

# Erken Doğumun Önlenmesi İçin Servikal Serklaj Uygulanan Hastalarda 17 Hidroksiprogesteron Kaproat Kullanımının Değerlendirilmesi

## Evaluation of 17 Hydroxyprogesterone Caproate Use to Prevent Preterm Births in Patients Treated with Cervical Cerclage

Meryem EKEN\*, Ebru ÇÖĞENDEZ\*, Osman TEMİZKAN\*\*, Gülçin ŞAHİN ERSOY\*\*\*, Zafer BÜTÜN\*, Semih TUĞRUL\*\*\*\*

\*Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*\*Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*\*\*Özel Medistate Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Servikal serklaj uygulanan hastalarda 17-hidroksi-progesteron kaproat (17-P) kullanımının doğum zamanı üzerindeki aditif etkisinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, retrospektif olarak 2008-2013 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde servikal serklaj uygulanan gebelerin incelenmesi planlanmıştır. Kontrol grubu yalnızca servikal serklaj uygulanan gebelerden, araştırma grubu ise servikal serklaj ile birlikte haftalık 17-P enjeksiyonları ile tedavi edilen gebelerden oluşmuştur. Primer çalışma sonucu 34. haftadan önce gelişen erken doğum ve 1500 g altında yenidoğan doğum oranlarını değerlendirmek olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Servikal serklaj tedavisine ilaveten 17-P kullanan grupta 34. gestasyonel hafta ve öncesi doğum oranı ve çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) doğum oranı kullanan gruba göre daha düşük izlenmiştir (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ).

**Sonuç:** Servikal serklaj uygulanan gebelerde servikal serklajı takiben haftalık 17-P kullanımı gebelik süresini uzatma açısından etkili görünmekte olup, bu konuda daha fazla hasta ile yapılmış prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** servikal serklaj, 17- hidroksiprogesteron kaproat (17-P), preterm doğum

### SUMMARY

**Objective:** The primary aim of this study was to evaluate the effect of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate (17-P) in the prevention of preterm labor in patients with cervical cerclage.

**Material and Methods:** A retrospective cohort study was designed to analyze the utilization of cervical cerclage in pregnant women treated at Zeynep Kamil Education and Research Hospital between 2008 and 2013. The patients were divided into two groups: patients receiving cerclage and 17-P combination therapy constituted the study group whereas the control group composed of patients who had been treated with cerclage only. The primary outcome measures were defined as the rate of premature birth before the 34. week of gestation and the rate of deliveries with a birth weight below 1500 g.

**Results:** The incidence of very low birth weight (<1500 g) and  $\leq 34$  gestational ages infants was significantly lower in the patients receiving cerclage and 17-P than the patients treated only with cerclage ( $p=0.004$ ,  $p=0.004$ ).

**Conclusion:** The weekly administration of 17-P following cervical cerclage for the prevention of preterm delivery seems to be effective in prolonging pregnancy. We are of the opinion that further prospective randomized controlled trials are necessary to confirm these findings.

**Key words:** cervical cerclage, 17- hydroxyprogesterone (17-P), preterm birth

**Alındığı tarih:** 17.10.2014

**Kabul tarihi:** 26.01.2015

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Meryem Eken, Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Op. Dr. Burhanettin Üstünel Cad. No: 10 Üsküdar / İstanbul

**e-posta:** meryemkurek@yahoo.com

## GİRİŞ

Yıllar içerisinde obstetri alanında yaşanan tüm gelişmelere karşın erken doğum hâlen önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir <sup>(1)</sup>. Erken doğumu önlemek için yatak istirahati, pesser uygulaması, servikal serklaj ve progesteron tedavisi gibi birçok tedavi kullanılmaktadır. Servikal serklaj erken doğumu engellemek amacıyla serviksin dikiş konularak kapalı tutulmasına dayanan tartışmalı bir girişimdir. Kısa serviks ve/veya hunileşme olarak tanımlanan servikal yetmezlikte servikal serklaj kullanımını irdeleyen klinik çalışmalar, erken doğumun önlenmesinde servikal serklajın önemini belirlemesi açısından yetersiz kalmış, servikal serklaj etkinliğinin araştırmanın gerçekleştirildiği popülasyonla bağlantılı olduğu öne sürülmüştür <sup>(2)</sup>.

