



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Δημήτριος Λουτράδης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΠΕΣΣΩΝ ΣΙΛΙΚΟΝΗΣ
ΤΥΠΟΥ «ARABIN» ΣΤΗΝ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ
ΣΤΟ Β' ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ
ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ**

Ζαχαράκης Δημήτριος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος

Αθήνα 2018

Copyright © Δημήτρης Ζαχαράκης, 2018

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ). Η εγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του ΕΚΠΑ (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, Νόμος 5343).

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή

Γενικές πληροφορίες:

Επιβλέπων Μέλος: **Αν. Καθηγητής Δασκαλάκης Γεώργιος**

Τριμελής Επιτροπή:

- **Δασκαλάκης Γεώργιος**
Αναπληρωτής Καθηγητής
- **Νικόλαος Παπαντωνίου**
Καθηγητής
- **Άρις Αντσακλής**
Καθηγητής

Κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής και από τα αποτελέσματα αυτής δημοσιεύτηκαν τα εξής άρθρα σε διεθνή περιοδικά με ανεξάρτητους κριτές

Safety and efficacy of the cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth.

Daskalakis G, Zacharakis D, Theodora M, Antsaklis P, Papantoniou N, Loutradis D, Antsaklis A.

J Perinat Med. 2017 Oct 21

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΤΟΜ ΑΠΟΛΛΟΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΔΕΙΑ ΚΑΙ Ε΄ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΤΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥΣ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΡΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΕ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗ ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΔΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΔΕΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε΄ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΤΟΜ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΕΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΖΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣΕ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΔΕΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΚΑΝΕΜΑ, ΕΕΤΩ ΚΑΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΔΕΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΟΜΩΣΕ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΔΕΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν΄ ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΑΓΝΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΤΗΣΩ ΠΑΕΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν΄ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε΄ ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΑΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΕΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΜΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΕΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΝ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΕΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΘΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν΄ ΑΠΟΛΔΥΕΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΘΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

Ευχαριστώ

Τους καθηγητές μου κ. Γεώργιο Δασκαλάκη, κ. Νικόλαο Παπαντωνίου και κ. Αριστεΐδη Αντσακλή για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν αναθέτοντάς μου τη διεκπεραίωση αυτής της διατριβής, αλλά και για τη διαρκή στήριξη που μου παρείχαν κατά το χρονικό διάστημα πραγμάτωσής της.

Τον καθηγητή κ. Δημήτριο Λουτράδη που ως Διευθυντής της Α Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής από το 2013 και μετά με εμπιστεύθηκε ως ενεργό μέλος της κλινικής και μου έδωσε την ευκαιρία να συνεχίσω το ερευνητικό μου πρωτόκολλο υπό τη «στέγη» της κλινικής.

Τους ιατρούς (Πανεπιστημιακούς και Επιμελητές ΕΣΥ) της Α Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής που βοήθησαν με οποιοδήποτε τρόπο στη συγκέντρωση των απαιτούμενων περιστατικών, όπως και στη συνεχή παρακολούθησή τους από την ένταξή τους στη μελέτη έως τον τοκετό.

Τον πατέρα μου για όλα όσα μου έδωσε, αλλά και για όσα θα ήθελε και δεν πρόλαβε.

Τη μητέρα μου και τον αδερφό μου για τη συνεχή ψυχολογική τους στήριξη.

Τη γυναίκα μου Αλεξάνδρα για την υπομονή και την αγάπη της.

Τις κόρες μου Φιλίππα και Ίριδα για κάθε τους χαμόγελο...

Περιεχόμενα

1. Βιογραφικό σημείωμα.....	8-20
2. Περίληψη.....	21-23
3. Γενικό μέρος	
A. Πρόωρος τοκετός.....	24-26
B. Ανεπάρκεια τραχήλου.....	26-32
Γ. Επεμβατικοί και ελάχιστα επεμβατικοί μέθοδοι αντιμετώπισης της ανεπάρκειας τραχήλου στο β τρίμηνο της κύησης.....	32-34
Δ. Τραχηλικός πεσσός σιλικόνης τύπου Arabin	
I. Ιστορική αναδρομή στη χρήση του κολπικού πεσσού.....	35-36
II. Μηχανισμοί και τρόπος δράσης του πεσσού στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού.....	37-38
III. Επιλογή μεγέθους πεσσού.....	38-39
IV. Τεχνική τοποθέτησης πεσσού.....	39-41
V. Επιλογή χρόνου αφαίρεσης πεσσού.....	41-42
VI. Ενδείξεις τοποθέτησης πεσσού.....	42-48
VII. Αντενδείξεις τοποθέτησης πεσσού.....	48-49
VIII. Παρακολούθηση ασθενών που φέρουν πεσσό.....	49
IX. Χορήγηση τοκολυτικής αγωγής σε ασθενείς με πεσσό.....	50
E. Ο ρόλος της προγεστερόνης στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού.....	51-52
I. Δοσολογία, μορφές και τρόποι χορήγησης της προγεστερόνης.....	52-55

II. Αφάλεια μητέρας και εμβρύου και παρενέργειες της θεραπείας με προγεστερόνη.....	55-57
--	-------

4. Ειδικό μέρος

A. Σκοπός.....	58-61
B. Μέθοδος.....	62-67
Γ. Αποτελέσματα.....	68-81
Δ. Συζήτηση.....	82-90

5. Πίνακες..... 91-98

6. Βιβλιογραφία..... 99-114

7. Περίληψη στα αγγλικά..... 115-116

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΖΑΧΑΡΑΚΗΣ
ΟΝΟΜΑ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: 18/03/1978
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 210 4533349
6976403626
E-MAIL: dimzac@hotmail.com
ΑΡΙΘΜΟΣ Τ.Σ.Α.Υ.: 113311

ΣΠΟΥΔΕΣ:

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2003: Πτυχίο ιατρικής και χειρουργικής σχολής του πανεπιστημίου της Μπολόνια με βαθμό 110/110 (άριστα).

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2003: Πτυχιακή ερευνητική διατριβή με τίτλο: “Κατευθυντήριες οδηγίες σε περίπτωση σεξουαλικής βίας” στην Α Πανεπιστημιακή Κλινική της Μαιευτικής και Γυναικολογίας του νοσοκομείου S.Orsola της Μπολόνια.

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2003 - ΜΑΙΟΣ 2004: Παρακολούθηση εξάμηνης εκπαίδευσης σε κλινικές του πανεπιστημιακού νοσοκομείου της Μπολόνια (S.Orsola) στο πλαίσιο των εξετάσεων για την ιταλική άδεια ασκήσεως επαγγέλματος (Esame di stato).

ΙΟΥΝΙΟΣ 2004: Απόκτηση άδειας ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος του ιταλικού υπουργείου Υγείας (Esame di stato) με βαθμό 107/110 (άριστα).

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2004 - ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2005:

Υπηρεσία υπαίθρου με τρίμηνη εκπαίδευση στο Γ.Ν. Μεσολογγίου στα τμήματα παθολογίας, καρδιολογίας και χειρουργικής.

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2005 - ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2006:

Υπηρεσία υπαίθρου στο άγονο Π.Ι. Πλατάνου Ναυπακτίας και στο Κ.Υ. Ναυπάκτου.

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2006 - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2006:

Εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας ως σπλίτης ιατρός στη 2^η Μοίρα Αμφίβιων Καταδρομών Μυτιλήνης.

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2007 - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2007:

Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής στο Γ.Ν. Πειραιά “Τζάνειο” στο Παιδοχειρουργικό τμήμα με συμμετοχή σε όλες τις δραστηριότητες του τμήματος κλινικές και επιστημονικές.

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2007 - ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2008:

Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής στο Γ.Ν. Πειραιά “Τζάνειο” στο Β Χειρουργικό τμήμα με συμμετοχή σε όλες τις δραστηριότητες του τμήματος κλινικές και επιστημονικές.

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2008 - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2012:

Ειδικότητα Μαιευτικής-Γυναικολογίας στην Α πανεπιστημιακή Κλινική του πανεπιστημίου Αθηνών στο νοσοκομείο “Αλεξάνδρα”.

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2012:

Μετεκπαίδευση (Clinical attachment) στο τμήμα ουρογυναικολογίας του Croydon

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2013 - ΣΗΜΕΡΑ

University Hospital με τους Ranee Thakar και Abdul Sultan

Πανεπιστημιακός υπότροφος στην Α πανεπιστημιακή Κλινική του πανεπιστημίου Αθηνών στο νοσοκομείο “Αλεξάνδρα”, στο τμήμα «Ουρογυναικολογίας και Διαταραχών του Πυελικού Εδάφους».

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ:

1. Ιδρυτικό μέλος και μέλος του ΔΣ της Πανελληνίας Εταιρείας Ουρογυναικολογίας (HUGS)
2. Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρογυναικολογίας (EUGA)
3. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Impact of placenta previa on obstetric outcome.

Daskalakis G, Simou M, Zacharakis D, Detorakis S, Akrivos N, Papantoniou N, Fouskakis D, Antsaklis A.

Int J Gynaecol Obstet. 2011;114:238-41.

2. Non-blood medical care in Gynecologic Oncology: a review and update of blood conservation management schemes.

Simou M, Thomakos N, Zagouri F, Vlysmas A, Akrivos N, Zacharakis D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Rodolakis A, Antsaklis A.

World J Surg Oncol. 2011;9:142.

3. Merkel cell carcinoma in pelvic lymph nodes after surgical staging for endometrial cancer: A case report and review of the literature.

Thomakos N, Zacharakis D, Akrivos N, Zagouri F, Simou M, Bamias A, Dimopoulos MA, Rodolakis A, Antsaklis A.

Int J Surg Case Rep. 2012;3:340-2.

4. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors.

Biliatis I, Thomakos N, Rodolakis A, Akrivos N, Zacharakis D, Antsaklis A.

J Obstet Gynaecol. 2012;32:321-5.

5. Serum CA 125, CA 15-3, CEA, and CA 19-9: a prognostic factor for uterine carcinosarcomas?

Thomakos N, Rodolakis A, Zagouri F, Zacharakis D, Sotiropoulou M, Akrivos N, Haidopoulos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Antsaklis A.

Arch Gynecol Obstet. 2013;287:97-102.

6. Ultrasonographic markers and preoperative CA-125 to distinguish between borderline ovarian tumors and stage I ovarian cancer.

Zacharakis D, Thomakos N, Biliatis I, Rodolakis A, Simou M, Daskalakis G, Bamias A, Antsaklis A.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92:285-92.

7. Induction of labor versus expectant management for pregnancies beyond 41 weeks.

Daskalakis G, Zacharakis D, Simou M, Pappa P, Detorakis S, Mesogitis S, Antsaklis A.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27:173-76.

8. Seven years of objective and subjective outcomes of transobturator (TVT-O) vaginal tape: Why do tapes fail?

Athanasiou S, Grigoriadis T, Zacharakis D, Skampardonis N, Lourantou D, Antsaklis A.

Int Urogynecol J. 2014 Feb;25(2):219-25.

9. Gynecologic oncology patients in the surgical high dependency unit: an analysis of indications.

Thomakos N, Zacharakis D, Rodolakis A, Zagouri F, Papadimitriou CA, Bamias A, Dimopoulos MA, Haidopoulos D, Vlahos G, Antsaklis A

Arch Gynecol Obstet. 2014;290:335-9.

10. Vaginal hysterectomy for uterovaginal prolapse: what is the incidence of concurrent gynecological malignancy?

Grigoriadis T, Valla A, Zacharakis D, Protopapas A, Athanasiou S.

Int Urogynecol J. 2015;26:421-5.

11. Breast disorders in girls and adolescents. Is there a need for a specialized service?

Michala L, Tsigginou A, Zacharakis D, Dimitrakakis C.

J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28:91-4.

12. Occult Stress Urinary Incontinence in Women With Pelvic Organ Prolapse: Is the One Step Surgical Approach a Risky Choice?

Zacharakis D, Grigoriadis T, Kastanias S, Giannoulis G, Salvatore S, Athanasiou S.

Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2016;22:55-9.

13. The "1-3-5 cough test": comparing the severity of urodynamic stress incontinence with severity measures of subjective perception of stress urinary incontinence.

Grigoriadis T, Giannoulis G, Zacharakis D, Protopapas A, Cardozo L, Athanasiou S.

Int Urogynecol J. 2016;27:419-25.

14. Complete longitudinal vaginal septum resection. Description of a bloodless new technique.

Chatzipapas I, Zacharakis D, Michala L, Grigoriadis T, Antsaklis P, Protopapas A.

Clin Exp Obstet Gynecol. 2016;43(2):209-11.

15. The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women.

Athanasίου S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, Grigoriadis T.

Climacteric. 2016;19:512-8.

16. Microablative fractional CO₂-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study.

Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasίου S.

Maturitas. 2016 Dec;94:131-136.

17. Pre- and postoperative magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients treated with laparoscopic sacrocolpopexy. Is it a safe procedure for all patients?

Zacharakis D, Grigoriadis T, Bourgioti C, Pitsouni E, Protopapas A, Mouloupoulos LA, Athanasίου S.

Neurourol Urodyn. 2017 PMID 28481045

18. Ultrasonographic evaluation of the urethral rhabdosphincter morphology in female patients with urodynamic stress incontinence.

Zacharakis D, Grigoriadis T, Pitsouni E, Domali E, Protopapas A, Athanasίου S.

Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2017;23:267-271.

19. Assessment of overactive bladder symptoms among women with successful pessary placement.

Zacharakis D, Grigoriadis T, Pitsouni E, Kypriotis K, Vogiatzis N, Athanasίου S.

Int Urogynecol J. 2018 Apr;29(4):571-577.

20. Safety and efficacy of the cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth.

Daskalakis G, Zacharakis D, Theodora M, Antsaklis P, Papantoniou N, Loutradis D, Antsaklis A. **J Perinat Med. 2017 Oct 21.**

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Ιογενής λοίμωξη και πρόωρος τοκετός

Δ.Ζαχαράκης, Ν.Θωμάκος, Ν.Σκαμπαρδώνης, Α.Αντσακλής

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ & ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑ (Τόμος 4 – Τεύχος 1 – Ιαν.-Μαρ. 2009)

2. Η σύγχρονη αντίληψη στην αντιμετώπιση της τροφοβλαστικής νόσου της κύησης

Δ.Ζαχαράκης, Ν.Θωμάκος, Α.Ροδολάκης, Α.Αντσακλής

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ & ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ (Τόμος 10 – Τεύχος 3 – Ιουλ.-Σεπτ. 2011)

3. Imperforate hymen with hematocolpometra: A new diagnostic approach using 2D and 3D translabial ultrasonography

Zacharakis D, Domali E, Antsaklis P, Daskalakis G.

HJOG 2014;13:64-66.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ (PUBLISHED ABSTRACTS)

1. Reinforcing cervical cerclage following a failed 1st attempt.

Daskalakis, G., Anastasakis, E., Zacharakis, D., Theodora, M., Mesogitis, S., Papantoniou, N., Antsaklis, A.

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010;36: 216–217.

2. Translabial ultrasound: an alternative ultrasonographic approach in the assessment of placenta previa and cervix incompetence.

Domali E., Papantoniou N., Mesogitis S., Daskalakis G., Zacharakis D., Antsaklis, A.

P30.10: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010; 36: 285.

3. Is CA-125 an additional marker to ultrasonographic features for distinguishing between borderline ovarian tumors and stage I ovarian cancer?

D.Zacharakis, N.Thomakos, A.Rodolakis, M. Simou, D.Haidopoulos, G.Vlachos, A.Bamias, A.Antsaklis.

Gynecologic Oncology. 2012;125(1): S90

4. Need for High Dependency Units (HDUs) after gynecological oncology surgery.

N.Thomakos, A.Rodolakis, D.Zacharakis, D.Valsamidis, E.Stamatakis, S. Anisiadou, D.Haidopoulos, G.Vlachos, A.Antsaklis.

Gynecologic Oncology. 2012;125(1): S119

5. Is treatment with cervical pessaries an option in pregnant women with a mid-trimester short cervix?

Zacharakis D., Daskalakis G., Papantoniou N., Theodora M., Vlachos G., Antsaklis A.

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (June 2012, p.52)

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

I. 8^ο Επιστημονικό Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής

(Αθήνα, 27-30 Σεπτεμβρίου 2012)

Θέμα: Γυναικεία ακράτεια ούρων. Διάγνωση και αντιμετώπιση.

II. 3^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»

(Αθήνα, 23-24 Νοεμβρίου 2012)

III. 4^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»

(Αθήνα, 11-12 Οκτωβρίου 2013)

IV. 5^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»

(Λάρισα, 11-12 Απριλίου 2014)

- V. 6^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»**
(Θεσσαλονίκη, 6-7 Μαρτίου 2015)
- VI. 2^ο Συμπόσιο Αντιπαραθέσεων στη Μαιευτική**
(Αθήνα, 28-29 Μαρτίου 2015)
- VII. Πανελλήνιο συνέδριο Ουρογυναικολογίας**
(Αθήνα 22-23 Απριλίου 2016)
- VIII. 3^ο Συμπόσιο Αντιπαραθέσεων στη Μαιευτική**
(Αθήνα, 24-25 Σεπτεμβρίου 2016)
- IX. 7^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»**
(Ηράκλειο, 10 Ιουνίου 2017)
- X. 8^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»**
(Αθήνα, 12 Μαΐου 2018)
- XI. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας**
(Αθήνα, 31 Μαΐου - 3 Ιουνίου 2018)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ (HANDS-ON)

- ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2009: Σεμινάριο: «Νεότερες εξελίξεις στην Υστεροσκόπηση»
Πρακτικό (hands-on)
- ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2010: Σεμινάριο «Χειρουργική Πυελικού Εδάφους»
Πρακτικό (hands-on)
- ΜΑΡΤΙΟΣ 2010: Σεμινάριο «Λαπαροσκοπική Χειρουργική»
Basic Course – Level I&II (hands-on)
- ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2010: 4^ο Σεμινάριο Ενδοσκοπικής Χειρουργικής στη Γυναικολογία
Πρακτικό (hands-on)

ΙΟΥΝΙΟΣ 2011:	2 ^ο Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2012:	3 ^ο Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου» (Εκπαιδευτής)
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2013:	4 ^ο Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου» (Εκπαιδευτής)
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2014:	5 ^ο Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου» (Εκπαιδευτής) (ΛΑΡΙΣΑ)
ΜΑΡΤΙΟΣ 2015:	6 ^ο Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου» (Εκπαιδευτής) (ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ)
ΜΑΪΟΣ 2017:	2 nd misgo seminar: Λαπαροσκόπηση στη Γυναικολογική Ογκολογία
ΙΟΥΝΙΟΣ 2017:	7 ^ο Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου» (Εκπαιδευτής) (ΗΡΑΚΛΕΙΟ)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ: ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΗΜΕΡΙΔΕΣ - ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ

ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ:

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2006:	25 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής – Διεθνές χειρουργικό Forum 2006
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2007:	27 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παίδων
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2008:	7 ^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας
ΜΑΡΤΙΟΣ 2009:	Ημερίδα «Ο Σακχαρώδης Διαβήτης από την κύηση έως την παιδική ηλικία»
ΜΑΪΟΣ 2009:	11 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2009:	Σεμινάριο: «Νεότερες εξελίξεις στην Υστεροσκόπηση» Πρακτικό (hands-on) και Θεωρητικό μέρος

