



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**SERVİKOVAJİNAL FİBRONEKTİN VE
SERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜNÜN ERKEN
DOĞUM EYLEMİ PROGNOZUNA ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeki SALAR

Antalya, 2005



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**SERVİKOVAJİNAL FİBRONEKTİN VE
SERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜNÜN ERKEN
DOĞUM EYLEMİ PROGNOZUNA ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeki SALAR

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Münire ERMAN AKAR

Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir

Antalya, 2005

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalıőmalarımnda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr Ömür TAŐKIN ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr Münire ERMAN AKAR olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr Mine ÜNER, Sayın Prof Dr. Bilal TRAK, Sayın Doç. Dr. Tayup ŐİMŐEK, Sayın Doç. Dr İnanç MENDİLCİOĞLU, Sayın Yrd. Doç. Dr Mehmet ŐİMŐEK, Sayın Yrd. Doç Dr. Sinan KURŐUN'a ve tezimin hazırlığında değerli bilgilerini ve zamanlarını benimle paylaşan Sayın Uzm.Dr. Cenker EKEN ve Sevgili Dr. Zehra UYAR'a ve beş yıl boyunca birçok sorunu birlikte özümlediğimiz asistan arkadaşlarım ve tüm kadın doğum ekibine ve de her zaman yanımda olan eősiz aileme teőekkürlerimle..

Dr. Zeki SALAR

Antalya,2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-3
2.GENEL BİLGİLER.....	4-24
2.1 <i>Erken doğum eylemi</i>	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2 Erken Tanı ve Önemi.....	4
2.1.3. Ayırıcı Tanı.....	7
2.1.4. Erken Doğum İçin Risk Grupları.....	7
2.1.5. Yüksek Riskli Grupta Prenatal Takip.....	8
2.1.6. İnsidans.....	9
2.1.7. Epidemiyoloji.....	10
2.1.8. Erken Doğumu Başlatan Mekanizmalar.....	11
2.2. <i>Klinik tanı, muayene ve sonografik değerlendirme</i>	12
2.2.1. Klinik belirtiler.....	12
2.2.2. Klinik bulgular ve muayene.....	13
2.2.2.1 Servikal değişiklikler.....	13
2.2.2.2. Serviksin muayenesi.....	14
2.2.3. Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi.....	15
2.2.4. Uterus kontraksiyonları.....	17
2.3. <i>Laboratuvar testleri</i>	18
2.3.1 Fetal Fibronektin.....	18
2.3.2. Biyokimyasal Belirteçler.....	19
2.3.3. Enfeksiyon belirteçleri.....	20
2.3.4. Maternal ve Fetal stres belirteçleri.....	21
2.3.5. B. vaginosis ve diğer enfeksiyöz durumların araştırılması.....	22

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25-28
4.BULGULAR.....	29-37
5.TARTIŞMA.....	38-52
SONUÇ.....	52-53
ÖZET.....	54
KAYNAKLAR.....	55-65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP.....	alkalen fosfataz
CRH.....	Kortikotropin releasing(salgılatıcı) hormon
CRP.....	C-Reaktif protein
Cx.....	serviks
DHEA.....	dehidroepiandrostenedion
E1.....	estron
E2.....	estradiol
E3.....	estriol
FFN.....	fetal fibronektin
GUE.....	Genito üriner enfeksiyon
Hb.....	hemogloblin
Hct.....	hematokrit
IGFBP-1.....	fosforile insuline benzer büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
IL.....	interlökin
IYE.....	idrar yolu enfeksiyonu
MMP.....	matriks metalloproteinaz
NPD.....	negatif prediktif değer
PPD.....	pozitif prediktif değer
RIA.....	Rahim içi araç
TNF.....	Tümör nekrotize edici faktör
16 α -OH-DHEA.....	16 α -hidroksidehidroepiandrostenedion

“Kısaltmalar alfabetik sıraya göre yazılmıştır”

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Serviksin şematik görünümü ve servikal uzunluk ölçümleri.....	16
3.1. Funneling(kamalaşma) ve rezidü servikal uzunluğun ölçüm tekniği.....	27
4.1. Doğum haftası ile servikal uzunluk arasındaki ilişki.....	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Erken doğan bebekte organ immatüritesine bağlı hastalıklar	5
2.2. 1977-1981 yılları arasında doğum ağırlığı 500-999 gr olan 247 yenidoğanda mortalite ve medikal bakım maliyeti.....	6
2.3. Prematür yenidoğanlarda doğum haftasına göre yaşam oranları.....	6
2.4. Erken doğum için yüksek risk grubu.....	7
2.5. Erken doğum nedenleri.....	10
2.6. Erken Doğum Eyleminin Belirtileri.....	13
2.7. Erken Doğum Eyleminde Klinik Bulgular.....	13
2.8. Fetal Fibronektin testinin uygulanamadığı durumlar.....	19
3.1 Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	25
3.2 Çalışmaya dahil edilmeyen hasta grubunun demografik özellikleri.....	25
4.1 Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru şikayetleri.....	29
4.2. Olguların demografik özellikleri.....	30
4.3. Erken doğum eylemi görülen ve görülmeyen olguların karşılaştırmalı demografik özellikleri.....	31
4.4. 37. gebelik haftasından önce doğum yapan hastalara ait başvuru-doğum arası interval, servikal uzunluk, fetal fibronektin ve her iki test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi.....	31
4.5. Servikal ölçümleri ile FFN pozitifliğinin karşılaştırılması.....	32
4.6. FFN sonucuna göre servikal uzunluk ölçümlerinin karşılaştırılması.....	32
4.7. Servikal uzunluk ve fetal fibronektin ölçümlerine göre, ilk 48 saat, ilk 7 gün, ilk 14 gün içerisindeki; 32. ve 37. gebelik haftası öncesi erken doğum riskleri.....	33
4.8 Servikal uzunluk ile doğum haftası ilişkisi.....	33
4.9 Doğum haftası ile olguların hemoglobin, hematokrit ve lökosit Değerlerinin karşılaştırılması.....	34

4.10 Çalışma grubunda saptanan risk faktörleri ve dağılımları.....	35
4.11 İlk 14 gün içinde doğum yapan olgularda FFN test sonuçları.....	35
4.12 İlk 14 gün içinde doğum yapan olgularda Cx uzunluk sonuçları.....	36
4.13 Servikal uzunluk ölçümü ile FFN testinin birlikte değerlendirilmesi.....	36
4.14. Cx uzunluk ölçümü ve FFN testinin istatistiksel sonuçları.....	37
5.1. Erken doğum eyleminde günümüze dek geliştirilen skarlama sist.....	39
5.2. Semptomatik erken doğum eylemi olan tekil gebeliklerde yapılan servikal uzunluk ölçümleri ile ilgili çalışmaların özeti.....	47
5.3. Servikal uzunluk ölçümüne göre hastaların dağılımı.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miadında gebelik, 37. gebelik haftasını tamamlamış gebeliktir. Yirminci gebelik haftasından sonra, otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum ağrılarının başlanması “Erken Eylem”, doğumun gerçekleşmesi ise “Erken Doğum” olarak tanımlanır. Otuz yedinci haftadan önceki canlı doğumların insidansı %7-10 olarak bildirilmiş olsa da yenidoğanda tespit edilen morbidite ve mortalitenin %75’i bu grupta ortaya çıkmaktadır. Ölümcül konjenital anomaliler dışındaki bütün yenidoğan ölümlerinin %75-90’ından erken doğum direkt sorumludur (1).

Preterm doğumların yaklaşık olarak üçte birinde erken membran rüptürü gelişmektedir. Membranların rüptüre olduğu erken doğum eylemi olguları, “Erken Membran Rüptürü” olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Anomalisi olmayan bebekler arasında, yapılan bir çalışmada perinatal ve neonatal ölümlerin %62’si; %85’i, 22-37.gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde olduğu gösterilmiştir (3). Prematür doğmasına rağmen yaşama şansına sahip bebeklerin önemli bölümünde fiziksel ve mental ciddi sorunlar gelişmektedir. Erken doğum; perinatal morbidite ve mortalite oranlarını yükselten en önemli nedenlerden birisidir. Bundan dolayı anomalisi olmayan fetüslerde mortalite ve morbiditenin azaltılmasında en önemli etken, erken doğumun önlenmesidir. Erken doğum eyleminin yönetiminde, erken teşhis ve tedavi oldukça önem taşımaktadır. Etkili müdahale için, önemli servikal değişimler gerçekleşmeden önce belirtilerin doğru teşhisi yapılmalıdır.

Gebe kadınları, yüksek erken doğum riskinde olmalarına göre sınıflayan birçok etiyolojik faktör belirlenmiştir (4). Birçok hekim, bu risk faktörlerinin ışığında erken doğum riski olan kadınları belirlemeye çalışsa da, erken doğum yapan kadınların yarısından fazlasında önceden varolan risk faktörü her zaman bulunmamaktadır (4-6).

Perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından oldukça önem taşıyan erken doğum eyleminin patofizyolojisi, gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Bunun sonucunda son yıllarda erken doğum eylemi riskinin saptanması için pek çok yeni tekniğin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu tekniklerden bazıları; servikal uzunluğun ultrasonografik olarak tespiti, servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin ve interlökin (IL)-6, IL-8, ferritin, fosforile insuline benzer büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) gibi enflamatuvar belirteçlerin tayini, bakteriyel vajinozis olgularının tespiti ve tedavisi, maternal serumda veya tükürükte estriol düzeyinin tayini olarak sayılabilir.

Servikal uzunluğun ultrasonografi yöntemi ile ölçümü digital muayeneye göre daha hassastır. Servikal uzunluğun, ultrasonografi yardımıyla değerlendirilmesi ile digital muayenede elde edilebilecek farklı sonuçların önlenileceği ve serviksin gerçek boyutlarının belirlenebilmesi açısından daha doğru ve kesin sonuçlara ulaşılabileceğinden günümüzde birçok klinisyenin kabul ettiği bir yaklaşım olmuştur (7).

Vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin tayini, artmış erken doğum riskine sahip hastaların tanımlanması için kullanılan diğer bir metottur. Fetal fibronektin; koroidodesidual bağlantıda ekstraseluler matriks'in bir komponenti olup normalde hamile olmayan veya amniotik membranı sağlam olup gebelik döneminin 24 ile 35. haftaları arasındaki normal hamile kadınların servikovajinal sıvılarında bulunmaz. Gebeliğin 20. haftasından önce servikovajinal sekresyonlarda yüksek konsantrasyonda bulunur (8). Amniotik membranları intakt olan 24 ile 34. haftalık gebelerde servikovajinal sıvılarda fetal fibronektin varlığının önemi birçok çalışma ile doğrulanmıştır (9). Bu gebeler erken doğum riski taşımaktadır (10-13).

Bu çalışmanın amacı, membranları intakt olan ve preterm uterin kasılmalar saptanan olgularda, erken doğum eyleminin teşhisinde, ultrasonografi ile ölçülen servikal uzunluğun ve servikovajinal sekresyonlardaki fetal fibronektin varlığının diagnostik performanslarını incelemek ve böylelikle hastanın uygun tedavi

merkezlerine nakli veya kortikosteroid tedavisi için zaman kazanmak veya diğer yandan, gereksiz medikal tedavilerin ve hospitalizasyonun da önüne geçilerek; erken teşhis ve etkin tedavi ile perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasına yardımcı olacak bir tekniğin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erken Doğum Eylemi

2.1.1. Tanım

Doğum eylemi, düzenli uterin kasılmaları izleyen servikal silinme ve açılmayı takiben fetüs ve plasentanın çıkışını içerir. Erken doğum eylemi ise, doğumun 20. gebelik haftasından sonra 37. gebelik haftasından önce on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç ile dört kez gelen ve en az otuz saniye süren uterus kasılmaları ile birlikte servikal silinme veya dilatasyonun oluşmasıdır (14). Erken doğum tehdidi ise servikal değişiklik olmadan kontraksiyonların olmasıdır.

