



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği
Türkiye

Uzman Görüş Derleme

SERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜ ve KISA SERVİKSTE GEBELİĞİN YÖNETİMİ

**Dr. İbrahim Halil Kalelioğlu, Dr. Tuğba Saraç Sivrikoz, Dr. Bilge Çetinkaya,
Dr. Verda Alpay Türk, Dr. Ebru Alıcı Davutoğlu**

Düzenleme Tarihi:10 Temmuz 2024

İçindekiler

- I- Erken doğum nedir? Tanısı nasıl koyulur?
- II- Erken Doğum için risk faktörleri nelerdir?
- III- Servikal yetmezlik nedir?
- IV- Kısa serviks ölçümünün önemi ve tanısı.
- V- Servikal uzunluk ölçümü nasıl yapılmalıdır?
- VI- Farklı gruplarda serviks uzunluğu ölçümü ve patolojik değerlerin yönetimi.
 - a- Semptomatik hastalarda serviks uzunluk ölçümünün yönetimi.
 - b- Asemptomatik olup erken doğum açısından hikayesi olmayan gebeliklerde
 - b1-Tekil gebelikler
 - b2-Çoğul gebelikler
 - b3- Ultrason nedenli serklaj ve fizik muayene nedenli serklaj
 - c- Asemptomatik olup erken doğum açısından hikayesi olan gebeliklerde
 - c1-Tekil gebelikler
 - c2-Çoğul gebelikler
 - c3- Obstetrik hikaye nedenli serklaj
 - d- Diğer servikal bulguların yönetimi: Debris, hunileşme

Giriş

Erken doğum perinatal mortalite ve morbiditenin sık nedenlerinden biri olduğu gibi çocukluk dönemi sorunlarının da altında yatan en önemli nedenlerden biridir. Bu nedenle erken doğumun öngörülmesi ve önlenmesi perinatoloji bilim dalının önemli görevlerinden biri haline gelmiştir. Bu yönergede servikal uzunluk ölçümünün bu amaçla nasıl yapılması gerektiği ve patolojik ölçümlerin çeşitli gruplarda nasıl yönetileceği hakkında mevcut veri ve kanıtlara dayalı yaklaşım sunulacaktır.

I- Erken doğum nedir? Nasıl tanı koyulur?

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2022 kılavuzlarında, 37. gebelik haftasından önce servikal değişikliğe neden olan düzenli uterin kontraksiyonların varlığı olarak tanımlamıştır (1). Tanıda gebelik haftasına göre karar verilmesi önerilmektedir. Buna göre <30. gebelik haftasında erken doğum tehdidi varsa, doğrudan tokoliz için değerlendirme yapılması, ≥30. gebelik haftasında ise, transvajinal ultrason (TV-US) ile serviksin değerlendirilmesi önerilir. Eğer serviks, TV-US ölçümü ile ≤15 mm ise, 48 saat içinde doğum riski artmıştır, tokoliz ve antenatal kortikosteroid uygulaması önerilir. TV-US'un yapılamadığı durumlarda ise (uygun enstrüman yok veya hasta kabul etmiyorsa) fetal fibronektin test kitlerinin kullanılabilmesi ifade edilmiştir, ancak zorunluluk olarak sunulmamıştır.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2016 kılavuzunda, <37. gebelik haftasında, düzenli uterin kontraksiyonların varlığına eşlik eden en az 2 cm servikal dilatasyon ya da servikal efasman ve/veya dilatasyona neden olan düzenli uterin kontraksiyonların varlığı olarak tanımlanmıştır (2). Serviksin TV-US ile değerlendirilmesi veya fetal fibronektin testinin erken doğum riskinin belirlenmesinde kullanımının önemli olduğunu vurgulanmakla birlikte, bu iki yaklaşımdan birinin tek başına veya ikisinin birlikte kullanımının preterm doğum tanısının koyulmasında yeterli olmadığı özellikle belirtilmiş, düzenli uterin kontraksiyonlar ile birlikte, servikste değişiklik varlığının (özellikle 2 cm veya daha fazla dilatasyon olması) tanıda en önemli yaklaşım olduğunu ifade edilmiştir. Avustralya Queensland 2020 klinik kılavuzunda (Preterm labour and birth), <37. gebelik haftasında servikal değişikliğe neden olan düzenli uterin kontraksiyonların varlığı olarak tanımlanmıştır (3). Servikal değişikliklerin RCOG/NICE kılavuzunda olduğu gibi TV-US ile takip edilebileceği belirtilmiştir.

II- Erken Doğum İçin Risk Faktörleri Nelerdir?

Obstetrik öykü

Önceki gebeliklerin öyküsünün alınması erken doğumun öngörülmesinde en önemli basamaklardan biridir. Önceki gebeliklerin sonlanma haftaları ve şekilleri bu gebelikteki riski modifiye eder.

Daha önce erken doğum öyküsü olmayan bir gebelikte <32 hafta doğum gerçekleşme riski %0,85 iken, <37 haftada doğum gerçekleşme riski %8,8'dir (4). Herhangi bir haftada erken doğum öyküsü olan bir gebelikte ise erken doğum riski 2,5 kat artmıştır (4). Önceki gebeliklerin sonlanma haftası, sebebi ve sayısı da mevcut gebelikteki erken doğum riskini etkiler. Önceki gebelik ne kadar erken sonlandıysa, risk o kadar artar; önceki doğum 23-27 hafta arası gerçekleştiyse bu gebelikte <32 haftada doğum riski %10,2 iken, önceki doğum 35-36 haftada gerçekleştiyse aynı oran %3,5'tir (4). Ardışık gebeliklerde doğumların gerçekleşme haftaları birbirine benzerdir (5). Ancak önceki gebelikte doğum spontan olarak gerçekleştiyse takip eden gebelikte tekrar spontan preterm doğum riski 5,64 kat artmışken (95% CI, 5,27-6,05), iyatrojenik gerçekleştiyse bu risk 1,6 (95% CI, 0,98-2,67) düzeyinde izlenmektedir (6). Önceki doğum endikasyon nedeniyle erken gerçekleştiyse izleyen gebelikte endikasyon nedeniyle doğum 9,1 kat artarken (95% CI, 4,68-17,71) spontan doğum riski de 2,7 kat artar (95%CI, 2,00-3,65) (6). Önceki iki term gebelik sonrası 3. gebelikte preterm doğum riski %5 iken, iki preterm doğum sonrası 3. gebelikte preterm doğum riski %40'a kadar çıkmaktadır (5). Önceki gebeliklerde indüklenmiş abortusu olan hastalarda da preterm doğum riskinde küçük ama istatistiksel olarak belirgin artış izlenmektedir (7).

Çoğul gebelik

Çoğul gebelikler tüm doğumların %2-3'ünü oluştururken, <32 haftada gerçekleşen doğumların %23'ünü oluşturmaktadır (8). Çoğul gebeliklerde artmış uterus gerginliği, yüksek östrojen, progesteron ve seks steroidleri seviyesi, dolaşımdaki relaksin hormonunun artışı gibi sebepler ile preterm doğum sıklığı artar(9).

Demografik veriler

Beyaz ırklara kıyasla siyah ırkta daha sık karşımıza çıkar. Ayrıca düşük sosyoekonomik durum, prenatal bakımdan yoksun alanlarda yaşayan kadınlarda da preterm doğum daha sıktır (4). Adölesan gebeler ile ileri yaş gebelikler de preterm doğum için risk faktörüdür (10).

Servikal ve uterin faktörler

Servikal kısalık; 16-28 hafta arasında ölçülen serviksin uzunluğu ile doğum haftası arasında ters bir korelasyon vardır (11). Serviks uzunluğu midtrimesterde 25. Persentilin altında (30 mm'nin altında) olan hastaların preterm doğum riski 3,79 kat artmıştır (95% CI; 2,32-6,19) (11). Geçirilmiş servikal cerrahi öyküsü (konizasyon, LEEP) ve dilatasyon küretaj işlemi de erken doğum için risk faktörü olarak gösterilmiştir (12). Müllerian anomaliler; uterin septum varlığında erken doğum riski 4,06 kat, bikornuat uterus varlığında 4,98 kat, unikornus uterus varlığında ise 3,74 kat artmıştır (13). Bu anomalilerde ikinci trimester spontan abortus sıklığı da 2,9 kat artmıştır. Myoma uteri varlığında gebeliklerde hem erken doğum tehdidi hem de erken doğum riski 1,5-1,9 (%95 CI 1,3-1,7 ve CI 1,5-2.,3) kat artar (14). Myom sayısı, >5 cm olması, plasentanın yeri gibi faktörlerden etkilenmektedir. Gebeliğin erken haftalarında başlayan ve tekrarlayıcı olarak devam eden desidual kanamalar, desidual trombin salınımı, soluble fms-benzeri tirozin

kinaz ve monosit uyarıcı kemokinlerin salınımını artırarak erken doğum, preterm erken membran rüptürü riskini arttırmaktadır (15,16).

Enfeksiyonlar

Pek çok disiplinin konu ile ilgili yaptığı çalışmalar, enfeksiyon/enflamasyonun prostaglandinler nedeni erken doğuma yol açtığını bildirmektedir. Asemptomatik bakteriüri ve periodontal hastalıklar ile ilişkili yapılmış çalışmalarda preterm doğum ile epidemiyolojik bir ilişki kurulmuş, ancak sebepsel bir ilişki bulunamamıştır (17,18). Ancak klamidya, gonore ve sifiliz 1,03 ile 1,17 kat preterm doğumu arttırmaktadır(19).

Çevresel faktörler

Sigara, malnütrisyon, obezite, yoğun iş temposu, annenin gebelikte maruz kaldığı stres pek çok epidemiyolojik çalışmada tartışılmış ve az da olsa preterm doğum riskini arttırdığı bulunmuş, ancak sebepsel bağlantı netlik kazanmamıştır (20-22)

III. Servikal Yetmezlik Nedir?

Servikal yetersizlik olarak da bilinen servikal yetmezlik, serviksin işlevsel veya yapısal bir kusur nedeniyle fetusu rahim içinde tutamadığı, ağrısız servikal dilatasyona bağlı gebelik kaybına veya erken doğuma yol açan bir durumdur. Tipik olarak ikinci veya üçüncü trimesterin başlarında ortaya çıkar ve konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital nedenler arasında Müllerian gelişimsel kusurlar veya Ehlers-Danlos sendromu veya Marfan sendromu gibi kollajen doku hastalıkları yer alır. Edinilmiş nedenler genellikle doğumdan kaynaklanan servikal travma, servikal konizasyon veya LEEP gibi cerrahi prosedürler veya uterus tahliyesi sırasında zorla servikal dilatasyon ile ilişkilidir. Enfeksiyonlar ve enflamasyon da yetersizliğe yol açan servikal değişikliklerde önemli bir rol oynar (23,24)

Servikal yetersizlik insidansı genel obstetrik popülasyonda yaklaşık %0,5, daha önce midtrimester düşük öyküsü olan kadınlar arasında %8'dir. Tanı esas olarak klinik olarak koyulur ve tekrarlayan ağrısız dilatasyon ve spontan midtrimester doğumuna dayanır. Transvajinal ultrason, kısa servikal uzunluk (≤ 25 mm) veya yetersizliğe işaret eden hunileşme gibi bulgularla yüksek riskli kadınların taranması için yararlı bir araçtır.

Aktivite kısıtlaması ve yatak istirahati gibi cerrahi olmayan yaklaşımlar servikal yetmezliğin tedavisinde etkili değildir. Vajinal peserler, yüksek riskli seçilmiş hastalarda bir miktar fayda sağlayabilir. Cerrahi seçenekler arasında transvajinal ve transabdominal servikal serklaj yer alır. McDonald ve modifiye Shirodkar prosedürleri yaygın transvajinal tekniklerdir. Transabdominal serklaj, ciddi anatomik defektler veya önceki transvajinal serklaj başarısızlığı için düşünülür, sütür yerleştirilmesi ve çıkarılması için

laparotomi gerektirebilir (23,25-30). Cerrahi olmayan yaklaşımların sınırlı faydaları ve vajinal pessierlerin potansiyel rolü hakkında eğitim, hasta bakımı için çok önemlidir (23,25,31,32).