- NOΕΜΒΡΙΟΣ 2009: Ημερίδα «Ορμόνες και Γυναίκα από την Εφηβεία έως την Ενήλικη ζωή και την Εμμηνόπαυση»
- ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009: Theoretical course: “Cervical assessment” – The Fetal Medicine Foundation
- ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009: Theoretical course: “The 11-13 weeks scan” – The Fetal Medicine Foundation
- ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009: Theoretical course: “Antenatal surveillance” – The Fetal Medicine Foundation
- ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2010: Ημερίδα: «Η Υπερηχογραφία Σήμερα»
- ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2010: Σεμινάριο «Χειρουργική Πυελικού Εδάφους»
Πρακτικό (hands-on) και Θεωρητικό μέρος
- ΜΑΡΤΙΟΣ 2010: Σεμινάριο «Λαπαροσκοπική Χειρουργική»
Basic Course – Level I&II
- ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010: Επιστημονική συνάντηση: «Διλήμματα και Αντιθέσεις στην Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Μαστού IX»
- ΜΑΪΟΣ 2010: Συμπόσιο Κλινικής Ογκολογίας: «Ορμόνες & Καρκίνος του Μαστού»
- ΜΑΪΟΣ 2010: Δημερίδα: 20 χρόνια Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση
- ΙΟΥΝΙΟΣ 2010: 2nd Athens Obstetrical Forum: “Αντιπαραθέσεις στην Εμβρυομητρική Ιατρική”
- NOΕΜΒΡΙΟΣ 2010: Ημερίδα «Ενδοκρινολογία και Κύηση»
- NOΕΜΒΡΙΟΣ 2010: 4^ο Σεμινάριο Ενδοσκοπικής Χειρουργικής στη Γυναικολογία
Πρακτικό (hands-on) και Θεωρητικό μέρος
- ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2011: 3^ο Σεμινάριο Γυναικολογικής Ογκολογίας «Διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες με γυναικολογικό καρκίνο»
- ΜΑΡΤΙΟΣ 2011: Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: «Υπέρταση της κύησης»

ΜΑΡΤΙΟΣ 2011:	2 nd Maria Delivoria-Papadopoulou Perinatal Symposium: “Cesarean section: Impact on mother and child”
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2011:	5 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
ΜΑΪΟΣ 2011:	Ημερίδα «Ορμονικά αντισυλληπτικά»
ΙΟΥΝΙΟΣ 2011:	2 ^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»
ΙΟΥΝΙΟΣ 2011:	9 ^ο Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης & Παθολογίας Τραχήλου
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2011:	The 17 th international meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) – Milan, Italy
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2011:	16 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2011:	Επιστημονική ημερίδα «Ουροδυναμική - Ακράτεια ούρων – Νεύροουρολογία»
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2011:	4 th Leading Lights In Urogynaecology (EUGA) – Sitges, Spain
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2012:	A Complete Reappraisal of Laparoscopic Hysterectomy – Athens, Greece
ΜΑΡΤΙΟΣ 2012:	Σεμινάριο «Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενούς στην Μαιευτική και Γυναικολογία»
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2012:	Επιστημονική ημερίδα «Εγκυμοσύνη και διατροφή»
ΜΑΪΟΣ 2012:	12 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2012:	3 ^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2013:	7 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογία
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2013:	4 ^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2013:	6 th Leading Lights In Urogynaecology (EUGA) – Berlin, Germany
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2014:	5 ^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2014:	7 th Leading Lights In Urogynaecology (EUGA) – Athens, Greece
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2015:	5 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης

- ΜΑΡΤΙΟΣ 2015: 6^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο «Μαιευτικές κακώσεις περινέου»
- ΜΑΡΤΙΟΣ 2015: 2^ο Συμπόσιο Αντιπαραθέσεων στη Μαιευτική
- ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2015: Ημερίδα «Η επίδραση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας στη σύλληψη και την κύηση. Ο ρόλος της συντηρητικής θεραπείας και οι ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης.
- ΜΑΪΟΣ 2017: 2nd misgo seminar: Λαπαροσκόπηση στη Γυναικολογική Ογκολογία
- ΙΟΥΝΙΟΣ 2017: 7^ο Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου» (Εκπαιδευτής) (ΗΡΑΚΛΕΙΟ)
- ΜΑΪΟΣ 2018: V MIPS Annual Meeting (Ρώμη)
- ΜΑΪΟΣ 2018: 8^ο Θεωρητικό και Πρακτικό σεμινάριο (hands-on) «Μαιευτικές κακώσεις περινέου» (ΑΘΗΝΑ)
- ΙΟΥΝΙΟΣ 2018: 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας (ΑΘΗΝΑ)

2. Περίληψη

Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός (ΠΤ) εξακολουθεί να επηρεάζει έως και το 12,5% όλων των κήσεων. Το μήκος του τραχήλου της μήτρας φαίνεται να είναι αντιστρόφως ανάλογο με τον κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης για την πρόληψη του αυτόματου ΠΤ μετά από τη διάγνωση ενός «κοντού» τραχήλου. Οι περισσότερες θεραπείες έχουν ως στόχο την παροχή μηχανικής υποστήριξης, είτε με την τοποθέτηση ενός ράμματος είτε με τη χρήση ενός τραχηλικού πεσσού σιλικόνης. Επιπλέον, η φαρμακευτική θεραπεία με κολπικά χορηγούμενη προγεστερόνη μπορεί να αποτρέψει αποτελεσματικά τον αυτόματο ΠΤ σε αυτές τις περιπτώσεις.

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετασθεί η αποτελεσματικότητα, αλλά και η ασφάλεια της συνδυασμένης παρέμβασης με τραχηλικό πεσό σιλικόνης και ενδοκολπική προγεστερόνη σε γυναίκες με μονήρη κύηση και υπερηχογραφικά διαγεγνωσμένο κοντό τράχηλο στο 2ο τρίμηνο της κύησης, όπως και να αξιολογηθούν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για αποτυχία της συνδυασμένης θεραπευτικής προσέγγισης.

Μέθοδοι και Υλικό

Πρόκειται για προοπτική μελέτη γυναικών με μονήρη κύηση και μήκος τραχήλου $\leq 25\text{mm}$ στο Β τρίμηνο της κύησης, διαγεγνωσμένο με διακολπικό υπερηχογράφημα. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης όλες οι ασθενείς μετά την τοποθέτηση του πεσσού κλήθηκαν να εισάγουν ενδοκολπικά μία κάψουλα προγεστερόνης 200mg κάθε βράδυ από τη διάγνωση έως τις 37 εβδομάδες. Το κύριο αποτέλεσμα έκβασης της μελέτης ήταν η συχνότητα του αυτόματου ΠΤ πριν από την ολοκλήρωση των 34 εβδομάδων (238 ημερών) της κύησης. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα έκβασης ήταν η συχνότητα του αυτόματου ΠΤ πριν από τη συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας (259 ημέρες) κύησης, ο χρόνος παράτασης της κύησης από την τοποθέτηση του πεσσού έως τον τοκετό, το βάρος γέννησης του νεογνού, το «Apgar score» κατά τον τοκετό, οι μείζονες νεογνικές επιπλοκές (ενδοκοιλιακή αιμορραγία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στο βρέφος, σηψαιμία ή νεκρωτική εντελοκολίτιδα), η εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών (MEN), η χρήση αερισμού με θετική πίεση (CPAP), ο μηχανικός αερισμός και ο θάνατος του εμβρύου ή νεογνού.

Αποτελέσματα

Το 7,8% (7/90) των γυναικών γέννησε πρόωρα <34 εβδομάδες, ενώ το 25,6% (23/90) των γυναικών γέννησε πριν τις <37 εβδομάδες. Το

ποσοστό εισαγωγής των νεογνών στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών ήταν 10% (9/90), ενώ ο αερισμός με θετική πίεση (CPAP) χρησιμοποιήθηκε στο 4,4% των νεογνών. Η ανάγκη για χρήση μηχανικού αερισμού παρουσιάστηκε στο 3,3% των περιπτώσεων. Υπήρχαν επίσης και δύο περιπτώσεις θανάτων νεογνών εξαιτίας του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, ένας στις 23⁺³ εβδομάδες και ενός στις 25⁺¹ εβδομάδες κύησης. Όταν εφαρμόστηκε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για τον ΠΤ πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης, διαπιστώθηκε ότι ένας αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ πριν από τις 34 εβδομάδες, ενώ μια αποβολή στο 2ο τρίμηνο αυξάνει τις πιθανότητες για αυτόματο ΠΤ <34 εβδομάδες σχεδόν 7 φορές. Επιπλέον, οι γυναίκες με τουλάχιστον έναν προηγούμενο ΠΤ είχαν 3.72 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ <34 εβδομάδες. Ο αριθμός των αποβολών του 2ου τριμήνου βρέθηκε επίσης να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με πρόωρο τοκετό <37 εβδομάδων.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η συνδυασμένη θεραπεία με τη χρήση τραχηλικού πεσσού και ενδοκολπικής προγεστερόνης είναι μια ασφαλής και εφικτή επιλογή, η οποία μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην παράταση της κύησης σε γυναίκες με ελαττωμένο μήκος τραχήλου στο 2^ο τρίμηνο της κύησης και συνεπώς μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο για την πρόληψη του αυτόματου ΠΤ.

3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Πρόωρος τοκετός

Πρόωρος τοκετός χαρακτηρίζεται ο τοκετός εκείνος που λαμβάνει χώρα μετά τη συμπλήρωση της 24^{ης} και πριν την έναρξη της 37^{ης} εβδομάδας της κύησης και αποτελεί σήμερα ένα απ' τα σημαντικότερα προβλήματα που καλείται ν' αντιμετωπίσει η σύγχρονη μαιευτική (1).

Ο πρόωρος τοκετός επιπλέκει το 6-8% των κυήσεων, ενώ ευθύνεται για το 75% της περιγεννητικής θνησιμότητας και για άνω του 50% της νεογνικής νοσηρότητας με συχνότερα προβλήματα τη νευροαναπτυξιακή υστέρηση, τη βρογχοπνευμονική δυσπλασία, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα και την αμφιβληστροειδοπάθεια (1). Το ποσοστό της νεογνικής θνησιμότητας παρουσιάζεται αρκετά αυξημένο για τοκετούς πριν τη συμπλήρωση της 34^{ης} εβδομάδας κύησης, όπως και σε νεογνά πολύ μικρού βάρους γέννησης (<1000γρ.), ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες κύησης η πιθανότητα νεογνικού θανάτου είναι ελάχιστα μεγαλύτερη από αυτή που απαντάται σε τελειόμηνες κυήσεις (2).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο η νεογνική θνησιμότητα στην κατηγορία των πρόωρων τοκετών προσδιορίστηκε το 2005 σε 42/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, συγκρητικά με την αντίστοιχη της τάξεως των 5/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών επί του συνόλου των τοκετών (2). Όσον αφορά στις κυήσεις <32 εβδομάδων η θνησιμότητα κατά το πρώτο έτος της ζωής ανέρχεται στο 14.4% (2).

Επομένως, η πρόληψη αλλά και η αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού αποτελούν ίσως τους πιο σημαντικούς στόχους της σύγχρονης μαιευτικής στην προσπάθεια να βελτιωθεί το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Παρά τις προσπάθειες που έχουν γίνει όμως η επίπτωσή του πρόωρου τοκετού παραμένει σχεδόν αναλλοίωτη τα τελευταία 50 χρόνια (1).

B. Ανεπάρκεια τραχήλου

Ως ανεπάρκεια του τραχήλου ορίζεται η παθητική και ανώδυνη διαστολή του τραχήλου κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης που οδηγεί σε αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Η ανεπάρκεια του τραχήλου αποτελεί ένα πεδίο συγκρούσης και αντιπαράθεσης εκ μέρους των μελετητών (3).

Ο όρος εμφανίστηκε για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία κατά τη δεκαετία του 1950 στις εργασίες των Lash και Lash (3), που περιέγραψαν με αυτόν, το ιστορικό παθητικής και ανώδυνης διαστολής του τραχήλου κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Η συχνότητα της ανεπάρκειας τραχήλου είναι δύσκολο να υπολογισθεί λόγω της έλλειψης παθολογικών ευρημάτων και σαφών διαγνωστικών κριτηρίων. Το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων στις ΗΠΑ εκτίμησε πρόσφατα ότι τα περιστατικά ανεπάρκειας ήταν περίπου 14.000 στις ΗΠΑ, κατά το έτος 1999 (4).

Υπάρχουν δύο διαφορετικές θεωρίες για την αιτιοπαθογένεια και τις κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας του τραχήλου. Σύμφωνα με την

παραδοσιακή θεωρία, ο τράχηλος αποτελεί μία απόλυτη μεταβλητή και μπορεί να είναι είτε λειτουργικός (επαρκής), ή μη λειτουργικός (ανεπαρκής). Η θεωρία αυτή στηρίχθηκε σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η δακτυλική εξέταση για την εκτίμηση του μήκους και της διαστολής του τραχήλου. Μεταγενέστερες μελέτες, που βασίσθηκαν σε υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου, απέδειξαν ότι η λειτουργικότητά του είναι μια συνεχής μεταβλητή (5). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, ο τράχηλος μπορεί να παρουσιάζει διαφορετικό βαθμό "επάρκειας" ή ανεπάρκειας. Επομένως, η ανεπάρκεια του τραχήλου, ανάλογα με τη βαρύτητά της, μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή δευτέρου τριμήνου ή σε πρόωρο τοκετό.

Η μήτρα και ο τράχηλος προέρχονται εμβρυολογικά από την ένωση των πόρων του Müller και την εξαφάνιση των διαφραγμάτων της μέσης γραμμής. Ο τράχηλος αποτελείται από εξωκυττάριο συνδετικό ιστό και ίνες κολλαγόνου τύπου I, III και IV. Το ποσοστό των λείων μυϊκών ινών είναι 10-15% (6). Το ποσοστό των μυϊκών έναντι των ινωδών συστατικών κυμαίνεται από 29% στο έσω τραχηλικό στόμιο, έως 6% στο έξω τραχηλικό στόμιο (7). Άλλα συστατικά του τραχήλου είναι οι γλυκοσαμινογλυκάνες, οι πρωτεογλυκάνες, η φιμπρονεκτίνη και η ελαστίνη (8).

Ο τράχηλος μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της κύησης και από ανένδοτο ινοελαστικό όργανο στην αρχή της κύησης γίνεται πιο μαλακός

και με αυξημένη διασταλτικότητα προς το τέλος. Σε αυτό συμβάλλουν ο εμπλουτισμός με νερό, η κολλαγονόλυση και η ποιοτική μεταβολή των γλυκοζαμινογλυκανών, με υπερίσχυση των υδρόφιλων ομάδων, που έχουν αποσταθεροποιητική δράση. Επιπρόσθετα, το μήκος του μικραίνει προοδευτικά μετά τις 24 εβδομάδες. Το γεγονός ότι ο τράχηλος μαλακώνει διευκολύνει την εξάλειψη και διαστολή του μετά από συσπάσεις της μήτρας. Δεν είναι γνωστοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διατηρούν τη λειτουργικότητα του τραχήλου κατά τη διάρκεια της κύησης (8).

Η μειωμένη λειτουργικότητα του τραχήλου μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη (9). Οι συγγενείς αιτίες ανεπάρκειας του τραχήλου περιλαμβάνουν τον συγγενώς βραχύ τράχηλο, τις ανωμαλίες των πόρων του Müller και την ενδομήτρια έκθεση στη διαιθυλοστιλβεστρόλη.

Η βιολογική απόκλιση από το μέσο όρο του μήκους του τραχήλου είναι η συχνότερη κληρονομική αιτία που οδηγεί σε τραχηλική ανεπάρκεια. Η λειτουργικότητα του τραχήλου σχετίζεται με το μήκος του (9).

Το τραχηλικό μήκος στις 22-24 εβδομάδες παρουσιάζει φυσιολογική κατανομή με μέση τιμή τα 36mm (10-13). Ο κίνδυνος αυτόματου πρόωρου τοκετού είναι αντιστρόφως ανάλογος του τραχηλικού μήκους και αυξάνεται σημαντικά, όταν το τραχηλικό μήκος

γίνει μικρότερο από 15 mm στις μονήρεις και από 25 mm στις δίδυμες κυήσεις (12-13).

Οι στατιστικές αναλύσεις διαφόρων μελετών δείχνουν ότι στις μονήρεις κυήσεις η πιθανότητα για πολύ πρόωρο τοκετό (<34 εβδομάδες) ανέρχεται στο 4% για μήκος τραχήλου (20-24 εβδομάδες) μεταξύ 25mm και 16mm, 23% για μήκος τραχήλου μεταξύ 11mm και 15mm και 44% για μήκος τραχήλου μεταξύ 1mm και 10mm (12-13). Όσον αφορά σε δίδυμες κυήσεις, η πιθανότητα για πολύ πρόωρο τοκετό (<34 εβδομάδες), ανεξαρτήτως μήκος τραχήλου ανέρχεται στο 13%, ενώ για μήκος τραχήλου (20-24 εβδομάδες) μικρότερο των 20mm η πιθανότητα αυξάνει στο 40% (12-13). Επιπλέον, οι γυναίκες με μεγαλύτερο ποσοστό λειών μυικών ινών σε σχέση με τις ίνες κολλαγόνου στον τράχηλο, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο και τραχηλική ανεπάρκεια (14).

Το ερώτημα που τίθεται είναι, εφόσον το μήκος του τραχήλου σχετίζεται με τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, μπορούμε να ορίσουμε βάσει αυτού, εκατοστιαίες θέσεις λειτουργικότητας του τραχήλου; Η απάντηση είναι όχι. Το μήκος του τραχήλου επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η διάρκεια της κύησης, η φλεγμονή, η δράση κυτοκινών και προσταγλανδινών και η δραστηριότητα της μήτρας. Η συνεισφορά των παραγόντων αυτών στο μήκος του τραχήλου είναι άγνωστη (9).

Οι ανωμαλίες της διάπλασης της μήτρας σχετίζονται με πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Το κλινικό φάσμα περιλαμβάνει αποβολές πρώτου τριμήνου, ανεπάρκεια τραχήλου και πρόωρο τοκετό. Ο κίνδυνος για ανεπάρκεια τραχήλου είναι μεγαλύτερος σε δίκερο ή μονόκερο μήτρα (15).

Οι γυναίκες που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε διαιθυλοστιλβεστρόλη παρουσιάζουν ανωμαλίες της διάπλασης του κόλπου και του τραχήλου, σε ποσοστό 25-50%. Οι ανωμαλίες αυτές περιλαμβάνουν διαφράγματα, πολύποδες, παραγωγή ανώμαλης βλέννης και ανεπάρκεια τραχήλου (16).

Οι ανωμαλίες των έσω γεννητικών οργάνων περιλαμβάνουν μητριαία κοιλότητα σχήματος T και ανωμαλίες των σαλπίγγων. Οι γυναίκες που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε διαιθυλοστιλβεστρόλη έχουν αυξημένη πιθανότητα για πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα, λόγω έκτοπης κύησης, αυτόματων αποβολών πρώτου και δευτέρου τριμήνου και πρόωρου τοκετού (17).

Ο τραυματισμός του τραχήλου, φυσιολογικός ή ιατρογενής, μπορεί να διαταράξει τη δομή του τραχήλου και να οδηγήσει σε ανεπάρκεια αυτού. Τα γεγονότα κατά τη διάρκεια των οποίων μπορεί ο τράχηλος να υποστεί βλάβη είναι:

- i. Οι ρήξεις του τραχήλου μετά από κολπικό τοκετό.
- ii. Το παρατεταμένο δεύτερο στάδιο του τοκετού (18).
- iii. Ο επεμβατικός κολπικός τοκετός.

- iv. Ο τραυματισμός του τραχήλου κατά την καισαρική τομή (19).
- v. Χειρουργικές επεμβάσεις στον τράχηλο (διαστολή, κωνοειδής εκτομή) (20-22). Η διάγνωση και θεραπεία της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας απαιτεί κωνοειδή εκτομή με νυστέρι, αγκύλη διαθερμίας (loop) ή laser. Οι τεχνικές αυτές συμβάλουν, επίσης, στην ανεπάρκεια του τραχήλου (22).

Σε μια ανασκοπική μελέτη (23) εκτιμήθηκε το περιγεννητικό αποτέλεσμα σε 414 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε κωνοειδή εκτομή με νυστέρι και σε 509 μάρτυρες. Η συχνότητα των αποβολών δευτέρου τριμήνου ήταν επτά φορές μεγαλύτερη μετά από κωνοειδή εκτομή και το 21% των γυναικών χρειάστηκε περίδεση τραχήλου λόγω ανεπάρκειας αυτού, ή καισαρική τομή λόγω στένωσης του τραχήλου. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η συχνότητα των αποβολών δευτέρου τριμήνου μετά από κωνοειδή εκτομή με νυστέρι, κυμαίνεται από 1-18%. Η κωνοειδής εκτομή με laser παρουσιάζει αρνητική επίδραση στην έκβαση της κύησης (24). Σε μια μελέτη, για παράδειγμα, όταν το βάθος του κώνου ήταν μεγαλύτερο από 10mm, παρουσιάστηκε αύξηση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών κατά 11 φορές (24). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με μελέτες που βασίσθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο του υπολειπόμενου μήκους του τραχήλου μετά από εκτομή με laser, όπου, όταν το υπολειπόμενο μήκος του τραχήλου ήταν κάτω από την 25η εκατοστιαία θέση, παρατηρούνταν αύξηση της συχνότητας των πρόωρων τοκετών (21).

