

# Metode probira u dijagnostici prijevremenog poroda

---

Grgić, Ozren

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:476903>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ozren Grgić**

**Metode probira u dijagnostici  
prijevremenog poroda**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2010.**

Disertacija je izrađena u Klinici za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice „Sveti Duh“, Klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu istraživačkog projekta „Metode probira u dijagnostici prijevremenog poroda“, broj projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta 108-0000000-0378.

Voditelj rada: doc. dr.sc. Ratko Matijević

## SADRŽAJ

Popis kratica.....	5
1.0 Uvod.....	6
1.1 Prijevremeni porod te rane i kasne posljedice prijevremenog poroda.....	8
Epidemiologija prijevremenog poroda.....	8
Rani i kasni pobol prijevremeno rođene djece.....	8
Etiologija prijevremenog poroda.....	10
1.2 Čimbenici rizika prijevremenog poroda.....	12
Majčinski rizični čimbenici.....	12
Intrauterina infekcija.....	13
Kontraksije uterusa, skraćenje duljine i slabost cerviksa.....	16
Biološki markeri prijevremenog poroda.....	17
1.3 Metode probira.....	19
Bimanulani pregled.....	19
Transvaginalna sonografija.....	20
Tehnika izvođenja cervikometrije.....	22
Cervikometrija u visokorizičnoj populaciji.....	23
Cervikometrija kod trudnica s znakovima prijetjećeg prijevremenog poroda.....	25
Cervikalne žlezde.....	26
Bakterijska vaginoza.....	29
2.0 Hipoteza.....	32
2.1 Cilj istraživanja.....	32
3.0 Materijali i metode.....	33
3.1 Ispitivana skupina.....	33

3.2 Isključni kriteriji.....	33
3.3 Izvođenje UZV cervikometrije i analize žljezdanog područja.....	34
3.4 Izvođenje probira bakterijske vaginoze.....	36
3.5 Plan rada istraživanja .....	36
3.6 Statističke metode.....	37
4.0 Rezultati.....	39
5.0 Rasprava.....	42
6.0 Zaključci.....	52
7.0 Sažetak.....	53
7.1 Summary.....	55
8.0 Životopis.....	57
9.0 Literatura.....	58
10.0 Tablice 1-5.....	77
11.0 Slike 1-3.....	82

## **Popis kratica**

PP – prijevremeni porod

BV – bakterijska vaginoza

RDS – respiracijski distres sindrom

PPPO – prijevremeno prsnuće plodovih ovoja

COX – ciklooksigenaza

CRP – C reaktivni protein

RR – eng. „risk ratio“ – omjer rizika

DES – dietilstilbestrol

FF – fetalni fibronektin

NPV – negativna prediktivna vrijednost

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

UZV – ultrazvuk

LLETZ – eng. „large loop electroresection of the transformation zone“ - elektroresekcija zone transformacije širokom petljom

LR – eng. „likelihood ratio“ – omjer vjerojatnosti

CI – eng. „confidence interval“ – interval pouzdanosti

OR – eng. „odds ratio“ – omjer izgleda

QGCS – eng. „qualitative glandular cervical score“ - kvalitativni cervikalni žljezdani zbroj

## 1.0 Uvod

Prijevremeni porod (PP) se definira kao rođenje djeteta između 22 i 37 tjedna trudnoće. Njegove posljedice su najčešći uzrok ranog i kasnog novorođenačkog pobola i smrtnosti u razvijenim zemljama svijeta te pravovremeno uočavanje znakova PP, njegova prevencija i liječenje predstavljaju jedan od vodećih zadataka u današnjem porodništvu. Učestalost PP u općoj populaciji kreće se između 6 – 10 % dok je njegova učestalost u populaciji trudnica s kliničkim znakovima prijetjećeg PP oko 20-25 %.

Dosadašnje metode probira skupine trudnica sa znakovima prijetjećeg PP temelje se na različitim kliničkim, ultrazvučnim i biokemijskim testovima. Ultrazvučnim mjerenjem duljine zatvorenog dijela cervikalnog kanala te analizom žljezdanog područja cerviksa poboljšao se probir trudnica rizičnih za PP. Metode su se u dosadašnjim istraživanjima pokazale učinkovite u visokorizičnoj populaciji u koju spadaju i trudnice sa znakovima prijetjećeg PP. Međutim, svim ultrazvučnim metodama mjerenja i procjene zrelosti cerviksa, infekcija kao vodeći uzrok PP se vrlo teško prepoznaje, do trenutka kada je već pokrenula kaskadu sinteze prostaglandina i kada je gotovo nemoguće i prekasno za intervenciju. Bakterijska vaginoza (BV) je nespecifična promjena mikrobiološke flore rodnice koja dokazano dovodi do povećanja učestalosti PP u populaciji trudnica sa znakovima prijetjećeg PP. Neinvazivnim testovima BV se može lako dijagnosticirati, ali nije jasno definirano do koje mjere i na koji način može utjecati na povećanje dijagnostičke točnosti.

Uspješnim otkrivanjem asimptomatskih kliničkih stadija, slabosti i ubrzanog sazrijevanja cerviksa te asimptomatskih stadija upale rodnice kroz probir za BV mjerenjem stupnja kiselosti rodnice i pravilnim postupkom u smislu pravovremene primjene kortikosteridne profilakse i tokolitičke terapije te pravovremog prebačaja trudnice u tercijarni centar gdje postoji najbolja novorođenačka skrb, postoji mogućnost značajnijeg smanjenja perinatalnog

pobola i smrtnosti uzrokovanog prijevremenim rođenjem djeteta u populaciji trudnica sa znakovima prijetjećeg PP.



## **1.1 Prijevremeni porod te rane i kasne posljedice prijevremenog poroda**

### **Epidemiologija prijevremenog poroda**

Prijevremeni porod te njegove kratkoročne i dugoročne posljedice najveći su problem u današnjem porođništvu. Definiira se kao rođenje djeteta između 22 tjedna do prije navršenog 37 tjedna trudnoće s učestalošću u općoj populaciji trudnica u Europi između 5 - 9 %<sup>1-3</sup>, a u SAD-u i Kanadi do 12%<sup>1</sup>.

Uprkos poboljšanju zdravstvene zaštite i skrbi, upotrebi novih i „poboljšanih“ lijekova te nove tehnologije u velikoj većini razvijenih zemalja učestalost PP se u zadnjih nekoliko desetljeća uopće nije smanjila nego se povećala i do 5% u odnosu na prije 30 i više godina<sup>1,4</sup>. Posljedice PP su odgovorne za 75% novorođenačke smrtnosti te za više od 50 % kratkoročnog i dugoročnog pobola, a više od 2/3 komplikacija se javlja kod djece rođene prije 34 tjedna trudnoće<sup>3,5-8</sup>. Također njegova učestalost te novorođenački pobol i smrtnost predstavljaju važne epidemiološke pokazatelje kvalitete zdravstvene zaštite pojedine zemlje.

Učestalost pobola i smrtnosti novorođenčadi proporcionalna je dobi trudnoće kada se dijete rodilo, a raste s manjoj gestacijskom dobi. Po dobi se PP dijeli na : porod  $\leq$  28 tjedana (ekstremno rani PP) koji donosi najveće i najviše problema, a njegova učestalost je oko 5%; porod između 29-31 tjedna (rani ili teški PP) čija učestalost iznosi oko 15%; porod između 32-34 tjedana (umjereni PP) čija učestalost se kreće oko 20% te na kraju porod između 35 – 37 tjedna (blagi ili granični PP) čija učestalost je oko 60-70%<sup>9</sup>.

### **Rani i kasni pobol prijevremeno rođene djece**

Iako su umjereni i granični PP pet puta češći od ranih ili ekstremno ranih PP, utjecaj komplikacija koje nastaju u toj skupini nisu još detaljno istražene u odnosu na zdravu terminsku novorođenčad<sup>10</sup>.

U proteklih tridesetak godina učestalost broja PP su povećala za 30 % od kojih 2/3 obuhvaćaju PP > 34 tjedna. Djeca rođena u tom gestacijskom razdoblju u usporedbi s terminskom novorođenčadi imaju znakovito veću učestalost respiracijskog distres sindroma (RDS), apnoičnih epizoda, hipoglikemije, žutice, kernikterusa, poteškoća hranjenja, periventrikularne leukomalacije te većeg broja ponovnih primitaka u bolnicu<sup>11-13</sup>. Ako se prate dugoročne komplikacije PP djece rođene između 34 – 37 tjedna, djeca školske dobi rođena prijevremeno imaju veću učestalost poremećaja motorike, govora, pisanja, čitanja te ponašanja<sup>14</sup>.

U skupini ekstremno ranog i ranog PP smrtnost te rani pobol novorođenčadi znakovito raste zbog nedovoljne plućne zrelosti te pojave teških oblika RDS-a, nekrotizirajućeg enterokolitisa te sepse. Naravno da se ukupno preživljenje te skupine znakovito poboljšalo u proteklih dvadesetak godina antenatalnom primjenom kortikosteroidne profilakse, posnatalnom primjenom surfaktanta i metoda potpomognute ventilacije te promjenom i unaprijeđenjem intenzivne skrbi novorođenčadi<sup>15</sup>.

Međutim, problem ostaje u razvoju kasnih komplikacija u ranoj dječjoj, pretškolskoj, školskoj te adolescentnoj dobi kada se znakovito povećava učestalost neurorazvojnih poremećaja, a očituje se povećanom učestalošću cerebralne paralize (85 puta veća kod poroda  $\leq$  28 tjedna, 60.5 puta veća kod djece rođene između 28-32 tjedna te 6 puta veća kod djece rođene između 32-37 tjedana u usporedbi s terminskom novorođenčadi)<sup>16</sup>. Također je znakovito veća učestalost i ostalih motoričkih deficita od poremećaja koordinacije do poremećaja grube i fine motorike<sup>17</sup>.

Poremećaji ponašanja u kasnijoj životnoj dobi djece rođene  $\leq$  32 tjedna očituju se u raznim kognitivnim, emocionalnim i socijalnim disfunkcijama<sup>18</sup>. Ta djeca za oko  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{3}{4}$  slabije rješavaju razlute matematičke i logičke probleme, sporije čitaju i pišu u usporedbi s djecom

rođenom na termin u školskoj i adolescentnoj dobi, a rizik nastanka problema ponašanja raste gotovo 5 puta (hiperaktivnost, poremećaji pažnje, emocionalni poremećaji, anksioznost, depresija, poremećaji prilagodbe te socijalnih kontakata) <sup>19</sup>.

Od ostalih znakova kasnog pobola treba napomenuti i bronhopulmonalnu displaziju koja se javlja u čak 40 % djece rođene  $\leq 32$  tjedna koja su preživjela do predškolske dobi te povećanu učestalost ponavljanih hospitalizacija zbog plućnih bolesti <sup>20</sup>. Retinopatija prematuriteta te posljedična sljepoća je jedna od najtežih komplikacija prematuriteta, a njezina se učestalost znakovito smanjila u posljednjih dvadesetak godina te danas iznosi oko 3% <sup>21</sup>, dok je učestalost gluhoće i drugih poteškoća sluha kao posljedice PP oko 2% u dječjoj dobi <sup>21</sup>.

Djeca rođena prije termina također imaju značajno niže antropometrijske mjere (visina, duljina te indeks tjelesne mase) tijekom dječje dobi, ali u školskoj i adolescentnoj dobi dolazi do postupnog izjednačavanja s terminsko rođenom djecom. Zbog prvotnog smanjenog rasta, a kasnije ubrzanog mogu se javiti različite kasne komplikacije u smislu povećane učestalosti šećerne bolesti te kardiovaskularnih bolesti <sup>22,23</sup>.

### **Etiologija prijevremenog poroda**

Uzroci PP mogu se podijeliti u 3 velike skupine:

1. Spontani prijevremeni porod (obuhvaća oko 50% PP) koji započinje trudovima prije navršenog 37 tjedna trudnoće
2. Prijevremenog prsnuća plodovih ovoja prije termina (PPPO) (25-30%), koji započinje prsnućem ovoja bar sat vremena prije početka trudova prije navršenog 37 tjedna trudnoće
3. Iatrogeni PP zbog majčinskih ili fetalnih indikacija (obuhvaća oko 30-35%)

Najveći udio PP obuhvaća spontani PP iako se u zadnjih par desetljeća povećao udio iatrogenih PP zbog ugroženosti majke, ploda ili oboje<sup>1,2,9,24</sup>.

Također u zadnjih par desetljeća povećala se i učestalost višeplođnih trudnoća prvenstveno zbog metoda potpomognute oplodnje. Udio višeplođnih trudnoća obuhvaća oko 2.5 % svih trudnoća, a veliki dio djece iz takvih trudnoća se rađa prije termina<sup>25</sup>. Najveći dio uzroka spontanih trudova prije termina te PPPO prije termina je još uvijek nepoznat, a od poznatih na prvom mjestu je intrauterina infekcija.

Prijevreteni porod se danas smatra sindromom koji je posljedica višestrukih mehanizama koji uključuju upalu, uteroplacentarnu ishemiju i/ili krvarenje, stres te ostale opće ili lokalne imunološke procese<sup>26</sup>. Međutim detaljniji tijek i uzrok pojave prijevremenih trudova je još uvijek nepoznat. Povišen udio čimbenika rizika nad protektivnim mehanizmima dovodi do promjene iz stanja električne i mehaničke „tišine“ maternice u pojavu trudova i PPPO-a. Od poznatih rizičnih čimbenika najčešće se spominju uterina infekcija koja dovodi do aktivacije kaskade prostaglandina koji se smatraju jedim od inicijatora pojave prijevremenih trudova<sup>27</sup>.

Prostaglandini imaju važnu ulogu u započinjanju ročnog poroda, a također imaju značajnu ulogu i u nastanku PP. Ciklooksigenaza (COX) koja je odgovorna za prvi korak u sintezi prostaglandina iz arahidonske kiseline postoji u dva oblika kao: COX1 i COX2. Dokazano je da COX2 aktivnost dovodi do aktivacije kaskadnog mehanizma koji dovodi do sinteze prostaglanina i započinjanje PP<sup>28-30</sup>.

Otkivanje čimbenika rizika predstavlja prvi korak u spriječavanju i liječenju PP, a također može dati važne informacije o mehanizmima koji dovode do njega. Danas je poznato mnogo fetalnih i majčinskih čimbenika koji su ili mogu biti povezani s PP, a uključuju različite demografske pokazatelje, stanje ishranjenosti, opterećenu ginekološku i opstetričku

anamnezu, dosadašnji tijek trudnoće, upale, pojavu kontrakcija i promjene duljine cerviksa te prisustvo raznih bioloških i genetskih markera<sup>27</sup>.

## **1.2. Čimbenici rizika prijevremenog poroda**

### **Majčinski rizični čimbenici**

Majčinski čimbenici rizika uključuju rasu: žene crne rase imaju oko 3-4 puta veći rizik PP u usporedbi s bijelom rasom. Moguće je da su u tu razliku uključeni i ekonomski čimbenici koji su u prosijeku niži kod žena crne rase, a koji su također povezani s većom učestalošću PP<sup>31</sup>.

Nekoliko opservacijskih studija su ukazale na veću učestalost PP kod trudnica izloženih stresu te povećanim opterećenjem na poslu u smislu povećane količine posla i trajanja radnog vremena, ali učestalost PP ne raste s povećanjem fizičke aktivnosti tijekom trudnoće<sup>32,33</sup>.

Potencijalni mehanizam djelovanja stresa na trudnoću sastoji se u promociji subkliničke infekcije koja može dovesti do PP. Primjećeno je da trudnice izložene stresu imaju više vrijednosti prouplanih citokina i CRP-a u krvi<sup>34</sup>.

Također razmak između dviju trudnoća manji od 6 mjeseci povezan je s dvostrukim povećanjem rizika PP u slijedećoj, a uzrok tome može biti pojačan upalni odgovor te manje zalihe minerala, esencijalnih vitamina i amnokiselina<sup>35</sup>.

Stupanj uhranjenosti je također povezan s učestalošću PP. Niži stupanj uhranjenosti u smislu nižeg indeksa tjelesne mase prije trudnoće te nižih vrijedosti oligoelemenata (željeza, cinka, folata) je povezan s većom učestalošću PP<sup>36,37</sup>. Mogući mehanizam nastanka PP kod niskog indeksa tjelesne mase prije trudnoće može se objasniti smanjenom količinom krvi te smanjenim protokom krvi kroz maternicu tijekom trudnoće<sup>36</sup>. Manjak oligoelemenata može dovesti po povećane učestalosti infekcije kao vodećeg čimbenika nastanka PP<sup>37</sup>.

Jedan od najvažnijih čimbenika rizika PP je i opterećena opstetrička anamneza u smislu prethodnog PP jer se ponovljeni PP javlja u 15 pa čak do 50% slučajeva<sup>38-40</sup>. Relativni rizik

ponovnog PP raste 2.5 puta nakon prethodnog, a veći je što je porod prije uslijedio u prethodnoj trudnoći <sup>40</sup>. Najvjerojatniji uzrok je neprepoznata subklinička intrauterina infekcija koja nije bila izlječena te je dovela do njegovog ponavljanja <sup>38,39</sup>.

