



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DİNAMİK SERVİKAL DEĞİŞİKLİĞİN
(SPONTAN GERÇEK ZAMANLI SERVİKAL KISALMA)
ERKEN DOĞUMU ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Behram KUH

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. Alper TANRIVERDİ

AYDIN – 2022

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DİNAMİK SERVİKAL DEĞİŞİKLİĞİN
(SPONTAN GERÇEK ZAMANLI SERVİKAL KISALMA)
ERKEN DOĞUMU ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Behram KUH

DANIŞMAN
Prof. Dr. H. Alper TANRIVERDİ

AYDIN-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tezim, eğitimim ve hayata dair katkılarından dolayı Prof. Dr. Hamit Alper Tanrıverdi hocama,

Eğitimim boyunca çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum hocamalarım Prof. Dr. Arif Aktuğ Ertekin, Prof. Dr. Hasan Yüksel, Prof. Dr. Samet Kafkas, Prof. Dr. Selda Demircan Sezer, Doç. Dr. Sümeysa N. Avcıoğlu, Doç. Dr. Emre Zafer, Doç. Dr. Tolga Atakul, Doç. Dr. Özgür Deniz Turan, Dr. Öğr. Üyesi Fedi Ercan ve Dr. Öğr. Üyesi Niyazi Alper Seyhan'a

Tüm ekip arkadaşlarıma, tez süreci ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca büyük desteklerinden dolayı dostlarıma, hayatımın her alanında yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Behram KUH

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
RESİM DİZİNİ.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve perinatal morbidite ve mortalite.....	5
2.3. Etiyoloji, Patogenez Ve Risk Faktörleri	9
2.3.1. Preterm doğum öyküsü.....	10
2.3.2. Düşük öyküsü	11
2.3.3. Enfeksiyonlar.....	11
2.3.4. Gebelikler Arasındaki Süre	13
2.3.5. Yardımcı Üreme Teknikleri.....	14
2.3.6. Çoğul Gebelik.....	14
2.3.7. Gebelik Kanamaları.....	14
2.3.8. Periodontal Hastalık	14
2.3.9. Uterin Malformasyonlar	15
2.3.10. Servikal Faktörler	15
2.3.10.1. Kısa Serviks.....	15
2.3.10.2. Servikal Cerrahi.....	16
2.3.11. Demografik Faktörler	16
2.3.11.1. Maternal Irk, Yaş ve Parite.....	16
2.3.11.2. Vücut Kitle İndeksi (BMI) Ve Diyet.....	17

2.3.12. Fiziksel Aktivite, Koitus ve Sosyoekonomik Düzey	18
2.3.13. Çevresel Faktörler, Sigara ve Madde Bağımlılığı	19
2.3.14. Stres	20
2.3.15. Kronik Maternal Medikal Hastalıklar.....	20
2.4. Patofizyoloji	21
2.4.1. Servikal değişiklikler.....	22
2.4.2. Artmış Uterin Kontraktilite	25
2.4.3. Desidual Membran Aktivasyonu.....	26
2.5. Belirti ve Semptomlar.....	27
2.6. Tanı.....	27
2.6.1. Biyokimyasal Parametreler	27
2.6.1.1. Fibronektin	27
2.6.1.2. Akut Faz Reaktanları	28
2.6.2. Servikal Açılma ve Servikal Ultrasonografi.....	29
2.7. Yüksek riskli kadınlarda erken doğumu azaltmak için müdahaleler.....	31
2.8. Tedavi	32
2.8.1. Yatak istirahati.....	32
2.8.2. Hidrasyon	33
2.8.3. Tokolitik Tedavi	33
3. MATERYAL VE METOD	35
4. BULGULAR	38
4.1. Demografik Veri Analiz Sonuçları.....	38
4.2. Hastaların Klinik Bulgularının Analizi.....	39
4.3. Hastaların Servikal Uzunluk Veri Analizleri.....	40
4.4. Dinamik Servikal Ölçüm Analizi	41

4.5. Hastaların Tedavi Bulgularının Veri Analizi.....	44
4.6. Servikal Uzunluk Doğum Haftası İlişkisi Analizi.....	45
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	64



RESİM DİZİNİ

Resim 1. Erken doğum ve ilgili gebelik sonuçlarına ilişkin tanımlara genel bakış	4
Resim 2. 2010 yılı için gestasyonel yaş ve bölgelere göre erken doğumlar	5
Resim 3. ABD'de 1989-2000 yılları arasındaki preterm tekil doğumların zamanla oransal değişimi	8
Resim 4. İntrauterin potansiyel enfeksiyon bölgeleri (17).....	12
Resim 5. BMI ile spontan ve diğer preterm doğumların karşılaştırılması (6)	18
Resim 6. Servikal doku yapısının hâkim paradigmasını gösteren Vink ve arkadaşlarından uyarlanan görüntü (35)	24
Resim 7. T, Y, V ve U şeklinde servikal funneling görünüşleri (50).....	30
Resim 8. Servikal hunileşmenin “T”, “Y”, “U” ve “V” şekillerinin ultrasonografik görünüşleri	30
Resim 9. Servikal uzunluk ölçüm tekniği	31

TABLO DİZİNİ

Tablo I. ABD'de 2007, 2010 ve 2015 yıllarında gebelik haftalarına göre preterm doğum yüzdeleri	6
Tablo II. Preterm doğum risk faktörleri (13).....	10
Tablo III. Önceki preterm doğumdaki gebelik haftası ile erken doğum riski artışı arasındaki ilişki.....	11
Tablo IV. Gebelikte anormal genital floranın sınıflandırılması	13
Tablo V. Çevresel ve epidemiyolojik risk faktörleri	21
Tablo VI. Olguların demografik verileri	39
Tablo VII. Gebe kadınlara ait klinik bulgular	40
Tablo VIII. Servikal uzunluk bulguları.....	41
Tablo IX. Dinamik servikal uzunluk değişiminin (7,29) tablosu	42
Tablo X. Dinamik servikal değişiklik ile preterm ve term doğum ilişkisi	42
Tablo XI. Dinamik servikal değişim (4mm) tablosu.....	43
Tablo XII. Dinamik servikal değişiklik (4mm) ile preterm ve term doğum ilişkisi.....	44
Tablo XIII. Gebe kadınların tedavi alma durumu ve doğum haftaları açısından karşılaştırılması.....	45
Tablo XIV. Gebe kadınların servikal uzunluk ve doğum haftası açısından korelasyon analizi.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
AFP	: Alfa Fetoprotein
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BPD	: Biparietal Mesafe
COX	: Siklo-Oksijenaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatan Hormon
CRL	: Baş Popo Mesafesi
CL	: Servikal Uzunluk
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
fFN	: Fetal Fibronektin
FL	: Femur Uzunluğu
HC	: Kafa Çevresi
GPCR	: G Protein Kenetli Reseptör
IUGR	: Intrauterine Growth Retardation
PPROM	: Preterm Prematüre Rüptüre of Membranes
PG	: Prostaglandin
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
Kg/m²	: Kilogram/Metrekare
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedure
RR	: Relative Ratio
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

Gebeliğin süresi ortalama 40 haftadır. Gebelikte doğum sıklıkla son adet tarihinden sonraki 37-42 haftalar içinde olur. 37 haftadan önce olursa erken doğum olarak adlandırılır. Doğumlar gelişmiş ülkelerde gebeliklerin %15'inde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) gebeliklerin %12,7'sinde erken doğum ile sonuçlanıyor (1). Çok erken doğan bebekler birçok problemle karşılaşabilir. Perinatal mortalite ve morbidite de belirgin artar. Bu nedenle doğum eylemi başlamadan, erken doğum riski yüksek olan gebe kadınların, erken dönemde tespit edilmesi önem taşımaktadır. Ancak erken doğumların büyük bir kısmının, daha önce erken doğum öyküsü olmayan veya erken doğum için risk taşımayan “düşük risk” grubunda meydana geldiği bilinmektedir (2).

Doğum uterusun düzenli kasılmalarıyla başlar. Serviks kısalır-incelir ve açılır, böylece bebek doğum kanalına girebilir.

Erken doğum eylemi, erken tespit edilebilirse doğum bazı hastalarda önlenebilir veya geciktirilebilir. Erken doğum riski yüksek olan hastalara genellikle erken doğumu önlemek için tokolitik ajan tedavisi verilir ve fetüsa gelişmesi için zaman kazandırır. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin erken doğumu 7 güne kadar uzatabildiğini ancak perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüş yaratmadığını göstermiştir. Bu nedenle preterm doğum eylemi başlamadan, erken dönemlerinde preterm doğum riski yüksek gebe kadınların tespit edilmesi önem taşımaktadır (3).

Çoğu zaman erken doğum eyleminin tanınması kolay biçimde anlaşılabilir. Erken doğum sadece serviksteeki değişikliklerle tespit edilebilir. Erken doğum tanısı için;

Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile serviks uzunluğunu ölçülebilir. Bir süre izlem sonrasında tekrarlı ölçüm yapılması servikste değişiklik olup olmadığına bakmak için muayene edilmelidir.

Yapılan literatür çalışmasında dinamik servikal uzunluk çalışmaları mevcuttur (PubMed). Bizim yapacağımız çalışmada TVUSG ile 10 dakika boyunca 2,5 dakika arayla ölçümler yapılması planlandı. Yapılan ölçümlerde maksimum ve minimum ölçümler arasındaki farkın erken doğumu öngörmeye kullanılması planlandı. Semptomları olan ve

olmayan gebe kadınlarda servikal uzunluğun erken doğumu öngörmede kullanılacaktır. Bu çalışma erken doğumu öngörerek oluşan fetal komplikasyonların azaltılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

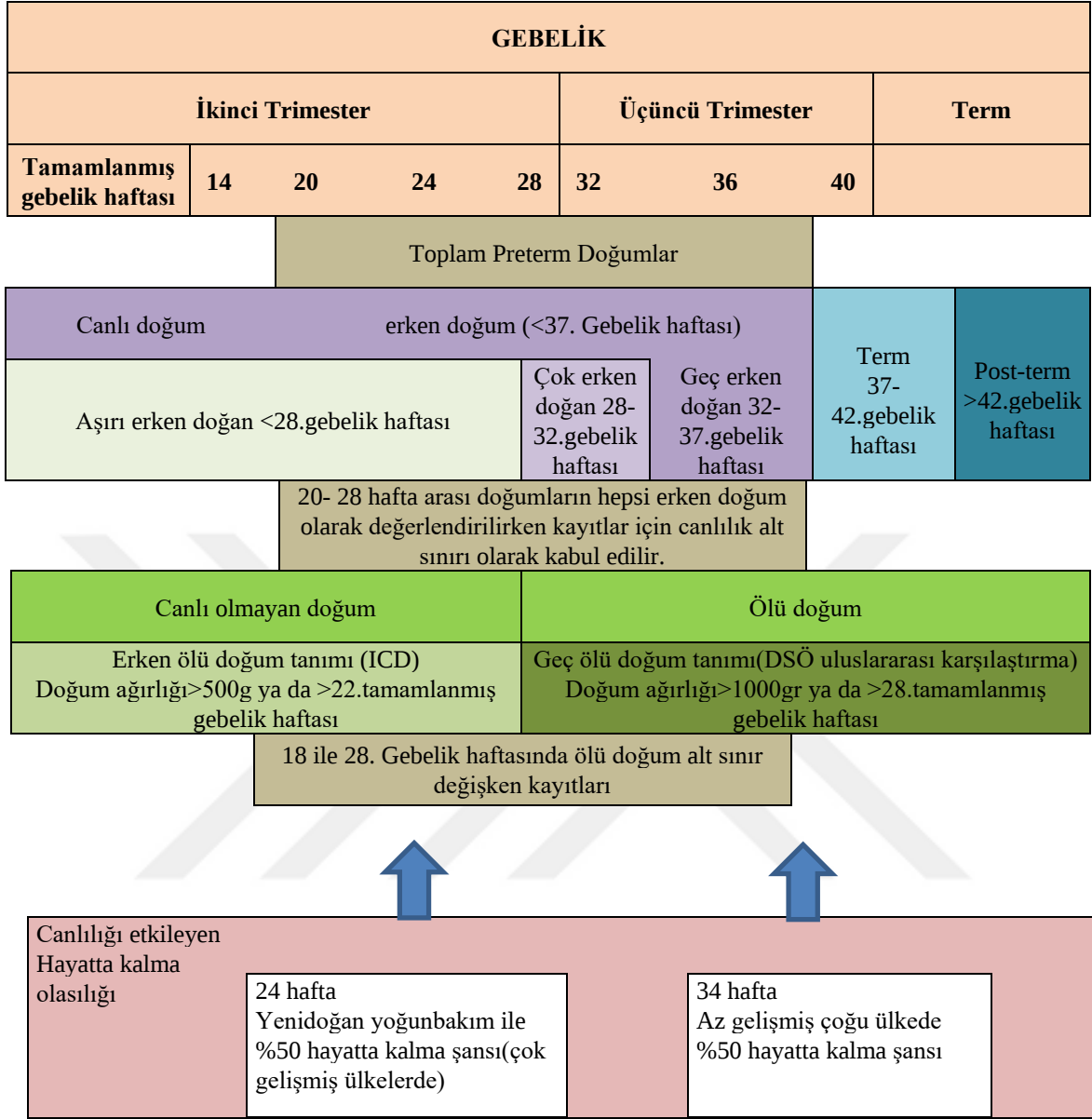
Erken doğum, 20 0/7 gebelik haftası ile 36 6/7 gebelik haftası arasındaki doğum olarak tanımlanır. Yenidoğan tartısıyla ilişkisizdir. Başka bir ifadeyle erken doğum, 37 tamamlanmış gebelik haftasından önce veya bir kadının Son adet tarihinin ilk gününden itibaren 259 günden daha az olan tüm doğumlar olarak tanımlanır.

Erken doğum teşhisi genellikle servikal açılma, silinme-kısalma veya her ikisinde bir değişikliğin eşlik ettiği düzenli uterus kasılmalarının klinik kriterlerine dayanır. Yapılan çalışmalarda bu etki tokolitik tedavi ile 7 güne kadar doğum geciktirilebilmektedir (4).

Gebelik haftası hesaplamada son adet tarihine göre hesaplanmakla birlikte eğer hasta son adet tarihinden emin değilse ultrasonografi (USG) ölçümlerine göre hesaplamalar yapılır. USG ölçümlerden ilk üç ayda yapılan CRL, ikinci üç ayda yapılan BPD ve HC ölçümleri kullanılmaktadır. Bu ölçümlerden en değerlisi ilk üç ayda yapılan CRL ölçümüdür. Bu bilgiler doğrultusunda gebelik haftası belirlenerek erken doğum olup olmadığına karar verilmektedir.

Erken doğumlar, perinatal mortalitenin %75'ini ve uzun vadeli mortalitenin %50'sinden fazlasını oluşturur. Erken doğmuş bebeklerin çoğu hayatta kalsa da nörogelişimsel bozukluklar, solunum ve gastrointestinal komplikasyonlar açısından yüksek riskli olmaktadır.

Erken doğum, gebelik haftasına bağlı olarak alt bölümlere ayrılabilir: aşırı erken (<28 hafta), çok erken (28- <32 hafta) ve orta erken (32- <34 tamamlanmış gebelik haftası), geç erken doğuma (34- <37 tamamlanmış hafta) olarak tanımlanmıştır. (Resim 1).

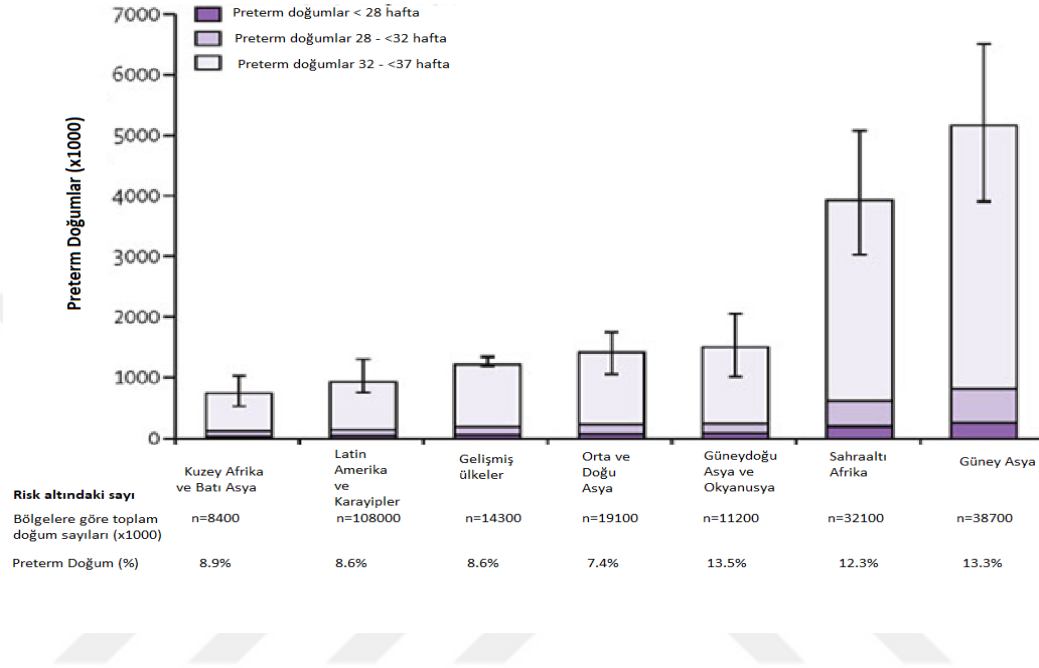


Resim 1. Erken doğum ve ilgili gebelik sonuçlarına ilişkin tanımlara genel bakış.

Kaynak: Blencowe ve Lancet 379 (9832): 2162-2172. (5)

37 haftadan daha küçük bir gebelik haftasında olan doğumlar: zarları intakt olan spontan doğum, erken membran rüptürü (PPROM) ve anne veya fetal endikasyonlar için doğum olarak sınıflayabiliriz. ABD'de erken doğum sıklığı yaklaşık %12-13 ve diğer birçok gelişmiş ülkede %5-9'dur; bununla birlikte, preterm doğum oranı birçok yerde, özellikle artan belirtilen erken doğumlar ve yardımcı üreme teknikleri ile oluşmuş çoğul gebeliklerin erken doğumu nedeniyle artmıştır (6).