IV- Kısa Serviks Ölçümünün Önemi ve Tanısı

Servikal uzunluk ölçümü ile spontan preterm doğum riski arasındaki tersine ilişki 30 yıl kadar öncesinde ortaya koyulmuştur (33). Normal gebe popülasyonunda servikal uzunluk ölçümü gebeliğin 14 ile 28. haftalarında stabildir ve sonrasında giderek kısalmaya başlar (11,34,35). 16. gebelik haftasında ortalama serviks uzunluğu 43 mm iken, 36 haftada 31 mm'ye düşer. Afrika veya Asya kökenlilerde, genç (<20 yaş) ve vücut kitle indeksi daha düşük olan kadınlarda serviks daha kısadır (36-38). Servikal uzunluk ölçümündeki değişiklikler preterm doğum öngörüsünde önemlidir. Preterm doğum yapan hastalarda, term doğum yapanlara göre daha erken haftalarda servikal değişiklikler izlenmeye başlar (39-43). Erken doğumların çoğunluğu spontan gerçekleşir ve servikal uzunluk taraması, önleyici müdahalelere aday olabilecek yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için kullanılabilir bir araçtır. TV-US ile ölçülen kısa serviks uzunluğu erken doğum riskinde artışla ilişkilidir (11,44,45). Midtrimesterde ya da 18-24 hafta arasında servikal uzunluğun (CL) ≤ 25 mm olarak saptanması kısa serviks olarak kabul edilir (46-48). Servikal uzunluk ölçümü spontan preterm doğum riski ile ters orantılıdır, bu uzunluk ne kadar kısa olursa preterm doğum riski de o kadar fazladır. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) değerlendirilen popülasyona ve gebelik yaşına göre "kısa" serviks tanımı için eşik değeri 20 ile 30 mm arasında alır (49). Servikal uzunluk sınırı ≤ 20 mm olarak alındığında erken doğum öngörüsünde spesifite %99,9 (%95 CI 99,8-100,0) iken, bu eşik değeri 30 mm olarak değiştirildiğinde spesifite %90,1 (%95 CI 89,0-91,2) seviyesine kadar düşer (50). Önceki gebelik öyküsüne bakılmaksızın kısa serviks bulgusu, tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde farklı gebelik haftalarında ve popülasyonlarında spontan preterm doğum riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (51). French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) 23. haftada serviks uzunluğu ≤ 15 mm olduğunda, ≤ 32 haftada spontan erken doğum riskinin yaklaşık %50 olduğunu bu çıkarımla transvajinal ultrason ölçümü ile 15 mm eşik değerinin preterm doğum öyküsü olmayan, spontan erken doğum riski taşıyan asemptomatik grubu saptayacağını ileri sürmektedir (52).

V- Servikal Uzunluk Ölçümü Transabdominal, Transvajinal ve Transperineal Yollardan Nasıl Yapılmalıdır?

Servikal uzunluk ultrasonografik olarak transvajinal, transabdominal veya transperineal yoldan ölçülebilir. Transvajinal (TV) yöntem, transabdominal (TA) yöntemden farklı olarak maternal obezite, serviks pozisyonu veya fetal kısımların gölgesinden etkilenmediği ve uygulayıcılar arasında tekrarlanabilir özellikte olduğu için, başta ACOG, World Association of Perinatal Medicine (WAPM) ve The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) olmak üzere pek çok obstetri-jinekoloji

kuruluşu tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir (46,47,53,54). TV-US güvenlidir ve doğru teknikle uygulandığında gözlemciler arası farklılık oranı %5-10 düzeyindedir (47). Ek olarak TV-US, preterm doğum öngörüsünde faydalı olabilecek hunileşme (funneling), intraamniyotik debris veya koryodesidual separasyon gibi ek risk belirteçlerinin de saptanmasını sağlar (46). Ölçümün doğru yapılabilmesi için gerekli adımlar ISUOG ve SMFM tarafından tanımlanmıştır; öncelikle mesane boşaltıldıktan sonra transvajinal prob ön fornikse yerleştirilir ve serviksi uzun ekseninde sagittal olarak görüntülemek üzere pozisyon verilir (46,47,49). Serviks üzerine aşırı basınç uygulanmasından kaçınarak, tüm endoservikal kanalı görüntülemeyi sağlayacak şekilde prob kademeli olarak geri çekilir (47). Serviks, ekranın 2/3'ünü kaplayacak biçimde görüntü büyütülür (49). Servikal kanal, internal ve eksternal os arasındaki ekodansitesi zayıf çizgi olarak izlenir (46,49). Ölçümün doğru yapılabilmesi için her iki osun görüntülendiğinden emin olunmalıdır. İnternal ve eksternal os üzerine ölçüm işaretleri yerleştirilerek servikal uzunluk ölçülür (46,47). Serviksin belirgin kavislenme gösterdiği olgularda, servikal uzunluk ölçümü iki parça halinde yapılabilir veya iki nokta arasındaki çizginin ölçülmesi yerine uzunluk manuel olarak çizilerek ölçülebilir (47). Serviks dinamik bir yapıya sahip olduğu için, ideal olarak 5 dakikalık zaman diliminde 3 ölçüm alınmalı ve en kısa doğru ölçüm kaydedilmelidir (47,49).

TA yaklaşımın avantajları uygulamanın daha kolay, muayene süresinin daha kısa olması ve hastada daha az rahatsızlık hissi yaratmasıdır (49). Ancak, eksternal ve internal osların tam olarak vizüalize edilememesi, mesane doluluğunun yapay olarak serviksin uzun görünmesine yol açması, yüksek beden kitle indeksinin akustik zayıflamaya neden olması, fetal yapılarla bağlı gölgelenme gelişmesi ve uygulamanın operatör bağımlı olması gibi teknik kısıtlılıkları bulunmaktadır (55). Servikal uzunluk ölçümünde TA ve TV yaklaşımlar karşılaştırıldığında, iki yöntemdeki ölçümler birbiriyle uyumluluk göstermektedir; bu nedenle başlangıç değerlendirmesinde transabdominal yöntemin kullanılması düşünülebilir (55,56). TA-US'da 36 mm ölçülen serviks uzunluğu, TV-US'deki 25 mm'lik serviks uzunluğuna karşılık gelir ve kısa serviksi dışlar (49,55,57). Mesane dolu olduğunda, transabdominal ölçüm olguların %97'sinde mümkündür, ancak transvajinal ölçümden yaklaşık 6 mm kadar daha uzun bir ölçüm alınma olasılığı vardır (57). Mesane boş olduğunda, iki yöntem arasında korelasyon daha yüksektir, ancak bu durumda da olguların %18'inde serviks görüntülenememektedir (58). Kısa serviksin saptanmasında TA-US'nun duyarlılığı, TV-US'den düşüktür ve servikal uzunluk taramasında TA-US'nin rutin olarak uygulanmasını destekleyen hiçbir kılavuz bulunmamaktadır (49). Serviksin başlangıç değerlendirmesinde TA-US kullanılması tercih edilecekse, yüksek riskli, şüpheli ve teknik olarak görüntülenmenin zor olduğu olgular ile TA US'de serviks uzunluğu 36 mm'nin altında ölçülen olgularda mutlaka TV-US ile doğrulama yapılmalıdır (55).

Transperineal (TP) serviks değerlendirmesi üzerine yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır, transvajinal muayene önerilen ancak hastanın kabul etmediği veya uygun teknik olanakların bulunmadığı durumlarda alternatif bir yöntem olarak dūřünülebilir (48,59,60). Yaklaşık 24. gebelik haftasından itibaren serviks perinenden iyi görüntülenebilir hale geldiği için, TP-US ve TV-US ile servikal uzunluk ölçümleri birbiriyle uyumlu bulunmuştur (60,61). Ancak güncel kılavuzlarda TP-US ile serviks ölçümü üzerine herhangi bir görüş bildirilmemektedir.

VI- Farklı Gruplarda Serviks Uzunluğu Ölçümü ve Patolojik Değerlerin Yönetimi

a- Semptomatik Gebelerde Serviks Uzunluk Ölçümünün Yönetimi

Preterm doğum tehdidi olarak da bilinen preterm travay semptomları ile başvuran tekil gebeliği olan hastalar klinik uygulamada sıklıkla görülmekte ve üçüncü basamak hastanelerin obstetrik triyaj ünitelerine başvuran vakaların %15'inden fazlasını oluşturmaktadır (62). Preterm travayın tanımı sorunludur ve genellikle dilatasyon ve efasman değerlendirmesi için seri servikal muayeneleri ve uterus kontraksiyonlarının elle veya tokografi ile değerlendirilmesini gerektirir. Servikal dilatasyonu >3 cm olan vakalarda hızlı şekilde aktif yönetime geçilmelidir. Preterm doğum tehdidi ve minimal servikal dilatasyonu (<3cm) olan hastaların %25-45'inde ise spontan rezolüsyon görülmekte ve bu hastaların %76'sı zamanında doğum yapmaktadır (62,63). Bu durumun yönetim kararları, tedavi maliyeti ve nihayetinde gebeliğin sonucu üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Servikal uzunluk ölçümü yönetimin belirlenmesinde kullanılabilir.

Çeşitli gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler, semptomatik tekil gebeliklerde preterm doğum tahmininde TV-US ile servikal uzunluk ölçümünün performansını incelemiş ve bu açıdan kullanılabilereği sonucuna ulaşılmıştır (64-66). Ness ve arkadaşları, tedavi için <20 mm ve hastaneden taburculuk için >30 mm servikal uzunluk ölçümü sınır değerlerini kullanmışlardır. Servikal uzunluğun 20 ila 29 mm arasında olduğu durumlarda destek aracı olarak fetal fibronektini (FFN) eklemişlerdir (67). Alfirevic ve arkadaşları, aktif ve konservatif yönetim arasındaki kararı yönlendirmek için 15 mm sınır değerini kullanmışlardır (68). Palacio ve arkadaşları ise, bir hastanın güvenli bir şekilde taburcu edilebileceği sınır olarak ≥ 25 mm'yi tercih etmişlerdir (69). 25 çalışmanın meta-analizinde ise başvurudan itibaren 7 gün içinde doğum için, <15 mm ve <20 mm servikal uzunluk sınır değerleri kullanıldığında, duyarlılık sırasıyla %59,9 ve %75,4; özgülük %90,5 ve %79,6; pozitif LR 5,71 ve 3,74; negatif LR ise 0,51 ve 0,33 olarak bulunmuştur (70). Başka bir çalışmaya göre, 14 gün içinde doğum için negatif prediktif değeri en üst düzeye çıkaracak en uygun sınır değerler haftalara göre farklı bulunmuş ve 32+0 ila 33+6 hafta arasında başvuran kadınlar için 36 mm, 30+0 ila 31+6 hafta arasında başvuranlar için 32,5 mm, 27+0 ila 29+6 hafta arasında başvuranlar için 24 mm ve 24+0 ila 26+6 hafta arasında başvuranlar için 20,5 mm olarak belirlenmiştir (71).