Specifične karakteristike trudnoće također su povezane s većom učestalošću PP. Iako višeploidne trudnoće obuhvaćaju oko 2-3 % ukupnih broja svih trudnoća više od polovice blizanaca će se roditi prije termina. U oko 40% slučajeva porod nastupa nakon spontanog trudova ili spontanog PPPO-a <sup>26</sup>.

Svako vaginalno krvarenje, a posebno krvarenje zbog abrupcije ili niskog sijela posteljice je povezano s većom učestalošću PP. Također izrazito mala (oligohidramij) ili velika (polihidramnij) količina plodove vode je povezana s PP ili PPPO <sup>41</sup>.

Bilo kakva operacija, a posebno operacija u truhu trudnice u drugom ili trećem tromjesječju povezana je s većom učestalošću PP. Ostale kronične bolesti majke kao što su bolesti štitnjače (hipo i hipertireoza), asthma, šećerna bolest, hipertenzija, sistemski lupus eritematosus te druge kolagenoze povezane su s većom učestalošću PP zbog komplikacija osnovne bolesti koje najčešće zahtijevaju dovršenje trudnoće prije termina. S druge strane anomalije maternice ili kirurški zahvati na maternici i cerviksu (konizacija, miomektomija) su također povezani s većom učestalošću PP <sup>41,42</sup>.

Pušenje tijekom trudnoće ne samo da povećava nastanak zastoja rasta ploda nego i 2 puta povećava rizik PP prvenstveno zbog nikotina i ugljikovog monoksida koji su jaki vazokonstriktori te uzrokuju ireverzibilna oštećenja posteljice i smanjuju protok krvi kroz nju. Pušenje povećava i upalni odgovor koji može također pridonjeti nastanku PP <sup>43</sup>.

### **Intrauterina infekcija**

Postojanje intrauterine infekcije predstavlja najčešći i najvažniji mehanizam koji dovodi do PP bilo da se radi o spontanoj pojavi trudova prije termina ili PPPO-a <sup>44</sup>. Intrauterina infekcija bi mogla biti odgovorna za 40% PP iako bi taj postotak mogao biti i veći. U velikoj mjeri PP

je posljedica subkliničke infekcije koja se teško može dokazati<sup>44</sup>. Razni mikroorganizmi dovode do oslobađanja proupalnih citokina (IL6, IL8, IL1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) i kemokina, tj. aktivacije humoralnog kraka imunosti posjedovanih TH1 limfocitima. Bakterijski endotoksini i proupalni citokini stimuliraju proizvodnju prostaglandina, ostalih upalnih medijatora te aktivaciju raznih enzima (matriksmetaloproteinaza). Prostaglandini vezanjem na receptore dovode do pojave trudova, a aktivirani enzimi dovode do razgradnje ekstracelularnog matriksa u ovojima ploda<sup>26,44</sup>.

Postoji obrnuto proporcionalna veza između infekcije i vremena nastanka PP. Ekstremno rani i rani PP u najvećojmjeri su uzrokovani infekcijom. Ako se uspoređuju PP  $\leq$  24 tjedna gotovo svi su uzrokovani korioamnionitisom za razliku od kasnih PP između 35 - 37 tjedana kada je korioamnionitis odgovoran za 10%<sup>44</sup>.

Mikroorganizmi koji se najčešće nalaze u plodovoj vodi su mikoplazme i ureaplazme, ali i velika većina ostalih. Međutim ti mikroorganizmi su niske virulencije pa bi mogli pridonjeti kroničnosti intrauterine infekcije bez prisutnosti kliničkih i/ili laboratorijskih znakova infekcije<sup>26,44</sup>. Intrauterina upala se vrlo lako može proširiti na plodove ovoja i decidu te mikroorganizmi mogu ući u amnijsku šupljinu u kojoj se nalazi plod<sup>26,44</sup>, međutim pozitivna kultura mikroorganizma u plodovim ovojima i decidui ne mora ujedno značiti da se radi o aktivnoj intrauterinoj infekciji<sup>26,44</sup>. S druge strane u oko 80% ekstremno ranih i ranih PP pozitivna kultura mikroorganizama u plodovim ovojima povezana je s korioamnionitisom<sup>44,45</sup>. Najteži stadij intrauterine infekcije je infekcija ploda. Dokazano je su bakterije prisutne u fetalnoj krvi u oko 1/3 slučajeva kada su prisutne plodovoj vodi<sup>46</sup>. Upalni odgovor ploda se povezuje također s početkom i inicijacijom PP, ali intrauterina upala može uzrokovati i periventrikularnu leukomalaciju mozga, cerebralnu paralizu i kroničnu plućnu bolest ploda i prije nastanka PP<sup>47,48</sup>.

Mikoorganizmi najčešće dolaze u amnijsku šupljinu uzlaznim putem kroz cerviks iz rodnice, a mogu se širiti i hematogeno kroz posteljicu, retrogradno iz trbušne šupljine kroz jajovode te prilikom invazivnih dijagnostičkih postupaka (amniocenteza, kordocenteza itd) <sup>44</sup>.

Najčešće invazija mikroorganizama nastupa u drugom tromjesečju te je to pravo vrijeme kada se može opaziti infekcija u još subkliničkoj fazi te preventivno djelovati <sup>44</sup>.

Bakterijska vaginoza je karakterizirana promjenom ekosustava rodnice. Klinički znakovi BV uključuju pojačani bjelkasti iscjedak, mirisa na ribu kada se iscjedak pomješa s kalijevim hidroksidom, pH rodnice viši od 4.5 te prisustvo „clue cells“ u nativnom preparatu brisa rodnice (Amstelovi kriteriji) <sup>49</sup>. Danas se citološki kriteriji BV definiraju po Nugentovoj bodovnoj ljestvici. Temelje se na smanjenom broju laktobacila, a povećanom broju ostalih mikroorganizama, a posebno Mobiluncusa, Bacteroides spp te Gardnerelle vaginalis <sup>50</sup>.

Zbroj bodova između 7-10 se koristi za postavljanje citološke dijagnoze BV i takav citološki nalaz je povezan s 3 puta većim brojem PP <sup>50-52</sup>. Točan mehanizam kojim BV dovodi do povećane incidencije PP je još uvijek nepoznat, ali negativna promjena lokalnog ekosustava rodnice pomaže širenju uzlazne infekcije i nastanku intrauterine infekcije <sup>53</sup>.

Za veliku većinu ostalih genitalnih upala povezanost s PP je jako heterogena, od nikakve povezanosti do veoma jake <sup>54</sup>. Primjerice trihomonijaza se čini da je povezana s PP uz relativni rizik (RR) od 1.3 <sup>55</sup>.

Klamidija je također najvjerojatnije povezana s PP, ali samo uz prisutan imunološki odgovor <sup>56</sup>. Treponema pallidum te Neisseria gonorrhoeae je također najvjerojatnije povezana s PP uz dva puta povišen RR <sup>57</sup>. Upale okolnih i udaljenih organa kao što su pijelonefritis, apendicitis, pneumonija te peridentalna upala također se dovode u vezu s većom vjerojatnošću PP <sup>58,59</sup>.



Postoji nedovoljno dokaza da virusne infekcije za vrijeme trudnoće dovode do povećane učestalosti PP. Akutna pneumonija uzrokovana herpes virusom tip III (varičela) ili akutni respiratorni sindrom mogu biti uzrokom PP<sup>60</sup>.

### **Kontraksije uterusa te skraćenje duljine cerviksa**

Kontraksije uterusa se počinju javljati od drugog tromjesječja trudnoće i u nekoliko studija je njihova veća učestalost povezana s većom učestalošću PP<sup>61, 62</sup>. Međutim, kod velike većine trudnica postoji velika varijabilnost u frekvenciji i intenzitetu prijevremenih kontrakcija tako da kontrakcije kao zasebno obilježje nisu dovoljno pouzdano obilježje za predviđanje PP<sup>62, 63</sup>.

Kako se približava porod cerviks maternice sazrijeva, a to se očituje njegovim skraćivanjem, smekšavanjem te otvaranjem. Bilo digitalnim pregledom bilo transvaginalnim ultrazvučnim pregledom cerviksa (cervikometrija) njegovo skraćenje je povezano s većim rizikom PP<sup>63-80</sup>.

Ultrazvučno što je cerviks kraći veća je vjerojatnost PP<sup>64</sup>. Vjerojatnost PP u tjedan dana nakon cervikometrije uz duljina cerviksa veću od 30 mm, u drugom tromjesječju je samo 1%<sup>80</sup>.

Slabost cerviksa (cervikalna insuficijencija) se definira kao asimptomatska otvaranje cerviksa najčešće u drugom ili ranom trećem tromjesječju trudnoće. Kao posljedica toga dolazi do prolapsa plodovih ovoja u cervikalni kanal ili vaginu, nakon čega u velikom postotku dolazi do njihovog prsnuća te poroda ili pobačaja<sup>81-83</sup>. Ovo se stanje bez odgovarajućeg terapijskog djelovanja često ponavlja. Uzroci cervikalne slabosti mogu se podijeliti na nasljedne i stečene. Od nasljednih malformacija maternice sa insuficijencijom cerviksa povezani su uterus bicornis, uterus septus, uterus subseptus te uterus u obliku slova T<sup>81-83</sup>.

Kombinacija cervikalne slabosti s ovim malformacijama pojavljuje se u više od trećine slučajeva što treba imati na umu kod žena s jednom od ovih malformacija. Od stečenih čimbenika koji dovode do cervikalne slabosti najznačajniji su mehanički, posebno tehnički

loše i grube dilatacije kod kiretaža, konizacije cerviksa, kauterizacije i amputacije cerviksa<sup>81-</sup>  
<sup>85</sup>. Precizna i jasna dijagnoza izolirane cervikalne slabosti u većini slučajeva još uvijek je nejasna i predstavlja dijagnostički izazov. Razlog tome djelomično leži u različitosti kriterija za postavljanje dijagnoze, ali i zbog različitih metoda kojima se objektiviziraju pozitivni anamnestički podaci koji govore u prilog cervikalne slabosti<sup>81</sup>.

Sumnju na slabost cerviksa postavljamo na osnovu opterećene anamneze. Podaci koji nam govore u prilog tome su: pobačaj ili porod  $\leq$  34 tjedna trudnoće u prethodnim trudnoćama, ruptura plodovih ovoja  $\leq$  32 tjedna u prethodnim trudnoćama, podaci o konizaciji, amputaciji, dilataciji, elektrokoagulaciji te ostalim operacijskim postupcima na cerviksu, intrauterino izlaganje dietilstilbestrolu (DES) te postojanje nekih drugih anomalija jajovoda, maternice i rodnice<sup>81-86</sup>.

Uz anamnezu, postoje i određeni dijagnostički postupci, koji ukoliko su učinjeni prije trudnoće, govore u prilog postojanja cervikalne insuficijencije. To su: histerosalpingografija koja kod cervikalne slabosti pokazuje lijevkast ili tunelast cerviks s proširenim unutrašnjim ušćem (više od 1 cm), zatim prohodnost cerviksa izvan trudnoće za Hegarov dilatator broj 8 ili više u drugoj polovici menstrualnog ciklusa te mogućnost izvlačenja napunjenog balona Folleyevog katetera iz cerviksa također u drugom dijelu menstruacijskog ciklusa<sup>81-82</sup>.

### **Biološki markeri prijevremenog poroda**

Biomarkeri iz različitih bioloških tekućina (plodova voda, cervikalna sluz, vaginalna sluz, krv, plazma i slina) koriste se za predikciju rizika PP<sup>27, 87</sup>. Sam izraz marker obuhvaća širi pojam nekog čimbenika koji može predvidjeti PP, a biomarkeri su čimbenici koji se mogu naći u biološkim tekućinama<sup>27</sup>.

Najčešće biomarkeri koji se dovode u vezu s PP su citokini (IL6, IL8, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) i kemokini, razni mikroorganizmi (Chlamydia, Ureaplasma), metaloproteinaze iz cervikalne sluzi, estriol iz sline te niz ostale tvari u plodovoj vodi, serumu, plazmi i peridentalnoj tekućini<sup>27, 88-92</sup>.

Najznačajniji biomarker za predikciju PP je fetalni fibronektin (FF), glikoprotein koji se nalazi u cervikovaginalnoj sluzi.<sup>93,94</sup> On je glavna komponenta izvanstaničnog matriksa koriodecidualne granice. Proizvode ga plodovi ovoji i trofoblast i predstavlja neku vrstu biološkog ljepljiva koje povezuje plodove ovoje i posteljicu s deciduom<sup>93,94, 95</sup>. Oko 20 tjedna trudnoće ne može više pronaći u cervikalnoj sluzi, a njegova prisutnost u drugom i trećem tromjesečju trudnoće mogla bi predstavljati poremećaj koriodecidualne granice i kao takav predstavlja jedan od biljega PP<sup>93,94</sup>. Meta analiza 40 studija pokaza je da je FF kod trudnica sa simptomima prijetjećeg PP umjereno osjetljiv (54 % CI 95% (43– 65) za PP < 37 tjedana, 63 % CI 95% (37– 90) za PP  $\leq$  34 tjedana), ali zadovoljavajuće specifičan marker PP (85% CI 95%(81– 89) < 37 tjedana te 86% CI 95% (79– 93)  $\leq$  34 tjedana). Međutim postoji velika heterogenost u gore navedenim podacima u pojedinim studijama tako da otkrivanje novih biljega PP u visoko rizičnoj populaciji može pridonjeti unaprijeđenju kliničke prakse<sup>96</sup>. Od dijagnostičkih parametara FF najznačajnija je njegova visoka negativna prediktivna vrijednost (NPV), koja se očituje time da negativan nalaz FF nosi rizik od oko 1% za porod u tjedan dana od njegovog određivanja<sup>97</sup>.

### **1.3 Metode probira**

Dosadašnje metode probira rizične skupine trudnica temelje se na različitim kliničkim, ultrazvučnim i biokemijskim testovima. Testovi probira karakterizirani su niskom do umjerenom osjetljivošću i pozitivnom prediktivnom vrijednošću (PPV) uz prihvatljivu specifičnost i NPV <sup>64,66,68,98</sup>.

Niska osjetljivost i PPV testova probira prvenstveno dovodi do problema nepotrebnog nadzora, boravka u bolnici te primjene različitih tokolitičkih lijekova ili višekratnog ponavljanja kortikosteroidne profilakse, koji mogu imati štetne posljedice za trudnica kao i za njeno nerođeno dijete. Također trudnica je pod stresom zbog nepotrebnog boravka u bolnici, povećana je i njena zabrinutost za ishod trudnoće, a sve to može također imati nepovoljne posljedice za njen daljnji tijek <sup>99, 100</sup>.

### **Bimanualni pregled**

Povijesno najstariji test probira visoko rizične populacije u svrhu procijene rizika PP je bimanualni pregled cerviksa <sup>101</sup>. Taj pregled se još uvijek rutinski koristi u kliničkoj praksi probira niskorizične i visokorizične populacije. Sam pregled je jeftin, jednostavan i smatra se da palpacijski možemo procijeniti rizik PP samim mjerenjem oblika, duljine, te otvorenosti cerviksa. U velikoj većini zemalja Zapadne Europe, SAD-a te Kanade ovaj tip pregleda je napušten, ali se još uvijek koristi pri procijeni rizika PP kod svakog ginekološkog pregleda u trudnoći <sup>72, 74-75</sup>. Najveći nedostatak bimanualnog pregleda je nemogućnost pregleda unutrašnjeg ušća cerviksa te njegovog supravaginalnog dijela koji je zapravo i najvažni dio za analizu jer se čvrsti vezivni prsten koji funkcionalno zatvara cerviks nalazi upravo u razini unutrašnjeg ušća <sup>72, 74-75, 102</sup>. Shodno tome bimanualni pregled karakteriziran je niskom osjetljivošću, specifičnošću te PPV i NPV te ne zadovoljava kriterije pouzdanom testa probira i kao takav bi trebao biti napušten. Također interopservacijske varijacije su ekstremno

velike i iznose oko 50% <sup>103</sup>, što znači da je greška između mjerenja dva kliničara ekstremno velika i takav test ima nezadovoljavajuću dijagnostičku točnost procijene rizika PP, a učestalim mjerenjima višestruko se povećava rizik širenja cervikalne infekcije <sup>72, 74-75, 104</sup>.

Rezultati naše ranije randomizirane studije u koju su bile uključene 282 niskorizične trudnice u drugom tromjesječju trudnoće, a kojom smo uspoređivali dijagnostičku točnost bimanualnog pregleda (Bishopov index) i ultrazvučne (UZV) duljine cerviksa su pokazali da skraćena duljina cerviksa ima 12 puta veću vjerojatnost za nastanak PP te kao takva predstavlja mnogo bolju metodu probira <sup>74</sup>.

### **Transvaginalna sonografija**

Unazad 20 godina razvojem UZV tehnologije transvaginalna sonografija cerviksa predložena je kao metoda probira trudnica s povećanim rizikom PP. Postoje mnoga UZV obilježja cerviksa koja su dovedena u vezu sa procijenom rizika PP, a među njima se duljina njegovog zatvorenog dijela kanala (cervikometrija) pokazala kao najbolja metoda probira visokorizične populacije u usporedbi s drugim parametrima (izgled unutrašnjeg ušća, prohodnost kanala, „funelling“ itd.) <sup>66- 74, 105-107</sup>.