Yenidoğan yoğun bakım koşullarının gelişmesiyle erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin mortalite ve morbiditesi önemli ölçüde azalmıştır. Bölgelere göre gebelik haftalarına göre erken doğum sıklığı aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.(Resim 2)



Resim 2. 2010 yılı için gestasyonel yaş ve bölgelere göre erken doğumlar

Binyıl Kalkınma Hedefi bölgelerine dayalıdır. Kaynak: Blencowe ve diğerlerinin izniyle çoğaltılmıştır. (2012) Seçilen ülkeler için 1990'dan bu yana zaman eğilimleri ile 2010 yılında erken doğum oranlarının ulusal, bölgesel ve dünya çapında tahminleri: sistematik bir analiz ve çıkarımlar. Lancet **379** (9832): 2162-2172. (5)

2.2. Epidemiyoloji ve Perinatal Morbidite ve Mortalite

Dünyada, çok erken doğum oranı artıyor ve bölgeler ve ülkeler arasında oransal farklılık göstermesiyle birlikte %10 ila %15 arasında değişkenlik göstermektedir. Erken doğum, perinatal ve neonatal mortalite için en kritik tek risk faktörüdür. Tüm erken doğmuş bebeklerin %75 inden fazlası 32. ve 36. gebelik haftaları arasında doğar. Bu orta derece erken doğum olarak tanımladığımız aralığa denk gelmektedir. Bu haftalarda doğan bebeklerin çoğu, çok az destekleyici tedavi ile hayatta kalır. Bununla birlikte, bu çocukların

yaşamlarının ilk yılında mortalitesi, zamanında doğan bebeklere göre daha yüksektir. Sayılarının çokluğu nedeniyle, bu çocuklar bebek ölümlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (7).

34-36. gebelik haftaları arasındaki erken doğmuş bebeklerin kısa süreli morbiditesi (intraventriküler kanama ve solunum problemleri) de term bebeklere göre anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca, olası gelişimsel nörolojik bozukluk, okul başarısında düşüş ve daha yüksek serebral palsi riski gibi uzun vadeli sekelleri mevcuttur (8).

Çok erken doğan (<32 gebelik haftası) bebeklerde ölüm, tıbbi komplikasyonlar ve nörogelişimsel sekeller için yüksek risk vardır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) 37. haftadan önce erken doğumu çok erken doğum ve aşırı erken doğum (<28 hafta) gibi alt kategorilerle tanımlamaktadır.

ABD'de, son sdet tarihi ile hesaplanan erken doğum oranları (<37 haftalık gebelik), 1990'da %10,6'dan 2006'da tüm canlı doğumların %12,8'ine ve 2007'de %12,7'ye yükseldi. Öncelikle geç preterm doğumlardaki artıştan kaynaklanır. Son adet tarihi yerine obstetrik tahmine göre, erken doğum 2007 yılında %10,4 olarak tahmin edildi ve 2014 yılında tüm doğumların %9,6'sına geriledi (9).

Son veriler, 2015, 2016 ve 2017 başlarında toplam erken doğumlardaki yeni artışların sırasıyla geç preterm doğumlardaki artışlardan kaynaklanan sırasıyla %9,6, %9,8 ve %9,9 olduğunu göstermektedir. En erken gestasyonel yaşlarda erken sağkalım, canlılık sınırının 22 ila 23. gebelik haftalarına çıktığı gelişmiş ülkelerde iyileşme gözlenirken; henüz gelişmekte olan ülkelerde bu gebelik yaşlarında hayatta kalma nadirdir (10).

Tablo I. ABD'de 2007, 2010 ve 2015 yıllarında gebelik haftalarına göre preterm doğum yüzdeleri

Yıl	Toplam Preterm ^a	34–36 hafta	32–33 hafta	28–31 hafta	≤27 hafta
2015	9.62	6.87	1.17	0.91	0.68
2010	9.98	7.15	1.18	0.94	0.71
2007	10.44	7,51	1.22	0.97	0.74

^a Preterm <37 haftalık gebelik olarak tanımlanır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden *alınan veriler*. 2015 dönemi bağlantılı doğum/bebek ölümü halka açık kullanım dosyası kullanım kılavuzu. Şu adresten ulaşılabilir: ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Dataset_Documentation/DVS/periodlinked/LinkPE15Guide.pdf . 31 Ocak 2018'de erişildi (10).

Dünyada yılda yaklaşık 15 (12-18) milyon çocuk erken doğmaktadır. Erken doğumların %84'ü 32. ile 36. Haftalar arasında, %10'u 28. ile 32. Haftalar arasında, %5'i de 28. haftadan daha küçük haftalarda meydana gelmektedir. 2010 yılında ABD'de doğumların %11,99'u erken olarak meydana gelmiştir. Erken doğumların haftalara göre dağılımı: 34-36. haftalar arasında %8,49; 32-33. haftalar arasında %1,53; 32. haftadan önceki haftalarda ise %1,97'dir. Preterm doğum, neonatal (ilk 28 gün içinde) ölümlerin direkt sebebidir. Dünyada yıllık 1 milyonun üzerinde olan neonatal ölümlerin %27'sinden sorumludur. Doğumdaki gebelik haftası azaldıkça neonatal mortalite riski artmaktadır (11).

Erken doğumun nedenlerini şu şekilde sınıflayabiliriz:

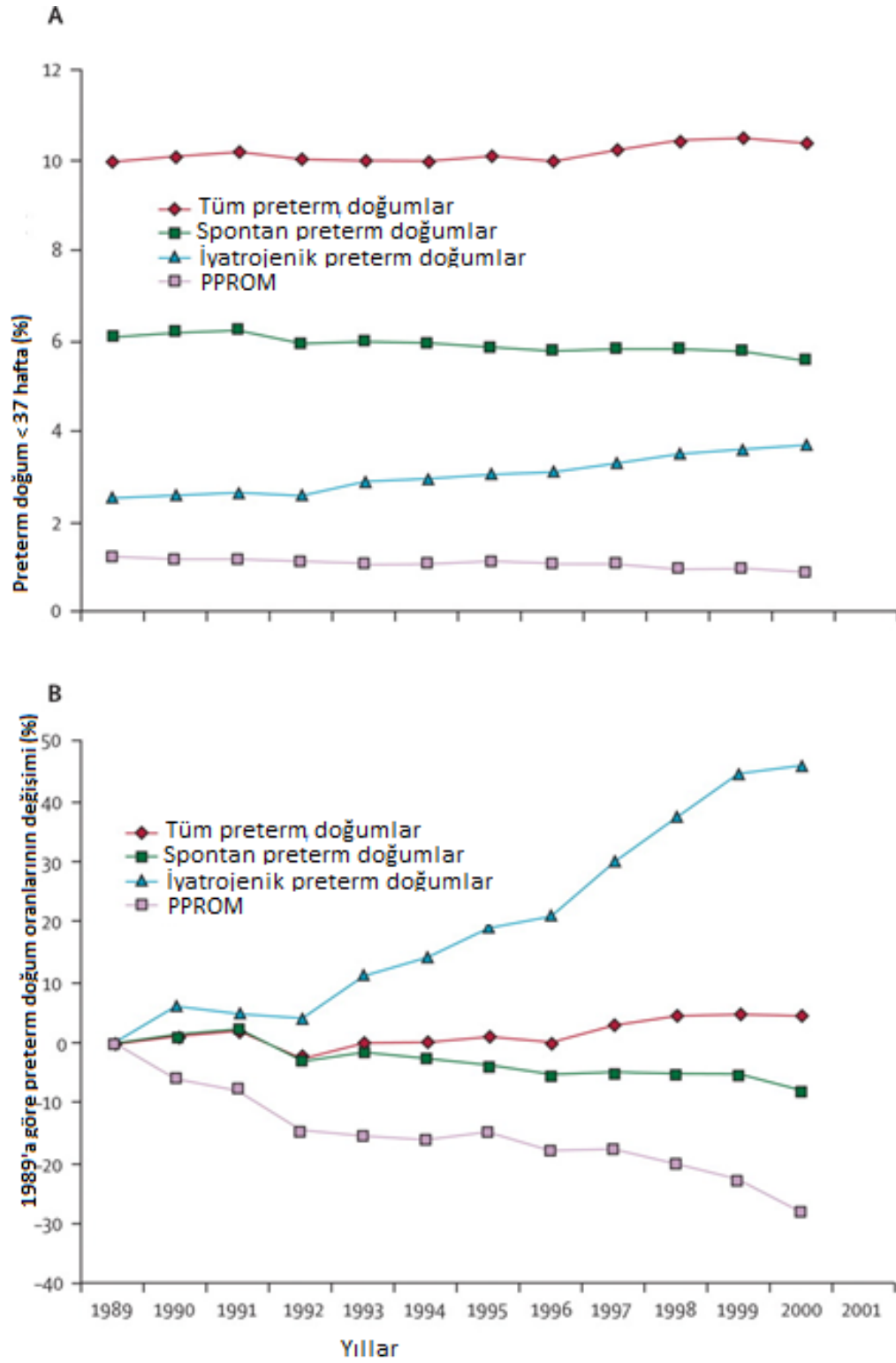
1-Doğumun başlatıldığı veya bebeğin doğum öncesi sezaryen ile doğduğu anne veya fetüs endikasyonları için doğum

2- Membran rüptürü olmaksızın spontan erken doğum

3- Doğumun vajinal veya sezaryen ile olmasına bakılmaksızın, erken membran rüptürü (PPROM)

4-İkiz ve yüksek sayılı çoğul gebelikler

Erken doğumların yaklaşık %30-35'i endikedir, %40-45'i spontan erken doğumu takip eder ve %25-30'u PPRM'u takip eder; spontan doğum ve PPRM'u takip eden doğumlar birlikte spontan erken doğumlar olarak adlandırılır. Erken doğum nedenleri içerisinde erken doğumlara katkısı etnik gruba göre farklılık göstermektedir. Spontan erken doğum en yaygın olarak beyaz kadınlarda erken doğumdan, siyah kadınlarda ise PPRM'dan kaynaklanır (6) .



Resim 3. ABD'de 1989-2000 yılları arasındaki preterm tekil doğumların zamanla oransal değişimi

A) Tüm gruplarda yıllara göre oranlar. B) 1989'a göre preterm doğum oranlarındaki değişim (12)

2.3. Etiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri

Erken doğumların yaklaşık %70-80'i spontan olarak meydana gelmektedir ve %40-50'si preterm eylem ile; %20-30'u PPRM ile ilişkili olup; geri kalan %20-30'da preeklampsi, plasenta previa, ablasyo plasenta, fetal büyüme geriliği, çoğul gebe kadınlığın olması gibi fetal veya maternal sorunlardan dolayı olmaktadır. Gebelik komplikasyonları hem spontan hem de tıbbi endikasyonların sebep olduğu preterm doğuma yol açabilmektedir (12).

Her bir erken doğumun nedenine bağlı farklı yaklaşımlar olsa da hepsi preterm servikal açılma –kısılma ve uterin kasılmaların preterm aktifleşmesi ile oluşur. Erken doğumun haftalar ya da aylar öncesinde başlamış olan progresif ve akut değişikliklere doğru giden bir sürecin son noktası gibi görünmektedir.

Klinik ve laboratuvar bulgulara göre bazı patojenik süreçler, spontan preterm doğum eylemi ve preterm doğuma sebep olabilmektedir. Bunların 4 ana nedeni

- 1- Maternal - fetal strese bağlı olarak maternal veya fetal hipotalamopitüiter-adrenal aksın aktivasyonu,
- 2- Enfeksiyon,
- 3- Desidual kanama,
- 4- Uterin distansiyondur (13)

Spontan erken doğum için risk faktörleri arasında partnersiz yalnız annelik, anksiyete, depresyon, boşanma, eş ya da çocuk kaybı, mesleki sorunları içeren kişisel yaşamla ilgili özel sorunlar gibi göreceli subjektif faktörler de mevcuttur. Erken doğum ve bu risk faktörlerinin birçoğu ile aralarındaki sebep-sonuç ilişkilerini ortaya koymak çok zordur, çünkü birçok erken doğum risk faktörü olmadan meydana gelmektedir (11).

Tablo II. Preterm doğum risk faktörleri (13)

Maternal yaş (<18 veya >40)
Genotip, Afro-amerikan ırk
Yetersiz antenatal bakım
Fetal anomali
Zayıf beslenme, düşük veya yüksek vücut kitle indeksi
Preterm doğum, ikinci trimestir düşük, servikal cerrahi öyküsü
Polihidroamnios, tonusu yüksek distandü uterus
Erken dilate, silinmiş, kısa serviks
Cinsel geçişli hastalık, sistemik enfeksiyon, bakteriür
Uterin anomali, uterin leiomyom, Dietilstilbesterol maruziyeti
Anemi (hemoglobin<7)
Özel yaşamla ilgili kişisel faktörler
Düşük sosyoekonomik düzey
Düşük eğitim düzeyi
Sigara
Çevresel faktörler
Partnersiz yalnız annelik
Anksiyete, depresyon
Boşanma, ayrılma
Mesleki sorunları
Eş ya da çocuk kaybı
Madde bağımlılığı

2.3.1. Preterm Doğum Öyküsü

Bir önceki spontan erken doğum, tekrarlayan spontan erken doğum için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, <37 gebelik haftasında tekrarlayan spontan erken doğum riskinin genel riskinin %30 olduğunu bildirilmiştir (14). Ayrıca, ilk erken doğumun gebelik haftası ne kadar küçük olursa, tekrarlayan spontan erken doğum riski o kadar yüksek olmaktadır (15).

Tablo III. Önceki preterm doğumdaki gebelik haftası ile erken doğum riski artışı arasındaki ilişki

Önceki preterm doğumdaki gebelik haftası	Erken doğum riski artışı (RR)
35-36 hafta	2.4
28-34 hafta	2.7
23-27 hafta	3.1

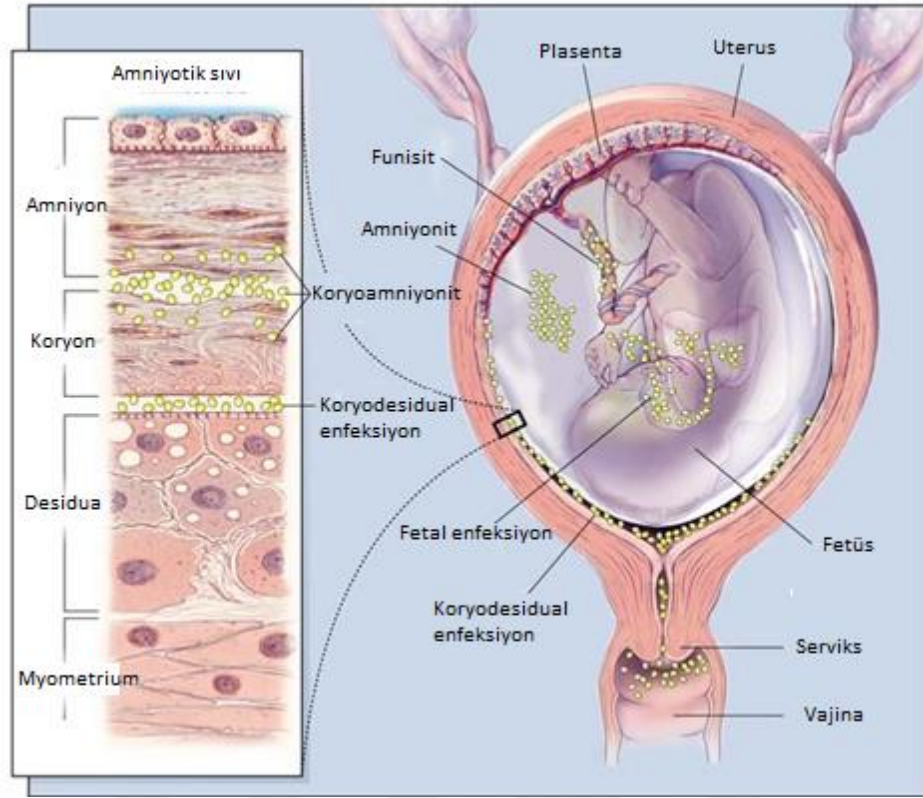
Birden fazla erken doğum öyküsü tekrarlama olasılığını daha da arttırmaktadır. Bir erken doğum öyküsü olanlarda tekrarlama sıklığı %14-22; iki kez erken doğum öyküsü olanlarda %28-42; üç kez erken doğum öyküsü olanlarda ise %67’dir (16).

2.3.2. Düşük Öyküsü

Abortus öyküsü olan kadınlarda doğum sonuçları açısından yapılan çalışmalar sistematik olarak gözden geçirildiğinde, erken doğum riskinin arttığı, ayrıca öyküdeki gebelik sonlandırılma sayısı ile erken doğum riskinin orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir. Abortusların özellikle ikinci üç ayda olması riski daha da arttırmaktadır (11).

2.3.3. Enfeksiyonlar

Intrauterin bakteriyel enfeksiyonlar, maternal dokular (koryodesidual boşluk içinde), fetal membranlar (amniyon ve koryon), plasenta içinde, amniyotik sıvı içinde veya göbek kordonu içinde oluşabilir. Histolojik bulgular veya kültürle belgelenen fetal membranların enfeksiyonuna koryoamniyonit; göbek kordonunun enfeksiyonuna funisit; ve amniyotik sıvının enfeksiyonuna amniyonit; plasental villus enfeksiyonuna villit denir. Erken doğum kadınlar arasında farklı oranlarda görülmektedir. En bariz farklılık, siyah kadınlar arasındaki erken doğum oranının, ABD’deki diğer herhangi bir ırksal kadın grubunun iki katı olması ve çok erken doğum oranında daha da büyük bir fark olmasıdır. Siyah kadında bakteriyel vajinozis, histolojik veya klinik olarak teşhis edilen koryoamniyonit ve doğum sonrası endometrit varlığı; genital sistem enfeksiyonu, bu kadınlar arasındaki erken doğum farkını açıklayabilir (17).



Resim 4. İntrauterin potansiyel enfeksiyon bölgeleri (17)

Vajinal mikrofloranın polimikrobiyal doğası nedeniyle normal vajinal floranın olması enfeksiyon olarak kabul edilmez. Enfeksiyon, mikrobiyal virülans, sayısal baskınlık ve konağın doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkisi arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Anormal vajinal mikroflora (a) cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon nedeniyle; (b) *Haemophilus influenzae* veya *Listeria monocytogenes* gibi normal olarak vajinal mikrobiyal topluluğun bir parçası olmayan bir organizma tarafından kolonizasyon; (c) normal olarak vajinal mikrofloranın bir parçası olan bir organizmanın artan virülansı veya aşırı büyümesi nedeniyle, örn. *Escherichia coli*; veya (d) Bakteriyel vajinozis nedeniyle olur. Normal vajinal floraya, laktik asit üreterek vajinanın pH'ını 4.5'in altında tutan ve diğer organizmaların büyümesini engelleyen laktobasiller hakimdir. Bakteriyel vajinozda, laktobasillerin kalitesi ve/veya miktarındaki azalma olması durumunda, diğer organizmaların çoğalması 1000 katlık bir artış vardır. Normal florada 2:1 veya 5:1 anaerob/aerob oranı olabilir. Bakteriyel vajinoziste anaerob/aerob oranı 100:1 ile 1000:1 arasındadır (18).