Gebeliğin idamesinde oynadığı önemli fizyolojik rol de göz önüne alınarak, progesteron tedavisinin (doğal progesteron ve sentetik progestinler dâhil olmak üzere) düşük gelişiminin önlenmesi ve doğumun geciktirilmesi üzerine olan etkileri yoğun bir şekilde araştırma konusu yapılmıştır <sup>(3)</sup>.

Her ne kadar 17-P'nin hangi mekanizma üzerinden yineleyen erken doğum riskini azalttığı henüz ortaya konulamamışsa da, myometriyumun sessiz fazı <sup>(4)</sup>, immün yanıtın düzenlenmesi <sup>(5,6)</sup> servikal olgunlaşma süreçlerinde <sup>(7)</sup> kullanılan yolaklara ilişkin çeşitli tespitlerde bulunulmuştur.

Biz bu çalışmada, çeşitli endikasyonlar ile (gerek erken doğum öyküsü gerekse servikal uzunluk < 25 mm olması nedeniyle) serklaj yapılan hastalarda doğuma kadar uygulanan intramusküler 17-P tedavisinin doğum haftasına olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Eylül 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında servikal yetmezlik tanısı alan ve 2 veya daha fazla 2. trimester gebelik kaybı olan gebelere yapılan servikal serklaj olguları retrospektif olarak incelenmiştir. Servikal yetmezlik tanısı transvajinal ultrasonografi ile yapılan servikal ölçümün 25 mm kısa olması ve hunileşme

bulguları ile konulmuştur. Transvajinal yolla yapılan servikal uzunluk ölçümleri ve hunileşme bulguları not edilmiştir. Hastaların tamamı 11.-14. gebelik haftaları arasında gebelik yaşı tayini, erken majör fetal anomaliler ve kromozomal anomaliler açısından değerlendirilmiştir. Tüm hastaların idrar kültürü, vajinal kültürü ve servikal smear tetkikleri mevcuttur. Sonuçları normal olan hastalara genel anestezi altında mersilen mesh ile Mc-Donald serklaj yöntemi <sup>(8)</sup> kullanılarak servikal serklaj işlemi uygulanmıştır. Bu çalışma döneminde toplam 72 hastaya servikal serklaj uygulanmıştır. Bunlardan 9 olgu acil serklaj yapılan hastalar olduğundan bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Servikal serklaj sonrası takip edilen hastalardan 46'sına 34. gestasyonel haftaya kadar haftalık intramusküler 500 mg 17-P tedavisi verilmiş ve 17 olguya da 17-P verilmemiştir. Her iki grup bebek doğum kiloları, doğum haftaları, 34. gebelik haftasından küçük doğumlar ve çok düşük doğum tartılı bebek (<1500 g) doğumu açısından kıyaslandı. Hastaların demografik özelliklerinden yaş, gebelik sayısı, gebelik kaybı ve serklaj uygulanma haftaları kaydedilmiştir. Koryoamniyonit, kanama, uterus kontraksiyonları, çoğul gebelikler veya amnion membran rüptürü olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. İşlem sırasında tüm hastalara tek doz profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmıştır.

Araştırmanın istatistik analizleri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi, sürekli değişkenlerin progesteron kullanımına göre karşılaştırılması için ise independent t testi (bağımsız örneklem t-testi) ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Araştırmanın tümünde anlam düzeyi olarak p değeri <0,05 kabul edildi.

## BULGULAR

Her iki grup ortalama yaş, gebelik sayısı, gebelik haftası açısından değerlendirildiğinde bulguların benzer olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Yine her iki grubun serklaj yapılma hafta ortancaları birbirine yakın izlenmiştir (p=0,285) (Tablo 1).