Servikal uzunluk ölçümü, preterm travay yönetiminin rasyonelleştirilmesine yardımcı oluyor gibi görünse de çalışmalar arasında yönetim için farklı sınır değerleri ve protokoller kullanılmıştır. Sonuçta >30 mm serviks ile genelde doğum oluşmamaktadır. Semptomatik hastaların %50'sinden fazlasının başvuruda servikal uzunluklarının >30 mm olduğu ve 7 gün içinde doğum oranlarının %2'den az olduğu gerçeğine dayanarak, ultrason bu hastaların taburcu edilmesi için güvence sağlayabilir ve semptomların tekrarı veya kötüleşmesi durumunda geri dönmeleri için hastalar uyarılabilir. Doğumu öngörmede genellikle 15 veya 20 mm sınırı kullanılmaktadır. Bu gruba aktif yönetim uygulanmalıdır. Bu şekilde risk saptanması durumunda yönetim seçenekleri gebelik haftasına göre değişkenlik gösterebilir ve yatış, Grup-B streptokok kolonizasyonu için antibiyotik kullanımını, antenatal kortikosteroidler, tokoliz ve nöroproteksiyonu için magnezyum sülfat kullanımını içerebilir. 15-20mm ile 30 mm arasındaki ölçülen grupta ise doğumun öngörüsünde servikal uzunluk değerlendirmesi zayıf kalmakta ve fetal fibronektin (FFN), fosforile insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (phIGFBP-1) ve plasental alfa mikroglobulin-1 (PAMG-1) gibi biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (72-80). PAMG-1 bunların içinde daha sensitif olan belirteç olup ülkemizde çoğu klinikte bulunmamaktadır. Bu nedenle ülkemizde bu ara gruptaki gebelerde hidrasyon altında 12-24 saat gözleme devam edilmeli, şikayetlerin ağırlaşması, servikal dilatasyonun artması ve serviks uzunluğunun azalması durumunda aktif yönetim uygulanmalı, şikayetleri kaybolan ve servikal değişim olmayanlarda ise uyarılarla birlikte konservatif yönetim uygulanmalıdır.

b- Asemptomatik ve Erken Doğum Açısından Hikayesi Olmayan Gebeliklerde

b1-Tekil gebelikler

Erken doğum öyküsü, ilave risk faktörü veya semptomu olmayan tekil gebeliklerde ultrasonda kısa serviks saptanması erken doğum riskini artırır (47). Genellikle serviks ne kadar kısaysa ve kısa serviks ne kadar erken haftada saptanırsa erken doğum riski o kadar yüksektir (47,81). Başta ISUOG, SMFM ve FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) olmak üzere pek çok ulusal ve uluslararası kuruluşa ait kılavuzlar, asemptomatik, erken doğum öyküsü olmayan hastalarda serviks uzunluğu ölçümünün, ikinci trimester anomali taraması sırasında, yani 18-24. gebelik haftaları arasında, imkânı varsa transvajinal yoldan, yoksa transabdominal yoldan yapılmasını önermektedir (47,49,82). 18 haftadan önce, alt segment belirginleşmediği için internal os seçilemez ve serviks gerçekte olduğundan daha uzun ölçülme eğilimi gösterir (47,49). 24. gebelik haftası ise tarama stratejilerinde genellikle üst limiti oluşturur, çünkü bu gebelik haftası erken doğumu önleyici yaklaşımların uygulanması için sıklıkla kabul edilen sınıra karşılık gelir (47,49). Erken doğum öyküsü olmayan hastalarda serviks uzunluğu değerlendirmesinin tek sefer 18-24 hafta arasında yapılması yeterlidir, seri biçimde taranması önerilmemektedir (46). 24 haftadan önce asemptomatik tekil gebeliklerde, risk faktörlerinden bağımsız olarak serviks uzunluğunun <25 mm

olması erken doğum öngörüsünde kullanılan eşik değerdir (47). Erken doğum açısından düşük riskli gebelerde kısa serviks saptanması, doğru zamanda doğru önleyici yaklaşımların uygulanmasını gerektirir. Kısa serviksi olan hastalarda uzamış yatak istirahati ve hastaneye yatış tromboembolik olaylarda artışla ilişkilidir ve hasta üzerinde negatif fizyolojik etkilere sahiptir, bunun yanı sıra erken doğum oranlarında azalma ile ilişkili bulunmamıştır (83). Bu nedenle ISUOG ve ACOG fiziksel hareket kısıtlaması önermemekte, aksine hastaların günlük temel fiziksel hareketlerini devam ettirmesini desteklemektedir (46,47). Erken doğumun önlenmesinde kullanılan progestagenlerin etki mekanizması miyometriyal sessizliği uzatması, sitokin üretimini baskılayarak ve koryoamniyotik membranlar üzerinde antiinflamatuvar etki göstererek servikal olgunlaşmayı inhibe etmesi yoluyla gerçekleşir (84). Başta ISUOG, ACOG, FIGO, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) ve NICE olmak üzere dünya çapında kabul gören pek çok kılavuz, tekil gebeliği olan ve daha önce erken doğum öyküsü bulunmayan asemptomatik hastalarda, 24 haftadan önce TV-US ile serviks uzunluğu <25 mm olarak saptanırsa, kısa serviks saptanan andan 36. gebelik haftasına kadar vajinal doğal progesteron uygulanmasını önermektedir (1,47,85,86). Bu uygulamanın sırasıyla 28. ve 36. haftadan önce erken doğum oranlarını, buna bağlı olarak toplam neonatal morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (87,88). Haftalık intramüsküler 17- α -hidroksiprojesteron (17-OHPC) uygulaması <34 haftada doğumu azaltma eğilimi gösterse de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır, bu nedenle ISUOG ve ACOG güncel olarak erken doğumun önlenmesinde kullanılmasını önermemektedir (46,47,89). Mevcut kılavuzlardan sadece NICE kılavuzunda, 17-OHPC uygulaması vajinal doğal progesteron uygulaması ile aynı etkinlikte kabul edilerek, erken doğumun önlenmesinde iki etken maddenin de tercih edilebileceği belirtilmektedir (1). Benzer şekilde oral progesteronun da güvenlik ve etkinliğini gösterecek yeterli veri bulunmadığı için rutin kullanımı desteklenmemektedir, ancak güncel kılavuzlarda oral progesteron kullanımı ile ilgili spesifik bir öneri yer almamaktadır (89). Tüm kılavuzların ortak görüşüne göre, kısa serviks nedeniyle erken doğum riski taşıyan asemptomatik ve erken doğum öyküsü olmayan gebelerde, erken doğumun önlenmesi için en iyi seçenek, her gece 200 mg doğal vajinal progesteron (mikronize progesteron) uygulanmasıdır (46,86,90). Servikal serklaj, servikse internal osa olabildiğince yakın bir dikiş yerleştirilerek serviksin mekanik olarak desteklenmesi amacıyla yapılan cerrahi işlemdir. Asemptomatik ve preterm doğum öyküsü olmayan tekil gebeliklerde serviks uzunluğunun <25 mm olması halinde servikal serklaj uygulaması, 35. haftadan önce erken doğum riskinde azalma ile ilişkili bulunmamıştır (91). Bu nedenle, FIGO ve RCOG asemptomatik ve preterm doğum öyküsü olmayan tekil gebeliklerde kısa serviks saptanması durumunda serklaj uygulaması önermemektedir (92,93). Ancak aynı düşük risk grubundaki hastalarda servikal uzunluğun <10 mm ile ileri derecede kısalmış izlenmesi durumunda servikal serklaj uygulamasının 35 hafta altındaki erken doğum riski ile neonatal mortalite ve morbiditeyi belirgin biçimde azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (91). Bu nedenle, ACOG, asemptomatik ve preterm doğum öyküsü olmayan tekil

gebeliklerde serviks uzunluğunun 10-25 mm arasında olması halinde serklaj önermemekte, ancak serviks uzunluğu <10 ise olası faydalarından ötürü serklaj düşünülebileceğini bildirmektedir (46). Benzer şekilde, progesteron tedavisine rağmen servikal kısalma eğilimi belirgin devam eden hastalara servikal serklaj uygulaması gebelik süresini iki katına kadar uzatmakta ve perinatal sonuçları olumlu yönde etkilemektedir (94,95). ISUOG bu anlamda ACOG ile benzer bir yaklaşımla, serviks uzunluğu insidental olarak 10-25 mm arası saptanan hastalarda vajinal mikronize progesteron başlanmasını, 24. haftaya kadar haftalık veya 2 haftada bir serviks uzunluğunun kontrol edilmesini, serviksin progresif olarak kısalması veya <10 mm olması halinde serklaj planlanmasını önermektedir (46,47). ISUOG ve SMFM'in görüşüne göre, serklaj sonrası seri serviks uzunluğunu ölçümüne devam edilmesi, yapılacak ilave herhangi bir tedavi sonuçları değiştirmeyeceği için önerilmemektedir (47,49). Servikal pesserler servikse mekanik destek sağlamak amacıyla transvajinal olarak serviksin etrafına yerleştirilen, çoğunlukla silikon yapıları kaplardır. Güncel literatürde, ISUOG, ACOG ve CNGOF (French College of Gynaecologists and Obstetricians) pesser kullanımı ile ilgili görüş bildirmekte ve servikal uzunluğu <25 mm olan asemptomatik tekil gebeliklerde erken doğumu önlemek için servikal pesser kullanılmasını desteklememektedir (46,47,52).

Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) veya soğuk konizasyon gibi geçirilmiş servikal cerrahi öyküsü bulunan hastaların erken doğum riski yüksektir (86). Özellikle servikal rezeksiyon derinliği 10-12 mm'nin üzerinde olan hastalarda bu risk artışı anlamlı düzeydedir (47,96). Uterin cerrahi geçirmiş hasta grubunda ortalama serviks uzunluğu kısa olma eğilimi gösterse de, hastaların çoğunda midtrimester serviks uzunluğu normal izlenir ve bu popülasyondaki erken doğum riski artışının uygulanan işleme değil, altta yatan servikal displaziye bağlı olduğu düşünülmektedir (49). Bu nedenle eksizyonel cerrahi uygulanmış hastalarda profilaktik progesteron veya serklaj uygulaması erken doğum riskini azaltmada etkili değildir (52,86,97). ISUOG, konizasyon/LEEP uygulanmış grupta 24 haftadan önce serviks uzunluğunun <25 mm izlenme oranı anlamlı biçimde artmış bulunmadığı için, ikinci trimesterde TV-US ile seri serviks uzunluğu takibini önermemektedir (47). Güncel olarak yalnızca ISUOG ve Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) kılavuzları LEEP/konizasyon öyküsü olan hastaların yönetimi ile ilgili görüş bildirmekte ve bu hastaların izleminin böyle bir öyküsü olmayanlarla benzer şekilde, ikinci trimesterde bir sefer TV-US ile serviks uzunluğu ölçümü yapılarak gerçekleştirilmesini önermektedir (47,59). Önleyici yaklaşımlar açısından ise, ISUOG ve SOGC görüşüne göre, serviks uzunluğunun <25 mm saptanması durumunda 200 mg vajinal mikronize progesteron başlanması desteklenmektedir (86).

Konjenital uterin anomali (uterus didelfis, septat/bikornuat uterus) myom veya servikal bağ doku yapısını bozan herhangi bir medikal durum varlığında erken doğum riski yüksektir (47,86). İkinci trimesterde TV-

US ile serviks uzunluğu takibi septat uterusu olan hastalarda erken doğum öngörüsünde ancak orta düzeyde etkilidir (98). Bu nedenle ISUOG önerisine göre, bu grup hastalarda da LEEP/konizasyon öyküsü olan hastalarda uygulanan aynı öngörü ve önleme stratejileri benimsenmelidir (47). SOGC ve CNGOF önleyici yaklaşımlar açısındanani uterin anomali varlığında profilaktik progesteron veya serklaj uygulanması önermemekte, serviks uzunluğunun <25 mm saptanması durumunda 200 mg vajinal mikronize progesteron başlanmasını uygun görmektedir (52,86).

b2-Çoğul gebelikler (Başka risk faktörü olmayanlar ve başka risk faktörü olanlar)

ACOG 2023 kılavuzunda, 18-24. gebelik haftasında fetal anatomi taraması sırasında tek bir defaya mahsus TV-US ile servikal uzunluk ölçümünün asemptomatik çoğul gebeliklerde doğru bir yaklaşım olduğunu savunmaktadır (46). Buna göre fizik muayeneye dayalı servikal kısalık saptanırsa, serklaj açısından değerlendirme yapılabileceğini ifade etmiştir. 17-OH progesteron ve pesser uygulamasının bu grupta endikasyonunun bulunmadığını vurgulamıştır (46). Bu grupta rutin vajinal progesteron desteği veya ultrason endike servikal kısalık durumunda serklaj uygulaması ile ilgili olarak literatürdeki bilginin yeterli olmadığı belirtilmiştir (46).