Tablo IV. Gebelikte anormal genital floranın sınıflandırılması

Patojenler	Neisseria gonore, klamidy enfeksiyonları, Trikomonas vajinalis
B Grubu hemolitik streptokoklar	
Enterofaringeal organizmalar	enterofaringeal organizmalar, enterokok faecalis
Bakteriyel vajinoz ile ilgili organizmalar	Anaeroblar, Gardnerella vajinalis, Mikoplazma hominis

Erken doğumların %20-75'inde koryoamniyonit bulguları, %30-60'ında da pozitif membran kültürü gözlemlenmiştir. Akut koryoamniyonitin gebelik yaşı ilişkisi 21-24. haftalarda %94.4, 25-28 haftalarda %39.6'ya, 29-32 haftalarda %35.4'e, 33-36 hafta %10.7'ye ve 37-40 haftalarda %3.8'e dramatik bir düşüş göstermektedir (19). 28. gebelik haftasından önce meydana gelen erken doğumların büyük çoğunluğunun, %90'ından fazlasının, enfeksiyöz ajanların varlığı ve şiddetli inflamasyon ile ilişkili olabileceği iyi belgelenmiştir. Doğum eylemi, hormonalara bağlı intrauterin ortamda düzenlenen proinflamatuvar bir sinyalleşme kaskadının sonucudur (20). İnflamatuvar sinyallerde geçici artış doğumu başlatır. TNF-a, IL-1 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinler ve kemokinler, amniyotik sıvı ve fetal membranlar dahil olmak üzere plasental mikroçevrede artar. Bu, doğal bağışıklık hücrelerinin aktive olması için sinyalleri indükler. NF- KB aktivasyonunu içeren bir proinflamatuvar kaskadın başlaması üzerine, uterus immün hücreleri inflamatuvar kemokinler ve sitokinler üretir. NF-KB aktivasyonu direk olarak COX-2, PGE₂, Connexin 43 artar ve oksitosin reseptör aktivasyonu gerçekleşir. Bahsedilen proteinlerin ve reseptörlerin artması, aktif uterin kontraksiyonlarına ve dolayısıyla doğumun indüklenmesine yol açar (21).

2.3.4. Gebelikler Arasındaki Süre

Gebelikler arasındaki sürenin kısalığı, erken doğum için risk faktörüdür. Ayrıca bu süre 6 aydan kısa olması riski daha da arttırmaktadır. Mekanizma net olmasa da, önceki gebelik ile ilişkili inflamatuvar durumun çözülmesi de dahil olmak üzere, uterusun normal durumuna dönmesi için yeterli zamana ihtiyaç duyması, annenin tükenmesi bir neden olabilir, çünkü gebelik annenin temel vitamin, mineral ve aminoasit depolarını tüketir. Kısa bir aralık, bu besinleri yenileme fırsatını azaltır (22).

2.3.5. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler de erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı doğumların (% 8.1'e karşı % 4.7) insidansı anlamlı olarak daha yüksekti. Gebelik süresi için eşleştirildiğinde, doğum ağırlığı ve perinatal ölüm insidansı farklı değildir. Perinatal ölüm oranı ve aşırı erken doğum insidansı (<33. gebelik haftası) yardımcı üreme teknolojisi grubunda % 1.8 ve % 4.8 iken, normal gebeliklerin tüm popülasyonu için % 0.8 ve % 1.0 dır (22). P. Caverotto ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, IVF/ICSI' den sonra tasarlanan tekil gebeliklerin, spontan gebeliklere kıyasla yaklaşık %80 daha yüksek bir spontan erken doğum riski altında olduğunu göstermektedir (23).

2.3.6. Çoğul Gebelik

Birçok gelişmiş ülkede son yıllarda çoğul doğum sayısı artmıştır. Bu, çocuk doğurma yaşının ilerlemesine ve yardımcı üreme teknolojisinin ve ovulasyon indüksiyonu gibi üreme teknolojisi tedavilerinin kullanımına bağlanmıştır (24). Çoğul gebelikler bebeklerin sadece %2-3'ünü oluşturur. Çoğul gebeliklerin önemli bir yüzdesi erken doğum riski taşır ve tüm erken doğumların %15-20'ini oluşturur. İkizlerin yaklaşık %60'ı erken doğar. İkizlerin yaklaşık %40'ı, 37. gebelik haftasından önce spontan doğum veya PPRM nedeniyle, diğerlerinde ise preeklampsi veya diğer maternal veya fetal bozukluklar nedeniyle erken doğum olmaktadır (6).

2.3.7. Gebelik Kanamaları

Erken gebelik haftalarındaki kanamalar tekrarlayan erken doğum ile ilişkili olarak izlenmektedir (25). İkinci üç ay kanaması yaşayan kadınların yaklaşık %30'u spontan erken doğum yapabilir (26). Vajinal kanama, riskin büyüklüğü farklı çalışmalar arasında değişse de erken doğum riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmaktadır.

2.3.8. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, periodontal patojenlerin fetoplasental üniteye geçişiyle veya periodontal kaynaklı inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla preterm doğuma neden olabilmektedir. Periodontitis prevalansı gebe annelerde yüksektir (%40), ve periodontitisli

tüm bu annelerin erken veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma riski yedi kat daha fazla olduğu gözlenmektedir. Periodontal ve diğer ağız sağlığı sorunlarının erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığı için bir risk oluşturduğu varsayılmaktadır. Ancak, gebe kadının periodontal sağlık durumu ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki hala tartışmalıdır (27).

2.3.9. Uterin Malformasyonlar

Konjenital uterin anomalilerin kötü üreme sonuçları ile ilişkili olduğunu açıkça ortaya konulmuştur. Kesin etki, anomalinin tipine ve değerlendirilen sonuca bağlıdır. Kanalizasyon kusurlarının klinik gebelik şansını azalttığı ve düşük ve erken doğum şansını artırdığı görülmüştür (28). Unikornuat uterusu olan hastaların gebeliklerinin sadece üçte biri canlı doğumla sonlanırken, önemli bir kısmı (~%50) erken doğum ile sonuçlanmıştır. Uterus didelfisi olan hastaların üreme performansı, septat veya bikornuat uterus gibi daha yaygın diğer Müllerian kanal malformasyonlarına kıyasla nispeten daha az problemlidir. Uterus didelfise sahip kadınlar, düşük, intrauterin büyüme geriliği ve yüksek oranda erken doğum ve en düşük oranda (<%50) term gebelik oranları mevcuttur. Bikornuat uterusu olan gebe kadınlarda PPRM, plasentanın erken ayrılması, düşük, erken doğum ve intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) oranı daha yüksektir. Septat uterus anomalilerinin içinde, bikornuat uterus ve arkuat uterusu önce en sık görülen uterus malformasyonunu (%35) oluşturur. Uterin septum, obstetrik komplikasyon ve tekrarlayan düşük yapma riskini arttırmakla birlikte kısırlığa, erken doğum, fetal malprezentasyonlara sebebiyet vermektedir. Bazı çalışmalarda erken doğum oranlarında düşük oranlarında düşüşler gösterse de, arkuat anomalisi olan hastalarda tekrarlayan gebelik kayıpları ve erken doğum riskleri mevcuttur. T-şekilli uterus anomalisinin gebelik, implantasyon ve term gebelik oranlarında dikkate değer düşüşler ve artan spontan düşük oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (29).

2.3.10. Servikal Faktörler

2.3.10.1. Kısa Serviks

Serviks uzunluğu, erken doğum riskini belirlemede faydalı olabilirken, daha kısa bir serviksi olan gebe kadının daha yüksek erken doğum riski öngörmektedir. Gebelikte serviksi değerlendirmek için geleneksel yöntemler sınırlıdır ve yetersizdir. Buna karşılık,

TVUSG gebelik sırasında tekrarlanabilir ve standardize edilebilir bir muayene yöntemi olarak kullanılabilmektedir (30). Doğum yaklaştıkça serviks kısalır, yumuşar, öne doğru döner ve açılır. Serviksin usg muayeneleri, servikal kısalmanın erken doğum için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Usg nin özellikle iki durumda yararlı olduğu kanıtlanmıştır: birincisi kasılması olan gebe kadınlarda, ikincisi ise kasılmalarla başvuran gebe kadınlarda gösterilmiştir. Asemptomatik kadınlarda, 24 haftalık gebelikte servikal uzunluğun 25 mm'den az olması, erken doğum riskinin artış olduğunu ve serviksin ne kadar kısaysa risk o kadar fazladır. 30 mm'den fazla servikal uzunluğu olan gebe kadınlarda bir hafta içerisinde doğum olasılığı yaklaşık %1'dir ve çoğu kadın tedavi olmaksızın güvenle taburcu edilebilir (6).

2.3.10.2. Servikal Cerrahi

Değişik nedenlerle servikse uygulanan cerrahi işlemler kollajen doku kaybı ve mukus salgısının azalmasına sebebiyet vermekte, asendan enfeksiyon bariyerinin kalkması gibi nedenlerle de düşüklere, erken membran rüptürü ve erken doğumlara yol açabilmektedir. Uygulan cerrahi prosedürde en önemli faktör alınan servikal doku miktarı ve kalan servikal doku hacmi olarak belirtilmiştir. Soğuk konizasyonda alınan servikal doku hacminin daha fazla olması nedeniyle LEEP (loop electrosurgical excision procedure) ve lazer ablasyondan daha fazla erken doğum riski yarattığı gösterilmiştir (31).

2.3.11. Demografik Faktörler

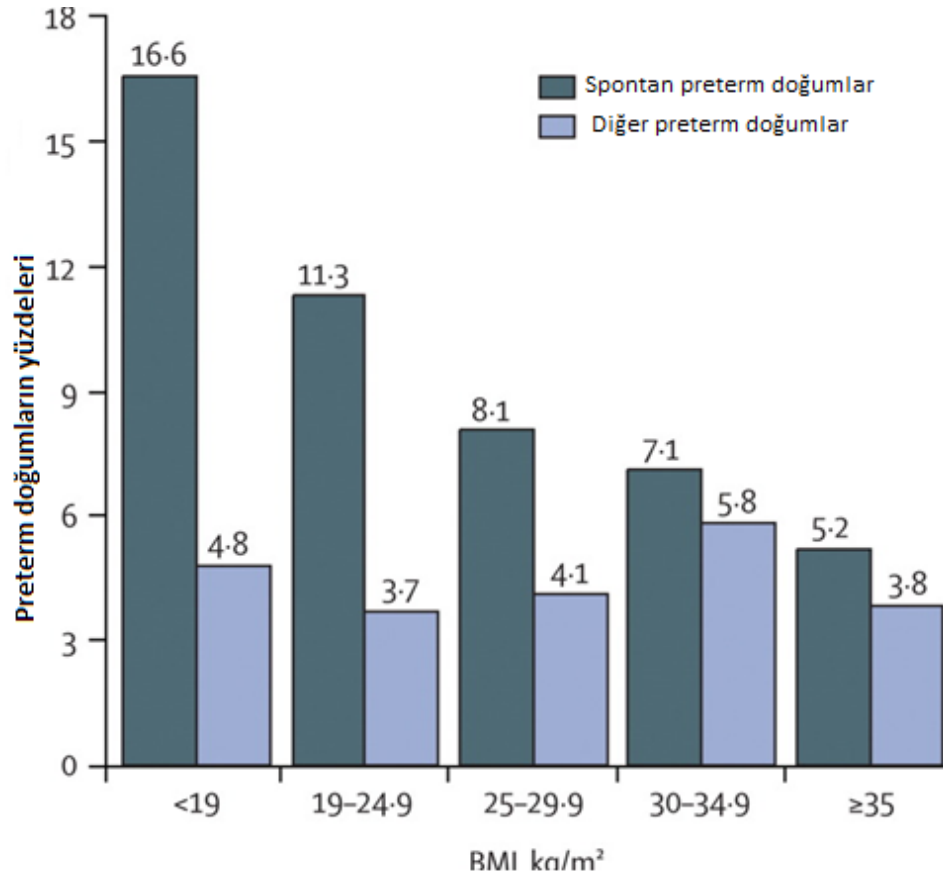
2.3.11.1. Maternal Irk, Yaş ve Parite

ABD ve Birleşik Krallık'ta siyah, Afrikalı-Amerikalı ve Afro-Karayipli olarak sınıflandırılan kadınların daha yüksek erken doğum riski altında olduğu bildirilmektedir. Erken doğum oranları siyah kadınlarda %16-18 iken beyaz kadınlar için %5-9 aralığındadır. Siyah kadınların ayrıca diğer ırk veya etnik gruplardan kadınlara göre çok erken erken doğum yapma olasılığı üç ila dört kat daha fazladır (6). Erken doğumla ilişkili diğer anne demografik özellikleri, düşük sosyoekonomik ve eğitim durumu, anne yaşı ve bekar medeni durumu içerir. Maternal yaş spektrumunun her iki ucundaki (10'lu ve 40'lı yaşlar) yaşlarda preterm doğum riski daha yüksektir (11). İleri anne yaşı ve multiparite daha yüksek erken doğum riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak nulliparite ile multipariteyi karşılaştıran

bazı çalışmalarda ileri anne yaşının pariteden bağımsız olarak erken doğum riskini etkilediğini göstermiştir. Anne yaşının 40 yaş ve üstü olmasının olumsuz obstetrik sonuçların ilgili artan riskleri ile birlikte erken doğum riskinin pozitif ilişkili olduğunu gösterilmektedir (32).

2.3.11.2. Vücut Kitle İndeksi (BMI) Ve Diyet

Gebelik sırasında beslenme durumu, BMI, besin alımı ve çeşitli analizler için serum değerlendirmeleri gibi vücut büyüklüğü göstergeleriyle tanımlanabilir. Gebelik öncesi düşük BMI, yüksek bir spontan erken doğum riski ile ilişkili bulunmuştur. Annenin beslenme durumunun erken doğumu etkileyebileceği birçok potansiyel mekanizma vardır; örneğin, spontan erken doğum, kan hacminin azalması ve uterus kan akışının azalmasıyla ilişkili annenin zayıflığından kaynaklanabilir. Zayıf kadınlar ayrıca daha az vitamin ve mineral tüketebilir, bunların düşük konsantrasyonları kan akışının azalması ve maternal enfeksiyonların artmasıyla ilişkilidir. Obez kadınların nöral tüp defektleri gibi doğuştan anomalileri olan bebekleri olma olasılığı daha yüksektir ve bu bebeklerin erken doğma olasılığı daha yüksektir. Obez kadınların ayrıca preeklampsi ve diyabet geliştirme olasılığı daha yüksektir ve bu bozukluklarla ilişkili erken doğumlar belirtmişlerdir (6) .



Resim 5. BMI ile spontan ve diğer preterm doğumların karşılaştırılması. (6)

2.3.12. Fiziksel Aktivite, Koitus ve Sosyoekonomik Düzey

Erken doğumla ilgili iş türü ve fiziksel aktiviteye ilişkin gözlemsel çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. İşle ilgili riskin araştırılması zor olmakla birlikte, uzun saatler çalışmak ve stresli koşullar altında ağır fiziksel işler, erken doğumda bir artışla ilişkilidir. Fiziksel aktivite düzeyi, erken doğum oranı ile doğru orantılı değildir (5). Bazı çalışmalarda, aktiviteye harcanan zaman arttıkça preterm doğum riskinde azalma olduğu bildirilmiştir. Hatta, gebelik sırasında düzenli egzersize devam eden kadınlarda erken doğum riskinin düşük olduğu konusunda bir uzlaşımın olduğu söylenebilir. Tek başına koitusun bir risk faktörü oluşturmadığı gösterilmiştir (11). Sosyoekonomik düzeyin düşük olması olumsuz doğum sonuçları riskinin artmasıyla ilişkilidir. Sosyoekonomik konuma en çok katkıda bulunanlardan biri eğitimidir. Daha az eğitim yılı, erken doğum, yetersiz fetal büyüme, ölü doğum ve bebek ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. Düşük eğitim düzeylerinin

nasıl kötü doğum sonuçlarına yol açabileceği tam olarak anlaşılamamıştır. Daha düşük eğitim düzeyine sahip kadınlar arasında daha yaygın olan sigara içme gibi kişisel alışkanlıklara atfedilebilir, ancak hem sigara içmeyi hem de eğitimi içeren çalışmalarda, bu faktörlerin her birinin doğum ağırlığı gibi doğum sonuçlarıyla bağımsız ilişkilerini ortaya koymaktadır. Sosyoekonomik konumun bir diğer önemli gücü, genellikle eğitim kazanımı ile belirlenen gelir düzeyidir. Daha yüksek gelir, daha iyi doğum sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (33).

2.3.13. Çevresel Faktörler, Sigara ve Madde Bağımlılığı

Çevresel maruziyetlerin olumsuz doğum sonuçlarına etkisi olarak erken doğum riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Kurşun ve çevresel tütün dumanı dışında, çevresel kirleticilerin erken doğuma katkısının yeterince çalışılmadığı sonucuna varmıştır. Norveç'te mesleki kurşun maruziyeti olan kadınlar arasında daha yüksek erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı doğumlar riski gösteren kohort verileriyle tutarlık göstermiştir. Olumsuz doğum sonuçlarına katkıda sebep olabilecek çevresel maruziyet hava kirliliği ve bileşenlerinin daha düşük doğum ağırlığı ve erken doğum risklerini artırdığı gösterilmiştir (33). ABD'de gebe kadınların yaklaşık %20-25'i sigara içiyor ve bunların %12-15'i gebelik boyunca sigara içmeye devam etmektedir. Tütün kullanımı, diğer faktörler risk faktörlerinden bağımsız olarak yapıldıktan sonra erken doğum riskini (<2 kat) artırır. Sigara kullanımının erken doğumla ilişkili olduğu mekanizmalar belirsiz olmakla beraber, hem nikotin hem de karbon monoksit güçlü vazokonstriktör etkisi vardır. Vazokonstriktör etkiyle plasenta hasarı ve azalmış uteroplasental kan akışı ile ilişkilendirilmektedir. Her iki yol da fetal büyüme kısıtlamasına ve erken doğumlara neden olmaktadır. Sigara içmek ayrıca sistemik bir inflamatuvar yanıtla ilişkilidir ve bu yolla spontan preterm doğumu artırabilmektedir. Ağır alkol tüketimi erken doğumla ilişkilendirilmiş olsa da, ne hafif ne de orta düzeyde alkol kullanımı genellikle erken doğum için bir risk faktörü olarak kabul edilmez. Kokain ve eroin kullanımı birçok çalışmada erken doğumla ilişkilendirilmektedir (6).