Drugo najčešće UZV obilježje koje se koristi u procijeni rizika je tzv „funelling“, odnos između ukupne duljine cervikalnog kanala te otvorenog unutrašnjeg dijela. Podaci iz velike studije To i sur.(n = 6819 ) govore u prilog prednosti cervikometrije u odnosu na „funelling“ jer kod prisutnog „funellinga“ duljina funkcionalnog dijela cervikalnog kanala je manja i kao takav „funelling“ se ne treba uzimati kao samostalna varijabla u procijeni rizika PP <sup>71</sup>.

Da bi neki dijagnostički postupak bio klinički značajan potrebno je zadovoljiti nekoliko kriterija <sup>107</sup>. Ishod odnosno stanje koje sam test probire mora biti značajno stanje koje se može liječiti. Prijevremeni porod te njegove posljedice su glavni uzrok perinatalnog pobola i

smrtnosti te predstavlja jedan od najvećih problema u danjašnjem porodništvu. Sam test probira mora biti siguran, bezbolan i dobro prihvaćen od strane pacijentica tj. trudnica, jeftin i lako dostupan. Transvaginalna sonografija je sigurna metoda, a frekvencija dijagnostičkog UZV prema najnovijim preporukama Svjetske federacije za uporabu ultrazvuka u medicini (WFUMB)<sup>109</sup>, Međunarodnog udruženja za ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu (ISUOG)<sup>110</sup> te Američkog instituta za uporabu ultrazvuka u medicini (AIUM)<sup>111</sup> nije štetna za trudnicu i plod.

Također u usporedbi s bimanualnim pregledom manja je mogućnost iatrogene inokulacije bakterija iz rodnice u cerviks čak i kod PPPO-a, a samim time i manja mogućnost nastanka infekcije koja je danas od poznatih čimbenika najčešći uzrok PP<sup>112, 113</sup>. Transvaginalna sonografija je jako dobro prihvaće od strane trudnica, a bol i/ili nelogodu pri pregledu navodi manje od 2% trudnica<sup>114</sup>.

Važna osobina testa probira je i otkrivanje bolesti ili stanja u asimptomapskoj fazi. Skraćenje duljine cerviksa i pregled unutrašnje osi može se jedino postići transvaginalnom sonografijom. Najranije promjene unutrašnje osi i njeno otvaranje se uvijek događaju u asimptomatskoj fazi, a tek kasnije dolazi do postupnog skraćenja duljine cerviksa, otvaranja i prohodnosti vanjske osi cerviksa koja se može palpirati pri bimanulanom pregledu<sup>67,74, 81, 115</sup>.

Cervikometrija je dobro opisana i standardizirana metoda, a jedno od najznačajnijih prednosti u odnosu na ostale metode probira je mala inter i intraopservacijska varijacija koja se kreće između 5-7%<sup>116,117</sup>. Također je potrebno oko 30-50 pregleda pod nadzorom da bi se savladala osnovna tehnika mjerenja i osposobilo za samostalno mjerenje<sup>74, 118</sup>.

## **Tehnika izvođenja cervikometrije**

Postoji nekoliko tehnika izvođenja cervikometrije, a u našem istraživanju koristili smo tehniku koju su opisali Owen i sur.<sup>76</sup>. Transvaginalni pristup je superiorniji u odnosu na transabdominalni pristup koji je potpuno napušten pri mjerenju i analizi cerviksa<sup>76, 119</sup>. Cervikometriju izvodimo od drugog tromjesječja trudnoće do samog termina, a raniji pregledi nemaju smisla jer cerviks nije jasno formiran u obliku u kojemu ostaje do kraja trudnoće. Sam postupak mjerenje se sastoji od slijedećih 10 točaka<sup>76</sup>, a pravilna UZV slika je prikazana na Slici 1.

1. isprazniti mokraćni mjehur koji svojom veličinom može mjenjati oblik cerviksa i anatomske odnose
2. staviti vaginalnu sondu u aseptičnim uvjetima u rodnicu u područje prednjeg svoda
3. prikazati mokraćni mjehur, plodovu vodu i vodeću čest ploda te posebno paziti na placentu praeviu
4. naći mediosagitalnu ravninu te pronaći unutrašnju os cerviksa
5. povući lagano sondu da smanjimo pritisak sonde na cerviks
6. nakositi sondu da bi prikazali najdulju ravninu cerviksa
7. učiniti barem tri mjerenja, a kalipere postaviti od unutrašnje do vanjske osi cerviksa
8. snimiti najbolji prikaz, te pohraniti sliku
9. zabilježiti postojanje T(Slika 2a), Y(Slika 2b), V(Slika 2c), U(Slika 2d) izgleda unutrašnje osi te “funellinga”

10. lagano pritisnuti gornji uterini segment 15-tak sekundi, te ponoviti pretragu radi ocijene dinamike promjene duljine cerviksa

### **Cervikometrija u visokorizičnoj populaciji**

Visokorizična populacija se definira kao populacija trudnica koja ima jedan ili više prethodnih poroda prije termina. Također u visokorizičnu populaciju ubrajaju se i trudnice sa prethodim kirurškim zahvatom na cerviksu (konizacija, amputaciji, dilataciji, elektrokoagulaciji cerviksa), intrauterinim izlaganjem DESu, postojanje drugih anomalija jajovoda, maternice i rodnice ili više od 2 prethodno inducirana pobačaja<sup>81-86</sup>. U posebnu skupinu visokorizične populacije koja je i ispitivana skupina u ovom istraživanju se ubrajaju i trudnice s znakovima i simptomima prijetjećeg PP u sadašnjoj trudnoći.

Pozitivna uloga cervikometrije u visokorizičnoj populaciji potvrđena je u mnogim studijama, a pregledom baza podataka MEDLINE-a, ISCI, EMBASE, do sada se je uspjelo naći 19 koje potvrđuju tu povezanost, a prikazane su u Tablici 1.

Velika većina studija je prospektivna i longitudinalna, a rezultati govore u prilog dobre dijagnostičke točnosti cervikometrije za predikciju PP u visokorizičnoj populaciji. U velikoj većini studija točka prijeloma (eng. „cut off“) duljine cerviksa je bila duljina  $\leq 25$  mm.

Adhikari i sur. su ove godine objavili rad u kojem su na 75 visokorizičnih trudnica dokazali da skraćena duljina cerviksa ( $\leq 29$  mm) u ranom trećem tromjesječju ima osjetljivost od 75%, a PPV od 71% u smislu detekcije PP < 37 tjedana<sup>120</sup>.

Guzman i sur. su prospektivno analizirali 469 visokorizične trudnice između 15-24 tjedna trudnoće te su došli do rezultata da duljina cerviksa  $\leq 25$  mm ima veoma dobru dijagnostičku točnost u predviđanju PP, a posebno vrlo ranog PP. Osjetljivost se kretala između 76-94%, a NPV 96-99%. Učestalost PP  $\leq 34$  tjedna bila je visoka u populaciji s duljinom cerviksa  $\leq 15$  mm<sup>70</sup>.



Owen i sur. su u svojoj longitudinalnoj i prospektivnoj studiji na 183 visokorizične trudnice pokazali da duljina cerviksa  $\leq 25$  mm u drugom tromjesječju nosi 3 puta veći rizik PP  $\leq 34$  tjedana (RR 3.3 (95% CI 2.1-5.0))<sup>76</sup>.

Cook i sur. su na 120 visokorizične trudnice dokazali da je duljina cerviksa  $\leq 21$  mm prije 20 tjedna trudnoće povezana s porodom  $\leq 34$  tjedna u 95% slučajeva<sup>78</sup>.

Odibo i sur. su u visokorizičnoj populaciji od 69 trudnica pokazali je PPPO u  $\frac{3}{4}$  slučajeva povezan s cerviksom kraćim od  $\leq 10$  mm u drugom tromjesječju<sup>79</sup>.

Andrews i sur. su na 69 trudnice koje su u prethodnim trudnoćama imale kasni spontani pobačaj ili PP  $\leq 30$  tjedna, a u ovoj trudnoći su prije 20 tjedna imale duljinu cerviksa  $\leq 25$  mm rodile unutar 2-4 tjedna od pregleda<sup>65</sup>.

Crane i sur. su u retrospektivnoj studiji su uspoređivali duljinu cerviksa u ovoj trudnoći kod trudnica s prethodnim spontanim PP i PP nakon PPPO-a u prethodnoj trudnoći. Trudnice s prethodnim spontanim PP u ovoj trudnoći imaju statističko značajnu kraću duljinu cerviksa, a osjetljivost, specifičnost, PPV te NPV same cervikometrije u vezi PP  $\leq 34$  tjedana su 64%, 77%, 28% te 94%<sup>121</sup>.

Bittar i sur. u svojoj studiji također opravdavaju upotrebu cervikometrije kao metode probira jer duljina cerviksa  $\leq 20$  mm je povezana s rizikom PP  $\leq 34$  tjedana od 43.5, a PP  $< 37$  tjedana 70%<sup>122</sup>.

Vogel i sur. su potvrdili da mjerenje duljine cerviksa zajedno s određivanjem IL6 u cervikalnoj sluzi predstavlja klinički upotrebljiv prediktor ponovljenog PP u ranom drugom tromjesječju u visokorizičnoj populaciji<sup>123</sup>.

Durmwald i sur. su zaključili da je učestalost PP  $\leq 32$  i  $\leq 34$  tjedana slična kod cerviksa  $\leq 25$  mm između 22 i 24 tjedna trudnoće i ne ovisi o broju prethodnih PP. Zanimljiv je i zaključak da trudnice koje su imale ranije dva PP, a u ovoj trudnoći im je duljina cerviksa  $> 35$  mm imaju nizak rizik ponovljenog PP  $\leq 34$  tjedana<sup>124</sup>.

DeCarvalho i sur. su zaključili da je medijalna duljina cerviksa trudnica koje su rodile  $\leq 34$  tjedana statistički značajno kraća od onih koje su rodile nakon toga (24 naprema 36 mm)<sup>125</sup>.

To i sur.<sup>126</sup> predlažu da u visokorizičnoj populaciji višekratna UZV cervikometrija u drugom tromjesječju smanjuje potrebu za kirurškom intervencijom tj. cerclage bez znakovitog povećanja lošeg perinatalnog ishoda, a to također predlažu i Berghella i sur.<sup>127</sup>.

Bergella i sur. su u visokorizičnoj populaciji zaključili da se kratka duljina cerviksa  $\leq 25$  mm veoma rijetko vide prije 14 tjedna, te da ranija mjerenja nemaju smisla jer je dijagnostička točnost cervikometrije mala<sup>128</sup>.

Watson i sur. su na 443 trudnice pokazali povezanost između kratkog cerviksa i povišene incidencije PP u visokorizičnoj populaciji te da mjerenje duljine oko 24 tjedna ima najbolju prediktivnu vrijednost za procijenu rizika PP<sup>129</sup>.

U posebnu skupinu visokorizične populacije se ubrajaju trudnice s prethodnim zahvatima na cerviksu u smislu konizacije ili LLETZ-a, više od jednog namjernog pobačaja u prethodnim trudnoćama te trudnice s razovnim anomalijama materice. Kod takvih stanja cervikalna duljina  $\leq 25$  mm u drugom tromjesječju povećava rizik PP  $\leq 34$  tjedana od 2.5 puta kod LLETZ-a, 3.3 puta kod višestrukih namjernih pobačaja, 10.2 puta kod konizacije do 13.5 kod razvonih anomalija<sup>130-134</sup>.

### **Cervikometrija kod trudnica sa simptomima prijetjećeg prijevremenog poroda**

Pregledom baza podataka MEDLINE-a, ISCI, EMBASE od 1966 do 08 mjeseca 2009 pronađeno je 12 studija koje su dokazale pozitivnu ulogu cervikometrije kod trudnica sa simptomima prijetjećeg PP i stvarnog PP<sup>135-146</sup>. Dosadašnje studije povezanosti prikazane su u Tablici 4. U svim studijama stvarna učestalost PP u populaciji trudnica sa simptomima prijetjećeg PP kretala se između 4-51 %. U 4 studije promatran je ishod PP  $< 37$  tjedana, u

jednoj PP  $\leq 36$  tjedana, u 3 PP  $\leq 35$  tjedana, a u 3 PP  $\leq 34$  tjedana. Cervikometrija je rađena u najvećem dijelu studija između 24 – 36 tjednu trudnoće, dok je u 4 studije cervikometrija rađena i prije 24 tjedna.

U pet studija točka prijeloma duljine cerviksa je bila 25 mm, u dviju studija 15 mm, u tri 30 mm, a u zadnje dvije 20 mm. U svim studijama osjetljivost cervikometrije se kretala između 50-93%, specifičnost 65-100%, PPV između 24-100% te NPV 78-100%.

Sve do sada objavljenije studije govore u korist cervikometrije u populaciji trudnica sa znakovima prijetećeg PP uz pozitivni omjer vjerojatnosti (LR) od 3.4 do 22.8.

Upravo velika heterogenost specifičnosti i PPV zhatijeva dodatna obilježja koja bi poboljšala procijenu stvarnog rizika PP u toj populaciji, a koji bi nadopunili samo mjerenje duljine cerviksa.

### **Cervikalne žljezde**

Kao dodatni UZV parametar probira rizika PP kako i visoko tako i u nisko rizičnoj populaciji, u posljednje vrijeme sve se više spominju cervikalne žlijezde koje se mogu vidjeti UZV-om, a prikazane su na Slici 3. Izostanak, odnosno smanjenje ovog područja, zabilježeno UZV-om mogao bi biti jedan od ranih znakova mogućeg PP u visokorizičnoj populaciji<sup>73, 147-151</sup>.

Ultrazvučni prikaz cervikalnih žljezda prvi se puta spominje prije 11 godina kada je grupa japanskih autora iz Tokya opisala da izostanak prilaza žljezda može biti znak ubrzanog cervikalnog sazrijevanja. U longitudinalnoj studiji pratili su 260 niskorizičnih trudnica između 16-41 tjedna trudnoće te su im mjerili duljinu cerviksa, a usporedno s njom i prisutnost žljezdanog područja. Žljezdano područje se veoma lako UZV prikazuje kao hipoehogena zona koja okružuje sam cervikalni kanal. Njihovi rezultati su pokazali da je izostanak žljezdanog područja značajno raste iznad 32 tjedna, tj u III tromjesječju trudnoće. Izostanak cervikalnih žljezda se opisali kao fenomen „sve ili ništa“ tj kao kvantitativno obilježje cerviksa. Izostanak

cervikalnih žljezda predstavlja ubrzano cervikalno sazrijevanje, a čimbenici koji pridonose njegovom nestanku mogu biti povećani udio vode i razne druge biokemijske promjene u vezivnom tkivu cerviksa kod cervikalnog sazrijevanja <sup>147</sup>.

Yoshimatsu i sur. su prije 7 godina u svojoj prospektivno longitudinalnoj studiji uspoređivali postojanje cervikalnog žljezdanog područja te vezu između njegovog nestajanja i sazrijevanja cerviksa i PP. Uspoređivali su 101 trudnicu sa simptomima prijetjećeg pobačaja i prijetjećeg PP između 16 – 35 tjedana trudnoće koje su dobivale tokolizu zbog kontrakcija te 260 normalne trudnoće. U skupini trudnica bez kontrakcija postojanje cervikalnog žljezdanog područja je bilo konstantno do 31 tjedna trudnoće (97% ima vidljivo žljezdano područje), ali nakon toga opada stupanj postojanja na 70% između 32-35 tjedana. U skupini trudnica sa simptomima prijetjećeg pobačaja i PP ukupni stupanj detekcije cervikalnog žljezdanog područja je bio mnogo manji i iznosio je 44.5%. Grupa trudnica kod kojih se nije moglo detektirati cervikalno žljezdano područje ukupno trajanje trudnoće je bilo statistički značajno kraće (257 naprema 270 dana, te razdoblje od pregleda do poroda 38.8 naprema 60.8 dana). Ova studija je po prvi puta pokazala da izostanak cervikalnog žljezdanog područja prikazuje ubrzano sazrijevanje cerviksa te predstavlja dodatno obilježje koje se može koristiti u svrhu procjene rizika PP <sup>148</sup>. Ista grupa autora je godinu dana kasnije objavila rad u japanskom časopisu medicinskih znanosti u kojem su uspoređivali UZV mjerenje duljine cerviksa te cervikalnog žljezdanog područja u niskorizičnoj populaciji. U populaciji od 3030 trudnica izostanak žljezdanog područja između 16-19 tjedana trudnoće se pokazao kao bolji dijagnostički postupak u smislu predikcija PP nego mjerenje duljine cerviksa. Izostanak žljezdanog područja ima osjetljivost od 75%, specifičnost od 99.8 %, PPV 54.5 %, NPV 99.9% u smislu detekcije PP  $\leq$  32 tjedna trudnoće <sup>149</sup>. Ista grupa autora je prije par mjeseci objavila rad u kojem su potvrdili da izostanak cervikalnih žljezda u populaciji trudnica s znakovima prijetjećeg PP ima jednako

osjetljivost kao i fetalni fibronektin u smislu otkrivanja skupine trudnica koje će stvarno roditi prije 34 tjedana<sup>150</sup>.