2.1.2. Erken Tanı ve Önemi

Erken doğum eyleminin yönetiminde tanının ivedilikle konularak, vakit kaybı olmaksızın tedaviye başlanması önem arz eder. Eğer servikal açıklık ile efasman saptanırsa, amnion kesesi açılmış, uterus aktivitesi mevcut ise tanı kesin olarak “erken doğum eylemi” olarak konur (14). Ancak az sayıda vakada tüm bulgular bir arada olmaktadır. Erken doğum eyleminin başlangıcında kesin tanıya gidilmesi çok kolay olmamaktadır. Çoğu olguda uterin kontraksiyonlar başlangıçta ağrısızdır. Menstruasyondakine benzer kasılmalar ve kramplar olabilir. Bel ağrısı ve pelvik bası hissi devamlı özelliğindedir. Hastaların %30-50'sinde vajinal akıntıda ani artış olabilir. Bu tip semptomların varlığında ancak kesin tanıya gidilemediği durumlarda, servikal değişikliklerin ultrasonografik olarak tespiti ve servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin, IL-6, IL-8, TNF- ∞ gibi bazı biyokimyasal tetkiklerin yapılması erken tanıya yardım edebilir. Böylelikle, henüz servikal açıklık ve efasmanda belirgin değişiklikler olmadan tanı konularak, erken dönemde tokolitik tedavi başlanabilir.

Erken doğan bebekte görülen en önemli hastalıklar organ immatüritesine bağlıdır. Bu konu ile ilgili ayrıntılar çizelge 2.1’de verilmiştir (1). Zamanında ve etkin tokolitik tedavi ile erken doğum tehditindeki gebe, yeterli olanakları olan yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze nakledilebilir. Ayrıca uygulanan steroid tedavisi ile fetal respiratuar sistemin maturasyonu için zaman kazanılmış olur (15).

Çizelge 2.1. Erken doğan bebekte organ immatüritesine bağlı hastalıklar

• Respiratuvar distress sendromu (RDS)
• Bronkopulmoner displazi
• Patent duktus arteriozus
• Nekrotizan enterokolit
• Hiperbilirubinemi
• İntraventriküler hemoraji
• Neonatal sepsis
• Retinopati

Diğer yandan, erken dönemde teşhis ve tedavi ile erken doğum eyleminin önlenmesi ile preterm bebeklerde görülen komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları da oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır.

Bu bebeklerin ideal şartlardaki bakım hizmetleri genellikle kanser tedavisi, koroner by-pass tedavileri ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır. Yapılan bir çalışmada (Çizelge 2.2), erken doğumların önlenmesi ve geciktirilmesi ile perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılması yanında tedavi giderlerinde de belirgin azalma sağlandığı saptanmıştır.

Çizelge 2.2. 1977-1981 yılları arasında doğum ağırlığı 500-999 gr olan 247 yenidoğanda mortalite ve medikal bakım maliyeti (16)

Doğum Ağırlığı (gr)	Yenidoğan sayısı	Mortalite (%)	Maliyet
500-599	15	100	hayatta kalıncı
600-699	38	97	363.000\$
700-799	79	76	116.000\$
800-899	50	62	101.000\$
900-999	65	40	41.000\$
TOPLAM	247	68	

Prematüre bebeklerde görülen majör problemler organ immaturitesine bağlı olup, doğum haftası ilerledikçe çizelge 2.3'de görüldüğü gibi yaşam şansı da yükselmektedir (17).

Çizelge 2.3. Prematür yenidoğanlarda doğum haftasına göre yaşam oranları

Gestasyonel Yaş	Yaşam Şansı(%)	Haftaya göre Şans artışı(%)
21	0	-
22	Nadir	-
23	25	25
24	50	25
25	70	20
26	80	10
27	86	6
28	91	5
29	94	3
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99+	<1
35	99+	<1

2.1.3. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda Braxton-Hicks kontraksiyonları dikkate alınmalıdır. Bu kontraksiyonların özelliği irregüler, ağrısız olması ve amplitüdlerinin 10-15 mmHg arasında değişmesidir. Erken doğuma yol açmazlar, ancak bazı gebelerde hatalı olarak erken doğum eylemi tanısı konmasına neden olabilirler (18).

2.1.4 Erken Doğum İçin Risk Grupları

Erken doğum eylemi için yüksek risk grubunda olan hastalar Çizelge 2.4'te verilmiştir.

Çizelge 2.4. Erken doğum için yüksek risk grubu (18,19).

• Düşük sosyoekonomik statü
• Önceki gebelikte erken doğum eylemi veya doğum
• Anne yaşının 20'den küçük, 35'ten büyük olması
• Çoğul gebelikler
• Uterin anomaliler
• Servikal yetmezlik veya konizasyon öyküsü
• Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler
• Bakteriyal vajinozis
• İzah edilemeyen yüksek maternal alfa-fetoprotein seviyeleri
• Üriner sistem enfeksiyonları
• Gebelik sırasında kanama
• Polihidramnios
• Geçirilmiş abdominal ve servikal operasyonlar
• Sigara kullanımı

Maternal yaş, erken doğum eylemini etkileyen faktörlerden biridir. Yirmi yaş altındaki veya 35 yaş üstündeki annelerde erken doğum eylemi insidansı normal popülasyondan yüksek bulunmaktadır (20). İlk doğumda 35 yaş üzeri olan annelerin riski daha da yüksektir.

Maternal sigara kullanımının düşük doğum ağırlığının yanısıra, erken doğum eylemine yol açtığı düşünülmektedir. Gebelikte alkol ve narkotik ilaç kullanımının erken doğum eylemiyle ilişkisini gösteren kesin veriler bulunmamaktadır (14).

İlk trimesterde vajinal kanama varlığının erken doğum eylemi riskini iki kat artırdığı yönünde yayınlar vardır (21). Ayrıca vajinal kanama erken doğum eyleminin oldukça sık saptanan erken belirtisidir.

İnfertilite sonucu yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan olgularda erken doğum riskinin arttığı belirtilmiştir. Avustralya Sağlık Enstitüsü ve Welfare'in verilerine göre yardımcı üreme teknikleri sonucunda gebe kalan hastaların %27'sinde erken doğum eylemi izlenmiştir (22).

Gebelikte kronik hipertansiyon veya preeklampsinin erken doğum eylemi riskini arttırmadığı yönünde yayınlar mevcuttur (23). Diabetik annelerde makrozomi, polihidramnios ya da intrauterin gelişme geriliği gibi bir komplikasyon gelişmedikçe erken doğum eylemi için bir risk oluşturmaz. Anemisi, kalp hastalığı, hipertiroidi, hepatit veya gebelik kolestazı olan hastalar erken doğum eylemi riski taşırlar (24). İkinci trimester sonrası abdominal cerrahi erken doğum eylemine neden olabilir (25).

2.1.5 Yüksek Riskli Grupta Prenatal Takip

Bu grup hastalara erken doğum belirtileri öğretilmelidir. Bunlar;

- i) Vajinal akıntıda artma ve şekil değişikliği,
- ii) Uterin kasılmalar,
- iii) Vajinal kanama ve sıvı gelmesi,
- iv) Pelvik basınç hissi veya bel ağrısıdır.

Hasta bu belirtilerle karşılaştığı zaman doktoruna başvurmalıdır. Prenatal dönemde en önemli dönem 22 ile 32. haftalar arasındadır. Bu on haftalık dönemde yüksek risk grubundaki hastalar, 1-2 hafta aralarla kontrole çağrılmalıdır. Erken dönemde, uterus kontraksiyonları genellikle ağrısızdır. Olguların ancak %45'i kontraksiyonları algılayabilmekte ve yarısı ağrı tariflemektedir (26). Taşınabilir tokodinametreler ile hasta taşınabilir alıcıyı evde kullanmakta ve günde iki kez birer saatlik sürelerle uterus aktivitesini kaydetmektedir. Kayıtlar telefonla hastaneye ulaştırılmaktadır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda bu çabaların yüz güldürücü sonuçları elde edilmiştir Sırt ağrısı ve pelviste basınç hissi tüm hastalar tarafından belirtilmektedir. Vajinal akıntıda ani artış olması ancak %30-50 hastada izlenmektedir.

Yüksek risk gruba; hasta eğitimi, yatak istirahati, servikal serklaj, tokolitik ajanların profilaktik kullanımı veya antibiyotik kullanımı uygulamaları, başarısız bulunmuştur (27). Bakterial vajinozis saptandığında tedavi edilmelidir. 22. haftada Grup B streptokok araştırması için servikal kültür ve idrar kültürleri alınmalıdır. Kültürlerde üreme olduğunda uygun antibiyotik verilir. Asemptomatik bakteriüri saptanan olgularda, antibiyotik tedavisi verilmesinin yararlı olduğu bilinmektedir (2).

2.1.6. İnsidans

Preterm doğum insidansı toplumdan topluma değişebilir. Teknoloji ve hasta izlemindeki gelişmelere rağmen erken doğum eylemi sıklığında belirgin bir azalma bulunmamaktadır; epidemiyolojik, klinik ve çevresel faktörler erken doğumların artmasından sorumlu tutulmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde 37. haftadan önceki canlı doğumların insidansı 1990'da %10,6 iken 2001'de bu oran %11,9 olarak saptanmıştır (28).

Ülkemizde ise erken doğum eyleminin insidansı hakkında sağlıklı istatistiksel verilere ulaşılabilecek veri tabanı yoktur.

2.1.7. Epidemioloji

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda erken doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, erken doğum eyleminin birden fazla sebebi olduğu (Çizelge 2.5) ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir.

Çizelge 2.5. Erken doğum nedenleri (18,29).

OBSTETRİK NEDENLER	MEDİKAL NEDENLER
---Sık doğum	---Hipertansiyon
---Önceki gebeliklerde preterm doğum	---Maternal Kalp Hastalığı
---Önceki gebeliklerde geç abortus	---Maternal Böbrek Hastalığı
---Gebelikte yetersiz yada aşırı kilo alımı	---Maternal Enfeksiyonlar
---Situs anomalileri	---Şiddetli Anemi
---Membranların rüptüre olması	---Hipertiroidi
---Plasenta patolojileri	---Hepatit
---Konjenital fetal anomaliler	---Yanık ve Travma
---Polihidromnios veya oligohidramnios	---Cerrahi girişimler
---Multifetal gebelik	---Malnutrisyon veya obesite
---Servikal patolojiler	---Alt genital sistem/üriner sistem enfeksiyonları
---Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar	---Sigara ve alkol içimi
---Fetal ölüm	NEDENİ BİLİNMEYENLER
---Uterin Anomali ve patolojiler	
---RIA ile gebelik	

Preterm eylem nedenleri araştırıldığında idiopatik olguların çoğunlukta olduğu görülür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada preterm eylemin nedenleri arasında maternal nedenler %31.9, plasental nedenler %11.2, fetal nedenler %5.2 oranında yer tutmaktadır. Nedeni saptanamayanlar ise %51.7'dir (30).

Son zamanlarda, tanı imkanlarının gelişmesi ile etyolojik faktörler daha açık şekilde ortaya konmuştur. Örneğin bir çalışmada, hatalı plasentasyon %50, intrauterin enfeksiyon %38, immünolojik nedenler %30, servikal yetmezlik %16, uterin nedenler %14, maternal nedenler %10, travma ve cerrahi nedenler %6, idiopatik grup %4 oranında preterm eylemden sorumlu bulunmuştur. %58 olguda iki veya daha fazla faktör mevcuttur (18).

2.1.8 Erken Doğumu Başlatan Mekanizmalar

Erken doğumun anlaşılması ve önlenmesine yönelik yapılan tüm çalışmalara rağmen erken doğum oranında belirgin bir azalma sağlanamamıştır.