Serklaj yapılma endikasyonları açısından farklılık

**Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.**

	17-P(+) Grup (n=46) Ort± Std/% (n)	17-P(-) Grup (n=17) Ort±Std/% (n)	P değeri
Yaş	31,5±5,6	32,5± 4,3	0,489
Gravida	4 (2-8)*	4 (3-6)*	0,743
Gebelik kaybı	2 (0-6)*	2 (1-4)*	0,419
Serklaj haftası	14 (11-18)*	15 (12-19)*	0,285
NSD	%26,6 (n=12)	%23,5 (n=4)	1,00
C/S	%73,3 (n=33)	%64,7 (n=11)	
Abortus gelişimi	%0 (n=0)	%11,7 (n=2)	
Doğum ağırlığı	3100 (410-4300)*	3000 (320-4210)*	0,116
Doğum haftası	38 (22-40)	36 (19-40)	0,02

\*Ortanca (minimum-maksimum), NSD: Normal Spontan Vajinal Doğum, C/S: Sezaryen Doğum

**Tablo 2. Hastaların servikal serklaj endikasyonlarının dağılımı.**

	17-P(+) (n=46) % (n)	17-P(-) (n=17) % (n)	P değeri*
Servikal yetmezlik (<25 mm)	%26,7 (n=12)	%23,5 (n=4)	1,00
2. trimester gebelik kaybı	%73,3 (n=33)	%76,5 (n=13)	

\*p<0,05

izlenmedi (p=1,00) (Tablo 2). Her 2 grupta da en sık, 2'den çok 2. trimester gebelik kaybı endikasyonu ile serklaj yapıldığı gözlemlendi.

Doğum şekilleri açısından bakıldığında ise gruplar açısından fark izlenmedi (p=1,00). 17-P kullanan grup da abortus izlenmezken, kontrol grubunda %11,7 (n=2) oranında gebelik abortus ile sonuçlanmıştır. Her iki grupta da serklaj sonrası doğum şeklinin en sık sezaryen ile doğum olduğu görülmüştür (Tablo 1).

17-P kullanan grupta ortalama doğum haftası 38 izlenirken kullanmayan grupta 36 izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p=0,02) (Tablo 1).

Doğum kiloları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi (p=0,116) (Tablo 1).

Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebek doğurma oranları 17-P kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük izlenmiştir (p=0,004) (Tablo 3).

Benzer şekilde 34. gebelik haftasından önce doğum oranı 17-P kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p=0,004) (Tablo 3).

**Tablo 3. Otuz dört gebelik haftası öncesi ve 1500 g altı doğum oranları.**

	17-P (+) (n=46) % (n)	17-P (-) (n=17) % (n)	P değeri**
Doğum ağırlığı ≤1500 g	%4,4 (n=2)	%35,3 (n=6)	0,004
Gebelik haftası ≤ 34 hafta	%4,4 (n=2)	%35,3 (n=6)	0,004

\*p<0,05

## TARTIŞMA

Erken doğum; yenidoğan morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenidir. Dünya genelinde her yıl 13 milyon erken doğum olmaktadır<sup>(9)</sup>. Erken doğum oranını azaltmayı amaçlayan terapötik girişimler birincil olarak 37. gebelik haftasından önce ikincil olarak ise 34. gebelik haftasından önce olan doğumları azaltmayı amaçlamaktadır<sup>(10)</sup>. Yapılan girişimler ile yenidoğan mortalite, morbidite ve uzun dönem nörolojik sekel sıklığında azalma, preterm yenidoğan bakımı ile ilgili masraflarda azaltma amaçlanmaktadır.

Kısalmış servikal uzunluk tespitinden sonra ya da erken doğum öyküsü olan hastalarda en sık kullanılan iki yöntem servikal serklaj ve progesteron desteğidir<sup>(5,7,11)</sup>. Spontan erken doğum öyküsü ve servikal kısalık (<25 mm) olan gebelerde servikal serklaj yerleştirilmesinin erken doğumların ve istenmeyen perinatal sonuçların önlenmesi bakımından yararlı bir uygulama olduğu ortaya konulmuştur<sup>(11)</sup>. Ancak daha önceden erken doğum öyküsü olmayan kadınlarda uygulandığında annenin ya da yenidoğanın durumunda ciddi bir değişiklik sağladığı gösterilememiştir<sup>(12)</sup>. Spontan erken doğum öyküsü ve tekil gebeliği olan kadınlara verilen haftalık intramusküler progestin tedavisinin (17-P) erken doğum insidansını etkin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir<sup>(3)</sup>; ancak erken doğumun önlenmesinde progesteron tedavisi ve servikal serklaj uygulamasının birlikte kullanımı üzerinde duran çok az sayıda araştırma mevcuttur.