Grupa brazilskih autora je u svojoj prospektivno kohortnoj studiji na 338 niskorizične trudnice također uspoređivala cervikometriju te prisutnost odnosno odsutnost cervikalnog žljezdanog poručja između 21 i 24 tjedana trudnoće s kasnijim PP. Rezultati su pokazali da je jedino odsutstvo cervikalnih žljezda statistički značajno povezano s PP  $\leq$  34 (OR 129.6) i PP < 37 tjedana (OR 194.5) te da izostanak cervikalnih žljezda predstavlja novi i veoma značajan UZV marker za procijenu PP u niskorizičnoj populaciji<sup>151</sup>.

Mi smo za razliku od japanski autora koji su promatrali cervikalno žljezdano područje kao kvantitativno obilježje (sve ili ništa) kvalificirali tj. uveli smo novu bodovnu ljestvicu njegovog izostanka<sup>73</sup>. Također smo uveli i novo obilježje, a to je prisustvo i veličina sluzavog čepa koji se nalazi u cervikalnom kanalu. Tako smo stvorili novu bodovni ljestvicu – tj. QGCS (eng. Qualitative Glandular Cervical Score) tj. kvalitativni cervikalni žljezdani zbroj. Analiza žljezda uključuje mjerenje dubine njihove invazije u odnosu na razinu cervikalnog kanala, a žljezdani dio smo bodovali na sljedeći način: 0 – nema žljezda; 1 – invazija žljezda  $\leq$  5 mm u odnosu na rub kanala; 2 - invazija žljezda > 5 mm (Slika 3b). Cervikalnu sluz smo bodovali na sljedeći način: 0 – nema sluzi; 1 – površina sluzi u kanalu  $\leq$  20 mm<sup>2</sup>; 2 – površina sluzi u kanalu > 20 mm<sup>2</sup> (Slika 3c). Zbog bodova ova dva obilježja se kreće od 0 – 4 boda, a nizak QGCS ima 0 ili 1 bod ( $\leq$  5 centile za našu populaciju). U našoj populaciji 327 niskorizičnih trudnica nizak QGCS u usporedbi sa skraćenim cerviksom ( $\leq$  24 mm) ima 2 puta viši omjer vjerojatnosti (eng likelihood ratio LR (23; 95% CI [12 - 43] naprema 11; 95% CI [5 - 25]) za predikciju ranog PP ( $\leq$  34 tjedana) i 4 puta viši LR (12; 95%CI [5 - 28] naprema 3; 95% CI [1 - 13]) za predikciju graničnog PP (35 - 37 tjedana)<sup>73</sup>.

## Bakterijska vaginoza

Bakterijska vaginoza je veoma čest i složen klinički sindrom okarakteriziran promjenom mikroflore u rodnici. Klinička slika BV se sastoji od <sup>49</sup>:

1. Pojačanog, ljepljivog i gustog bijelkastog vaginalnog iscjetka neugodnog mirisa uz vaginalno pečenje ili svrbež
2. povišenje stupanja kiselosti rodnice (pH rodnice)  $\geq 4.5$
3. Prisutnost mirisa nalik na ribu zbog amina nakon dodatka 10% lužnate otopine kalijevog hidroksida
4. Prisutnost više od 20% „clue cells“ (epitelne stanice okružene bakterijama) u vaginalnom razmazu

Međutim u više od 50 % slučajeva trudnice nemaju simptoma iako postoji promjena mikroflore <sup>152</sup>, a učestalost BV u trudnica se kreće oko 20% <sup>153</sup>.

U normalnim uvjetima Laktobacili su dominantna vaginalna flora te obuhvaćaju više od 95% bakterija u rodnici. Kod BV dolazi do redukcije broja laktobacila koji proizvode vodikov peroksid, laktacin i acidolicin te posljedičnog porasta anaerobnih bakterija, ponajprije *Gardnerelle vaginalis*, *Ureaplasme urealiticum*, *Mycoplasme hominis*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotelle spp.* te ostalih anaeroba <sup>154, 155</sup>.

Od raznih sojeva laktobacila, *Lactobacillus crispatus* te *Lactobacillus jensenii* su najdominatnije vrste koje proizvode vodikov peroksid u zdravoj rodnici <sup>156</sup>.

Uzrok promjene mikroklimat rodnice nije poznat, ali povećana učestalost BV se javlja kod žena koje često mijenjaju partnere, koje imaju intrauterini uložak, uz često pranje i truširanje rodnice te kod onih koje imaju manjak laktobacila koji proizvode vodikov peroksid <sup>157, 158</sup>.

Osnovno pitanje kod BV je što je to što dovodi do smanjenja broja laktobacila koji proizvode vodikov peroksid i time zakiseljuju rodnicu. Neka autori navode da hormonalne promjene

dovode do pada broja laktobacila pa se tako BV pojavljuje češće neposredno nakon menstruacije kada raste razina estrogena <sup>159</sup>.

Promjene u lokalnom imunološkom sustavu rodnice, ali i kvaliteta općeg imunološkog odgovora na različite vaginalne patogene najvjerojatnije dovode do same promjene mikroflore. Također velika većina trudnica nema znakova infekcija iako se smanjio broj laktobacila. U najnovije vrijeme ispituje su uloga citokina i kemokina u rodnici te njihova promjena može dovesti do kaskade događaja koji prethode promjeni vaginalne mikroflore <sup>160</sup>,  
<sup>161</sup>.

Današnji zlatni standard koji se koristi u velikoj većini centara i istraživanja za dokaz BV su citološki kriteriji definirani Nugentovom bodovnom ljestvicom <sup>50</sup>. BV se temelji na smanjenom broju laktobacila, a povećanom broju ostalih mikroorganizama posebno *Mobiluncusa*, *Bacteroides* spp te *Gardnerelle vaginalis* <sup>50</sup>. Zbog bodova između 7-10 se koristi za postavljenje citološke dijagnoze BV i takav citološki nalaz je povezan s 1.5 – 3 puta većim brojem PP <sup>50-52</sup>.

Uz Nugentove kriterije velika većina studija pokazala je da povišenje vaginalnog pH ( $\geq 4.5$  ili  $\geq 5.0$ ) samo ili u kombinaciji s povišenim Nugentovim kriterijima statistički značajno povezano s PP <sup>153,161-164</sup>. Sama vaginalna pHmetrija ima veoma zadovoljavajuću dijagnostičku točnost u procjeni BV, a pH  $\geq 4.5$  je 2.5 puta vjerojatniji kod BV nego kod ostalih nespecifičnih vaginitisa <sup>165</sup>. U studiji Guttmana i sur. pH  $\geq 4.5$  ima osjetljivost od 90%, specifičnost 55% u svrhu procjene BV. Autori napominju da povećanjem pH  $\geq 5.0$  će povećati i specifičnost i osjetljivost procjene BV, ali su se oni odlučili da točka prijeloma bude 4.5 jer u velikoj većini prethodnih studija BV se dijagnosticirala kao povišenje pH  $\geq 4.5$   
<sup>166</sup>.

Jazayeri i sur. su u svojoj prospektivno kohortnoj studiji dokazali da je vaginalni pH  $\geq 5.0$  statistički značajno povezan s povišenom incidencijom PP (OR 9.6, 95% CI 2.0, 45.5;  $p = 0.001$ ) te da predstavlja najznačajnije obilježje BV koje je povezano s PP <sup>167</sup>.

Simhan i sur. su u drugom tromjesječju analizirali vaginalni pH kod 13917 trudnica. Stupanj kiselosti  $\geq 5.0$  nađe je kod 18% trudnica te je statistički značajno povezan s povećanom učestalošću PP  $\leq 32$  tjedna (OR 1.7 [1.1-2.6]) <sup>163</sup>.

Talijanska kohortna studija je također dokazala da je povišenje vaginalnog pH  $\geq 5.0$  u kombinaciji s povišenom vaginalnom sialidazom i prolidazom povezano s PP (OR 18 (CI 1.6-204), OR 35 (CI 2.0-586)) <sup>164</sup>.

Hauth i sur. su dokazali da je vaginalni pH  $\geq 5.0$  znakovito povezan s ranim, umjerenim i graničnim PP, ali da pH  $< 5.0$  nije statistički značajana u dijagnozi PP <sup>162</sup>.

U našoj najnovijoj studiji na 316 trudnica dokazali smo da je povišeni vaginalni pH  $\geq 5.0$  u drugom tromjesečju čak i bolji prediktor PP od UZV kratke duljine cerviksa te da je vjerojatnost za PP  $< 37$  tjedana 46.7, 95% CI (14.0–155.7), a za PP  $\leq 34$  tjedana 38.5, 95% CI (17.7–83.8). Zbog svega navedenog i mi smo u našoj studiji kao točku prijeloma vaginalnog pH uzeli stupanj kiselosti  $\geq 5.0$  te smo rezultate temeljili na tome <sup>168</sup>.

U velikoj meta analizi objavljeno prije godinu dana BV je i kod trudnica sa znakovima prijetjećeg PP povezana s negativnim ishodom trudnoće u smislu povećane učestalosti PP. Ukupan broj studija i njihova veza s PP su prikazani u Tablici 3 <sup>169</sup>. Autori su zaključili da iako postoje veoma heterogeni podaci o povezanosti BV i PP, u skupini trudnica s znakovima PP podaci su najhomogeni te bi BV mogao biti dodatni marker intrauterine infekcije <sup>169</sup>. Također bi dokaz BV mogao prepoznati trudnice koje će stvarno roditi prije termina te da dodatne studije koje će ispitiati povezanost BV kod trudnica sa znakovima prijetjećeg PP bi mogle donjeti nove spoznaje o toj vezi <sup>169</sup>.



## **2.0 Hipoteza**

U populaciji trudnica sa znakovima prijetjećeg PP, UZV mjerenjem duljine cerviksa, kvalitativnom analizom žljezdanog područja i određivanjem vaginalnog stupnja kiselosti očekujemo statistički značajno poboljšanje dijagnostičke točnosti procijene rizika stvarne učestalosti PP.

## **2.1 Cij istraživanja**

Cilj istraživanja je utvrđivanje dijagnostičke točnosti procjene PP  $\leq$  34 tjedana te  $<$  37 tjedana u populaciji trudnica sa simptomima PP cervikometrijom, kvalitativnom UZV procjenom cerviklanih žljezda te stupnjom kiselosti rodnice. Te tri metode predstavljaju tri neovisna testa koja se koriste za analizi rizičnih skupina za PP i promatraju tri etiološki različita čimbenika – slabost te sazrijevanje cerviksa te infekciju.

Gore navedenim testovima unaprijedili bi metode dijagnostike PP kod trudnica s znakovima prijetjećeg PP te u konačnici smanjiti duljinu nepotrebne hospitalizacije, davanje lijekova koji imaju ozbiljne nuspojave kako za trudnicu tako i za njeno nerođeno dijete i samim time smanjiti troškove pružanja zdravstvene skrbi bez negativnog utjecaja na njenu kvalitetu.

### **3.0 Materijali i metode**

U ovoj prospektivnoj kohornoj studij kod trudnica sa simptomima i znakovima prijetećeg PP uspoređivat će se dijagnostička točnost UZV mjerenja duljine cerviksa, cervikalnih žljezda i sluzi te vaginalnog stupnja kiselosti u otkrivanju stvarnog PP.

### **3.1 Ispitivana skupina**

Trudnice (primigravide i multigravide) između 22 – 34 tjedna kod kojih je postavljena dijagnoza prijetećeg PP s prisutnim barem jednim od niže navedenih kriterija:

1.  $\geq 5$  kontrakcija maternice na sat više od 2 sata
2. Prohodnost cervikalnog kanala od 1 do 3 cm kod skraćenog cerviksa  $< \frac{1}{4}$  članka (modificiran Bishopov index  $> 3$ )
3. Prohodnost cerviksa od 4 cm kod skraćenog cerviksa na  $\frac{1}{2}$  članka (modificiran Bishopov indeksa  $> 3$ ).

Kod svih trudnica bila je provedena tokolitička terapija ritodrin hidrokloridom (Pre Par, Belupo, Koprivnica, Hrvatska), nifedipinom (Cordipin, Krka, Novo Mesto, Slovenija) ili indometacinom (Indometacin, Belupo, Koprivnica, Hrvatska) prema uobičajenom protokolu te kortikosteroidna profilaksa (Dexamethason (Dexamethason, TEVA, Petach Tikva, Israel) 2 x 12 mg ili Betametazonon 2 x 12 mg (Flosteron, Krka, Novo Mesto, Slovenija)) barem 48 sati.

### **3.2 Isključni kriteriji:**

1. trudnoća  $< 22$  tjedna ili  $> 34$  tjedna
2. neprovedena tokolitička ili kortikosteroidna profilaksa

3. trudnica s kirurškim zahvatima na grliću maternice (konizacija i serklaža)
4. trudnica s urođenim malformacijama spajanja Mullerovih cijevi (uterus duplex, uterus dydelphus, uterus bicornis, cervix duplex)
5. trudnice s ostalim rizičnim čimbenicima za prijevremeno dovršenje trudnoće (bolesti srca, bubrega, šećerna bolest, autoimune bolesti i sl.)
6. višeplodna trudnoća
7. trudnice kod kojih postoji dokazana malformacija ploda nespojiva s životom ili intrauterina smrt ploda.
8. trudnice s prijevremenom rupturom plodovih ovoja prije termina (PPPO)
9. trudnice s dokazanom kliničkom (tjelesna temperatura > 38.5 C, bolnost i napetost trbuha, zimica i tresavica) ili laboratorijskom slikom korioamnionitisa ( $L > 16 \times 10^6/L$  te  $CRP > 10$  mg/dl)

Trajanje trudnoće se odredilo prema anamnestičkim podacima o posljednjoj menstruaciji i ti su se podaci usporedili s ranim UZV biometrijom u prvom tromjesečju. U slučaju podudarnosti podataka o posljednjoj menstruaciji i UZV biometriji unutar 7 dana, trajanje trudnoće se odredilo prema posljednjoj menstruaciji. U slučaju nepodudarnosti trajanje trudnoće se odredilo prema biometrijskim UZV mjerenjima u prvom tromjesječu.

### **3.3 Izvođenje UZV cervikometrije te analize žljezdanog područja**

Transvaginalnu sondu (EV model 6117, Aloka 5500, ALOKA CO. LTD, Tokyo, Japan) uvedemo u rodnicu u područje prednjeg svoda, tako da ultrazvučni smijer zraka siječe mediasagitalnu os maternice i cerviksa. Da bi prikaz cerviksa bio prikladan, mokraćni mjehur mora biti prazan, a od anatomskih struktura moramo prikazati unutarnje i vanjsko ušće te sam

cervikalni kanal. Nakon što prikažemo cerviks, sondu moramo malo izvuci natrag jer bi inače pritisak sonde na cerviks mogao dati lažne rezultate u mjerenju Duljinu grlića maternice (cervikometriju) mjerimo od vanjskog do unutarnjeg ušća. Često puta kanal nema pravilan liniski izgled nego je on zavnut, ali zakrivljenost kanala ne mjenja mjerenja i nije prepreka u korištenju cervikometrije. Pri mjerenju duljine cerviksa zakrivljenost možemo zanemariti i kao zadovoljavajuću mjeru uzeti pravocrtnu udaljenost od unutarnjeg od vanjskog ušća.

Procijena žljezdanog područja cerviksa definirana je analizom žljezda i sluzi. Sluz se nalazi unutar cervikalnog kanala i UZV se prikazuje kao hipoehogena zona. Analizirati će se opseg sluzi u kanalu te žljezda koje okružuju sam kanal, a ultrazvučno se prikazuju kao hiper ili hipoehogena zona. Analiza žljezda uključuje mjerenje dubine njihove invazije u odnosu na razinu cervikalnog kanala. U našim prijašnjim istraživanjima procijenu žljezdanog područja cerviksa definirali smo bodovni rezultatom od 0 - 4 (Qualitative glandular cervical score – QGCS). Žljezdani dio smo bodovali na sljedeći način: 0 – nema žljezda, 1 – invazija žljezda  $\leq 5$  mm u odnosu na rub kanala, 2, - invazija žljezda  $> 5$  mm u prije navedenom odnosu. Sluz smo bodovali na sljedeći način: 0 – nema sluzi, 1 – površina sluzi u kanalu  $\leq 20$  mm<sup>2</sup>, 2 – površina sluzi u kanalu  $> 20$  mm<sup>2</sup>.

Objekti UZV procijene – cervikometriju te kvalitativnu analizu žljezdanog područja su trajale 3 minute da bi se primjetilo postojanje dinamičnog skraćivanja duljine cerviksa. Svako obilježje se mjerilo najmanje 3 puta, a najniže dobivene vrijednosti su se koristile za daljnju analizu.