Erken doğumu önlemek için yapılabilecek başarılı bir müdahale ancak miadındaki gebeliklerde doğum mekanizmasının iyi bilinmesi ile mümkündür. Doğumu başlattığı ileri sürülen faktörlerden hangisinin hangi mekanizma ile buna sebep olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu faktörler:

a) Oksitosin: Uterus kasılmalarını başlatır, anne ve fetus kaynaklı oksitosin plasenta kaynaklı oksitokinaz enzimi ile nötralize edilir.

b) Prostaglandinler: Bir çok hormon için myometrial membran reseptörleri olarak etkili olurlar. Çoğul gebelik, hidramnios ve intrauterin enfeksiyon prostoglandin üretimini arttırarak myometrium kasılmalarına sebep olurlar. Prostaglandin sentezinin de artmasıyla uterus kontraksiyonları başlar ve servikte değişiklikler oluşur.

c) Progesteron: Hücre içi Ca^{++} iyonunu hapsederek myometrium kasılmalarını ve uyarının komşu hücrelere yayılmasını önler. β reseptörleri kontrol eder. Memeli hayvanlarda progesteron düzeyleri gebeliğin sonuna doğru düşer. Progesteronun azalması ve gebelikteki yüksek östrojen düzeyi nedeniyle,

hücreler arası gap-junction oranı artar. İnsanlarda doğum öncesi progesteron düzeylerinde düşme ve fetustan salgılanan kortizol oranlarında artma gözlenmez, fakat diğer memeli hayvanların doğum mekanizması ile bazı benzerlikler vardır (14).

d) Anoksi: Fetusta stres oluşturup ACTH ve katekolamin salgılanmasını stimüle edip doğum ağrılarını başlatmaktadır.

e) Serum Mg^{++} seviyesinin düşük olması: Bu durum adenilat siklaz inhibisyonuna, böylece sitoplazmik kalsiyum seviyelerinin artmasına sebep olarak uterusun irritabiliteye sebep olur. 1.4 mg/dl'den düşük Mg^{++} seviyelerinin preterm doğum için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (31).

f) Kortizol: Fetusun böbreküstü bezinden salgılanan kortizol bu olayların başlamasına tetik işlevi görür.

2.2. Klinik Tanı, Muayene ve Sonografik Değerlendirme

2.2.1. Klinik belirtiler

Hastanın ilk değerlendirmesinde, iyi bir anamnez alınarak, gebelik haftası kesin olarak saptanmalıdır. Varsa daha önceki tetkikleri incelenerek intrauterin gelişme geriliği ihtimali ekarte edilmelidir.

Gebeliğin otuzyedinci haftasından önce, on dakikadan sık aralıklarla uterus kontraksiyonlarının mevcudiyeti halinde hasta, erken doğum olarak kabul edilip tedaviye başlanmalıdır. Ancak birçok preterm eylem olgusunda kontraksiyonlar başlangıçta ağrısızdır. Belirtilen semptomların varlığı, hastanın yakın takibe alınması için önemli ipuçlarıdır (Çizelge 2.6). Ancak bu bulguların preterm eylem olmayan olgularda da olabileceği hatırlanmalıdır.

Çizelge 2.6. Erken Doğum Eyleminin Belirtileri

Bel ağrısı
Menstruel tarzda kramp
Suprapubik bası hissi
Uyluğa vuran ağrı
Vajinal kanama
Vajinal akıntıda değişiklik
Diare

2.2.2. Klinik bulgular ve muayene

Erken doğum eylemi belirtileri olan hastalar Çizelge 2.7'deki bulgular yönünden değerlendirilmelidir.

Çizelge 2.7. Erken Doğum Eyleminde Klinik Bulgular

Ağrılı Kontraksiyonlar
Vajinal kanama
Serviks uteri açıklığı
Serviks uteri kıvamı
Serviks uteri uzunluğu
Alt uterin segmentin genişlemesi

2.2.2.1 Servikal değişiklikler

Gebelik sırasında tanıya yönelik olarak pelvik muayene yapılabilir. Ancak, muayenede saptanan her servikal değişiklik patolojik olarak görülmemelidir. Gebelik ilerledikçe alt segment oluşur ve internal servikal kanal daha belirgin hale gelir. Gebeliğin sonlanmasına yakın servikal kanal kısalır ve internal os'ta açılma görülür (18).

2.2.2.2. Serviksin muayenesi

Doğumun preterm, term ya da posterm olmasından bağımsız olarak doğum öncesi uterus ve serviksteki değişikliklerin altı hafta öncesinden başladığı öne sürülmüştür. *Stubbs ve ark.* (32), servikal değişikliklerin belirlenmesinin 34.gebelik haftası öncesi ancak %0-50 sensitif olabileceğini fakat %78-91 spesifik olduğunu bildirmişlerdir. İlk olarak *Wood ve ark* (33), serviks boyunun kısa olmasının erken doğum eylemi için bir risk olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonra, *Papiernik ve ark.* (34), 38. gebelik haftasında gebelerin %30'unun serviksinde doğum öncesi değişikliklerin oluştuğunu ve bunların hemen hepsinde belirti veren uterus kontraksiyonları ya da vajinal kanama olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer sonuçlar *Leveno ve ark'*nın (35), çalışmasında da vurgulanmaktadır. İki cm. altında servikal dilatasyon erken doğum eylemi için %57 duyarlı iken, %94 özgüldür, pozitif-negatif belirleyici değerleri sırasıyla %27 ve %94'dür. *Cooper ve ark.* (36), 25-36. gebelik haftalarında 2 cm altında servikal dilatasyonun erken doğum eylemi için, ancak %60 duyarlı olduğunu göstermiştir.

Gebelik sırasında vajinal muayene rutin olarak yapılması konusunda farklı görüşler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada düzenli olarak servikal muayene yapılan hastalar ile hiç muayene edilmeyen hastaların erken doğum oranlarını %6.6 ve %7.7 olarak bulunmuş ve düzenli serviks muayenesinin erken doğum eylemi oranlarını değiştirmedeği sonucuna varılmıştır (37).

Sonuç olarak, serviksin elle muayenesi erken doğum eyleminin önceden belirlenebilmesi için yeterince duyarlı bir ölçüt değildir. Vajinal muayene ile sadece serviksteki gros patolojiler ayırt edilebilir. Eksternal os kapalı ise, internal os'taki değişiklikler fark edilemez Ayrıca, servikal açıklığı belirlemek amacıyla vajinal muayene yapılması potansiyel enfeksiyon riski taşır. Diğer yandan muayene esnasında erken membran rüptürü olabileceği de unutulmamalıdır (18).

2.2.3. Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi

Serviksin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi; servikal değişikliklerin elle saptanmasıyla ortaya çıkabilecek kişisel farklılıkların önlenmesi, serviksin gerçek boyutlarının belirlenebilmesi ve eksternal servikal osu kapalı olgularda internal servikal osun değerlendirilebilmesi açısından daha doğru ve kesin sonuçlara ulaşılabileceği nedeni ile artık günümüzde birçok klinisyenin kabul ettiği bir yaklaşım olmuştur (7). Okitsu ve ark'larının bir çalışmasında sonografik olarak internal os dilatasyonu saptanan 26 gebenin sadece %38.5'inde digital muayenede dilatasyon saptanmıştır (38). Yapılan bir başka çalışmada da servikal uzunluk ölçümünün, erken doğumu öngörmeye göre daha efektif olduğu saptanmıştır (39).

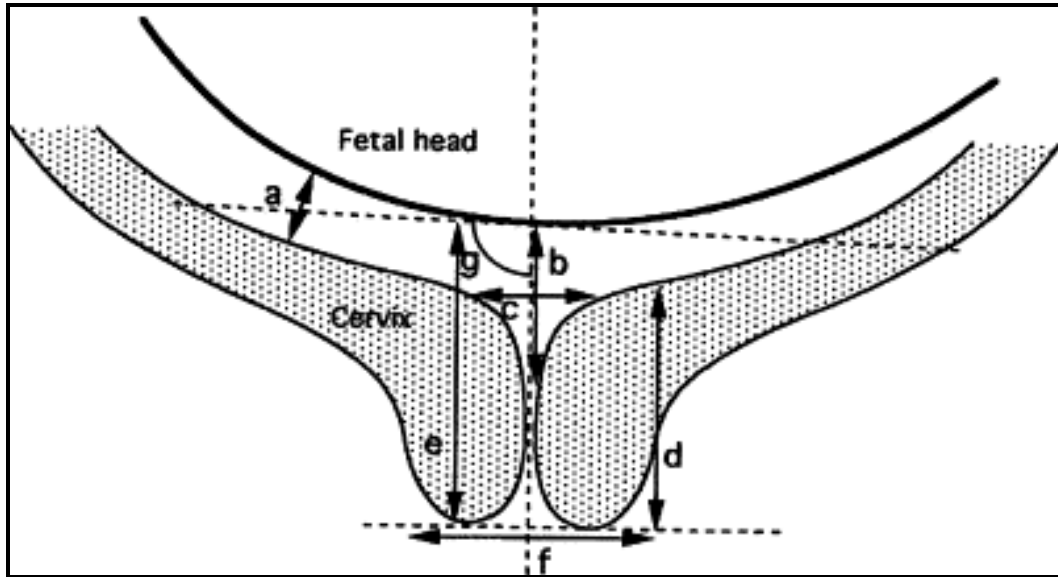
Erken doğum eylemi tehdidi olan hastalarda, erken doğum ile servikal uzunluğun sonografik olarak ölçümü arasında ilişki vardır (40,41). İngiltere'de yapılan bir çalışmada (42), erken doğum riski altındaki, membranları intakt gebelerde, servikal uzunluk ölçümünün, gerçek ve yalancı doğum eylemlerinin ayırt edilmesine yardımcı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, tüm çalışma popülasyonunda, yedi gün içinde erken doğum insidansı %8 iken; servikal uzunluğu 15 mm ve üzerinde olan olgularda %0.6; 15 mm'nin altında olan olgularda ise %37 olarak bulunmuştur.

Diğer bir çalışmada, düzenli ağrılı kontraksiyonları olan 24-36 haftalar arasındaki 63 hasta ele alınmış, servikal uzunluğu 15 mm ve altında olan 30 olgunun 20'sinde (%67) yedi gün içinde doğum saptanırken, servikal uzunluğu 15mm'nin üzerinde olan 33 olgunun hiçbirisinde yedi gün içerisinde doğum görülmemiştir. Sonuç olarak, servikal uzunluğun sonografik olarak ölçümünün, düşük riskli popülasyonda da gerçek ve yalancı doğum eylemlerinin ayırt edilmesinde efektif olduğu saptanmıştır (43).

Shi ve ark.'nın çalışmasında, servikal uzunluk için cut-off değeri 26 mm alınırse preterm eylemi tanımda %100 sensitivite, %81 spesifiteye, %55 pozitif

prediktif değere sahip olduğu ortaya çıkmıştır (44). Bir çalışmada (45), preterm doğum yapan tüm gebelerin servikal uzunlukları 30 mm'nin altında saptanırken, Murakawa ve ark.'na göre servikal uzunluğu 30 mm altında olan hastalar preterm doğum açısından riskli kabul edilmeli, 20 mm'nin altında olanlar ise hospitalize edilmelidir (46).

Erken doğum eylem tanısında kullanılacak sonografik parametreler; servikal uzunluk ölçümü, funneling(internal os dilatasyon genişliğinin beş mm'den fazla olması) ve servikal indeks (=funnel uzunluğu+1/servikal uzunluk)'tir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Serviksin şematik görünümü ve servikal uzunluk ve funneling(hunileşme) ölçümleri (19,47):

(a) baş pozisyonu (b) internal os açıklığının derinliği (c) internal os açıklığının genişliği (d) serviks uzunluğu (e) servikal ucun fetal başa uzaklığı, (f) servikal genişlik (g) servikal açısı.