Berghella ve ark.<sup>(13)</sup> yaptıkları bir çalışmada, erken doğum öyküsü olan, servikal uzunluk 15-24 mm arasında ölçülen ve sonrasında servikal serklaj yapılan hastalarda 17-P kullanımının doğumdaki gebelik haftası üzerine katkısı araştırılmıştır. Bu çalışmada 17-P kullanan grup ile kullanmayan grup arasında erken

doğum (<35 hafta) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada, hastalarda 17-P kullanımının previable doğum (<24 hafta) ve perinatal ölümleri istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, gebeliği sırasında ultrasonografik olarak servikal yetmezlik tanısı alan ve iki veya daha fazla 2. trimester gebelik kaybı olan gebelere yapılan servikal serklaj olguları retrospektif olarak incelendiğinde, 17-P kullanan grupta gebelik haftası ortalaması 38 hafta iken kullanmayan grupta 36 hafta olarak izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmiştir ( $p=0,02$ ). Yine 17-P kullanmayan grupta %11,7 oranında abortus izlenmiş olup, kullanan grupta abortus izlenmemiştir. Otuz dördüncü gebelik haftasından önce erken doğum oranı 17-P kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Yine aynı şekilde çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) doğum oranı 17-P kullanan grupta daha düşük izlenmiştir ( $p=0,04$ ).

Rebarber ve ark. <sup>(14)</sup> yaptığı bir diğer çalışmada, servikal serklajı takiben bir gruba haftalık 17-P enjeksiyonu uygulanmış, diğer gruba 17-P uygulanmamıştır. Her iki gruptaki yineleyen spontan preterm doğum (<35 hafta) oranları benzer bulunmuştur. Bu çalışmada, 17-P kullanımının yineleyen spontan preterm doğum oranını etkilemediği, ancak erken doğum tehdidini istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı dolayısıyla yineleyen spontan preterm doğum öyküsü olan ve servikal serklaj yapılan hastalarda 17-P'nun bu yararlı etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir.

Yirmi sekizinci gestasyonel hafta altındaki erken preterm doğumlar en yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Yine bu grupta sağ kalanlarda özellikle gelişme geriliği ve fiziksel engel gibi uzun vadeli sekeller daha sık izlenir <sup>(15)</sup>.

Çalışmamızda 17-P kullanan grupta <1500 g ağırlıklı doğum oranı %4,4 iken, 17-P kullanmayan grupta bu oran %35,3 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Yine 34. gestasyonel hafta altı doğum oranı 17-P kullanan grupta %4,4 kullanmayan grupta ise %35,3 oranında izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

Rafael ve ark. <sup>(16)</sup> erken doğum öyküsü olan ve transvajinal ultrasonografide servikal uzunluk 25 mm ve altında olup, servikal serklaj yapılan hastalarda 17-P kullanan ve kullanmayan hasta gruplarını karşılaştırmışlar ve 35. hafta altı erken doğum sıklığına bakmışlardır. 17-P kullanan ve kullanmayan gruplar arasında erken doğum açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Fakat bu çalışmada 17-OHP kullanan hasta sayısı 15'tir ve hasta sayısının az olması nedeniyle sonuçlar anlamlı olmayabilir.

