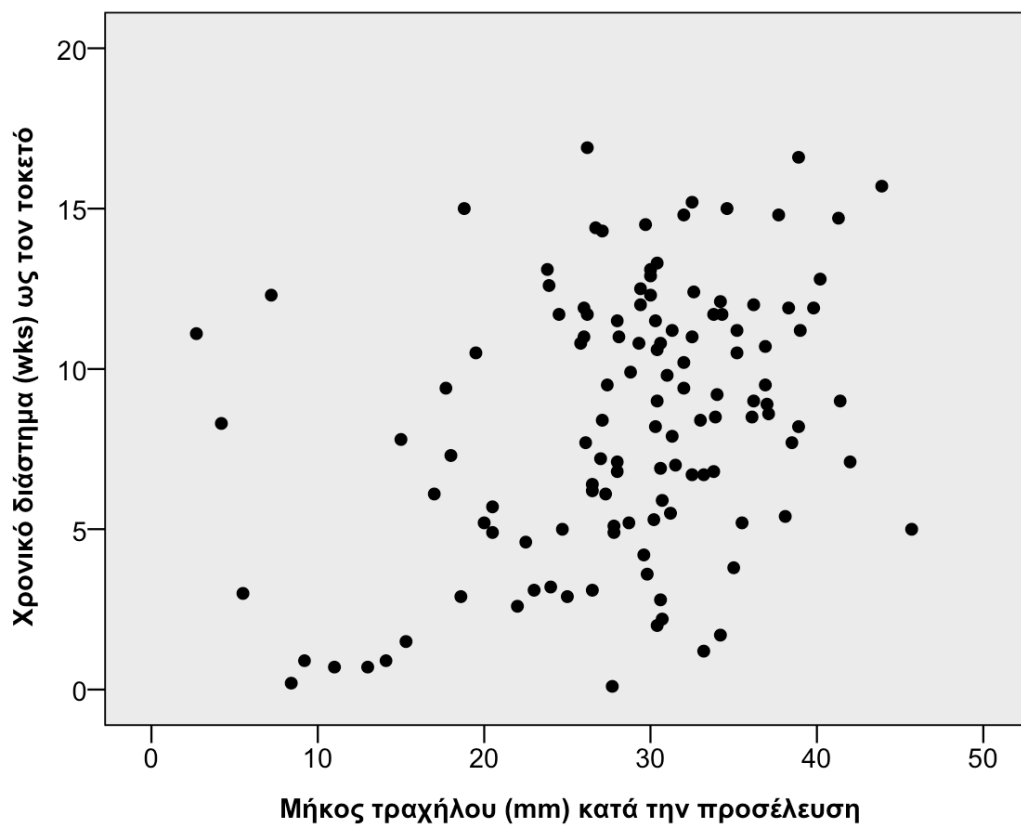
Γράφημα 5. Κατανομή του μήκους του τραχήλου (mm) κατά την προσέλευση των γυναικών στην Κλινική.



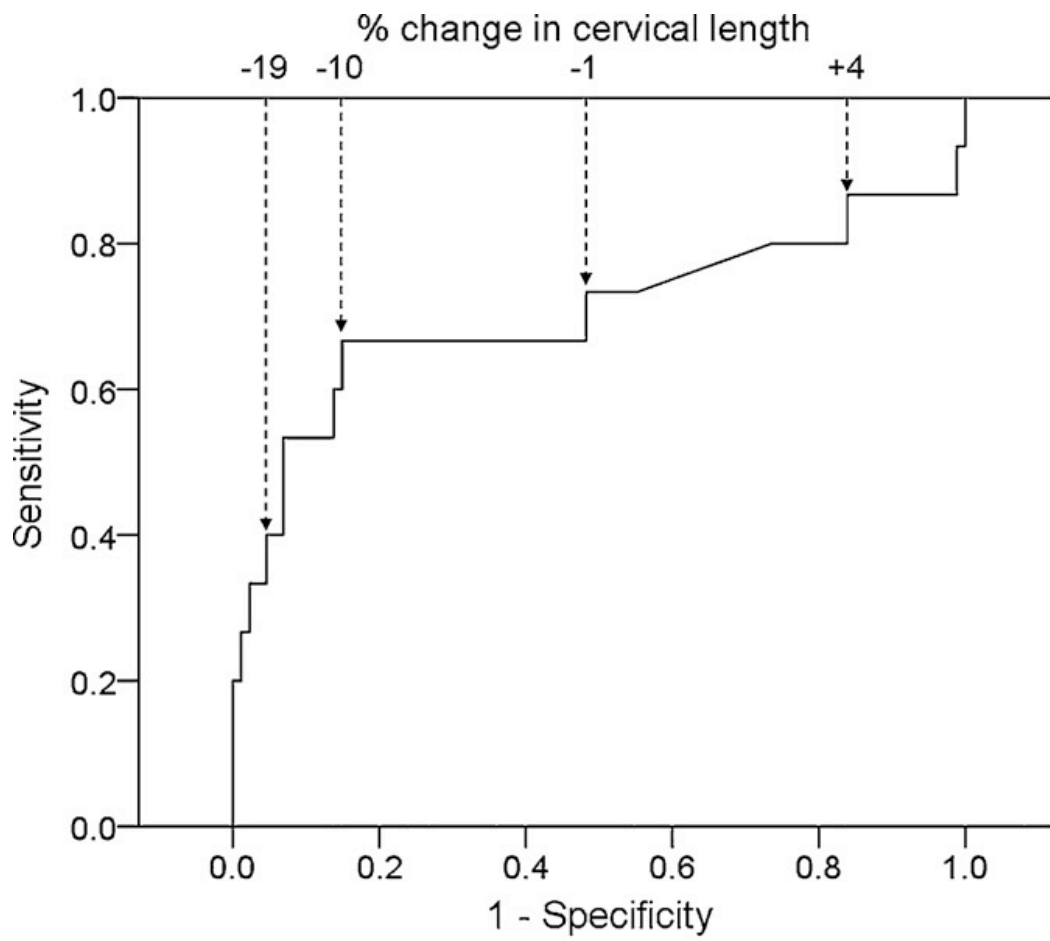
Γράφημα 6. Μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση σε συνάρτηση με την ηλικία κύησης κατά την προσέλευση.



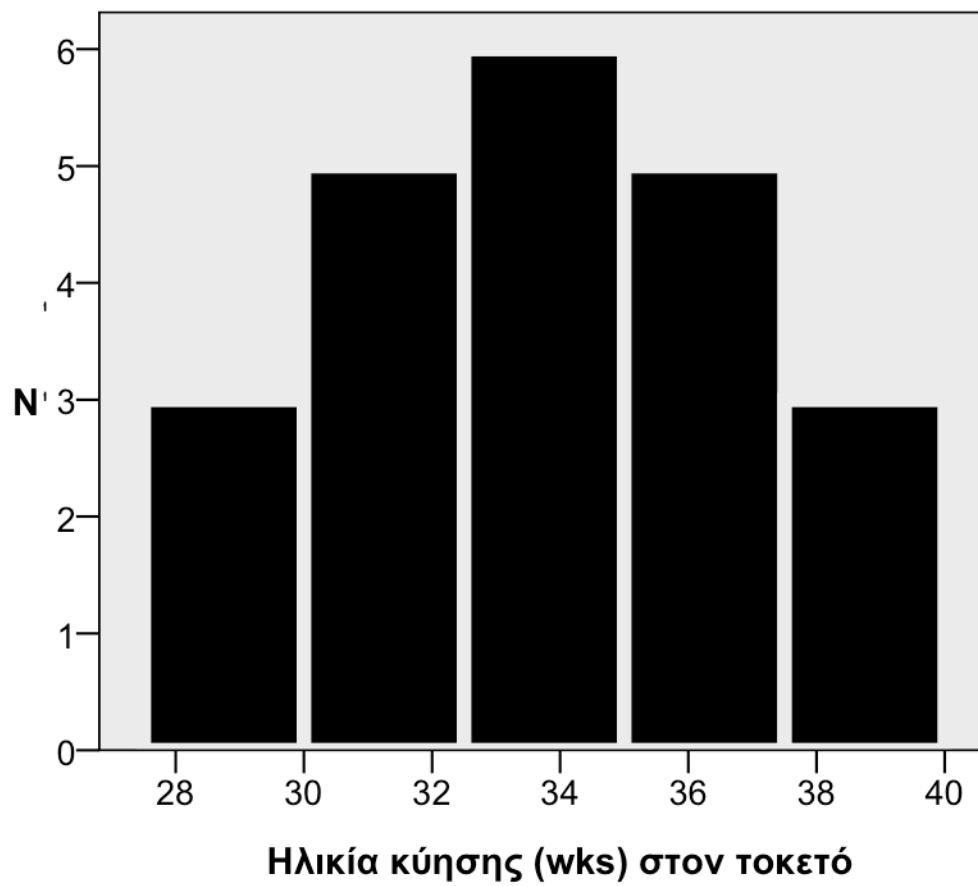
Γράφημα 7. Χρονικό διάστημα (σε εβδομάδες) από την προσέλευση ως τον τοκετό σε συνάρτηση με το μήκος τραχήλου στην προσέλευση.



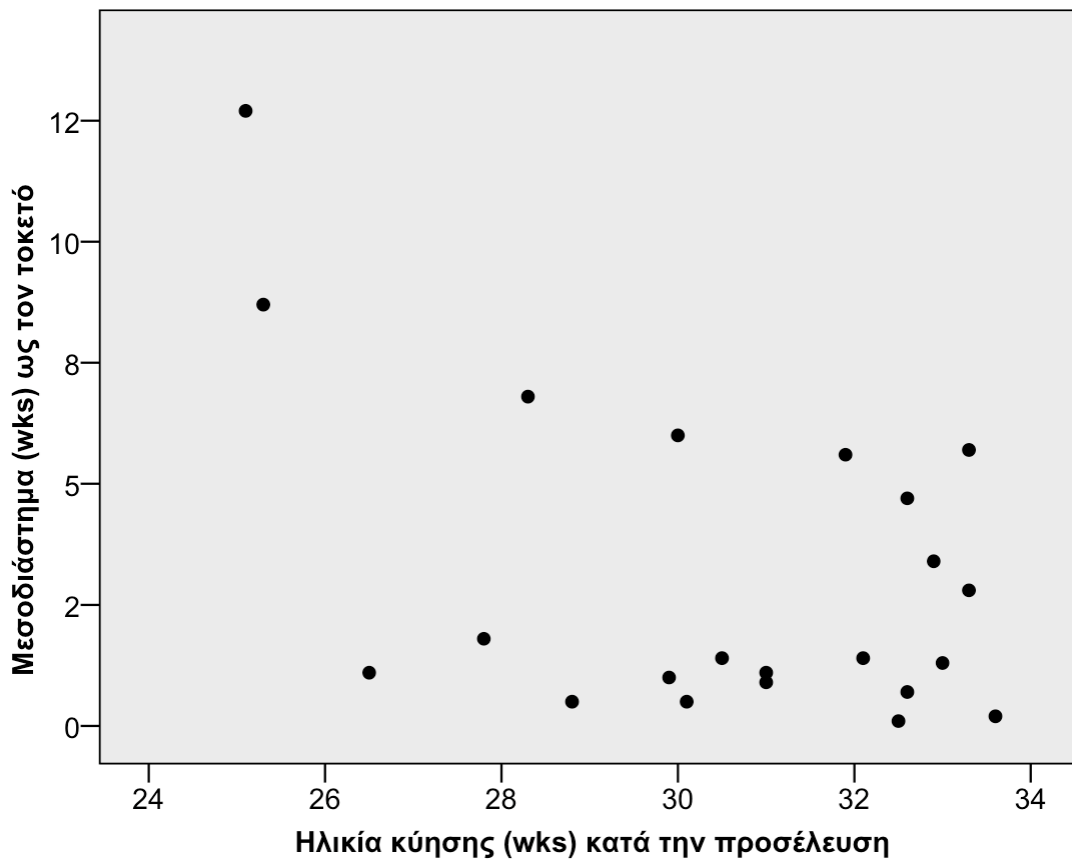
Γράφημα 8. Καμπύλη ROC της εκατοστιαίας μεταβολής του μήκους τραχήλου για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες.