Ο τραυματισμός του τραχήλου, σπάνια, μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια διαστολής και απόξεσης. Η χρήση προσταγλανδινών ή λαμινάριας πριν από τη διαστολή σε άτοκες γυναίκες, θεωρείται ότι μειώνει τον κίνδυνο τραυματισμού του τραχήλου. Ο κίνδυνος ανεπάρκειας του τραχήλου μετά από τεχνητή διακοπή κύησης είναι μικρός και οι γυναίκες με ιστορικό διακοπών δεν θεωρούνται ομάδα υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια (25).

Γ. Επεμβατικοί και ελάχιστα επεμβατικοί μέθοδοι αντιμετώπισης της ανεπάρκειας τραχήλου

Μεγάλη έρευνα έχει διεξαχθεί με σκοπό τον προσδιορισμό του πληθυσμού εκείνου, ο οποίος χαρακτηρίζεται ως «υψηλού κινδύνου» για πρόωρο τοκετό, καθώς και για την ανάπτυξη μεθόδων για την πρόληψή του. Κατά καιρούς έχουν προταθεί η χρήση διαφόρων συστημάτων βαθμολόγησης του κινδύνου για πρόωρο τοκετό τα οποία ήταν βασισμένα στο μαιευτικό ιστορικό, την εργασία και τις καθημερινές συνήθειες της εγκύου, τη δραστηριότητα του μυομητρίου, την ύπαρξη λοίμωξης στο κατώτερο γεννητικό σύστημα της εγκύου και τη μέτρηση της εμβρυϊκής φимπρονεκτίνης στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις. Δυστυχώς, κανένα από τα παραπάνω δεν έχει αξιολογηθεί ως αξιόπιστη μέθοδος.

Η χρήση της ενδοκολπικής υπερηχογραφίας (12) για τη μέτρηση του μήκους τραχήλου στο β' τρίμηνο της κύησης έχει αποδειχθεί ως ο πιο

αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού και εφαρμόζεται τόσο στις εγκύους «υψηλού» κινδύνου, όσο και σ' εγκύους χωρίς κανένα επιβαρυντικό παράγοντα για πρόωρο τοκετό.

Σύμφωνα με διάφορες κλινικές μελέτες, κανένα όφελος για τη μείωση του πρόωρου τοκετού δεν έχει επιτευχθεί με καμία από τις ακόλουθες μεθόδους:

- Κλινοστατισμός, στο νοσοκομείο ή στο σπίτι. Συνιστάται ευρέως για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού αλλά δεν υπάρχει καμία επιστημονική απόδειξη για την υποστήριξη αυτής της πρακτικής. Αντίθετα, τυχαιοποιημένες μελέτες σε δίδυμες κυήσεις έδειξαν ότι ο κλινοστατισμός αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού.
- Προφυλακτική χορήγηση βήτα-μιμητικών φαρμάκων.
- Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, όπως μείωση χειρωνακτικής εργασίας, αύξηση επισκέψεων σε κλινικές προγεννητικού ελέγχου, ψυχολογική υποστήριξη ή συμπληρώματα διατροφής με σίδηρο, φυλλικό οξύ, ασβέστιο, μαγνήσιο, βιταμίνες.

Αντιθέτως, στατιστική μείωση του πρόωρου τοκετού έχει επιτευχθεί σε διάφορες μελέτες με:

- IV. Εκλεκτική περίδεση τραχήλου στις 11-13 εβδομάδες σε έγκυες με βεβαρημένο μαιευτικό ιστορικό.
- V. Υπερηχογραφική παρακολούθηση του μήκους τραχήλου και επείγουσα περίδεση όταν το μήκος τραχήλου μειωθεί στα 25mm.

Σε μονήρεις κυήσεις, σε γυναίκες με ιστορικό πρόωρων τοκετών η πιθανότητα υποτροπής μειώνεται κατά περίπου 25% με την περίδεση τραχήλου, ενώ σε μονήρεις κυήσεις με βραχύ τράχηλο, χωρίς προηγούμενο ιστορικό πρόωρου τοκετού η περίδεση μειώνει την πιθανότητα αυτόματου τοκετού πριν τις 34 εβδομάδες μόνο κατά 15%. Αντιθέτως, στις δίδυμες κυήσεις η περίδεση τραχήλου (<25mm) φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο πολύ πρόωρου τοκετού.

VI. Υπερηχογραφική παρακολούθηση του μήκους τραχήλου και τοποθέτηση τραχηλικού πεσσού σιλικόνης.

VII. Χορήγηση προγεστερόνης από τις 20 έως τις 34 εβδομάδες.

Σε μονήρεις κυήσεις σε γυναίκες με ιστορικό πρόωρων τοκετών η πιθανότητα υποτροπής μειώνεται κατά περίπου 25% με προφυλακτική χορήγηση προγεστερόνης, ενώ σε μονήρεις κυήσεις σε γυναίκες χωρίς ιστορικό πρόωρων τοκετών, αλλά με βραχύ τράχηλο (<15mm) διαγνωσμένο στο υπερηχογράφημα ρουτίνας των 20-24 εβδομάδων, ο κίνδυνος τοκετού πριν τις 34 εβδομάδες μειώνεται κατά περίπου 45% μετά από προφυλακτική χορήγηση προγεστερόνης. Αντιθέτως, στις δίδυμες κυήσεις η προφυλακτική χορήγηση προγεστερόνης δεν φαίνεται να μειώνει την επίπτωση του πρόωρου τοκετού. Η φυσική προγεστερόνη προτιμάται λόγω απουσίας ανεπιθύμητων παρενεργειών όπως υπνηλία, αίσθημα κόπωσης και πονοκέφαλος.

Δ. Η χρήση του τραχηλικού πεσσού σιλικόνης τύπου Arabin στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού

I. Ιστορική αναδρομή στη χρήση του κολπικού πεσσού

Ο κολπικός πεσσός έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση της πρόπτωσης των πυελικών οργάνων. Η χρήση κολπικών πεσμών διαφορετικού σχήματος στην πρόληψη και αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού έχει αποκτήσει τα τελευταία χρόνια μία σημαντική δυναμική.

Βέβαια, η χρήση πεσμών στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού δεν αποτελεί νέο εύρημα στη διεθνή βιβλιογραφία. Ήδη από το 1959 ο Cross (26) περιγράφει την εμπειρία του με χρήση κολπικού πεσσού σε 13 ασθενείς με ιστορικό είτε τραυματισμένου τραχήλου κατά τον τοκετό, ή με ανεπάρκεια τραχήλου ή με δίδελφη μήτρα. Επίσης, ο Vitsky το 1968 περιγράφει τη χρήση ενός πεσσού τύπου «Hodge» σε 21 ασθενείς και συμπαιραίνει ότι η μείωση της πίεσης στο έσω τραχηλικό στόμιο απέτρεψε την προεξοχή των εμβρυικών υμένων. Μάλιστα ήταν ο πρώτος που διαπίστωσε πως ο πεσσός μπορεί να αλλάξει την κλίση του τραχηλικού καναλιού και να συμπιέσει τον τράχηλο (27, 28).

Οι πρώτοι πεσσοί ειδικά σχεδιασμένοι για κυήσεις προέρχονταν αρχικά από χώρες της ανατολικής Ευρώπης. Ο Jiratko και συνεργάτες περιέγραψαν ένα δακτυλιοειδή πεσσό κατασκευασμένο από οργανικό

γυαλί (29), ενώ το 1978 ο Jorde και ο Hamann στην Ανατολική Γερμανία περιέγραψαν έναν πεσσό που περιβάλλει τον τράχηλο σε σχήμα πεταλούδας, με μία μεγάλη διάμετρο με κατεύθυνση το ιερό οστό και μία μικρότερη με κατεύθυνση την ηβική σύμφυση (30). Αρχικά κατασκευάστηκε από πλαστικό και εν συνεχεία από σιλικόνη και συμπεριλήφθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (31, 32).

Στα τέλη της δεκαετίας του 70, ο Hans Arabin στη Δυτική Γερμανία σχεδίασε έναν στογγυλό κωνοειδή πεσσό από μαλακή σιλικόνη. Ο θολωτός σχεδιασμός του προσομοίαζε στους κολπικούς θόλους και έτσι μπορούσε να περιβάλλει τον τράχηλο αρκετά ψηλά στο ύψος του έσω τραχηλικού στομίου (33). Ο πεσσός Arabin σχεδιάστηκε με την πρόθεση όχι μόνο να υποστηρίζει και να συμπιέζει τον τράχηλο αλλά και για να κλείνει τον τράχηλο και ενδεχομένως να τον στρέφει περισσότερο προς το ιερό οστό. Ο σχεδιασμός του πεσσού Arabin δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά στο βιβλίο των Kubli και Arabin με το ακόλουθο σύντομο σχόλιο: “Ο πεσσός έχει το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται αναισθησία και ότι έχει εύκολη τοποθέτηση και αφαίρεση, αλλά προς το παρόν δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του” (34).

II. Μηχανισμοί και τρόπος δράσης του πεσσού στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού.

Υπάρχουν αρκετές υποθέσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του πεσσού Arabin στην πρόληψη του αυτόματου πρόωρου τοκετού και πιθανόν και της πρόωρης ρήξης των υμένων. Η κλινική εξέταση και οι υπερηχογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο πεσσός περιβάλλει τον τραχήλο και αλλάζει την κλίση του τραχηλικού καναλιού σε σχέση με το σώμα της μήτρας (35,36).

Αυτό αποδείχθηκε πιο συστηματικά και στη μελέτη παρατήρησης των Cannie και συνεργατών. Στη μελέτη αυτή απεικονίσθηκε με τη βοήθεια μαγνητικής τομογραφίας (MRI) η γωνία τραχήλου - σώματος μήτρας και φάνηκε πως ο πεσσός προκαλεί μια πιο οξεία μητρο-τραχηλική γωνία η οποία παρέμεινε για όσο καιρό ο πεσσός βρισκόταν στη θέση του (37). Αυτή η αλλαγή θέσης μπορεί να αποτρέψει την άμεση πίεση στους υμένες στο ύψος του έσω τραχηλικού στομίου, αλλά και στο ίδιο το τραχηλικό κανάλι. Είναι πιθανόν λοιπόν πως το βάρος της μήτρας πιέζει πλέον περισσότερο το κατώτερο πρόσθιο τοίχωμα της μήτρας.

Επιπλέον, ο πεσσός μπορεί να εμποδίσει το περεταίρω άνοιγμα του έσω τραχηλικού στομίου, το οποίο συσχετίζεται συχνά με το διαχωρισμό του άμνιου από το χόριο, κυρίως όταν η έγκυος βρίσκεται σε όρθια θέση (38).

Μάλιστα έχει αποδειχθεί ότι οι εμβρυικοί υμένες είναι πολύ ευαίσθητοι στη μηχανική καταπόνηση.

Μία άλλη υπόθεση είναι ότι ο πεσσός προστατεύει το βύσμα της τραχηλικής βλέννης, μέσω προστασίας του μέρους του τραχήλου που παραμένει κλειστό. Κλινικά ευρήματα και πρόσφατες πρωτεομικές μελέτες έχουν δείξει πως το βύσμα τραχηλικής βλέννης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της εγκυμοσύνης προστατεύοντας την ενδομήτρια κοιλότητα από ανιούσα λοίμωξη και πως η διάσπασή της προκαλεί συχνά έναρξη τοκετού (39, 40).

Τέλος, έχει προταθεί πως ο πεσσός μπορεί να μειώσει το αντανακλαστικό του Ferguson, κατά το οποίο η πίεση που ασκείται στον τράχηλο και τα τοιχώματα της μήτρας προκαλεί απελευθέρωση ωκυτοκίνης απ' την υπόφυση και συνεπώς περεταίρω συστολές (41).

III. Επιλογή μεγέθους πεσσού

Οι πεσσοί υπάρχουν σε διαφορετικά μεγέθη ώστε να είναι δυνατή η καλύτερη προσαρμογή στα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Οι μικρές οπές που υπάρχουν στην επιφάνεια των πεσσών επιτρέπουν την ελεύθερη ροή των κολπικών εκκρίσεων, έτσι ώστε να μην υπάρχει συσσώρευση εκκρίσεων μεταξύ κολπικών θόλων και πεσσού. Η εγγύς εσωτερική διάμετρος των πεσσών Arabin κυμαίνεται μεταξύ 32mm και 35mm και η εξωτερική διάμετρος μεταξύ 65mm και 70mm. Υπάρχει

επίσης ποικιλία στο ύψος του πεσσού (17, 21, 25, 30mm) έτσι ώστε η επιλογή του σωστού μεγέθους να συμπεριλάβει το μέγεθος της μήτρας αλλά και το βαθμό της πρόπτωσης του τραχήλου (42).

Γενικά, η εγγύς εσωτερική διάμετρος των 32 mm είναι αρκετά φαρδιά ώστε να περιβάλλει τον τράχηλο χωρίς να προκαλέσει τραυματισμούς. Η εγγύς εσωτερική διάμετρος των 32 mm χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που η τοποθέτηση του πεσσού γίνεται στο πρώτο τρίμηνο μετά από κωνοειδή εκτομή ή σε περίπτωση τοποθέτησης στο β ή στο γ τρίμηνο της κύησης χωρίς μεγάλη χοάνωση. Σε μεγάλους οιδηματώδεις τραχήλους, όπως και σε περιπτώσεις χοάνωσης σε σχήμα U ή V προτιμάται το μέγεθος των 35mm ώστε να αποφευχθεί πίεση στους υμένες και απελευθέρωση προσταγλανδινών κατά την τοποθέτηση (42).

Σε γυναίκες χαμηλού αναστήματος και σε πρωτοτόκες προτιμάται η εξωτερική διάμετρος των 65mm, η οποία είναι ικανοποιητική να σταθεροποιήσει τον πεσσό στη σωστή του θέση. Η εξωτερική διάμετρος των 70mm προτιμάται σε γυναίκες υψηλού αναστήματος, όπως και σε πολυτόκες γυναίκες (42).

Όσον αφορά στο ύψος του πεσσού συνήθως επιλέγεται ένα μέγεθος μεταξύ 17 – 21 mm, κυρίως όταν ο πεσσός τοποθετείται στην αρχή μιας μονήρης κύησης. Το ύψος των 25mm προτιμάται σε πολύδυμες κυήσεις και σε περιπτώσεις υδραμνίου, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το ύψος των 30mm σε γυναίκες με πρόπτωση τραχήλου κατά την κύηση. Είναι

πιθανόν ότι οι πεσσοί με μεγαλύτερη συνολική επιφάνεια συσχετίζονται με αυξημένες κολπικές εκκρίσεις (42).

IV. Τεχνική τοποθέτησης πεσσού

Ο τραχήλος πρέπει να αξιολογείται με διακολπικό υπερηχογράφημα και τα αποτελέσματα της μέτρησης του μήκους του τραχήλου καθώς και η αξιολόγηση του «funneling» πρέπει να καταγράφονται. Επίσης, συστήνεται η λήψη κολπικών και τραχηλικών επιχρισμάτων πριν από την τοποθέτηση του πεσσού, όπως και η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής σε περίπτωση θετικών καλλιιεργειών. Δεν συστήνεται αναμονή για τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών πριν από την τοποθέτηση του πεσσού. Η τοποθέτηση γίνεται συνήθως χωρίς να υπάρχει ανάγκη χορήγησης αναισθησίας ή τοπικής αναλγησίας.

Ο πεσσός καλύπτεται με αντιβακτηριακή κρέμα, γέλη ή λιπαντικό τζελ για ευκολότερη τοποθέτηση. Ο πεσσός στη συνέχεια πιέζεται μεταξύ του αντίχειρα και των δακτύλων και εισάγεται διαμήκως στο εσωτερικό του κόλπου. Εντός του κόλπου ο πεσσός εκπτύσσεται, έτσι ώστε ο μικρότερος εσωτερικός δακτύλιος να κατευθύνεται προς τα πάνω μέρος του τραχήλου. Το εγγύς τμήμα του του πεσσού σπρώχνεται προσεκτικά προς τον κολπικό θόλο έως ότου ο τράχηλος να περιβάλλεται

εντελώς από το σώμα του πεσσοῦ, ενώ το πρόσθιο τμήμα του πεσσοῦ πιέζεται ελαφρά προς το ιερό οστό.

Συστήνεται μετά την τοποθέτηση να ζητηθεί από την ασθενή να σηκωθεί και να περπατήσει. Η ασθενής δεν πρέπει πλέον να αισθάνεται τον πεσσό. Εάν μία ασθενής παραπονείται για οποιαδήποτε δυσφορία, είτε το μέγεθος ή η θέση του πεσσοῦ πρέπει να επανεξετασθεί. Στη συνέχεια, η ασθενής πρέπει να επανεξετασθεί κλινικά ή υπερηχογραφικά ώστε να επιβεβαιωθεί ότι ὅλος ο τραχήλος περιβάλλεται από το εγγύς τμήμα του πεσσοῦ (42).

V. Επιλογή χρόνου αφαίρεσης πεσσοῦ

Σε τακτική βάση, ο πεσσός αφαιρείται συνήθως γύρω στις 37 εβδομάδες κύησης. Πριν την αφαίρεση συστήνεται να γίνεται κολπική εξέταση και εκτίμηση της θέσης τόσο του πεσσοῦ ὅσο και του τραχήλου. Όταν υπάρχουν ενδείξεις οιδήματος του τραχήλου, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι η αφαίρεση του πεσσοῦ μπορεί να είναι ελαφρώς επώδυνη.

Υπάρχουν μερικές ενδείξεις για την αφαίρεση και την επανατοποθέτηση του πεσσοῦ πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης. Εάν μια γυναίκα παραπονείται για δυσφορία ή μικρή αιμορραγία, μια εξέταση με κολποδιαστολέα είναι απαραίτητη, ἔτσι ὥστε να αποκλεισθεί μια πιθανή διάβρωση ή ένας τραυματισμός του κόλπου ή του τραχήλου. Ενδείκνυται

η αφαίρεση και ο καθαρισμός του πεσσού με τρεχούμενο νερό πριν την επανατοποθέτησή του εάν δεν υπάρχουν ύποπτα ευρήματα (42).

Ο πεσσός πρέπει πάντα να αφαιρείται όταν υπάρχουν σημάδια επικείμενου τοκετού, ενώ η αφαίρεση του πεσσού δεν πρέπει να λησμονείται και σε περιπτώσεις καισαρικής τομής. Έχει αναφερθεί μια περίπτωση στην οποία ο πεσσός δεν αφαιρέθηκε μέχρι ένα στάδιο προχωρημένου τοκετού, με αποτέλεσμα την απώλεια ενός μικρού δακτυλίου τραχηλικού ιστού λίγο μετά τον τοκετό (35). Σε περίπτωση έντονων συστολών της μήτρας θα πρέπει να γίνεται αφαίρεση του πεσσού ώστε να αποφευχθεί η αύξηση πίεσης στον τράχηλο, που μπορεί να επιφέρει ιστικές αλλοιώσεις στον τραχηλικό ιστό ή ακόμα και φλεβική στάση.

Σε περιπτώσεις προ του τέρματος πρόωρης ρήξης υμένων (PPROM) που επιβεβαιώνεται με βιοχημικές δοκιμασίες ή με το υπερηχογράφημα, ο πεσσός μπορεί να παραμείνει στη θέση του μόνο όταν η χοριοαμνιονίτιδα μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα και βέβαια δεν υπάρχουν επώδυνες συσπάσεις της μήτρας. Στην προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη των Goya και συνεργατών (36) ο πεσσός έμεινε στη θέση του σε γυναίκες με PPRM χωρίς συμπτώματα συσπάσεων ή χοριοαμνιονίτιδας. Ωστόσο, στην περίπτωση εκείνη που υπάρχουν πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη, συνίσταται η αφαίρεση του πεσσού.