Temming ve ark. <sup>(17)</sup> yaptığı retrospektif kohort çalışmada ise; bir gruba servikal serklaj ve haftalık 17-OHP yapılmış, diğer gruba yalnızca servikal serklaj yapılmıştır. Primer olarak 34. hafta öncesi erken doğum oranları karşılaştırılmış. Yalnızca servikal serklaj kullanılanların %43,6'sında, servikal serklaj ve 17-OHP birlikte kullanıldığında ise %20'sinde 34. hafta öncesinde erken doğum gerçekleşmiştir ( $p=0,008$ ). Her gebelik haftası için servikal serklaj ve 17-P kullanımını destekleyen ciddi bulgular kaydedilmiştir. Servikal serklaj ve 17-P tedavisinin birlikte kullanımı ile miad doğumun 2,59 kat daha olası olduğunu belirtmişlerdir ( $OR=2,59$ ;  $p=0,013$ ). Geçirilmiş erken doğum öyküsü gibi karışıklığa neden olan çeşitli unsurlara göre düzeltme yapıldığında, 34. haftadan önce erken doğumun gerçekleşme olasılığı servikal serklaj ve 17-OHP tedavisinin birlikte kullanıldığı grubuna kıyasla yalnızca servikal serklaj kullanılan grupta 22 kat daha yüksek olarak tespit edilmiştir ( $OR=22,16$ ;  $p=0,0084$ ). Bu çalışmada, servikal serklaj yapılan olgular, erken doğum öyküsüne ve endikasyona bakılmaksızın çalışmaya dâhil edilmişlerdir.

Çalışmamızda 2 ve üstü preterm doğum öyküsü olan ve ultrason ile serviks <25 mm saptanan hastalarda servikal serklaj tedavisine ek olarak haftalık intramusküler 17-P uygulamasının gebelik süresini uzattığı ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğan sayısını azalttığı görülmüştür. Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının azlığı en önemli kısıtlılıkları olup, literatürde bu konuda yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Buna karşın servikal serklaj ile 17-P'nin tek başına tedavi yöntemi olarak kullanıldığı çok sayıda karşılaştırmalı çalışma vardır.

## SONUÇ

Servikal uzunluğu 25 mm'den daha kısa ölçülen ve

preterm doğum öyküsü olan olgularda servikal serklaj tedavisine ilaveten 17-P kullanımının erken doğumu önlemede yararlı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak servikal serklaj tedavisine ilaveten progesteron tedavisi ile plasebonun karşılaştırıldığı kontrollü prospektif randomize çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, et al.** Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(1):32-7. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.8911>
2. **Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J.** Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117(3):663-71. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820ca847>
3. **Meis PJ.** 17 Hydroksy progesterone for the prevention of preterm delivery. *Lipincott Williams&Wilkins* 2005; p.1128-4.
4. **Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL.** Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;18(4):CD008991
5. **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. *N Engl J Med* 1996;334(9):567-72. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602293340904>
6. **Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al.** The preterm prediction study; effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1216-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70111-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70111-0)
7. **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(24):2379-85. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035140>
8. **McDonald IA.** Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:346. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1957.tb02650.x>
9. **Dodd JM, Crowther CA.** The role of progesteron in prevention of preterm birth. *Int J Womens Health* 2010;1:73-84.
10. **Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V.** Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10):CD007062 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007062.pub2>
11. **MacKenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME.** Progesterone for prevention of preterm birth among women at increase risk; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1234-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.049>
12. **Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, et al.** Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(1):32-7. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.8911>
13. **Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, Owen J, Hankins GD, Iams JD, et al:** 17 alpha hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):351:e1-6.
14. **Rebarber A, Cleary- Goldman J, Istwan NB, Rhea DJ, Desch C, Russo-Stieglitz K, et al.** The use of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate (17p) in women with cervical cerclage. *Am J Perinatol* 2008;25(5): 271-5. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1064935>
15. **Ward RM, Beachy JC.** Neonatal complication following preterm birth. *BJOG* 2003;110:8-16. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00012.x>
16. **Rafael TJ, Mackeen AD, Berghella V.** The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound indicated cerclage. *Am J Perinatol* 2011;28(5):389-94 <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1272967>
17. **Temming L, Kirkland Tyler C, Kullstam S, Rozario N, Mitra A, Joy S.** A retrospective comparison of cerclage alone vs cerclage and 17P for the prevention of preterm birth. *American J Obstet Gynecol* 2013;1:219.