### **3.4 Izvođenje probira bakterijske vaginoze**

Pregled za detekciju bakterijske vaginoze obavljen je putem određivanja kiselosti (pH) rodnice posebno pripremljenom PVC rukavicom koja na vrhu prsta ima lakmus papir koji mijenja boju ovisno o kiselosti (Careplan VpH rukavice, Clearview, Bedford, UK). Promjene

boje lakmus papira analiziraju su prema priloženoj tablici koja ima raspon stupnja kiselosti od 4.0 – 7.0 uz gradaciju od 0.2. Bakterijska vaginoza je definirana u našem istraživanju kao pH veći od 4.8. Sam pregled je trajao oko 15 sekundi.

### **3.5 Plan rada istraživanja**

Prije samog istraživanja etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (broj rješenja 04-1167-06) te etičko povjerenstvo OB Sveti Duh (broj rješenja 01-927) su ocijenila da se u istraživanju poštuju etička načela i dala suglasnost za njegovo provođenje.

Potencijalnim ispitanicama za istraživanje se pristupilo tijekom njihovog boravka na Odjelu patologije trudnoće nakon što im je postavljena dijagnoza prijetećeg PP, provedena tokolitička i kortikosteroidna profilaksa. Svaka potencijalna ispitanica je dobila u pismenom obliku pojašnjenje ispitivanja te su nejasnoće oko tijeka istraživanja bile prodiskutirane s istraživačima. Nakon dobivenog informiranog pristanaka za ispitivanje svakoj trudnici smo učinili sva tri gore navedena testa. Rezultati testova su bili poznati samo istraživačima i dobiveni rezultati nisu utjecali na praćenje i/ili intervencije u daljnjem tijeku trudnoće. Nakon provedenog liječenja trudnice koje nisu rodile za vrijeme boravka su bile otpuštene na kućnu njegu uz upute te preporuku za daljnje kontrole trudnoće prema standardnom protokolu.

Podaci o datumu poroda, tjednima trudnoće u trenutku poroda, načinu poroda, težine i duljine djeteta, bodovima Apgar ljestvice, dodatnim dijagnozama i komplikacijama nakon otpusta te neonatalnom tijeku (pobol rani i kasni te smrtnost) dobiveni su pregledom rađaonskih knjiga porođaja te pedijatrijske dokumentacije.

Po završetku istraživanja očekujemo da će se kombinacija UZV analize žljezdanog područja grlića maternice, cervikometrije i detekcije BV pokazati kao najbolja metoda probira trudnica sa znakovima prijetećeg PP u cilju detekcije rizične skupine za PP. To zasnivamo na činjenici

da metodama probira uključujemo tri najčešća etiološka čimbenika PP – infekciju, insuficijenciju te ubrzano sazrijevanje grlića maternice.

Ukoliko se naša hipoteza pokaže točnom, navedena testove koji imaju pozitivnu dijagnostičku točnost u procijeni PP planiramo predložiti za rutinsku svakodnevnu uporabu u kliničkoj praksi kao metodu probira koja bi zamijenila do sada korištene testove.

### **3.6 Statističke metode**

Prilikom dizajniranja samog istraživanja, proveli smo izračun potrebnog broja ispitanica u istraživanju. (Sample size calculator, MaCorr Inc., Toronto, Ontario, Canada). Izračun broja ispitanica potrebnih za donošenje zaključka temeljili smo na rezultatima prijašnjih istraživanja učestalosti PP kod trudnica sa znakovima prijetjećeg PP koja se kretala oko 20%. Prema rezultatima granice pogreške za našu populaciju ne bi trebale prelaziti 7.8%. Upotrebljavajući razinu pouzdanosti od 95% i granice pogreške od 7.8 %, broj ispitanica u studiji bi trebao biti 158.

Statistička analiza podataka učinjena je pomoću statističkog programa SPSS verzija 15.0 (Statistical Package for Social Sciences 15.0, SPSS Inc., Chicago IL, USA). Pomoću  $\chi^2$  testa smo odredili percentilne vrijednosti ispitivanih varijabli (duljina cerviksa, stupanj kiselosti i kvalitativna analiza žljezdanog područja) te smo prema najboljoj percentilnoj vrijednosti (točki prijeloma) odredili najbolje vrijednosti varijabla u svrhu određivanja rizika PP . Kod mjerenja duljine cerviksa najbolje točke prijeloma su se pokazale vrijednosti od 15 mm i 25 mm. One su se pokazale kao najbolje i u prethodnim istraživanjima, a i najviše su se upotrebljavale u populaciji trudnica s znakovima prijetjećeg PP. Kod vaginalnog pH za najbolje točke prijeloma su se pokazale vaginalni pH 4.8 te 5.0 dok kod QGCS zbroj  $\leq 1$ . Izračunali smo i mjere dijagnostičke točnosti (osjetljivost, specifičnog, PPV te NPV (s 95%

IP), prevalenciju  $PP \leq 34$  tjedana i  $< 37$  tjedana te omjer vjerojatnosti PP za pozitivne rezultate tj.  $PP \leq 34$  tjedana i  $< 37$  tjedana kao i omjer vjerojatnosti korigiran prema prevalenciji naših testova probira s intervalima pouzdanosti od 95 %.

## 4.0 Rezultati

U periodu od rujna 2004. do siječnja 2008. godine sveukupno 195 trudnica smo uključili u istraživanje. Međutim iz daljnje obrade i analize isključili smo 28 (14.3%) trudnica zbog: 9 neprovedene tokolize i RDS profilaksa, 6 kliničkih i laboratorijskih znakova korioamnionitisa, 5 PPPO-a, 4 trudnice s ostalim rizičnim čimbenicima za prijevremeno dovršenje trudnoće (2 diabetesom tip I i II, kronična renalna insuficijencija, aortna insuficijencija), 3 konizacije cerviksa, 1 cerclage cerviksa te 1 malformacije Mullerovih cijevi (uterus i vagina duplex). Konačni rezultati se stoga temelje na preostalih 167 trudnica koje su zadovoljile uključne kriterije.

Srednja dob trudnica je bila (median; (interkvartilni raspon); [ukupni raspon]), 29 godina života; (26-34); [22-43], a srednja dob hospitalizacije zbog znakova PP je bila 29 tjedana; (26-32); [24-34]. Od ukupnog broja trudnica 72 (43.1%) su bile primigravide.

Srednje vrijeme trajanja tokolitičke terapije (2-4 ampule PrePara u 500 ml Ringera ili fiziološke otopine ili Nifedipin 3x10 mg ili Indometacin 2x100 mg) 4 dana (3-5) [3-21], a trajanje kortikosteroidna profilaksa je bilo 2 dana po shemi Dexamethason 2 x 12 mg ili Betametazonon 2 x 12).

Medijan trajanja trudnoće je bio 38 tjedana (36-39) [27-41]. Ukupno 40/167 (23.9%) trudnoća je dovršeno carskim rezom, a ostale vaginalnim putem 127/167 (76.1%). Aritmetička sredina tjelesne težine djece pri porodu je bila 3047 grama sa standardnom devijacijom od 609 grama i rasponom od 1080 te 4290 grama. Sveukupno 11/167 (6.6%) djece je imalo Apgar ocijenu  $\leq$  7 u prvoj minuti, a 4/167 (2.3%) i u 5 minuti po porodu. Četvoro djece (2.3%) je primljeno u jedinicu intenzivnog liječenja, a mehanička ventilacija je primjenjena u 3/167 (1.8%) djece.



Medijan duljine cerviksa je bio 30 mm; (23-36mm); [3-50mm], median vaginalnog pH 4.4; (4.4-4.8); [4.0-6.0] dok je median kvalitativne žljezdane ocijene cerviksa bio 2; (2-3); [0-4].

Mjere dijagnostičke točnosti duljine cerviksa, vaginalnog pH te QGCS u svezi procijene rizika PP < 37 tjedna trudnoće prikazani su u Tablici 4. Prevalencija PP < 37 tjedana u našoj populaciji trudnica s znakovima PP je bila 25.1% s 95% IP [18.9-32.5%].

Duljina cerviksa  $\leq 25$  mm ima najbolju osjetljivost (71.4%) u usporedbi s ostalim za procijenu PP < 37 tjedana, dok najbolju specifičnost ima (97.6%) duljina cerviksa  $\leq 15$  mm. Svi promatrani testovi imaju zadovoljavajuću osjetljivost koja se kreće između 82-98%. Najveću PPV (postotak stvarno pozitivnih procijena) ima pH  $\geq 5.0$  (85.5%) te duljina cerviksa  $\leq 15$  mm (82.3%). Najveći postotak stvarno negativnih procijena (NPV) ima QGCS  $\leq 1$  (97.7%), a ostali rezultati se kreću između 88.8 i 97.7%.

Omjer vjerorotnosti za pozitivne rezultate tj. za porod < 37 tjedna je najviši kod pH  $\geq 5.0$  te trudnice imaju 17.1 puta veću vjerojatnost PP. Međutim visoku vjerojatnost imaju i duljina cerviksa  $\leq 15$  mm, 13.9 te nizak QGCS  $\leq 1$ , 11.5 za porod < 37 tjedana.

Kada se uzme u obzir i prevalencija PP u našoj populaciji tj. stvarni omjeri u našoj populaciji omjeri vjerojatnosti se znakovito smanje, ali i kao takvi predstavljaju dobre prediktore PP of koji je ponovno najveći pH  $\geq 5.0$ , 5.7 puta veća vjerojatnost te duljina cerviksa  $\leq 15$  mm 4.7 te nizak QGCS 4.3 puta. Od svih navedenih parametara omjer vjerojatnost poroda prije terminaje najniži je kod duljine cerviksa  $\leq 25$  mm, 1.3 puta međutim intervali pouzdanosti prelazi broj 1 te se kreće između 0.9-1.9 i nije statistički značajni procjenitelj stavne vjerojatnosti poroda prije termina.

U Tablici 5. su prikazane mjere dijagnostičke točnosti svih navedenih testova u svrhu predviđanja PP  $\leq 34$  tjedana. Prevalencija PP  $\leq 34$  tjedana je bila 12.6% IP [8.1-18.8%], a

broj PP je bio 21/167 (12.6%). Najbolju osjetljivost od svih dijagnostički testova ima duljina cerviksa  $\leq 25$  mm, 90.8%, ali joj je PPV relativno niska 35.8%. Duljina cerviksa  $\leq 25$  mm ima 61.4% lažno pozitivnih rezultata. Specifičnost je kod svih testova visoka 71.9 – 97.9%, a interesantno je da je najniža kod  $\text{pH} \geq 4.8$ , a najviša kod  $\text{pH} \geq 5.0$ .

Postotak točno pozitivnih rezultata je uvjerljivo najbolji kod  $\text{pH} \geq 5.0$  (82.3%) te duljini cerviksa  $\leq 15$  mm (70.6%). Negativna prediktivna vrijednost je kod svih testova iznad 95%, a najviša kod duljine cerviksa  $\leq 25$  mm, 98.2%.

Omjeri vjerorati za PP  $\leq 34$  tjedana se kreću između 2.7 kod  $\text{pH} \geq 4.8$  do 32.4 kod  $\text{pH} \geq 5.0$ . Kada se omjeri vjerorati korigiraju prema prevalenciji PP  $\leq 34$  tjedana od 12.6% jedino su  $\text{pH} \geq 5.0$  (4.7[1.6-13.3]) i duljina cerviksa  $\leq 15$  mm (2.4[1.1-5.3]) statistički značajno povezani s povećanom vjerojatnosti PP  $\leq 34$  tjedana.

## 5.0 Rasprava

U ovoj do sada prvoj studiji prema pregledu dosadašnja literature koja je uspoređivala tri neovisna testa (UZV mjerenje duljine cervisa, kvalitativnu procijenu cervikalnih žljezda i vaginalni pH) u populaciji trudnica sa znakovima prijetjećeg PP cerviks duljine  $\leq 15$  mm te stupanj kiselosti rodnice  $\geq 5.0$  su statistički značajno povezani s rizikom PP  $\leq 34$  tjedana te ta dva pozitivna testa predstavljaju dodatne markere probira ove populacije i kao takvi bi mogli unaprijediti dosadašnju kliničku praksu procijene rizika PP.

U ovoj studiji točka prijeloma duljine trudnoće predstavljaja porod prije termina tj.  $< 37$  tjedana te porod  $\leq 34$  tjedana (koji uključuju ekstremno rani, rani te umjereni PP). Porodi prije 35 tjedana obučavaju oko 30 % sveukupnih PP te nose najveći rizik nastanka negativnih posljedica PP u smislu najveće stope novorođenačke smrtnosti te ranog i kasnog pobola te nam je shodno tome ta populacija trudnica najinteresantnija za procijenu rizika.

Skraćivanje duljine trudnoće kao točke prijeloma dovelo bi do velikog smanjenja dijagnostičke točnosti zbog niske prevalencije. Izolirana populacija trudnica koja će roditi ekstremno rano ili rano predstavlja najznačajniju populaciju u kojoj bi dijagnostička točnost pojedinih testova probira bila na najveće važnosti, ali zbog njihove male učestalosti bilo bi potrebno značajno veći uzorak populacije koja sama po sebi nije velika. Zbog toga uzeli smo da točka prijeloma  $\leq 34$  tjedana, a također u velikoj većini dosadašnjih studija točka prijeloma PP predstavlja 34 tjedana tako da možemo lakše usporediti naše rezultate s ostalima.

Porod između 35-37 tjedana tj. granični ili blagi PP predstavlja najveću skupini PP oko 70% međutim neželjene posljedice PP su i najblaže te se danas poboljšanom novorođenačkoj skrbi u razvijijsnim zemljama učestalost pobola i smrtnosti u toj populaciji djece višestruko smanjila.

Zanimljivo je kako različite točke prijeloma trajanja trudnoće mjenjaju interpretaciju samih rezultata. Ako promatramo PP u širem smislu tj porod  $< 37$  tjedana, svi naši testovi osim duljine cerviksa  $\leq 25$  mm su statistički povezani s PP, ali ako se trajanje trudnoće smanji na  $\leq 34$  tjedana, samo dvije vrijednosti (duljina cerviksa  $\leq 15$  mm te  $\text{pH} \geq 5.0$ ) su statistički značajne.

Uspoređujući kvalitetu naše populacije s ostalim do sada objavljenim rezultatima, učestalost PP  $< 37$  tjedana od 25.1 % te PP  $\leq 34$  tjedana od 12.6 % se slaže sa objavljenim rezultatima<sup>135-149</sup>. U pregledu 15 do sada objavljenih studija učestalost PP se kretala između 4% te 51%, s medijanom od 23%<sup>135-146</sup>. Također interpretacija rezultata u smislu omjera vjerojatnosti za pozitivne rezultate (za PP  $\leq 34$  te  $< 37$  tjedana) se potpuno mjenjaju ako u omjer vjerojatnosti uključimo i prevalenciju pojedinog stanja. Definicija prevalencije uključuje broj novih pozitivnih slučajeva na 100 populacije u pojedinom vremenu. Što se tiče konvencionalnog omjera vjerojatnosti PP  $< 37$  tjedana kod svih naših testova postoji statistički značajna vjerojatnost procijene PP. Međutim ako se uzme u obzir i prevalencija PP omjeri vjerojatnosti se znakovito smanje, a neki od testova kao što je duljina cerviksa  $\leq 25$  mm nije više statistički značajan u procijeni vjerojatnosti PP.

Kod omjera vjerojatnosti PP  $\leq 34$  tjedana, razlike između konvencionalnog omjera te omjera kod kojih je uključena i prevalencija postaju još izraženije i značajnije. Konvencionalni omjeri vjerojatnosti PP  $\leq 34$  tjedana su niži nego kod PP  $< 37$  tjedana. Međutim uključujući prevalenciju PP  $\leq 34$  tjedana koja je u našoj populaciji 12.6%, omjeri vjerojatnosti osim duljine cerviksa  $\leq 15$  mm i  $\text{pH} \geq 5.0$  postaju statistički neznačajne.

Povijesno najstariji test probira trudnica sa simptomima prijetećeg PP u svrhu procijene njegova rizika je bimanualni pregled grlića maternice<sup>101</sup>. Najveće prednosti pregleda je njegova jednostavnosti i laka dostupnost te se dugo vremena smatralo da palpacijom cerviksa

i njegovog vanjskog ušća te ocjenom njegovog oblika, duljine i otvorenosti možemo procijeniti rizik PP. U velikoj većini zemalja Zapadne Europe te SAD i Kanade ovaj tip pregleda je napušten, ali se još uvijek koristi pri procjeni rizika PP kod svakog ginekološkog pregleda u trudnoći <sup>72, 74-75</sup>. Najveći nedostatak ovog pregleda je nemogućnost analize unutrašnjeg ušća cerviksa te njegovog supravaginalnog dijela koji je zapravo i najvažni dio cerviksa jer se čvrsti vezivni prsten koji funkcionalno zatvara cerviks nalazi upravo u razini unutrašnjeg ušća <sup>72, 74-75, 102</sup>. Shodno tome bimanualni pregled karakteriziran je niskom dijagnostičkom točnošću i ne zadovoljava kriterije pouzdanog testa probira te bi kao takav trebao biti napušten. Uz nisku dijagnostičnu točnost bimanualni pregled je karakteriziran izrazito velikim varijacijama mjerenja koja dosižu i do 50% <sup>103</sup>, a učestalim mjerenjima višestruko se povećava rizik nastanka i širenja cervikalne infekcije <sup>72, 74-75, 104</sup>.