Transvajinal sonografi, transperineal ve abdominal ölçümlere oranla daha etkilidir. Transabdominal yöntemde mesanenin dolu olması gerekmektedir. Servikal uzunluk ölçümü esnasında dikkat edilmesi gereken diğer bir hususta ölçümün 16. gebelik haftasından sonra yapılmasıdır. Onaltıncı gebelik haftasından önce yapılan ölçümlerde artmış bir variabilite söz konusu olup; bunun nedeni de serviks ile uterus alt segmenti arasındaki ayırımın bu haftalarda zor yapılmasıdır.

Serviksin transvajinal ultrasound ile değerlendirileceği olgularda;

- i. İşlem öncesi mesane boşaltılmalı,
- ii. Steril jel ve prob kullanılarak anterior fornixten ölçüm yapılmalı,
- iii. Longitudinal planda serviksin internal ve eksternal osu ile endoservikal kanal ayırt edilmeli,
- iv. Ölçüm yapılırken serviksin doğal yapısını bozmamak için minimal baskı uygulanmalı,
- v. Servikal uzunluk ölçülmeli, funneling varlığı araştırılmalı ve elde edilen bilgilerle servikal indeks hesaplanmalı,
- vi. Üç saat sonra hasta tekrar değerlendirilerek servikal uzunluktaki kısalma funneling'indeki değişiklikler değerlendirilir (48).

2.2.4. Uterus kontraksiyonları

Uterin kontraksiyonları, başlangıçta ağrısız olabilir ve bunları, hastanın algılaması her zaman kolay olmaz. Bu nedenle erken doğum eyleminin önceden belirlenmesinde etkin bir ölçüt olarak kabul görmemektedir. Kontraksiyonların tespiti amacıyla hasta tarafından uygulanabilen taşınabilir cihazlarla yapılan bir çalışmada; hastalar üç gruba ayrılmış; birinci grup hastalara günlük, ikinci grup hastalara haftalık monitorizasyon uygulanmış, diğer grupta ise monitorizasyonla beraber hastalarla günlük irtibat kurulmuştur. Her üç grupta da preterm doğum oranı %13-14 olup, uterin kontraksiyonların takibi ile erken doğum eyleminin erken saptanarak perinatal sonuca pozitif etkisi olduğu gösterilememiştir (49).

2.3. Laboratuvar Testleri

Erken doğum eyleminin mekanizması ve bunda rol alan faktörler açığa çıktıkça, erken doğum eyleminin saptanmasına yönelik daha fazla biyokimyasal belirteç üzerinde durulmaktadır.

2.3.1 Fetal fibronektin

Dimerik bir glikoprotein olan fetal fibronektin (FFN), 450.000 dalton ağırlığında ekstraselüler matriks proteini olup, koryonik dokular tarafından üretilir. Amnion sıvısında, fetal membranlar ve plasental villüsler arası boşluğun yanındaki desidua bazalisin hücrelerarası matriksinde yüksek konsantrasyonlarda saptanabilir. FFN, gebeliğin 16-18. haftasından önce gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovajinal sekresyonlarda normal olarak bulunurken, 20. gebelik haftasını izleyerek saptanamayacak seviyelere iner. Normal hamile kadınların servikovajinal salgılarında 24 ile 35. haftaları arasında bulunmaz. Eğer 24. gebelik haftasından sonra FFN saptanıyor ise desidua-koryonik alanda gelişen ayrılmaya bağlı olarak seviyesi arttığı düşünülmelidir (50).

FFN'in erken doğum eyleminde servikovajinal sekresyonlarda saptanmasıyla ilgili 2 ayrı teori öne sürülmektedir. Bunlar;

- 1.Koryonun desidüadan mekanik ayrılması**
- 2.Gerçekleşen enflamatuvar süreç sonrasında ekstraselüler matriksinin yıkımı**

Servikovajinal test sonucu pozitif olarak saptanması, 7 ile 14 gün içerisinde erken doğum ihtimaliyle ilişkilidir. Servikovajinal fibronektin testinin kullanımını sınırlayan bazı durumlar söz konusudur (Çizelge 2.8).

Çizelge 2.8. Fetal Fibronektin testinin uygulanamadığı durumlar

3 cm ve üzerinde olan servikal dilatasyon

Amniotik membranları intakt olmaması

Servikal serklaj mevcudiyeti

Orta ve ileri derecede vajinal kanaması

Son 24 saat içerisinde koitus, transvajinal ultrasound yada digital inceleme

FFN testinin kullanımını sınırlayan bir diğer hususta testin maliyetidir. Erken gebelik haftalarında yüksek riskli popülasyonda tarama testi olarak kullanılabilmesi gibi, semptomatik hastalarda sahip olduğu yüksek negatif prediktif değerlerinden dolayı, gereksiz hospitalizasyon, medikasyon ve hastanın lüzumsuz yere tersiyer merkeze sevkini azaltabilmektedir (51).

2.3.2. Biyokimyasal belirteçler

Erken doğum eylemi etyopatogenezinde sorumlu tutulan faktörlerden biri de asendan yolla gelişen intrauterin enfeksiyonlar olduğu için birtakım çalışmalar bunun erken teşhisine ve burada rol alan birtakım mediyatörlerin saptanmasına odaklanmıştır. Subklinik enfeksiyonların tanısında kullanılan akut faz reaktanlarının takibi, intrauterin enfeksiyon ve buna sekonder üretilen sitokinlerin artan oranlarının tespiti ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur.

İntrauterin enfeksiyondan dolayı sitokinlerin amniotik sıvıdaki düzeylerinin artması erken doğum eylemine neden olan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Sitokinlerin düzeyini arttıran nedenlere örnek olarak; stres, asendan enfeksiyonlar ve desidual kanama verilebilir. Sitokinler, serum ve lokal dokuda artarak, desidua, fetal membranlar ve servikste ekstraselüler matriks yıkımında rol alan proteazların aktive olmasına neden olurlar. İnterlökin-1 (IL-1) artışı ile kollagenaz aktive olur

ve servikal değişiklikler gerçekleşir. İnterlökın-6 (IL-6) üretimindeki artışla bu etkiler daha da kuvvetlenir. Diğer yandan IL-1 ve protein kinaz C agonistlerinin etkisi ile amniotik, desidual ve servikal hücrelerde interlökın-8 (IL-8) üretimi artar. IL-8 etkisiyle bölgedeki lökositler aktive olarak, ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteazlardan olan elastazın salınımına neden olurlar. Servikal granülosit elastaz aktivitesi term ve erken doğumlarda bishop skoru ile bağlantılı bulunmuştur.

Servikovajinal sekresyonlarda bulunan IL-6, IL-8 ve Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi enflamatuvar belirteelerin erken doğum eylemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52,53). Bu belirteçler, rutin pratikte henüz kullanılmamakla birlikte erken doğum eyleminde enfeksiyonun rolünün daha iyi anlaşılabilmesi ve asemptomatik kadınlarda kullanımı için klinik araştırmalara gereksinim vardır (15).

Matthew ve ark.nın çalışmasında; IL-1 β , IL-6 ve IL-8 ölçümleri, fetal fibronektin ve servikal dilatasyon ile karşılaştırılmış, bunlardan sadece IL-6 düzeylerinin FFN ve servikal dilatasyon ile benzer performans gösterdiği saptanmıştır (55).

Asemptomatik kadınlarda, gebeliğin 22 ile 24. haftalarında erken doğum eyleminin taranması ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, servikovajinal ferritin ile erken doğum arasında ilişki olduğu saptanmıştır (56). Başka bir çalışmada ise semptomatik hastalarda, fosforile insulin like growth faktörün erken doğum eyleminin saptanmasında kullanılabileceği gösterilmiştir (57).

2.3.3. Enfeksiyon belirteçleri

Bazı enfeksiyon belirteçlerinin, sistemik enfeksiyonlar ya da koryoamnionit varlığında yükselebileceği ve bunların erken doğum eylemi için belirleyici

olabileceği düşünülmüştür. Bunlar arasında, C-reaktif protein (CRP), alkalen fosfataz (ALP), serum lökosit sayımı ve formülde sola kayma sayılabilir (58).

Bir akut faz reaktanı olan, C reaktif protein (CRP) ile erken doğum eylemi arasında bir ilişki söz konusudur. Yapılan bir çalışmada, CRP'nin serumda 7.6 mg/ml'nin üzerinde olmasının erken doğum eylemi riskini yaklaşık iki kez arttırdığı saptanmıştır (59). Diğer bir çalışmada ise serum CRP değerinin 1.5 mg/ml'nin üzerinde olduğu olgularda %79 oranında bir hafta içerisinde erken doğum saptanırken, CRP'nin normal olduğu olgularda ise bu oran %33 olarak tespit edilmiştir (60).

2.3.4. Maternal ve fetal stres belirteçleri

Maternal veya fetal distres, erken doğum eylemine yol açabilir. Fetal stresin erken doğum eylemine yol açabileceği hipotezi, preterm fetüslerde intrauterin gelişme geriliği ve plasental vasküler lezyonların daha sık görülmesi bulgusuna dayanır. Stresin; plasental ve fetal membranlarda prostanooid salınımına neden olarak erken doğum eylemi ve erken membran rüptürüne neden olması olası gözükmemektedir (61). Fetal distress durumlarında CRH üretimi artar. Maternal veya fetal stres sonucu plasental, desidial ve korioamniotik hücrelerden erken salınan CRH, prostanooidlerin üretimini artırır (62). Erken gebelik haftalarında CRH'nin aktivasyonu erken doğum eylemiyle ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada, gebeliğin 20. haftasında tespit edilen maternal plazma CRH düzeyleri ile erken doğum eylemi arasında ilişkinin olduğu saptanmıştır (63).

Plasental Kortikotropin releasing(salgılatıcı) hormon (CRH), gebeliğin ikinci yarısında giderek artar ve doğum anında tepe noktasına ulaşır. Artan CRH etkisi ile hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktifleşmesi sonucu, fetal glukokortikoid ve estriol salgısında da artış gerçekleşir (64). Artan östrojenler, lokal ve sistemik birtakım değişikliklere yol açarak doğum eyleminin başlatmaktadır. Erken doğum eyleminde, maternal ve fetal dehidroepiandrostenedion (DHEA) kullanılarak plasentada arotamaz enzim

sistemiyle estron (E1) ve estradiol (E2) üretimi gerçekleşir. Bu hormonların üretiminde anne ve fetus eşit katkıda bulunur. Östriol (E3) üretiminde ise ana kaynak fetal bezden elde edilen DHEA' dır. DHEA, fetal sürrenallerde sentez edildikten sonra fetal akciğerde 16 α -hidroksilasyon ile 16 α -hidroksidehidroepiandrostediona (16 α -OH-DHEA) dönüşür. Bu prekürsörden plasentada E3 üretimi gerçekleştirilir (65). Bu üç östrojen hormonun düzeyi gebelik boyunca sürekli artmaktadır. E1 ve E3'ün seviyesi 34. haftadan sonra sabit kalmakta fakat E3 seviyesi, doğumdan 2-4 hafta önce aşırı bir artış göstermektedir. Bunların sonucunda, özellikle E3, doğumun önemli bir belirteci olarak düşünülebilir. Artış gösteren estriolün tükürük, plazma ve idrarda saptanması ile erken doğum eyleminin erken saptanabilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur (66).

2.3.5. Bakteriel vajinozis ve diğer enfeksiyöz durumların araştırılması

Çeşitli enfeksiyonların ve mikrobiyal ajanların erken doğum eyleminin etyopatogenezinde rolü olduğu konusunda bir çok yayın vardır (67,68). Bunlara örnek olarak; bakteriyel vajinozis, trichomonas vajinalis, grup B streptokoklar, ureaplasma urealytikum, fusobakterium türleri, mycoplasma hominis gibi bakteri ve çeşitli virüsler verilebilir (69). Bu mikroorganizmalardan özellikle bakteriyel vajinozis; abortus, erken gebelik kaybı, korioamnionitis, erken doğum eylemi, düşük doğum ağırlıklı infant, jinekolojik cerrahi enfeksiyonlar, post-abortal pelvik enflamatuvar hastalık gibi bir çok istenmeyen duruma yol açtığı yönünde yayınlar mevcuttur (67-71).