NICE ve RCOG 2019 kılavuzlarına göre, asemptomatik çoğul gebeliklerde rutin olarak TV-US ile servikal uzunluk ölçümü yapılması önerilmemektedir (99,100). Bunun gerekçesi olarak da, çoğul gebeliklerde preterm doğumu öngörmeye ve engellemede mevcut literatür verilerinin yetersiz kanıt sunduğu belirtilmiş, çoğul gebeliklerde servikal kısalık eşlik etsin veya etmesin vajinal progesteron desteğinin preterm doğum riskini azaltmadığı yönünde görüş bildirilmiştir (99,100).

Avustralya Queensland 2020 klinik kılavuzunda, asemptomatik çoğul gebeliklerde seri ölçümlerden ziyade, 18-24. gebelik haftasında tek bir defaya mahsus TV-US ile servikal uzunluk ölçümü yapılabileceği belirtilmiş olmasına rağmen, çoğul gebeliklerde serklaj önerilmemektedir (3). Çoğul gebeliklerde progesteron desteğine ilişkin bir öneride bulunulmamıştır (3).

RANZCOG 2021 kılavuzunda, faydasının tartışmalı olduğu belirtilmekle beraber, çoğul gebeliğin kendisinin preterm doğum için risk oluşturduğu kabul edilerek, gebelik süresince en az bir kez (ikinci üç ay sonografisi sırasında), TV-US ile serviks ölçümünün kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (59). Bunun dışında asemptomatik çoğul gebeliklerde pesser kullanımının yeri olmadığı vurgulanırken, vajinal progesteron veya serklaj ile ilgili verilerin karmaşık olduğu, hasta özelinde kişiselleştirilebileceği ifade edilmiştir (59).

Almanya Kadın Sağlığı Dernekleri (Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG) 2019 kılavuzuna göre asemptomatik ikiz gebeliklerde, ikinci üç ay sonografisi sırasında tarama amaçlı TV-US ile serviks ölçümü yapılması önerilmektedir (101). Ancak bu gruptaveya vajinal progesteron kullanımıyla ilgili bir öneride bulunulmamıştır (101). CNGOF 2017 kılavuzunda ise, çoğul gebeliklerde TV-US ile servikal uzunluk ölçümü rutin bir yaklaşım olarak önerilmemiştir (52). Önceki gebelikte preterm doğum öyküsü olan çoğul gebeliklerde öyküye dayalı serklaj veya servikal kısıklık varlığında pesser uygulaması da desteklenmemiştir (52).

b3-Ultrason nedenli serklaj ve fizik Muayene nedenli serklaj

Erken doğum öyküsü olmaksızın ultrasonografi ile endikasyon konulmuş bir serklaj durumunda, serklajın gebeliği ne kadar uzatabileceği ile ilgili 2001 ila 2016 yılları arasında yapılmış randomize kontrollü 5 çalışma mevcuttur (102-106). Bu çalışmalarda hastaların %53,5'ine serklaj uygulanmış, %46,5'i ise progesteron dahi almaksızın takip edilmiştir. Serklajın, asemptomatik olup serviksi kısa gebelerin sadece servikal uzunluğu <10 mm olan grubunda 35 hafta altında doğum sıklığını azalttığı gösterilmiştir (%39,5 vs %58, RR 0,68, 95% CI 0,47-0,98) (91). Bu veriler ışığında ISUOG da servikal uzunluğu <10 mm olan ve preterm doğum öyküsü olmayan hastalara progesteron değil, serklaj önermektedir (47). Serklaj işlemi sonrasında da rutin servikal uzunluk takibi önerilmemektedir (49). Serklaj işleminin herhangi bir basamağını ilgilendiren vaka kontrol çalışmaları olmakla birlikte geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Preoperatif değerlendirmede klinisyen öncelikle fetal değerlendirmeyi yapmalı; yapılmadıysa anöploidi taramasını tamamlamalı ve fetal gross sonomorfolojik anomalileri dışlamalıdır. Maternal değerlendirmede rutin servikal kültür önerilmemektedir. Ancak gebe enfeksiyon açısından semptomatik ise klamidy ve gonore taranmalı, pozitif saptanırsa preoperatif dönemde tedavi edilmelidir. Ultrason nedenli serklaj üzerine yeterli randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle öncesinde intraamniotik enfeksiyonu dışlamak için amniosentez yapılması önerilmemektedir (107). Ancak membran rüptürü, kontraksiyon varlığının/yokluğunun tespiti, ablasyo plasentanın dışlanması gibi durumlar nedeniyle hastanın preoperatif değerlendirilirken 24 saat gözlenmesi uygundur. Ultrasonografi endikasyonu ile serklaj yapılan olgularda perioperatif dönemde tokolitik veya antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılmış, 50 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada profilaktik indometazin verilmesinin 35 hafta altında preterm doğumlarda etkisi olmadığı belirtilmiştir (108). Ancak randomize kontrollü çalışmalarda serklaj yapılan grupta beraberinde indometazin ya da ritodrinin ve antibiyoterapi kullanılmasının, kullanılmayan grupla kıyaslandığında 35 hafta öncesi preterm doğum riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (102-106).

Fizik muayene endikasyonu ile serklaj yapılan gebelerle ilgili yapılan çalışmalar ve bunların metaanalizinde, muayene ile servikal dilatasyon saptanması durumunda serklajın gebelik süresini ortalama

34 gün kadar uzattığı gösterilmiştir (109). Servikal dilatasyon saptanan gebenin kontraksiyonunun ve koryoamnionit durumunun dışlanması gereklidir. Servikal dilatasyonun >2 cm olduğu olgularda intraamniotik subklinik enfeksiyon sıklığı %13-28 arasındadır, bu sebeple dışlamak için amniosentez yapılarak serklajdan fayda görecektir hasta grubu seçilebilir (54,93,110). Amniotik sıvı içerisinde intraamniyotik enfeksiyon belirteçlerinin dışlanması (örn, glukoz, lökosit sayımı, laktat dehidrogenaz, interleukin-6) sonrası serklaj güvenle uygulanabilir. Vajinal kültür alınmasını SOGC önerirken RCOG önermemektedir (29,93). Benzer şekilde, dernekler tarafından rutin idrar kültürü önerilmemektedir. Annede CRP, beyaz küre sayımı yapılmalıdır, klinik intramniyotik enfeksiyon bulgusu varlığında serklaj uygulanmamalıdır. Ultrason endikasyonlu serklaja benzer şekilde muayene endikasyonlu serklajda da membran rüptürü, kontraksiyon, ablasyo plasenta ve enfeksiyonun dışlanması süresince 24 saat hastanın preoperatif yatışı ile gözlenmesi uygundur. ACOG ve FIGO işlem beraberinde rutin antibiyoterapi ve indometazin kullanımı ile ilgili destekleyen veya karşı çıkan herhangi bir öneri sunmamaktadır (92,111). Ancak SOGC ve RCOG (kullanılmaları halinde gebelik süresinin uzadığını gösteren çalışmalar nedeniyle) kullanılmasını önermektedir (29,93). Elliüç hastanın dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada da tedavi almamış gruba kıyasla indometazin ve antibiotik kullanan grubun 24, 28 ve 36 hafta öncesi doğum oranları azalmış bulunmuştur (112). Bu çalışmada öneri sefazolin 1 g (iv) preoperatif ve postoperatif 8 ve 12. saatte, indometazin 50 mg (oral) preoperatif ve postoperatif 8 ve 12. saatte kullanılması yönünde yapılmıştır. Ancak sefazolin 2 gr (iv), indometazin 100 mg supozituar yükleme sonrası 48 saat boyunca 4x25 mg oral verilmesi da uygulanabilir.

Serklaj için kesin kontrendikasyon tüm cemiyetlerin önerilerinde ortak olarak koryoamnionit ve kontraksiyon varlığıdır. Ayrıca aktif vajinal kanama, ölümcül fetal anomali varlığı ve fetal iyilik halinin devam ettirilemeyeceği durumlarda da serklaj düşünülmemelidir.

Serklajın yapılmasının uygun olduğu hafta konusunda bir görüş birliği yoktur. Sıklıkla 24 hafta altında yapılması belirtilmişse de RCOG uygulamanın kişiselleştirilerek 27. haftaya kadar düşünülebileceğini ifade etmiştir (93).

Cerrahi prosedür

Sıklıkla muayene endikasyonu ile yapılacak serklaj vakalarında serviksten vajinaya prolabe olmuş amniyotik zarların varlığı iyatrojenik PPROM riskini artırır. Zarların varlığında onların kaviteye itilmesi ve mümkün olduğunca internal os seviyesinden sütürün yerleştirilmesi hedeflenir. Hangi yöntemin en ideal olduğu ile ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Ancak transvajinal serklajın tercih edilmesi, abdominal serklajın başarısız serklaj öyküsü olan hastalara saklanması gerekliliği tüm cemiyetlerin ortak görüşüdür (29,92,93,111). Shirodkar ve McDonald serklaj tekniklerini karşılaştıran tek randomize kontrollü çalışmada

preterm doğum oranlarında ve perinatal sonuçlarda farklılık bulunamamıştır (102). Yine her iki yöntemi kıyaslayan retrospektif verilerin metaanalizinde anlamlı olmayan bir şekilde Shirodkar ile preterm doğum oranlarının daha fazla azaldığı bildirilmiştir (113). Kullanılan sütür ile ilgili yapılmış çok merkezli bir randomize çalışmada monofilaman ya da multifilaman iplikle yapılmış serkaljlarda ulaşılan gebelik haftaları ve abortus oranları ile ilgili bir fark bulunmamıştır. Ayrıca yenidoğan sepsis oranları da benzer bulunmuştur (114). Kullanılacak yöntem ve sütür cerrahın kendini daha güvende hissettiği şekilde olmalıdır.

Tüm cemiyetlerin ortak görüşü seklajın 36-37 hafta arasında, klinik koryoamnionit varlığında, devam eden vajinal kanama ve PPRM durumunda alınmasının uygun olduğu yönündedir (29,92,93,111).

c- Asemptomatik ve Erken Doğum Hikayesi Olan Gebeliklerde

c1-Tekil gebelikler

Erken doğum öyküsü olan hastalar 34 hafta altı doğum yapan hastaların %10'unu oluşturur. Ancak önceki gebeliğinde preterm doğum olan bir hastada sonraki gebeliğinde tekrar preterm doğum sıklığı %35 gibi yüksek bir orandadır (1,46). Bu sıklık gebenin önceki doğumunun spontan ya da endike olmasına bakmaksızın yüksektir. Bu nedenle tüm dernekler, spontan preterm doğum öyküsü olan gebelerde servikal uzunluk ölçümü yapılmasını önermektedir (1,46).

Servikal uzunluk ölçümüne hangi gebelik haftasında başlanacağı dernekler tarafından net olarak önerilmiş olmasa da, genel görüş 16. gebelik haftası itibariyle servikal uzunluk ölçümüne başlanması yönündendir (1,46). Bu gebelik haftasından önce alt uterin segmentin tam olarak gelişmediği ve endoservikal kanal ile karışabileceği ve ölçüm sonucunun etkileneceği çalışmalarda gösterilmiştir (115-117). Ancak bazı otörler servikal yetmezliğin ve abortusun gerçekleştiği haftada başlanmasını da önermektedir (14 ila 16 hafta arası) (118). Önceki gebelikte gebelik 14-27 hafta arasında sonlandıysa ölçüm 14 hafta sonrası, 28 hafta üzerinde sonlandıysa 16 hafta sonrası seri ölçümlerin tek bir ölçüme göre erken doğumu daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (119,120). Bu seri ölçümler klinik duruma göre 1-2 hafta ara ile 24 haftaya kadar yapılmalıdır (1,46,120). Yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda servikal uzunluk ölçümü endovajinal yapılmış olduğu için, öyküsü olan gebelerde servikal uzunluk ölçümü de endovajinal yapılmalıdır.