2.3.14. Stres

Yüksek düzeyde psikolojik veya sosyal stres yaşayan anneler, sosyodemografik, tıbbi ve davranışsal risk faktörlerinin etkilerine göre ayarlama yapıldıktan sonra bile erken doğum (genellikle <2 kat) riski artışı vardır. Ayrıca, barınma ve ciddi maddi zorluklar gibi nesnel olarak stresli koşullara maruz kalma da erken doğumla ilişkilendirilmiştir. Psikolojik veya sosyal stres ile erken doğum riskinin artması arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma tam bilinmemektedir (6). Maternal ve fetal stresin plasenta, desidua ve fetal membranlardaki hücrelerde kortikotropin salgılatan hormon (CRH) üretimini aktive etmektedir (6,11). Stresli ortamlarda yaşayan kadınlarda ayrıca C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçlerin serum konsantrasyonlarında artış izlenmiştir. Bu bulgular, sistemik inflamasyonun, stresin erken doğum riskini artırabileceği bir yol olabileceğini düşündürmektedir (6).

2.3.15. Kronik Maternal Medikal Hastalıklar

Tıbbi endikasyonlar ile belirtilmiş erken doğumun altında yatan klinik durumlar, maternal ve fetal olarak ayrılabilir; bunların şiddetli preeklampsi, plasental abruption, uterus rüptürü, kolestaz, fetal distress ve fetal büyüme kısıtlılığı bilinen daha önemli doğrudan nedenlerdir. Altta yatan maternal hastalıklar (örn. böbrek hastalığı, hipertansiyon, obezite ve diyabet), anne komplikasyonları (örn. preeklampsi) ve tıbbi olarak belirtilen erken doğum riskini artırır. Dünya çapındaki obezite ve diyabet salgını, bu nedenle, küresel erken doğuma giderek daha önemli bir katkıda bulunma olasılığı yüksektir (5).

Tablo V. Çevresel ve epidemiyolojik risk faktörleri

Maternal	Demografik
	İrk (Siyah, aborjin ve hispanik ırk) Düşük BMI Anne yaşının küçük olması
	Obstetrik
	Önceki erken gebelik kayıpları Preterm doğum öyküsü olması Gebelikler arasında kısa süre olması
	Medikal
	Servikal cerrahi Amniyosentez
Fetal	Erkek fetüs Çoğul gebelik Üremeye yardımcı teknolojiler
Paternal	İleri baba yaşı
Çevresel	Enfeksiyon
	Bakteriyel vajinozis Seksüel geçişli hastalıklar Periodontal enfeksiyonlar
	Sosyoekonomik
	Düşük sosyo-ekonomik düzey Fiziksel şiddet Evlilik durumu (yalnız anne) Stresli hayat Depresyon Madde kullanımı Aşırı alkol alımı Sigara içmek Kokain kullanımı Kırletici maddeler (Sülfür dioksit)
	Beslenme
	Yüksek homosistein Düşük B-12 ve B-6 vitamini Çoklu doymamış yağ asitleri Multivitamin kullanmama
Genetik	TNF-alfa poliformizmi Faktör VII/XIII poliformizmi

2.4. Patofizyoloji

Zamanında doğumun ve erken doğumun anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal olarak ortak mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizma; artmış uterin kontraktiletiyi, servikal olgunlaşmayı, membran-desidual aktivasyonu içine alır. Ancak, miaddaki spontan

eylem/doğumun ortak mekanizmasının fizyolojik aktivasyonu sonucunda oluşursa da, preterm eylem/doğum bu mekanizmanın patolojik aktivasyonunun sonucu oluşur. Bu aktivasyon miadında senkronize şekilde gerçekleşir, oysa erken doğumda senkronizasyon yoktur.

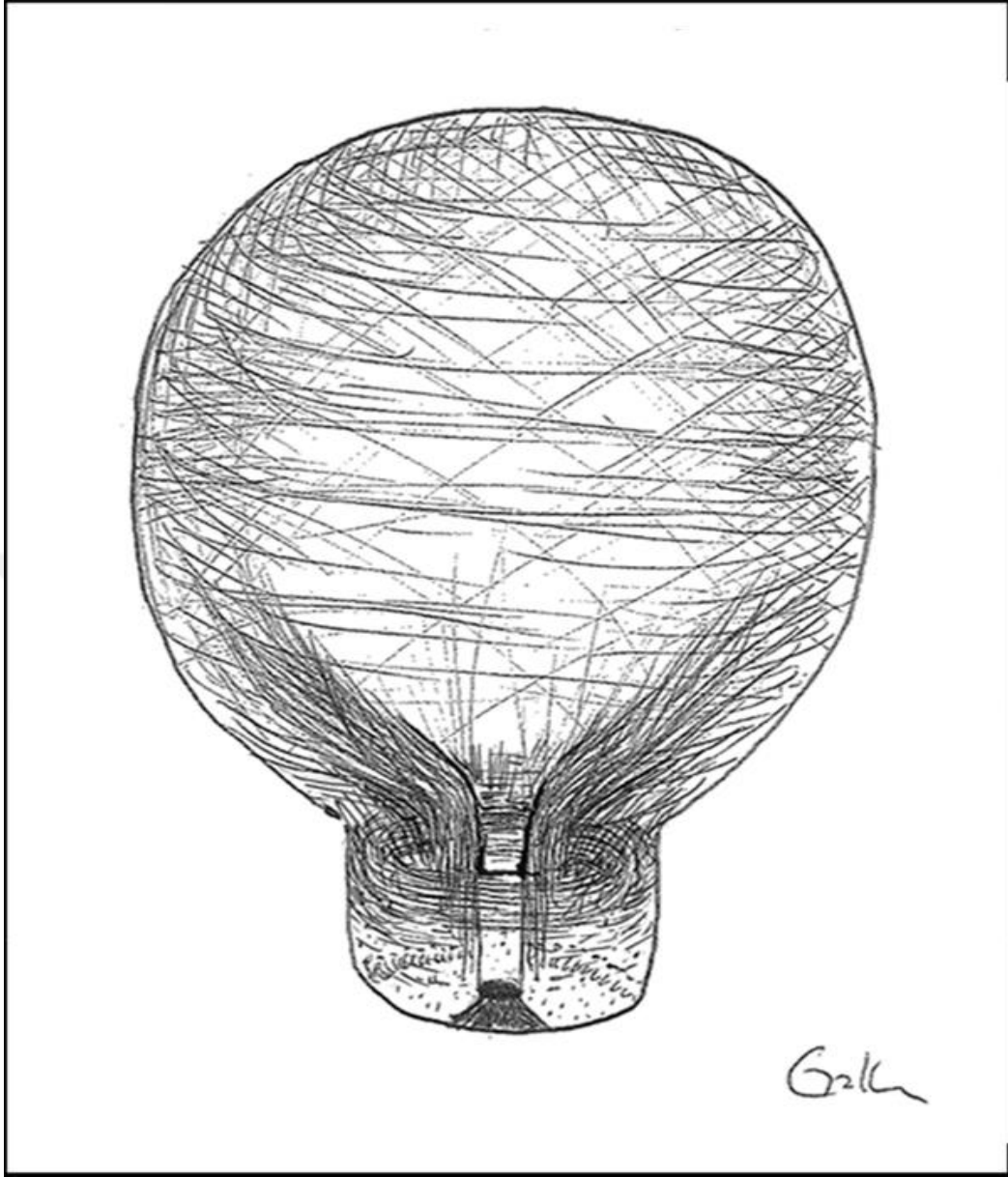
Miadında ve özellikle erken doğumun başlamasından sorumlu moleküler mekanizmalar belirsizdir. Bir "doğum kompleksi kaskadı" terimde doğumu tetikler. Erken doğum, bu kaskadı erken olarak uyaran veya kısa devre yapan mekanizmalardan kaynaklanır. Bu mekanizmalar, intrauterin enfeksiyon, kanama, aşırı uterus gerilmesi ve/veya maternal veya fetal stres gibi olaylar tarafından tetiklenen uterus içindeki proinflamatuvar yolların aktivasyonunu içerir (34). Fetal olgunlaşma temeline dayanan eylem sinyali fetal hipotalamustan kaynaklanır ve CRH salgılanmasının artmasına yol açar. Bu durum fetal adrenallerden adrenokortikotropin hormon (ACTH) simulasyonu ile kortizol üretimini uyarır. Sonuçta da doğum eyleminin aktivasyonuna yol açar. Fetus preterm eylemin başlamasına katkıda bulunur.

2.4.1. Servikal Değişiklikler

Spontan erken doğumlara yol açan tetikleyici faktörler değişse de, spontan erken doğuma giden son yol serviksin erken yeniden şekillenmesine –yumuşamasına – kısılmasına çıkmaktadır. Bu da serviksin açılmasına ve fetüsün doğumuna yol açar. Serviks, uterus alt kısmında gebelik sırasında uterusu kapalı tutan mekanik bariyerdir. Bir gebelik büyüdükçe, serviks, büyüyen gebelik ürünlerinin ağırlığından ve uterus duvarının gerilmesinden kaynaklanan karmaşık bir dizi kuvvetten kaynaklanan doku streslerine dayanmalıdır (35).

Uterin serviks silindir şeklinde, iç-internal os rahim gövdesiyle birleşimde ve dış-eksternal os vajinaya açılan yerdedir. Uterus ve serviks arasındaki doku sınırı kesin olarak tanımlanmamıştır, ancak kaslı uterus ve kollajenöz servikal doku arasında kademeli bir geçiş vardır. Servikal doku yapısı 1940'larda Danforth ve arkadaşlarının serviksin ağırlıklı olarak homojen, hidratlı, kollajenli bir yapı olduğunu bildirmesiyle kuruldu. Bu kollejenler proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, elastin, matris hücreli proteinlerdir. Serviks kollejenler ile bağışıklık hücrelerini, fibroblastları, düz kas hücrelerini ve glandüler/vasküler hücreleri içeren minimum miktarda hücre (yaklaşık %10-15) yapısına sahiptir (35).

Vücuttaki diğer yük taşıyan dokulara (yani kemik, tendon) benzer şekilde, serviksin mekanik gücünün esas olarak ekstrasellüler matriks (ECM) deki kolajen ağına bağlı olduğu düşünülmektedir. 1970'lerde yapılan çalışmalar, serviksteki kollajen ağının üç farklı tabakadan oluştuğunu bildirmiştir- stromanın ortasında servikal genişlemeye direnç sağlayan bir kollajen bölgesi, endoservikal kanalın etrafında sirküler olarak yer alır. En iç ve en dış tabaka ise internal osa paralel şeklinde bulunarak serviksi uterusu bağlayan kollajenlerdir (36). Kollajen ağının genel yapısına ek olarak, bir kolajen ağının gücü aynı zamanda kolajen lif hizalamasına ve kolajen fibrilleri arasında mevcut olan çapraz bağlanmanın derecesine ve tipine de bağlıdır. Zork ve arkadaşları, insan serviksinde kolajen çapraz bağlarının ölçülebileceğini ve iç os'un dış os'a kıyasla daha fazla kolajen çapraz bağ heterojenliği içerdiğini göstermiştir (37). Hem Reusch ve arkadaşlarının hem de Zork ve arkadaşlarının çalışması serviksin homojen bir yapı olmadığını ve iç ve dış os arasında dokularda bölgesel farklılıkların var olduğunu vurgulamaktadır. Çoğunlukla kolajen gibi görünen ve stromaya dağılmış az miktarda (yaklaşık %10) düz kas hücresi içeren dış os'un aksine, iç os yaklaşık %50-60 düz kas içerir. Ayrıca iç os'ta düz kas dağılımında bir model olduğu ortaya çıktı. Spesifik olarak, düz kas demetleri, endoservikal kanal çevresinde *sirküler olarak* bulunmaktadır. Düz kasın bu yönelimi, servikste düz kas içeriğinin kademeli serviksin ortasına kadar azalarak devam etmektedir (38).



Resim 6. Servikal doku yapısının hâkim paradigmasını gösteren Vink ve arkadaşlarından uyarlanan görüntü (35)

Bu paradigma, serviksin homojen bir kolajen yapı olduğunu belirtir. Ayrıca rahmin kaslı gövdesi ile serviksin kolajen yapısı arasında bir sınır olabileceğini göstermektedir.

Gebelikte, fetüsü uterusda tutmak için serviks güçlü ve kapalı kalmalıdır. Doğum eylemiyle birlikte, gebeliğin sonunda, serviks genişliyerek ve fetüsün doğumuna izin verecek kadar uyumlu olmalıdır. Birkaç çalışma, normal servikal olgunlaşmanın, servikse

bağışıklık hücrelerinin akışı ile karakterize edilen steril bir inflamatuvar durum olabileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte, çalışmalar bağışıklık hücrelerinin serviks dokusuna aktığını gösterse de, bağışıklık hücrelerinin servikse gitmesini neyin tetiklediği açık değildir. Birkaç çalışma servikal yeniden şekillenme ve doğumda sinir sisteminin rolünü araştırmıştır ve bu çalışmalar serviksteki sinirlerin "steril" bir nörojenik inflamatuvar durumu indüklemeye rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Fetus doğduktan sonra, serviks yeniden şekillenerek bir sonraki gebelik için kapalı internal os'a sahip olmaya geçer (35).

Gebelikte erken doğum tanısında servikal uzunluk ölçümünün kullanılmasıyla, serviks kısalmaya başladığında, bu sürecin genellikle dış os kapalı kalırken iç os'un hunilenmesi veya genişlemesi ile karakterize olduğu klinik olarak belirgin hale geldi. Ek olarak, bir fetüsün vajinal doğumundan sonra, dış os genişlerken (bazen haftalarca, aylarca ve hatta sonraki gebeliklerde) iç os hızla kapanmaktadır. (39).

2.4.2. Artmış Uterin Kontraktilite

Doğum eylemi, kısa süreli ve intrauterin basınçta hafif artış yapan koordinasyonsuz myometrial gerilmelerden, daha koordine olan ve intrauterin basıncı belirgin olarak arttırarak sonunda doğumu gerçekleştiren daha uzun süreli kasılmalara kadar değişen aralıkta uterin kontraktilite ile karakterizedir.

Uterus miyojenik bir organdır ve zar depolarizasyonu, hücre içi kalsiyum artışı ve kuvvet oluşumu ile sonuçlanan elektriksel aktivite dalgalarını takiben kendiliğinden kasılır. Uterus aktivitesi hormonal veya nöral stimülasyonun yokluğunda meydana gelebilirken, miyometriyal hücrelerde bulunan G protein kenetli reseptörün (GPCR'ler) aktivasyonunun, kasılmalar üzerinde derin uyarıcı veya engelleyici etkileri vardır.

Progesteron gebelik devamlılığı için en önemli hormondur. Bu, memelilerde doğum eyleminin başlamasının, maternal progesteron geri çekilmesiyle sonuçlanan mekanizmalarla ilişkili olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Koyunlarda doğum, fetal hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonu, artan fetal kortizol sekresyonu ile başlatılır. Böylece maternal progesteron seviyeleri düşer ve östradiol seviyeleri yükselir. Bu steroid değişiklikleri, artan intrauterin prostaglandin üretimini, servikal yumuşamayı ve uterus kasılmalarını teşvik eder. Ayrıca, fetal adrenal kortizol, plasental trofoblastta prostaglandin sentaz tip 2'yi indükler ve

prostaglandin E2 üretimindeki artış, bu da P450 kaskadının aktivasyonunu güçlendirir (40).

Sessiz durumdaki myometriumun aktif kasılma durumuna, anti-enflamatuar ve pro-inflamatuar yollar arasındaki dengenin bozulmasıyla başlar. Bu dengenin bozulması ile kemokinler (interlökin-8), sitokinler (1-interlökin ve 6), ve kontraksiyon ilişkili protein (ekspresyon ve reseptörleri oksitosin, konneksin 43, prostaglandin reseptörleri) üretimi artar. Progesteron hakimiyeti, bu genlerin ekspresyonunu baskılayarak uterus sessizliğini koruma sağlar. MiR-200 ailesinin yakın dönemde artan ekspresyonu, kasılma genlerini baskılayabilir ve bu nedenle progesteron katabolizmasını ve dolayısıyla doğum eylemini aktive eder (34).

2.4.3. Desidual Membran Aktivasyonu

Desidualize endometrium (desidua), intrinsik ve spesifik immünolojik ve endokrin fonksiyonlarla gebelik boyunca fetoplasental üniteyi saran ve koruyan özel bir stromal doku olarak tanımlanabilir. Endojen desidual stromal hücrelerin yanı sıra gebelik boyunca değişen oranlarda bulunan çeşitli maternal immün hücrelerden oluşur (41).

Konsepsiyon materyalinin yani fetüs ve eklerinin endometrium/desidua içinde bir inflammatuar yanıtı oluşturmaz. Benzer şekilde, konseptus, gelişimi ve metabolizması hasar veya stres sinyallerine neden olmadığı için inflammatuar bir yanıtı tetiklemez; yani, konseptusun varlığı, çevreleyen anne dokuları için bir tehdit oluşturmamak için koruma şeklinde bir bariyer görevi görür. İnflamasyon baskılanmasında progesteron, birincil hormonal aracıdır ve düzensizliği, desidual inflamasyona yol açan ara sinyal yollarını aktive eder. Bu mekanizmalar gebeliğin erken döneminde en güçlüsüdür ve zamanla azalır. İlerleyen gebelik yaşı, aktif baskılamanın geri çekilmesi ve/veya endometrium/desidua içinde inflammatuar sinyalleri indükleme yeteneğinin artması ile ilişkilidir. Bu da biyolojik olarak aktif çeşitli inflammatuar mediatörlerin (prostaglandinler [PG'ler], sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler ve reaktif oksijen türleri) üretimini ve salınımını aktive eder ve bu da maternal-fetal arayüzeyde düzenli uterus kasılmalarına ve servikal değişikliklere neden olur (42). Aktif anti-inflamatuar mekanizmalar çok erken geri çekilirse veya desidua metabolik olarak gestasyonda çok erken regüle edilirse, spontan erken doğum meydana gelecektir.

2.5. Belirti ve Semptomlar

Ağrısız veya ağrılı uterin kontraksiyonlara ek olarak, pelvik bası, menstruasyon benzeri kramplar, kanlı veya sulu vajinal akıntı ve bel ağrısı, ampirik olarak erken doğumla ilişkilendirilmiştir. Erken doğum eylemi açısından yüksek riskli gruptaki hastalara özel bir prenatal bakım ve takip uygulanmalıdır. Bu bulguların erken doğum tahminindeki yeri tartışmalıdır. Ancak bu bulgu ve semptomlar, preterm doğumun geç dönem belirtileri olarak kabul edilirler.

2.6. Tanı

Servikal açılma ve silinme oluşmadan önce oluşan uterus kasılmalarının gerçek doğum kasılmaları mı yoksa yalancı doğum kasılmaları (Braxton Hicks) ayrımı yapılmalı. Bu nedenle Amerikan pediatri akademisi ile Amerikan obstetri ve jinekoloji derneği (2012) servikal değişikliklere neden olan düzenli kontraksiyonların 37. hafta önce başlamasına erken doğum olarak tanımlamıştır.