Bakteriel vajinozis, gebe kadınlarda ortalama %15-20 oranında bulunmaktadır. Bu normal toplumdaki kadınlarda %10-41 civarındadır. Yapılan çalışmalarda semptomatik veya asemptomatik bakteriyel vajinozis enfeksiyonlarını tedavi etmenin erken doğum eylemini ve post partum enfeksiyon riskini azalttığını gösterse de (72) karşıt olarak bu tedavilerin istatistiksel anlamının olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (47).

316 gebe ile yapılan bir çalışmada serviks kısısalığı ve bakteriyel vajinozis enfeksiyonunun birlikte bulunduğu hastaların erken doğum eylemi açısından en riskli grup olduğunu saptanmıştır (71). *Kekki M ve ark.*'nin 5432 gebe ile yaptıkları çalışmalarında; bakteriyel vajinozis insidansı %10.4 olarak saptanmış ve %2'lik vajinal klindamisin tedavi verilen grupta erken doğum eylemi riskinin azalmadığı ancak bakteriel vajinozise bağlı perinatal komplikasyonlar ve erken doğum riskinde artış olduğu saptanmıştır (73). *Guise JM ve ark.*'nin (74) Nisan 2001'de yayınladıkları bildirimlerinde, bakteriyel vajinozisin taranması ve tedavi edilmesinin erken doğum eylemini önlemede anlamlı faydasının olmadığını ama yüksek riskli hastalarda belki faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. *Carey JC. ve ark.*'nin (67) iki ayrı çalışmasında bakteriyel vajinozisi tedavi etmenin erken doğum eylemini azaltmadığı bildiren, benzer sonuçlar yayınlamışlardır.

Amsel kriterlerinin dört tanesinden üçünün olması ile bakteriyel vajinozis tanısı konur (75). Bu kriterler;

1. Homojen, ince, yapışkan, vajinal akıntı,
2. Vajinal pH > 4.5,
3. Koku testinde, vajinal sıvının alkalizasyonu ile amin kokusu,
4. Vajinal epitelyal hücrelerinin kenarlarına yapışan küçük bakterilerin oluşturduğu "Clue cell" olarak adlandırılan yapıların görülmesidir.

Bakteriyel vajinozis tanısında, gram boyama veya mikrobiyal kültür kullanılır. Fakat kantitatif aerobik ve anaerobik kültürler klinik çalışmalarda kullanılmasına rağmen pratikte yanlış sonuçlara yolaçtığı ve yardımcı olmadığı için kullanılmamaktadır. Bu nedenle tanıda, daha çok gram boyama kullanılmaktadır (75).

Gebelikte bakteriyel vajinozis'te seçilebilecek tedavi seçenekleri;

- a) 250 mg oral metronidazol 3x1, 7gün
- b) 2gr tek doz oral metronidazol;
- c) oral klindamisin 300mg 2x1, 7 gün;

d) %0.75'lik 5gr. metronidazol jel intravajinal 2x1, 5 gündür.

Üst genital traktın tedavisi için oral klindamisin ile metronidazol kombine edilebilir (72).

Ondokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise bakteriyel vajinozisin, erken doğum eyleminde en önemli etiolojik faktörlerden biri olduğu ve erken doğum eyleminde risk artışının %60 olduğunu saptanmıştır (76).

Sonuç olarak her ne kadar önceki yıllardaki çalışmalarda (77) bakteriyel vajinozisin, erken doğum eylemi riskini arttırdığı ve antibiyoterapilerle tedavi etmenin bu riski azalttığı sonucu çıksa da bu görüşün yerini son yıllardaki birçok çalışmada (20,70,72); bu tedavilerin bu riski azaltmadığı sonucu ortaya konmuştur. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Polikliniğine Ağustos 2003 ve Aralık 2004 tarihleri arasında, erken doğum eylemi ile başvuran 196 hastadan, “erken doğum tehdidi” tanısı alan, ancak membranları intakt olan 24.-35.gebelik haftaları arasındaki 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri

-
- Tekil gebelik,
 - Gebelik haftasının 24. ile 35. haftalar arasında olması,
 - Erken doğum tehdidi olarak tanımlanan, on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç kez ve en azından otuz saniye süren uterus kasılmaları ile birlikte servikal silinme veya dilatasyonun mevcudiyeti,
 - Servikal dilatasyonun 3 cm ve altında olması,
 - Fetal membranların intakt olması.
-

Bu çalışmada, fetal fibronektin testinin sonuçlarını olumsuz etkileyebileceğinden Çizelge 3.2’de sözü edilen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çizelge 3.2 Çalışmaya dahil edilmeyen hasta grubunun demografik özellikleri

-
- 3 cm ve üzerinde olan servikal dilatasyon
 - Amniotik membranları intakt olmaması
 - Servikal serklaj mevcudiyeti
 - Multipl gebelik mevcudiyeti
 - Orta ve ileri derecede vajinal kanaması
 - Son 24 saat içerisinde koitus, transvajinal ultrasound yada dijital inceleme
-

Çalışmanın Tipi:

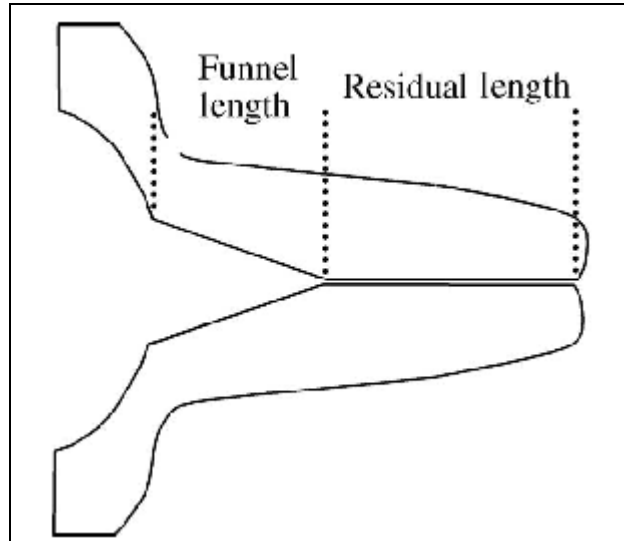
Servikal uzunluğun ve vajinal sekresyonlardaki fetal fibronektin testinin prematür eylemdeki prediktivitesini saptamak için Ağustos 2003 ve Aralık 2004 tarihleri arasında perinatoloji polikliniğine gelen hastalar üzerinde yapılmış prospektif bir çalışmadır.

Erken doğum tehdidi semptomları (kasık ağrısı, aşağıya doğru bası hissi, vajinal akıntı artışı, karın ağrısı, vajinal kanama) olan ve uygun kriterleri taşıdığı saptanan gebelerin demografik özelliklerini belirlemek ve erken doğum eylemi için risk taşıyıp taşımadıklarını saptayabilmek için öyküleri alındı. Olgular çalışma hakkında bilgilendirilip, olurları alındı. Hastaların yaşı, özgeçmişleri, obstetrik geçmişleri, son adet tarihleri, çalışmaya alındıkları gebelik haftası adres ve telefon numaraları kaydedildi. Daha sonra hastalara özgeçmişlerinde ve bu gebeliklerinde erken doğum eylemi için risk etkeni olduğu bilinen özelliklerin varlığı soruldu. Veriler kaydedildi.

Hastalar litotomi pozisyonunda dijital muayene edilmeden önce steril spekulum ile herhangi bir kimyasal madde kullanılmadan muayene edilerek bu esnada posterior vajinal forniksten steril swab ile fetal fibronektin testi için örnekleme yapıldı. Genital sistem enfeksiyon şüphesi olan olgulardan genital sekresyon yayması ve kültürü için örnekleme yapıldı. Vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı bir hasta başı testi olan QuikCheck fFN” ile değerlendirildi. Bu yöntemde; kullanılan steril swabın doygunluğunu sağlamak için, swab en az 10 saniye süre ile posterior fornikse sürüldü. Ardından steril swab ile alınan servikovajinal sekresyon örnekleri, kit içinde mevcut olan ekstraksiyon tamponu içeren tüpe konularak 10-15 saniye süreyle karıştırıldı. Ekstraksiyon tamponu içerisine konulan dipstick, 10 dakika sonunda değerlendirilerek test sonucunun pozitif ya da negatif olduğuna karar verildi. Servikal serklajı mevcut üç olgu ve amniotik membranları intakt olmadığı saptanan 4 olgu çalışmaya dahil edilmedi. Vajinal sekresyondan yapılan örnekleme sonrası hastalara servikal açıklığın, servikal efasmanın, amniotik

membranların intakt olup olmadığının saptanması için steril eldiven ile dijital muayene yapıldı. Test sonuçları ve muayene bulguları not edildi.

Ardından transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluklar ölçülerek funneling (hunileşme) varlığı araştırıldı. Ölçümlerde 6 MHz'lik endovajinal prob kullanılarak, sagittal kesitte internal os'tan, eksternal os'a kadar serviks uzunluğu ölçüldü; eğer funneling saptanırsa, bu bulgu kaydedilerek internal os açıklığı ve funneling derinliği ölçüldü (Şekil 3.1). Servikal uzunluk ölçümü esnasında endoservikal kanal ve internal servikal os aynı sagittal planda görüntülenerek standart ölçüm temin edildi. Mesane doluluğu servikal uzunluğunu etkilediği için yanlış ve hatalı ölçümleri engellemek amacı ile mesanesi dolu olan gebeler mesane boşaltımını takiben değerlendirildi. Ardından abdominal ultrasonografi ile fetal prezentasyon, amnion sıvı miktarı, plasenta lokalizasyonu, fetal kalp aktivitesi değerlendirilip ve fetal parametreler ölçülerek, veriler kaydedildi. Transabdominal ultrasonografilerde intrauterin gelişme geriliği, fetusta anomali saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Bu işlemler sonrasında olgular monitorize edilerek uterin kontraksiyonların varlığı, sıklığı ve şiddeti tespit edildi.



Şekil 3.1. Funneling (kamalaşma) ve rezidü servikal uzunluğun ölçüm tekniği (51).

Olguların ilk başvuruda yapılan hemogram, sedimentasyon ve CRP değerleri, idrar tetkikleri, genital sekresyon ve idrar kùltùrleri sonuçları; erken doğum eylemi nedeniyle aldığı tedaviler, doğuma dek geçen sùre, doğum Őekilleri hastane kayıtlarından elde edildi. Hastane kayıtlarına ulaşılamayan veya doğumunu başka merkezde yapan hastalara telefon ile ulaşılarak gerekli bilgiler alındı.

Membranları intakt, servikal açıklığı 3 cm ve altında olan, tekil gebeliği olan olgularda 15 dakikada 3 ve daha fazla veya 1 saat içerisinde 8 ve üzerinde uterin kontraksiyon saptanması durumunda “erken doğum eylemi” teşhisi konularak çalışmaya dahil edildi. Hospitalize edilen hastalara intravenöz hızlı hidrasyon uygulandı. Yanıt alınamayan olgulara tokolitik tedavi başlandı, 34 haftadan daha kùùk gebeliği olan olgulara steroid (betamethazone) tedavisi verildi. Tokolitik tedavide öncelikle β adrenerjik ajanlar kullanıldı. Tek ajanla tedaviye yanıt alınamayan olgulara ek tokolitik tedavi verildi. Üriner veya genital sistem enfeksiyonu tespit edilen hastalara kùltür sonucuna göre antibiyoterapi verildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için “SPSS for Windows 10.0” software programı kullanıldı. Sürekli değişkenler, kategorik veriler ile frekans ve yüzde olarak ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler için student t testi kullanıldı.