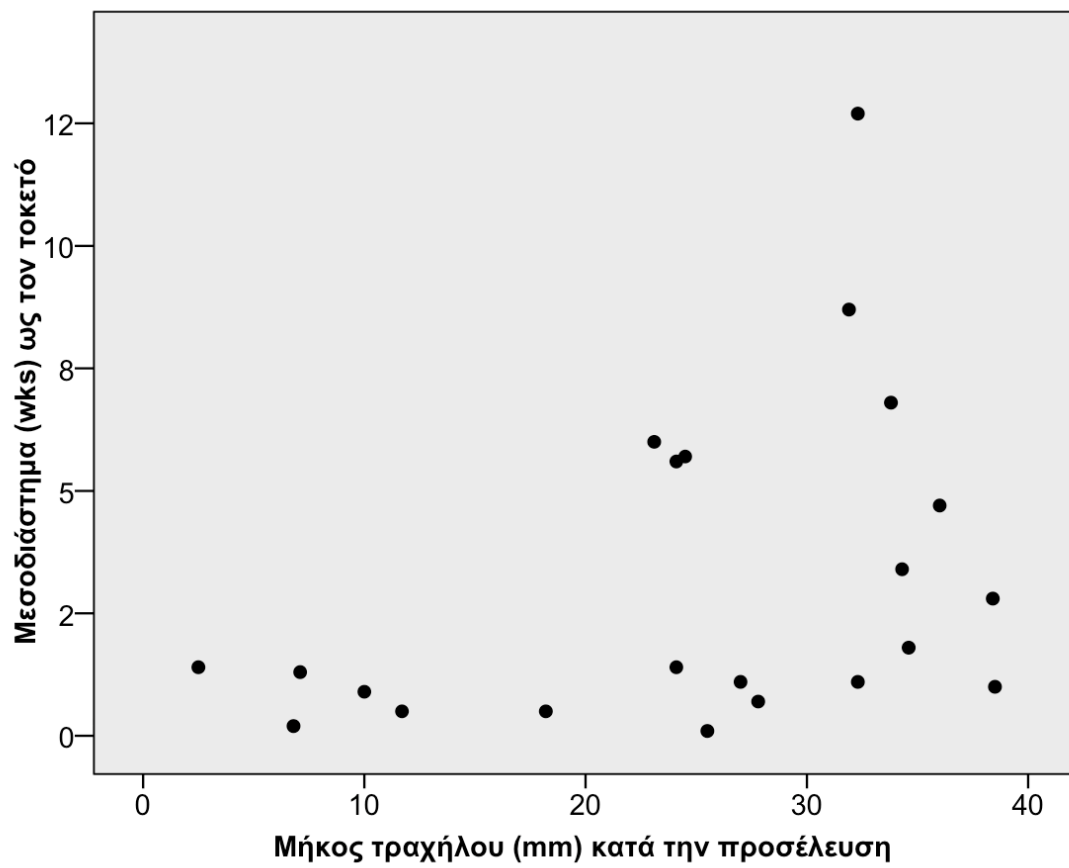
Γράφημα 9. Κατανομή της ηλικίας κύησης στον τοκετό σε γυναίκες που προσήλθαν με πρώιμη πρόωρη ρήξη υμένων (N=22).



Γράφημα 10. Μεσοδιάστημα (εβδομάδες) ως τον τοκετό σε συνάρτηση με την ηλικία κύησης κατά την προσέλευση σε γυναίκες με πρώιμη πρόωρη ρήξη υμένων (N=22).



Γράφημα 11. Μεσοδιάστημα (εβδομάδες) ως τον τοκετό σε συνάρτηση με το μήκος τραχήλου κατά την προσέλευση σε γυναίκες με πρώιμη πρόωρη ρήξη υμένων (N=22).



Πίνακες

Πίνακας 1. Πρόβλεψη τοκετού εντός μίας εβδομάδας από την προσέλευση.

Τιμή δοκιμασίας	Ευαισθησία n/N, %(95% CI)	Ειδικότητα n/N, %(95% CI)	PPV n/N, %(95% CI)	NPV n/N, %(95% CI)
CL1 <15	5/6, 83.3% (43.7-97.0)	92/96 95.8% (89.8-98.4)	5/9, 55.6% (26.7-81.1)	92/93, 98.9% (94.2-99.8)
CL1 <15 + μεταβολή >20%	3/6, 50.0% (18.8-81.2)	95/96, 99.0% (94.3-99.8)	3/4, 75% (30.1-95.4)	95/98, 96.9% (91.4-99.0)
CL1 <25	5/6, 83.3% (43.7-97.0)	74/96, 77.1% (67.7-84.3)	5/27, 18.5% (8.2-36.7)	74/75, 98.7 (92.8-99.8)
CL1 <25 + μεταβολή >20%	3/6, 50.0% (18.8-81.2)	94/96, 97.2% (92.7-99.4)	3/5, 60.0% (23.1-88.2)	94/97, 96.9% (91.3-98.9)

CL1: μήκος τραχήλου στην προσέλευση, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία

Πίνακας 2. Πρόβλεψη τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες (τα αποτελέσματα προέρχονται από γυναίκες που προσήλθαν πριν τις 31 εβδομάδες).

Τιμή δοκίμασις	Ευαισθησία n/N, %(95% CI)	Ειδικότητα n/N, %(95% CI)	PPV n/N, %(95% CI)	NPV n/N, %(95% CI)
CL1 <15	5/9, 55.6% (26.7-81.1)	61/64, 95.3% (87.1-98.4)	5/8, 62.5% (30.6-86.3)	61/65, 93.9% (85.2-97.6)
CL1 <15 + μεταβολή >20%	3/9, 33.3% (12.1-64.6)	63/64, 98.4% (91.7-99.7)	3/4, 75% (30.1-95.4)	63/69, 91.3% (82.3-96.0)
CL1 <25	6/9, 66.7% (35.4-87.9)	51/64, 79.7%, (68.3-87.7)	6/19, 31.6% (15.4-54.0)	51/54, 94.4%, (84.9-98.1)
CL1 <25 + μεταβολή >20%	3/9, 33.3% (12.1-64.6)	62/64, 96.9%, (89.3-99.1)	3/5, 60.0% (23.1-88.2)	62/68, 91.2% (82.1-95.9)

CL1: μήκος τραχήλου στην προσέλευση, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία

Πίνακας 3. Πρόβλεψη τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες.

Τιμή δοκιμασίας	Ευσαιθησία n/N, %(95% CI)	Ειδικότητα n/N, %(95% CI)	PPV n/N, %(95% CI)	NPV n/N, %(95% CI)
CL1 <15	7/15, 46.7% (24.8-69.9)	85/87, 97.7% (92.0-99.4)	7/9, 77.8% (45.3-93.7)	85/93, 91.4% (83.9-95.6)
CL1 <15 + μεταβολή >20%	4/15, 26.7% (10.9-51.6)	87/87, 100.0% (95.8-100.0)	4/4, 100.0% (51.0-100.0)	87/98, 88.8% (81.0-93.6)
CL1 <25	8/15, 53.3% (30.1-75.2)	68/87, 78.2% (68.4-85.6)	8/27, 29.6% (15.9-48.5)	68/75, 90.7% (82.0-95.4)
CL1 <25 + μεταβολή >20%	4/15, 26.7% (10.9-51.6)	86/87, 98.9% (93.4-99.8)	4/5, 80.0% (37.6-96.4)	86/97, 88.7%, (80.8-93.6)

CL1: μήκος τραχήλου στην προσέλευση, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία

Συζήτηση

Ο σοβαρός πρόωρος τοκετός είναι η κύρια αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μέχρι σήμερα έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια για την ανίχνευση και τη θεραπεία των εγκύων που θα γεννήσουν πρόωρα. Σε αντίθεση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες στις οποίες η μέτρηση του μήκους τραχήλου στο δεύτερο τρίμηνο μπορεί με ακρίβεια να προβλέψει πολλές από αυτές που στη συνέχεια θα γεννήσουν πρόωρα και στις οποίες η προφυλακτική χορήγηση προγεστερόνης μπορεί αποτελεσματικά να εμποδίσει τη σοβαρή προωρότητα κατά μεγάλο ποσοστό, η ανίχνευση και η αναστολή του αληθούς πρόωρου τοκετού φαίνεται να είναι προβληματική στις γυναίκες που παρουσιάζονται με συμπτωματολογία πρόωρου τοκετού. Έτσι, η διάγνωση του πρόωρου τοκετού είναι υποκειμενική και η επίπτωση του αληθούς πρόωρου τοκετού σε συμπτωματικές γυναίκες στις διάφορες μελέτες δείχνει να έχει μεγάλες διακυμάνσεις.

Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας υποστηρίζουν την ευρέως αποδεκτή άποψη ότι ο επαπειλούμενος πρόωρος τοκετός είναι μία δύσκολη και αμφίβολη διάγνωση, αφού τοκετός εντός μιας εβδομάδας συνέβη μόνο σε ένα μικρό ποσοστό (5%) των συμπτωματικών γυναικών που μελετήθηκαν, όπως και σε προηγούμενες αναφορές (344, 252).

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά των Tsoi και συνεργατών που εξέτασαν 216 μονήρεις κυήσεις με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό και ανέφεραν ότι τοκετός εντός μιας εβδομάδας συνέβη μόνο σε 1/173 περιπτώσεις (0,6%) με μήκος τραχήλου ≥ 15 mm, σε σύγκριση με 16/43 (37,2%) με μήκος τραχήλου < 15 mm. Επίσης, συμφωνούν με τα αποτελέσματα των Fuchs και συνεργατών, σύμφωνα με τους οποίους ο κίνδυνος για τοκετό είναι αντιστρόφως ανάλογος της υπερηχογραφικής μέτρησης του μήκους τραχήλου ο οποίος υπολογίστηκε σε 1,8% στις γυναίκες με μήκος τραχήλου ≥ 15 mm και 47,2% σε εκείνες με μήκος < 15 mm.

Έτσι, το υπερηχογραφικά μετρούμενο μήκος τραχήλου στον πληθυσμό των συμπτωματικών γυναικών φαίνεται ότι είναι χρήσιμο στη διαλογή αυτών που είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Τα ευρήματά μας δείχνουν καθαρά ότι η διακολλική μέτρηση του μήκους τραχήλου σε ασθενείς που

προσέρχονται με υποψία πρόωρου τοκετού μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια τον αληθή πρόωρο τοκετό.