Erken doğumu erkenden belirlemek adına yüksek risk gruplarının belirlenmesi için kurgulanmış 12 değişik risk skorlama sistemden en çok bilineni Creasy risk skorlama sistemidir. Bu sistemde gebe kadının demografik özellikleri, öyküsü, günlük alışkanlıkları, sosyoekonomik durumu ve güncel gebelik komplikasyonları dikkate alınarak 1-10 arası puanlama yapılmaktadır. 10 ve daha yüksek skorlar, preterm doğum için yüksek riskli kabul edilmektedir. Servikal değişiklikler de değerlendirilerek sonraki kontrollerde skorlama güncellenmektedir. Klinik pratik uygulamadaki yararı net değildir (11).

2.6.1. Biyokimyasal Parametreler

2.6.1.1. Fibronektin

Servikovajinal sıvıda bulunduğunda korio-desidual bozulmanın bir belirteci olan ve glikoprotein yapıdaki fetal fibronektin, bu zaman kadar tanımlanmış erken doğumun en güçlü biyokimyasal belirleyicisidir (43). Fetal fibronektin (fFN), mekanik veya inflamatuvar travma sonucu amniyotik sıvı ve plasentada da saptanmaktadır. Klasik olarak 50 ng/mL üzerindeki değerlerde “pozitif” olarak kabul edilmektedir. Kalitatif bir fFN testinin (50 ng/mL'lik tek bir eşişge dayalı olarak pozitif veya negatif bir sonuç veren) potansiyel olarak

yararlı olduğunu bulmuşlardır. Yüksek negatif prediktif değeri, yani yaklaşan doğumu ekarte etme yeteneği yüksek bulunmuştur (44). FFN 24 haftadan terme kadar servikovajinal sekresyonlarda izlenmez. Klinik bakım için fetal fibronektin testinin önemli bir özelliği negatif prediktif değerinin yüksek oluşudur. Şüpheli erken doğum vakalarında, negatif testi olan kadınların sadece %1'i bir sonraki hafta doğum yaptığı görülmüştür (6).

2.6.1.2. Akut Faz Reaktanları

Akut faz reaktanları, inflamasyona sistemik yanıtı ve doku hasarını yansıtır. Kronik inflamasyona da eşlik ederler. Seruloplazmin, CRP, serum amiloid A, fibrinojen, alfa-1 antitripsin, haptoglobin, IL-1 ve IL6, TNF- α , kortizol, hepsidin, ferritin, prokalsitonin, bakır pozitif akut faz reaktanyken, prealbumin (transtretin), albumin, transferin, demir, kalsiyum ve çinko negatif akut faz reaktan örnekleridir. İnflamatuvar belirteçlerin preterm doğumların öngörüsünde kullanılabileceği iddia edilmektedir (11).

Servikovajinal sıvıdaki IL-6 ve IL-8 seviyeleri 7 gün içinde erken doğum ile ilişkilendirildi ve özellikle servikal uzunluk ile birleştirildiğinde başarılı bulundu. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) ve plasental alfa makroglobulin-1 (PAMG-1) erken doğum riski olan hastaların servikal sıvılarında anlamlı olarak daha yüksek oranlarda pozitif olması için erken doğumu öngörmek için bir belirteç olarak bulunmuş (43).

Maternal serumda calponin 1, kısa vadeli eken doğum tahmini için biyobelirteç olarak talep edilen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (45). Maternal serum alfa fetoprotein (AFP)/amniyotik sıvı AFP oranı, küçük örnek boyutlu bir çalışmada IUGR ve erken doğum için potansiyel bir öngörücü olarak önerilmektedir (46).

Gebelikte düşük ferritin düzeyinin maternal anemiye işaretle spontan erken doğumu artıracığına, aksine yüksek ferritin seviyesinin yeterli maternal demir deposuna işaretle erken doğuma karşı koruyucu olduğuna inanılırken bu durumun aksine klinik çalışmalarda iki ve üçüncü üç aylarda artmış ferritin düzeyi ile erken doğum ve EMR arasında ilişki bulunmuştur (11).

25-34. haftalarda ölçülen maternal tükürük estriolünün preterm doğurmayacak kadınları belirlemede %82 negatif prediktif değeri vardı ve bu, erken doğumu önlemek için gereksiz müdahalelerden kaçınmak için kullanılabilir (47).

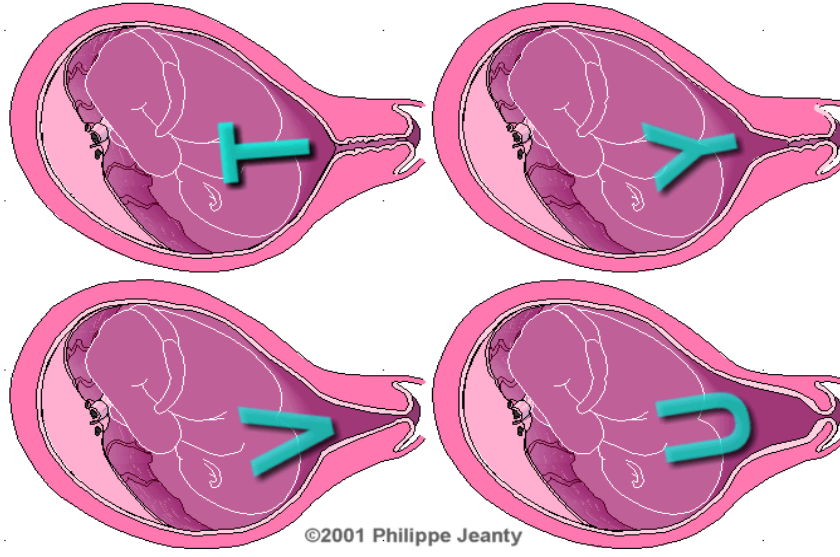
2.6.2. Servikal Açılma ve Servikal Ultrasonografi

Erken doğum tehdidinde klinik yönetim için serviksin durumunu değerlendirmek çok önemlidir. Servikal açıklığı belirlemek için yapılan vajinal muayenede servikal kanalı değerlendirmede Bishop skorlaması yaygın olarak kullanılmaktadır. 1996'da, Iams ve arkadaşlarının yaptığı dönüm noktası çalışması, TVUSG ile ölçülen kısa bir servikal uzunluğun spontan erken doğumun önemli bir belirleyicisi olduğunu ortaya koydu (48). Spontan erken doğumu öngörmek için dijital servikal muayeneden daha güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

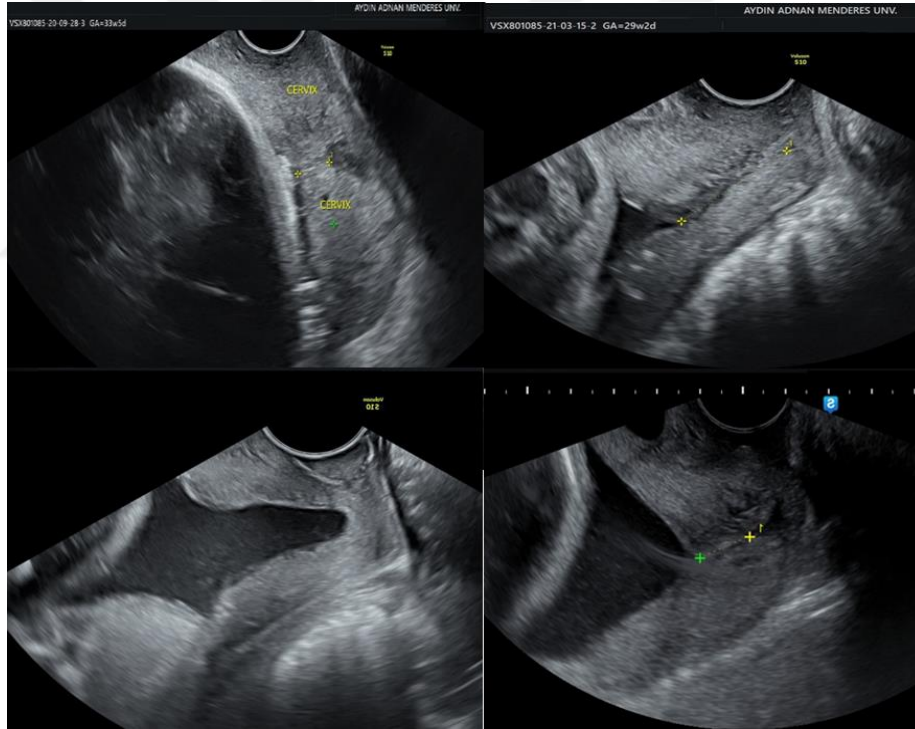
“Multipar” bir serviksin, dış os'un yumuşak dilate olduğu ve iç os'un sıkıca kapalı olduğu bir serviks olarak karakterizedir. Serviks bozulmaya iç os'tan başlamış gibi görünen huni veya genişleme olduğunu gösterilmiştir (38).

Erken doğum tanı ve tedavi prognozunda servikal skorlama yani Bishop skoru kullanılabilir. Servikal kriterler içinde en önemli risk faktörü servikal internal os'un açık olma durumudur. Ancak vajinal muayene ile eksternal servikal os kapalı ise internal servikal os'taki değişiklikler anlaşılamaz. Eksternal servikal os'ta önemli değişiklikler olmadan internal os'un dilatasyonunu ancak Ultrasonografik olarak gösterebilmek mümkün olmaktadır.

TVUSG'de servikal değişiklikler, internal servikal osun ilk açılmasını, progresif servikal genişleme ve endoservikal kanalın internalden eksternal os'a doğru kısalmasını ve son olarak eksternal osun genişlemesini görüntülenebilir. İç servikal os'un açılması, amniyotik zarların servikal kanala çıkıntı yapmasına izin verir, bu işlem hunileşme olarak tanımlanır. Serviks silindikçe alt uterin segment ile servikal kanalın eksenindeki ilişki-görüntü de değişir ve “T”, “Y”, “V” ve “U” harflerinin şekline göre tanımlanır. “T” endoservikal kanalın uterus boşluğu ile birleştiği alanın normal ilişkisini-görüntüsünü temsil ederken “U” serviksin neredeyse tamamen silinmesini temsil eder ve erken doğum için en yüksek riske sahiptir (49).



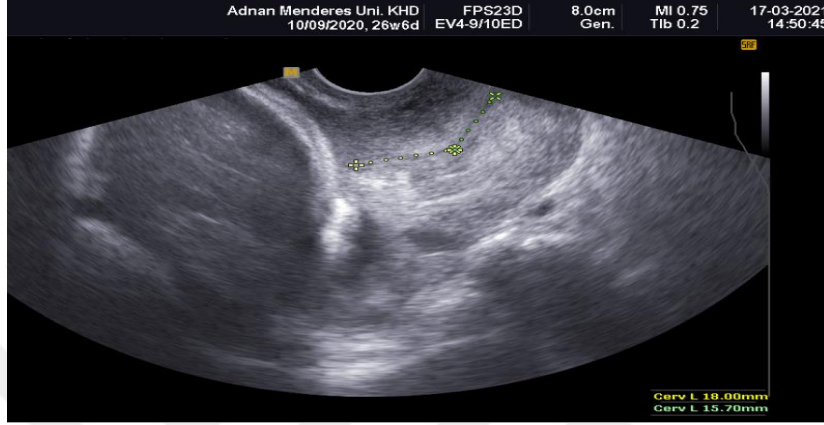
Resim 7. T, Y, V ve U şeklinde servikal funneling görünümleri (50)



Resim 8. Servikal hunileşmenin “T”, “Y”, “U” ve “V” şekillerinin ultrasonografik görünümleri

İncelenen popülasyona ve değerlendirmedeki gebelik yaşına bağlı olarak, mevcut literatürde “kısa” bir servikal uzunluk (CL) tanımlamak için klinik sınır 15 ila 30 mm arasında değişmektedir. TVUSG, CL'yi ölçmek için 'altın standart' modalite olarak kabul

edilir. Boşaltılmış mesane ile vajinal transdüser vajinanın ön forniksine yerleştirilmeli ve endoservikal kanal görülebilecek şekilde yerleştirilmelidir. Görüntü, ekranın en az yarısını dolduracak şekilde büyütülür ve CL ölçümünü elde etmek için iç ve dış işletim sistemine pergeller yerleştirilir. Servikal os eğri ise, iki ayrı düz çizginin toplamından yararlanılabilir (51).



Resim 9. Servikal uzunluk ölçüm tekniği

2.7. Yüksek Riskli Kadınlarda Erken Doğumu Azaltmak İçin Müdahaleler

Progesteron, erken doğumu önlenmede maternal-fetal arayüzde anti-inflamatuar ve immünomodülatör özelliklere sahip olduğu, böylece uterus kontraktilesini, prostaglandin salınımını ve ardından servikal genişleme ve silinmeyi azaltmakla birlikte, spontan erken doğumu önlemedeki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Progesteron takviyesi, önceden erken doğum öyküsü olan kadınlarda spontan erken doğumu önlemek için en iyi bilinen strateji olmaya devam etmektedir. İntramüsküler 17 α -hidroksiprogesteron kaproat veya vajinal progesteron kullanan ve daha önce erken doğum öyküsü olan kadınlarda spontan erken doğum oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu ortaya konulmuştur. Ayrıca, daha önce erken doğum öyküsü olmayan ve tesadüfen kısa servikse (ikinci trimesterde TVUSG’de ≤ 20 veya 25 mm) sahip olan kadınlarda, vajinal progesteron eklenmesinin spontan erken doğum riskini azalttığı gösterilmiştir (52).

Servikal serklaj, sıklıkla servikal yetmezliğin tedavisi veya tekrarlayan spontan erken doğumun önlenmesi için cerrahi bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Serklaj

uygulamanın, çok erken doğmuş bir bebek doğurma riski en yüksek olan kadınlarda zayıf fonksiyonel serviks yapısal destek sağladığı düşünülmektedir. Bazı kadınlar endikasyondan bağımsız olarak serklajdan >32 hafta sonra başarılı bir şekilde doğum gerçekleştirirken, diğerleri tedavide başarısız olur. Bu nedenle, önceden spontan erken doğumu 34 hafta altında olan kadınlara, geç ilk trimesterde profilaktik serklaj veya ikinci trimesterin ortalarında servikal uzunluk taraması seçenekleri sunulabilir ve daha sonra serviksin erken doğum semptomları olmadan kısalması halinde serklaj yerleştirilmesi önerilebilir (52,53).

2.8. Tedavi

Kontraksiyonlar ve servikal değişiklikler iyice ilerledikten sonra veya membranlar rüptüre olduktan sonra doğum eylemini durdurmak için ilaçlarla tedavi gebe kadınlığı daha fazla intrauterin gelişme ve olgunlaşmaya müsaade edecek kadar uzatmaya yeterli değildir. Ama kullanılmaları halinde, preterm doğumu, neonatal morbidite ve neonatal mortaliteyi azalttıkları gösterilmiş olan 3 müdahale zaman kazandırarak doğumu bir süre için erteleyebilmektedir.

Anne ve fetüsün uygun hastaneye doğum öncesi sevkini sağlamak, Grup B streptokoklarla neonatal enfeksiyonu önlemek amacıyla antibiyotikler, Respiratuar distress, intraventriküler kanama ve diğer nedenlere bağlı neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla anneye glukokortikoid-magnezyum tedavisi uygulanır.

2.8.1. Yatak İstirahati

Yatak istirahati, erken doğum riski yüksek olan kadınlar için kabul edilen standart bir başlangıç tedavisi olarak düşünülmektedir. Bu tavsiye, gebelik sırasında yoğun çalışma ve yoğun fiziksel aktivitenin erken doğumla ilişkili olabileceğine ve yatak istirahatinin uterus aktivitesini azaltabileceği fikrine dayanmaktadır. Öte yandan, yatak istirahati diğer sonuçlar üzerinde bazı olumsuz etkilere sahip olabilir. Venöz tromboz, kas atrofisi ve kas-iskelet sistemi semptomları ve annede kilo kaybı olasılığını artırmaktadır (54). Kadınlar ve aileleri içinde doğrudan diğer çocukların bakım masrafları nedeniyle veya dolaylı olarak işe devamsızlık yoluyla aile içinde olumsuz ekonomik ve psikolojik etkiler yaratmaktadır. Son olarak, sağlık bakım maliyetlerini de arttırabilir.

Gözlemsel çalışmalar, gebelik sırasında yoğun çalışma ve yoğun fiziksel aktivitenin erken doğumla ilişkili olabileceğini öne sürmüştü. Bununla birlikte, yüksek riskli gebe kadınlarda yatak istirahati sonuçları iyileştirdiğini gösteren epidemiyolojik çalışma yoktur. Erken doğumu önlemek için evde veya hastanede yatak istirahati kullanımını destekleyen veya reddeden hiçbir kanıt yoktur (55).

2.8.2. Hidrasyon

Erken doğum riski olan gebe kadınların dolaşımlarında genellikle daha düşük miktarlarda sıvı bulunduğundan, bazen intravenöz sıvı tedavisi denenir (hidrasyon). Fazla sıvının bir şekilde kasılmaları yavaşlatabileceği umulmaktadır. Bununla birlikte, mevcut sınırlı bilgilerden incelemede, erken doğumu önlemeye yardımcı olmak için hidrasyon kullanımının, dehidrate kalmış kadınlar için yararlı olabilmesine rağmen, bir yararı olduğuna görülmemiştir (56).

2.8.3. Tokolitik Tedavi

Tokolitik ajanlar, uterus kasılmalarını yavaşlatabilen veya baskılayabilen çok çeşitli ilaçları içerir. Tokolitik ilaçların etkinliği, bir tokolitik ilacın diğeriyle veya daha nadiren plasebo ile karşılaştırıldığı ve gebeliği 48 saat veya 1 hafta süre uzatabilme yeteneklerinin değerlendirildiği çalışmalarla incelenmiştir. Tokolitik tedavinin erken doğum eyleminde, fetüsün olgunlaşması için zaman tanınması ve potansiyel olarak erken doğumun zararlı etkilerinden kaçınması, doğum öncesi kortikosteroidlerin uygulanması ve klinik bir etkiye sahip olması için zaman kazanılması ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (veya diğer hizmetlerin) mevcut olduğu daha yüksek bir bakım merkezine intrauterin transfer için zaman kazandırır (57).

Uterusun kasılması, miyometriyal hücrelerde hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarındaki artışlarla uyarılır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonuna hem voltaj kapılı kalsiyum kanalları (kalsiyum iyonlarının akışı için) hem de sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınımı aracılık eder. Kalsiyum iyonları, kalmoduline bağlanır ve miyometriyal hücrelerde miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive ederek, miyozin hafif zincirlerinin fosforilasyonuna yol açar, kontraktil proteinlerde çapraz köprüleşmeyi başlatır ve nihayetinde miyometriyal kasılmayı başlatır.