VI. Ενδείξεις τοποθέτησης πεσσού

Η διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου ως εξέταση ρουτίνας σε όλες τις μονήρεις κύησεις εξακολουθεί να αποτελεί πεδίο έντονης αντιπαράθεσης στη σύγχρονη μαιευτική. Δεδομένου όμως, ότι αρκετές RCTs και μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση (43-45) έδειξαν ότι η χρήση της κολπικής προγεστερόνης μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την επίπτωση του αυτόματου πρόωρου τοκετού (λόγω ελαττωμένου μήκους τραχήλου) η συζήτηση σήμερα γίνεται πιο επίκαιρη από ποτέ. Βέβαια, το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτών-Γυναικολόγων και μια Cochrane ανασκόπηση (46, 47) εκφράζουν ανησυχίες σχετικά με το θέμα τόσο της διασφάλισης της ποιότητας, όσο και του κινδύνου περιττών παρεμβάσεων σε μονήρεις κύησεις, χωρίς ιστορικό αυτόματου πρόωρου τοκετού.

Ορισμένοι μαιευτήρες ισχυρίζονται ότι ένα πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου ρουτίνας με διακολπικό υπερηχογράφημα στο Β τρίμηνο της κύησης με στόχο την ανίχνευση ελαττωμένου μήκους τραχήλων μπορεί να είναι απαγορευτικά δαπανηρό (46, 47). Βέβαια, είναι σημαντικό να δοθεί έμφαση στη διασφάλιση της ποιότητας ενός τέτοιου προγράμματος. Στο πλαίσιο της καθιέρωσης της αυχενικής διαφάνειας ως εξέτασης ρουτίνας στην κύηση ο Νικολαΐδης (48) ζήτησε από τους υπερηχογραφιστές να εκπαιδευτούν και τα αποτελέσματά τους να υπόκεινται σε εξωτερική αξιολόγηση με στόχο τη διασφάλιση της

ποιότητας. Το ίδιο, επομένως, θα πρέπει να ισχύει και για την υπερηχογραφική αξιολόγηση του μήκους του τραχήλου, αλλά και για παρεμβάσεις όπως η τοποθέτηση των κολπικών πεσσών.

Με την προϋπόθεση λοιπόν ότι η τοποθέτηση του κολπικού πεσσού θα πρέπει να διενεργείται από εκπαιδευμένο προσωπικό οι σημαντικότερες ενδείξεις για την τοποθέτησή τους είναι οι εξής:

1. Μονήρης κύηση με ελαττωμένο μήκος τραχήλου και ιστορικό πρόωρου τοκετού.

Σε αυτή την κατηγορία ασθενών δεν υπάρχει μέχρι στιγμής καμία RCT που να έχει συγκρίνει την επίδραση του τραχηλικού πεσσού με εκείνη της περίδεσης τραχήλου και της χρήσης προγεστερόνης. Οι Alfirevic και συνεργάτες (49) συνέκριναν αναδρομικά τρεις ομάδες ασθενών με ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού <34 εβδομάδες και κοντό τράχηλο που έλαβαν θεραπεία με περίδεση τραχήλου (N=142), κολπική προγεστερόνη (N=59) ή τραχηλικό πεσσό (N=42). Στη μελέτη αυτή δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά της περιγεννητικής θνησιμότητας, νεογνικής νοσηρότητας ή αυτόματου πρόωρου τοκετού, εκτός από το υψηλότερο ποσοστό αυτόματου πρόωρου τοκετού (<34 εβδομάδες) στην ομάδα της κολπικής προγεστερόνης. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως οι τυχαίες συγκρίσεις αυτών των τριών στρατηγικών αντιμετώπισης είτε πιθανοί συνδυασμοί

αυτών, είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό της βέλτιστης διαχείριση των γυναικών αυτών. Το πλεονέκτημα ενός τραχηλικού πεσσού βέβαια σε αυτή την περίπτωση είναι ότι μπορεί να εισαχθεί σε μια μεταγενέστερη περίοδο της κύησης, όταν δεν υπάρχει πλέον ένδειξη για περίδεση τραχήλου.

2. Δίδυμος κύηση

Σε μια πιλοτική μελέτη ελέγχου ασθενών - μαρτύρων (35) στην οποία, για πρώτη φορά, οι πεσσοί τοποθετήθηκαν με βάση τα ευρήματα της διακολπικής υπερηχογραφίας, πρότάθηκε ότι ο πεσσός θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τον αυτόματο πρόωρο τοκετό σε δίδυμες κύσεις με βραχύ τράχηλο. Σε αυτή τη μελέτη 23 γυναίκες με δίδυμη κύηση και κοντό μήκος τραχήλου (<25mm) πριν τις 24 εβδομάδες συγκρήθηκαν με 23 γυναίκες με ίδια χαρακτηριστικά οι οποίες όμως υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραχηλικό πεσσό. Η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν 35⁺⁶ εβδομάδες στην ομάδα του πεσσού και 33⁺² εβδομάδες στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,02$).

Μία άλλη πιλοτική μελέτη (50) ανέφερε επίσης, σημαντική μείωση της επίπτωσης του αυτόματου πρόωρου τοκετού σε μονοχοριακές δίδυμες κύσεις με κοντό μήκος τραχήλου (<25 mm), στις οποίες εισήχθη ένας τραχηλικός πεσσός αμέσως μετά από θεραπεία με λέιζερ για σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (TTTS), με μέση ηλικία κύησης

κατά τον τοκετό 4 εβδομάδες αργότερα σε σχέση με αντίστοιχες περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, το μέγεθος του δείγματος και στις δύο ομάδες ήταν πολύ μικρό (N=8). Και οι δυο πιλοτικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι θα χρειαστούν RCTs ώστε να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των πεσσών στη δίδυμη κύηση.

Τέτοιες μελέτες είναι ιδιαίτερα σημαντικές, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι είτε η 17-υδροξυπρογεστερόνη, είτε η ενδοκολπική προγεστερόνη είτε η περίδεση τραχήλου μπορεί να έχει ευεργετική δράση στην παράταση της δίδυμης κύησης (51-54).

Μία RCT που ολοκληρώθηκε πρόσφατα στις Κάτω Χώρες στην οποία 403 γυναίκες με δίδυμη κύηση στις οποίες είχε τοποθετηθεί τραχηλικός πεσσός συγκρίθηκαν με 410 γυναίκες στις οποίες δεν έγινε καμία παρέμβαση έδειξε ότι σε μη επιλεγμένες γυναίκες με διχοριακή δίδυμο κύηση η προφυλακτική χρήση του πεσσού δε μείωσε το φτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, σε μια ανάλυση υποομάδων μεταξύ των γυναικών με μήκος τραχήλου <25ο εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης (38 mm πριν τις 20 εβδομάδες), η επίπτωση του κακού περιγεννητικού αποτελέσματος ήταν 12% (9/78) για την ομάδα του πεσσού και 29% (16/55) για την ομάδα μη παρέμβασης (RR: 0,40, 95% CI, 0,19-0,83). Αυτό συνοδεύτηκε με σημαντικά μειωμένη επίπτωση πρόωρου τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες (14% έναντι 29%,

RR, 0.49, 95% CI, 0.24-0.97) και νεογνικής θνησιμότητας (2% έναντι 15%, RR, 0,13, 95% CI, 0,03-0,60).

Μία άλλη RCT (55, 56) που πραγματοποιήθηκε στις Κάτω Χώρες στην οποία 403 γυναίκες με δίδυμη κύηση στις οποίες είχε τοποθετηθεί τραχηλικός πεσσός συγκρίθηκαν με 410 γυναίκες στις οποίες δεν έγινε καμία παρέμβαση έδειξε ότι σε μη επιλεγμένες γυναίκες με διχοριακή δίδυμο κύηση η προφυλακτική χρήση του πεσσού δε μείωσε το φτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, σε μια ανάλυση υποομάδων μεταξύ των γυναικών με μήκος τραχήλου <25η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης (38 mm πριν τις 20 εβδομάδες), η επίπτωση του κακού περιγεννητικού αποτελέσματος ήταν 12% (9/78) για την ομάδα του πεσσού και 29% (16/55) για την ομάδα μη παρέμβασης (RR: 0,40, 95% CI, 0,19-0,83). Αυτό συνοδεύτηκε με σημαντικά μειωμένη επίπτωση πρόωρου τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες (14% έναντι 29%, RR, 0.49, 95% CI, 0.24-0.97) και νεογνικής θνησιμότητας (2% έναντι 15%, RR, 0,13, 95% CI, 0,03-0,60).

3. Γυναίκες με ιστορικό κωνοειδούς εκτομής

Οι ασθενείς αυτές αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα, καθώς η διάγνωση του «κοντού» τραχήλου τίθεται στα αρχικά στάδια της κύησης. Στην πραγματικότητα μια κωνοειδής εκτομή αφαιρεί το περιφερικό τμήμα του τραχήλου το οποίο είναι πιο σκληρής υφής και συντελεί σε

μεγαλύτερο βαθμό στην ακεραιότητα της «τραχηλικής δομής». Αυτό συμβαίνει γιατί το εσωτερικό τμήμα του τραχήλου που σχηματίζει το έσω τραχηλικό στόμιο έχει αυξημένο ποσοστό λείων μυικών ινών (30%), ενώ το εξωτερικό τμήμα του τραχήλου έχει ελαττωμένο ποσοστό λείων μυικών ινών (6%) (57). Βέβαια, στις γυναίκες με κοντό τράχηλο λόγω κωνοειδούς εκτομής τόσο η προγραμματισμένη όσο και η επείγουσα περίδεση απέτυχαν να μειώσουν τα ποσοστά του αυτόματου πρόωρου τοκετού (58-60). Γι αυτό το λόγο η επιλογή της τοποθέτησης τραχηλικού πεσσού σε συνδυασμό με κολπική προγεστερόνη μπορεί να αποτελεί μία θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών. Στο παραπάνω συμπέρασμα κατέληξε και μια μικρή πιλοτική μελέτη παρατήρησης, στην οποία 12 ασθενείς με ιστορικό ενός ή περισσότερων κωνοειδών εκτομών και με μήκος τραχήλου από 6-36mm αντιμετωπίστηκαν με τοποθέτηση τραχηλικού πεσσού σε συνδυασμό με κολπική προγεστερόνη, όταν το μήκος τραχήλου έπεσε κάτω από τα 15mm (61).

VII. Αντενδείξεις τοποθέτησης πεσσού

Οι κύριες αντενδείξεις τοποθέτησης πεσσού είναι: ι) η παρουσία ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου που καθιστούν την κύηση μη βιώσιμη, ιι) η υποψία είτε η παρουσία κλινικών σημείων χοριοαμνιονίτιδας, ιιι) η παρουσία προβάλλοντος θυλακίου εντός του

κόλπου καθώς και iv) η παρουσία τακτικών και ρυθμικών συσπάσεων της μήτρας που συνιστούν έναρξη τοκετού (42). Στις προαναφερθείσες περιπτώσεις καλό είναι η χρήση τραχηλικού πεσσού να αποφεύγεται, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την ασφάλεια της αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης.

VIII. Παρακολούθηση ασθενών που φέρουν πεσσό

Οι γυναίκες στις οποίες έχει τοποθετηθεί πεσσός λόγω ελαττωμένου μήκους τραχήλου και οι οποίες δεν παρουσιάζουν κάποια παθολογία που να απαιτεί ενδονοσοκομειακή νοσηλεία μπορούν να παραμένουν μη νοσηλευόμενες. Η παρακολούθησή τους μπορεί και πρέπει να γίνεται σε τακτική βάση, όπως και η μέτρηση του τραχηλικού μήκους, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο, σύμφωνα με την τεχνική που περιγράφηκε από την Goya M και συνεργάτες (36). Σε περίπτωση προβάλλοντος θυλακίου, όπως και σε περίπτωση συσπάσεων της μήτρας θεωρείται σκόπιμη η ενδονοσοκομειακή περίθαλψη της ασθενούς με στόχο την έγκαιρη αντιμετώπιση ενός επικείμενου πρόωρου τοκετού.

Βέβαια, είναι σημαντικό να τονιστεί πως η συχνή παρακολούθηση (επισκόπηση ή/και ψηλάφηση) του πεσσού με δακτυλική εξέταση, κολποδιαστολέα ή και υπερηχογραφικά δεν κρίνεται απαραίτητη μετά

από τη σωστή τοποθέτησή του, καθώς δεν επηρεάζει τον τρόπο διαχείρισης της ασθενούς.

IX. Χορήγηση τοκολυτικής αγωγής σε ασθενείς με πεσσό

Η παρουσία του τραχηλικού πεσσού δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής που έχει ως στόχο είτε την τοκόλυση είτε την αντιμετώπιση κάποιας επικείμενης λοίμωξης. Έτσι τόσο η χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν ινδομεθακίνη όσο και η χορήγηση ατοσιμπάνης (tractocile) είναι αποδεκτή και επιτρεπτή εάν οι κλινικές συνθήκες το επιβάλλουν. Σε επιλεγμένες ασθενείς με προβάλλον θυλάκιο και αυξημένη ποσότητα αμνιακού υγρού μπορεί να χορηγηθεί για 24-48 ώρες πριν την προσπάθεια τοποθέτησης τραχηλικού πεσσού ινδομεθακίνη. Η χορήγηση ινδομεθακίνης έχει ως στόχο την ελάττωση της ποσότητας του αμνιακού υγρού, ώστε να υποστρέψει το προβάλλον θυλάκιο, να μειωθεί η πίεση των υμένων στο έσω τραχηλικό στόμιο και εν τέλει να ελαττωθεί η ποσότητα των προσταγλανδινών που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια τοποθέτησης του πεσσού.

E. Ο ρόλος της προγεστερόνης στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού

Η ένδειξη ότι η χρήση προγεστερόνης στην κύηση μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης του πρόωρου τοκετού αναφέρθηκε αρχικά από τον Pariernik το 1970 (62) και τον Keirse το 1990 (63). Στη σύγχρονη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μεγάλες μελέτες αλλά και μετα-αναλύσεις που έχουν δείξει ότι η προγεστερόνη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη, αλλά και στην επιβράδυνση εκδήλωσης του πρόωρου τοκετού. Το 2012, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών από τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την κολπική προγεστερόνη με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες με μονήρη κύηση και μήκους τραχήλου μήκους ≤ 25 mm στο β τρίμηνο της κύησης (64), έδειξε ότι η χορήγηση κολπικής προγεστερόνης σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό μεταξύ 28 και 35 εβδομάδων. Επιπλέον, η κολπική χορήγηση προγεστερόνης συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα αυξημένης φροντίδας (NICU), για σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS), για σύνθετη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα και για βάρος γέννησης <1500 gr. Μετά τη δημοσίευση της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης, η κολπική προγεστερόνη προτάθηκε για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με μονήρη κύηση και κοντό τράχηλο από την εταιρεία Εμβρυομητρικής Ιατρικής (SMFM) (65), το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (ACOG) (66), τη Διεθνή

Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας (FIGO) (67) και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Φροντίδας (NICE) (68).

Το 2016, δημοσιεύτηκαν τα ευρήματα της μελέτης «OPPTIMUM» (69). Πρόκειται για μία RCT η οποία συγκρίνει την κολπική προγεστερόνη με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, είτε λόγω προηγούμενου πρόωρου τοκετού, είτε λόγω ελαττωμένου μήκους τραχήλου ($\leq 25\mu\text{m}$), είτε λόγω θετικής δοκιμασίας φιμπρονεκτίνης σε συνδυασμό με άλλους κλινικούς παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η χρήση κολπικής προγεστερόνης δεν μείωνε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αλλά ούτε και την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται πως ισχύουν ακόμα και για την υποομάδα των γυναικών με μήκος τραχήλου $\leq 25\mu\text{m}$. Τα αποτελέσματα αυτά δημιούργησαν σύγχυση μεταξύ των κλινικών ιατρών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κολπικής προγεστερόνης στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού.

I. Δοσολογία, μορφές και τρόποι χορήγησης της προγεστερόνης

Υπάρχουν 2 τύποι προγεστερόνης που χρησιμοποιούνται στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού: α) Η 17-α καπροϊκή υδρόξυπρογεστερόνη (17α-OHPC) και β) η φυσική προγεστερόνη.

Η 17-α καπροϊκή υδρόξυπρογεστερόνη είναι ένα συνθετικό παράγωγο της 17-υδρόξυπρογεστρόνης το οποίο αδρανοποιείται όταν χορηγείται από το στόμα, οπότε ενίεται ενδομυϊκά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του 17α-OHPC είναι 7.8 ημέρες και κατά συνέπεια συνήθως χορηγείται μία φορά την εβδομάδα για τη διατήρηση της συγκέντρωσης στον ορό. Η εβδομαδιαία ενδομυϊκή χορήγηση των 250mg της 17α-OHPC φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού (70, 71).

Η φυσική προγεστερόνη από την άλλη πλευρά είναι παρόμοια με εκείνη που παράγεται από το ωχρό σωματίο ή τον πλακούντα. Η φυσική προγεστερόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κάψουλα, κολπική γέλη ή κολπικό υπόθετο. Όταν χορηγείται από το στόμα, μεταβολίζεται στο ήπαρ και χάνει την ισχύ του, έχοντας χαμηλή συγκέντρωση στο αίμα και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν χορηγείται κολπικά αποφεύγεται το φαινόμενο πρώτης διέλευσης από το ήπαρ, απορροφάται γρήγορα, έχει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και διατηρεί υψηλά επίπεδα στο αίμα ασκώντας τη δράση της στη μήτρα (72, 73). Το κολπικό υπόθετο προγεστερόνης τοποθετείται στον κόλπο με καθαρά χέρια ή με πλαστικά γάντια. Αρχικά τοποθετείται πρώτα στην είσοδο του κόλπου και στη συνέχεια πιέζεται στο εσωτερικό του πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση.

Η κολπική γέλη προγεστερόνης χορηγείται μέσω ενός συγκεκριμένου εφαρμοστή. Η δόση των 90 mg χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες (74-77).

Όσον αφορά στο δοσολογικό σχήμα του κολπικού υπόθετου η δόση των 100 mg έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στις μελέτες που έχουν συμπεριλάβει έγκυες γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού (78-80), ενώ η δόση των 200 mg χρησιμοποιήθηκε σε μελέτες γυναικών με ελαττωμένο μήκος τραχήλου (81). Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν υπάρχει απευθείας μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των 100 και 200 mg προγεστερόνης, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχουν στοιχεία σχετικά με το ποια δοσολογία έχει μεγαλύτερη επίδραση στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού.

Σε περιπτώσεις δίδυμης κύησης, χορηγήθηκε υπόθετο κολπικής προγεστερόνης σε δοσολογία 200 ή 400 mg (82-85). Η ίδια δοσολογία χρησιμοποιήθηκε και ως προληπτική αγωγή μετά την αναστολή του πρόωρου τοκετού (86-90). Βέβαια, ο καθορισμός της βέλτιστης δοσολογίας για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε δίδυμες κυήσεις, όσο και η αποτελεσματικότητά της προληπτικής αγωγής απαιτεί περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες.

Ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια της θεραπείας με προγεστερόνη στις δημοσιευμένες μελέτες ποικίλλουν ανάλογα με τις ενδείξεις και τον τύπο του φαρμάκου. Η θεραπεία συνήθως ξεκινάει από τις 16 έως τις 24

εβδομάδες κύησης για τις γυναίκες εκείνες που έχουν ιστορικό πρόωρου τοκετού, ενώ σε κυήσεις με ελαττωμένο μήκος τραχήλου (το οποίο συνήθως μετράται υπερηχογραφικά στο β' τρίμηνο της κύησης) η θεραπεία ξεκινάει από τη 18η έως την 24η εβδομάδα της κύησης. Η θεραπεία συνήθως χορηγείται έως την 34η ή την 36η εβδομάδα της κύησης, εκτός και αν προηγηθεί πρόωρος τοκετός ή πρόωρη ρήξη υμένων. Ωστόσο, στη σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετές εμπειριστατωμένες μελέτες που να καθορίζουν τη βέλτιστη ηλικία κύησης για την έναρξη και λήξη της θεραπείας με προγεστερόνη.