Όπως και άλλοι (344, 345, 346, 347, 348) βρήκαμε ότι μήκος τραχήλου < 15 mm προβλέπει 5/6 (83%) και 7/15 (47%) των τοκετών εντός μιας εβδομάδας και πριν τις 35 εβδομάδες αντίστοιχα, για ψευδώς θετικά αποτελέσματα της τάξης του 3-4%. Με τον περιορισμό του μικρού αριθμού των περιστατικών μας, ένα μήκος τραχήλου > 15 mm κατά την παρουσίαση είναι ένα πολύ καθησυχαστικό εύρημα σύμφωνα με τη μελέτη μας, που συνδέεται με τοκετό εντός μιας εβδομάδας σε 3,5% των γυναικών και με τοκετό πριν τις 35 εβδομάδες σε περίπου 9% των γυναικών.

Επομένως, η μέτρηση του μήκους τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα τεστ διαλογής προκειμένου να επιλεγούν οι γυναίκες με το μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.

Βρήκαμε ότι μήκος τραχήλου <15 mm και < 25 mm κατά την παρουσίαση γυναικών με συμπτωματολογία πρόωρου τοκετού, μπορεί να προβλέψει αντίστοιχα το 46% και το 53% των περιπτώσεων που θα γεννήσουν πριν τις 35 εβδομάδες.

Η υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου μπορεί έτσι να αναγνωρίσει, μεταξύ των γυναικών που παρουσιάζονται με πρόωρες συσπάσεις και ακέραιους υμένες, αυτές που είναι σε πραγματικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Αυτό είναι γεγονός τόσο για τις πρωτότοκες όσο και για τις πολύτοκες ασθενείς. Σε μία μεγάλη μελέτη 2702 γυναικών (198), βρέθηκε ότι δεν υπήρχε σχέση μεταξύ του μήκους τραχήλου και του τόκου. Φαίνεται επομένως λογικό ότι η μέτρηση του τραχηλικού μήκους μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε γυναίκες με πρόωρες συσπάσεις ανεξάρτητα από τον τόκο.

Αν και στη μελέτη μας οι τιμές ευαισθησίας για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού είναι χαμηλότερες από αυτές άλλων παρόμοιων μελετών, η χαρακτηριστική συμβολή της μέτρησης του μήκους τραχήλου απεικονίζεται καλύτερα από την υψηλή θετική και αρνητική της προγνωστική αξία. Έτσι, με την επιφύλαξη των λίγων περιστατικών, σύμφωνα με τη μελέτη μας, μήκος τραχήλου < 15 mm κατά την παρουσίαση συνεπάγεται κίνδυνο 55% για τοκετό σε λιγότερο από μία εβδομάδα, 63% για τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες και 78% για τοκετό πριν τις 35 εβδομάδες.

Επομένως, η μέτρηση του μήκους τραχήλου επιτρέπει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε έναν επιλεγμένο πληθυσμό συμπτωματικών γυναικών που είναι πολύ πιθανό να ωφεληθούν από αυτά και ταυτόχρονα την αποφυγή χορήγησης τοκολυτικής θεραπείας σε γυναίκες που όχι μόνο δε θα ωφεληθούν, αλλά και πιθανώς θα εμφανίσουν σοβαρές παρενέργειες.

Οι γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα. Αυτές οι γυναίκες έχουν πολύ μεγάλο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό ούτως ή άλλως (264) και η διακολπική μέτρηση του μήκους τραχήλου δε φαίνεται να προβλέπει (352) ούτε να εμποδίζει (263) τη χοριοαμνιονίτιδα. Σε κάποιες μελέτες η μέτρηση του μήκους τραχήλου φαίνεται να προβλέπει τη λανθάνουσα περίοδο μέχρι τον τοκετό (264, 352) ενώ σε άλλες όχι (353). Βρήκαμε μεγαλύτερο κίνδυνο (αν και όχι τόσο σημαντικό, εξαιτίας του μικρού αριθμού περιστατικών) για πρόωρο τοκετό στις γυναίκες με βραχύτερο τράχηλο. Εντούτοις, από κλινικής άποψης αυτός ο κίνδυνος δε διαφέρει ουσιαστικά από τον κίνδυνο όλης της ομάδας (100% έναντι 66%) και ένας μακρύτερος τράχηλος δεν προσφέρει έναν ουσιώδη βαθμό καθυσχασμού (NPV 47%). Υπάρχουν τρεις προηγούμενες μελέτες που μελέτησαν τη σχέση μεταξύ υπερηχογραφικής μέτρησης του μήκους τραχήλου και της λανθάνουσας περιόδου στην πρόωρη ρήξη υμένων. Οι Rizzo και συνεργάτες (262) εξέτασαν 92 γυναίκες και ανέφεραν ότι το μέσο διάστημα μέχρι τον τοκετό ήταν 2 ημέρες στις γυναίκες με τράχηλο < 20 mm, και 6 ημέρες στις γυναίκες με μακρύτερο τράχηλο. Αντιθέτως, οι Carlan και συνεργάτες (263) εξέτασαν 45 γυναίκες και δε βρήκαν σημαντική διαφορά στη λανθάνουσα περίοδο μεταξύ των γυναικών με τράχηλο > 30 mm και των γυναικών με βραχύτερο τράχηλο κατά την παρουσίαση. Τέλος, οι Tsoi και συνεργάτες εξέτασαν 101 γυναίκες (264) και συμπέραναν ότι το 60% των κύσεων που επιπλέκονται με πρόωρη ρήξη υμένων γεννούν μέσα σε μία εβδομάδα από την παρουσίαση και η αναλογία των τοκετών που θα συμβούν εντός μιας εβδομάδας εξαρτάται από το μήκος τραχήλου, την ηλικία κύησης και την παρουσία συσπάσεων κατά την παρουσίαση.

Συγκρίνοντας την ομάδα γυναικών με άρρηκτους υμένες με την ομάδα γυναικών με πρόωρη ρήξη υμένων βρήκαμε ότι οι δύο ομάδες δε διέφεραν στην ηλικία της μητέρας ($p=0,822$), στον τόκο ($p=0,189$) και στο δείκτη μάζας σώματος BMI ($p=0,131$). Η μέση ηλικία κύησης στην παρουσίαση ήταν σημαντικά μικρότερη στις γυναίκες με ακέραιους υμένες έναντι εκείνων με πρόωρη ρήξη υμένων ($p=0,0001$), δηλαδή η ομάδα των γυναικών με πρόωρη ρήξη υμένων εμφανίζεται γενικά αργότερα. Το μεσοδιάστημα ως τον τοκετό ήταν σημαντικά βραχύτερο

στις γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων ($p=0,0001$) όπως και η ηλικία κύησης στον τοκετό ($p=0,0001$). Φαίνεται δηλαδή ότι οι γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων εμφανίζονται αργότερα και γι' αυτό ίσως γεννούν νωρίτερα. Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με πρόωρη ρήξη υμένων έχουν δείξει ότι πρώτον, στο περίπου ένα τρίτο αυτών των ασθενών υπάρχουν αποδείξεις ενδομήτριας λοίμωξης και η επίπτωση σχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία κύησης κατά τη ρήξη των υμένων □ □ δεύτερον, το μεσοδιάστημα μεταξύ της ρήξης και του τοκετού είναι σημαντικά μικρότερο στις ασθενείς με ενδομήτρια λοίμωξη σε σχέση με αυτές χωρίς λοίμωξη και τρίτον στις ασθενείς χωρίς λοίμωξη υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κύησης κατά τη ρήξη των υμένων και το μεσοδιάστημα μέχρι τον τοκετό (256, 257, 258, 259, 260). Στις ασθενείς με λοίμωξη ο προτεινόμενος μηχανισμός για τη σύνδεση μεταξύ λοίμωξης και τοκετού είναι η απελευθέρωση κυτοκινών οι οποίες προκαλούν την παραγωγή προσταγλανδινών που με τη σειρά τους προκαλούν συσπάσεις της μήτρας. Στην ομάδα των ασθενών χωρίς λοίμωξη, το εύρημα της αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας κύησης κατά τη ρήξη των υμένων και της λανθάνουσας περιόδου υποδηλώνει ότι όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης αυξάνεται και η ευαισθησία της μήτρας στην πυροδότηση του τοκετού. Στις ασθενείς με πρόωρη ρήξη των υμένων γίνεται κολπική εξέταση για την επιβεβαίωση της ρήξης αλλά αυτή δεν είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό της πιθανότητας για τοκετό μέσα στις λίγες επόμενες μέρες (265). Επιπρόσθετα, υπάρχουν αποδείξεις ότι η κολπική εξέταση ελαττώνει τη λανθάνουσα περίοδο και επομένως αντενδείκνυται σε απουσία ενεργού τοκετού (266). Αντιθέτως, το διακοπικό υπερηχογράφημα έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλές σε περιπτώσεις πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων (263) και συμβάλλει στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού, ώστε να δοθεί η μέγιστη νεογνική φροντίδα με μεταφορά της ασθενούς σε νοσοκομείο με μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών.

Εκτός από μία αρχική μέτρηση του μήκους τραχήλου κατά την παρουσίαση, εμείς επιπλέον εξετάσαμε την πιθανή συνεισφορά μιας ακόμη μέτρησης 24 ώρες μετά την πρώτη μέτρηση. Η ιδέα μιας δεύτερης μέτρησης του μήκους τραχήλου για τη βελτίωση της συνολικής ικανότητας πρόβλεψης είχε μελετηθεί παλαιότερα με μη καταληκτικά συμπεράσματα. Σε μία μελέτη παρόμοια με τη δική μας, οι Rozenberg και συνεργάτες βρήκαν ότι η επαναληπτική μέτρηση του τραχηλικού μήκους 48 ώρες μετά από επιτυχή τοκόλυση δεν πρόσθετε πληροφορίες στην πρόβλεψη του τοκετού πριν τις 37 εβδομάδες στις συμπτωματικές γυναίκες (349). Η ανάλυση αυτή είχε περιοριστεί σε γυναίκες με αρχικό μήκος τραχήλου \leq

26 mm και απέκλεισε περιπτώσεις γυναικών που τελικά γέννησαν μέσα σε 48 ώρες από την παρουσίαση. Αντιθέτως, οι Jenkins και συνεργάτες ανέφεραν ότι η δυναμική μεταβολή του τραχήλου της μήτρας (που καθορίστηκε σαν μακροσκοπική βράχυνση του μήκους τραχήλου κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης) σε συμπτωματικές γυναίκες με αρχικά μακρύ τράχηλο (>30 mm) συνδέονταν με τοκετό ενωρίτερα (354).

Το δικό μας ερώτημα ήταν εάν η επαναληπτική μέτρηση του τραχηλικού μήκους μετά από 24 ώρες από την παρουσίαση θα μπορούσε να βελτιώσει την αναγνώριση ασθενών που 1) δε θα γεννούσαν πριν τις 35 εβδομάδες παρά το γεγονός ότι είχαν μήκος τραχήλου <15 mm κατά την παρουσίαση ή 2) θα γεννούσαν πρόωρα παρά το γεγονός ότι είχαν μήκος τραχήλου > 15 mm κατά την παρουσίαση.