Tokolitik ajanlar uterus kasılmalarını iki farklı yoldan biriyle inhibe eder. Birinci yol myometriumdaki kontraktıl proteinleri etkileyerek gerçekleşir (hücre içi haberciler yoluyla miyozin fosforilasyonunu bloke ederek). Betamimetikler, nitrik oksit donörleri, magnezyum sülfat ve kalsiyum kanal blokerleri kontraktıl proteinleri etkiler. Betamimetikler, beta-adrenerjik reseptörlere bağlanır (miyozin hafif zincir kinazı inhibe eden hücre içi siklik adenosin monofosfatı artırır) miyozin fosforilasyonunu önler. Nitrik oksit donörleri, siklik guanozin monofosfat yoluyla benzer bir tepki üretir. Bunun tersine, magnezyum sülfat ve kalsiyum kanal blokerleri, hücre içi kalsiyum iyonu girişini önleyerek miyozin hafif zincir kinaz aktivitesini de azaltır.

Uterusun kasılmasını önlemenin ikinci yolu, miyometriyal uyarıcıların (oksitosin ve prostaglandinler gibi) sentezini veya aktivitesini bloke etmektir. Oksitosin reseptörlerini bağlayarak, oksitosin reseptör antagonistleri (atosiban gibi), normalde hücre içi kalsiyum seviyelerini artıran oksitosin aracılı hücre içi inositol trifosfat artışını önler. Nispeten, prostaglandin üretimini katalize eden siklo-oksijenaz (COX) enzimleri, genel (COX) ve seçici (COX-2) enzim inhibitörleri tarafından inhibe edilebilir.

Tokolitik ajanların Cochrane meta-analizleri, kalsiyum kanal blokörlerinin ve oksitosin antagonistlerinin en iyi fayda/risk oranını içerdiği ve doğumu 2-7 gün arasında geciktirebildiğini göstermiştir (58). Beta mimetik ilaçların doğumu 48 saat geciktirebildiğini, ancak önemli yan etkiler taşıdığını bildirilmiştir. COX inhibitörleri uterus kasılmalarını inhibe ederek doğumu erteleyebilir ancak COX inhibitörlerinin bebeğin kalbi, akciğerleri ve böbrekleri ile anne üzerinde olumsuz etkileri olabilir (59). Magnezyum sülfatın tokolizde etkisiz olduğunu göstermiştir (60).

Tokolizin kontrendike olduğu maternal durumlar ciddi hipertansiyon (eklampsi, preeklampsi, kronik hipertansiyon), antepartum kanama, kalp hastalığı, gebe kadının devamı için kontrendikasyon oluşturan herhangi bir medikal ya da obstetrik durum ve tokolitik ajanlara hipersensivitedir. Fetal kontrendikasyonlar ise miad gebelik hafta olması, dilatasyon ve efasmanın ilerlemiş olması, intrauterin ölü fetüs veya fetüsün yaşamla bağdaşmayan anomaliasinin olması, koryoamniyonit, fetal distres ve gelişme geriliği olarak özetlenebilir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada gebe kadınlarda rutin obstetrik ultrasonografi muayenesi esnasında dinamik servikal değişiklik ile erken doğum arasındaki ilişki prospektif olarak araştırıldı. Çalışmada kontrol grubu kullanılmadı. Çalışmaya başlamadan önce Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Protokol no: 2020/176).

Bu çalışma 01.10.2020-01.10.2021 tarihleri arasında tek bir merkezde; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Gebe Polikliniği, Gebe İzleme-Tetkik Polikliniğine başvuran veya çevre merkezlerden farklı sebeplerle sevk edilen, 20-34 gebelik haftaları arasındaki tekil gebe kadınlar ile gerçekleştirildi. Çoğul gebelikler, serklajı olan gebelikler, erken membran rüptürü olan gebelikler, servikal açıklığı 3 cm'den fazla olan gebelikler, bilinen uterin anomalisi olanlar ve fetal anomalili gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Sayılan kriterleri karşılayan tüm gebe kadınlara çalışmaya katılmaları teklif edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcılara çalışma, yapılacak ultrasonografik muayene ve bu muayenenin olası riskleri hakkında yalın bir dille bilgi verildi. İstedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları, katılmayı kabul ettikleri takdirde herhangi bir ücret ödenmeyeceği bildirildi ve çalışmaya katılım onayını belirtir aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

Tüm gebe kadınların yaşları, eğitim düzeyleri, gravidite ve pariteleri, son adet tarihleri, daha önceki doğum şekilleri (sezaryen doğum, vajinal doğum), önceki doğumlarındaki gebelik haftaları ve doğum endikasyonları, gebelik öncesi kiloları ve boy ölçümleri, BMI gibi demografik verileri kaydedildi.

Son adet tarihleri katılımcıya ait ilk trimester ultrasonografik ölçümler ile doğrulandı. Son adet tarihini bilmeyenlerin gebelik haftalarını belirlemek için tespit edilen erken dönem gebelik biometrik ölçümleri kullanıldı.

Tüm ölçümler standardizasyon sağlamak amacıyla aynı hekim ve aynı ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Tüm ölçümler GE Voluson S10 marka renkli ultrasonografi cihazının (General Electric, Chicago-IL, United States of America) ile transvajinal IC9-RS 3-8 MHz konveks prob ile yapıldı.

Kliniğimizde rutin gebelik takiplerinde, ikinci ve üçüncü trimesterde TVUSG ile servikal ölçüm rutin olarak yapılmaktadır. Çalışmamızda, erken doğum semptomları olan ve olmayan 20-34 haftalık tekil gebe kadınlarda 10 dakikalık süre içinde 2,5 dakika aralıklarla toplam 5 defa olmak üzere servikal uzunluk ölçümleri yapıldı. Servikal ölçümlerin bu şekilde yapılması ile muayene süresi olgu başına ortalama 10 dakika uzatmıştır.

Vajinal proba lubrikan jel sürülerek kondom takıldı ve dışına steril lubrikan jel sürüldü. Vajinal prob vajen içinde yavaşça ilerletilip, servikse bası yapmamasına özen gösterilerek serviksin sagittal görüntüsü elde edildi. Servikal ölçümler aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın 2/3'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapıldı. Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçüldü ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulundu. Toplam 5 ölçüm yapıldı ve ölçümlere ait görüntüler USG cihazının hard diskine kaydedildi.

Ölçüm yapılan servikal uzunluklar arasındaki farklar kaydedildi. İlk servikal uzunluk, en kısa uzunluk, en uzun ile en kısa ölçüm arasındaki fark (maksimum servikal uzunluk değişimi) ve maksimum servikal uzunluk değişiminin ortalaması olarak belirlen dinamik değişim değeri erken doğum semptomları olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldı. Erken doğum semptomları olan ve tedavi gerekliliğine karar verilen hastaların servis yatışları yapılarak tedavilerine başlandı.

Doğum haftası prospektik olarak takip edilerek, tıbbi kayıtlardan elde edildi. Preterm doğum 37. gebelik haftasının altındaki doğumlar olarak tanımlandı. Preterm doğumun tahmini için çalışmamızdan elde ettiğimiz dinamik servikal değişiklik değeri ile Rottenstreich ve arkadaşlarının çalışmasında (69) kullandıkları dinamik servikal değişiklik sınır değeri (4 mm) çalışıldı. Bu değerlerin erken doğumu öngörmede kullanılabilirliği araştırıldı.

Analizlerde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları (ortalama, standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmaları yapıldı. Niceliksel karşılaştırma yapılacak grupların normal dağılıma uygunluğu Skewness (çarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerleri de gözetilerek karar verildi. Normal dağılım gösteren iki grup

değerlendirmelerinde Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirirken Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirirken Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlarda, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Kliniğimize 01.10.2020-01.10.21 tarihleri arasında başvuran 20 ile 34. gebelik haftaları arasındaki olguların 147'si çalışmaya katılmayı kabul etti. Beş hastanın doğum haftasına ulaşamaması ve iki hasta iyatrojenik erken doğum nedeniyle (biri güven vermeyen fetal kalp hızı trasesi nedeniyle, diğeri plasenta dekolmanı nedeniyle); çalışma dışında tutuldu. Bu nedenle çalışma 140 hasta ile tamamlandı. Bunların 123'ü (%87) asemptomatik ve 17'si (%13) semptomatik gebe kadın idi. Tüm veriler prospektif olarak toplandı ve her hasta analize dahil edildi.

4.1. Demografik Veri Analiz Sonuçları

Çalışmaya katılan olguların yaşı 17 ila 45 arasında ve ortalama yaş 29.6 ± 6.2 yıldır. Semptomatik olgu grubunda yaş ortalamaları anlamlı düzeyde küçük saptandı ($p:0.004$).

Çalışmaya dahil edilen tüm gebe kadınların graviditesi 1 ile 8 arasında ve ortalama 2.3 ± 1.3 dir. Semptomatik gebe kadınların graviditesi anlamlı düzeyde daha az saptandı ($p:0.03$).

Çalışmaya dahil edilen tüm gebe kadınların pariteleri 1 ile 5 arasında ve ortalama 1.0 ± 1.0 dir. Asemptomatik ve semptomatik grupların paritelerinde anlamlı düzeyde fark izlenmedi ($p:0.06$).

Çalışmamızdaki tüm gebe kadınların BMI ortalaması 29.5 ± 6.2 kg/m^2 dir. Asemptomatik ve semptomatik grupların BMI ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi ($p:0.13$).

Çalışmaya dahil edilen asemptomatik ve semptomatik gebe kadınların öğrenim durumları (yok, ilköğretim, lise, üniversite) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark izlenmedi ($p:0.13$). Maternal yaş, gravidite, parite, BMI ve öğrenim durumu Tablo-VI'de belirtilmiştir.

Tablo VI. Olguların demografik verileri

	Tüm Gebe kadınlar (n=140)	Aseptomatik Gebe kadınlar (n = 123)	Semptomatik Gebe kadınlar (n= 17)	p
Maternal Yaş	29.56 ± 6.16 (17-45)	30.11 ± 6.17 (18-45)	25.59 ± 4.52 (17-36)	0,004*
Gravidite	2.29 ± 1.31 (1-8)	2.38 ± 1.32 (1-8)	1.65 ± 1.05 (1-5)	0,03*
Parite	1.04 ± 1.05 (0-5)	1.10 ± 1.04 (0-5)	0.59 ± 1.06 (0-4)	0,06*
BMI (kg/m ²)	29.51 ± 6.19	29.80 ± 6.29	27.39 ± 5.04	0,13*
Öğrenim Durumu				
Yok	2 (%1,4)	2 (%1,6)	-	
İlköğretim	61 (%43,6)	56 (%45,5)	5 (%29,4)	
Lise	43 (%30,7)	39 (%31,7)	4 (%23,5)	
Üniversite	34 (%20,3)	26 (%21,1)	8 (%47,1)	0,13**

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test. Metin içindeki rakamlar üste yuvarlanmıştır.

4.2. Hastaların Klinik Bulgularının Analizi

Çalışmaya dahil edilen gebe kadınların fetal prezentasyonu ve situsları vertex, makat, transvers ve diğer olarak sınıflandırıldı. Olguların gruplara göre dağılımı vertex 107 (%76,4), makat 18 (%12,9), transvers 2 (%1,4), diğer 13 (%9,3) olarak izlendi. Aseptomatik ve semptomatik grupların fetal prezentasyonları arasında fark izlenmedi (p:0,28).

Çalışmamızdaki gebe kadınların plasenta lokalizasyonları anterior, posterior ve diğer olarak sınıflandırıldı. Tüm gebe kadınların plasental lokalizasyonu anterior 67 (47,9), posterior 67 (%47,9), diğer 6 (%4,2) olarak saptandı. Her iki grubun plasental lokalizasyonu benzer olduğu görüldü. (p:0,53).

Olguların klinik başvuru haftaları ortalama 28±3.7 olduğu görüldü. Aseptomatik gebe kadınların klinik başvuru haftaları ortalamasının (27.7±3.8), semptomatik gebe kadınların başvuru haftaları ortalamasına göre (29.88±2.64) daha erken haftada olduğu izlendi, bu bulgu anlamlıydı (p:0,007). Gebe kadınlara ait fetal prezentasyon, plasental lokalizasyon, klinik müracaat haftaları tablo VII’da verilmiştir.

Tablo VII. Gebe kadınlara ait klinik bulgular

	Tüm Gebe kadınlar (n=140)	Aseptomatik Gebe kadınlar (n=123)	Semptomatik Gebe kadınlar (n=17)	p
Fetal Prezantasyon (sayı, %)				
Vertex	107 (%76,4)	94 (%76,4)	13 (%76,5)	
Makad	18 (%12,9)	14 (%11,4)	4 (% 23,5)	
Transvers	2 (%1,4)	2 (%1,6)	-	
Diğer	13 (%9,3)	13 (% 10,6)	-	0,28**
Plasenta Lokalizasyonu (sayı, %)				
Anterior	67 (%47,9)	57 (%46,3)	10 (%58,8)	
Posterior	67 (%47,9)	61 (%49,6)	6 (%35,3)	
Diğer	6 (%4,2)	5 (%4,1)	1 (%5,9)	0,53**
Polikliniğe Başvuru Haftası	28 ± 3.74 (20-34)	27.74 ± 3.81 (20-34)	29.88 ± 2.64 (23-33)	0,007*

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test ***Fisher Exact Test . Metin içindeki rakamlar üste yuvarlanmıştır.

4.3. Hastaların Servikal Uzunluk Veri Analizleri

Çalışmaya dahil edilen tüm gebe kadınların 0- 2,5-5-7,5-10. dakikalarda olmak üzere toplam 5 servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Bütün gebe kadınların 0. dakika serviks ortalama uzunluğu 35.5±9.3 mm; 2,5. dakika serviks ortalama uzunluğu 35.7±9.4 mm; 5. dakika serviks ortalama uzunluğu 35.8±9.4 mm; 7,5. dakika serviks ortalama uzunluğu 35.2±9.6 mm; 10. dakika serviks ortalama uzunluğu 35.7±9.4 mm olarak saptandı. Aseptomatik gebe kadınların semptomatik gebe kadınlarla 0. dakika (36.8±7.8 mm / 25.7±13.2 mm), 2,5.dakika (37.2±8.3 mm / 24.5±11.5 mm), 5. dakika (37.4±8.1 mm / 24.1±10.1 mm), 7,5. dakika (36.95±8.1 mm / 22.5±9.5 mm), 10. dakika (37.5±7.96 mm / 23.1±9.7 mm) servikal uzunluk ölçümleri kıyaslandığında, semptomatik gebe kadınların servikal uzunluk ölçümlerinin anlamlı düzeyde kısa olduğu görüldü (p:0.00).

Çalışmamızdaki gebe kadınların en kısa servikal uzunluk ortalaması 32.1±8.5 mm olarak saptandı. Aseptomatik gebe kadınların en kısa servikal uzunluk ortalamasının (33.7±7.1 mm), semptomatik gebe kadınların en kısa servikal uzunluk ortalamasına (20.4±9.4 mm) göre daha uzun olduğu saptandı (p:0.00).

Olgulardan elde edilen en uzun servikal uzunluk ortalaması 39.4 ± 9.7 mm olarak saptandı. Aseptomatik gebe kadınların en uzun servikal uzunluk ortalamasının (40.9 ± 8.3 mm), semptomatik gebe kadınların en uzun servikal uzunluk ortalamasına (28.1 ± 12.0 mm) göre daha uzun olduğu saptandı ($p:0.00$).

Çalışmamızdaki en uzun servikal ölçüm ile en kısa servikal ölçüm arasındaki fark (maksimum servikal değişiklik) ortalaması 7.3 ± 3.4 mm olarak saptandı. Aseptomatik gebe kadınların maksimum servikal değişiklik ortalaması (7.2 ± 3.3 mm) ile semptomatik gebe kadınların maksimum servikal değişiklik ortalaması (7.7 ± 4.3 mm) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p:0.64$). Olgulara ait servikal ölçüm bulguları tablo-VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII. Servikal uzunluk bulguları

CL Ölçümleri (mm)	Tüm Gebe kadınlar (n=140)	Aseptomatik Gebe kadınlar (n=123)	Semptomatik Gebe kadınlar (n = 17)	p
0.Dakika	35.46 ± 9.29	36.81 ± 7.76	25.65 ± 13.19	0,00*
2,5.Dakika	35.62 ± 9.43	37.16 ± 8.03	24.47 ± 11.45	0,00*
5.Dakika	35.82 ± 9.37	37.44 ± 8.05	24.12 ± 10.13	0,00*
7,5.Dakika	35.19 ± 9.55	36.95 ± 8.14	22.47 ± 9.54	0,00*
10.Dakika	35.74 ± 9.43	37.50 ± 7.96	23.06 ± 9.71	0,00*
CL Min	32.09 ± 8.54	33.70 ± 7.07	20.41 ± 9.41	0,00*
CL Max	39.38 ± 9.73	40.94 ± 8.29	28.06 ± 12.01	0,00*
CL Max-Min Farkı	7.29 ± 3.40	7.24 ± 3.28	7.65 ± 4.27	0,64*

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test ***Fisher Exact Test . Metin içindeki rakamlar üste yuvarlanmıştır.

4.4. Dinamik Servikal Ölçüm Analizi

Çalışmaya dahil edilen tüm gebe kadınların servikal ölçümlerinde maksimum servikal değişiklik ortalaması 7,3 mm olarak bulunmuştur. Maksimum servikal değişiklik 7,3 mm üstü olanlara dinamik değişiklik var olarak kabul edilirken 7,3 mm altındaki değişiklik yok olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebe kadınların 60 (%42,9)'ı dinamik servikal değişiklik var, 80 (%57,1)'i dinamik servikal değişiklik yok, olarak bulundu. Aseptomatik gebe kadınların dinamik servikal değişiklik olan gebeler 52 (%42,3) iken semptomatik gebe kadınların dinamik servikal değişiklik olan gebeler 8

(%47,1) olarak bulundu. Aseptomatik ve semptomatik gebe kadınlar arasında dinamik servikal değişiklik açısından anlamlı düzeyde fark izlenmedi (p:0,709). Olgulara ait dinamik servikal değişiklikler tablo-IX'da verilmiştir.

Tablo IX. Dinamik servikal uzunluk değişiminin (7,29) tablosu

Dinamik değişiklik	Çalışmaya Dahil Edilen Gebe kadınlar (n = 140)	Aseptomatik Gebe kadınlar (n = 123)	Semptomatik Gebe kadınlar (n = 17)	p
>7,29 mm	60 (%42,9)	52 (%42,3)	8 (%47,1)	0,709**
<7,29 mm	80 (%57,1)	71 (%57,7)	9 (%52,9)	

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test. Metin içindeki rakamlar üste yuvarlanmıştır.