Servikal uzunluk ölçümünden bağımsız olarak, erken doğum öyküsü olan asemptomatik gebelerin 16. hafta itibariyle vajinal yoldan progesteron kullanması önerilmektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde erken doğum için risk grubundaki gebelerde (erken doğum öyküsü olan grup), progesteron kullanmayanlara kıyasla kullanan gruplarda %41'lik bir erken doğum risk azalması saptanmıştır (RR, 0,59; 95% CI, 0,40-0,88) (87,121). Risk grubundaki gebelerde her bir erken doğumu önlemek için 14 gebeye

progesteron verilmesi gerektiği bulunmuştur (121). Yapılmış son 2 metaanalizde de benzer şekilde asemptomatik gebelerin 16. hafta itibariyle vajinal progesteron başlanması önerilmektedir (122,123).

Ölçümler esnasında servikal uzunluk ≤ 25 mm saptanırsa serklaj veya progesteron düşünülmelidir (1,46). Dört büyük randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde kısa serviks nedeni ile yapılan serklajdan hastaların fayda görmediği görülmüştür. Ancak alt grup analizinde erken doğum öyküsü olan tekil gebelerde servikal uzunluk < 25 mm ise serklajın 35 hafta altı doğumları %40 azalttığı gösterilmiştir (RR, 0,61; 95% CI, 0,40–0,92) (124). Ardından yapılmış bir randomize kontrollü çalışmada bu hastaların servikal uzunlukları < 15 mm ise belirgin fayda gördükleri bulunmuştur (RR; 0,23; 95% CI, 0,08–0,66) (120). Bu 5 çalışmanın metaanalizinde erken doğum öyküsü olup serviksi 24 haftadan önce < 25 mm olan gebelerde serklaj 35 hafta öncesindeki doğumları azaltmaktadır (RR, 0,70; 95% CI, 0,55–0,89) (125).

Benzer şekilde, erken doğum öyküsü olup kısa serviks saptanan gebelerde vajinal progesteron kullanımı da erken doğumu engellemektedir (87). Asemptomatik olup, önceki preterm öyküsü ya da kısa serviks nedeniyle erken doğum açısından riskli olan gebelerde progesteron kullanımını plaseboya karşı değerlendiren 31 çalışmanın metaanalizinde, vajinal progesteron kullanımının 34 hafta altında doğum riskini azalttığı gösterilmiştir (89).

Erken doğum öyküsü olan gebelerde sonraki gebelikte progesteron olarak 17-hidroksi progesteron kaproat (17-OHP) ile plaseboyu kıyaslayan en kapsamlı çok merkezli PROLONG çalışmasında, 35 hafta altında doğumu engellemek konusunda istatistiksel bir fark elde edilememiştir (%11 vs %11,5) (126). Vajinal progesteron ile 17-OHP'nin kıyaslandığı 3 randomize kontrollü çalışmanın sonucunda erken doğum öyküsü olan hastalarda vajinal progesteron alan grupta daha az erken doğum görülmüştür (%17,5 vs %25, RR; 0,71; 95% CI, 0,53–0,95) (127,128). Ayrıca 5 Nisan 2023 tarihinde Amerikan İlaç Dairesi'nin erken doğumun önlenmesi için kullanılmakta olan 17-OHP'nin her türlü kullanım şeklinin tedavi onayının kaldırıldığı ve bu durumu derneklerin destekleyerek vajinal progesteron kullanımına geçmiş olduğu unutulmamalıdır (1,46,129).

Serklaj ile vajinal progesteron kullanımını kıyaslayan randomize çalışma yapılmamıştır. Bir metaanalizde vajinal progesteron ile plaseboyu kıyaslayan 5 çalışma ve serklaj ile plaseboyu kıyaslayan başka 5 çalışma, erken doğum öyküsü olan ve kısa serviks saptanan olgularda her iki yöntemin de benzer etkinliğe sahip olduğu ortaya konulmuştur. Progesteron ile RR 0,68 (95% CI, 0,50–0,93) iken serklaj ile RR (95% CI, 0,50–0,93) dir (130).

Pessser hakkında yapılmış randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde, pessser ile rutin tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında, pessserin diğer yöntemlere üstünlüğü pek çok alt grup hasta için dahi gösterilememiştir (131). Bu nedenle hem ACOG hem FIGO asemptomatik gebelerde risk grubunda bile olsa şu an için pessser kullanılmasını önermemektedir (132).

Bu veriler ışığında erken doğum öyküsü olan, servikal uzunluğu kısa bulunan gebeler progesteron profilaksisi almıyorsa progesteron başlanmalı (200 mg gece 1x1), servikal uzunluk progesteron ile kısaltmaya devam ediyorsa (<15mm) hasta ile görüşülüp serklaj önerilmelidir (1,46). Başlanmış progesteron 34-36 hafta arasında kadar kullanılmalıdır (1,46).

c2-Çoğul gebelikler

İkiz gebeliklerin yaklaşık %10'unda önceki gebelikte preterm doğum öyküsü görülür (133,134). Goldenberg ve arkadaşları preterm doğum öyküsü olan ikiz gebelerde 37. haftadan önce rekürren preterm doğum riskinin 1,6 kat arttığını belirtmişlerdir (133). Önceki gebelikte preterm doğumun gerçekleştiği hafta, sonraki ikiz gebelikteki preterm doğum riskini belirler. Doğum ne kadar erken haftada gerçekleştiyse risk o kadar yüksektir (135).

İkiz gebeliklerde preterm doğum için en önemli risk faktörü 24. haftadan önce ölçülen serviks uzunluğunun (18 ile 24. gebelik haftaları arasında) <25 mm olmasıdır (47,86,136,137). Serviksin seri olarak değerlendirildiği bir çalışmada, ikizlerde farklı servikal kısalma paternleri gösterilmiştir (138). 16. haftada başlayan erken ve hızlı kısalma, <34 haftadan önce preterm doğum insidansı (%44) ile en yüksek oranda ilişkilendirilirken, bunu 22 haftadan sonra geç başlayan kısalma (%20,2) ve platolu erken kısalma (%20,2) izler (P<0,001). Preterm doğum öyküsü, monokoryonik plasentasyon, IVF gebelik ve servikal cerrahi (konizasyon ve LEEP) öyküsü olan ikizlere 16. haftadan başlayarak servikal uzunluk ölçümü yapılmalıdır (136).

Preterm doğum öyküsü olan asemptomatik ikiz gebelerde preterm doğumu önleyici tedaviler:

17 -OH progesteron kaproat: Hiçbir kılavuzda herhangi bir endikasyonla kullanım önerisi yoktur.

Vajinal progesteron: ISUOG ve SOGC, servikal uzunluk ≤ 25 mm olan kadınlara profilaktik vajinal progesteron verilmesini önerirken, FIGO preterm doğum öyküsü olan çoğul gebeliklerde progesteron etkinliğinin bilinmediğini belirtmektedir (85,133,134).

Serklaj: Preterm doğum öyküsü olan ikiz gebelerde, öykü endikasyonlu profilaktik serklajın faydası gösterilememiştir (136). CNGOF, SOGC, FIGO ve RCOG çoğul gebeliklerde öykü endikasyonu ile serklaj

uygulamasını önermemektedir (29,52,92,93) ACOG, ikiz gebeliklerde serklaj uygulamasının özellikle servikal uzunluğun <25 mm olduğu grupta artmış preterm doğum riskiyle ilişkili olduğunu bildirmektedir (111). Ultrason endikasyonu ile serklaj uygulaması da ikizlerde etkin görünmemektedir (29,136,137). Bu verilerden farklı olarak Chunbo ve arkadaşlarının yayınladıkları sistematik derlemede, servikal uzunluğun <15 mm olduğu veya serviks >10 mm dilate olan ikiz gebeliklerde serklaj uygulamasının preterm doğum riskini azalttığı ve gebelik süresini uzattığını gösterilmiştir. Bu derlemede servikal uzunluğun 15-25 mm arasında veya normal olduğu, preterm doğum öyküsü olan ikiz gebeliklerde serklaj uygulamasının etkili olmadığı ortaya koyulmuştur (139). Sonuç olarak bu derlemede, servikal değişikliklerin daha ileri düzeyde olduğu ikiz gebeliklerde serklaj uygulamasının etkili olduğu gösterilmiştir. Serviksin >1 cm açık izlendiği ikiz olgularda serklaj uygulaması önerilmektedir (29,136,137).

Pesser : Kılavuzlar tarafından kabul edilen endikasyonu yoktur. Yakın zamanda Merced ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada erken doğum tehdidi geçiren, kısa serviksi olan (<25 mm) ikiz gebelerde pesser uygulamasının erken doğum oranını azalttığı gösterilmiştir (140).

c3- Obstetrik hikaye nedenli serklaj

Servikal serklaj, erken doğum ve ikinci trimester fetal kayıp riski taşıyan asemptomatik kadınlara, genellikle 11 ile 14. gebelik haftaları arasında uygulanan bir girişimdir (93). Serklaj işleminden fayda görme olasılığı en yüksek olan kadın popülasyonu ve kullanılacak optimal cerrahi teknikler konusunda belirsizlik devam etmektedir (92). Öyküye dayalı serklaj, obstetrik veya jinekolojik öyküsünde erken doğum riskini artıran risk faktörleri bulunan asemptomatik kadınlara uygulanır (141).

RCOG, FIGO, CNGOF, SOGC 3 ve daha fazla midtrimester kaybı ya da preterm doğum öyküsü olan asemptomatik hastalara obstetrik hikaye nedenli serklaj uygulamasını önermektedir (RCOG evidence 1+, strength B-CNGOF Grade A) (29,52,92,93). Bu kılavuzlardan farklı olarak ACOG travay veya dekolman plasenta yokluğunda, bir veya daha fazla açıklanamayan ikinci trimester doğum öyküsünde ya da öncesinde ağrısız servikal dilatasyon nedeniyle serklaj uygulanmış olan hastaya tekrar serklaj uygulanmasını önermektedir (111). Servikal yetmezlik patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Servikal yetmezlik riskini arttıran faktörler, bu ilişkileri doğrulayan veriler tutarsız olsa da, konizasyona bağlı cerrahi travma, loop elektrocerrahi eksizyon işlemleri, gebelik sonlandırma esnasında serviksin mekanik dilatasyonu veya obstetrik laserasyonu içerir. Diğer önerilen etiyolojik faktörler müllerian anomaliler, servikal kollajen ve elastin eksiklikleri ve in utero dietilstilbestrol maruziyetidir. Bununla birlikte, bu faktörler kesin olarak servikal yetmezlikle ilişkili değildir ve servikal serklaj endikasyonları değildir (111,141). FIGO, müllerian anomali ya da geçirilmiş servikal cerrahi öyküsü olan hastalarda tedavinin bireyselleştirilmesini ve servikal

uzunluk <25 mm olduğunda serklaj uygulanmasının düşünülebileceğini vurgulamaktadır. Bu kılavuzda, öykü nedenli serklaj başarısız olduysa ve hasta 28. haftadan önce doğum yaptıysa sonraki gebelikte abdominal serklaj uygulanması önerilmektedir (92). NICE, gebeliğin 16+0 ile 24+0 haftaları arasında yapılan TV-US taraması sonuçlarında servikal uzunluğun ≤ 25 mm olduğu, servikal travma öyküsü, geçirilmiş operasyon, kon biyopsi, transformasyon bölgesinin geniş halka eksizyonu öyküsü gibi durumlarda ve önceki gebelikte preterm erken membran rüptürü öyküsü varlığında profilaktik serklaj uygulanmasını önermektedir (1). Gözlemsel çalışmalar, önceki gebeliğinde serviksin tam açık olduğu evrede sezaryen doğuma geçilen hastalarda rekürren spontan geç düşük ya da preterm doğum riskinin 3 kat arttığını göstermiştir (142). Uterin insizyon sırasında serviks ya da vajina üst kısmında meydana gelen yapısal hasar bu durumun açıklaması olabilir. Bu grupta preterm doğum ya da geç düşük olması durumunda öyküye bağlı serklaj uygulamasının etkili olmadığını gösteren kohort çalışmasından sonra, prospektif randomize kontrollü olarak dizayn edilen “Cerclage after full dilatation caesarean section” (CRAFT) çalışması halen devam etmektedir (143,144).

d- Diğer servikal bulguların yönetimi: Debris, hunileşme

Debris (sludge) intraamniyotik hiperekojen görünümde olan materyale verilen isimdir. İnternal servikal osa yakın olan debris görünümünün artmış bir erken doğum riski oluşturduğu gösterilmiştir (145,146,147,148). Debrisin içeriği kan elementleri, mekonyum, verniks ve enfeksiyon/enflamasyon ilişkili hücresel materyalden oluşmaktadır ve gestasyonel hafta ile değişim göstermektedir (149). Debris varlığı çalışmalarda, servikal ölçüm yapılma endikasyonu doğan gebelerin %5-20'sinde tespit edilmiştir (146,150). Debris varken gerçekleşen doğumlarda memebran rüptürü, koryoamniyonit ve postpartum endometrit sıklığı da artmaktadır (151). Debris varlığında gerçekleşen erken doğumlarda yenidoğan sonuçları da olumsuz etkilenmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranı, morbidite, sepsis ve mortalite oranları da debris olmaksızın doğan yenidoğan bebeklerde izlenen komplikasyonlara oranla artmaktadır (150,151). Debris varlığı serklaj sonrasında da prognoza etki eder. Debris varlığında ya da yokluğunda <28 hafta ve <36 hafta doğumlar değişmemektedir ancak <32 hafta doğumlarda debris varlığı doğum yapanlarda daha sık izlenmektedir (152).