Hastalar doğum haftasına(32hafta öncesi, sonrası ve 37 hafta öncesi, sonra) servikal uzunluk ölçümlerine(20mm'nin altı, 30'mm altı ve üzeri); FFN test sonucuna(FFN pozitif ve negatif); başvuru- doğum arası intervale(ilik 48 saat, 7 gün, 14 gün) göre sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Gebelik haftası 24 ile 35 hafta arasında olan, daha önce tanımlandığı üzere “erken doğum eylemi” teşhisi konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Amniotik membranları intakt olmayan, jinekolojik muayenede servikal açıklığı 3cm'nin üzerinde olan, servikal serklajı olan, multipl gebeliği olan veya son 24 saat içerisinde koitus, jinekolojik muayene öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çizelge 4.1'de hastaların başvuru şikayetleri azalan sıklıkta verilmiştir.

Çizelge 4.1 Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru şikayetleri

Kasık Ağrısı
Vajinal kanama
Sancılanma
Pelvik bası hissi
Bulantı kusma
Epigastrik ağrı
Vajinal akıntıda artış
Yakınma Ø

Çalışma kriterlerine uygun 40 hasta; fibronektin testi, jinekolojik muayene ve servikal uzunluğun ve obstetrik ölçümlerinin yapılmasının ardından hospitalize edildi. Çalışmaya alınan tüm gebelere ait demografik özellikler çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2'de de görüldüğü üzere yaş ortalaması $28.3 \pm 4,8$ (19-44) olarak saptandı. Hastaların %72,5'i nullipardı. Hastaların %10'unda önceki gebelikte erken doğum eylemi öyküsü mevcuttu.

Çizelge 4.2. Olguların demografik özellikleri.

Maternal Yaş (ortalama±SD, yıl)	28,3±4,8
Gravida (median)	2,1 ±1,15
Parite	% n
--Nulliparite	72,5 (29/40)
--Multiparite	27,5 (11/40)
Önceki erken doğum öyküsü	10,0 (4/40)
32. gebelik haftası öncesi doğum	32,5 (13/40)
37. gebelik haftası öncesi doğum	65 (26/40)
Başvuru esnasındaki gebelik hf.(ortalama±SD, hafta)	30,2±2,6
Doğum esnasındaki gebelik hf.(ortalama±SD, hafta)	34,3±3,4
Başvuru –Doğum arası interval (ortalama±SD, hafta)	30,1±24,1
Servikal uzunluk (ortalama±SD)	32±8
Servikal açıklık (cm) (ortalama±SD)	0,77±0.07
Servikal açıklık (median,cm)	0,5 (0-2)

Başvuru esnasındaki ortalama gebelik haftası 30,2 (24-34hafta) hafta iken ortalama doğum haftası 34.3 (29-40 hafta) olarak belirlendi. Genel olarak erken doğum insidansı (37. gebelik haftası öncesi) %65 olarak tespit edildi. Servikal uzunluk için median değer 32mm (10-47 mm) olarak bulundu. Diğer demografik özellikler çizelge 4.2’de verilmiştir.

Erken doğum eylemi tehdidiyle hospitalize edilen 40 hastadan 12’si (%30) bir hafta içerisinde, %32,5’i 14 gün içinde doğum yapmıştır. Hastaların %62,5’unda FFN test sonucu (+) bulunurken, olguların %55’inde servikal uzunluk 30 mm’nin üzerinde ölçülmüştür.

Otuzyedinci gebelik haftasından önce ve sonra doğumu gerçekleşen hastalar iki gruba ayrıldığında, her iki gruba ait demografik özellikler karşılaştırılmalı olarak çizelge 4.3’de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Erken doğum eylemi görülen ve görülmeyen olguların karşılaştırmalı demografik özellikleri

	Doğumdaki gebelik haftası		P
	≤37 hafta (26 hasta)	>37 hafta (14 hasta)	
Yaş(ortalama±SD)	29,2±5,1	26,8±4	0,130
Gravida (median)	2,35±1,2	1,6±0,7	0,110
Başvurudaki gebelik hf (median)	29,7±2,8	30,5±2,2	0,376
Doğumdaki gebelik hf(median)	32,5±1,8	38,6±0,8	0,000
Servikal uzunluk(mm) (ortalama±SD)	30,7±8,9	34,5±5,4	0,149
Servikal Açıklık(cm) (ortalama±SD)	0,9±0,73	0,53±0,6	0,117

*P>0,05

Otuz yedinci gebelik haftasından önce doğumu gerçekleştiren olgularda ortalama servikal uzunluk 30,7±8,9mm(10-47mm) iken 37. gebelik haftasından sonra doğum yapanlarda 34,5±5,4mm(26-40mm) olarak bulunmuştur (Çizelge4.3)

Çizelge 4.4. Otuzyedinci gebelik haftasından önce doğum yapan hastalara ait başvuru-doğum arası interval, servikal uzunluk, fetal fibronektin ve her iki test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi

	≤37w doğum yapan olgular(26 hasta)	
	%	n
İlk 48 saat içinde doğum	26,9	(7/26)
İlk 7 gün içinde doğum	46	(12/26)
İlk 14 gün içinde doğum	50	(13/26)
Servikal uzunluk ≤20 mm	15,4	(4/26)
Servikal uzunluk ≤ 30 mm	50	(13/26)
Servikal uzunluk > 30 mm	50	(13/26)
Fetal fibronektin test(+)	69,2	(18/26)
Cx uzunluk≤20mm+FFN(+)	100	(4/4)
Cx uzunluk≤30mm+FFN(+)	75	(12/16)

Otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum yapan 26 olgunun %50'sinde servikal uzunluk 30mm ve altında, fetal fibronektin testi pozitifliği ise %69,2 olarak saptanmıştır.

Servikal uzunluğu 20mm ve altında ve FFN testi (+) saptanan 4 olgunun hepsi 37. haftadan önce doğum yaparken, servikal uzunluk için cut-off değeri 30mm alındığında bu değer %75 olarak saptanmıştır (Çizelge4.4).

Fetal fibronektin testi pozitif olarak saptanan 25 olgunun 16'sında (%64) servikal uzunluk 30mm'nin altında iken olguların %16'sında servikal uzunluk 20 mm ve altında ölçülmüştür (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Servikal ölçümleri ile FFN pozitifliğinin karşılaştırılması

	Cx uzunluk≤20mm	Cx uzunluk ≤30 mm	Cx uzunluk >30mm
FFN(+) (%n)	16 (4/25)	64 (16/25)	36 (9/25)

Fetal fibronektin testi pozitif bulunan grupta servikal uzunluk ortalama 29,6 iken negatif olan grupta ise 36,8 olarak saptanmıştır. Bu bulgu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. FFN sonucuna göre servikal uzunluk ölçümlerinin karşılaştırılması

	Servikal Uzunluk (mm)
Fetal Fibronektin(+)	29,6±8,3
Fetal Fibronektin(-)	36,8±4,5

*P:0.001

Çizelge 4.7. Servikal uzunluk ve fetal fibronektin ölçümlerine göre, ilk 48 saat, ilk 7 gün, ilk 14 gün içerisindeki; 32. ve 37. gebelik haftası öncesi erken doğum riskleri

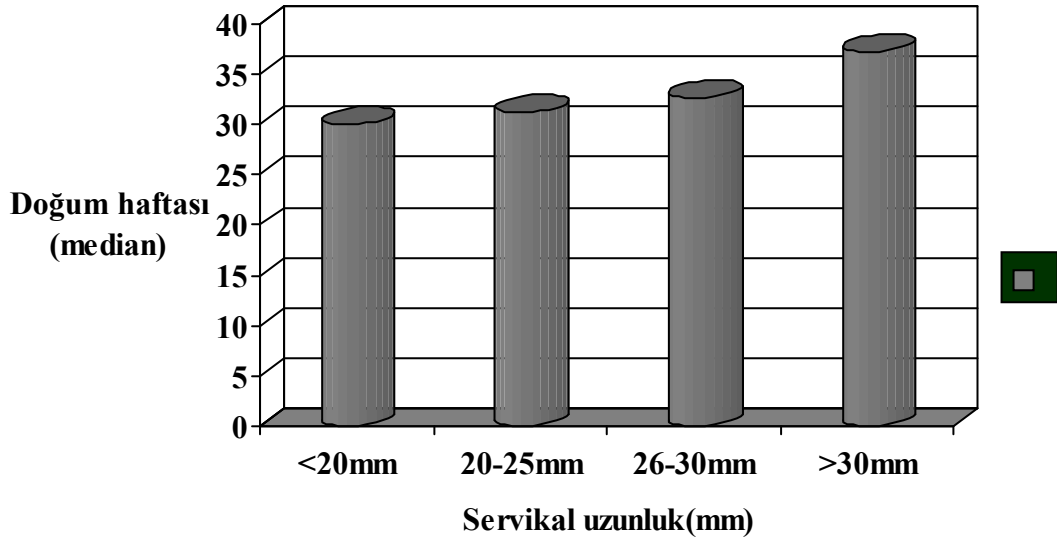
	İlk 48saat	İlk 7 gün	İlk 14 gün	≤32 hafta	≤37 hafta
Servikal Uzunluk					
≤20mm %(n)	14,3(1)	16,7(2)	15,4(2)	23,1(3)	15,4(4/26)
≤30mm %(n)	85,7(6)	75(9)	77(10)	53,8(7)	46,2(12/26)
>30mm %(n)	14,3(1)	25(3)	23(3)	46,2(6)	53,8(14/26)
Fetal Fibronektin					
FFN(+) %(n)	100(7)	91,7(11)	92,3(12)	69,7(9)	69,2(18/26)
FFN(-) %(n)	0 (0)	8,3(1)	7,7(1)	30,8(4)	30,8(8/26)

Servikal uzunluğu 20 mm ve altında olan olguların tümü 14 gün içinde doğum yapmıştır. Servikal uzunluk ölçümü 30 mm'nin üzerinde olan olgularda ise 32. ve 37. gebelik haftalarından önce erken doğum oranı ilk 48 saat, 7 gün ve 14 günlük intervallerde belirgin olarak daha az bulunmuştur. Pozitif fibronektin testi sonucu olan olgularda sözü edilen intervallerde test sonucu negatif olan gruba göre belirgin yüksek saptanmıştır.

Çizelge 4.8. Servikal uzunluk ile doğum haftası ilişkisi.

	<i>N</i>	Doğum Haftası(median)	<i>Min-Max</i>	<i>P</i>
Cx uzunluk ≤20mm	4	30	29-33	
Cx uzunluk >20mm	36	34	30-40	0,007
Cx uzunluk ≤30mm	17	33	29-38	
Cx uzunluk >30mm	23	34	30-40	0,138

Servikal uzunluk için cutoff değeri 20mm alındığında servikal uzunluğu 20mm ve altında olan olgularla 20mm'nin üzerinde olan olguların doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Çizelge 4.8)



Şekil 4.1. Doğum haftası ile servikal uzunluk arasındaki ilişki

Şekil 4.1’de servikal uzunluğun artışına paralel olarak doğum haftalarının da arttığı görülmektedir.