II. Ασφάλεια μητέρας και εμβρύου και παρενέργειες της θεραπείας με προγεστερόνη

Έχει αναφερθεί ότι η χρήση προγεστερόνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε αρρενοποίηση του θήλεος εμβρύου, καθώς και σε συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς και του εγκεφάλου (91). Ωστόσο, δεν υπάρχει μια σαφής σχέση μεταξύ προγεστερόνης και εμβρυϊκών ανωμαλιών σε μελέτες μεγάλης κλίμακας (92-93). Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) ταξινόμησε τη φυσική, κρυσταλλική προγεστερόνη ως κατηγορία Β για την εγκυμοσύνη (91). Μια μελέτη από την NICHD, η οποία χρησιμοποίησε την 17α-OHPC και εικονικό φάρμακο, δεν κατέδειξε διαφορά μεταξύ της προγεστερόνης και της ομάδας ελέγχου όσον αφορά

στα ποσοστά αποβολής και ενδομητρίου θανάτου (94). Μια μελέτη παρατήρησης που ακολούθησε (30 έως 64 μήνες) ανέφερε επίσης πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη ωοσηρότητα για τα βρέφη (95). Το 2011, το FDA ενέκρινε το Makena® (17α-OHPC Hospira, Inc., McPherson, KS, ΗΠΑ) για χρήση, με στόχο τη μείωση της πιθανότητας για πρόωρο τοκετό σε γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού (96).

Η χρήση της προγεστερόνης μπορεί να επιφέρει διάφορες συστηματικές παρενέργειες όπως μεταβολές της διάθεσης, κεφαλαλγία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, έμετο, κατάθλιψη, απώλεια λίμπιντο, δυσπαρέυνεια, υπνηλία, στηθάγχη, συχνοουρία, κόπωση, ζάλη, κνησμό των γεννητικών οργάνων, πόνο στην πλάτη, πυρετό, γριππώδη συμπτωματολογία και διαταραχές ύπνου (97). Η συνθετική 17α-OHPC προγεστερόνη έχει λιγότερες παρενέργειες από τη φυσική προγεστερόνη (97). Ωστόσο, η κοιλιακή χορήγηση της φυσικής προγεστερόνης μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή του μεταβολισμού της από το ήπαρ, μειώνοντας έτσι σημαντικά τον κίνδυνο αυτών των παρενεργειών (98-99). Η πλειοψηφία των παρενεργειών της 17α-OHPC συμπεριελάμβανε πόνο, οίδημα, ερυθρότητα, κνησμό και μώλωπα, συμπτώματα συμβατά με την ενέσιμο χορήγηση. Σε μερικές μόνο μελέτες σημειώθηκαν περιπτώσεις συστηματικών συμπτωμάτων όπως η ναυτία και ο έμετος (100). Σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε

φυσική προγεστερόνη δεν εμφανίστηκαν σοβαρές συστηματικές παρενέργειες, με πιο σημαντική παρενέργεια την αύξηση των κοιλικών εκκρίσεων (64, 79, 80). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σχετικά με την ασφάλεια της θεραπείας με προγεστερόνη για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού αποκάλυψε ότι η θεραπεία με προγεστερόνη σε γυναίκες με κίνδυνο για πρόωρο τοκετό δεν επηρέασε αρνητικά τη νεογνική θνησιμότητα τόσο σε μονήρεις όσο και σε πολύδυμες κήσεις ανεξάρτητα από την ηλικία και την οδό χορήγησης (101).

4. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Σκοπός της μελέτης

Η προωρότητα αντιπροσωπεύει μία από τις κορυφαίες μαιευτικές προκλήσεις, που καλείται να αντιμετωπίσει η σύγχρονη περιγεννητική ιατρική. Παρά τις τελευταίες εξελίξεις στον τομέα της περιγεννητικής ιατρικής, όπως και της βελτίωσης της μαιευτική αντιμετώπισης σε περιπτώσεις ανεπάρκειας τραχήλου στην κύηση, ο πρόωρος τοκετός εξακολουθεί να επηρεάζει έως και το 12,5% όλων των κυήσεων (102). Τα τελευταία χρόνια, η ταυτοποίηση των γυναικών που κινδυνεύουν από αυτόματο πρόωρο τοκετό (ΠΤ) είναι σαφώς πιο αποτελεσματική. Η ταυτοποίηση του πληθυσμού που χαρακτηρίζεται ως «υψηλού κινδύνου» για ΠΤ βασίζεται κυρίως στην αναγνώριση ειδικών παραγόντων κινδύνου. Το ιστορικό προηγούμενου αυτόματου ΠΤ (103), το ιστορικό προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης στον τραχήλο της μήτρας (104), αλλά κυρίως η διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (105-109) αποτελούν τα σημαντικότερα όπλα στον αγώνα της έγκαιρης διάγνωσης της ανεπάρκειας τραχήλου στην κύηση. Το μήκος του τραχήλου της μήτρας φαίνεται να είναι αντιστρόφως ανάλογο με τον κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ (106-107), ενώ η διακολπική υπερηχογραφική αξιολόγησή του αποτελεί έναν αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα, τόσο σε γυναίκες χαμηλού όσο και σε γυναίκες υψηλού κινδύνου (108).

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης για την πρόληψη του αυτόματου ΠΤ μετά από τη διάγνωση ενός «κοντού» τραχήλου. Οι περισσότερες θεραπείες έχουν ως στόχο την παροχή μηχανικής υποστήριξης, είτε με την τοποθέτηση ενός ράμματος (110-111) είτε με τη χρήση ενός τραχηλικού πεσσού (112). Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η φαρμακευτική θεραπεία με κολπικά χορηγούμενη προγεστερόνη μπορεί να αποτρέψει αποτελεσματικά τον αυτόματο ΠΤ σε αυτές τις περιπτώσεις (113-114). Ωστόσο, ο ρόλος των προαναφερθέντων ιατρικών παρεμβάσεων ή/και επεμβάσεων στην πρόληψη του αυτόματου ΠΤ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η περίδεση τραχήλου θεωρείται η πιο επεμβατική μέθοδος πρόληψης από τις παραπάνω τεχνικές, ενώ συχνά μπορεί να σχετίζεται και με σημαντικές επιπλοκές. Επιπροσθέτως, στη σύγχρονη βιβλιογραφία εξακολουθεί να υπάρχει και μια σημαντική διαμάχη σχετικά με την επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων (110-111). Συνεπώς, οι υπολειπόμενες θεραπευτικές επιλογές γίνονται όλο και περισσότερο αποδεκτές, αλλά και δημοφιλείς στην κλινική πράξη, καθώς προσφέρουν μια λιγότερο επεμβατική θεραπευτική προσέγγιση με αντίστοιχη αποτελεσματικότητα αλλά κυρίως ένα σαφώς βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας (14).

Υποθέσαμε ότι η συνδυασμένη χρήση του τραχηλικού πεσσού και της κολπικής προγεστερόνης σε γυναίκες με κοντό τράχηλο στο Β

τρίμηνο της κύησης θα μπορούσε να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για την πρόληψη του αυτόματου ΠΤ, βελτιώνοντας συγχρόνως το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετασθεί η ασφάλεια, αλλά και η αποτελεσματικότητα αυτής της συνδυασμένης θεραπείας σε γυναίκες με μονήρη κύηση και υπερηχογραφικά διαγεγνωσμένο κοντό τράχηλο στο Β τρίμηνο της κύησης, όπως και να αξιολογηθούν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για αποτυχία της συνδυασμένης θεραπευτικής προσέγγισης.

B. Μέθοδος και Υλικό

Πρόκειται για προοπτική μελέτη γυναικών με μονήρη κύηση και μήκος τραχήλου $\leq 25\text{mm}$ στο Β τρίμηνο της κύησης, διαγεγνωσμένο με διακολπικό υπερηχογράφημα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Α Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του ΕΚΠΑ στο νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» μεταξύ 07/2010 και 07/2015. Η έγκριση για τη μελέτη δόθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου. (No: 10535 / 14-07-2010). Όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση πριν από την είσοδο στη μελέτη, αφού ενημερώθηκαν για τις πιθανές επιπλοκές από τη συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση που αναφέρονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Επίσης, οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές και τους εξηγήθηκε πως εάν συμφωνούσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη θα έπρεπε να ακολουθήσουν τις προβλεπόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις απ' το πρωτόκολλο της μελέτης έως το τέλος της κύησης.

Όλες οι γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη προσήλθαν στη Μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής του νοσοκομείου «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», για υπερηχογράφημα Β επιπέδου μεταξύ 20-24 εβδομάδων. Στο τέλος της υπερηχογραφικής εξέτασης πραγματοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις ένα διακολπικό υπερηχογράφημα προκειμένου να μετρηθεί το μήκος του τραχήλου για εκτίμηση του κινδύνου για αυτόματο ΠΤ. Το τραχηλικό μήκος μετρήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Fetal Medicine Foundation

(116). Όλες οι γυναίκες με τραχηλικό μήκος $\leq 25\text{mm}$ ενημερώθηκαν για την πιθανότητα εμφάνισης αυτόματου ΠΤ και προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία μητέρας <18 ετών, η παρουσία οποιασδήποτε εμβρυϊκής ανωμαλίας στο υπερηχογράφημα Β επιπέδου, ο προδρομικός πλακούντας, η ενεργή κολπική αιμορραγία, η παρουσία ράμματος περιίδεσης και η παρουσία συμπτωμάτων πρόωρου τοκετού. Η ηλικία κύησης καθορίστηκε με βάση το τελευταίο ιστορικό της εμμήνου ρύσεως (TEP) και επιβεβαιώθηκε από το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου.

Πριν από την τοποθέτηση του πεσσού, ελήφθησαν κολπικά και τραχηλικά επιχρίσματα και χορηγήθηκε κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή εάν και εφόσον χρειαζόταν. Ο πεσσός εισήχθη στον κόλπο χωρίς τη χρήση κολποδιαστολέα. Η τοποθέτηση έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες των Arabin και Alfirevic. Μόλις τοποθετήθηκε ο πεσσός, όλες οι γυναίκες παρέμειναν στο χώρο του ιατρείου για περίπου 30 λεπτά και επι απουσίας οποιασδήποτε δυσφορίας ή ενόχλησης αποχώρησαν.

Σε όλες τις γυναίκες δόθηκε η οδηγία να αποφύγουν τη σεξουαλική επαφή παρόλο που κάτι τέτοιο δεν υποστηρίζεται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης όλες οι ασθενείς κλήθηκαν να εισάγουν μία κάψουλα προγεστερόνης 200mg (vag. tab Utrogestan) στον κόλπο κάθε βράδυ από τη διάγνωση έως τις 37

εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν σχετικά με τα πιθανά συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση προγεστερόνης (υπνηλία, πονοκεφάλους, κολπικός ερεθισμός). Ο πεσσός αφαιρέθηκε επιλεκτικά στις 37 εβδομάδες ή νωρίτερα σε περίπτωση πρόωρης ρήξης υμένων, επώδυνων συστολών της μήτρας, κολπικής αιμόρροιας ή κλινικών συμπτωμάτων χοριοαμνιονίτιδας.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε τραχηλικούς πεσσούς σιλικόνης πιστοποιημένων από την ευρωπαϊκή συμμόρφωση (CE0482, MEDCERT ISO 9003 / EN 46003, DrArabin). Το μέγεθος των πεσσών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν 65 και 70mm στη μεγαλύτερη διάμετρό τους, ύψος 25mm και 32mm για τη μικρότερη διάμετρο. Ειδικότερα, ο πεσσός με διάμετρο 70 mm χρησιμοποιήθηκε σε πολυτόκες γυναίκες, ενώ σε όλες τις άτοκες γυναίκες τοποθετήθηκε πεσσός με μεγαλύτερη διάμετρο τα 65 mm. Η παρακολούθηση των γυναικών αυτών περιελάμβανε τακτικές προγεννητικές επισκέψεις κάθε τέσσερις εβδομάδες έως τις 32 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε δύο εβδομάδες έως τις 37 εβδομάδες. Κολπικά επιχρίσματα για μικροβιολογικό έλεγχο λαμβάνονταν κάθε τέσσερις εβδομάδες και σε περιπτώσεις βακτηριακής κολπίτιδας χορηγήθηκε κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή εάν ήταν απαραίτητο. Επιπλέον, η προφυλακτική χορήγηση κορτιζόνης δεν γινόταν σε όλες τις ασθενείς προληπτικά, αλλά μόνο στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες παρατηρήθηκαν πρόωρες συσπάσεις της μήτρας, οπότε η

γυναίκα έπρεπε να εισέλθει στο νοσοκομείο για χορήγηση τοκολυτικής αγωγής.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και το ιατρικό και μαιευτικό ιστορικό ελήφθησαν από τις γυναίκες κατά την πρώτη επίσκεψή τους στο νοσοκομείο και εισήχθησαν μελλοντικά σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Τα στοιχεία για τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης ελήφθησαν από τα αρχεία της αίθουσας τοκετών είτε από τηλεφωνική συνέντευξη με την ασθενή στην περίπτωση που είχε γεννήσει σε ιδιωτικό μαιευτήριο. Τα μαιευτικά αρχεία όλων των ασθενών που γέννησαν πριν από τις 34 εβδομάδες εξετάστηκαν για να προσδιοριστεί εάν ο πρόωρος τοκετός ήταν αυτόματος ή ιατρικά προκλητός. Οι αυτόματοι ΠΤ περιλάμβαναν εκείνους με αυθόρμητη έναρξη του τοκετού και αυτούς με πρόωρη πρόωρη ρήξη υμένων. Το κύριο αποτέλεσμα έκβασης της μελέτης ήταν η συχνότητα του αυτόματου ΠΤ πριν από την ολοκλήρωση των 34 εβδομάδων (238 ημερών) της κύησης. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα έκβασης ήταν η συχνότητα του αυτόματου ΠΤ πριν από τη συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας (259 ημέρες) κύησης, ο χρόνος παράτασης της κύησης από την τοποθέτηση του πεσσού έως τον τοκετό, το βάρος γέννησης του νεογνού, το apgar score κατά τον τοκετό, οι μείζονες ανεπιθύμητες νεογνικές εκβάσεις (ενδοκοιλιακή αιμορραγία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στο βρέφος, σηψαιμία ή νεκρωτική εντελοκολίτιδα), η εισαγωγή του

νεογνού στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, η χρήση CPAP, ο μηχανικός αερισμός και ο θάνατος του εμβρύου ή νεογνού.

Επίσης, διερευνήθηκε εάν η συνδυασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση με πεσσό και κολπική προγεστερόνη είναι πιο αποτελεσματική σε γυναίκες «υψηλού» ή «χαμηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Για το σκοπό αυτό οι ασθενείς, μετά την διαδικασία επιλογής και συμμετοχής τους στη μελέτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (ομάδα υψηλού κινδύνου) απαρτίστηκε από γυναίκες που βρέθηκαν να έχουν στο προηγούμενο μαιευτικό και / ή γυναικολογικό τους ιστορικό τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για αυτόματο ΠΤ. Πιο συγκεκριμένα, οι προηγούμενοι πρόωροι τοκετοί, η αποβολή στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και το ιστορικό κωνοειδούς εκτομής χαρακτηρίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για αυτόματο ΠΤ. Η δεύτερη ομάδα (ομάδα χαμηλού κινδύνου) απαρτίστηκε από γυναίκες που δεν βρέθηκαν να έχουν παράγοντες κινδύνου για αυτόματο ΠΤ.

Τέλος, ζητήθηκε από τις γυναίκες να αναφέρουν τυχόν ενοχλήσεις ή επιπλοκές που θα μπορούσαν να αποδοθούν στη χρήση του πεσσού ή στη συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση (πεσσός και ενδοκολπική προγεστερόνη).

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με μέση και τυπική απόκλιση (SD) ή με διάμεση και διατεταρτημοριακό διάστημα (IQR). Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Το t-test του σπουδαστή ή η μη παραμετρική δοκιμή Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκαν για να συγκριθούν τα μέσα και οι μέσες τιμές, αντίστοιχα. Για τις συγκρίσεις των αναλογιών chi-square και οι ακριβείς δοκιμές του Fisher χρησιμοποιήθηκαν. Η ανάλυση λογικής παλινδρόμησης σε μια σταδιακή μέθοδο (p για καταχώρηση 0,05, p για απομάκρυνση 0,10) χρησιμοποιήθηκε για να βρεθούν ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με την πρόωρη παροχή. Οι προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανών (OR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των αναλύσεων logistic regression. Όλες οι αναφερόμενες τιμές p είναι διπλές. Η στατιστική σημασία καθορίστηκε σε $p < 0,05$ και οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας στατιστικό λογισμικό SPSS (έκδοση 19,0).

Γ. Αποτελέσματα

Κατά την περίοδο εκπόνησης της μελέτης 2486 μονήρεις κύσεις υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα Β επιπέδου στο τμήμα εμβρυομητρικής ιατρικής της Α Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ». Από τον πληθυσμό αυτό εντοπίστηκαν συνολικά 127 περιπτώσεις με μήκος τραχήλου $\leq 25\text{mm}$ (5,1%) μεταξύ των 20 και 24 εβδομάδων κύησης. Από αυτές τις γυναίκες 37 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη καθώς επέλεξαν έναν διαφορετικό τρόπο διαχείρισης της ανεπάρκειας τραχήλου. Ως εκ τούτου, το δείγμα μελέτης αποτελείται συνολικά από 90 γυναίκες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το μαιευτικό ιστορικό του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον **πίνακα 1**.

Συνολικά, 34,4% (31/90) των γυναικών βρέθηκαν να έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για αυτόματο ΠΤ, ενώ 2 γυναίκες βρέθηκαν να έχουν από 2 παράγοντες κινδύνου. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπλοκές που να μπορούν να σχετιστούν ή να αποδίδονται στη συνδυασμένη χρήση κολπικού πεσσού τύπου Arabin και κολπικής προγεστερόνης. Στο 10% του πληθυσμού της μελέτης αναφέρθηκε αυξημένη παρουσία διαυγών κολπικών εκκρίσεων. Σε μία περίπτωση η έκταση του φαινομένου ήταν τέτοια που απαίτησε τη νοσηλεία της ασθενούς για πιθανή διερεύνηση πρόωρης ρήξης υμένων.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και μαιευτικό ιστορικό του πληθυσμού μελέτης

	N (%)
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	31.3 (5.1)
BMI, μέση τιμή (SD) *	26.3 (3.9)
BMI*	
Φυσιολογικές (18.5 - <25)	33 (36.7)
Υπέρβαρες (25 - <30)	42 (46.7)
Παχύσαρκες (≥ 30)	15 (16.7)
Κάπνισμα	
Ναι	19 (21.1)
Τόκος	
Πρωτοτόκες	54(60)
Πολυτόκες	36(40)
Ιστορικό αποβολής Α τριμήνου	
Ναι	21 (23.3)
Ιστορικό αποβολής Β τριμήνου (12⁺¹-24 εβδομάδες)	
Ναι	16 (17.8)
Ιστορικό πρόωρου τοκετού	
Ναι	6 (6.7)
Ιστορικό Κωνοειδούς εκτομής τραχήλου	
Yes	11 (12.2)

* κατά το χρόνο τοποθέτησης του πεσσού

SD: Τυπική απόκλιση

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος

Οι πληροφορίες που αφορούν στην τρέχουσα κύηση παρουσιάζονται στον **πίνακα 2**.

Πίνακας 2. Πληροφορίες που αφορούν στο μαιευτικό ιστορικό της τρέχουσας κύησης.

	N (%)
Σύλληψη	
Φυσική	88 (97.8)
IVF	2 (2.2)
Πρόωρες συσπάσεις*	
Ναι	18 (20.0)
Χρήση τοκολυτικής αγωγής	
Ναι	8 (8.9)
Χρήση αντιβιοτικής αγωγής*	
Ναι	3 (3.3)
Χορήγηση κορτικοστεροειδών	
Ναι	64 (71.1)
Μήκος τραχήλου (mm), μέση τιμή (SD)	14.2 (6.5)
Χοάνωση	74 (82.2)
Εβδομάδα κύησης κατά τη διάγνωση, μέση τιμή (SD)	23.1 (2.0)
Παράταση της κύησης (ημέρες), μέση τιμή (SD)	94.7 (23.7)
PPROM	6 (6.7)

*Κατά τη διάρκεια της κύησης

SD: Τυπική απόκλιση

PPROM: Προ του τέρματος πρόωρη ρήξη υμένων

Τοκολυτική αγωγή με ατοσιμπάνη (atosiban) χορηγήθηκε σε οκτώ γυναίκες (8,9%) προκειμένου να ανασταλεί ή να επιβραδυνθεί η διαδικασία του τοκετού, ώστε να έχουν το χρόνο να λάβουν κορτικοστεροειδή προ του τοκετού. Το σχήμα κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιήθηκε ήταν δύο δόσεις βηταμεθαζόνης 12 mg ημερησίως ενδομυϊκά για 2 ημέρες.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι καμία ασθενής δεν αποκλείστηκε από την ανάλυση από τη στιγμή που τοποθετήθηκε ο πεσσός.