Servikal ölçüm zamanında debris tespit edildiğinde tedavi amaçlı antibiyoterapinin yeri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır ve olumlu etkisi gösterilememiştir. Retrospektif yapılmış karşılaştırmalı bir çalışmada debris varlığında oral antibiyotik kullanımı ile özellikle servikal uzunluğu <25 mm olan grup ve daha önceden erken doğum öyküsü olan grupta <34 hafta doğumların oranı azalmak yerine artmıştır (153). Bir başka retrospektif çalışmada ve 4 çalışmanın metaanalizinde ise risk artışına neden olan durumların varlığında dahi antibiyoterapinin erken doğum riskini azaltmadığı gösterilmiştir (154,155).

Hunileşme internal servikal osta değişiklik yaratarak servikal açılman olması ve böylece membranların osa doğru uzanması halidir. Servikal kanal efafe oldukça, alt uterin segment ve servikal kanalın aksı değişir ve şekline göre isimlendirilerek “U”, “T”, “Y”, “V” şekillerinde hunileşme görülür. Hunileşen servikal kısmın gerçek uzunluğu ölçülemez. Hunileşmenin olduğu hasta grubunda huni şekli ve varlığının erken doğumla olan ilişkisini araştıran çalışmalarda hunileşme olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha erken doğum gerçekleştiği ifade edilmektedir (156-158). Ancak servikal uzunluğun erken doğumu öngörmesine hunileşmenin şekli ya da boyutu katkı sağlamaz, yine ana belirleyici kapalı servikal uzunluktur (119,159). Hunileşmenin görüldüğü hastalarda servikal uzunluğa göre karar verilerek uygun tedavi belirlenir ve uygulanır.

Öneriler

1. Servikal yetersizlik tanısı klinik olarak koyulur ve tekrarlayan ağrısız servikal dilatasyon ile spontan midtrimester doğuma dayanır. Transvajinal ultrason (TV-US), kısa servikal uzunluk ve servikal hunileşme gibi servikal yetersizlik bulgularının taranması için yararlı bir araçtır.
2. Servikal uzunluk taraması, önleyici müdahalelere aday olabilecek yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için kullanılabilir bir yöntemdir. Midtrimesterde veya 18-24 hafta arasında servikal uzunluğun ≤ 25 mm ölçülmesi kısa serviks tanısı koydurur.
3. Servikal uzunluk ölçümü ideal olarak TV-US ile yapılmalıdır. Ölçümün doğru yapılabilmesi için internal ve eksternal oslar görüntülenmeli, ideal olarak 5 dakikalık zaman diliminde 3 ayrı ölçüm alınmalı ve en kısa doğru ölçüm kabul edilmelidir.
4. Kısa serviksin saptanmasında tranabdominal ultrasonun (TA-US) duyarlılığı, TV-US'den düşüktür ve servikal uzunluk taramasında TA-US'nin rutin olarak uygulanmasını destekleyen hiçbir kılavuz bulunmamaktadır. Serviksin başlangıç değerlendirmesinde TA-US kullanılması tercih edilecekse, yüksek riskli, şüpheli ve teknik olarak görüntülemenin zor olduğu olgular ile TA-US'de serviks uzunluğu 36 mm'nin altında ölçülen olgularda mutlaka TV-US ile doğrulama yapılmalıdır.
5. Preterm travay semptomları ile başvuran hastalarda serviks uzunluğunun >30 mm olması, 7 gün içinde doğum olasılığının düşük olduğunu gösterir. Bu hastalar, semptomların tekrarı veya kötüleşmesi durumunda hastaneye geri dönmeleri konusunda bilgilendirilerek taburcu edilebilir. Semptomatik hasta grubunda serviks uzunluğunun 15-20 mm olması doğumu öngörmede başarılıdır, bu hasta grubunda gebelik haftasına göre değişkenlik gösterecek şekilde aktif yönetim uygulanmalıdır.
6. Asemptomatik, erken doğum öyküsü olmayan tekil gebeliklerde serviks uzunluğunun tek sefer 18-24 hafta anatomi taraması sırasında değerlendirilmesi önerilir. 18-24 haftada serviks uzunluğunun

<25 mm saptanması erken doğum öngörüsünde kullanılan eşik değeridir. Tüm kılavuzların ortak görüşüne göre, <24 haftada serviks uzunluğu <25 mm saptanan hastaların 36. haftaya kadar her gece 200 mg vajinal doğal progesteron (mikronize progesteron) kullanması önerilir. Asemptomatik, erken doğum öyküsü olmayan hastalarda serviks uzunluğu <10 mm saptanırsa veya progesteron kullanımı altında servikal kısalmanın progresif biçimde devam etmesi halinde servikal serklaj atılması uygundur. Servikal uzunluğu <25 mm olan asemptomatik tekil gebeliklerde servikal pesser kullanımının yeri yoktur.

7. Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) ve soğuk konizasyon gibi servikal cerrahi öyküsü bulunan hastalarda profilaktik progesteron veya serklaj uygulaması önerilmemektedir. Bu hasta grubunda da 18-24 haftada tek sefer TV-US ile serviks uzunluğu ölçümü yapılmalı, hastaların yönetimi servikal cerrahi öyküsü olmayan düşük riskli hastalarla benzer şekilde planlanmalı, serviks uzunluğunun <25 mm saptanması durumunda 200 mg vajinal mikronize progesteron başlanmalıdır. Konjenital uterin anomali, miyom ve servikal bağ doku yapısını bozan diğer durumlarda da aynı öngörü ve önleme stratejileri benimsenmelidir.
8. Asemptomatik çoğul gebeliklerde, 18-24 hafta anatomi taraması sırasında tek sefere mahsus TV-US ile servikal uzunluk ölçümü yapılabilir (ACOG, Avustralya Queensland, RANZCOG). Ancak kısa serviks saptanması durumunda vajinal progesteron veya servikal serklaj uygulaması ile ilgili hiçbir kılavuz net bir öneri sunmamaktadır, verilerin karmaşık olduğu belirtilmektedir. Pesser uygulaması desteklenmemektedir. Yönetim hasta özelinde kişiselleştirilebilir.
9. Erken doğum öyküsü olmayan hastalarda servikal uzunluğun <10 mm saptanması halinde serklaj önerilir (ultrasonografi endikasyonlu serklaj). Bu hastalarda perioperatif dönemde indometazin ve antibiyoterapi verilmesi düşünülebilir.
10. Servikal dilatasyon saptanan gebelere de serklaj planlanabilir (fizik muayene endikasyonlu serklaj). Bu hasta grubunda intraamniyotik subklinik enfeksiyon oranlarının yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Perioperatif indometazin ve antibiyoterapi verilmesi önerilir.
11. Fizik muayene endikasyonlu serklaj olgularında serviksten vajinaya prolabe olmuş zarların kaviteye itilmesi ve mümkün olduğunca internal os hizasından sütürün yerleştirilmesi gerekir. Yüksek transvajinal serklajın tercih edilmesi, abdominal serklajın başarısız serklaj öyküsü olan hastalara saklanması önerilir.
12. Erken doğum öyküsü olan hastalarda yaygın görüşe göre 16. gebelik haftası itibariyle seri servikal uzunluk ölçümüne başlanmalı ve klinik duruma göre 1-2 hafta arayla 24 haftaya kadar devam edilmelidir. Servikal uzunluk ölçümünden bağımsız olarak, erken doğum öyküsü olan asemptomatik gebelerin 16. haftadan itibaren vajinal mikronize progesteron kullanması önerilir.

13. Erken doğum öyküsü olan tekil gebelerde servikal uzunluk kısa saptanırsa, progesteron profilaksisi kullanmıyorsa progesteron başlanmalı (200 mg gece 1x1), servikal uzunluk progesterona rağmen kısalmaya devam ediyorsa (<15 mm) hasta ile görüşülüp serklaj önerilmelidir.
14. Erken doğum öyküsü olan asemptomatik çoğul gebelerde ISUOG ve SOGC profilaktik vajinal progesteron verilmesini önermektedir, FIGO ise bu grupta progesteronun etkinliğinin bilinmediğini belirtmektedir. Erken doğum öyküsü olan çoğul gebeliklerde, kılavuzların ortak görüşüne göre öyküye dayalı ve ultrason endikasyonu ile serklaj önerilmemektedir.
15. Kılavuzların ortak görüşü 3 veya daha fazla midtrimester kaybı veya preterm doğum öyküsü olan asemptomatik hastalara obstetrik öyküye dayalı serklaj uygulanması yönündedir.

Kaynaklar

1. Preterm Labour and Birth. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. NICE Guideline 25. Last updated at June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):e155-64. doi: 10.1097/AOG.0000000000001711. PMID: 27661654.
3. Queensland Clinical Guidelines. Preterm labour and birth. Guideline No. MN20.6-V10-R25. Queensland Health. June 2020. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>.
4. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF 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(5 Pt 1):1216-21. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70111-0. PMID: 10561648.
5. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:576. doi: 10.1016/j.ajog.2007.01.039. PMID: 17547902.
6. Laughon SK, Albert PS, Leisher K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:131.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.014. PMID: 24036403.
7. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:572-591. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.044. PMID: 26743506.
8. Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:3. doi: 10.1097/00003081-199803000-00005. PMID: 9504218.
9. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, von Hagen S, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993;82:821-8. PMID: 8414331.
10. Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Henderson Z, James A, Howse JL, Iskander J et al. CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent Preterm Birth. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:826-30. doi: 10.15585/mmwr.mm6532a4. PMID: 27536925.
11. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567-72. doi: 10.1056/NEJM199602293340904. PMID: 8569824.
12. Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB, pmeer BC, Limpens J, Huirne JA, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31:34-45. doi: 10.1093/humrep/dev274. PMID: 26534897.
13. Panagiotopoulos M, Tseke P, Michala L. Obstetric Complications in Women With Congenital Uterine Anomalies According to the 2013 European Society of Human Reproduction and Embryology and the