Ως προς το πρώτο σκέλος, αν η αρχική μέτρηση ήταν < 15 mm, μία επαναληπτική μέτρηση δεν πρόσθετε κάποια ουσιαστική πληροφορία. Σ' αυτή την ομάδα, όταν η μεταβολή του μήκους τραχήλου ήταν < 20%, η περίπτωση τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες ήταν 3/5 (έναντι 4/4 αν η μεταβολή του μήκους τραχήλου ήταν >20%). Με βάση αυτούς τους αριθμούς, θα χρειαζόνταν τουλάχιστον 15 γυναίκες σε κάθε σκέλος προκειμένου αυτή η διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική. Βέβαια, και πάλι το κλινικό αποτέλεσμα θα ήταν αμφίβολο, επειδή οι περισσότερες γυναίκες με βραχύ τράχηλο (<15 mm) θα γεννούσαν ούτως ή άλλως πρόωρα ακόμη και αν η τραχηλική μεταβολή ήταν μικρότερη από 20%. Όσο για το δεύτερο σκέλος, βρήκαμε ότι καμία από τις 6 ασθενείς με αρχική μέτρηση > 15 mm και μείωση του μήκους τραχήλου >20% δε γέννησε μέσα σε μία εβδομάδα από την παρουσίαση ή πριν τις 32 εβδομάδες.

Επομένως, η επαναληπτική μέτρηση του μήκους τραχήλου στις γυναίκες με αρχική μέτρηση > 15 mm δε φαίνεται να βοηθάει στην ανίχνευση των περιπτώσεων που τελικά θα γεννήσουν πρόωρα δοθέντων των περιορισμών λόγω των λίγων περιστατικών της μελέτης μας. Τα αποτελέσματα για τις γυναίκες με μήκος τραχήλου 15-24 mm και βράχυνση του τραχήλου δεν είναι καταληκτικά, επειδή το δείγμα μας περιλάμβανε 18 γυναίκες με μήκος τραχήλου 15-24 mm, αλλά μόνο μία από αυτές είχε μείωση του τραχηλικού μήκους >20%.

Βρήκαμε ότι, προσθέτοντας το κριτήριο της βράχυνσης του τραχηλικού μήκους > 20%, βελτιώνεται η ευαισθησία του κοντού τραχήλου κατά την παρουσίαση κατά 50% (από 41% έως 60%, στατιστικά μη σημαντικό στο δείγμα μας) για μία αποδεκτή αύξηση των ψευδώς θετικών (FPR) (από 2% έως 6%). Επιπροσθέτως,

η βράχυνση ενός ήδη κοντού τραχήλου φαίνεται ότι αυξάνει τη θετική προγνωστική αξία (PPV) για τοκετό πριν τις 35 εβδομάδες τόσο για μήκος τραχήλου <15 mm (από 78% έως 100%) όσο και για μήκος τραχήλου < 25 mm (από 32% έως 80%). Βέβαια, επισημαίνεται πάλι ότι αυτές οι αλλαγές δεν έφτασαν την στατιστική σημαντικότητα λόγω του μικρού μας δείγματος.

Στην εργασία των Jenkins και συνεργατών (354) που μελετήθηκε η δυναμική αλλαγή του τραχήλου της μήτρας (η αλλαγή καθορίζονταν σαν μακροσκοπική μεταβολή του μήκους τραχήλου κατά τα διάρκεια μιας εξέτασης) σε συμπτωματικές γυναίκες, αναφέρεται ότι αυτή η μεταβολή είναι συνηθέστερη σε γυναίκες με αρχικά βραχύ τράχηλο. Εντούτοις, φάνηκε ότι στις γυναίκες με αρχικά μακρύ τράχηλο (>30 mm), αυτές που εμφάνισαν δυναμικές αλλαγές γέννησαν τελικά νωρίτερα από αυτές στις οποίες ο τράχηλος δεν άλλαξε. Στη δική μας μελέτη που εξετάσαμε τη μεταβολή του μήκους τραχήλου σε 24 ώρες από την παρουσίαση, ουσιαστικά όλες οι γυναίκες με μήκος τραχήλου < 25 mm και μείωση του μήκους > 20%, είχαν τράχηλο < 15 mm κατά την παρουσίαση. Επομένως, η επίδραση της μείωσης του μήκους τραχήλου σε γυναίκες με αρχικές μετρήσεις μεταξύ 15 και 24 mm δεν ήταν εφικτό να εκτιμηθεί.

Στη μελέτη των Jenkins και συνεργατών το ελάχιστο μήκος τραχήλου κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης ήταν ο μόνος σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τοκετό <37 εβδομάδες, ενώ στο δικό μας μοντέλο ήταν σημαντικοί παράγοντες και το μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση αλλά και η μεταβολή του τραχηλικού μήκους στις 24 ώρες. Εντούτοις, από κλινικής άποψης, η συνύπαρξη μείωσης του μήκους τραχήλου σε γυναίκες με πολύ κοντό τράχηλο (< 15 mm) δε θα τροποποιούσε τη μεταχείρισή τους, καθώς οι γυναίκες αυτές έχουν ήδη υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και επομένως η προφυλακτική χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι ούτως ή άλλως απαραίτητη. Επίσης, στη μελέτη μας, αν και η μέση εκατοστιαία μεταβολή του μήκους τραχήλου ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες με αρχικό μήκος τραχήλου < 15 mm (σχεδόν 11% έναντι 1% για μακρύτερο τράχηλο), ο μικρός αριθμός των ασθενών με αρχικά κοντό τράχηλο (N=9) και η έλλειψη γραμμικότητας στην ανάλυση παλινδρόμησης, εμποδίζει τη στοιχειοθέτηση κάποιας σχέσης μεταξύ των δύο παραμέτρων στο δείγμα μας.

Δύο δυνητικοί περιορισμοί της μελέτης μας ήταν ο μικρός αριθμός των πρόωρων τοκετών και ο μη τυφλός σχεδιασμός της. Το αποτέλεσμα του μικρού αριθμού των πρόωρων τοκετών αντανακλάται στα πλατιά διαστήματα εμπιστοσύνης των δεικτών επίπτωσης της ανάλυσής μας. Προσπαθήσαμε να αντισταθμίσουμε την

έλλειψη συστηματικής τυφλής σχεδίασης, διασφαλίζοντας ότι οι χειριστές δεν ανέτρεχαν στις σημειώσεις των ασθενών ή ρωτούσαν για τις προηγούμενες μετρήσεις τους. Ακόμη, μπορεί να υπήρχε περιθώριο για συστηματική μεροληψία, η επίδραση της οποίας δεν μπορεί να καθοριστεί με ασφάλεια. Είναι πιθανό ότι η γνώση της προηγούμενης μέτρησης θα οδηγούσε σε μειωμένη διαφοροποίηση μεταξύ των δύο μετρήσεων. Από την άλλη πλευρά, η συστηματική εξέταση από διαφορετικούς χειριστές θα μπορούσε να αυξήσει αυτή τη διαφοροποίηση μέσω εισαγωγής μεταβλητότητας μεταξύ των χειριστών (interobserver). Αυτή η επίδραση θα ήταν πιθανώς περιορισμένη καθώς η μεταβλητότητα μεταξύ των χειριστών είναι χαμηλή όταν το υπερηχογράφημα γίνεται σύμφωνα με προκαθορισμένα πρωτόκολλα (198, 355).

Όλες οι γυναίκες της μελέτης μας έλαβαν ενδοφλέβια τοκόλυση και επομένως η τοκόλυση δε χρησιμοποιήθηκε σαν προγνωστικός παράγοντας σε κάποια ανάλυση. Αν και η τοκόλυση μπορεί να μείωσε τις πιθανότητες για άμεσο τοκετό (μέσα σε 48 ώρες), δεν προσδοκείται να μειώνει την αναλογία πρόωρου τοκετού μέσα σε μία εβδομάδα ή περισσότερο (356). Επομένως, η μικρή αναλογία τοκετών μέσα σε μία εβδομάδα θα ήταν το αποτέλεσμα μιας λανθασμένης διάγνωσης επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού παρά η επίδραση κάποιας ιατρικής παρέμβασης.

Αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει ότι το funneling θα μπορούσε να είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για πρόωρο τοκετό σε συμπτωματικές γυναίκες (206, 243). Εμείς δεν εξετάσαμε το funneling καθώς βασιζόμενοι στην εμπειρία μας, πιστεύουμε ότι το funneling σχετίζεται σημαντικά με τον κοντό τράχηλο. Επιπρόσθετα, οι Crane και συνεργάτες (247) και Hincz και συνεργάτες (242) αναφέρουν ότι το funneling δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη πρόωρου τοκετού σε συμπτωματικές γυναίκες. Οι Hincz και συνεργάτες επίσης παρατήρησαν ότι υπήρχε μεγαλύτερη επίπτωση του funneling όσο αυξάνονταν η ηλικία κύησης, γεγονός που πρώτα παρατηρήθηκε από τους Iams και συνεργάτες οι οποίοι ανέφεραν ότι το funneling είναι πιθανώς φυσιολογικό μετά τις 32 εβδομάδες κύησης (357). Επιπλέον, οι Berghella και συνεργάτες αναφέρουν ότι αν και το funneling ήταν καλός προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού στο δεύτερο τρίμηνο, εντούτοις ήταν περιορισμένης αξίας στις συμπτωματικές γυναίκες μετά τις 32 εβδομάδες (204).

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχουν προκύψει διάφορες μέθοδοι για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού σε συμπτωματικές γυναίκες. Μεταξύ αυτών οι περισσότερο χρησιμοποιούμενες είναι η αξιολόγηση των συσπάσεων της μήτρας με ηλεκτρονική καταγραφή, η ψηλάφηση του τραχήλου της μήτρας και η ανίχνευση της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης (fFN) στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις. Εντούτοις, ούτε η συχνότητα, ούτε η ένταση των μητρικών συσπάσεων μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση του αληθούς από τον ψευδή πρόωρο τοκετό (340, 358). Επίσης, με την κολπική εξέταση είναι δύσκολο να εξετασθεί το μέρος του τραχήλου που είναι πάνω από τους κολπικούς θόλους. Από την άλλη μεριά, η διακολπική υπερηχογραφία παρέχει αντικειμενικές και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του μήκους τραχήλου. Εμείς δε μετρήσαμε την εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη, καθώς είναι μία δαπανηρή εξέταση και όπως έχει αποδειχθεί, τα πλεονεκτήματα της συνδυασμένης μέτρησης του μήκους τραχήλου και της φιμπρονεκτίνης είναι μέτρια (254). Εντούτοις, δύο άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η συνδυασμένη χρήση της υπερηχογραφίας του τραχήλου της μήτρας και της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης βελτιώνει τη διαγνωστική ικανότητα των μεθόδων αυτών από μόνες τους (242, 208).

Συμπεράσματα

Το διακολπικό υπερηχογράφημα έχει καλή ευαισθησία και υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία με αποτέλεσμα να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν screening test για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού σε συμπτωματικές γυναίκες.