U najnovijim preporukama vodećih svjetskih društava ginekologa i porodničara najbolje metode probira trudnica sa znakima prijetjećeg PP uključuju: UZV mjerenje duljine cerviksa te mjerenje razine FF u cervikalnom brisu. Mjerenje duljine cerviksa zadovoljava sve kriterije dobrog testa probira: PP koji se procijenjuje cervikometrijom je značajno stanja koje se može liječiti, a sama cervikometrija je sigurna, dobro prihvaćena od strane trudnica, neškodljiva, jeftina i lako dostupna metoda probira. Također je dobro opisana i standardizirana metoda, a jedno od najznačajnijih prednosti u odnosu na ostale metode probira je i mala inter i intraopservacijska varijacija koja se kreće između 5-7% <sup>116,117</sup>.

Važna osobina cervikometrije je otkrivanje bolesti ili stanja u asimptomatskoj fazi. Skraćivanje duljine cerviksa i pregled unutrašnje osi može se jedino postići transvaginalnom sonografijom. Najranije promjene unutrašnje osi i njeno otvaranje su uvijek događaju u

asimptomatskoj fazi, a tek kasnije dolazi do postupnog skraćivanja duljine cerviksa i otvaranja i prohodnosti vanjske osi cerviksa koja se može palpirati pri bimanulanoj pregledu<sup>67,74, 81, 115</sup>.

U našoj studiji medijan duljine cerviksa je bio 30 mm s interkvartilnim rasponom od 23 do 36 mm i ukupnim rasponom od 3 do 50 mm. Upotrebom  $\chi^2$  testa najboljim točkama prijeloma duljine cerviksa pokazale su se duljine od 15 te 25 mm. Također u velikoj većini dosadašnjih studija upravo te dvije točke prijeloma se bile najzastupljenije u procjeni dijagnostičke točnosti cervikometrije<sup>135-146</sup>. U 7 do sada objavljenih studija točke prijeloma su bile 15 ili 25 mm, dok u preostalih 5 u 2 slučaja slučaju 20 mm, a u preostalim 30 mm. Točke prijeloma duljine cerviksa od 30 mm koristile su se u najstarijim istraživanjima Iamsa i sur. iz 1994<sup>145</sup> te Venditellia i sur 2001<sup>144</sup> kao i u maloj studiji tajlanskih autora Kwasana i sur iz 2005<sup>139</sup>. U sve tri gore navedene studije točke prijeloma duljine trajanja trudnoće su bile 36 ili 37 tjedana, a u studijama Iamsa i sur<sup>145</sup> te Venditellia i sur<sup>144</sup> duljina cerviksa se mjerila i od 18 tjedna, dok se u preostalim istraživanjima mjerila od 22 tjedna kada je i doljna granica PP. Također pošto se mjerenje duljine cerviksa mjeri u drugom i trećem tromjesječju duljina cerviksa se smanjuju tako da postoji veći udio duljina manjih od 30 mm. U našem istraživanju duljina cerviksa  $\leq 25$  mm je opažena u 31.7% (53/167), a duljina  $\leq 15$  mm u 10.2% (17/167) trudnica.

U svrhu procijene rizika PP  $\leq 37$  tjedana duljina cerviksa  $> 25$  mm pokazuje visoku osjetljivosti (71.4%) i PPV (56.6%) u svrhu procijene rizika. Omjer vjerojatnosti PP kod duljine  $\leq 25$  mm i  $> 25$  mm je 4 puta veći kod duljine cerviksa  $\leq 25$  mm, ali ako se uzme u obzir i prevalencija PP  $< 37$  tjedana u našoj populaciji od 15.2% točka prijeloma od 25 mm nije statistički značajno povezana s procijenom rizika PP  $< 37$  tjedana (omjer vjerojatnosti 1.6 ali s 95% intervalnom pouzdanosti između 0.9-1.9.)

Kod duljine cerviksa  $\leq 25$  mm te procijeni rizika poroda  $\leq 34$  tjedana konvencionalni omjer vjerojatnosti je također 4 puta veći, međutim ako se uzme u obzir i prevalencija od 12.6% točko prijeloma od 25 mm nije statistički značajno obilježje kojim možemo procijeniti PP  $\leq 34$  tjedana.

Duljina cerviksa  $\leq 15$  mm u svrhu procijene PP  $< 37$  tjedana na prvi pogled ima lošije karakteristike od duljine od 25 mm. Osjetljivost je bila 33.3% (samo trećina od ukupnog broja PP  $< 37$  tjedana je imalo duljinu od 25mm), međutim PPV je bila 81.3% (manje od 20 % je lažno pozitivnih rezultata). Specifičnost duljine cerviksa od 15 mm je za 15% bolja od duljine 25 mm. Omjer vjerojatnosti je 3 puta veći od točke prijeloma od 25 mm, a apsolutna brojka omjera vjerojatnosti rođenja  $< 37$  tjedana u odnosu na duljinu  $> 15$  mm je 14 puta veća. Uključujući i prevalenciju omjer vjerojatnosti je gotovo 5 puta veći s intervalnom pouzdanosti od 1.6 do 13.3 puta.

Međutim najveća vrijednosti duljine cerviksa  $\leq 15$  mm je statistički značajan 2.5 puta veća vjerojatnosti PP  $\leq 34$  tjedana kod uključene prevalencije. Trudnice sa znakovima prijetećeg PP te duljinom cerviksa  $\leq 15$  mm predstavljaju visoko rizičnu populaciju za stvarni porod  $\leq 34$  tjedana te im je potrebna dodatna skrb u smislu pojačanog nadzora trudnoće, prevencija RDS i tokolitička terapija ili transport in utero u tercijarni centar radi pojačane postpartalne skrbi novorođenčeta.

Sve do sada objavljene studije govore u korist cervikometrije u populaciji trudnica sa znakovima prijetećeg PP uz pozitivni omjer vjerojatnosti od 3.4 do 458<sup>135-146</sup>. Međutim svi do sada objavljeni omjeri vjerojatnosti ne uključuju prevalenciju stvarnog PP u ispitivanoj populaciji te bi najvjerojatnije dobar dio pozitivnih omjera vjerojatnosti prestao biti statistički značajan u odnosu na objavljene pozitivne rezultate. Velika heterogenost dijagnostičke točnosti duljine cerviksa zahtijeva dodatna obilježja koja bi poboljšala procijenu stvarnog rizika PP u toj populaciji, a koji bi nadopunili samo mjerenje duljine cerviksa.

Kao dodatni UZV parametar uz samo mjerenje duljine cerviksa u posljednje se vrijeme sve više spominju cervikalne žlijezde. Izostanak, odnosno smanjenje ovog područja, zabilježeno UZV-om mogao bi biti jedan od ranih znakova ubrzanog sazrijevanja cerviksa i mogućeg PP u visokorizičnoj populaciji kao i u populaciji trudnica sa znakovima prijetjećeg PP<sup>73, 147-151</sup>.

Prisutnost cervikalnih žljezda relativno je konstantno do 32 tjedna trudnoće kada su prisutni u gotovo 97% trudica, da bi nakon toga sama učestalost se znakovito smanjila na oko 65-70%<sup>147-148</sup>.

U našem istraživanju učestalost niskog QGCS  $\leq 1$  je bila 31.6 %. Ako uspoređujemo učestalost niskog QGCS iz našeg prethodnog istraživanja od 5.6%<sup>73</sup> između 16-24 tjedna trudnoće dolazimo do potvrde gore navedenih rezultata japanskim autora o smanjenju udjela cervikalnih žljezda u III tromjesječju<sup>147,148</sup>. Međutim naši rezultati niskog QGCS mogu se djelomično usporediti sa stupnjem detekcije u studiji Yoshimatsu i sur<sup>148</sup>. Oni su uspoređivali 101 trudnicu sa simptomima prijetjećeg pobačaja i prijetjećeg PP između 16 – 35 tjedana trudnoće koje su dobivale tokolizu zbog kontrakcija te 260 normalne trudnoće. U skupini trudnica sa simptomima prijetjećeg pobačaja i PP ukupni stupanj detekcije cervikalnog žljezdanog područja je bio mnogo manji i iznosio je 44.5%. Grupa trudnica kod kojih se nije moglo detektirati cervikalno žljezdano područje ukupno trajanje trudnoće je bilo statistički značajno kraće te je ova studija po prvi puta pokazala da izostanak cervikalnog žljezdanog područja prikazuje ubrzano sazrijevanje cerviksa te predstavlja dodatno obilježje koje se može koristiti u svrhu procjene rizika PP<sup>148</sup>. U našem istraživanju niski QGCS je bio 31.6% što je značajno razlikuje od rezultata grupe japanskih autora od 55.5%<sup>148</sup>. Međutim u japanskoj studiji uključene su trudnice u puno većem trajanju trudnoće odo 16 do 35 tjedna u usporedbi s našom od 22 do 34 tjedna. Najviše izostanaka žljezdanog područja se upravo događa iza 32 tjedna kada su japanski autori uključili više trudnica jer su im i kriteriji ulaska uključivali i



trudnice u 35 tjednu trudnoće. Također japanski autori su uključili i manji broj trudnica 101 naprema 167 u našem istraživanju te su uključili samo trudnice s kontrakcijama maternice bez progresije genitalnog nalaza<sup>148</sup>.

Naši rezultati niskog QGCS  $\leq 1$  za procijenu rizika poroda  $< 37$  tjedna su statistički značajni. Mjere dijagnostičke točnosti obilježavaju osjetljivost od preko 50%, ali uz PPV od 32%. Vrijednosti specifičnosti i NPV su izrazito visoke preko 96%. Omjer vjerojatnosti poroda  $< 37$  tjedana uz niski QGCS su statistički značajne i uz uključenje prevalencije te je vjerojatnost poroda 4.3 puta veća od onih trudnica koji imaju QGCS  $\geq 1$ .

Ako se pogleda učinkovitost niskog QGCS u procijeni PP  $\leq 34$  tjedna tada omjer vjerojatnosti uz uključenu prevalenciju nije više statistički značajan (1.3 uz 95% CI 0.8-1.5). U zaključku možemo ustvrditi da se udio žljezdčanog područja smanjuje se trajanjem trudnoće međutim za detekciju PP  $\leq 34$  tjedana nisko QGCS se nije pokazao boljim dijagnostičkim obilježjem u odnosu na duljinu cerviksa  $\leq 15$  mm ili pH rodnice  $\geq 5.0$  te se kao takav ne treba upotrebljavati za procijenu rizika. Ako usporedimo rezultate naše prethodne studije na niskorizičnoj populaciji i tada nam je QGCS bio značajniji u procijeni kasnog PP između 35 – 37 tjedna u usporedbi s kratkom duljinom cerviksa<sup>73</sup>.

Izostanak žljezdanog područja predstavlja ubrzano sazrijevanje cerviksa, ali je taj proces dugotrajan. Otkrivanje izostanka žljezdanog područja može predvidjeti PP međutim u velikom broju slučajeva PP će nastupiti nakon 34 tjedna trudnoće.

Bakterijska vaginoza je veoma čest i složen klinički sindrom karakteriziran promjenom mikroflore u rodnici<sup>49</sup>. U više od 50 % slučajeva trudnice nemaju simptoma iako postoji promjena mikroflore<sup>152</sup>, a sama učestalost BV u trudnica se kreće oko 20%<sup>153</sup> te je povezana

s većom učestalošću PP. Današnji zlatni standard koji se koristi u velikoj većini centara i istraživanja za dokaz BV su citološki kriteriji definirani po Nugentovoj bodovnoj ljestvici <sup>50</sup>. Zbog bodova između 7-10 se koristi za postavljenje citološke dijagnoze BV i takav citološki nalaz je povezan s 1.5 – 3 puta većim brojem PP <sup>50-52</sup>. Uz Nugentove kriterije velika većina studija pokazala je da povišenje vaginalnog pH ( $\geq 4.5$  ili  $\geq 5.0$ ) samo ili u kombinaciji s povišenim Nugentovim kriterijima statistički značajno povezano s PP <sup>153,162-164</sup>.

Sve do sada objavljene studije procijene vaginalnog pH u svrhu predviđanja PP su se provodile na niskorizičnoj populaciji u prvom ili drugom tromjesječju <sup>162-167</sup>. Mi smo također do sada u našoj zadnjoj studiji na 316 niskorizičnih trudnica dokazali da je povišeni vaginalni pH  $\geq 5.0$  u drugom tromjesječju čak i bolji prediktor PP od UZV kratke duljine cerviksa te da je vjerojatnost za PP < 37 tjedana 46.7, 95% CI (14.0–155.7), a za PP  $\leq 34$  tjedana 38.5, 95% CI (17.7–83.8). Zbog svega navedenog i mi smo u našoj studiji kao točku prijeloma vaginalnog pH uzeli stupanj kiselosti  $\geq 5.0$  te smo rezultate temeljili na tome <sup>168</sup>. Salling i Hoyme su prije par godina objavili zadnje rezultate svog dugotrajnog i velikog projekta samokontrole vaginalnog pH u svrhu otkrivanja rizične skupine trudnica za PP <sup>153</sup>.

Oni su u svojim istraživanjima za točku prijeloma vaginalnog odredili kao pH  $\geq 4.7$ , a ona je imala visoku osjetljivost od 97% za otkrivanje BV <sup>156</sup>. Međutim njihov program prevencije i liječenja BV je uključivao niskorizične trudnice u prvom tromjesječju te se njihovi podaci ne mogu uspoređivati s našima.

U velikoj meta analizi objavljeno prije godinu dana BV je i kod trudnica sa znakovima prijetjećeg PP povezana s negativnim ishodom trudnoće u smislu povećane učestalosti PP<sup>169</sup>. Autori su zaključili da iako su podaci heterogeni, ispitivanje povezanosti BV kod trudnica sa znakovima prijetjećeg PP bi mogle donjeti nove spoznaje o toj vezi<sup>169</sup>.

U našoj studiji uspoređivali smo vaginalni pH  $\geq 4.8$  te pH  $\geq 5.0$  koji su se  $\chi^2$  testom potvrdili kao najbolje točke prijeloma u svrhu procjene rizika PP < 37 te  $\leq 34$  tjedana.

Jedna i druga točka prijeloma pokazali su se statistički značajne i u slučaju kada se uključila i prevalencija u procjeni vjerojatnosti PP < 37 tjedana u populaciji trudnica sa znakovima prijetećeg PP te povišen pH  $\geq 4.8$  donosi gotovo 4 puta, a pH  $\geq 5.0$  gotovo 6 puta veću vjerojatnost poroda < 37 tjedana.

Međutim u procjeni vjerojatnosti poroda  $\leq 34$  tjedana samo pH  $\geq 5.0$  se pokazao jedini statistički značajano obilježje procjene vjerojatnosti PP. Visok stupanj kiselosti donosi gotovo 5 puta povećanu vjerojatnost nastanka PP  $\leq 34$  tjedana te od svih promatranim obilježja u našoj studiji predstavlja najsnažnije obilježje procjene PP  $\leq 34$  tjedna u populaciji trudnica sa znakovima prijetećeg PP.

Nedostaci naše studije su u prvom redu relativno mali broj ispitanica. Iako je učinjen izračun broja ispitanica prije samog istraživanja koji se je temeljio na 20 % učestalosti PP < 37 tjedana u populaciji trudnica sa znakovima prijetećeg PP, a u našoj populaciji je učestalost PP < 37 tjedana bila 25.1%, tri prijašnje studije ipak su imale veći broj ispitanica uključenih u istraživanje. Također više od 14% trudnica je isključeno iz daljnjeg istraživanja zbog različitih isključnih kriterija od kojih je najviše bilo zbog neprovedene kortikosteroidne profilakse RDS-a. Uključivanje dijela tih trudnica možda bi mogle u manjoj mjeri utjecati i na promjenu rezultata.

Rezultati govore u prilog maloj učestalosti kratkoročnih neonatalih komplikacija jer je ukupno 11/167 (6.6%) djece je imalo Apgar ocijenu  $\leq 7$  u prvoj minuti, samo a 4/167 (2.3%) i u 5 minuti po porodu. Četvoro djece (2.3%) je primljeno u jedinicu intenzivnog liječenja, a mehanička ventilacija je primjenjena u 3/167 (1.8%) djece. Ukupno 4 djece rođeno je prije 31 tjedna (28, 28, 29, 31 tjedan) i sva djeca su primljena u jedinicu intenzivnog liječenja te je kod djece rođene u 28, 28, 29 tjednu primjenjena mehanička ventilacija.

U slučaju da smo uzeli točku prijeloma trajanja trudnoće od 31 tjedan potreban broj uključenih ispitanica bi bio skoro deset puta veći. Sakupiti toliki broj trudnica sa znakovima prijetećeg PP bio bi veliki izazov i puno većem perinatalnom centru od našeg. Shodno tome mi smo se odlučili uzeti točku prijeloma trajanja trudnoće od 34 tjedna jer predstavlja najbolji omjer između potrebnog broja ispitanica i značajnosti pojedinog testa probira. Populacija trudnica koja će roditi rano ( $\leq 34$  tjedna) predstavlja najznačajniju populaciju u kojoj bi dijagnostička točnost pojedinih testova probira bila od najveće važnosti.