Çizelge 4.9. Doğum haftası ile olguların hemoglobin, hematokrit ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması

	Doğum esnasındaki gebelik haftası			P
	<i>≤32 hafta</i>	<i>≤37 hafta</i>	<i>>37 hafta</i>	
Hemoglobin(gr/dl)	11,4±0,84	11,6±1	10,9±0,7	NS
Hematokrit (%)	32,7±3,1	33,3±3,5	32,2±2,2	NS
Lökosit	13107±2317	12940±2656	10153±3165	0.001

Çizelge 4.9’da erken doğum yapan olgular ile 37.gebelik haftadan sonra doğum yapan olguların, başvuru esnasında saptanan hemogram, hematokrit ve lökosit değerleri karşılaştırılmıştır. Hastaların lökosit sayısı 10.000’in üzeri ve altı olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir; 37. gebelik haftasından önceki doğumlar ile 37. gebelik haftasından sonraki doğumlar arasında lökosit değerleri arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.001)

Çizelge 4.10. Çalışma grubunda saptanan risk faktörleri ve dağılımları

Risk faktörleri	Toplam	≤37hafta	>37 hafta
İnfertilite ted. Sonrası gebelik	8	6	2
İYE	6	5	1
Geçirilmiş uterin yada servikal cerrahi	6	6	0
Preterm eylem öyküsü	5	4	1
Sigara	4	2	2
Anne yaşının<20 veya >35 olması	4	4	0
Maternal tiroid fonksiyon bozukluğu	3	2	1
GÜE	6	2	4
Obesite	2	1	1
Maternal kalp hastalığı	1	1	0
Travma	1	0	1

Erken doğum eyleminin, kesin etyopatogenezi bilinmemekle birlikte, birtakım faktörlerin erken doğum eylemi riskini arttırdığı bilinmektedir. Çizelge 4.10'da çalışma grubunda saptanan risk faktörleri ve bunların 37. gebelik haftası öncesi ve sonrasındaki dağılımı görülmektedir. Çizelge 4.10'da görüldüğü gibi sözü edilen risk faktörlerine erken doğum eylemi görülen grupta sıklıkla rastlanmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonu saptanan altı olgunun beşi 37. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır. Çalışma grubuna dahil edilen olguların sekizinin özgeçmişinde infertilite vardır. Bu sekiz hastanın altısında erken doğum izlenmiştir.

Çizelge 4.11. Ondört gün içinde doğum yapan olgularla ondört gün sonra doğum yapan olguların FFN test sonuçları

	≤14 gün	>14 gün	Toplam
FFN(+)	12 (% 30)	13 (%32,5)	25
FFN(-)	1 (%2,5)	14 (%35)	15
Toplam	13	27	40

FFN testinin, testin yapılmasından itibaren 14 gün içerisindeki doğumları saptamadaki pozitif prediktif değeri %48, negatif prediktif değeri %93,3 sensitivitesi %92, spesifitesi %52 olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.12 Ondört gün içinde doğum yapan olgularla ondört gün sonra doğum yapan olguların servikal uzunluk ölçümü sonuçları

	≤14 gün	>14 gün	Toplam
Cx uzunluk≤30mm	10 (%25)	8 (%20)	18
Cx uzunluk>30mm	3 (%7,5)	19 (%47,5)	22
Toplam	13	27	40

Servikal uzunluk için cut-off değeri 30 mm alındığında 14 gün içerisindeki erken doğumları saptamadaki sensitivitesi %77 spesifitesi %78 pozitif prediktif değeri %63 negatif prediktif değeri %88 olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.13 ondört gün içinde doğum yapan olgularda servikal uzunluk ölçümü ile FFN testinin birlikte değerlendirilmesi

	≤14 gün	>14 gün	Toplam
Cxuzunluk≤30mm+FFN(+)	10 (%25)	6 (%10)	16
Diğerleri	3 (%35)	21 (%25)	24
Toplam	13	27	40

Servikal uzunluk için cutoff değeri 30 mm alındığında FFN testi ile birlikte değerlendirildiğinde adı geçen tetkiklerin yapılmasından itibaren 14 gün içindeki erken doğumları saptamadaki sensitivitesi %77 spesifitesi %78 pozitif prediktif değeri %63 negatif prediktif değeri %88 olarak saptanmıştır.

Erken doğum eyleminin teşhisinde kullanılan servikal uzunluk ölçümü ve FFN testinin tek başlarına ve birlikte değerlendirilmesi ile ilgili istatistiksel

parametreler bir bütün olarak çizelge 4.14'te verilmiştir. FFN testi %93 negatif prediktif değere ve % 92 sensitiviteye sahiptir.

Çizelge 4.14 Ondört gün içerisinde doğum yapan olgularda Cx uzunluk ölçümü ve FFN testinin istatistiksel sonuçları

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
FFN(+)	%92	%52	%48	%93
Cx Uzunluk≤30mm	%77	%78	%63	%88
Cx≤30mm+ FFN(+)	%77	%78	%63	%88

5. TARTIŞMA

Preterm doğumlar yaklaşık olarak tüm doğumların %10'undan azını oluşturmalarına rağmen günümüzde halen perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Erken doğum eyleminin etyopatogenezine yönelik yapılan birçok çalışmaya rağmen, prevalansında belirgin bir azalma sağlanamamıştır. İngiltere'de gebelik yaşı bilinmeyen gebelikler (%8) çıkarıldıktan sonra tüm doğumların %3.4'ünün 251. gün öncesi ve %6.1'inin 252 ile 265. günler arası olduğu saptanmıştır (78).

Perinatal mortalite, gebelik haftasından bağımsız bütün fetus ölümleri ve doğum sonrası ilk 28 gün içinde oluşan bebek ölümlerini kapsamaktadır. İngiltere'de anomali olmayan bebekler arasında yapılan bir çalışmada, perinatal ölümlerin %62'si ve neonatal ölümlerin %85'inin 22-37. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde olduğu saptanmıştır (79). Başka bir çalışmanın sonuçlarına göre, neonatal ölümlerin %83'ü 37. gebelik haftası öncesi oluşan doğumlarda izlenmektedir (80).

Etkin bir tedavi için, tokolitik tedavi ve steroid tedavisine henüz servikal değişiklikler ortaya çıkmadan başlanmalıdır. Bu nedenle erken doğum eyleminin erken teşhisi büyük önem taşımaktadır. Böylelikle, hastalara erken dönemde tedavi şansı doğmakta, etkin bir tokoliz sağlanarak steroid tedavisi için ve hastanın tersiyer merkeze nakli için zaman kazanılmaktadır. Diğer yandan, erken doğum eyleminin doğru teşhisi ile gereksiz hospitalizasyon ve medikal tedavilerinde önüne geçilebilir.

Erken doğum eyleminin önceden saptanabilmesi için yüksek risk grubu oluşturarak, bu hastaların daha dikkatli değerlendirilebilmesi için çeşitli epidemiolojik analizler yapılmış ve risk skora sistemleri geliştirilmiştir. Buna yönelik çalışmalarda Papiernik 1969'da ilk risk skora sistemini geliştirmiştir. Bu sistemde hastanın önceki obstetrik öyküsü temel alınarak, mevcut

gebeliğindeki risk faktörleri belirlenmekte; klinik durumda oluşan değişiklikleri ve servikal muayeneyi içeren değerlendirme yapılmaktadır. Daha sonra Creasy ve ark.'nın 1980'de hastaların demografik özelliklerini kullanarak geliştirdiği risk skorlama yöntemini Holbrook modifiye ederek geliştirmiştir. Çizelge 5.1'de bu yöntemlerin tanıdaki etkinlikleri sunulmuştur (81).

Çizelge 5.1. Erken doğum eyleminde günümüze dek geliştirilen skorlama sistemleri

Referans	Hasta sayısı	Sensitivite(%)	(+)PD
Creasy ve ark 1980	966	64	30
Herron ve ark 1982	1150	44	4
Main ve ark 1987	391	26	18
Holbrook ve ark 1989	7329	41	25

Çizelge 5.1'de de görüldüğü üzere risk skorlama sistemleri için sensitivite ve pozitif prediktif değerler oldukça düşüktür. Risk skorlama sistemleri kullanılarak yüksek riskli hastalar saptanabilir.

Erken doğum eyleminin tanısında kullanılan diğer geleneksel methodlar arasında, manuel yada tokodinamometre ile tespit edilen uterin kontraksiyonların saptanması ve muayene bulguları da sayılabilir.

Erken doğum eyleminin tanısında uterin kontraksiyonların varlığı ve sıklığının tespiti en sık kullanılan yöntem olup ,saatte dört veya daha fazla kontraksiyon sınır değer olarak kullanılmaktadır. Kontraksiyon sıklığı yaklaşık %50-60 sensitiviteyle 7-14 gün içerisinde gerçekleşecek doğumu göstermektedir (51). Erken doğum için riskli grupta kabul edilen aynı özelliklere sahip gebelerde erken tanı amaçlı evde uterin aktivitenin monitorizasyonunun etkinliği araştırılmıştır. Kontraksiyonları monitorize edilen grupta tanı anında servikal dilatasyon 1.7 cm, monitorize olmayan grupta ise 2.8 cm tespit edilmiştir, monitorize edilen grubun tanı anında %52,4'ü 2 cm altında servikal dilatasyona

sahip iken, diğ er grubun sadece %18,2'si 2 cm'lik sınırın altında kalabilmiştir. Tanıdan sonra gebelik durumu değ erlendirildiğ inde monitorize grupta gebeliğ in devamı ortalama 21 g un iken , edilmeyen grupta ise 3 g un olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar uterin aktivasyon monitorizasyonun erken doç um eyleminin tanısında kullanılabileceğ ini belirtmektedirler. Ancak kullanılan bu yöntemin t um gebelere uygulanamayacağı açıktır (82).

Yapılan diğ er bir ç alışmada 76 erken doç um eylemi iç in yüksek riskli hastaya g unluğ tokodinamometre ile uterin aktivite takibi yapılmış , monitorizasyon ile erken tanıya varılabileceğ i bildirilirken maliyet sorununa değ inilmiştir (83).

Ama bu yöntemlerin sensitivitesi ve de spesifitesi d uř uk olduğ undan, etkin ve erken tedavi iç in yeni yaklaşımların kullanımı ön plana ç ıkmaktadır. Bu tekniklerden bazıları; servikal uzunluğ un ultrasonografik olarak tespiti, servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin ve IL-6, IL-8, ferritin, fosforile insuline benzer büyüme faktörü bağ layıcı protein-1 (IGFBP-1) gibi enflamatuvar belirteçlerin tayini, bakteriyel vajinozis olgularının tespiti ve tedavisi, maternal serumda veya tükürükte estriol düzeyinin tayini olarak sayılabilir. Sözü edilen bu tekniklerin kullanımı ile erken doç um eyleminin erken teş hisi mümkün olmakla birlikte asemptomatik hastalarda da tarama amaçlı kullanımları ile ilgili ç alışmalar devam etmektedir. G ünümüzde üzerinde araştırmalar yapılan bu g üncel yaklaşımlar geleneksel yöntemlere göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptirler (84).

T um gebelere sözü edilen tetkikleri yapmak mümkün değ ildir. Bu nedenle erken doç um eylemi açısından bir takım risk faktörleri taşıyan olguların saptanması ve bu yüksek riskli grupta ileri tetkiklerin uygulanması d üç ünülebilir. Erken doç um eylemi iç in yüksek risk taşıyan grubun saptanabilmesi iç in bu risk faktörlerinin iyi ř ekilde sorgulanması gerekir.

Anneye ait bir takım özellikler, erken doğum eylemini etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Anne yaşının 21'den küçük ya da 36'dan büyük olması (x%6.5 risk), önceden erken doğum eylemi öyküsü (x%12.5 risk), annenin boyunun kısa (<152 cm) olması (x%7.4 risk), sosyoekonomik düzey düşüklüğü (x%13.3 risk) erken doğum eylemi riskini arttıran önemli belirteçlerdir (85).

Bizim çalışmamıza dahil edilen olgulardan <20 yaş veya >35 yaş olan dört olgunun tümü de 37. gebelik haftadan önce doğum yapmışlardır.

Yapılan bir çalışmada ikiz gebeliklerin erken doğma insidansı %30-50 oranında saptanmıştır. Çoğul gebeliklerdeki bu yüksek insidansın nedeni uterusun fazla gerilmesine bağlı olabileceği bildirilmektedir (86). Yine benzer şekilde polihidramnios gelişen gebeliklerde de erken doğum eylemi riski %30-40 oranında artmaktadır (87). Bu çalışmada multipl gebelikler, fetal fibronektin test sonucunu olumsuz etkileyebileceğinden dahil edilmemiştir.