Με τον κατάλληλο εξοπλισμό και σύντομη εκπαίδευση μπορεί εύκολα να χρησιμοποιηθεί από κλινικούς γιατρούς και μπορεί αξιόπιστα να διαγνώσει τις ασθενείς που βρίσκονται σε αληθή πρόωρο τοκετό όταν αυτές παρουσιάζονται με πρόωρες συσπάσεις, μειώνοντας έτσι τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Με τον τρόπο αυτό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα πρωτόκολλα για τις συμπτωματικές ασθενείς ανάλογα με το μετρήσιμο μήκος τραχήλου.

Το διακολπικό υπερηχογράφημα είναι καλά ανεκτό από τις γυναίκες και κρίνεται ασφαλής η χρήση του τόσο για τις γυναίκες με ακέραιους υμένες όσο και για τις γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων.

Φαίνεται ότι οι συμπτωματικές γυναίκες με μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση ≤ 15 mm, έχουν πολύ υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και εκείνες μεταξύ αυτών με μείωση στο μήκος τραχήλου μέσα σε 24 ώρες έχουν ακόμη υψηλότερο κίνδυνο. Η μεταβολή του μήκους τραχήλου σε 24 ώρες από την παρουσίαση δε φαίνεται να προσθέτει ουσιώδεις πληροφορίες στις γυναίκες αυτές και επομένως η μεταβολή αυτή δεν πρέπει να τροποποιεί την κλινική τους αντιμετώπιση.

Στις γυναίκες με μήκος τραχήλου ≤ 15 mm θα πρέπει να γίνεται επιθετική θεραπεία με τοκόλυση και κορτικοστεροειδή για την επαγωγή της πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου.

Τα αποτελέσματα για τις γυναίκες με αρχικό μήκος τραχήλου 15 - 24 mm και βράχυνση του τραχήλου $> 20\%$ δεν ήταν καταληκτικά λόγω του μικρού αριθμού τέτοιων γυναικών στο δείγμα μας.

Αντίθετα, οι ασθενείς με μακρύ τράχηλο έχουν μικρό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και επιπλέον η απουσία μείωσης στο μήκος τραχήλου δεν προσθέτει ουσιαστικά κάποιον επιπρόσθετο καθησυχασμό στις περιπτώσεις αυτές. Οι ασθενείς αυτές πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση, αποφεύγοντας έτσι την

παρατεταμένη νοσοκομειακή περίθαλψη και πιθανώς μια δυνητικά επικίνδυνη τοκολυτική θεραπεία.

Τέλος, οι γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα. Αυτές οι γυναίκες έχουν πολύ μεγάλο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό ούτως ή άλλως. Ο κίνδυνος μεγαλώνει όσο βραχύτερος είναι ο τράχηλος, όμως ακόμη και ένας μακρύς τράχηλος δεν προσφέρει έναν ουσιώδη βαθμό καθησυχασμού.

Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας του μήκους του τραχήλου της μήτρας κατά την παρουσίαση και 24 ώρες αργότερα σε γυναίκες με συμπτωματολογία πρόωρου τοκετού.

Ασθενείς και μέθοδοι: Σε 122 συμπτωματικές γυναίκες μεταξύ 24 και 36 εβδομάδων κύησης μετρήθηκε διακολπικά με υπέρηχο το μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση και 24 ώρες αργότερα. Επίσης, σε 22 γυναίκες με πρώιμη πρόωρη ρήξη υμένων μετρήθηκε μία φορά το μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση. Τα τελικά αποτελέσματα ήταν τοκετός μέσα σε μία εβδομάδα, πριν τις 32 και πριν τις 35 εβδομάδες.

Αποτελέσματα: Στις γυναίκες με ακέραιους υμένες, έξι γέννησαν μέσα σε μία εβδομάδα από την παρουσίαση. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του μήκους τραχήλου < 15 mm κατά την παρουσίαση για τοκετό εντός μιας εβδομάδας ήταν 83,3 και 95,8 αντίστοιχα. Μία μείωση > 20% στο μήκος τραχήλου 24 ώρες μετά την παρουσίαση προέβλεπε το 50% των πρόωρων τοκετών εντός μιας εβδομάδας με ειδικότητα 92,7%. Η μείωση αυτή του μήκους τραχήλου σε συνδυασμό με το μήκος τραχήλου κατά την παρουσίαση δε βελτιώνει την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Το ίδιο παρατηρήθηκε για τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες (N=9) και πριν τις 35 εβδομάδες (N=15). Για τις γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων, μήκος τραχήλου < 15 mm, για τοκετό εντός μιας εβδομάδας, είχε ευαισθησία, θετική προγνωστική αξία (PPV) και αρνητική προγνωστική αξία (NPV), 50%, 60% και 87,5% αντίστοιχα και μήκος τραχήλου < 25 mm είχε ευαισθησία, PPV και NPV 50%, 70% και 41,7% αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Οι συμπτωματικές γυναίκες με ακέραιους υμένες και μήκος τραχήλου < 15 mm κατά την παρουσίαση, έχουν υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Το μήκος τραχήλου έπειτα από 24 ώρες δε φαίνεται να βελτιώνει την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Οι συμπτωματικές γυναίκες με πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων έχουν υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό ασχέτως από το μήκος τραχήλου.

Abstract

Prediction of preterm labour in symptomatic women

Alexios Kavvadias

Objectives: To assess the predictive performance of cervical length at presentation and 24 hours later in women with symptoms of preterm labour.

Materials and methods: Cervical length was measured transvaginally at presentation and 24 hours later in 122 women presenting with threatened preterm labour between 24 and 36 gestational weeks. One measurement at presentation was also taken in 22 symptomatic women with preterm premature rupture of membranes (PPROM). The outcome measures were birth within one week, before 32 and before 35 weeks.

Results: For women with intact membranes, six delivered within 1 week of presentation. The sensitivity and specificity of a cervical length <15 mm at admission for delivery within one week was 83.3 and 95.8%, respectively. A reduction of >20% in cervical length 24 hours after admission predicted 50% of preterm deliveries within 1 week, with a specificity of 92.7%; in combination with cervical length at presentation it did not improve the prediction. The same was observed for birth before 32 weeks (N = 9) and birth before 35 weeks (N = 15). For women with PPRM, cervical length <15 mm, for birth within one week, had sensitivity, PPV and NPV of 50.0%, 60.0% and 87.5% respectively and cervical length < 25 mm had sensitivity, PPV and NPV of 50.0%, 70.0% and 41.7% respectively.

Conclusions: Women with threatened preterm labour and a cervical length of <15 mm at presentation are at high risk of delivering preterm. Cervical change in the following 24 hours does not seem to improve the prediction. Symptomatic women with PPRM are at high risk for preterm birth regardless of cervical length.

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organisation International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Geneva World Health Organisation, 1992
2. Morrison JJ, Renie JM: Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extremely preterm periods of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1341-50.
3. Iams JD, Creasy RK: Preterm Labor and Delivery; *Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice* 5th ed.2004; 623-654.
4. Cone TE Jr: History of the care and feeding of the premature infant. Boston, Little, Brown,1985; 1,180.
5. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom: Preterm Birth; *Williams Obstetrics*, 21st Ed, Mc Graw Hill, 2001; p.690.
6. AAP, ACOG: Antepartum care, in Gilstrap, LC, OhW, Greene MF, et al (eds): *Guidelines for perinatal care* (ed. 5). Elk Grove Village, IL, 2002b; 73-124.
7. Engle WA: a recommendation for the definition of "late preterm" (Near Term) and the birth-weight-gestational age classification system. *Semin. Perinatol*, 2006; 30:2-7. 118
8. Villar J., Abalos E., Carroli G., Giordanno D., Wojdyle D., Piaggio G., World Health Organization, Antenatal Trial Research Group: Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. *Obstet. Gynecol* 2004 104:78-87.
9. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ: Births: Final data for 2001. *National Vital Statistics Reports* 2002a; 50:1.
10. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S: Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N. Eng. J Med.*1998; 339:1434.
11. Blondel B, Kaminski M: Trends in the occurrence, determinants and consequences of multiple births. *Semin Perinatal* 2002; 26:239-49 .
12. Joseph KS, Allen AC, Dodds L: Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. *Obstet Gynecol* 2001; 98:57- 64.

13. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 2006; 113: 528-535.
14. Macfarlane A, Blondel B: Demographic trends in Western European countries. *Multiple pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal outcome*, 2nd Ed, London 2005; pp 11-21.
15. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ: Births: Final data for 2001. *National Vital Statistics Reports* 2002b; 51:1.
16. National Centre for Health S: A method for inputting length of gestation on birth certificates. In Hyattsville, US Department of Health and Human Sciences, 1982.
17. Kramer MS, Platt R, Yang H, Joseph KS, Wen SW, Morin L, Usher RH. Secular trends in preterm birth: a hospital-based cohort study. *JAMA*. 1998 Dec 2;280(21):1849-54.
18. Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, Hoffman HJ, Brumfield CG, Foster JM. Prematurity, postdates, and growth retardation: the influence of use of ultrasonography on reported gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Feb;160(2):462-70.
19. Yang H, Kramer MS, Platt RW, Blondel B, Bréart G, Morin I, Wilkins R, Usher R. How does early ultrasound scan estimation of gestational age lead to higher rates of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):433-7.
20. Iams JD, Creasy RK: *Preterm Labor and Delivery; Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice* 5th ed. 2004; 623-654.
21. Μπόντης ΝΙ, Βαβίλης Δ: *Βασικές Γνώσεις Μαιευτικής Γυναικολογίας*. University Studio Press, 2nd Ed, Thessaloniki 2007.
22. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: II Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995a; 173:597.
23. Meis PJ, Goldenberg RL, Thom E: The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:562.
24. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A: The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1885.
25. Mercer BM, Goldenberg RL, Mowad A: The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1216.

26. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM: The preterm prediction study: The value of new vs. standard risk factors in predicting, early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1988; 88:233.
27. Challis JR, Smith SK: Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 2001; 79:163.
28. Carver JD, McDermott RJ, Jacobson HN, Sherin KM, Kanarek K, Pimentel B, Tan LH. Infant mortality statistics do not adequately reflect the impact of short gestation. *Pediatrics*. 1993 Aug;92(2):229-32.
29. Verloove-Vanhorick SP, Verwey RA, Brand R, Gravenhorst JB, Keirse MJ, Ruys JH. Neonatal mortality risk in relation to gestational age and birthweight. Results of a national survey of preterm and very-low-birthweight infants in the Netherlands. *Lancet*. 1986 Jan 11;1(8472):55-7.
30. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000065. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD000065.
31. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001079.
32. Office for National Statistics. Childhood, Infant and Perinatal Mortality Statistics Report. 2003.
33. Raghuveer G. Perinatal deaths: relevance of Wigglesworth's classification. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1992 Jan;6(1):45-50.
34. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev*. 1999 Jan;53(3):193-218.
35. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl 20:8-16.
36. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ*. 1999 Oct 23;319(7217):1093-7.
37. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med*. 2000;28(2):104-10.
38. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx JL, Kwun RC, Frambach DA. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol*. 1998;22(5):279-83.
39. Hussain N, Galal M, Ehrenkranz RA, Herson VC, Rowe JC. Pre-discharge outcomes of 22-27 weeks gestational age infants born at tertiary care

- centers in Connecticut implications for perinatal management. *Conn Med.* 1998 Mar;62(3):131-7.
40. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ML, Renlund M, Virtanen M, Fellman V. A national short-term follow-Up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics.* 2001 Jan;107(1):E2.
 41. Allen MC, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability--neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1597-601.
 42. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *J Perinatol.* 2005 May;25 Suppl 2:S40-4. Review.
 43. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW Jr. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990 Dec 27;323(26):1793-9.
 44. Gomez RR, R. Mazor, M.Ghezzi, F. David, C. Yoon, BH.: The role of infection in preterm labor and delivery. In Elder MG LR, Romeror. (ed) : *Preterm Labour.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997, 91.
 45. Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol.* 1994 Jun;21(2):365-87.
 46. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ. Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades. *Ann Surg.* 1991 Sep;214(3):300-6; discussion 306-7.
 47. Finnström O, Otterblad Olausson P, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wesström G. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr.* 1998 Oct;87(10):1055-60.
 48. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003 Mar 5;289(9):1124-9.
 49. Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, Duncan CC, Makuch RW. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA.* 2003 Feb 12;289(6):705-11.
 50. Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age. The Collaborative Project on

- Preterm and Small for Gestational Age Infants (POPS) in The Netherlands. *Lancet*. 1991 Jul 6;338(8758):33-6.
51. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):9-19.
 52. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002 Aug 14;288(6):728-37.
 53. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2002 Feb;23(1):16-22.
 54. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):149-57.
 55. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Jul;85(1):F23-8.
 56. Petrou S. Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl 20:17-23.
 57. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1:10-5.
 58. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 May;156(5):1165-8.
 59. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor and delivery. *Precis: Obstetrics*. 2nd ed. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1999.
 60. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
 61. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. The preterm prediction study: The value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998;88:233-8.
 62. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: Sequential cervical length and fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:636-43.

63. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:643–8.
64. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15 Suppl 2:78–89.
65. Elovitz MA, Baron J, Phillippe M. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 1059–63.
66. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000;96: 490–7.
67. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pages G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: A new perspective. *J Ultrasound Med* 1995;14:719–24.
68. Feinberg RF, Kleiman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537–43.
69. Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, Macpherson C, Leveno KJ, Moawad AH, et al. Vaginal fetal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks' gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:469–75.
70. Lumley J. The epidemiology of preterm birth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1993 Sep;7(3):477-98.
71. Ananth CV, Misra DP, Demissie K, Smulian JC. Rates of preterm delivery among Black women and White women in the United States over two decades: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol*. 2001 Oct 1;154(7):657-65.
72. McGrady GA, Sung JF, Rowley DL, Hogue CJ. Preterm delivery and low birth weight among first-born infants of black and white college graduates. *Am J Epidemiol*. 1992 Aug 1;136(3):266-76.
73. Blackmore-Prince C, Kieke B Jr, Kugaraj KA, Ferré C, Elam-Evans LD, Krulwich CJ, Gaudino JA, Overpeck M. Racial differences in the patterns of singleton preterm delivery in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Matern Child Health J*. 1999 Dec;3(4):189-97.
74. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA*. 2000 Mar 22-29;283(12):1591-6.

75. Schieve LA, Handler A. Preterm delivery and perinatal death among black and white infants in a Chicago-area perinatal registry. *Obstet Gynecol.* 1996 Sep;88(3):356-63.
76. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, Krohn MA, Hillier S, Andrews WW. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1618-21.
77. K. Racial disparities in preterm births. The role of urogenital infections. *Public Health Rep.* 1996 Mar-Apr;111(2):104-13.
78. Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *N Engl J Med.* 1987 Sep 17;317(12):743-8.
79. Genc MR, Gerber S, Nesin M: Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:157.
80. Menon R, Meriardi M, Lombardi SJ, Fortunato SJ: Racial differences in the placental membrane cytokine response: a possible explanation for the ethnic disparity in prematurity. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56:112-118.
81. Luo ZC, Wilkins R, Kramer MS; Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Disparities in pregnancy outcomes according to marital and cohabitation status. *Obstet Gynecol.* 2004 Jun;103(6):1300-7.
82. Blondel B, Zuber MC. Marital status and cohabitation during pregnancy: relationship with social conditions, antenatal care and pregnancy outcome in France. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1988 Apr;2(2):125-37.
83. Zeitlin JA, Saurel-Cubizolles MJ, Ancel PY; EUROPOP Group. Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002 Apr;16(2):124-30.
84. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):465-72.
85. Narahara H, Johnston JM. Smoking and preterm labor: effect of a cigarette smoke extract on the secretion of platelet-activating factor-acetylhydrolase by human decidual macrophages. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Nov;169(5):1321-6.

86. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD001055.
87. Mitchell MC, Lerner E. Weight gain and pregnancy outcome in underweight and normal weight women. *J Am Diet Assoc.* 1989 May;89(5):634-8, 641.
88. Carmichael SL, Abrams B. A critical review of the relationship between gestational weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1997 May;89(5 Pt 2):865-73.
89. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, Perry G, Ferre C, Blackmore-Prince C, Yu SM, Rosenberg D. Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000 Aug;96(2):194-200.
90. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Ferrari A, Morales V, Di Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 Jan;77(1):32-6.
91. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J Nutr.* 1996 Jan;126(1):146-53.
92. Harlow BL, Frigoletto FD, Cramer DW, Evans JK, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Determinants of preterm delivery in low-risk pregnancies. The RADIUS Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1996 Apr;49(4):441-8.
93. Savitz DA, Olshan AF, Gallagher K. Maternal occupation and pregnancy outcome. *Epidemiology.* 1996 May;7(3):269-74.
94. Henriksen TB, Savitz DA, Hedegaard M, Secher NJ. Employment during pregnancy in relation to risk factors and pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Oct;101(10):858-65.
95. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Bréart G; Europop Group. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health.* 2004 May;58(5):395-401.
96. Murphy JF, Dauncey M, Newcombe R, Garcia J, Elbourne D. Employment in pregnancy: prevalence, maternal characteristics, perinatal outcome. *Lancet.* 1984 May 26;1(8387):1163-6.
97. Sanjose S, Roman E, Beral V. Low birthweight and preterm delivery, Scotland, 1981-84: effect of parents' occupation. *Lancet.* 1991 Aug 17;338(8764):428-31.

98. Teitelman AM, Welch LS, Hellenbrand KG, Bracken MB. Effect of maternal work activity on preterm birth and low birth weight. *Am J Epidemiol.* 1990 Jan;131(1):104-13.
99. Klebanoff MA, Shiono PH, Carey JC. The effect of physical activity during pregnancy on preterm delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Nov;163(5 Pt 1):1450-6.
100. Launer LJ, Villar J, Kestler E, de Onis M. The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Jan;97(1):62-70.
101. Berkowitz GS, Kelsey JL, Holford TR, Berkowitz RL. Physical activity and the risk of spontaneous preterm delivery. *J Reprod Med.* 1983 Sep;28(9):581-8.
102. Schramm WF, Stockbauer JW, Hoffman HJ. Exercise, employment, other daily activities, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol.* 1996 Feb 1;143(3):211-8.
103. Petridou E, Salvanos H, Skalkidou A, Dessypris N, Moustaki M, Trichopoulos D. Are there common triggers of preterm deliveries? *BJOG.* 2001 Jun;108(6):598-604.
104. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ.* 1993 Jul 24;307(6898):234-9.
105. Shults RA, Arndt V, Olshan AF, Martin CF, Royce RA. Effects of short interpregnancy intervals on small-for-gestational age and preterm births. *Epidemiology.* 1999 May;10(3):250-4.
106. Lang JM, Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR. Interpregnancy interval and risk of preterm labor. *Am J Epidemiol.* 1990 Aug;132(2):304-9.
107. Basso O, Olsen J, Knudsen LB, Christensen K. Low birth weight and preterm birth after short interpregnancy intervals. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Feb;178(2):259-63.
108. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med.* 1999 Feb 25;340(8):589-94.
109. Boer K, Smit BJ, van Huis AM, Hogerzeil HV. Substance use in pregnancy: do we care? *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Nov;404:65-71.
110. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med.* 1992 Aug 6;327(6):399-407.
111. Neerhof MG, MacGregor SN, Retzky SS, Sullivan TP. Cocaine abuse during pregnancy: peripartum prevalence and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Sep;161(3):633-8.

112. Offidani C, Pomini F, Caruso A, Ferrazzani S, Chiarotti M, Fiori A. Cocaine during pregnancy: a critical review of the literature. *Minerva Ginecol.* 1995 Sep;47(9):381-90.
113. Little BB, Snell LM, Klein VR, Gilstrap LC 3rd, Knoll KA, Breckenridge JD. Maternal and fetal effects of heroin addiction during pregnancy. *J Reprod Med.* 1990 Feb;35(2):159-62.
114. Ellwood DA, Sutherland P, Kent C, O'Connor M. Maternal narcotic addiction: pregnancy outcome in patients managed by a specialized drug-dependency antenatal clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1987 May;27(2):92-8.
115. Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DG, Rollins DE, Carey JC, Behrman RE. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):19-27.
116. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA.* 1986 Jan 3;255(1):82-4.
117. Hansen C, Neller A, Williams G, Simpson R: Maternal exposure to low levels of ambient air pollution and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG* 2006; 113:935-941.
118. Huynh M, Woodruff TJ, Parker JD, Schoendorf KC: Relationships between air pollution and preterm birth in California. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2006; 20:454-461.
119. Lee S, Steer P, Fillipi V: Seasonal patterns and preterm birth: a systematic review of the literature and an analysis in a London-based cohort. *BJOG* 2006; 113:1280-1288.
120. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1216-21.
121. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology.* 1998 May;9(3):279-85.
122. Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Oct;80(2):183-9.

123. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001 Sep;98(3):379-85.
124. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Dec 15;135(8):1086-103.
125. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 1984 Sep;27(3):539-52.
126. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Bréart G. Very and moderate preterm births: are the risk factors different? *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Nov;106(11):1162-70.
127. Goldenberg RL, Mayberry SK, Copper RL, Dubard MB, Hauth JC. Pregnancy outcome following a second-trimester loss. *Obstet Gynecol.* 1993 Mar;81(3):444-6.
128. Kaltreider DF, Kohl S. Epidemiology of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 1980 Mar;23(1):17-31.
129. Zhou W, Sørensen HT, Olsen J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. *Obstet Gynecol.* 1999 Dec;94(6):948-53.
130. Henriot L, Kaminski M. Impact of induced abortions on subsequent pregnancy outcome: the 1995 French national perinatal survey. *BJOG.* 2001 Oct;108(10):1036-42.
131. Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology.* 1996 Jul;7(4):369-76.
132. Moreau C, Kaminski M, Ancel PY, Bouyer J, Escande B, Thiriez G, Boulot P, Fresson J, Arnaud C, Subtil D, Marpeau L, Rozé JC, Maillard F, Larroque B; EPIPAGE Group. Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *BJOG.* 2005 Apr;112(4):430-7.
133. Frank PI, McNamee R, Hannaford PC, Kay CR, Hirsch S. The effect of induced abortion on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Oct;98(10):1015-24.
134. Kalish RB, Chasen ST, Rosenzweig LB, Rashbaum WK, Chervenak FA. Impact of midtrimester dilation and evacuation on subsequent pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):882-5.
135. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. *Obstet Gynecol.* 1993 Jun;81(6):1005-8.