Aseptomatik olan ve preterm doğum yapan gebe kadınların 7 (%35) tanesinde dinamik değişiklik varken, 13 (%65) tanesinde dinamik değişiklik izlenmemiştir. Semptomatik olup preterm doğum yapan 1 (%12,5) tanesinde dinamik değişiklik varken, 7 (%87,5) tanesinde dinamik değişiklik izlenmemiştir. Dinamik servikal değişiklik 7,3 mm olarak alındığında, aseptomatik grup ile semptomatik grup arasında dinamik servikal değişiklik olmayan gruplarda daha çok preterm doğum olduğu görüldü (p:0,04). Olgulara ait dinamik değişimin preterm doğum ilişkisi tablo-X da verilmiştir.

Tablo X. Dinamik servikal değişiklik ile preterm ve term doğum ilişkisi

Dinamik servikal değişiklik	Aseptomatik Gebe kadınlar (n = 123)		Semptomatik Gebe kadınlar (n = 17)		p
	Preterm (n= 20)	Term (n= 103)	Preterm (n= 8)	Term (n= 9)	
>7,29 mm	7 (%35)	45 (%43,7)	1 (%12,5)	7 (%77,8)	0,04**
<7,29 mm	13 (%65)	58 (%56,3)	7 (%87,5)	2 (%22,2)	

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test

Dinamik servikal değişiklik kriteri olarak 4 mm ve üstü olarak alındığında çalışma popülasyonunda 111 (%79,3)'i dinamik servikal değişiklik var, 29 (%20,7)'u dinamik servikal değişiklik yok, olarak bulundu. Aseptomatik gebeler ile semptomatik gebeler arasında dinamik değişiklik açısından guruplar arasında farklılık izlenmedi (p:0,345). Olgulara ait dinamik servikal değişiklikler tablo-XI'de verilmiştir.

Tablo XI. Dinamik servikal değişim (4mm) tablosu

Dinamik değişiklik	Çalışmaya Dahil Edilen Gebe kadınlar (n = 140)	Aseptomatik Gebe kadınlar (n = 123)	Semptomatik Gebe kadınlar (n = 17)	P
>4 mm	111 (%79,3)	99 (%80,5)	12 (%70,6)	0,345**
<4 mm	29 (%20,7)	24 (%19,5)	5 (%29,4)	

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test

Aseptomatik olan ve preterm doğum yapan gebe kadınların 15 (%75) tanesinde dinamik değişiklik varken, 5 (%25) tanesinde dinamik değişiklik izlenmemiştir. Semptomatik olup preterm doğum yapan 4 (%50) tanesinde dinamik değişiklik varken, 4 (%50) tanesinde dinamik değişiklik izlenmiştir. Dinamik servikal değişiklik 4 mm olarak alındığında, aseptomatik grup ile semptomatik grup arasında dinamik servikal değişiklik olan gruplarda daha çok preterm doğum olduğu görüldü (p:0,00). Bu bulgulara ait veriler Tablo XII'da verilmiştir.

Tablo XII. Dinamik servikal değişiklik (4mm) ile preterm ve term doğum ilişkisi

Dinamik değişiklik	Aseptomatik Gebe kadınlar (n = 123)		Semptomatik Gebe kadınlar (n = 17)		p
	Preterm (n= 20)	Term (n= 103)	Preterm (n= 8)	Term (n= 9)	
>4 mm	15 (%75)	84 (%81,6)	4 (%50)	8 (%88,9)	0,00**
<4 mm	5 (%25)	19 (%18,4)	4 (%50)	1 (%11,1)	

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test. Metin içindeki rakamlar üste yuvarlanmıştır.

4.5. Hastaların Tedavi Bulgularının Veri Analizi

Çalışmamızdaki gebe kadınların 19'una (%13,6) tedavi uygulanmışken 121'ine (%86,4) tedavi uygulanmadığı saptandı. Semptomatik olan gebe kadınların asemptomatik olan gebe kadınlara oranla daha çok tedavi uygulandığı görüldü (p:0.00). Tedavi uygulanan tüm gebe kadınların 3 (%15,8)'üne takip; 5 (%26,3)'ine progesteron; 11 (%57,9)'ine nifedipin tedavisi uygulandığı saptandı. Semptomatik ve asemptomatik gebe kadınların tedavilerinin farklılık arzettiğini ve semptomatik gebe kadınlarda nifedipin tedavisinin diğer tedavilere göre anlamlı düzeyde daha çok tercih edildiği saptandı (p:0.00).

Olguların 28'inin (%20) preterm dönemde ve 122'sinin (%80) term dönemde doğum yaptığı saptandı. Asemptomatik gebe kadınlara oranla semptomatik gebe kadınların daha fazla preterm dönemde doğum yaptığı görüldü (p:0,007). Bu bulgulara ait veriler Tablo XIII'da verilmiştir.

Tablo XI. Gebe kadınların tedavi alma durumu ve doğum haftaları açısından karşılaştırılması

	Tüm Gebe kadınlar (n = 140)	Aseptomatik Gebe kadınlar (n = 123)	Semptomatik Gebe kadınlar (n = 17)	p
Tedavi Alma Durumu (Sayı, %) Almış Almamış	19 (%13,6) 121 (%86,4)	6 (%4,9) 117 (%95,1)	13 (%76,5) 4 (%23,5)	0,00***
Tedavi Alanların Tedavi Şekli (Sayı,%) Takip Progesteron Nidilat	3 (%15,8) 5 (%26,3) 11 (57%,9)	1 (%16,7) 5 (%83,3) -	2 (%15,4) - 11 (%84,6)	0,00**
Doğum Haftası (Sayı,%) Preterm Term	28 (%20) 112 (%80)	20 (%16,3) 103 (%83,7)	8 (%47,1) 9 (%52,9)	0,007***

*Student- t Test **Ki-Kare (χ^2) Test ***Fisher Exact Test. Metin içindeki rakamlar üste yuvarlanmıştır.

4.6. Servikal Uzunluk Doğum Haftası İlişkisi Analizi

Çalışmaya katılan tüm gebe kadınların servikal uzunluk ve doğum haftaları kıyaslandığı zaman doğum hastası ile servikal uzunluk ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon izlenmedi. Bu bulgular tablo XII’de gösterilmiştir.

Tablo XII. Gebe kadınların servikal uzunluk ve doğum haftası açısından korelasyon analizi

Cx Min Doğum Haftası	Pearson Correlation	.329(**)
	Sig. (2-tailed)	.000

** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed). (Pearson Correlation Test)

5. TARTIŞMA

Preterm doğum, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerindendir. Spontan erken doğumu taramak için TVUSG ile servikal uzunluk ölçümü kullanılmaktadır (61,62). TVUSG ile saptanan servikal kısalmanın erken doğumun öngörüsü amacıyla kullanılmasıyla yenidoğan mortalite ve morbiditesinin azalacağı düşünülmektedir (63,64). Serviks kollajen yapısından kaynaklı olarak, doğuma yakın dönemde yumuşama ve kısalma gibi değişikliklere uğrayıp doğum sonrasında tekrar eski formuna dönebilmesi nedeniyle dinamik bir organdır (37). Serviksin dinamik değişiklik göstermesi, preterm doğumun öngörüsünde yenidoğan için zaman kazandırıp tedavi olanağı sağlayabilmektedir. Bu avantaj spontan erken doğum riski altındaki gebe kadınların doğru bir şekilde tahmin edilebilmesi yeteneğine bağlıdır. Trasvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçülerek spontan erken doğumu öngören çalışmalar mevcuttur (65).

Çalışmamızdaki tüm gebe kadınların ortalama yaşı 29.6 ± 6.2 iken; asemptomatik grupta 30.1 ± 6.2 , semptomatik grupta da 25.6 ± 4.5 olarak saptanmıştır. Bu değerler literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda semptomatik kadınların yaş ortalamasının anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. Bu, çalışmanın tersiyer bir sağlık kurumunda yapılmış olması nedeniyle ileri anne yaşına sahip olguların daha fazla refere edilmiş olmasına bağlanabilir. Çalışmada 40 yaş üstü 11 gebe kadın varken 18 yaş altında 1 gebe kadın bulunmaktaydı.

Maternal yaş ile preterm doğum arasında ilişki bulunmaktadır. 40 yaş üstü ve 18 yaş altındaki gebelikler erken doğum açısından riskli grupta bulunmaktadır (66,67). Jenkins ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması dinamik değişikliğin olduğu grupta 30 ± 5 , dinamik değişikliğin olmadığı grupta 30 ± 7 olarak bulunmuştur (23). Kurtzman ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması asemptomatik grupta 32.1 ± 6.5 , semptomatik grupta 30.1 ± 6.5 olarak bulunmuştur (68). Rottenstreich ve arkadaşlarının çalışmasına göre yaş ortalaması minimal ve maksimal değişiklik gruplarında 29.0, dinamik servikal değişiklik grubunda 28.0 olarak bulunmuştur (69).

Maternal BMI'nin erken doğum riski üzerindeki etkisi tartışmalı bir konudur. Gelişmiş ülkelerde annenin düşük kilolu olması bir risk faktörü iken obezite koruyucu etki olarak görülmektedir (47). Bir risk faktörü olan BMI ortalamaları açısından gruplar

incelendiğinde çalışmamıza dahil edilen tüm gebe kadınların BMI ortalaması 29.5 ± 1.1 kg/m², asemptomatik grubunda 29.8 ± 6.3 kg/m² ve semptomatik 27.4 ± 5.0 kg/m² olarak saptanmış ve gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ehrenberg ve arkadaşlarının çalışmasında obez gebe kadınların spontan erken doğum riski düşük bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda obezite ile spontan erken doğum ilişkisi açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Bunun BMI dağılımlarının gruplar arasında benzer olmasıyla ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önce erken doğum yapmış kadınların riski, önceki doğumların sayısına ve gebelik haftalarına bağlı olarak %15 ile %50 arasında değişmektedir (6). Erken doğum riskinin, erken doğum öyküsü olan gebelerde yüksek olması nedeniyle çalışmamızda bu grup dışlanmıştır. Bu çalışmamızın üstünlüklerinden birisi olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda gravidite sayısı asemptomatik gebe kadınlarda 2.38 ± 1.32 , semptomatik gebe kadınlarda 1.65 ± 1.05 saptanmış olup anlamlı bulunmuştur. Asgharnia ve arkadaşlarının çalışmasında vaka grubu ile kontrol grubu parite sayısının (sırayla 2.2 ± 0.8 / 2.3 ± 0.5) farklı olmadığı (71), paralel şekilde Rottenstreich ve arkadaşlarının çalışmasında minimal-maksimal dinamik servikal uzunlukta gravidite ve parite sayılarının benzer olduğu bildirilmiştir (69). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmasının nedeni, gravidite sayısı içerisinde abortus sayılarının dahil edilmesi ve abort öyküsünün spontan erken doğum için risk faktörü olmasına bağlanmıştır. Bunun yanında çalışmamızda parite sayısı asemptomatik gebe kadınlarda 1.1 ± 1.0 , semptomatik grupta 0.6 ± 1.1 olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Düşük eğitim düzeyi preterm doğum için bir risk faktörüdür (6,12). Bizim çalışmamızda gruplar arasında eğitim düzeyleri açısından fark yoktu. Esplin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada az eğitilmiş gebe kadınların preterm doğum riskinin arttığını (72), benzer bir çalışmayla da Xiang ve arkadaşları düşük eğitim düzeyi ile preterm doğum arasında ilişki göstermiştir (73).

Çalışmamızda ölçtüğümüz servikal uzunlukların asemptomatik gebelerde, semptomatik olanlara göre anlamlı derecede daha uzun (Sırayla, 35mm ve 25mm altında) olduğu izlendi. Çalışmamızda preterm doğum sayısı asemptomatik grupta 20 (%16,3), semptomatik grupta ise 8 (%47,1) olarak anlamlı bulundu. Esplin ve arkadaşları 22 ila 30. gebelik haftalarındaki transvajinal servikal uzunluk değerinin spontan preterm doğumun tek

ve en doğru öngören parametre olarak bulmuştur. Bu çalışmada, 25 mm preterm eylem ön görüsü açısından cut-off olarak değerlendirilmiştir (74). Thain ve arkadaşları yaptığı benzer bir çalışmada 2. trimester servikal uzunluk ölçümü sınır değerini 25 mm olarak bulmuştur. Bu değer in altında olan gebe kadınların erken doğum riskini anlamlı olarak yüksek belirtmişlerdir (75).

Çalışmamızda hastaların Poliklinik veya Acil Servis'e başvuruındaki ortalama haftası 28 ± 3.7 idi. Aseptomatik gruptaki kadınların semptomatik gruba göre daha erken haftalarda başvuruda bulundukları görüldü (Sırayla, 27.7 ± 3.8 ve 29.9 ± 2.6 hafta). Bu fark çalışmaya dahil edilme kriterleri içinde seçim haftasının daha geniş tutulmasına bağlandı. Ortalama haftalar ise diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Kurtzman ve arkadaşları çalışmalarında benzer sonuçlar bildirmişlerdir (Aseptomatik grup 27.3 ± 3.1 hafta, semptomatik 29.0 ± 3.2 hafta) (68). Rottenstreich ve arkadaşları ise çalışmalarında başvuruların ortalama 30.0 hafta olduğunu bildirmiş ve gruplar arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (69). Jenkins ve arkadaşları çalışmalarında grupları servikal dinamik değişim olan ve olmayan olarak ayırmış, gebelerin başvuru haftası dinamik değişim olmayanlarda 28.7 ± 3.2 , olanlarda da 28.8 ± 3.0 olarak bulmuşlardır (23),

Çalışmanın aseptomatik ve semptomatik gruplarında ortalama serviksin en kısa 33.7 ± 7.07 mm / 20.4 ± 9.4 mm, en uzun 40.9 ± 8.3 mm / 28.1 ± 12.0 mm ve maksimum uzunluk değişimi 7.3 ± 3.4 mm / 7.7 ± 4.3 mm olarak bulundu. Çalışmamızdaki en kısa ve en uzun serviks değerlerinin iki grup arasında anlamlı fark izlenirken maksimum serviks uzunluk değişikliği açısından iki grup benzer bulundu. Maksimum serviks uzunluk değişimi iki grup arasında benzer olsada semptomatik hastaların servikal uzunluğunun daha kısa olması nedeniye oransal olarak semptomatik grupta farkın anlamlı olabileceği düşünüldü. Kurtzman ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada aseptomatik ve semptomatik grupların servikal uzunluklarını ilk ölçümde 38 ± 6 mm / 31 ± 1 mm, en kısa ölçümde 36 ± 6 mm / 26 ± 1 mm maksimum değişikliği 3.4 ± 3 mm / 7 ± 5 mm bulguları anlamlı olarak belirtilmiştir (68). Jenkins ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada dinamik değişikliğin olmadığı ve olduğu gruplarda ilk servikal uzunluk 36 ± 10 mm / 27 ± 10 mm, en kısa servikal uzunluk 33 ± 10 mm / 20 ± 7 mm, maksimum servikal değişiklik 4 ± 1 mm / 10 ± 4 mm bulunmuş ve anlamlı olarak belirtilmiştir (23). Clock ve arkadaşlarının semptomatik hastalarda yaptığı çalışmada dinamik değişikliği olan hastaların daha büyük çoğunluğu spontan erken doğum yaptığını belirtmektedir (76).

Çalışma popülasyonunda dinamik değişiklik olan gebeler 60 (%43), dinamik değişiklik olmayan gebeler 80 (%57); asemptomatik gebeledde dinamik değişiklik olan 52 (%42), dinamik değişiklik olmayan 71 (%58); semptomatik gebelerde dinamik değişiklik olan 8 (%47), dinamik değişiklik olmayan 2 (%53) olarak saptandı ve guruplar arasında fark izlenmedi aynı zamanda bu sonuçlar literatür çalışmalarıyla benzer bulunmadı. Clock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dinamik değişiklik olmayan gebe kadınların 11 (%15,1) 'inde erken doğumu gerçekleşmiş ve dinamik değişikliği olan 20 (%42,6) gebenin erken doğum yaptığı görülmüş ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (76). Jenkins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preterm doğum sayısı dinamik değişikliğin olmadığı grupta 7 (%20), dinamik değişikliğin olduğu grupta ise 11 (%35) olarak arada anlamlı fark bulunmamıştır (23).

Çalışmamızdaki semptomatik grupta preterm doğum yapan hastaların 1 (%12.5)'inin dinamik servikal değişiklik gözlenirken, 7 (%87.5)'sinin dinamik servikal değişiklik görülmedi; kontrol gebe kadınlarında ise preterm doğum yapan gebe kadınların 7 (%35)'sinin dinamik servikal değişiklik görülürken, 13 (%65)'ünün dinamik servikal değişiklik izlenmedi. Çalışmamızda dinamik servikal değişiklik 7.3 mm olarak alındığında erken doğum öngörülmemiştir.

Rottenstreich ve arkadaşlarının çalışmasında (69) kullandıkları dinamik servikal değişiklik sınırı olarak 4 mm referans alındığında çalışmamızda tüm gebe kadınların %79.3'ünde (n=111) dinamik değişiklik gözlenmiş, bu hastaların %17.1'i (n=19) preterm doğum yaptığı görülmüştür. Asemptomatik grubumuzda bulunan preterm doğum yapan 20 gebe kadının 15'inde (%75) dinamik servikal değişikliğin 4mm ve üstünde olduğu görüldü. Çalışmamızdaki semptomatik gebe kadınların 8'inin preterm doğum yaptığı, bunların 4'ünde (%50) dinamik değişikliğin 4mm ve üstünde olduğu görüldü. Elde ettiğimiz sonuçlara göre Rottenstreich ve arkadaşlarının önerdikleri dinamik servikal değişiklik ≥ 4 mm referans alındığında, bu parametrenin asemptomatik gebe kadınlarda preterm doğum öngörüsünde semptomatik gebe kadınlara göre daha başarılı olduğu bulundu. İleride gebe takibinde bu parametrenin (dinamik servikal değişiklik ≥ 4 mm) antenatal bakımda erken doğum öngörüsünde kullanılabilecek faydalı bir parametre olarak prospektif çalışma yapmaya değer bir veri olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Preterm doğumların önceden belirlenebilmesi ve önlenmesi için ideal bir tarama testine ihtiyaç vardır ve bu amaçla pek çok çalışma yapılmaktadır. Servikste ki kısılmanın ultrasonografik olarak gösterilmesi, preterm doğum için riskli gebe kadınların tespitinde önemli bir tarama aracı olarak görülmektedir.