Τα κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον **πίνακα 3**. Το 7,8% (7/90) των γυναικών γέννησε πρόωρα <34 εβδομάδες, ενώ το 25,6% (23/90) των γυναικών γέννησε πριν τις <37 εβδομάδες. Το ποσοστό εισαγωγής των νεογνών στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών ήταν 10% (9/90), ενώ ο αερισμός με θετική πίεση (CPAP) χρησιμοποιήθηκε στο 4,4% των νεογνών. Η ανάγκη για χρήση μηχανικού αερισμού παρουσιάστηκε στο 3,3% των περιπτώσεων. Υπήρχαν επίσης και δύο περιπτώσεις θανάτων νεογνών εξαιτίας του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, ενός στις 23⁺³ εβδομάδες και ενός στις 25⁺¹ εβδομάδες κύησης.

Πίνακας 3. Πρωταρχικά και δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης

	N (%)
Πρόωρος τοκετός (<34 εβδ.)	7 (7.8)
Πρόωρος τοκετός (<37 εβδ.)	23 (25.6)
Είδος τοκετού	
Καισαρική τομή	21 (23.3)
Φυσιολογικός τοκετός	69 (76.7)
Βάρος γέννησης, μέση τιμή (SD)	2945.6 (679.8)
Βάρος γέννησης <1500 gr	10 (5.2)
Βάρος γέννησης <2500 gr	39(20.3)
Φύλο νεογνού	
Άρρεν	53 (58.9)
Θύλη	37 (41.1)
APGAR score (1 m), μέση τιμή (SD)	8.4 (1.5)
APGAR score (5 m), μέση τιμή (SD)	9.4 (1.6)
Σοβαρές νεογνικές επιπλοκές*	2 (2.2)
Εισαγωγή στη MEN	9 (10.0)
Χρήση CPAP	4 (4.4)
Διάρκεια νοσηλείας, ενδιάμεση τιμή (IQR)	3 (3 – 4)
Μηχανικός αερισμός	3 (3.3)
Νεογνικός θάνατος (23⁺³ & 25⁺¹ εβδ.)	2 (2.2)

* Ενδοκράνια αιμορραγία, Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών και νεκρωτική εντεροκολίτιδα

SD: Τυπική απόκλιση (standard deviation)

MEN: Μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών

CPAP: Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (Continuous positive airway pressure)

IQR: Διατεταρτημοριακό διάστημα (interquartile range)

Η συσχέτιση του αυτόματου ΠΤ πριν την 34η και την 37η εβδομάδα της κύησης με τα δημογραφικά στοιχεία των γυναικών, αλλά και το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό παρουσιάζεται στον **πίνακα 4**. Ο ΠΤ <34 εβδομάδες κύησης συσχετίστηκε με χαμηλές τιμές δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ-BMI) ($p = 0,034$), αλλά και με το ιστορικό τουλάχιστον ενός προηγούμενου πρόωρου τοκετού ($p = 0,048$). Επιπλέον, ο αριθμός αυτόματων αποβολών στο 2ο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό τόσο πριν τις 34, όσο και πριν τις 37 εβδομάδες κύησης. Όταν εφαρμόστηκε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για τον πρόωρο τοκετό πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης (**πίνακας 5**), διαπιστώθηκε ότι ένας αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ πριν από τις 34 εβδομάδες, ενώ μια αποβολή στο 2ο τρίμηνο αυξάνει τις πιθανότητες για αυτόματο ΠΤ <34 εβδομάδες σχεδόν 7 φορές. Επιπλέον, οι γυναίκες με τουλάχιστον έναν προηγούμενο ΠΤ είχαν 3.72 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ <34 εβδομάδες. Ο αριθμός των αποβολών του 2ου τριμήνου βρέθηκε επίσης να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με πρόωρο τοκετό <37 εβδομάδων.

Πίνακας 4. Συσχέτιση του πρόωρου τοκετού (<34 και <37 weeks) με τα δημογραφικά στοιχεία καθώς και με στοιχεία που αφορούν στο προηγούμενο μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό.

	Πρόωρος Τοκετός (<34 εβδομάδες)			Πρόωρος τοκετός (<37εβδομάδες)		
	<i>Όχι</i>	<i>Ναι</i>	<i>P</i>	<i>Όχι</i>	<i>Ναι</i>	<i>P</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>		<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	31.3 (5.2)	31.6 (5.3)	0.885*	31.4 (5.3)	30.9 (4.8)	0.678*
BMI, μέση τιμή (SD)	26.6 (3.9)	23.3 (2.1)	0.034*	26.6 (4.0)	25.6 (3.5)	0.311*
BMI						
Φυσιολογικές (18.5 - <25)	28 (84.8)	5 (15.2)	0.153†	22 (66.7)	11 (33.3)	0.499‡
Υπέρβαρες (25 - <30)	40 (95.2)	2 (4.8)		33 (78.6)	9 (21.4)	
Παχύσαρκες (≥ 30)	15 (100.0)	0 (0.0)		12 (80.0)	3 (20.0)	
Κάπνισμα						
Όχι	66 (93.0)	5 (7.0)	0.636†	53 (74.6)	18 (25.4)	1.000†
Ναι	17 (89.5)	2 (10.5)		14 (73.7)	5 (26.3)	
Αριθμός φυσιολογικών τοκετών, ενδιάμεση τιμή (IQR)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.255**	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.845**
Τόκος						
Πρωτοτόκες	49(90.7)	5(9.3)	0.048†	41(75.9)	13(24.1)	0.385‡
Πολυτόκες χωρίς πρόωρο τοκετό	27(100)	0(0)		21(77.8)	6(22.2)	
Πολυτόκες με πρόωρο τοκετό	7(77.8)	2(22.2)		5(55.6)	4(44.4)	
Διακοπή κύησης (Α τριμήνου)						
Όχι	52 (92.9)	4 (7.1)	1.000†	42 (75.0)	14 (25.0)	0.877‡
Ναι	31 (91.2)	3 (8.8)		25 (73.5)	9 (26.5)	
Αποβολή Α τριμήνου						
Όχι	64 (92.8)	5 (7.2)	0.663†	52 (75.4)	17 (24.6)	0.717‡
Ναι	19 (90.5)	2 (9.5)		15 (71.4)	6 (28.6)	
Αριθμός αποβολών Α τριμήνου, ενδιάμεση τιμή (IQR)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.698**	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.740**
Αποβολή Β τριμήνου						
Όχι	70 (94.6)	4 (5.4)	0.104†	58 (78.4)	16 (21.6)	0.110†
Ναι	13 (81.3)	3 (18.8)		9 (56.3)	7 (43.8)	

Αριθμός αποβολών Β τριμήνου, ενδιάμεση τιμή (IQR)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.047**	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.046**
Απόξεση για οποιοδήποτε λόγο						
Αριθμός						
0	30(96.8)	1(3.2)	0.428†	25(80.6)	6(19.4)	0.552‡
1	31(91.2)	3(8.8)		25(73.5)	9(26.5)	
≥2	22(88)	3(12)		17(68)	8(32)	
Πρόωρος τοκετός						
Όχι	79 (94.0)	5 (6.0)	0.067†	63 (75.0)	21 (25.0)	0.643†
Ναι	4 (66.7)	2 (33.3)		4 (66.7)	2 (33.3)	
Κωνοειδής εκτομή						
Όχι	73 (92.4)	6 (7.6)	1.000†	60 (75.9)	19 (24.1)	0.462†
Ναι	10 (90.9)	1 (9.1)		7 (63.6)	4 (36.4)	

*Student's t-test; **Mann-Whitney test; ‡Pearson's chi-square test; †Fisher's exact test

SD: Τυπική απόκλιση (standard deviation)

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

IQR: Διατεταρτημοριακό διάστημα (interquartile range)

Πίνακας 5. Ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για τον πρόωρο τοκετό <34 και <37 εβδομάδες κύησης.

	OR (95% CI) ‡	P
Πρόωρος τοκετός(<34 weeks)		
BMI	0.62(0.42-0.91)	0.014
Ιστορικό πρόωρου τοκετού	3.72(1.01-13.62)	0.048
Αριθμός αποβολών Β τριμήνου	7.08(1.5-33.46)	0.013
Πρόωρος τοκετός (<37 weeks)		
Αριθμός αποβολών Β τριμήνου	2.89(1.03-8.16)	0.045

‡OddsRatio (95% Confidence Interval)

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

Στον **πίνακα 6** παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία και πληροφορίες που αφορούν στην τρέχουσα κύηση των ασθενών χωρισμένες σε δύο ομάδες σύγκρισης (κυήσεις χαμηλού και υψηλού κινδύνου). Από τα στοιχεία αυτά φαίνεται ότι οι γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για αυτόματο ΠΤ διαγνώστηκαν με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο μήκος τραχήλου ($p = 0.001$) σε σχέση με τις γυναίκες χαμηλού κινδύνου για ΠΤ. Επιπλέον, όσον αφορά στη συσχέτιση των πρωταρχικών και δευτερευόντων αποτελεσμάτων με τις δύο ομάδες σύγκρισης (**πίνακας 7**) βρέθηκε ότι τα ποσοστά ΠΤ <34 εβδομάδων ήταν παρόμοια μεταξύ κυήσεων χαμηλού και υψηλού κινδύνου μετά από συνδυασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση με τραχηλικό πεσσό και κοιλική προγεστερόνη. Ωστόσο, βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ΠΤ <37 εβδομάδες σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου ($p = 0,005$). Επιπλέον, όσον αφορά στο Apgar score των νεογνών (1ο και 5ο λεπτό), το βάρος γέννησης, τις σοβαρές επιπλοκές στα νεογνά, το ποσοστό εισαγωγής των νεογνών στη μονάδα εντατικής θεραπείας και τη χρήση μηχανικού αερισμού δεν βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου. Μόνο η ανάγκη χρήσης αερισμού με θετική πίεση (CPAP) βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p=0,028$).

Πίνακας 6. Δημογραφικά στοιχεία και μαιευτικό ιστορικό της τρέχουσας κύησης σε δύο ομάδες σύγκρισης (κυήσεις χαμηλού και υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό).

	Κυήσεις		P
	Χαμηλού Κινδύνου	Υψηλού Κινδύνου	
	N (%)	N (%)	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	31.4 (4.9)	31.7 (5.5)	0.689 [‡]
BMI, μέση τιμή (SD)	25.8 (3.6)	26.4 (3.9)	0.350 [‡]
BMI			
Φυσιολογικές	44 (44.4)	17 (38.6)	0.395 ⁺
Υπέρβαρες	45 (45.5)	19 (43.2)	
Παχύσαρκες	10 (10.1)	8 (18.2)	
Κάπνισμα			
Όχι	76 (76.0)	33 (75.0)	0.897 ⁺
Ναι	24 (24.0)	11 (25.0)	
Τόκος			
Πρωτοτόκες	64 (64.0)	28 (63.6)	0.967 ⁺
Πολυτόκες	36 (36.0)	16 (36.4)	
Αποβολή Α τριμήνου			
Όχι	72 (72.0)	33 (75.0)	0.709 ⁺
Ναι	28 (28.0)	11 (25.0)	
Διακοπή κύησης			
Όχι	63 (63.0)	34 (77.3)	0.031 ⁺⁺
Ναι	37 (37.0)	10 (22.7)	
Πρόωρες συσπάσεις			
Όχι	80 (80.0)	37 (84.1)	0.562 ⁺
Ναι	20 (20.0)	7 (15.9)	
Χρήση τοκολυτικών			
Όχι	91 (91.0)	40 (90.9)	1.000 ⁺⁺
Ναι	9 (9.0)	4 (9.1)	
Χρήση κορτικοστεροειδών			
Όχι	30 (30.0)	11 (25.0)	0.540 ⁺
Ναι	70 (70.0)	33 (75.0)	
Μήκος τραχήλου (mm) έση τιμή (SD)	16.7 (6.0)	13 (6.7)	0.001 [‡]
Χοάνωση τραχήλου			
Όχι	19 (19.0)	7 (15.9)	0.657 ⁺
Ναι	81 (81.0)	37 (84.1)	
Ηλικία κύησης κατά την τοποθέτηση Μέση τιμή (SD)	23.1 (1.6)	22.6 (2.1)	0.085 [‡]
Παράταση της κύησης (ημέρες) Μέση τιμή (SD)	96.6 (24.4)	92 (26)	0.353 [‡]
PPROM			
Όχι	96 (96.0)	41 (93.2)	0.437 ⁺⁺
Ναι	4 (4.0)	3 (6.8)	

⁺Pearson's chi-square test; ⁺⁺Fisher's exact test; [‡]Student's t-test

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος, PPRM: Προ του τέρματος πρόωρη ρήξη υμένων

Πίνακας 7. Συσχέτιση των πρωταρχικών και δευτερευόντων αποτελεσμάτων με τις δύο ομάδες σύγκρισης (κυήσεις χαμηλού και υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό).

	Κυήσεις		P
	Χαμηλού Κινδύνου	Υψηλού Κινδύνου	
	N (%)	N (%)	
Ηλικία τοκετού, μέση τιμή (SD)	37.3 (3.4)	36.3 (4.1)	0.107‡
Πρόωρος τοκετός (<34 εβδομάδες)			
Όχι	91 (91.0)	38 (86.4)	0.391++
Ναι	9 (9.0)	6 (13.6)	
Πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες)			
Όχι	83 (83.0)	27 (61.4)	0.005+
Ναι	17 (17.0)	17 (38.6)	
Είδος τοκετού			
Φυσιολογικός τοκετός	82 (82.0)	30 (68.2)	0.066+
Καισαρική τομή	18 (18.0)	14 (31.8)	
Βάρος γέννησης νεογνού			
Μέση τιμή (SD)	2988 (659.9)	2819.4 (800.1)	0.189‡
Βάρος γέννησης νεογνού <1500γρ			
Όχι	96 (96.0)	41 (93.2)	0.437++
Ναι	4 (4.0)	3 (6.8)	
Βάρος γέννησης νεογνού <2500γρ			
Όχι	85 (85.0)	35 (79.5)	0.418+
Ναι	15 (15.0)	9 (20.5)	
Φύλο			
Άρρεν	56 (56.0)	22 (50.0)	0.506+
Θήλυ	44 (44.0)	22 (50.0)	
APGAR score 1 λεπτό			
Μέση τιμή (SD)	8.4 (1.6)	8.1 (2.0)	0.277‡
APGAR score 5 λεπτά			
Μέση τιμή (SD)	9.4 (1.7)	9 (2.2)	0.247‡
Σοβαρές νεογνικές επιπλοκές*	3 (3.0)	2 (4.5)	0.641++
Εισαγωγή στην MEN			
Όχι	90 (90.0)	40 (90.9)	1.000++
Ναι	10 (10.0)	4 (9.1)	
Χρήση CPAP			
Όχι	98 (98.0)	39 (88.6)	0.028++
Ναι	2 (2.0)	5 (11.4)	
Διάρκεια Νοσηλείας			
Ενδιάμεση τιμή (IQR)	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	0.739‡‡
Μηχανικός αερισμός			
Όχι	97 (97.0)	42 (95.5)	0.641++
Ναι	3 (3.0)	2 (4.5)	
Νεογνικοί Θάνατοι			
Όχι	97 (97.0)	42 (95.5)	0.641++
Ναι	3 (3.0)	2 (4.5)	

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test; ‡Student's t-test; ‡‡Mann-Whitney test*

* Ενδοκράνια αιμορραγία, Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών και νεκρωτική εντεροκολίτιδα
SD: Τυπική απόκλιση, CPAP: Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών

MEN: Μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, IQR: Διατεταρτημοριακό διάστημα

Όταν διεξήχθη στατιστική ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτώμενη μεταβλητή τον ΠΤ <37 εβδομάδες (πίνακας 8) βρέθηκε ότι οι κύησεις “υψηλού” κινδύνου είχαν υψηλότερη πιθανότητα ΠΤ <37 εβδομάδες ($p = 0,032$) και συγκεκριμένα 2.87 φορές. Επιπλέον, το βραχύ μήκος τραχήλου συσχετίστηκε με στατιστικά μεγαλύτερες πιθανότητες για ΠΤ <37 εβδομάδες ($p = 0,01$).

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη δεν ανέφεραν παρενέργειες που θα μπορούσαν να αποδοθούν στη χρήση του πεσσού ή στη συνδυασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση με πεσό και ενδοκολπική προγεστερόνη. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ανέφεραν μια ήπια ενόχληση κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης του πεσσού. Οι γυναίκες που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό και χρειάστηκε να αφαιρέσουν τον πεσό πριν ή και κατά τη διάρκεια της έναρξης του ωδινών δεν ανέφεραν πόνο ή σημαντική δυσφορία όταν ρωτήθηκαν. Στις γυναίκες που γέννησαν με καισαρική τομή η αφαίρεση του πεσσού έγινε υπό επισκληρίδιο αναισθησία και δεν ανέφεραν καμία ενόχληση.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα της ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτώμενη μεταβλητή τον ΠΤ <37 εβδομάδες.

	OR (95% CI) ⁺	P
Ηλικία	0.94 (0.86 - 1.04)	0.229
BMI	0.96 (0.87 - 1.06)	0.420
Κάπνισμα		
Όχι	1.00 ⁺⁺	
Ναι	0.67 (0.22 - 2.05)	0.482
Τόκος		
Πρωτοτόκες	1.00	
Πολυτόκες	1.22 (0.57 - 2.63)	0.613
Διακοπή κήσης		
Όχι	1.00	
Ναι	1.22 (0.69 - 2.19)	0.495
Πρόωρες συσπάσεις		
Όχι	1.00	
Ναι	2.6 (0.9 - 7.58)	0.079
Μήκος τραχήλου (mm)	0.91 (0.85 - 0.98)	0.010
Ηλικία διάγνωσης	0.94 (0.73 - 1.21)	0.643
PPROM		
Όχι	1.00	
Ναι	3.24 (0.54 - 19.43)	0.198
Κύηση		
Χαμηλού κινδύνου	1.00	
Υψηλού κινδύνου	2.87 (1.09 - 7.55)	0.032

⁺Odds Ratio (95% Confidence Interval); ⁺⁺ Δείχνει κατηγορία αναφοράς

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος

PPROM: Προ του τέρματος πρόωρη ρήξη υμένων

Δ. Συζήτηση

Ο τραχηλικός πεσσός έχει προταθεί για τη διαχείριση της τραχηλικής ανεπάρκειας από τη δεκαετία του 1950 (117). Οι πεσσοί έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι φθηνοί, μη επεμβατικοί και εύκολα εφαρμόσιμοι χωρίς αναισθησία.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη 200mg κολπικής προγεστερόνης σε επίτοκο που έχει τοποθετήσει κολπικό πεσσό είναι μια ασφαλής και εφικτή μέθοδος για την πρόληψη του αυτόματου ΠΤ. Επιπλέον, αυτή η συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση οδήγησε σε παράταση της κύησης για περίπου 13,5 εβδομάδες. Στην παρούσα μελέτη, το 34,4% (31/90) των γυναικών βρέθηκαν να έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ΠΤ (λόγω του προηγούμενου μαιευτικού και γυναικολογικού τους ιστορικού). Ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου που αύξάνει εκθετικά τον κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ είναι και το ελαττωμένο μήκος τραχήλου. Ωστόσο, μετά από συνδυασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση μόνο το 12,9% (4/31) αυτού του "εξαιρετικά" υψηλού κινδύνου πληθυσμού είχε ΠΤ <34 εβδομάδες, ενώ το συνολικό ποσοστό πρόωρου τοκετού <34 εβδομάδες ήταν 7,8%.