Gledajući sva naša obilježja procijene vjerojatnosti PP  $\leq 34$  tjedana samo duljina cerviksa  $\leq 15$  mm podiže vjerojatnosti stvarnog PP za 2.5 puta, a pH rodnice  $\geq 5.0$  za 5 puta. Kod trudnica sa znakovima prijetećeg PP te uz to prisutnim gore navedenim obilježjima mogli bi izdvojiti skupinu sa povišenim stvarnim rizikom PP te bi pravilnim postupkom u smislu pravovremene primjene kortikosteridne profilakse i tokolitičke terapije te pravovremog prebačaja trudnice u terciarni centar gdje postoji najbolja novorođenačka skrb i dovesti do smanjenja perinatalnog pobola i smrtnosti uzrokovanog prijevremenim rođenjem djeteta.

## 6.0 Zaključci

Točka prijeloma duljine cerviksa od 25 mm koja se koristi u velikoj većini dosadašnjih studija nije statistički značajno obilježje kojim možemo procijeniti PP  $\leq 34$  te  $< 37$  tjedana i kao takva se ne treba koristiti u procjeni PP u populaciji trudnica s znakovima prijetecog PP.

Točka prijeloma duljine cerviksa od 15 mm je statistički značajno obilježje procjene PP  $\leq 34$  te  $< 37$  tjedana te uz uključenu prevalenciju PP podiže vjerojatnost nastanka PP za 2.5 ili 4.7 puta.

Izostanak žljezdanog područja ili nizak QGCS predstavlja ubrzano sazrijevanje cerviksa, ali je taj proces dugotrajan. Niski QGCS  $\leq 1$  u drugom ili trećem tromjesječju može predvidjeti PP međutim u velikom broju slučajeva PP će nastupiti nakon 34 tjedna trudnoće.

Nizak QGCS  $\leq 1$  je puno bolje obilježje procijene PP u ranijoj trudnoći između 16 - 24 tjedna.

Povišen vaginalni pH  $\geq 4.8$  donosi gotovo 4 puta, a pH  $\geq 5.0$  gotovo 6 puta veću vjerojatnost poroda  $< 37$  tjedana u populaciji trudnica sa znakovima prijetecog PP.

Od svih promatranih obilježja najbolji prediktor PP  $\leq 34$  tjedna se pokazao vaginalni pH  $\geq 5.0$  koji podiže vjerojatnost 5 puta.

U svrhu procijene PP  $\leq 34$  tjedana kod trudnica između 22 – 34 tjedna trudnoće sa znakovima prijetecog PP samo duljina cerviksa  $\leq 15$  mm podiže vjerojatnosti za 2.5 puta, a pH rodnice  $\geq 5.0$  za 5 puta.

## 7.0 Sažetak

Uvod: Kod trudnica sa znakovima prijetjećeg prijevremenog poroda (PP) stvarna učestalost PP se kreće oko 25% . Velika većina dosadašnjih testava probira karakterizirani su niskom pozitivnom prediktivnom vrijednošću koja dovodi do velikog broja lažno pozitivnih nalaza te nepotrebne hospitalizacije i terapije. U zadnjih nekoliko desetaka godina ultrazvučno (UZV) mjerenje duljine cerviksa te mjerenje vaginalnog pH imaju visoku dijagnostičku točnost u procijeni PP u visokorizičnoj populaciji dok UZV mjerenje žljezdanog područja cerviksa predstavlja dodatno obilježje kojim možemo procijeniti ubrzano sazrijevanje cerviksa i na taj način pridonjeti boljem i točnijem procijeni rizika PP u populaciji trudnica sa znakovima prijetjećeg PP.

Ispitanice i metode: U prospektivnom kohortnim istraživanju uključili smo 167 trudnica sa znakovima prijetjećeg PP između 22 i 34 tjedna trudnoće. Kod svake trudnice smo UZV mjerili duljinu cerviksa i kvalitativnu analizu žljezdanog područja te odredili vaginalni pH. Najoptimalnije točke prijeloma duljine cerviksa su bile duljina  $\leq 15$  mm te  $\leq 25$  mm, kvalitativni glandularni cerviklani zbroj  $\leq 1$  te vaginalni pH  $>4.8$  te  $>5.0$ . Cilj istraživanja je bio odrediti dijagnostičku točnost te omjer vjerojatnosti (LR) testova u svrhu predviđanja PP  $< 37$  te  $\leq 34$  tjedana.

Rezultati: Ukupna učestalost PP  $< 37$  tjedana je bila 25.1% (42/167), dok je učestalost PP  $\leq 34$  tjedana bila 12.6% (21/167). Duljina cerviksa  $\leq 25$  mm je opažena u 53/167 (31.7%), a duljina  $\leq 15$  mm u 17/167 (10.2%) trudnica. Nizak kvalitativni žljezdani zbroj je bio prisutan u 45/167 (26.9%) dok je visoki pH  $\geq 4.8$  bio prisutan u 57/167(34.1%), a  $\geq 5.0$  u 27/167 (16.2%) trudnica. Mjere dijagnostičke točnosti predviđanja PP  $< 37$  i  $\leq 34$  tjedana su bile najbolje kod mjerenja pH  $\geq 5.0$  (za  $< 37$  tjedana LR 5.7 95% CI [2.3-14.4]), za  $\leq 34$  tjedana LR 4.7 95% CI [1.6-13.3]. Statističku značajnost u svrhu predviđanja PP  $\leq 34$  tjedana su imali

samo  $\text{pH} \geq 5.0$  (LR 4.7 95% CI [1.6-13.3]) i duljina cerviksa  $\leq 15$  mm (LR 2.4 95% CI [1.1-5.3]).

Zaključak: U populaciji trudnica sa simptomima prijetjećeg PP jedino povišen  $\text{pH} \geq 5.0$  i skraćenje duljine cerviksa  $\leq 15$  mm mogu predvidjeti PP  $\leq 34$  tjedana.

## 7.1 Summary

Background: In a population of pregnant women with signs and symptoms of threatened preterm labor only 25% will deliver preterm. The majority of screening test are characterized with low positive predictive value that leads to unnecessary hospitalization and therapy. In a last few decades sonographic assessment of cervical length (CL) as well as measurement of vaginal pH has had high diagnostic accuracy regarding the prediction of PTD in a high risk population. Additional sonographic parameter is a low qualitative glandular cervical score (QGCS) which is an early sign of accelerated cervical maturation that could improve diagnostic accuracy regarding the prediction of PTD in a population of pregnant women with signs and symptoms of threatened preterm labor.

Materials and methods: Totally, 167 pregnant women with signs and symptoms of threatened preterm labor between 22 and 34 week are enrolled in this prospective cohort study. At any participants we measured CL, QGCS as well as vaginal pH. The best cut off points for CL was length  $\leq 15$  mm, and  $\leq 25$  mm, for QGCS  $\leq 1$ , and for vaginal pH were  $\geq 4.8$  and  $\geq 5.0$ . The primary outcome included the diagnostic accuracy of tests regarding the prediction of PTD  $< 37$  and  $\leq 34$  weeks.

Results: The overall incidence of PTD  $< 37$  weeks was 25.1 % (42/167) whereas the incidence of PTD  $\leq 34$  weeks was 12.6 % (21/167). Shortened CL  $\leq 25$  mm was found in 31.7% (53/167) whereas CL  $\leq 15$  mm was found in 10.2% (17/167). Low QGCS was present in 26.9% (45/167) whereas high pH  $\geq 4.8$  in 34.1% (57/167) and  $\geq 5.0$  in 16.2% (27/167). The best diagnostic accuracy regarding the prediction of PTD  $< 37$  and  $\leq 34$  weeks had pH  $\geq 5.0$  ( $< 37$  weeks LR 5.7 95% CI [2.3-14.4]), and  $\leq 34$  weeks LR 4.7 95% CI [1.6-13.3]. Only pH  $> 5.0$  (LR 4.7 95% CI [1.6-13.3]) and CL  $\leq 15$  mm (LR 2.4 95% CI [1.1-5.3]) had statistically significant accuracy regarding the prediction of PTD  $\leq 34$  weeks.



Conclusion: In a population of pregnant women with signs and symptoms of preterm labor only vaginal pH  $\geq 5.0$  and CL  $\leq 15$  mm could predict PTD  $\leq 34$  weeks.

## 8.0 Životopis

Ozren Grgić, dr. med. rođen je u Zagrebu 10.08.1978. Osnovnu školu i Prvu gimnaziju pohađao je u rodnom gradu, a 1996 je upisao studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Studij medicine je završio 2002 godine, a iste godine je odradio i pripravnički staž na Klinici za tumore. Između 2003-2006 godine zaposlen je kao znanstveni novak u suradničkom zvanju asistenta na Klinici za ginekologiju i porodništvo, OB Sveti Duh. Godine 2004 upisuje doktorski poslijediplomski studij biomedicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Tijekom 2004 i 2005 godine radi kao predavača Ginekologije i porodništva u srednjoj školi za medicinske sestre i tehničare u Vrapču, a 2005 je predsjednik Organizacijskog odbora «37<sup>th</sup> International Annual Meeting of the Society for the Study of Pathophysiology of Pregnancy, Organization Gestosis». Od 2004 godine aktivno se uključuje u rad multicentrične studije „Twin birth study“ sa sjedištem u Torontu, Kanada, a 2005 godine je završio poslijediplomski tečaj Ultrazvuka u ginekologiji i porodništvu.

Godine 2006. započinje specijalistički staž iz ginekologije i porodništva koji provodi dijelom na Klinici za tumore, a dijelom na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. Tijekom znanstvenog novatstva kao i specijalizacije aktivno sudjeluje u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi. Aktivno je sudjelovao kao pozvani predavač na 10-tak skupova u zemlji i inozemstvu.

Do sada je objavio kao prvi autor i koautor 13 radova indeksiranih u Current Contents publikacijama, 4 rada indeksiranih u Index Medicus te 6 poglavlja u različitim stručnim knjigama.

## 9.0. Literatura

1. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360:1489-97.
2. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:773-82.
3. Iams JD. Preterm birth. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 4th ed. Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2002:755-826.
4. Iannucci TA, Tomich PG, Gianopoulos JG. Etiology and outcome of extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1896-902.
5. McCormick, MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*. 1985;312:82-90.
6. Terzidou V, Bennett PR. Preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14:105-13.
7. Seubert DE, Stetzer BP, Wolfe HM, Treadwell MC. Delivery of the marginally preterm infant: what are the minor morbidities? *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1087-91.
8. Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV et al. Trends in preterm birth and neonatal mortality among blacks and whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol*. 2001;154:307-15.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
10. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA*. 2000;284:843-9.
11. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114:372-6.

12. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol.* 2006;30:81-8.
13. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA et al. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:238-44.
14. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;85:23-28.
15. Doyle LW, Rogerson S, Chuang SL, James M, Bowman ED, Davis PG. Why do preterm infants die in the 1990s? *Med J Aust.* 1999;170:528-32.
16. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 271-7.
17. Davis NM, Ford GW, Anderson PJ, Doyle LW, Group at VICS. Developmental coordination disorder at 8 years of age in a regional cohort of extremely-low-birthweight or very preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:325-30.
18. Taylor HG, Minich NM, Klein N, Hack M. Longitudinal outcomes of very low birth weight: neuropsychological findings. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:149-63.
19. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr.* 2005;26:427-40.
20. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006;118:108-13.

21. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005;116:635-43.
22. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:457-63.
23. Finken MJJ, Inderson A, Van Montfoort N et al. on behalf of the Dutch POPs-19 Collaborative Study Group. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res*. 2006;59:604-9.
24. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol*. 1991;77:343-7.
25. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551-63.
26. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113:17-42.
27. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:S36-46.
28. Slater D, Dennes W, Sawdy R et al. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human fetal membranes throughout pregnancy. *J Mol Endocrinol*. 1999;22:125-30.
29. Sawdy RJ, Slater DM, Dennes WJ et al. The roles of the cyclo-oxygenases types one and two in prostaglandin synthesis in human fetal membranes at term. *Placenta*. 2000;21:54-7.
30. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev*. 2000;21:514-50.

31. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1317-24.
32. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V et al. Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:17-29.
33. Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labour. *Biol Neonate.* 2001;79:163-7.
34. Sheldon J, Riches P, Gooding R, Soni N, Hobb JR. C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. *Clin Chem.* 1993;39:147-50.
35. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ.*2003;327(7410):313.
36. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr.* 2003;133:1737S-40S.
37. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr.* 2003;133:1645S-8S.
38. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goepfert A, Hauth JC. The Alabama preterm birth project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:792 -6.
39. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:643-50.
40. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH et al. 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;181:1216-21.

41. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;94:5-11.
42. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007;109:309-13.
43. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol.* 2000;89:1117-9.
44. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342:1500-7.
45. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol.* 1990;75:622-6.
46. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:54-9.
47. Romero R, Gomez R, Ghezzi F et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:186-93.
48. Yoon BH, Romero R, Yang SH et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1433-40.
49. Amstel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74:14-22.
50. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29:297-301.
51. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1231-5.

52. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birthweight infant. The vaginal infections and prematurity study group. *N Engl J Med.* 1995;333:1737-42.
53. Hillier SL, Krohn MA, Cassen E et al. The role of bacterial vaginosis and vaginal bacteria in amniotic fluid infection in women in preterm labor with intact fetal membranes. *Clin Infect Dis.* 1994;20:S276-8.
54. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol.* 2005;32:523-59.
55. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis.* 1997;24: 353-60.
56. Sweet RL, Landers DL, Walker C et al. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:824-33.
57. Donders GG, Desmyter J, De Wet DH et al. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birth weight. *Genitourin Med.* 1993;69:98-101.
58. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:875-80.
59. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73:576-82.
60. Goepfert AR, Jeffcoat M, Andrews WW et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;104:777-83.
61. Moore TR, Iams JD, Creasy RK, Burau KD, Davidson AL. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994;83:517-23.



62. Iams JD, Newman RB, Thom EA et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med.* 2002;346:250-55.
63. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO et al. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:748-54.
64. Iams, JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567–72.
65. Andrews WW, Copper RL, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, DuBard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early, spontaneous delivery. *Obstet Gynecol.* 2000;95:222-26.
66. Grgic O, Matijevic R. Uterine electrical activity and cervical shortening in the midtrimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(3):246-8.
67. Jackson GM, Ludmir J, Bader TJ. The accuracy of digital examination and ultrasound in the evaluation of cervical length. *Obstet Gynecol.* 1992;79(2):214-8.
68. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18–22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1998;92:902-7.
69. Hassan SS, Romero R, Berry SM et al. 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.
70. Guzman ER, Walters C, Ananth CV et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:204-10.

71. 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(3): 200-19.
72. 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(4): 723-30.
73. Grgic O, Matijevic R, Vasilj O. Qualitative Glandular Cervical Score as a Potential New Sonomorphological Parameter in Screening for Preterm Delivery. *Ultrasound Med Bio.* 2006;32(3):333-8.
74. Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Is sonographic assessemetn of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery i low risk population? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11): 1342-7.
75. Gomez R, Galasso M, Romero R et al. 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; 171(4): 956-64.
76. Owen J, Yost N, Berghella V et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001; 286:1340-8.
77. Guzman ER, Walters C, Ananth CV et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:204-10.

78. Cook CM, Ellwood DA. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:109-13.
79. Odibo AO, Berghella V, Reddy U et al. Does transvaginal ultrasound of the cervix predict preterm premature rupture of membranes in a high-risk population? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:223-7.
80. Leitich H, Brumbauer M, Kaider A et al. Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1465-72.
81. Matijevic R, Grgic O, Klobucar A. Diagnosis and therapy of cervical insufficiency. *Acta Med Croatica.* 2003;57(4):287-94.
82. Williams Obstetrics: 22<sup>nd</sup> edition. F. Gary Cunningham, Kenneth L. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Larry C. Gilstrap III, Katharine D. Wenstrom. Chapt 9: abortion. 2005, 2001 by the McGraw-Hill Companies, Inc
83. Harger JH. Cerclage and cervical insufficiency: An evidence-based analysis. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1313-27.
84. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E et al. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol.* 1997; 90:978-82.
85. van Rooijen M, Persson E. Pregnancy outcome after laser vaporization of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:346-8.
86. Vyas NA, Vink JS, Ghidini A et al. Risk factors for cervical insufficiency after term delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:787-91.

87. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:990-6.
88. Ramsey PS, Tamura T, Goldenberg RL et al. The preterm prediction study: elevated cervical ferritin levels at 24 weeks gestation are associated with spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:458-63.
89. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:990-6.
90. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:662-8.
91. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1231-5.
92. Offenbacher S, Katz V, Fertik G et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996;67:1103-13.
93. 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; 10;325(7359):301.
94. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):368-72.

95. Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC 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.
96. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin-how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG.* 2003;110 (Suppl 20):66-70.
97. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, Kreaden US, Andrews WW. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol.* 2001;97:225-8.
98. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM et al. Can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:652-5.
99. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18;(4):CD004352.
100. Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Oral maintenance ritodrine tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial. *Croat Med J.* 2006;47(1):25-31.
101. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964; 24:266-8.
102. Michaels WH, Montgomery C, Karo J et al. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154:537-46.
103. Phelps JY, Higby K, Smyth MH et al. Accuracy and intraobserver variability of simulated cervical dilatation measurements. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:942-5.
104. Imseis HM, Trout WC, Gabbe SG. The microbiologic effect of digital cervical examination. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:578-80.

105. 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;24(5):554-7.
106. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(3):305-22.
107. Berghella V, Ness A, Bega G, Berghella M. Cervical sonography in women with symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(3):383-96.
108. Grimes DA. Understanding screening tests: the key to avoiding pitfalls in interpretation. *Contemp Obstet Gynecol.* 2000;6:46-68.
109. Whittingham TA. WFUMB Safety Symposium on Echo-Contrast Agents: exposure from diagnostic ultrasound equipment relating to cavitation risk. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(2):214-23.
110. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Bioeffects and Safety Committee. Executive Board of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):100
111. Fowlkes JB; Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine. American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J Ultrasound Med.* 2008;27(4):503-15.
112. Krebs-Jimenez J, Neubert GA. The microbiological effects of endovaginal sonographic assessment of cervical length. *J Ultrasound Med.* 2002;21:727-9.

113. Carlan SJ, Richmond LB, O'Brien WF. Randomized trial of endovaginal ultrasound in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1997;89:458-61.
114. Dutta RL, Economides DL. Patient acceptance of transvaginal sonography in the early pregnancy unit setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22:503-7.
115. Michaels WH, Montgomery C, Karo J et al. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154:537-46.
116. Burger M, Weber-Rossler 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;9:188-93.
117. Zorzoli A, Soliani A, Perra M, Caravelli E, Galimberti A, Nicolini U. Cervical changes throughout pregnancy as assessed by transvaginal sonography. *Obstet Gynecol.* 1994;84: 960-4.
118. Yost NP, Bloom SL, Twickler DM, Leveno KJ. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):510-6.
119. 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.
120. Adhikari K, Bagga R, Suri V, Arora S, Masih S. Cervicovaginal HCG and cervical length for prediction of preterm delivery in asymptomatic women at high risk for preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Feb 12. [Epub ahead of print]

121. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):37-44.
122. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):562-7.
123. Vogel I, Goepfert AR, Thorsen P et al. Early second-trimester inflammatory markers and short cervical length and the risk of recurrent preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2007;75(2):133-40.
124. Durnwald CP, Walker H, Lundy JC, Iams JD. Rates of recurrent preterm birth by obstetrical history and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1170-4.
125. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot Mde L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):532-6.
126. To MS, Palaniappan V, Skentou C, Gibb D, Nicolaides KH. Elective cerclage vs. ultrasound-indicated cerclage in high-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(5):475-7.
127. Berghella V, Daly SF, Tolosa JE et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):809-15.
128. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):140-4.



129. 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.
130. Berghella V, Pereira L, Gariepy A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: Prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1393-7.
131. Airoidi J, Berghella V. Transvaginal ultrasound of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol.* 2005;106:553-6.
132. Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(2):198-200.
133. Parikh R, Horne H, Feinstein SJ, Anasti JN. Cervical length screening in patients who have undergone loop electrosurgical excision procedure. *J Reprod Med.* 2008;53(12):909-13.
134. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):37-44.
135. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Nuutila M et al. Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;2:1-8.
- 136 Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscü E. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64(2):109-16.
- 137 Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez 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(4):421-6.

- 138 Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):768-74.
139. 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(1):138-43.
140. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):368-72.
141. Kwasan S, Paisarntuntiwong R, Charoenchainont P. Cervical length measurement by transvaginal sonography in preterm pregnant women for prediction of preterm birth. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 2:S48-55.
142. Daskalakis G, Thomakos N, Hatzioannou L, Mesogitis S, Papantoniou N, Antsaklis A. Cervical assessment in women with threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(5):309-12.
143. Botsis D, Papagianni V, Vitoratos N, Makrakis E, Aravantinos L, Creatsas G. Prediction of preterm delivery by sonographic estimation of cervical length. *Biol Neonate.* 2005;88(1):42-5.
144. 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(2):117-25.

145. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1994;84(1):40-6.
146. 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 Nov;82(5):829-32.
147. Sekiya T, Ishihara K, Yoshimatsu K, Fukami T, Kikuchi S, Araki T. Detection rate of the cervical gland area during pregnancy by transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):328-33.
148. Yoshimatsu K, Sekiya T, Ishihara K, Fukami T, Otabe T, Araki T. Detection of the cervical gland area in threatened preterm labor using transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation and the outcome of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53(3):149-56.
149. Fukami T, Ishihara K, Sekiya T, Araki T. Is transvaginal ultrasonography at mid-trimester useful for predicting early spontaneous preterm birth? *J Nippon Med Sch.* 2003; 70(3):135-40.
150. Asakura H, Fukami T, Kurashina R, Tateyama N, Doi D, Takeshita T. Significance of Cervical Gland Area in Predicting Preterm Birth for Patients with Threatened Preterm Delivery: Comparison with Cervical Length and Fetal Fibronectin. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(1):1-8.
151. Pires CR, Moron AF, Mattar R, Diniz AL, Andrade SG, Bussamra LC. Cervical gland area as an ultrasonographic marker for preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93(3):214-9.

152. Woodrow N, Lamont RF. Bacterial vaginosis: its importance in obstetrics. *Hospital Medicine*. 1998;59:447-50.
153. Hoyme UB, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;10;115(2):148-53.
154. Nyrgen P, Rongwei F, Freeman M, Bougastos C, Klebanoff M, Guise JM. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the US preventive service task force. *Ann Intern Med*. 2008;148:220-33.
155. Koumans EH, Kendrick JS, for the CDC Bacterial Vaginosis Working Group. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. *Sex Transm Dis*. 2001; 28:292-7.
156. Antonio MD, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis*. 1999; 180:1950-6.
157. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis*. 1996;174:1058-63.
158. Holzman C, Leventhal JM, Qiu H et al. The BV Study Group: factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Am J Public Health*. 2001;91:1664-70.
159. Keane F, Ison C, Taylor-Robinson D. A longitudinal study of the vaginal flora over a menstrual cycle. *Int J STD AIDS*. 1997;8:489-94.
160. Wiggins R, Hicks SJ, Soothill PW et al. Mucinas and sialidases: their role in the pathogenesis of sexually transmitted infections of the female genital tract. *Sex Transm Infect*. 2001; 77:402-8.

161. Shrier LA, Bowman FP, Lin M, Crowley-Nowick PA. Mucosal immunity of the adolescent female genital tract. *J Adolesc Health*. 2003; 32:183-6.
162. Hauth JC, MacPherson C, Carey C, Spellacy WN. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:831-5.
163. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1150-4.
164. Cauci S, McGregor J, Thorsen P, Grove J, Guaschino S. Combination of vaginal pH with vaginal sialidase and prolidase activities for prediction of low birth weight and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):489-96.
165. Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Thongkrajai P, Chongsomchai C, Pakarasang M. Vaginal fluid pH as a screening test for vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;66(2):143-8.
166. Gutman RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):551-6.
167. Jazayeri A, Arnold H, Jazayeri MK, Spellacy WN. A prospective study of vaginal pH as a predictor of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(1):30-3.
168. Matijevic R, Grgic O, Knezevic M. Screening for preterm labor by detection of bacterial vaginosis and cervical insufficiency using vaginal pH and ultrasound cervical length measurement in mid trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; *in press*
169. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):375-90.

**Tablica 1.**

Dosadašnje studije mjerenja duljine cerviksa u visokorizičnoj populaciji

	Studija	Godina	VS	N	UK
1	Adhikari <sup>120</sup>	2009	P	75	PPP
2	Parikh <sup>133</sup>	2008	R	97	LLETZ
3	Crane <sup>121</sup>	2008	R	88	PPP/PPPO < 37
4	Visintine <sup>132</sup>	2008	P	65	DC
5	Bittar <sup>122</sup>	2007	P	105	PPP < 37
6	Vogel <sup>123</sup>	2007	P	61	PPP ≤ 34
7	Crane <sup>134</sup>	2006	P	75	LLETZ
8	Durnwald <sup>124</sup>	2005	R	188	PPP 18-36
9	Airoidi <sup>131</sup>	2005	P	64	UM
10	De Carvalho <sup>125</sup>	2005	R	180	PPP < 37
11	Berghella <sup>130</sup>	2004	P	109	CZ
12	Berghella <sup>128</sup>	2003	P	183	PPP 14-34, CZ, UM, DC, DES
13	To <sup>126</sup>	2002	R	43	PPP 16-33
14	Guzman <sup>70</sup>	2001	P	469	PPP 24-37, CZ, UM, DC, DES
15	Owen <sup>76</sup>	2001	P	183	PPP ≤ 32
16	Andrews <sup>65</sup>	2000	P	69	PPP 16-30
17	Cook <sup>78</sup>	2000	P	120	PPP 14-34, CZ, UM, DC
18	Berghella <sup>127</sup>	1999	P	168	14-34, CZ, DC, UM, DES
19	Watson <sup>129</sup>	1998	P	407	PPP < 37, UM, GOD, UI

Kratice: VS – vrsta studije, P – prospektivna, R – retrospektivna, N – broj, UK - ,PPP – prethodni prijevremeni porod, LLETZ – konizacija električnom omčom, PPPO – pretermijski prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, DC – dilatacija i kiretaža, MU – malformacije uterusa, KC –konizacija cerviksa, DES – izloženost dietilstilbestrolu, GOD – godine trudnoće, UI – uroinfekcija

**Tablica 2.**

Dosadašnje studije mjerenja duljine cerviksa u populaciji trudnica sa simptomima prijetjećeg prijevremenog poroda

	Studija	N	PP	VPP	VM	C mm	Sen	Spe	PPV	NPV	LR*/OR**/ RR***
1	Rahkonen 2009 <sup>135</sup>	246	4%	≤34	22-34	25				97	6.8*
2	Eroglu 2007 <sup>136</sup>	51	20%	≤35	24-35	25	58	92	67	90	7.6*
3	Palacio 2007 <sup>137</sup>	116	10%	≤34	24-32	25	50	87	32	94	4.2*
4	Holst 2006 <sup>138</sup>	87	39%	≤34	24-32	15	72	73	78	78	4.8*
5	Schmitz 2006 <sup>139</sup>	358	13%	≤35	18-34	25	75	63	24	94	3.4*
6	Tsoi 2006 <sup>140</sup>	510	15%	≤35	24-34	25	76	79	25	98	3.9*
7	Kwasan 2005 <sup>141</sup>	69	49%	<37	24-36	30	93	82	83	91	5.3*
8	Daskalakis 2005 <sup>142</sup>	172	37%	≤34	24-34	20	60	97	94	81	22.8*
9	Botsis 2005 <sup>143</sup>	104	23%	<37	24-36	15	81	92			52.8**
10	Venditelli 2001 <sup>144</sup>	200	41%	<37	19-36	30	83	88	54	80	2.8***
11	Iams 1994 <sup>145</sup>	48*	40%	≤36	16-36	30				100	NA
12	Murakawa 1993 <sup>146</sup>	32	34%	<37	18-37	20	78	100	100	86	NA

Kratice: N – broj, PP – postotak prijevremenog poroda, VPP – vrijeme prijevremenog poroda, C – eng „cut off“ – točka prijeloma cerviksa u milimetrima, Sen –osjetljivost, Spec – specifičnost, PPV – pozitivna prediktivna vrijednost, NPV – negativna prediktivna vrijednost, LR – eng. „likelihood ratio“ - omjer vjerojatnosti, OR – eng „odds ratio“ - omjer izgleda, RR – eng. „risk ratio“ - omjer rizika , d - dana

### Tablica 3.

Bakterijska vagioza kod trudnica s znakovima prijetjećeg prijevremenog poroda i negativni ishod trudnoće (prijevremeni porod, infekcija majke i novorođenčeta)<sup>172</sup>

Ishod	Broj studija	Broj trudnica	OR [95%CI]
PP < 37 tjedana	5	350	2.38 [1.02-5.58]
PP ≤ 34 tjedana	3	466	1.59 [0.74-3.42]
PP ≤ 33 tjedana	1	354	2.35 [0.88-6.26]
Infekcija majke	1	354	2.01 [0.24-17.01]
Infekcija novorođenčeta	1	354	1.49 [0.33-6.80]

Kratice: PP – prijevremeni porod, OR – eng „odds ratio“ - omjer izgleda, CI – eng „confidence interval“ – interval pouzdanosti



**Tablica 4.**

Dijanostička učinkovitost testova u svrhu predikcije prijevremenog poroda &lt; 37 tjedana

Varijabla	Osjetljivost [95%CI]	Specifičnost [95%CI]	PPV [95%CI]	NPV [95%CI]	LR + [95%CI]	LR + p [95%CI]
DC ≤ 25 mm	71.4% 55.1-83.8%	81.6% 73.4-87.7%	56.6% 42.3-69.9%	89.4% 81.9-94.2%	3.9 2.6-5.9	1.3 0.9-1.9
DC ≤ 15 mm	33.3% 20.1-42.5%	97.6% 92.6-99.3%	82.3% 55.8-95.3%	81.3% 73.9-87.1%	13.9 4.2-45.9	4.7 1.6-13.3
QGCS ≤ 1	51.4% 23.1-60.3%	96.5% 91.4-98.9%	32.4% 24.4-46.8%	97.7% 95.2-98.3%	11.5 2.3-35.6	4.3 2.5-7.9
pH ≥ 4.8	57.9% 27.1-61.9%	91.8% 84.6-95.9%	78.5% 62.8-89.1 %	80.8 % 72.6-87.1%	7.1 3.6-13.7	3.7 2.1-6.7
pH ≥ 5.0	54.8% 38.8-69.8%	96.8% 91.5-98.9%	85.5 % 65.4- 95.2%	86.4 % 79.4-91.4%	17.1 6.3-46.6	5.7 2.3-14.4

Kratice: PPV- pozitivna prediktivna vrijednosti, NPV – negativna prediktivna vrijednost, LR + - eng. „likelihood ratio“ - omjer vjerojatnosti za pozitivan rezultat, LR + p - eng. „likelihood ratio“ – omjer vjerojatnosti za pozitivan rezultat korigiran prema prevalenciji, CI – eng „confidence interval“ – interval pouzdanosti, DC – duljina cerviksa, QGCS – eng „qualitative glandular cervical score“ - kvalitativni glandularni cervikalni zbroj

**Tablica 5.**Dijanostička učinkovitost testova u svrhu predikcije prijevremenog poroda  $\leq 34$  tjedana

Varijabla	Osjetljivost [95%CI]	Specifičnost [95%CI]	PPV [95%CI]	NPV [95%CI]	LR + [95%CI]	LR + p [95%CI]
DC $\leq 25$ mm	90.4% 68.2-98.3%	76.7% 68.8-83.1%	35.8% 23.5-39.4%	98.2% 93.2-99.7%	3.9 2.8-5.4	0.6 0.4-0.8
DC $\leq 15$ mm	57.1% 34.4-77.4%	96.6% 91.7-98.7%	70.6% 44.1-88.6%	94.1% 88.6-97.1%	16.7 6.5-42.6	2.4 1.1-5.3
QGCS $\leq 1$	81.6% 65.3-90.2%	92.1% 83.2-95.7%	38.5% 31.5-47.6%	97.2% 92.2-99.7%	5.1 3.5-7.7	1.3 0.8-1.5
pH $\geq 4.8$	76.2% 52.4-90.9%	71.9% 63.7-78.9%	28.1% 17.4-41.7 %	95.4 % 89.2-98.3%	2.7 1.9-3.8	0.4 0.2-0.6
pH $\geq 5.0$	66.7% 43.1-84.5%	97.9% 93.6-99.5%	82.3 % 55.8- 95.3%	95.5 % 90.2-97.9%	32.4 10.1-103.5	4.7 1.6-13.3

Kratice: PPV- pozitivna prediktivna vrijednosti, NPV – negativna prediktivna vrijednost, LR + - omjer vjerojatnosti za pozitivan rezultat, LR + p – omjer vjerojatnosti za pozitivan rezultat korigiran prema prevalenciji, CI – eng „confidence interval“ – interval pouzdanosti, DC – duljina cerviksa, QGCS – eng „qualitative glandular cervical score“ - kvalitativni glandularni cervikalni zbroj

# Slika 1

UZV slika mjerenja duljine cerviksa (cervikometrija)



## Slika 2 a-d Izgled unutrašnje osi cerviksa

2a „T“ izgled unutrašnje osi



2b „Y“ izgled unutrašnje osi



2c „V“ izgled unutrašnje osi



2d „U“ izgled unutrašnje osi



### Slika 3 Slika žljezdanog područja i sluzi a - c

3a UZV prikaz kvalitativnog žljezdanog područja



3b UZV prikaz cervikalnih žljezda



3c UZV prikaz cervikalne sluzi