- European Society for Gynaecological Endoscopy Classification: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2022;139:138-148. doi: 10.1097/AOG.0000000000004627. PMID: 34856567.
14. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357-66. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.039. PMID: 18395031.
 15. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;115:935-44. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da8d38. PMID: 20410766.
 16. Lockwood CJ. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. *J Perinat Med* 2015;43:499-501. doi: 10.1515/jpm-2015-0261. PMID: 26353162.
 17. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:597-602. doi: 10.1016/0002-9378(95)90288-0. PMID: 7645640.
 18. Boggess KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, Offenbacher S. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1121-6. doi: 10.1016/j.ajog.2005.05.050. PMID: 16157123.
 19. Gao R, Liu B, Yang W, Wu Y, Wang B, Santillan MK et al. Association of Maternal Sexually Transmitted Infections With Risk of Preterm Birth in the United States. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2133413. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33413. PMID: 34842927.
 20. Selvaratnam RJ, Sovio U, Cook E, Gaccioli F, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Objective measures of smoking and caffeine intake and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol* 2023; 52:1756-1765. doi: 10.1093/ije/dyad123. PMID: 37759082.
 21. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD; Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011; 40:65-101. doi: 10.1093/ije/dyq195. PMID: 21097954.
 22. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, Nerenberg K, Featherstone R, Sebastianski M et al. The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222:224-238. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.059. PMID: 31550447.
 23. Wang HL, Yang Z, Shen Y, Wang QL. [Clinical outcome of therapeutic cervical cerclage in short cervix syndrome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2018;53(1):43-46. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2018.01.009. PMID: 29374885.
 24. Wei M, Jin X, Li TC, Yang C, Huang D, Zhang S. A comparison of pregnancy outcome of modified transvaginal cervicoisthmic cerclage performed prior to and during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(3):645-652. doi: 10.1007/s00404-017-4636-x. PMID: 29302808.
 25. Lee KN, Whang EJ, Chang KH, Song JE, Son GH, Lee KY. History-indicated cerclage: the association between previous preterm history and cerclage outcome. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):23-29. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.23. PMID: 29372146.
 26. Negrete LM, Spalluto LB. Don't be short-sighted: cervical incompetence in a pregnant patient with acute appendicitis. *Clin Imaging*. 2018;51:35-37. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.01.013. PMID: 29414522.
 27. Gonzales SK, Adair CD, Torres C, Rodriguez ED, Mohling S, Elkattah R, et al. Robotic-Assisted Laparoscopic Abdominal Cerclage Placement During Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(5):832-835. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.014. PMID: 29288737.
 28. Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic JP, Schepeler M, Nien JK, Pertossi E, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinat Med*. 2019;47(5):500-509. doi: 10.1515/jpm-2018-0388. PMID: 30849048.
 29. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(2):233-247. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.009. PMID: 30638557.
 30. Tyan P, Mourad J, Wright B, Winter M, Garza D, Smith R, et al. Robot-assisted transabdominal cerclage for the prevention of preterm birth: A multicenter experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;232:70-74. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.013. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30476879.
 31. Boelig RC, Berghella V. Current options for mechanical prevention of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):452-460. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.003. PMID: 29033106.
 32. Koullali B, Westervelt AR, Myers KM, House MD. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):505-510. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.009. PMID: 28988725.

33. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):859-67. doi: 10.1016/0002-9378(90)91084-p. PMID: 2206073.
34. Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:16-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09509.x. PMID: 8608091.
35. Smith CV, Anderson JC, Matamoros A, Rayburn WF. Transvaginal sonography of cervical width and length during pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1992;11(9):465-7. doi: 10.7863/jum.1992.11.9.465. PMID: 1491430.
36. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:459-464. doi: 10.1002/uog.6332. PMID: 19277949.
37. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 304-311. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.12050304.x. PMID: 9819867.
38. Bortoletto TG, Silva TV, Borovac-Pinheiro A, Pereira CM, Silva AD, França MS, et al. Cervical length varies considering different populations and gestational outcomes: Results from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0245746. doi: 10.1371/journal.pone.0245746. PMID: 33592005.
39. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:100.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.192. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26880732.
40. Crosby DA, Miletin J, Semberova J, Daly S. Is routine transvaginal cervical length measurement cost-effective in a population where the risk of spontaneous preterm birth is low? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1391-1395. doi: 10.1111/aogs.13021. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27623283.
41. Pizzi LT, Seligman NS, Baxter JK, Jutkowitz E, Berghella V. Cost and cost effectiveness of vaginal progesterone gel in reducing preterm birth: An economic analysis of the PREGNANT trial. *Pharmacoeconomics* 2014;32:467-478. doi: 10.1007/s40273-014-0133-2. PMID: 24715602.
42. Wikström T, Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Lindgren P, Svensson M, et al. Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59:778-792. doi: 10.1002/uog.24884. PMID: 35195310.
43. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2015;126:61-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000000864. PMID: 26241257.
44. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol* 2009;33:317-24. doi: 10.1053/j.semperi.2009.06.007. PMID: 19796729.
45. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *PREGNANT Trial.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31. doi: 10.1002/uog.9017. PMID: 21472815.
46. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):e65-e90. doi: 10.1097/AOG.0000000000004479. PMID: 34293771. Last updated at April 2023.
47. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):435-456. doi: 10.1002/uog.26020. PMID: 35904371.
48. Lim K, Butt K, Crane JM. No. 257-Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(2):e151-e164. doi: 10.1016/j.jogc.2017.11.016. PMID: 29447720.
49. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):B2-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.027. PMID: 27133011.
50. Leung TN, Pang MW, Leung TY, Poon CF, Wong SM, Lau TK. Cervical length at 18-22 weeks of gestation for prediction of spontaneous preterm delivery in Hong Kong Chinese women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:713-7. doi: 10.1002/uog.2617. PMID: 16308894.
51. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:89-100. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.004. PMID: 20417491

52. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:217-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.035. PMID: 28068594.
53. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, Tsakiridis I, Kesrouani A, Tekay A, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;291:196-205. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.10.013. PMID: 37913556.
54. Giouleka S, Tsakiridis I, Kostakis N, Koutsouki G, Kalogiannidis I, Mamopoulos A, et al. Preterm Labor: A Comprehensive Review of Guidelines on Diagnosis, Management, Prediction and Prevention. *Obstet Gynecol Surv.* 2022 May;77(5):302-317. Giouleka S, Boureka E, Tsakiridis I, Siargkas A, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, Athanasiadis A, Dagklis T. Cervical Cerclage: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2023;78:544-553. doi: 10.1097/OGX.0000000000001023. PMID: 35522432.
55. Ginsberg Y, Zipori Y, Khatib N, Schwake D, Goldstein I, Shrim A, et al. It is about time. The advantage of transabdominal cervical length screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:4797-4802. doi: 10.1080/14767058.2020.1864317. PMID: 33345666.
56. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Comparison of transabdominal and transvaginal ultrasonography for the assessment of cervical length in the third trimester of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):784-787. doi: 10.1016/j.tjog.2019.09.009. PMID: 31759527.
57. Friedman AM, Srinivas SK, Parry S, Elovitz MA, Wang E, Schwartz N. Can transabdominal ultrasound be used as a screening test for short cervical length? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):190.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.021. PMID: 23246815.
58. Marren AJ, Mogra R, Pedersen LH, Walter M, Ogle RF, Hyett JA. Ultrasound assessment of cervical length at 18-21 weeks' gestation in an Australian obstetric population: comparison of transabdominal and transvaginal approaches. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(3):250-5. doi: 10.1111/ajo.12204. PMID: 24702669.
59. RANZCOG Best practice statement C-Obs 27 Measurement of cervical length for prediction of preterm birth. Available at: <https://ranzocg.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Measurement-of-cervical-length-for-prediction-of-preterm-birth-C-Obs-27-Board-approved-March-2022.pdf>
60. Tsakiridis I, Dagklis T, Mamopoulos A, Gerede A, Athanasiadis A. Cervical length at 31-34 weeks of gestation: transvaginal vs. transperineal ultrasonographic approach. *J Perinat Med.* 2019;47(8):817-821. doi: 10.1515/jpm-2019-0139. PMID: 31421047.
61. Gauthier T, Marin B, Garuchet-Bigot A, Kanoun D, Catalan C, Caly H, et al. Transperineal versus transvaginal ultrasound cervical length measurement and preterm labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Sep;290(3):465-9. doi: 10.1007/s00404-014-3229-1. PMID: 24728104.
62. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield CG, Hauth JC. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. *Acta Diabetol Lat* 1997;176: 2-6. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70274-6. PMID: 9369825.
63. Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers C V. Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:775-779. doi: 10.1016/0002-9378(89)90400-6. PMID: 2782361.
64. Ho N, Liu C, Nguyen A, Lehner C, Amoako A, Sekar R. Prediction of time of delivery using cervical length measurement in women with threatened preterm labor. *J Matern Neonatal Med* 2021;34:2649-2654. doi: 10.1080/14767058.2019.1670798. PMID: 31575319.
65. Hirsch L, Melamed N, Aviram A, Bardin R, Yogev Y, Ashwal E. Role of cervical length measurement for preterm delivery prediction in women with threatened preterm labor and cervical dilatation. *J Ultrasound Med* 2016;35:2631-2640. doi: 10.7863/ultra.15.12007. PMID: 27872420.
66. Melamed N, Hirsch L, Domniz N, Maresky A, Bardin R, Yogev Y. Predictive value of cervical length in women with threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2013;122:1279-1287. doi: 10.1097/AOG.0000000000000022. PMID: 24201691.
67. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:426.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.017. PMID: 17904989.
68. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:47-50. doi: 10.1002/uog.3908. PMID: 17201013.

69. Palacio M, Caradeux J, Sanchez M, Cobo T, Figueras F, Coll O, et al. Uterine Cervical Length Measurement to Reduce Length of Stay in Patients Admitted for Threatened Preterm Labor: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther* 2018;43:184-190. doi: 10.1159/000477930. PMID: 28813701.
70. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:54-64. doi: 10.1002/uog.7457. PMID: 20014326.
71. Hirsch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: Is it a valid predictor at any gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:532.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.002. PMID: 24907701.
72. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-74. doi: 10.1056/NEJM199109053251001. PMID: 1870640.
73. Wax JR, Cartin A, Pinette MG. Biophysical and biochemical screening for the risk of preterm labor: An update. *Clin Lab Med* 2016;36:369-83. doi: 10.1016/j.cll.2016.01.019. PMID: 27235918.
74. Bruijn MMC, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG* 2016;123:1965-1971. doi: 10.1111/1471-0528.13752. PMID: 26667313.
75. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-138. doi: 10.3310/hta17400. PMID: 24060096.
76. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:431-438. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.038. PMID: 27133012.
77. Chuck AW, Thanh NX, Chari RS, Wilson RD, Janes-Kelley S, Wesenberg JC. Post-policy implementation review of rapid fetal fibronectin (fFN) testing for preterm labour in Alberta. *J Obstet Gynaecol Canada* 2016;38:659-666.e6. doi: 10.1016/j.jogc.2016.02.013. PMID: 27591351.
78. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:610.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.016. PMID: 30240653.
79. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:442-451. doi: 10.1002/uog.19119. Epub 2018 Sep 4. PMID: 29920825.
80. Chiossi G, Saade GR, Sibai B, Berghella V. Using cervical length measurement for lower spontaneous preterm birth rates among women with threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2018;132:102-106. doi: 10.1097/AOG.0000000000002695. PMID: 29889763.
81. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:311-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000270112.05025.1d. PMID: 17666605.
82. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(3):340-346. doi: 10.1002/ijgo.12744. PMID: 30710365.
83. Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, Spong CY, Saade G, Mercer BM, et al. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2013;121:1181-1186. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182917529. PMID: 23812450.
84. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Mesiano S, Schatz F, et al. In an in-vitro model using human fetal membranes, 17- α hydroxyprogesterone caproate is not an optimal progestogen for inhibition of fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:695.e1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.004. PMID: 29031893.
85. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):16-18. doi: 10.1002/ijgo.13852. PMID: 34520058.
86. Jain V, McDonald SD, Mundle WR, Farine D. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(6):806-812. doi: 10.1016/j.jogc.2019.04.012. PMID: 32473687.

87. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:161-180. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576. PMID: 29157866
88. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016;387:2106-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0 PMID: 26921136.
89. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Llewellyn A, Sharif S, Walker RA, Beresford L, et al. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021;397:1183-1194. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8. PMID: 33773630.
90. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e064547. doi: 10.1136/bmj-2021-064547. PMID: 35168930.
91. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:569-577. doi: 10.1002/uog.17457. PMID: 28295722.
92. Shennan A, Story L, Jacobsson B, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(1):19-22. doi: 10.1002/ijgo.13835. PMID: 34520055.
93. Shennan AH, Story L; Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG.* 2022;129(7):1178-1210. doi: 10.1111/1471-0528.17003. PMID: 35199905.
94. Enakpene CA, DiGiovanni L, Jones TN, Marshalla M, Mastrogiannis D, Della Torre M. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:397.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.020. PMID: 30017683.
95. Makrydimas G, Barmpalia Z, Sotiriadis A. Cervical cerclage for women with shortening cervix while on progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:209-210. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.020. PMID: 30367830.
96. Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy outcomes following cervical conization or loop electrosurgical excision procedures. *Obstet Gynecol Surv* 2017;72:494-499. doi: 10.1097/OGX.0000000000000468. PMID: 28817166.
97. Miyakoshi K, Itakura A, Abe T, Kondoh E, Terao Y, Tabata T, et al. Risk of preterm birth after the excisional surgery for cervical lesions: a propensity-score matching study in Japan. *J Matern Neonatal Med* 2021;34:845-851. doi: 10.1080/14767058.2019.1619687. PMID: 31092078.
98. Hughes KM, Kane SC, Haines TP, Sheehan PM. Cervical length surveillance for predicting spontaneous preterm birth in women with uterine anomalies: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:1519-1526. doi: 10.1111/aogs.13923. PMID: 32438506.
99. Twin and triplet pregnancy. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019. NICE Guideline 137. www.nice.org.uk/guidance/ng137
100. Gibson JL, Castleman JS, Meher S, Kilby MD. Updated guidance for the management of twin and triplet pregnancies from the National Institute for Health and Care Excellence guidance, UK: What's new that may improve perinatal outcomes? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):147-152. doi: 10.1111/aogs.13785. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31799724.
101. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(8):800-812. doi: 10.1055/a-0903-2671. PMID: 31423016.
102. Otsuki K, Nakai A, Matsuda Y, Shinozuka N, Kawabata I, Makino Y, et al. Randomized trial of ultrasound-indicated cerclage in singleton women without lower genital tract inflammation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:148-57. doi: 10.1111/jog.12880. PMID: 26633738.
103. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: Why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1098-105. doi: 10.1067/mob.2001.118163. PMID: 11717641.
104. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus

- bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1106-1112. doi: 10.1067/mob.2001.118655. PMID: 11717642.
105. To MS, Alfirevic Z, Heath VCF, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-53. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16351-4. PMID: 15183621.
 106. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1311-7. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.054. PMID: 15507959.
 107. Berghella V, Ludmir J, Simonazzi G, Owen J. Transvaginal cervical cerclage: evidence for perioperative management strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:181. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.020. PMID: 23416155.
 108. Visintine J, Airolidi J, Berghella V. Indomethacin administration at the time of ultrasound-indicated cerclage: is there an association with a reduction in spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:643.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.052. PMID: 18221923.
 109. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF et al. Physical examination-indicated cerclage: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126:125-135. doi: 10.1097/AOG.0000000000000850. PMID: 26241265.
 110. Airolidi J, Pereira L, Cotter A, Gomez R, Berghella V, Prasertcharoensuk W, et al. Amniocentesis prior to physical exam-indicated cerclage in women with midtrimester cervical dilation: results from the expectant management compared to physical exam indicated cerclage, international cohort study. *Am J Perinatol* 2009;26:63-8. doi: 10.1055/s-0028-1095182. PMID: 18979415.
 111. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123:372-379. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc. PMID: 24451674.
 112. Miller ES, Grobman WA, Fonseca L, Robinson BK. Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;123:1311-1316. doi: 10.1097/AOG.0000000000000228. PMID: 24807330.
 113. McAuliffe L, Issah A, Diacci R, Williams KP, Aubin AM, Phung J et al. McDonald versus Shirodkar cerclage technique in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2023;130:702-712. doi: 10.1111/1471-0528.17438. PMID: 36810870
 114. Hodgetts Morton V, Toozs-Hobson P, Moakes CA, Middleton L, Daniels J, Simpson NAB et al. Monofilament suture versus braided suture thread to improve pregnancy outcomes after vaginal cervical cerclage (C-STICH): a pragmatic randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet* 2022;400:1426-1436. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01808-6. PMID: 36273481.
 115. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. First trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:154-61. doi: 10.1159/000335686. PMID: 22399065.
 116. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:140-4. doi: 10.1002/uog.28. PMID: 12601834.
 117. Antsaklis P, Daskalakis G, Pilalis A, Papanтониou N, Mesogitis S, Antsaklis A. The role of cervical length measurement at 11-14 weeks for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:465-70. doi: 10.3109/14767058.2010.501124. PMID: 20608797.
 118. Berghella V. Short cervix before 24 weeks: Screening and management in singleton pregnancies. Uptodate, Jan 2024.
 119. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, et al; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001;286:1340-8. doi: 10.1001/jama.286.11.1340. PMID: 11560539.
 120. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.015. PMID: 19788970.
 121. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth < 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:308-17. doi: 10.1002/uog.15953. PMID: 27444208

122. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:440-461. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.023. PMID: 35460628.
123. Boelig RC, Locci M, Saccone G, Gagnano E, Berghella V. Vaginal progesterone compared with intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4:100658. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100658. PMID: 35562009.
124. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: metaanalysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*. 2005;106:181-9.
125. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;117:663-71. doi: 10.1097/01.AOG.0000168435.17200.53. PMID: 15994635.
126. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR Jr, Chauhan SP, Hughes BL, Louis JM, et al. 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): a multicenter, international, randomized double-blind trial. *Am J Perinatol*. 2020;37:127-36. doi: 10.1055/s-0039-3400227. PMID: 31652479
127. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, et al. Vaginal progesterone versus intramuscular 17a-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:315-21. doi: 10.1002/uog.17245. PMID: 27546354.
128. Oler E, Eke AC, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17a-hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138:12-16. doi: 10.1002/ijgo.12166. PMID: 28369874.
129. The Food and Drug Administration. Final decision on the proposal to withdraw approval of Makena. Regulations.gov. Available at: <https://www.Regulations.gov/document/FDA-2020-N-2029-0385>. Accessed April 6, 2023.
130. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219:10-25. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.028. PMID: 29630885.
131. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:42-65.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.266. PMID: 32027880.
132. Grobman WA, Norman J, Jacobsson B; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on the use of pessary for reducing the frequency and improving outcomes of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155:23-25. doi: 10.1002/ijgo.13837. PMID: 34520053.
133. Roman A, Saccone G, Dude CM, Ward A, Anastasio H, Dugoff L et al. Mid-trimester transvaginal ultrasound cervical length screening for spontaneous preterm birth in diamniotic twin pregnancies according to chorionicity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:57-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.006. PMID: 30107361.
134. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:1047-53. doi: 10.1016/s0002-9378(96)80051-2. PMID: 8885774.
135. Schaaf JM, Hof MH, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Recurrence risk of preterm birth in subsequent twin pregnancy after preterm singleton delivery. *BJOG*. 2012;119:1624-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03504.x. PMID: 23078576.
136. Roman A. Screening and prevention of preterm birth in twin pregnancies. *Clin Obstet Gynecol*. 2023;66:804-824. doi: 10.1097/GRF.0000000000000822. PMID: 37910049.
137. Roman A, Ramirez A, Fox NS. Prevention of preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4:100551. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100551. PMID: 34896357.
138. Melamed N, Pittini A, Hirsch L, Yogev Y, Korzeniewski SS, Romero R et al. Serial cervical length determination in twin pregnancies reveals 4 distinct patterns with prognostic significance for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:476. e1-e11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.018. PMID: 27207277
139. Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:543-557.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1105. PMID: 30527942.

140. Merced C, Goya M, Pratorcorona L, Rodó C, Llubra E, Higuera T, et al. Cervical pessary for preventing && preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:55e1-55e14. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.035. PMID: 30826339.
141. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3. PMID: 28586127.
142. Watson HA, Carter J, David AL, Seed PT, Shennan AH. Full dilation cesarean section: a risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:1100-1105. doi: 10.1111/aogs.13160. PMID: 28449286.
143. Hickland MM, Story L, Glazewska-Hallin A, Suff N, Cauldwell M, Watson HA, et al. Efficacy of transvaginal cervical cerclage in women at risk of preterm birth following previous emergency cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:1486-1491. doi: 10.1111/aogs.13972. PMID: 32777082.
144. Carlisle N, Glazewska-Hallin A, Story L, Carter J, Seed PT, Suff N, et al. CRAFT (Cerclage after full dilatation caesarean section): protocol of a mixed methods study investigating the role of previous in-labour caesarean section in preterm birth risk. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:698. doi: 10.1186/s12884-020-03375-z. PMID: 33198663.
145. Bujold E, Pasquier JC, Simoneau J, Arpin MH, Duperron L, Morency AM et al. Intraamniotic sludge, short cervix and risk of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28:198-202. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32108-9. PMID: 16650357.
146. Saade GR, Thom EA, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, Reddy UM et al. Cervical funneling or intra-amniotic debris and preterm birth in nulliparous women with midtrimester cervical length less than 30 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:757-762. doi: 10.1002/uog.18960. PMID: 29155504.
147. Pergialiotis V, Bellos I, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. Presence of amniotic fluid sludge and pregnancy outcomes: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:1434-1443. doi: 10.1111/aogs.13893. PMID: 32367525.
148. Suff N, Webley E, Hall M, Tribe RM, Shennan AH. Amniotic fluid sludge is associated with earlier preterm delivery and raised cervicovaginal interleukin 8 concentrations. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5:101161. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101161. PMID: 37709051.
149. Kusanovic JP, Jung E, Romero R, Mittal Green P, Nhan-Chang CL, Vaisbuch E et al. Characterization of amniotic fluid sludge in preterm and term gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:9770-9779. doi: 10.1080/14767058.2022.2053102. PMID: 35341439
150. Adanir I, Ozyuncu O, Gokmen Karasu AF, Onderoglu LS. Amniotic fluid "sludge"; prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:135-140. doi: 10.1080/14767058.2016.1277700. PMID: 28064548.
151. Pannain GD, Pereira AMG, Rocha MLTLFD, Lopes RGC. Amniotic sludge and prematurity: Systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023;45:e489-e498. doi: 10.1055/s-0043-1772189. PMID: 37683661.
152. Huang Y, Liang X, Liao J, Li Y, Chen Z. Relationship of amniotic fluid sludge and short cervix with a high rate of preterm birth in women after cervical cerclage. *J Ultrasound Med.* 2022;41:2687-2693. doi: 10.1002/jum.15952. PMID: 35106799
153. Hatanaka AR, Franca MS, Hamamoto TENK, Rolo LC, Mattar R, Moron AF. Antibiotic treatment for patients with amniotic fluid "sludge" to prevent spontaneous preterm birth: A historically controlled observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:1157-1163. doi: 10.1111/aogs.13603. PMID: 35106799
154. Cuff RD, Carter E, Taam R, Bruner E, Patwardhan S, Newman RB et al. Effect of Antibiotic Treatment of Amniotic Fluid Sludge. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2:100073. doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.100073. PMID: 33345987.
155. Sapantzoglou I, Pergialiotis V, Prokopakis I, Douligeris A, Stavros S, Panagopoulos P. Antibiotic therapy in patients with amniotic fluid sludge and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309:347-361. doi: 10.1007/s00404-023-07045-1. PMID: 37097312
156. Mouzakiti N, Sierra F, Wolnicki B, Al Naimi A, Al Naimi A, Bahlmann F, Maul H, Kyvernitis I. The impact of funneling shape on the secondary prevention of spontaneous preterm birth in patients treated with either an Arabin pessary, McDonald cerclage or early total cervical occlusion (ETCO). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:3309-3317. doi: 10.1080/14767058.2020.1818209. PMID: 33019837.

157. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1060-6. doi: 10.1016/j.ajog.2005.01.076. PMID: 15846180.
158. Mancuso MS, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS et al. Vaginal Ultrasound Trial Consortium. Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:259.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.002. PMID: 20816149
159. Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA 3rd et al; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;109:863-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000258276.64005.ce. PMID: 17400847.