Η χρήση του τραχηλικού πεσσούς για την πρόληψη του αυτόματου ΠΤ έχει αναφερθεί ξανά στη διεθνή βιβλιογραφία με αντιφατικά αποτελέσματα. Οι Goya και συνεργάτες (112) διεξήγαγαν μια

τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη (RCT) στην οποία 385 γυναίκες με κοντό τραχήλο στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα τοποθετήθηκε τραχηλικός πεσσός, ενώ στη δεύτερη ομάδα ακολουθήθηκε η συνηθισμένη διαδικασία διαχείρισης. Σε αυτή τη μελέτη, ο αυτόματος ΠΤ <34 εβδομάδες ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερο συχνός στην ομάδα του πεσσού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (6% έναντι 27%, $p < 0,0001$). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν για την ομάδα του πεσσού ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν στην παρούσα μελέτη, όπου η κολπική προγεστερόνη προστέθηκε στον τραχηλικό πεσσό. Ωστόσο, στη μελέτη των Goya και συνεργατών (112), μόνο το 11% του πληθυσμού βρέθηκε να είναι σε υψηλό κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ, λόγω προηγούμενου μαιευτικού ή γυναικολογικού ιστορικού σε σύγκριση με το 34,4% της παρούσας μελέτης. Επομένως, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η προσθήκη κολπικής προγεστερόνης στον τραχηλικό πεσσό θα μπορούσε να έχει ένα συμπληρωματικό προστατευτικό αποτέλεσμα.

Παρομοίως, σε γυναίκες με μήκος τραχήλου μεταξύ 15-30mm, οι Sieroszewski και συνεργάτες (118), ανέφεραν ότι η συνδυασμένη χρήση τραχηλικού πεσσού και κολπικής προγεστερόνης επιμήκυνε την κύηση για μια μέση περίοδο 15,7 εβδομάδων. Ωστόσο, σε ένα άλλο RCT (119) που αφορά σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου με μήκος τραχήλου <25 mm, η χρήση του τραχηλικού πεσσού δεν οδήγησε σε χαμηλότερο ποσοστό

αυτόματου ΠΤ <34 εβδομάδων. Ακόμα, πρέπει να αναφερθεί ότι η μελέτη αυτή διεκόπει πριν ολοκληρωθεί καθώς η προσέγγιση της «τυφλής θεραπείας» όπως αναφέρεται στην παρούσα μελέτη δεν είναι δυνατή. Παραδόξως, την ίδια χρονική περίοδο, οι Ting και συνεργάτες (120) δημοσίευσαν μια μελέτη από την ίδια μονάδα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πεσσός τύπου Arabin φαίνεται να είναι εξαιρετική επιλογή για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των γυναικών υψηλού κινδύνου με μήκος τραχήλου 1,5-2,5 cm, ενώ είναι αποδεκτή επιλογή για γυναίκες με μήκος τραχήλου μήτρας <1,5 cm.

Ο Nicolaidis και συνεργάτες (121) διεξήγαγε μία άλλη κλινική μελέτη με σκοπό τη σύγκριση μεταξύ τοποθέτησης τραχηλικού πεσσού και διαχείρισης χωρίς παρέμβαση σε μονήρεις κυήσεις με τραχηλικό μήκος ≤ 25 mm. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τοποθέτηση ενός τραχηλικού πεσσού σε αυτές τις περιπτώσεις δεν είχε το προσδοκώμενο αποτέλεσμα της μείωσης του ποσοστού των αυτόματων ΠΤ. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, χορηγήθηκε ενδοκολπική προγεστερόνη σε όσες συμμετέχοντες είχαν μήκος τραχήλου ≤ 15 mm και αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να έχει «εξασθενήσει» την οποιαδήποτε θετική επίδραση του τραχηλικού πεσσού. Επιπλέον, σε αυτή την τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, το ποσοστό αφαίρεσης του πεσσού μετά την είσοδο στη μελέτη ήταν πολύ υψηλό, γεγονός που υποδηλώνει πως το ιατρικό προσωπικό που ενεπλάκη

στη μελέτη δεν είχε την απαραίτητη εκπαίδευση, αλλά και εμπειρία διαχείρισης αυτών των ειδικών περιστατικών. Επιπλέον, η αξιολόγηση των γυναικών δεν πραγματοποιήθηκε σε μια εξειδικευμένη κλινική για κύσεις υψηλού κινδύνου και ως εκ τούτου θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει πως η παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών δεν ήταν η ενδεδειγμένη σε όλες τις περιπτώσεις.

Η κύρια διαφορά μεταξύ της παρούσας μελέτης μας και των τριών προαναφερθέντων RCTs (112, 119, 121) ήταν ότι η μέση τιμή του μήκους τραχήλου ήταν πολύ μικρότερη στην παρούσα μελέτη (14,2 mm έναντι 19-20 mm), πράγμα που δείχνει ότι ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης είχε στην πραγματικότητα σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ.

Αρκετές άλλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιμετώπιση γυναικών που διαγνώστηκαν με ελαττωμένο μήκος τραχήλου με πεσσό τύπου Arabin κατάφερε να παρατείνει την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με την μη παρεμβατική διαχείριση. Οι Arabin και συνεργάτες (35) διερεύνησαν 24 γυναίκες με κοντό τράχηλο και βρήκαν ότι η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν 38 εβδομάδες στην ομάδα του πεσσού και 33 εβδομάδες στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,02$). Οι Quaas και συνεργάτες (122) δημοσίευσαν μια μελέτη παρατήρησης 107 γυναικών, στις οποίες ένας τραχηλικός πεσσός χρησιμοποιήθηκε ως προφυλακτική ή θεραπευτική αγωγή αλλά ακόμη και ως επείγουσα

παρέμβαση. Στο 92% των γυναικών, η κύηση διατηρήθηκε μέχρι τις 36 εβδομάδες χωρίς επιπλοκές. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη που διενεργήθηκε από τους Stricker και συνεργάτες (123), η συνδυασμένη αντιμετώπιση της τραχηλικής ανεπάρκειας με πεσσό και ενδοκολπική προγεστερόνη δεν μείωσε τα ποσοστά του αυτόματου ΠΤ πριν από τις 28, τις 32, τις 34 ή τις 37 εβδομάδες σε σύγκριση με τη χρήση μόνο πεσσού. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι εάν μια θεραπεία είναι ήδη αποτελεσματική στην πρόληψη του αυτόματου ΠΤ είναι δύσκολο να αποδειχθεί ένα οποιοδήποτε άλλο πρόσθετο ή οριακό όφελος που προέρχεται από άλλη παρέμβαση. Ωστόσο, η μελέτη αυτή είχε κάποια προβλήματα όσον αφορά στο σχεδιασμό της καθώς συμπεριέλαβε γυναίκες που ανήκαν σε πολύ διαφορετικές ηλικίες (μεταξύ 12-28 εβδομάδων) καθώς και ένα πολύ μικρό μέγεθος δείγματος.

Πρόσφατα, τέθηκε επίσης το ζήτημα της αποτελεσματικότητας της κολπικής προγεστερόνης στην πρόληψη του ΠΤ σε γυναίκες υψηλού κινδύνου με μονήρη κύηση. Η μελέτη OPPTIMUM (69), η οποία είναι η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη που αφορά στην χορήγηση κολπικής προγεστερόνης για την πρόληψη του ΠΤ σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, δεν έδειξε καμία επίδραση της προγεστερόνης στα ποσοστά του ΠΤ αλλά ούτε επηρέασε και το νεογνικό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα της προγεστερόνης για τη βελτίωση των περιγεννητικών αποτελεσμάτων είναι

είτε ανύπαρκτη είτε αδύναμη. Επιπλέον είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η θετικής επίδραση της κολπικής προγεστερόνης δεν είναι καλά τεκμηριωμένη για την υποομάδα των γυναικών με ιστορικό πρόωρου τοκετού, αλλά μόνο για τις κυήσεις με ελαττωμένο μήκος τραχήλου (124). Ωστόσο, σε μια άλλη μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη που εκπονήθηκε από τους Hassan και συνεργάτες (44) διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση κολπικής πηκτής προγεστερόνης σε γυναίκες με κοντό τράχηλο (10-20 mm) συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού ΠΤ <28 εβδομάδες, <33 εβδομάδες και <35 εβδομάδες κύησης.

Η τρέχουσα δημοσιευμένη βιβλιογραφία δεν παρέχει καμία πληροφορία σχετικά με τους πιθανούς παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε αποτυχία τη συνδυασμένη παρεμβατική αντιμετώπιση με πεσσό και ενδοκολπική προγεστερόνη. Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι χαμηλότερες τιμές του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ/BMI), το ιστορικό τουλάχιστον ενός ΠΤ και ο αριθμός των αποβολών του 2ου τριμήνου, συνδέονταν ανεξάρτητα με τον κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ πριν τις 34 εβδομάδες. Η αρνητική επίδραση των χαμηλότερων τιμών ΔΜΣ στην πρόωρη γέννηση υποστηρίζεται επίσης από τη μελέτη που διεξήχθη από τους Hickey και συνεργάτες (125). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι ο χαμηλός ΔΜΣ συνδέεται με αύξηση του επιπολασμού του αυτόματου ΠΤ τόσο μεταξύ μαύρων όσο και μεταξύ λευκών γυναικών.

Επίσης, όσον αφορά στο ρόλο ενός προηγούμενου ΠΤ ως πιθανό παράγοντα κινδύνου για επαναλαμβανόμενο ΠΤ, οι Kazemier και συνεργάτες (103) διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με ΠΤ <37 εβδομάδες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο για υποτροπιάζοντα ΠΤ σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς προηγούμενο ΠΤ (OR 5.43, 95% CI, 4.03-7.31). Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι ακόμη και μετά από συνδυασμένη θεραπεία με τραχηλικό πεσσό και ενδοκολπική προγεστερόνη οι γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού συνέχισαν να έχουν αυξημένες πιθανότητες για επαναλαμβανόμενο αυτόματο ΠΤ πριν τις 34 εβδομάδες (OR 3.72, 95% CI, 1.01-13.62, $p = 0.048$).

Ένα από τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι ότι πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά σε μία πανεπιστημιακή κλινική με τους κλινικούς ερευνητές να συμμετέχουν συνεχώς στην αξιολόγηση των ασθενών και στην παρακολούθηση της κύησης. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα σε καμία γυναίκα να μην αφαιρεθεί ο πεσσός σε δεύτερο χρόνο μετά την είσοδό της στη μελέτη. Επιπλέον, το γεγονός ότι η εκτίμηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε σε μια κλινική εμβρυομητρικής ιατρικής, όπως συνιστάται από τους Sharp και Alfirevic (126) και ότι δεν υπήρχαν επιπλοκές στον πληθυσμό της μελέτης δείχνει ότι ακολουθήθηκε μια καλή ιατρική πρακτική. Επιπλέον, πάνω από το 1/3 του εγγεγραμμένου πληθυσμού βρέθηκε να έχει τουλάχιστον έναν

παράγοντα κινδύνου για αυτόματο ΠΤ, ενώ η μέση τιμή του μήκους τραχήλου ήταν πολύ μικρή (14,2mm), γεγονός που δείχνει ότι οι περισσότερες από τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν σημαντικό κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ. Τέλος, η ομοιογένεια της παρεμβατικής αντιμετώπισης επέτρεψε μια έγκυρη στατιστική ανάλυση προκειμένου να εντοπιστούν ανεξάρτητες μεταβλητές που σχετίζονται με την αποτυχία της συνδυασμένης θεραπείας.

Αντίθετα, αναγνωρίζουμε ότι ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς της παρουσιαζόμενης μελέτης είναι η έλλειψη μιας ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, ο κατακερματισμός του πληθυσμού της μελέτης σε αυτή την περίπτωση δεν θα είχε εποικοδομητικό αποτέλεσμα στα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς για να αποδειχθεί το πιθανό πρόσθετο όφελος της συνδυασμένης θεραπείας θα απαιτούνταν πολυκεντρικές μελέτες πολύ μεγάλης κλίμακας. Παρά την ανάγκη μιας εξατομικευμένης προσέγγισης σε πολλές περιπτώσεις, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η συνδυασμένη θεραπεία με τη χρήση τραχηλικού πεσσού και ενδοκολπικής προγεστερόνης είναι μια ασφαλής και εφικτή επιλογή, η οποία μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην παράταση της κύησης σε γυναίκες με ελαττωμένο μήκος τραχήλου στο 2^ο τρίμηνο της κύησης και συνεπώς μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο για την πρόληψη του αυτόματου ΠΤ. Βέβαια, είναι σαφές ότι η επιβεβαίωση αυτής της

διαπίστωσης μπορεί να έρθει μόνο μέσα από μια μεγάλη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη.

Πίνακες:

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και μαιευτικό ιστορικό του πληθυσμού μελέτης

	N (%)
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	31.3 (5.1)
BMI, μέση τιμή (SD) *	26.3 (3.9)
BMI*	
Φυσιολογικές (18.5 - <25)	33 (36.7)
Υπέρβαρες (25 - <30)	42 (46.7)
Παχύσαρκες (≥ 30)	15 (16.7)
Κάπνισμα	
Ναι	19 (21.1)
Τόκος	
Πρωτοτόκες	54(60)
Πολυτόκες	36(40)
Ιστορικό αποβολής Α τριμήνου	
Ναι	21 (23.3)
Ιστορικό αποβολής Β τριμήνου (12⁺¹-24 εβδομάδες)	
Ναι	16 (17.8)
Ιστορικό πρόωρου τοκετού	
Ναι	6 (6.7)
Ιστορικό Κωνοειδούς εκτομής τραχήλου	
Yes	11 (12.2)

* κατά το χρόνο τοποθέτησης του πεσσού

SD: Τυπική απόκλιση

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος

Πίνακας 2. Πληροφορίες που αφορούν στο μαιευτικό ιστορικό της τρέχουσας κύησης.

	N (%)
Σύλληψη	
Φυσική	88 (97.8)
IVF	2 (2.2)
Πρόωρες συσπάσεις*	
Ναι	18 (20.0)
Χρήση τοκολυτικής αγωγής	
Ναι	8 (8.9)
Χρήση αντιβιοτικής αγωγής*	
Ναι	3 (3.3)
Χορήγηση κορτικοστεροειδών	
Ναι	64 (71.1)
Μήκος τραχήλου (mm), μέση τιμή (SD)	14.2 (6.5)
Χοάνωση	74 (82.2)
Εβδομάδα κύησης κατά τη διάγνωση, μέση τιμή (SD)	23.1 (2.0)
Παράταση της κύησης (ημέρες), μέση τιμή (SD)	94.7 (23.7)
PPROM	6 (6.7)

*Κατά τη διάρκεια της κύησης

SD: Τυπική απόκλιση

PPROM: Προ του τέρματος πρόωρη ρήξη υμένων

Πίνακας 3. Πρωταρχικά και δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης

	N (%)
Πρόωρος τοκετός (<34 εβδ.)	7 (7.8)
Πρόωρος τοκετός (<37 εβδ.)	23 (25.6)
Είδος τοκετού	
Καισαρική τομή	21 (23.3)
Φυσιολογικός τοκετός	69 (76.7)
Βάρος γέννησης, μέση τιμή (SD)	2945.6 (679.8)
Βάρος γέννησης <1500 gr	10 (5.2)
Βάρος γέννησης <2500 gr	39(20.3)
Φύλο νεογνού	
Άρρεν	53 (58.9)
Θύλη	37 (41.1)
APGAR score (1 m), μέση τιμή (SD)	8.4 (1.5)
APGAR score (5 m), μέση τιμή (SD)	9.4 (1.6)
Σοβαρές νεογνικές επιπλοκές*	2 (2.2)
Εισαγωγή στη MEN	9 (10.0)
Χρήση CPAP	4 (4.4)
Διάρκεια νοσηλείας, ενδιάμεση τιμή (IQR)	3 (3 – 4)
Μηχανικός αερισμός	3 (3.3)
Νεογνικός θάνατος (23⁺³ & 25⁺¹ εβδ.)	2 (2.2)

* Ενδοκράνια αιμορραγία, Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών και νεκρωτική εντεροκολίτιδα

SD: Τυπική απόκλιση (standard deviation)

MEN: Μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών

CPAP: Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (Continuous positive airway pressure)

IQR: Διατεταρτημοριακό διάστημα (interquartile range)

Πίνακας 4. Συσχέτιση του πρόωρου τοκετού (<34 και <37 weeks) με τα δημογραφικά στοιχεία καθώς και με στοιχεία που αφορούν στο προηγούμενο μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό.

	Πρόωρος Τοκετός (<34 εβδομάδες)			Πρόωρος τοκετός (<37εβδομάδες)		
	<i>Όχι</i>	<i>Ναι</i>	<i>P</i>	<i>Όχι</i>	<i>Ναι</i>	<i>P</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>		<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	31.3 (5.2)	31.6 (5.3)	0.885*	31.4 (5.3)	30.9 (4.8)	0.678*
BMI, μέση τιμή (SD)	26.6 (3.9)	23.3 (2.1)	0.034*	26.6 (4.0)	25.6 (3.5)	0.311*
BMI						
Φυσιολογικές (18.5 - <25)	28 (84.8)	5 (15.2)	0.153†	22 (66.7)	11 (33.3)	0.499‡
Υπέρβαρες (25 - <30)	40 (95.2)	2 (4.8)		33 (78.6)	9 (21.4)	
Παχύσαρκες (≥ 30)	15 (100.0)	0 (0.0)		12 (80.0)	3 (20.0)	
Κάπνισμα						
Όχι	66 (93.0)	5 (7.0)	0.636†	53 (74.6)	18 (25.4)	1.000†
Ναι	17 (89.5)	2 (10.5)		14 (73.7)	5 (26.3)	
Αριθμός φυσιολογικών τοκετών, ενδιάμεση τιμή (IQR)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.255**	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.845**
Τόκος						
Πρωτότοκες	49(90.7)	5(9.3)	0.048†	41(75.9)	13(24.1)	0.385‡
Πολυτόκες χωρίς πρόωρο τοκετό	27(100)	0(0)		21(77.8)	6(22.2)	
Πολυτόκες με πρόωρο τοκετό	7(77.8)	2(22.2)		5(55.6)	4(44.4)	
Διακοπή κύησης (Α τριμήνου)						
Όχι	52 (92.9)	4 (7.1)	1.000†	42 (75.0)	14 (25.0)	0.877‡
Ναι	31 (91.2)	3 (8.8)		25 (73.5)	9 (26.5)	
Αποβολή Α τριμήνου						
Όχι	64 (92.8)	5 (7.2)	0.663†	52 (75.4)	17 (24.6)	0.717‡
Ναι	19 (90.5)	2 (9.5)		15 (71.4)	6 (28.6)	
Αριθμός αποβολών Α τριμήνου, ενδιάμεση τιμή (IQR)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.698**	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.740**
Αποβολή Β τριμήνου						
Όχι	70 (94.6)	4 (5.4)	0.104†	58 (78.4)	16 (21.6)	0.110†
Ναι	13 (81.3)	3 (18.8)		9 (56.3)	7 (43.8)	
Αριθμός αποβολών Β τριμήνου, ενδιάμεση τιμή (IQR)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.047**	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0.046**

Απόξεση για οποιοδήποτε λόγο

Αριθμός

0	30(96.8)	1(3.2)	0.428†	25(80.6)	6(19.4)	0.552‡
1	31(91.2)	3(8.8)		25(73.5)	9(26.5)	
≥2	22(88)	3(12)		17(68)	8(32)	
Πρόωρος τοκετός						
Όχι	79 (94.0)	5 (6.0)	0.067†	63 (75.0)	21 (25.0)	0.643†
Ναι	4 (66.7)	2 (33.3)		4 (66.7)	2 (33.3)	
Κωνοειδής εκτομή						
Όχι	73 (92.4)	6 (7.6)	1.000†	60 (75.9)	19 (24.1)	0.462†
Ναι	10 (90.9)	1 (9.1)		7 (63.6)	4 (36.4)	

*Student's t-test; **Mann-Whitney test; ‡Pearson's chi-square test; †Fisher's exact test

SD: Τυπική απόκλιση (standard deviation)

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

IQR: Διατεταρτημοριακό διάστημα (interquartile range)

Πίνακας 5. Ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για τον πρόωρο τοκετό <34 και <37 εβδομάδες κύησης.