Çalışmamızda dinamik servikal değişikliğin erken doğumu öngörmedeki kullanılabilirliğini araştırdık. Asemptomatik ve semptomatik gebe kadınlarda serviksin dinamik bir organ olduğunu, kontraksiyonlarla uzunluğunun değiştiğini gösterdik. Servikal uzunluğun erken doğumu öngörmede kullanılabileceğini literatürdeki benzer çalışmalarla destekledik.

Yaptığımız çalışmada asemptomatik gebe kadınlara göre semptomatik gebe kadınların servikal uzunluklarının daha kısa olduğunu ve en kısa servikal uzunluğun erken doğum öngörmede iyi düzeyde ilişki gösterilmiştir.

Sunulan çalışmada dinamik servikal değişiklik 7.3 mm olarak bulundu ancak verilerimize göre bu değer preterm doğum öngörüsünde anlamlı değildi. Literatürdeki dinamik servikal değişiklik değeri (4 mm) referans alındığında; asemptomatik gebe kadınlarda semptomatik gebe kadınlara göre dinamik servikal değişikliğinin preterm doğum öngörüsünde daha anlamlı olduğu görüldü. Ancak fazla örneklem sayısına sahip çalışmalarla bu ilişkiyi değerlendirmek daha doğru olacaktır.

7. ÖZET

DİNAMİK SERVİKAL DEĞİŞİKLİĞİN (SPONTAN GERÇEK ZAMANLI SERVİKAL KISALMA) ERKEN DOĞUMU ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Giriş ve amaç: Erken doğum belirtileri olan ve olmayan gebe kadınlarda dinamik servikal değişikliğın (spontan gerçık zamanlı servikal kısıalma) preterm doğumu (37 hafta altı doğumlar) öngörebilirliğini prospektif olarak değıerlendirmektedir.

Gereç ve yöntem: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi veya polikliniğıe başvuran 20-34 gebelik haftaları arasındaki tekil gebe kadınlarda transvajinal Ultrasonografi (TVUSG) ile servikal uzunluk ölçümlerinin erken doğumun öngörüsündeki yeri araştırılması planlandı. Erken doğum semptomları olan ve olmayan 20-34 haftalık tekil gebe kadınlarda, 10 dakikalık süre içinde 2,5 dakika aralıklarla toplamda 5 servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Preterm prematür membran rüptürü olanlar, servikal dilatasyonu 3 cm’den fazla olanlar veya servikal serklajı olan gebe kadınler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm servikal uzunluk ölçümleri kaydedildi. İlk servikal uzunluk, en kısa servikal uzunluk, maksimum servikal uzunluk ve maksimum - minimum servikal uzunluk arasındaki fark “dinamik servikal değışim” olarak değıerlendirildi. Tüm gebe kadınların dinamik servikal değışiklik ortalaması 7.3 mm olarak hesaplandı ve bu değerin üstü dinamik servikal değışiklik var olarak kabul edildi. Dinamik servikal değışimlerine göre semptomatik ve asemptomatik gebe kadın grubu karşılaştırıldı. Doğumdaki gebelik haftası tıbbi kayıtlardan elde edildi.

Bulgular: 123’ü asemptomatik ve 17’si semptomatik olmak üzere toplam 140 gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Asemptomatik gebe kadınlara kıyasla, erken doğum semptomları olan gebe kadınlarda başlangıç servikal uzunluklarının ve tüm servikal uzunluk ölçümlerinin asemptomatik gebe kadın grubuna göre daha kısa ölçüldüğü görüldü. Dinamik servikal değışikliğın asemptomatik ve semptomatik gebe kadın grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da benzer oranda olduğı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da semptomatik gebe kadın grubunda asemptomatik gebe kadın grubuna kıyasla dinamik servikal değışikliğın daha sık olduğı görüldü.

Sonuç: Semptomatik gebe kadın grubunda tüm servikal uzunluk ölçümlerinin asemptomatik gebe kadın grubuna göre daha kısa olduğu görüldü. Preterm doğum semptomları olan ve olmayan gebe kadınlarda dinamik servikal değışikliğin incelendiği çalışmamızın sonuçlarına göre, dinamik servikal değışikliğin (7,3 mm) semptomatik gebe kadınlarda daha sık olmasına rağmen preterm doğumu öngörmede katkısı olduğu düşünölmemektedir. Literatürdeki dinamik servikal değışiklik değeri (4 mm) referans alındığında; asemptomatik gebe kadınlarda semptomatik gebe kadınlara göre dinamik servikal değışiklikliğin preterm doğum öngörüsünde daha anlamlı olduğu görüldü. Dinamik servikal değışikliğin preterm doğum öngörüsüyle ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dinamik servikal değışiklik, Erken doğum, Servikal uzunluk, Transvajinal ultrasonografi (TVUSG).

8. ABSTRACT

THE ROLE OF DYNAMIC CERVICAL CHANGE (SPONTANEOUS REAL-TIME CERVICAL SHORTENING) IN PREDICTION OF PRETERM BIRTH

Introduction and aim: To determine prospectively if dynamic cervical change (spontaneous real-time cervical shortening) is predictive of preterm delivery at <37 weeks' gestation in patients with and without symptoms of preterm labor.

Materials and methods: It was planned to investigate the role of transvaginal Ultrasonografiography (TVUSG) and cervical length measurements in the prediction of preterm labor in singleton pregnant women between 20-34 weeks of gestation who applied to Aydın Adnan Menderes University Medical Faculty Application and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Service or outpatient clinic. A total of 5 cervical length measurements were performed at 2.5-minute intervals in a 10-minute period in singleton pregnancies at 20-34 weeks with and without preterm labor symptoms. Pregnant women with preterm premature rupture of membranes, cervical dilatation more than 3 cm, or those with cervical cerclage were not included in the study. All cervical length measurements were recorded. The difference between the first cervical length, the shortest cervical length, the maximum cervical length, and the maximum - minimum cervical length was evaluated as "dynamic cervical change". The mean dynamic cervical change of all pregnant women was calculated as 7.3 mm and above this value was accepted as dynamic cervical change. Symptomatic and asymptomatic pregnant groups were compared according to their dynamic cervical changes. Gestational week at birth was obtained from medical records.

Results: It was observed that all cervical length measurements were shorter in the symptomatic pregnant group than in the asymptomatic pregnant group. According to the results of our study examining dynamic cervical changes in pregnant women with and without preterm labor symptoms, although dynamic cervical change (7,3 mm) is more common in symptomatic pregnant women, it is not thought to contribute to the prediction of preterm delivery. When the dynamic cervical change value (4 mm) in the literature is taken as reference; dynamic cervical change was found to be more significant in predicting preterm labor in asymptomatic pregnant women compared to symptomatic pregnant women.

There is a need for more comprehensive studies on the prediction of preterm birth by dynamic cervical change.

Key Words: Cervical length, Dynamic cervical change, Preterm birth, Transvaginal Ultrasonography (TVUSG).



KAYNAKLAR

1. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: A secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(5):697–705.
2. Tanrikulu İ, Özerkan K, Osman H, Lu DİÖĞ, Altun O, Kiran B, et al. Spontan Preterm Doğumun Öngörülmesinde Serviks Uzunluğunun Longitudinal Takibi. 2009;35(1):31–6.
3. Hughes K, Kane SC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Cervical length as a predictor for spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancy: current knowledge. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(1):7–15.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2016;128(4):e155-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661654>
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health* [Internet]. 2013 Nov 15;10(S1):S2. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Vol. 371, *The Lancet*. 2008. p. 75–84.
7. Nielsen P. Coastal and estuarine processes. *Coastal And Estuarine Processes*. 2009. 1–360 p.

8. Jacob J, Lehne M, Mischker A, Klinger N, Zickermann C, Walker J. Cost effects of preterm birth: a comparison of health care costs associated with early preterm, late preterm, and full-term birth in the first 3 years after birth. *European Journal of Health Economics*. 2017;18(8):1041–6.
9. Martin JA, Osterman MJK, Kirmeyer SE, Gregory ECW. Measuring gestational age in vital statistics data: Transitioning to the obstetric estimate. *National Vital Statistics Reports*. 2015;64(5):1–20.
10. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. Vol. 45, *Clinics in Perinatology*. 2018. p. 565–77.
11. Çetinkaya S, Biberoğlu Eh, Kırbaş A, Danişman N. Prediction and Diagnosis of Preterm Delivery: Review. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2017;27(2):79–93. Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-prediction-and-diagnosis-of-preterm-delivery-review-73145.html>
12. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Vol. 360, *Lancet*. 2002. p. 1489–97.
13. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, et al. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121 Suppl:101–9.
14. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis. Vol. 7, *BMJ Open*. 2017.
15. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Pineles BL, Gotsch F, et al. Recurrent Preterm Birth. Vol. 31, *Seminars in Perinatology*. 2007. p. 142–58.
16. Julie McManemy 1, Erinn Cooke, Erol Amon TL. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;
17. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):1500–7.

18. Lamont RF, Sawant SR. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. Vol. 57, *Minerva Ginecologica*. 2005. p. 423–33.
19. Lamont RF. Advances in the prevention of infection-related preterm birth. Vol. 6, *Frontiers in Immunology*. 2015.
20. Sharma S, Thaxton JE, Nevers TA. TLR-mediated preterm birth in response to pathogenic agents. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2010;2010.
21. Lindström TM, Bennett PR. The role of nuclear factor kappa B in human labour. Vol. 130, *Reproduction*. 2005. p. 569–81.
22. Dhont M, de Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case- control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181(3):688–95.
23. Jenkins SM, Kurtzman JT, Osann K. Dynamic cervical change: Is real-time sonographic cervical shortening predictive of preterm delivery in patients with symptoms of preterm labor? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(4):373–6.
24. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. Vol. 211, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014. p. 583–95.
25. Parrish LK, Muglia LJ, DeFranco EA. Bleeding during pregnancy is associated with familial preterm birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(1):73–9.
26. Salim R, Hakim M, Zafran N, Nachum Z, Romano S, Garmi G. Double-blind randomized trial of progesterone to prevent preterm birth in second-trimester bleeding. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(10):1318–25.
27. Alexander RE. Relationship between periodontal disease and systemic diseases. Vol. 123, *Texas dental journal*. 2006.

28. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(4):371–82.
29. Hosseini-rad H, Yadegari P, Falahieh FM, Shahrestanaki JK, Karimi B, Afsharzadeh N, et al. The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review. *JBRA Assisted Reproduction*. 2021;
30. Blondel B. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 1996;44(3):292–4.
31. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;39(1):74–81.
32. Yu-Kang Chang,¹ Yuan-Tsung Tseng,² and Kow-Tong Chen^{3, 4} corresponding author
The epidemiologic characteristics and associated risk factors of preterm birth from 2004 to 2013 in Taiwan. 2020;
33. Burris HH, Hacker MR. Birth outcome racial disparities: A result of intersecting social and environmental factors. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(6):360–6.
34. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;52:13–22.
35. Vink J, Mourad M. The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now? Vol. 41, *Seminars in Perinatology*. 2017. p. 427–37.
36. Aspden RM. Collagen Organisation in the Cervix and its Relation to Mechanical Function. Vol. 8, *Topics in Catalysis*. 1988. p. 103–12.
37. Leppert PC. Anatomy and Physiology of Cervical Ripening. *Clinical Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1995 Jun;38(2):267–79. Available from: <http://journals.lww.com/00003081-199506000-00009>

38. Vink J, Myers K. Cervical alterations in pregnancy. Vol. 52, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018. p. 88–102.
39. Mancuso MS, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, et al. Cervical funneling: Effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010;203(3):259.e1--259.e5.
40. Bernal AL. Overview: Preterm labour: mechanisms and management. BMC Pregnancy and Childbirth. 2007;7(1).
41. Vince GS, Starkey PM, Jackson MC, Sargent IL, Redman CWG. Flow cytometric characterisation of cell populations in human pregnancy decidua and isolation of decidual macrophages. Journal of Immunological Methods. 1990;132(2):181–9.
42. Norwitz ER, Bonney EA, Snegovskikh V v, Williams MA, Phillippe M, Park JS, et al. Molecular Regulation of Parturition: The Role of the Decidual Clock. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine [Internet]. 2015;5(11):a023143. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/11/a023143>. full
43. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PL, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. Obstetrics and Gynecology [Internet]. 1996;87(5):643–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677060/>
44. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2018;51(1):43–53.
45. Cetin O, Karaman E, Boza B, Cim N, Sahin HG. Maternal serum calponin 1 level as a biomarker for the short-term prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2018;31(2):216–22.

46. Sharony R, Dayan D, Kidron D, Manor M, Berkovitz A, Biron-Shental T, et al. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications?
47. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *Journal of Pregnancy* [Internet]. 2018;2018. Available from: [/pmc/articles/PMC6199875/](#)
48. Peter Van Dorsten J, Steve MD, Caritis N, Gary MD, Thurnau R. The Length Of The Cervix And The Risk Of Spontaneous Premature Delivery. Vol. 334, Massachusetts Medical Society. Other contributing authors were Menachem Miodovnik. 1996.
49. Re B, Turcan N, Baros A, Bodean O, Voicu D, Mm C, et al. A debate about ultrasound and anatomic aspects of the cervix in spontaneous preterm birth. *Journal of Medicine and Life*. 9:342–7.
50. Juan Carlos Quintero M. MD, Philippe Jeanty MD. Cervical incompetence [Internet]. 2001 [cited 2022 Feb 12]. Available from: <https://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=274>
51. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin.
52. Glover A v, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review.
53. Parra-Saavedra M, G ´ Omez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:44–51.
54. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000 May;182(5):1089–92.
55. SosaCG BE. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth (Review). 2015;

56. Stan CM, Boulvain M, Pfister R, Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
57. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
58. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014 Jun 5; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002255.pub2>
59. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT, dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
60. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002;(4).
61. Koçer H, Usta AT, Sağlam D, Hanli U, Naki MM. Yirmi-yirmi beş haftalık gebelerde serviks uzunluk ölçümünün preterm doğumu öngörmedeki yeri. Goztepe Tıp Dergisi. 2014;29(2):73–7.
62. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin.
63. Clock CA, Ghamsary M, Das A, Kurtzman JT. Is Dynamic Cervical Shortening During Symptomatic Contractions Predictive of Preterm Delivery in Patients With a Normal Baseline Cervical Length? Journal of Ultrasound in Medicine [Internet]. 2010 Aug;29(8):1187–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7863/jum.2010.29.8.1187>

64. 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. The New England journal of medicine [Internet]. 1996 Feb;334(9):567–72. Available from: <https://www.mendeley.com/catalogue/e450e7a7-5275-3229-935d-a3ee3fc98dba/>
65. 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. The New England journal of medicine [Internet]. 1996;334(9):567–72. Available from: <https://www.mendeley.com/catalogue/e450e7a7-5275-3229-935d-a3ee3fc98dba/>
66. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>
67. Keskin U, Kıncı MF. Adolesan Dönemi ve Gebelikler. Türkiye Klinikleri [Internet]. 2018;33–8. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Mehmet-Kinci/publication/327732486_Adolesan_Donemi_ve_Gebelikler/links/5ba15b8745851574f7d576e9/Adolesan-Doenemi-ve-Gebelikler.pdf
68. Kurtzman JT, Jenkins SM, Brewster WR. Dynamic cervical change during real-time ultrasound: Prospective characterization and comparison in patients with and without symptoms of preterm labor. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2004;23(6):574–8.
69. Rottenstreich A, Gochman N, Kleinstern G, Levin G, Sompolinsky Y, Rottenstreich M, et al. Is real-time dynamic cervical shortening predictive of preterm birth ? - A case control study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020;0(0):1–8.
70. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM, et al. Maternal Obesity, Uterine Activity, and the Risk of Spontaneous Preterm Birth NIH Public Access. Obstet Gynecol. 2009;113(1):48–52.

71. Asgharnia M, Varasteh T, Pourmarzi D. Inter-Pregnancy Interval and the Incidence of Preterm Birth. *Journal of Family & Reproductive Health*. 2020;14(1):52.
72. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA* [Internet]. 2017 Mar;317(10):1047. Available from: [/pmc/articles/PMC5828036/](#)
73. Chang-Xiang, YE, Sheng-Bao, CHEN, Ting-Ting, WANG, Sen-Mao, ZHANG, Jia-Bi, QIN, Li-Zhang, ,CHEN. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* [Internet]. 2021;23(12):1242. Available from: [/pmc/articles/PMC8690713/](#)
74. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA*. 2017 Mar;317(10):1047.
75. Thain S, Yeo GSH, Kwek K, Chern B, Tan KH. Spontaneous preterm birth and cervical length in a pregnant Asian population. *PLoS ONE* [Internet]. 2020;15(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7153874/](#)
76. Clock CA, Ghamsary M, Das A, Kurtzman JT. Is Dynamic Cervical Shortening During Symptomatic Contractions Predictive of Preterm Delivery in Patients With a Normal Baseline Cervical Length? *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2010;29(8):1187–92.

EKLER

Ek 1. Olgu Rapor Formu

DİNAMİK SERVİKAL DEĞİŞİKLİĞİN (SPONTAN GERÇEK ZAMANLI SERVİKAL KISALMA) ERKEN DOĞUMU ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Adı Soyadı:

Eğitim Düzeyi: 1. İlköğretim 2. Lise 3. Üniversite

Yaş:

Kilo:

Boy:

SAT (SAT): SAT'a göre gebelik haftası:

Sezaryen Sayısı: 1. 2. 3. 4. 5 ve üzeri

Normal Doğum Sayısı: 1. 2. 3. 4. 5 ve üzeri

Son Sezaryen Endikasyonu/ doğum haftaları:

Fetal Prezantasyon: 1. Baş 2. Makat 3. Diğer

Plasenta lokalizasyonu:

Başyuru nedeni:

.....
0.dakika servikal uzunluk:

2.5. dakika servikal uzunluk:

5. dakika servikal uzunluk:

7.5. dakika servikal uzunluk:

10. dakika servikal uzunluk:

Tedavi gerekliliği: a)var b)yok

Tedavi:

Tedavi gerekli ise 24 saat sonra servikal uzunluk:

Doğum haftası/endikasyonu:

Ek 2. Etik Kurul Onayı



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Hamit Alper TANRIVERDİ
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.09.2020 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanıza ilgili alınan 7 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

KARAR 07

Protokol No : 2020/176

Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr.H.Alper TANRIVERDİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.H.Alper TANRIVERDİ'nin "Dinamik servikal değişikliğin (spontan gerçek zamanlı servikal kısalma) erken doğumu öngörmedeki yeri" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadı yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin ekiliksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrak Doğrulamak İçin: <https://obyu.adu.edu.tr/en/Vidion/Dogrula/SN595T5>

ADÜ Merkez Kampüsü Aytepe Meydanı 09100 Efeler/AYDIN
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4224 / 4225 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi: akademik.adu.edu.tr/fakulteler/

Bilgi İçin: Tuğba DOKA
Uzman: Dilgünayır İşlemci

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.