136. Forsmo S, Hansen MH, Jacobsen BK, Oian P. Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Feb;75(2):139-43.
137. Békássy Z, Iosif CS. Laser 'miniconisation' and the outcome of subsequent pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 1996;258(2):75-9.
138. Althuisius SM, Schornagel IJ, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P. Loop electrosurgical excision procedure of the cervix and time of delivery in subsequent pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001 Jan;72(1):31-4.
139. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Lolis E, Papanikou E, Malamou-Mitsi V, Agnantis NJ. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Jul;86(1):10-3.
140. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2004 May 5;291(17):2100-6.
141. Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides K.: Preterm delivery: incidence and complications, causes and prevention. in Nicolaides K (ed): *Preterm Prelabour Amniorrhesis.* Frontiers in Fetal Medicine. Carnforth: Parthenon, 1996, 19.
142. Cooney MJ, Benson CB, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine duplication anomalies. *J Clin Ultrasound.* 1998 Jan;26(1):3-6.
143. 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 Sep;106(3):553-6.
144. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril.* 2009 May;91(5):1886-94.
145. Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik M, Das AF, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, McNellis D. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: comparison to controls, and between antibiotic and placebo treatment. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network, Bethesda, MD, USA. *Pediatr Dev Pathol.* 1999 Nov-Dec;2(6):552-8.
146. Skinner SJ, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: effect of gestation length and premature rupture. *Obstet Gynecol.* 1981 Apr;57(4):487-9.

147. Gomez RR, R Mazor, M. Ghezzi, F. David, C. Yoon, BH.: Role of vaginal flora. In Elder MG LR, Romero R. (ed): Preterm Labour. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997, 65-83.
148. Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides K.H.: Infection and Amniorrhexis in Preterm Prelabour Amniorrhexis. *Frontiers in Fetal Medicine*. London: Parthenon, 1996, 62-64.
149. Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides K.H.: Detection of Infection. In *Infection and Amniorrhexis* . *Frontiers in Fetal Medicine*. London: Parthenon, 1996, 103.
150. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):817-24.
151. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 28;333(26):1737-42.
152. Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, Matteson MA, Rao AV, Eschenbach DA, Lee ML, Rettig PJ, Regan JA, Geromanos KL, et al. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Mar;164(3):728-33.
153. Upadhyaya M, Hibbard BM, Walker SM. The role of mycoplasmas in reproduction. *Fertil Steril*. 1983 Jun;39(6):814-8.
154. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 May;98(5):427-35.
155. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Das A, Vandorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Roberts J, McNellis D. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep;183(3):662-8.
156. Divers MaL, RJ.: Infection and preterm labour a meta-analysis. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1993; 5: 71-84.

157. McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, Judson FN, Todd JK. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Nov;163(5 Pt 1):1465-73.
158. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1992 Aug;80(2):173-7.
159. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ.* 1994 Jan 29;308(6924):295-8.
160. Morales WJ, Schorr S, Albritton J: Effect of metronidazole in patients with preterm in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:345-7.
161. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Eng J Med* 1995; 333:1732-6.
162. McGregor JA, French JI, Parker R: Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:157-67.
163. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* (2) 2003: CD000262.
164. Iams JD, Creasy RK: *Preterm Labor and Delivery; Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice* 5th ed. 2004; 623-654.
165. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H: Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *The Cochrane library*, 2002; Issue 4, Oxford, Update Software.
166. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1967 Mar 1;97(5):723-38.
167. Turck M, Goffe BS, Petersdorf RG. Bacteriuria of pregnancy. Relation to socioeconomic factors. *N Engl J Med.* 1962 Apr 26;266:857-60.
168. Stamey TA, Mihara G. Observations on the growth of urethral and vaginal bacteria in sterile urine. *J Urol.* 1980 Oct;124(4):461-3.
169. Romero R, Oyazrun E, Mazor M: Meta analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivey/ low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73:576.

170. Offenbacher S, Lief S, Bogess KA: Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6:164.
171. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jun;174(6):1885-93; discussion 1893-5.
172. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, Thorp JM Jr. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2004 Jul 15;160(2):118-25.
173. Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, Mittendorf R, Kimelman J, Mahony BS. Low birth weight and preterm delivery in relation to early-gestation vaginal bleeding and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1992 Nov;80(5):745-9.
174. Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1993 May;81(5 (Pt 1)):750-7.
175. Carlini L, Somigliana E, Rossi G, Veglia F, Busacca M, Vignali M. Risk factors for spontaneous preterm birth: a Northern Italian multicenter case-control study. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53(3):174-80.
176. Klebanoff MA, Nugent RP, Rhoads GG. Coitus during pregnancy: is it safe? *Lancet.* 1984 Oct 20;2(8408):914-7.
177. Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, Nance ML, von Allmen D, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, Adzick NS. Right congenital diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg.* 2004 Mar;39(3):319-23; discussion 319-23.
178. Rodis JF, Egan JFX, Craffey A: Calculated risks of chromosomal abnormalities in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1037.
179. Shieve LA, Meikle SF, Ferre C: Low and very low birth weight in infants conceived with the use of assisted reproductive technology. *N Eng J Med* 2002; 346: 731.
180. FIVNAT: Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil Steril* 1995; 64:746.
181. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Oct;104(10):1203-7.

182. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1995 Apr;85(4):553-7.
183. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, Kaminski M; EPIPAGE Study. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May;190(5):1322-5.
184. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1980 Jun;55(6):692-5.
185. Nageotte MP, Dorchester W, Porto M, Keegan KA Jr, Freeman RK. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term, and postterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jun;158(6 Pt 1):1254-9.
186. Main DM, Katz M, Chiu G, Champion S, Gabbe SG. Intermittent weekly contraction monitoring to predict preterm labor in low-risk women: a blinded study. *Obstet Gynecol.* 1988 Nov;72(5):757-61.
187. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Paul RH, Dombrowski MP, Thurnau G, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):250-5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):513.
188. Riduan JM, Hillier SL, Utomo B, Wiknjosastro G, Linnan M, Kandun N. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul;169(1):175-8.
189. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol.* 1995 Jul;86(1):119-23.
190. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 2002 Aug 10;325(7359):301.
191. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG.* 2000 Oct;107(10):1276-81.
192. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *National*

- Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):567-72.
193. Blondel B, Le Coutour X, Kaminski M, Bréart G, Sureau C. Comparison of vaginal examination findings in two antenatal clinics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Mar 21;39(1):51-4.
194. Andersen HF. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 1991 Feb;19(2):77-83.
195. Confino E, Mayden KL, Giglia RV, Vermesh M, Gleicher N. Pitfalls in sonographic imaging of the incompetent uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(6):593-7.
196. Brown JE, Thieme GA, Shah DM, Fleischer AC, Boehm FH. Transabdominal and transvaginal endosonography: evaluation of the cervix and lower uterine segment in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Oct;155(4):721-6.
197. Karis JP, Hertzberg BS, Bowie JD. Sonographic diagnosis of premature cervical dilatation. Potential pitfall due to lower uterine segment contractions. *J Ultrasound Med*. 1991 Feb;10(2):83-7.
198. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Nov;12(5):304-11.
199. Burger M, Weber-Rössler T, Willmann M. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Mar;9(3):188-93.
200. Bowie JD, Andreotti RF, Rosenberg ER. Sonographic appearance of the uterine cervix in pregnancy: the vertical cervix. *AJR Am J Roentgenol*. 1983 Apr;140(4):737-40.
201. Podobnik M, Bulić M, Smiljanić N, Bistricki J. Ultrasonography in the detection of cervical incompetency. *J Clin Ultrasound*. 1988 Jul-Aug;16(6):383-91.
202. Kurtzman JT, Goldsmith LJ, Gall SA, Spinnato JA. Transvaginal versus transperineal ultrasonography: a blinded comparison in the assessment of cervical length at midgestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):852-7.
203. Owen J, Neely C, Northen A. Transperineal versus endovaginal ultrasonographic examination of the cervix in the midtrimester: a blinded comparison. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Oct;181(4):780-3.

204. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Sep;10(3):161-6.
205. Guzman ER, Pisatowski DM, Vintzileos AM, Benito CW, Hanley ML, Ananth CV. A comparison of ultrasonographically detected cervical changes in response to transfundal pressure, coughing, and standing in predicting cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Sep;177(3):660-5.
206. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Oct;171(4):956-64.
207. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992 Nov 1;2(6):402-9.
208. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1146-51.
209. Riley L, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. The implications of sonographically identified cervical changes in patients not necessarily at risk for preterm birth. *J Ultrasound Med.* 1992 Mar;11(3):75-9.
210. Bartolucci L, Hill WC, Katz M, Gill PJ, Kitzmiller JL. Ultrasonography in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 May 1;149(1):52-6.
211. Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, DiVito MM, Chalmers R, Garg N, Bhullar A, Wapner RJ. 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 Oct;181(4):809-15.
212. Arabin B, Aardenburg R, van Eyck J. Maternal position and ultrasonic cervical assessment in multiple pregnancy. Preliminary observations. *J Reprod Med.* 1997 Nov;42(11):719-24.
213. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:859-67.
214. Sonek J, Shellaas C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:71-8.

- 215.To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:217-9.
- 216.Podobnik M, Bulic M, Smiljanic N, Bistricki J. Ultrasonography in the detection of cervical incompetency. *J Clin Ultrasound* 1988;13:383-91.
- 217.Anderson HF. Transabdominal and transvaginal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991;19:77-83.
- 218.To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:292-6.
- 219.Cicero S, Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaides KH. Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:335-40.
- 220.Clement S, Candy B, Heath V, To M, Nicolaides KH. Transvaginal ultrasound in pregnancy: its acceptability to women and maternal psychological morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:508-14.
- 221.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;8:17-9.
- 222.Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:723-30.
- 223.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.
- 224.Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:204-10.
- 225.Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
- 226.Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:312-7.

227. Taipale P, Hilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18–22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92:902–7.
228. Tongsong T, Kamprapanth P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86:184-7.
229. Arinami Y, Hasegawa I, Takakuwa K, Tanaka K. Prediction of preterm delivery by combined use of simple clinical tests. *J Matern Fetal Med* 1999;8:70-3.
230. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:200-3.
231. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length < or =15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1458-67.
232. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Das A, Caritis SN, McNellis D. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1047-53.
233. Imseis HM, Albert TA, Iams JD. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1149-55.
234. Yang JH, Kuhlman K, Daly S, Berghella V. Prediction of preterm birth by second trimester cervical sonography in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:288-91.
235. Guzman ER, Walters C, O'reilly-Green C, Kinzler WL, Waldron R, Nigam J, Vintzileos AM. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1103-7.
236. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:7-10.
237. Vayssiere C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, Grange G, Novoa A, Descamps P, Perdu M, Andrini E, Janse-Marec J, Maillard F, Nisand I. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to

- predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: a French prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1596-604.
238. Wennerholm UB, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen J, Sundell G, Hosseini N, Hagberg H. Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1398-404.
239. Guzman ER, Walters C, O'reilly-Green C, Meirowitz NB, Gipson K, Nigam J, Vintzileos AM. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1108-13.
240. To MS, Skentou C, Cicero S, Liao AW, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in triplets: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:515-8.
241. Maymon R, Herman A, Jauniaux E, Frenkel J, Ariely S, Sherman D. Transvaginal sonographic assessment of cervical length changes during triplet gestation. *Hum Reprod* 2001;16:956-60.
242. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:58-63.
243. Timor– Tritsch I, Boozarjomehri E, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao C. Can a 'snapshot sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labour? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:990-5.
244. Cetin M, Cetin A. The role of transvaginal sonography in predicting recurrent preterm labour in patients with intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:7-11.
245. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993;82:829-32.
246. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84:40-6.
247. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997;90:357-63.
248. Onderoglu LS. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59:223-8.

249. Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Philippe HJ, Nisand I. The value of intravaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:623-9.
250. Vendittelli F, Mamelle N, Munoz F, Janky E. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:117-25.
251. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labour. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:552-5.
252. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):554-7.
253. Tsoi E, Geerts L, Jeffery B, Odendaal HJ, Nicolaides KH. Sonographic cervical length in threatened preterm labour in a South African population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Nov;24(6):644-6.
254. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M et al. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:196-9.
255. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labour. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Apr;27(4):368-72.
256. Carroll SG, Ville Y, Greenough A, Gamsu H, Patel B, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Preterm prelabour amniorrhexis: intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. *Arch Dis Child* 1995b;72:F43-46.
257. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, Sehgal P. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839-51.
258. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *NEJM* 1988;972-77.

259. Kitajima H, Nakayama M, Miyano A, Shimizu, Taniguchi T, Shimoya K, Matsuzaki N, Fujimura. Significance of chorioamnionitis. *Early Hum Dev* 1992;29:125-30.
260. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:75-80.
261. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W for the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357; 979-88.
262. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Vlachopoulou A, Grassi C and Romanini C. The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:23-29.
263. Carlan SJ, Richmond LB, O'Brien WF. Randomized trial of endovaginal ultrasound in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89:458-61.
264. Tsoi E, Fuchs I, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabour amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:550-3.
265. Nelson LH, Anderson RL, O'Shea TM, Swain M. Expectant management of premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:350-8.
266. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 630-4.
267. Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labour. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:42-45.
268. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad A, Das A, Miodovnik M, Vandorsten PJ, Caritis SN, Thurnau G, Dombrowski MP; Maternal-Fetal Medicine Units Network. The Preterm Prediction Study: toward a multiple-marker test for spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Sep;185(3):643-51.
269. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of the cervix. *Clin Obstet Gynecol*. 2003 Dec;46(4):947-62.
270. Grimes-Dennis J, Berghella V. Grimes-Dennis J, Berghella V. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Apr;19(2):191-5.

271. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):311-7.
272. Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003581.
273. Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD000110.
274. Hodnett ED, Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000198.
275. Syed AZ, Morrison JJ: Tocolysis: for and against. *Preterm Birth*, RCOG Press 2004; Ch.23, p287-296.
276. Taber EB, Tan L, Chao CR: Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in patients with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obst Gynecol* 2002; 186:1017.
277. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA: Effects of magnesium sulphate on perinatal calcium metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:243.
278. Holcomb WL, Shackelford GD, Petrie RH: Magnesium levels and neonatal bone abnormalities. A controlled study. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 611.
279. Lamm CI, Norton KI, Murphy RJC: Congenital Rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis. *J Pediatr* 1988; 113:1078.
280. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW: Magnesium Sulfate for preventing birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* (4) 2002; CD001060.
281. Challis JR, Matthews SG, Gibb W: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21:514.
282. Besinger R, Niebyl J, Keyes WG: Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:981.
283. Norton ME, Merrill J, Cooper BA: Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Eng J Med* 1993; 329: 1602-07.
284. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR: A double blind randomized study of fetal effects after short-term maternal administration of indomethacin, sulindac and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1046-51.

285. McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W: Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 1994; 74:365.
286. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane database syst rev* (1) 2003: CD002255.
287. Papatsonis D NM, Guus AD: Nifedipine in the management of preterm labour: evidence from the literature. In *Preterm Birth*, RCOG Press 2004; ch 24, p304.
288. King JF, Grant A, Keirse MJ: Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *BJOG* 1998; 95:211-22.
289. Evidence Report/Technology Assessment No 18: Management of preterm labour. AHRQ 2000; publication no 01-E021.
290. Robertson PA, Herron M, Katz M: Maternal morbidity associated with isoxsuprine and terbutaline tocolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 11:317.
291. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists study group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001; 108:133-42.
292. Duckitt K, Thornton S: Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* (3) 2002; CD002860.
293. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Aug;181(2):484-90.
294. Sanchez-Ramos L, Huddlestone JF. The therapeutic value of maintenance tocolysis: an overview of the evidence. *Clin Perinatol*. 2003 Dec;30(4):841-54.
295. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002250.
296. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000490.
297. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W, Idajadi A, Utomo B. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Nov;173(5):1527-31.
298. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, McDonald PJ. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women

- with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Dec;104(12):1391-7.
299. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Nugent RP, Fischer ML, Leveno KJ, Wapner R, Varner M. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 2000 Feb 24;342(8):534-40.
300. Kurkinen-Räty M, Vuopala S, Koskela M, Kekki M, Kurki T, Paavonen J, Jouppila P. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *BJOG*. 2000 Nov;107(11):1427-32.
301. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Räty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 1):643-8.
302. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):983-8.
303. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Aug;171(2):345-7; discussion 348-9.
304. Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, Macpherson C. Metronidazole treatment of women with a positive fetal fibronectin test result. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Aug;185(2):485-6.
305. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, Ernest JM, McNellis D, Leveno KJ, Wapner R, Moawad A, O'Sullivan MJ, Caritis SN, Iams JD, Langer O, Miodovnik M, Dombrowski M; National Institute of Child Health & Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol*. 2003 May;101(5 Pt 1):847-55.
306. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E: Prevention of recurrent preterm birth by 17 alpha hydroxyprogesterone caproate. *N Eng J Med* 2003; 348:2379.
307. ACOG Committee Opinion: Use of Progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1115-16.

308. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):273-9.
309. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Eng J Med* 1997; 337: 69.
310. Makrides M, Crowther CA: Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* (4) 2001: CD000937.
311. Woods JR, Plessinger MA, Miller RK: Vitamins C and E: Missing link in preventing premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:5.
312. Herman GE: Note on Emmet's operation as a preventive of abortion. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1902; 2: 256
313. Lash AF, Lash SR. Habitual abortion; the incompetent internal os of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1950 Jan;59(1):68-76.
314. Shirodkar VH: A new method of operative treatment for habitual abortion in the second trimester of pregnancy. *J Antiseptic* 1955; 52: 299- 300.
315. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1957 Jun;64(3):346-50.
316. Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol.* 1980 Nov;56(5):543-8.
317. Ayhan A, Mercan R, Tuncer ZS, Tuncer R, Kişnişçi HA. Postconceptional cervical cerclage. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993 Sep;42(3):243-6.
318. Treadwell MC, Bronsteen RA, Bottoms SF. Prognostic factors and complication rates for cervical cerclage: a review of 482 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Sep;165(3):555-8.
319. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP. Cervical incompetence: a reappraisal of an obstetric controversy. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Jun;57(6):377-87.
320. Berchuck A, Sokol RJ. Cervicovaginal fistula formation: a new complication of Shirodkar cerclage. *Am J Perinatol.* 1984 Apr;1(3):263-5.
321. Golomb J, Ben-Chaim J, Goldwasser B, Korach J, Mashiach S. Conservative treatment of a vesicocervical fistula resulting from Shirodkar cervical cerclage. *J Urol.* 1993 Apr;149(4):833-4.
322. Caspi E, Schneider DF, Mor Z, Langer R, Weinraub Z, Bukovsky I. Cervical internal os cerclage: description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol.* 1990 Oct;7(4):347-9.

323. Novy MJ. Transabdominal cervicoisthmic cerclage: a reappraisal 25 years after its introduction. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jun;164(6 Pt 1):1635-41; discussion 1641-2.
324. Heath VC, Souka AP, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov;12(5):318-22.
325. Rush RW, Isaacs S, McPherson K, Jones L, Chalmers I, Grant A. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984 Aug;91(8):724-30.
326. Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J, Renaud R, Pontonnier G, Papiernik E. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984 Aug;91(8):731-5.
327. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Jun;100(6):516-23.
328. NHS Maternity Statistics, England. Government Statistical Service for the Department of Health, 2002-2003.
329. Rust OA, Atlas RO, Reed J: Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: Why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1098.
330. Odibo AO, Elkousy M, Ural SH: Prevention of preterm birth by cervical cerclage compared with expectant management: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:130-6.
331. Berkman ND, Thorp JM Jr, Hartmann KE, Lohr KN, Idicula AE, McPheeters M, Gavin NI, Carey TS, Tolleson-Rinehart S, Jackman AM, Hasselblad V, Puckett EC. Management of preterm labor. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2000 Oct;(18):1-6.
332. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: An overview of the randomized clinical trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:211-22.
333. Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers CV. Controlled trial of bed rest and hydration vs. rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:775-9.

334. Jackson GM, Ludmir J, Bader TJ. The accuracy of digital examination and ultrasound in the evaluation of cervical length. *Obstet Gynecol* 1992;79:214–8.
335. Hueston WJ. Preterm contractions in community settings: I. Treatment of preterm contractions. *Obstet Gynecol* 1998;92:38–42.
336. Hueston WJ. Preterm contractions in community settings: II. Predicting preterm birth in women with preterm contractions. *Obstet Gynecol* 1998;92:43–6.
337. Macones GA, Segel SY, Stamilio DM, Morgan MA. Predicting delivery within 48 hours in women treated with parenteral tocolysis. *Obstet Gynecol* 1999;93:432–6.
338. Macones GA, Segel SY, Stamilio DM, Morgan MA. Prediction of delivery among women with early preterm labor by means of clinical characteristics alone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1414–8.
339. Utter GO, Dooley SL, Tamura RK, Socol ML. Awaiting cervical change for the diagnosis of preterm labor does not compromise the efficacy of ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:882–6.
340. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141–5.
341. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:13–8.
342. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007 Jan;25(1):69-79.
343. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patientspecific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:362–7.
344. 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.
345. Gomez R, Romero R, Nien JK, et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:678–89.

346. Palacio M, Sanin-Blair J, Sanchez M, 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.
347. Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, et al. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:138–43.
348. Gramellini D, Fieni S, Kaihura C, Modena AB. Cervical length as a predictor of preterm delivery: gestational age-related percentiles vs fixed cut-offs. *Acta Biomed* 2007;78:220–4.
349. Rozenberg P, Rudant J, Chevret S, Boulogne AI, Ville Y. Repeat measurement of cervical length after successful tocolysis. *Obstet Gynecol* 2004;104:995–9.
350. Valentin L, Bergelin I. Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and width in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:256–62.
351. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004352.
352. Gire C, Faggianelli P, Nicaise C, et al. Ultrasonographic evaluation of cervical length in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:565-9.
353. Fischer RL, Austin JD. Cervical length measurement by translabial sonography in women with preterm premature rupture of membranes: Can it be used to predict the latency period or peripartum maternal infection? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:105-9.
354. Jenkins SM, Kurtzman JT, Osann K. Dynamic cervical change: is real-time sonographic cervical shortening predictive of preterm delivery in patients with symptoms of preterm labor? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:373-6.
355. Valentin L, Bergelin I. Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and width in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:256-62.
356. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004352.
357. Iams JD. Cervical ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:156–160.

358. Eganhouse DJ. A comparative study of variables differentiating false labor from early labor. *J Perinatol* 1991;11:249–257.