	OR (95% CI) ‡	P
Πρόωρος τοκετός(<34 weeks)		
BMI	0.62(0.42-0.91)	0.014
Ιστορικό πρόωρου τοκετού	3.72(1.01-13.62)	0.048
Αριθμός αποβολών Β τριμήνου	7.08(1.5-33.46)	0.013
Πρόωρος τοκετός (<37 weeks)		
Αριθμός αποβολών Β τριμήνου	2.89(1.03-8.16)	0.045

‡OddsRatio (95% Confidence Interval)

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

Πίνακας 6. Δημογραφικά στοιχεία και μαιευτικό ιστορικό της τρέχουσας κύησης σε δύο ομάδες σύγκρισης (κυήσεις χαμηλού και υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό).

	Κυήσεις		P
	Χαμηλού Κινδύνου	Υψηλού Κινδύνου	
	N (%)	N (%)	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	31.4 (4.9)	31.7 (5.5)	0.689 [‡]
BMI, μέση τιμή (SD)	25.8 (3.6)	26.4 (3.9)	0.350 [‡]
BMI			
Φυσιολογικές	44 (44.4)	17 (38.6)	0.395 ⁺
Υπέρβαρες	45 (45.5)	19 (43.2)	
Παχύσαρκες	10 (10.1)	8 (18.2)	
Κάπνισμα			
Όχι	76 (76.0)	33 (75.0)	0.897 ⁺
Ναι	24 (24.0)	11 (25.0)	
Τόκος			
Πρωτοτόκες	64 (64.0)	28 (63.6)	0.967 ⁺
Πολυτόκες	36 (36.0)	16 (36.4)	
Αποβολή Α τριμήνου			
Όχι	72 (72.0)	33 (75.0)	0.709 ⁺
Ναι	28 (28.0)	11 (25.0)	
Διακοπή κύησης			
Όχι	63 (63.0)	34 (77.3)	0.031⁺⁺
Ναι	37 (37.0)	10 (22.7)	
Πρόωρες συσπάσεις			
Όχι	80 (80.0)	37 (84.1)	0.562 ⁺
Ναι	20 (20.0)	7 (15.9)	
Χρήση τοκολυτικών			
Όχι	91 (91.0)	40 (90.9)	1.000 ⁺⁺
Ναι	9 (9.0)	4 (9.1)	
Χρήση κορτικοστεροειδών			
Όχι	30 (30.0)	11 (25.0)	0.540 ⁺
Ναι	70 (70.0)	33 (75.0)	
Μήκος τραχήλου (mm) έση τιμή (SD)	16.7 (6.0)	13 (6.7)	0.001[‡]
Χοάνωση τραχήλου			
Όχι	19 (19.0)	7 (15.9)	0.657 ⁺
Ναι	81 (81.0)	37 (84.1)	
Ηλικία κύησης κατά την τοποθέτηση Μέση τιμή (SD)	23.1 (1.6)	22.6 (2.1)	0.085 [‡]
Παράταση της κύησης (ημέρες) Μέση τιμή (SD)	96.6 (24.4)	92 (26)	0.353 [‡]
PPROM			
Όχι	96 (96.0)	41 (93.2)	0.437 ⁺⁺
Ναι	4 (4.0)	3 (6.8)	

⁺Pearson's chi-square test; ⁺⁺Fisher's exact test; [‡]Student's t-test

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος, PPRM: Προ του τέρματος πρόωρη ρήξη υμένων

Πίνακας 7. Συσχέτιση των πρωταρχικών και δευτερευόντων αποτελεσμάτων με τις δύο ομάδες σύγκρισης (κνήσεις χαμηλού και υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό).

	Κνήσεις		P
	Χαμηλού Κινδύνου	Υψηλού Κινδύνου	
	N (%)	N (%)	
Ηλικία τοκετού, μέση τιμή (SD)	37.3 (3.4)	36.3 (4.1)	0.107‡
Πρόωρος τοκετός (<34 εβδομάδες)			
Όχι	91 (91.0)	38 (86.4)	0.391++
Ναι	9 (9.0)	6 (13.6)	
Πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες)			
Όχι	83 (83.0)	27 (61.4)	0.005+
Ναι	17 (17.0)	17 (38.6)	
Είδος τοκετού			
Φυσιολογικός τοκετός	82 (82.0)	30 (68.2)	0.066+
Καισαρική τομή	18 (18.0)	14 (31.8)	
Βάρος γέννησης νεογνού			
Μέση τιμή (SD)	2988 (659.9)	2819.4 (800.1)	0.189‡
Βάρος γέννησης νεογνού <1500γρ			
Όχι	96 (96.0)	41 (93.2)	0.437++
Ναι	4 (4.0)	3 (6.8)	
Βάρος γέννησης νεογνού <2500γρ			
Όχι	85 (85.0)	35 (79.5)	0.418+
Ναι	15 (15.0)	9 (20.5)	
Φύλο			
Άρρεν	56 (56.0)	22 (50.0)	0.506+
Θήλυ	44 (44.0)	22 (50.0)	
APGAR score 1 λεπτό			
Μέση τιμή (SD)	8.4 (1.6)	8.1 (2.0)	0.277‡
APGAR score 5 λεπτά			
Μέση τιμή (SD)	9.4 (1.7)	9 (2.2)	0.247‡
Σοβαρές νεογνικές επιπλοκές*	3 (3.0)	2 (4.5)	0.641++
Εισαγωγή στην MEN			
Όχι	90 (90.0)	40 (90.9)	1.000++
Ναι	10 (10.0)	4 (9.1)	
Χρήση CPAP			
Όχι	98 (98.0)	39 (88.6)	0.028++
Ναι	2 (2.0)	5 (11.4)	
Διάρκεια Νοσηλείας			
Ενδιάμεση τιμή (IQR)	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	0.739‡‡
Μηχανικός αερισμός			
Όχι	97 (97.0)	42 (95.5)	0.641++
Ναι	3 (3.0)	2 (4.5)	
Νεογνικοί Θάνατοι			
Όχι	97 (97.0)	42 (95.5)	0.641++
Ναι	3 (3.0)	2 (4.5)	

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test; ‡Student's t-test; ‡‡Mann-Whitney test*

* Ενδοκράνια αιμορραγία, Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών και νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Πίνακας 8. Αποτελέσματα της ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτώμενη μεταβλητή τον ΠΤ <37 εβδομάδες.

	OR (95% CI) ⁺	P
Ηλικία	0.94 (0.86 - 1.04)	0.229
BMI	0.96 (0.87 - 1.06)	0.420
Κάπνισμα		
Όχι	1.00 ⁺⁺	
Ναι	0.67 (0.22 - 2.05)	0.482
Τόκος		
Πρωτοτόκες	1.00	
Πολυτόκες	1.22 (0.57 - 2.63)	0.613
Διακοπή κύησης		
Όχι	1.00	
Ναι	1.22 (0.69 - 2.19)	0.495
Πρόωρες συσπάσεις		
Όχι	1.00	
Ναι	2.6 (0.9 - 7.58)	0.079
Μήκος τραχήλου (mm)	0.91 (0.85 - 0.98)	0.010
Ηλικία διάγνωσης	0.94 (0.73 - 1.21)	0.643
PPROM		
Όχι	1.00	
Ναι	3.24 (0.54 - 19.43)	0.198
Κύηση		
Χαμηλού κινδύνου	1.00	
Υψηλού κινδύνου	2.87 (1.09 - 7.55)	0.032

⁺Odds Ratio (95% Confidence Interval); ⁺⁺Δείχνει κατηγορία αναφοράς

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος

PPROM: Προ του τέρατος πρόωρη ρήξη υμένων

Βιβλιογραφία

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
2. Moser K, Macarlane A, Chow YH, Hilder L, Dattani N. Introducing new data on gestation-specific infant mortality among babies born in 2005 in England and Wales. *Health Stat Q* 2007: 13-27.
3. Lash AF, Lash SR. Habitual abortion: the incompetent internal os of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59:68-74.
4. Parikh MN, Mehta AC. Internal cervical os during the second half of the pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1961; 68:818-25.
5. Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD. Prediction for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:859-66.
6. Minamoto T, Arai K, Hirakawa S. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and non pregnant states. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:138-45.
7. Rorie DK, Newton M. Histological and chemical studies of the smooth muscle of the human cervix and uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99:466-73.
8. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 36:267-71.
7. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1996; 334:567-74.
9. Ugwumadu AHN. Cervical morphology in pregnancy, bacterial vaginosis, and the risk of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:174-79.

10. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal sonography. *Ultras Obstet Gynecol* 1992; 2: 402-409.
11. Kjell Haram, Jan Helge, Seglem Mortensen, Anne-Lowe Wolven. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 2003;82:687-704.
12. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:200–203.
13. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 312–7.
14. Buckingham JC, Buerte RA, Danforth DN. Collagen - muscle ratio in clinically normal and incompetent cervices. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91:231-7.
15. Golan A, Langer R, Wexler S. Cervical cerclage - its role in the pregnant anomalous uterus. *Int J Fertil* 1990; 35:164-69.
16. Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE. Vaginal and cervical abnormalities after exposure in stilbestrol in utero. *Obstet Gynecol* 1972; 40:287-99.
17. Kufman RH, Adam E, Hatch EE. Continued follow - up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol - exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000; 96:483-92.
18. Lees DH, Sutherst JR. The sequelae of cervical trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120:1.050-8.
19. Smith DH, Kirsop R. Cervical incompetence after caesarian section: a case report. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 17:225-30.
20. Grungerberger W, Riss P. Cervical incompetence after cervical dilatation and curettage. *Wien Med Wochenschr* 1979; 129:390-97.

21. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol* 1997; 90:978-83.
22. Kristensen J, Langhoff - Roos J, Kristensen FB. Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993; 81:1.005-11.
23. Moinian M, Anderssch B. Does cervix conization increase the risk of complications in subsequent pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:101-9.
24. Hagen B, Skjeldestad FE. The outcome of pregnancy after CO2 laser conization of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:717-24.
25. Schuly KF, Grimes DA, Cates W Jr. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. *Lancet* 1983; 1:1.182-6.
26. Cross R. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959; 274: 127.
27. Vitsky M. Pessary treatment of the incompetent cervical os. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 732–733.
28. Vitsky M. The incompetent cervical os and the pessary. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 144–147.
29. Jiratko K, Baran P, Zabransky F. [Useful treatment of imminent precocious delivery. Confrontation of the results gained by cerclage and by insertion of a pessary (author's transl)]. *Cesk Gynekol* 1976; 41: 184–186.
30. Seyffarth K. [Non-invasive cerclage using supportive pessaries for prevention and therapy of premature birth]. *Zentralbl Gynakol* 1978; 100: 1566–1570.
31. Gmoser G, Girardi F, Mayer HO, Hermann J, Haas J. [The support pessary-a therapeutic possibility in premature opening of the uterine cervix]. *Gynakol Rundsch* 1991; 31 (Suppl 2):117–119.

32. Forster F, During R, Schwarzlos G. [Therapy of cervix insufficiency-cerclage or support pessary?]. *Zentralbl Gynakol* 1986; 108: 230–237.
33. Arabin H. Pessartherapie (Therapy with pessaries). In *Gynakologie*, Martius G (ed). Thieme: Stuttgart-New York, 1991, 263–276.
34. Kubli F, Arabin B. Frühgeburt (Preterm delivery). In *Praxis der Perinatalmedizin (Practice of Perinatal Medicine)*, Dudenhausen JW (ed). Thieme: Stuttgart-New York, 1982, 148–184.
35. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003; 31:122–133.
36. Goya M, Pratcorona L, Higuera T, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 205–209.
37. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, Schoonjans F, Divano L, Jani JC. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 426–433.
38. Arabin B, Roos C, Kollen B, van Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 377–386.
39. Becher N, AdamsWaldorf K, HeinM, Uldbjerg N. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 502–513.
40. Lee DC, Hassan SS, Romero R, Tarca AL, Bhatti G, Gervasi MT, Caruso JA, Stemmer PM, Kim CJ, Hansen LK, Becher N, Uldbjerg N. Protein profiling

underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy. *J Proteomics* 2011; 74: 817–828.

41. Ferguson JKW. A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73: 359–366.

42. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:390-9.

43. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–469.

44. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18–31.

45. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis. of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:124.e121–119.

46. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964–973.

47. Berghella V, Baxter JHK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD007235.

48. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45–67.
49. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 146–151.
50. Carreras E, Arevalo S, Bello-Munoz JC, Goya M, Rodo C, Sanchez-Duran MA, Peiro JL, Cabero L. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in severe twin-to-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Prenat Diagn* 2012; 32:1181–1185.
51. Caritis SN, Simhan HN, Zhao Y, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Spong CY, Varner MW, Malone FD, Iams JD, Mercer BM, Thorp JM, Jr, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin SM, Harper M. Relationship between 17 hydroxyprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 396.e391–398.
52. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–2040.
53. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181–189.
54. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo

controlled trial on the effect of vaginalmicronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272–280.

55. Liem S, Schuit E, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot J, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, Molkenboer J, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers H, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D for the ProTWIN study group. Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of preterm birth (ProTWIN): a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (Suppl).

56. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, PorathM, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van WijngaardenW, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in womenwith a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013. DOI 10.1016/S0140-6736(13)61408-7.

57. Danforth DN. The distribution and functional activity of the cervical musculature. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 68:1261–1271.

58. Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST. History-indicated cerclage: practice patterns of maternal-fetal medicine specialists in the USA. *J Perinat Med* 2008; 36: 513–517.

59. Lee SM, Jun JK. Prediction and prevention of preterm birth after cervical conization. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 207–208.

60. Nam KH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol* 2010;21: 225–229.

61. Kyvernitakis I, Arabin B. (P299) Early treatment of cervical shortening after conization. Is there a place for the Arabin pessary and abdominal cerclage? COGI congress, Lisbon 2012.
62. Papiernik-berkhauer E. Etude en double aveugle d'un medicament prevenant la survenue prematuree de l'accouchement chez des femmes 'a risque eleve' d'accouchement premature. Edition Schering, Serie IV, fiche 3, 1970
63. Keirse MJNC. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1990;149-154.
64. Romero R., Nikolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.
65. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol 2012;206:376-86.
66. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. Obstet Gynecol 2012;120:964-73.
67. FIGO working group on best practice in maternal-fetal medicine. Best practice in maternal-fetal medicine. Int J Gynaecol Obstet 2015;128:80-2.
68. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labor and birth. NICE guideline.2015.<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/evidence/resources/fullguideline-2176838029> (accessed November 12, 2017).
69. Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2016;387:2106-16.

70. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
71. Saghafi N, Khadem N, Mohajeri T, Shakeri MT. Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in prevention of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1342-5.
72. Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, Matteo MG, Cassetta R, Pinto V. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Hum Reprod* 2000;15 Suppl 1:159-65.
73. Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, Shalev J, Orvieto R, Ben-Rafael Z. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids* 2000;65:645-9.
74. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31.
75. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
76. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-96.

77. Wood S, Ross S, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J Perinat Med* 2012;40:593-9.
78. Cetingoz E, Cam C, Sakallı M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:423-9.
79. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
80. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent pre-term birth: a randomised trial in India. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:493-8.
81. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
82. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RP, Krebs VL, et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:82.e1-9.
83. El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:61-7.
84. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter,

randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:272-80.

85. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013;120:50-7.

86. Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:269-73.

87. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:58-63.

88. Saleh Gargari S, Habibolahi M, Zonobi Z, Khani Z, Sarfjoo FS, Kazemi Robati A, et al. Outcome of vaginal progesterone as a tocolytic agent: randomized clinical trial. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:607906.

89. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösli I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015;122:80-91.

90. Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG* 2016;123:1990-9.

91. Golub MS, Kaufman FL, Campbell MA, Li LH, Donald JM. "Natural" progesterone: information on fetal effects. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:455-70.

92. Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:906-18.
93. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:141-9.
94. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
95. Northen AT, Norman GS, Anderson K, Moseley L, Divito M, Cotroneo M, et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007;110:865-72.
96. Armstrong J. Unintended consequences--the cost of preventing preterm births after FDA approval of a branded version of 17OHP. *N Engl J Med* 2011;364:1689-91.
97. How HY, Sibai BM. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:55-64.
98. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994;62:485-90.
99. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999;14:1944-8.

100. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
101. Ahn KH, Bae NY, Hong SC, Lee JS, Lee EH, Jee HJ, et al. The safety of progestogen in the prevention of preterm birth: meta-analysis of neonatal mortality. *J Perinat Med* 2017;45:11-20.
102. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:73-82.
103. Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJ, Mol BW; EBM CONNECT. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG*. 2014;121:1197-209.
104. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendaville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489–98.
105. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound ObstetGynecol* 2008;31:549–54.
106. 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.

107. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound ObstetGynecol* 1998;12:312-17.
108. Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RI, Neely C, Dubard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *ObstetGynecol* 2000;95:222–6.
109. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of the cervix. *ClinObstetGynecol* 2003;46:947-62.
110. Harger JH. Cerclage and cervical insufficiency: an evidence-based analysis. *ObstetGynecol* 2001;100:1313-27.
111. 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 ObstetGynecol* 2009;201:375-78.
112. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Pesario Cervical para EvitarPrematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.
113. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:235-42.
114. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462–9.
115. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in

asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound ObstetGynecol* 2013;41:146-51.

116. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound ObstetGynecol* 2001;17:217-19.

117. Cross R. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959;2:127.

118. Sieroszewski P, Jasiński A, Perenc M, Banach R, Oszukowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened mid-trimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:469-72.

119. Hui SY1, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013;30:283-8.

120. Ting YH, Lao TT, Wa Law L, Hui SY, Chor CM, Lau TK, et al. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2693-5.

121. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med.* 2016;374:1044-52.

122. Quaas L, Hillemanns HG, du Bois A, Schillinger H. The Arabin cerclage pessary - an alternative to surgical cerclage. *GeburtshilfeFrauenheilkd* 1990;50:429-433.

123. Stricker N, Timmesfeld N, Kyvernitakis I, Goerges J, Arabin B. Vaginal Progesterone combined with Cervical Pessary - A Chance for Pregnancies at Risk for Preterm Birth? *Am J ObstetGynecol* 2016;214:739e1-739e10.

124. O'Brien JM. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth. *Lancet*. 2016;388:1159-60.

125. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: variation by ethnic group. *Obstet Gynecol*. 1997;89:206-12.

126. Sharp AN, Alfirevic Z. Provision and practice of specialist preterm labour clinics: a UK survey of practice. *BJOG*. 2014;121:417-21.

Περίληψη στα αγγλικά:

Introduction: Aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of the combined treatment of cervical pessary and endovaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth (SPB) in women with a short cervical length between 20 to 24 weeks of gestation.

Materials and Methods: Prospective study of women with a singleton pregnancy and a sonographically detected mid-trimester cervical length ≤ 25 mm. The primary outcome measure was spontaneous delivery before 34 weeks (238 days) of gestation. . Secondary outcome measures were SPB before 37 completed weeks (259 days) of gestation, pregnancy prolongation, birth weight, apgar score, major adverse neonatal outcomes (intraventricular hemorrhage, infant respiratory distress syndrome, septicemia, or necrotizing enterocolitis), admission to the neonatal intensive care unit, use of continuous positive airway pressure, mechanical ventilation and fetal or neonatal death. Once the patients were identified were combined to form two groups. The first group (high-risk group) consisted of women that were found to have in their previous obstetrical and/or gynecological history at least one risk factor for SPB. The second group (low-risk group) consisted of women who were not found to have risk factors for SPB.

Results: The study sample consisted of 90 women with a mean cervical length of 14.2 mm (SD=6.5 mm). 34.4% of the women had at least one risk factor for SPB. 7.8% of the women delivered preterm before 34 weeks of gestation, and 25.6% before 37 weeks. Neonatal death occurred in 2.2% of the cases. Women with lower body mass index (BMI) values, history of preterm delivery and the number of 2nd trimester miscarriages were independently associated with delivery before 34 weeks. Concerning association of primary and secondary study outcomes with the two study groups (table 5) it was found that rates of preterm delivery <34 weeks were similar between low and high-risk pregnancies after the combined treatment with both cervical pessary and vaginal progesterone. However, it was found a significantly greater rate of preterm delivery (<37 weeks) in women with high-risk pregnancies (p=0.005).

Conclusion: Combination of vaginal progesterone and cervical pessary for the prevention of SPB in women with a short cervix is safe and well tolerated. This therapy was associated with a pregnancy prolongation, reduced prematurity rate and a low rate of perinatal complications. Moreover combined treatment may result in prolongation of the pregnancy regardless of the obstetrical and gynecological maternal history. Therefore combined treatment is a feasible and safe option in both low and high-risk women that may result in delaying birth and reducing prematurity.