Provake edilmiş düşüklerde serviksin Hegar bujileri ile 8 mm.den fazla dilatasyonu sonucunda, konizasyon sonrası gelişen ya da doğumsal bir anomaliye bağlı olarak görülen servikal yetmezlik veya kısa serviks varlığında erken doğum eylemi riskinin %0-33 oranında yükseldiği bildirilmiştir (88). Bu çalışmaya servikal yetmezlik öyküsü olan yada jinekolojik muayene sırasında servikal serklajı mevcut olgular, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Servikal kısalma saptanan olgularda erken doğumu önlemek için bazı araştırmacılar servikal serklaj önermişlerdir. Bu konuyla ilgili *Heath ve ark'*nın (89) Kasım 1998'de yayınlanan çalışmalarında 2702 olguluk seride 23. haftada servikal uzunluğu ≤ 15 mm. saptanan 43 olgunun 21'i gözlem altına alınmış, 22 olguya da Shirodkar sütürü uygulanmıştır. Shirodkar uygulanan grupta %5 olgu 32. haftadan önce doğum yaparken, gözlem altına alınan grupta %52 olguda 32. hafta öncesi doğum saptanmıştır. İstatistiksel olarak Shirodkar tipi serklaj

uygulanan olgular lehine anlamlı farklılık saptanmış ve servikal kısalma saptanan olgulara servikal serklaj önerilmiştir.

Buna karşın diğer bir çalışmada 14 hafta ile 23 hafta arası gebeliği olan olgularda serviks uzunluğu 25 mm. altında veya funnelingi % 25'in üstünde saptanan 63 olgunun 39'una Mc Donald usulü serklaj uygulanmış, 24 olguya da uygulanmamış ve her iki grupta otuz beş hafta öncesi doğum oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (90).

Ancak esas olarak *Nicolaidis ve ark.*'nın (91) Haziran 2004'de yayınlanan çalışmaları bu konudaki tartışma ve şüpheleri azaltmaya etkisi olmuştur. Servikal uzunluğu ≤ 15 mm olarak saptanan 470 olgu üzerinde yapılan araştırmada 253 olgu çalışmaya katılmayı kabul etmesiyle; 127 hastaya Shirodkar sütürü, 126 hastaya ise müdahale edilmeden normal takip uygulanmış ve Shirodkar uygulanan grupta %22 (28/127) olgu 33. haftadan önce doğum yaparken, gözlem altına alınan grupta %26 (33/126) olguda 33. hafta öncesi doğum saptanmış. Her iki grup arasında perinatal ve maternal mortalite ve morbidite de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ve servikal kısalma saptanan olgularda prematüriteyi azaltmadığı için servikal serklaj önerilmemiştir.

Erken doğum eyleminde diğer risk faktörlerinden biri de, önceki erken doğum öyküsüdür. Bu durum mevcut gebelikte erken doğum eylemi riskini %17-47 arttırır (20). Benzer şekilde ilk trimesterde yineleyen gebelik kaybı varlığında erken doğum eylemi riski yükselmektedir (92). Bu çalışmadaki önceki gebelikte erken doğum öyküsü olan beş olgudan dördü mevcut gebeliklerinde de 37. gebelik haftasından önce doğum yapmışlardır.

Gebenin, gebelik sırasında ağır işlerde çalışıyor olmasının erken doğum eylemi riskini artırdığı ileri süren çalışmalar mevcut ise de bunun riskin artmadığını belirten yayınlar da vardır. Bunun yanında uzun süre ayakta kalmanın erken doğum için risk olduğu saptanmıştır (51).

Annenin sigara içimi düşük doğum ağırlığının yanısıra, erken doğum eylemine yol açmaktadır (93). Bizim çalışmamızda sigara kullanım öyküsü mevcut dört olgunun ikisi 37. gebelik haftasından evvel doğum yapmıştır.

Herhangi bir sistemik enfeksiyon (pnömoni, appendisit vb.) uterin aktiviteyi arttırarak erken doğum eylemi için zemin oluşturabilir (14). Yine klinik belirti vermeyen intrauterin enfeksiyonların, erken doğumların %15-30'undan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (94). Bunların arasında, üriner ve alt genital sistem enfeksiyonları, sistemik enfeksiyonlar ve kronik hastalıklar sayılabilir. Çeşitli mikrobiyal ajanların erken doğum eylemi etyopatogenezinde rolü olduğu konusunda bir çok yayın vardır (67,68). Bunlardan bakteriyel vajinozis, trichomonas vaginalis, grup B streptokoklar, ureoplasma ureolytikum, fusobakterium türleri, mycoplasma hominis gibi bakteri ve çeşitli virüsler sayılabilir (69). Bu mikroorganizmalardan özellikle bakteriyel vajinozisin; abortus, erken gebelik kaybı, korioamnionitis, erken doğum eylemi, düşük doğum ağırlıklı infant, jinekolojik cerrahi enfeksiyonlar, post-abortal pelvik enflamatuar hastalık gibi bir çok istenmeyen duruma yol açtığı yönünde yayınlar mevcuttur (67-71).

Bu çalışmaya dahil edilen 40 olgunun tümünden ilk değerlendirilme esnasında idrar tetkiki için örnekleme yapılmış, bu tetkikte üriner sistem enfeksiyonu ile uyumlu bulgusu olan hastalardan idrar, jinekolojik muayene esnasında genital enfeksiyon bulguları olan hastalardan genital sekresyon kültürü için örnekleme yapılmıştır. Bunun sonucunda altı hastada İYE, yine altı hastada GÜE saptanmıştır. Bu olgulardan ikisinde hem GÜE hem de İYE birlikte mevcuttu. İYE saptanan altı olgudan beşi 37. haftadan önce doğururken, GUE saptanan altı olgunun sadece ikisi 37. haftadan önce doğum yapmıştır. Bu hastalara enfeksiyonların tedavisi amacı ile antibiyoterapi verilmiştir.

Bu çalışmada, hastaların başvuru anında yapılan hemogram tetkikleri incelendiğinde enfeksiyonun bir diğer belirteci olan lökosit artışının erken doğum yapanlarda belirgin olduğunu saptadık. Miad doğum yapanların lökosit

değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğunu saptadık (Çizelge 4.9).

Uterin anomaliler, erken doğum açısından risk etkeni olabilir. Erken doğum eylemlerinin yaklaşık %3-16'sı uterusun anomalilerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Uterin septum varlığında erken doğum eylemi riski %4-17, diğer uterin anomalilerindeyse %20-80 arasındadır (95).

İnfertilite sonucu yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan olgularda erken doğum riskinin arttığı belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, yardımcı üreme teknikleri sonucunda gebe kalan hastaların %27'sinde erken doğum eylemi izlenmiştir (22). Bu çalışmaya dahil edilen sekiz infertil olgunun altısında da erken doğum eylemi izlenmiştir.

Erken doğum eyleminin tanısında, intrauterin enfeksiyondan dolayı oluşan inflamasyon sonucunda artan sitokin değerleri de kullanılabilir. Bu belirteçlerin serumda, amniotik sıvıda veya servikal sekresyonda tespiti yoluna gidilebilmektedir. Serumda IL-6 ve IL-8 düzeylerinde oluşan yükselme membranların rüptürünün yaklaştığının ve doğumun kısa bir süre sonra gerçekleşeceğinin göstergesi olarak kullanılabilir (96). Erken doğum eylemi semptomları gösteren hastalarda servikal IL-6 düzeyi ölçülerek tanı kesinleştirilmeye çalışılmıştır, bu hastalardan erken doğum yapanlarda servikal IL-6 düzeyi belirgin yüksek tespit edilmiştir. 20pg/ml cut off alınırsa erken doğum için %100 sensitiviteye, %67 spesifiteye, %100 negatif, %47 pozitif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (97).

Erken doğumun belirlenmesinde diğer pek çok biyokimyasal belirteç ile de araştırmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Vajinal ve servikal sekresyonlarda TNF α , β tespit edilen vakalarda preterm doğum prevalansının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca maternal serum alfa-fetoprotein değerlerinin yüksek bulunduğu gebeliklerde erken doğum eylemi daha sık görülmektedir. *Inglis ve ark.* (98) servikovajinal akıntıda TNF ve IL-6 miktarlarını izleyerek, erken

doğum eylemine giren hastaların %56.7'sinde bunların saptanabildiğini göstermişlerdir.

Bir başka çalışmada, tükürükte E3 düzeylerini 26. gebelik haftasından başlayarak ELİSA ile ölçülmüş ve 22 ng/ml üzerindeki değerlerin %71 sensitivite ve %77 spesifite ile erken doğum eylemini önceden belirleyebileceğini gösterilmiştir (99). Ancak bu konudaki çelişkili sonuçlar nedeniyle maternal E3 düzeyleri erken doğum eylemi belirteci olarak rutin kullanılmamaktadır.

Yine başka bir biyokimyasal marker olan C-reaktif protein (CRP) erken doğum eylemi açısından erken tanıda kullanılabileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır. Maternal CRP'nin erken doğumu tanımada etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, CRP değerinin 0,8'e eşit veya üzerinde saptandığında bir hafta içerisinde gerçekleşecek doğumu belirlemedeki etkinliği %85 sensitivite ve %81 pozitif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur. Eğer hastada saptanan CRP değeri 0,8'nin altında ise, verilecek tokolitik tedavinin doğumu geciktirmede etkili olabileceği vurgulanmaktadır (100). CRP düzeyinin, erken doğum yapanlarla ve term doğum yapanlarda karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada CRP artışının erken doğum yapanlarda iki kat yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (59).

Enfeksiyona sekonder olarak aktive olduğu düşünülen ve servikal efasmanın artışında etkin rolü olan, matriks metalloproteinaz (MMP) 1 ve 9'un erken membran rüptürü olgularında yüksek bulunmuştur. Küçük bir populyasyonda yapılan bir araştırmada erken doğum eylemi olan hastalarda üriner MMP-9'un yüksek olduğu saptanmıştır (81).

Erken doğum eyleminin saptanmasında önemli olan bir diğer tetkik ise ultrasonografik olarak serviksin değerlendirilmesidir. Önceki çalışmaların ışığında erken doğum eyleminin tespitinde servikal uzunluğun ultrasonografik olarak ölçümünün, serviks dijital muayenesiyle saptanan servikal açıklık ve efasmana göre üstün olduğu söylenebilir (41,101). Serviksin elle muayenesine yönelik

çalışmalarda pozitif prediktif değeri %25'i geğmemektedir. Kişisel değerlendirmeler ön plana geğmektedir. Her ne kadar elle muayenenin subjektif oluşu ve potansiyel riskleri nedeni ile kullanımına kısıtlamalar getirilse de bu hastaların jinekolojik muayenelerinin yapılmaması anlamını taşımamaktadır. Dijital muayenenin diğer diğer dezavantajları ise pelvik muayene ile parmağın servikte yaratacağı dilatasyon ve effasman, ayrıca enfeksiyon ve EMR'nin elle muayene yapılan hastalarda yapılamayanlara göre daha çok görölmesidir.

Sonografik görüntüleme; servikal uzunluk ve efasmanı saptamada daha az invaziv, daha fazla objektif bir yöntemdir. İnternal osdaki anatomik değişiklikler veya funnelingi (kamalaşma) saptamada yardımcıdır. Ayrıca membranların prolabe ve herniye olmasıyla beraber endoservikal dilatasyon ve servikal morfolojideki dinamik değişikliklerde sonografi ile saptanabilir. Bu ölçümler hem transabdominal hem de transvaginal olarak sonografi uygulanabilir. Transabdominal USG ile servikal uzunluk ölçümü daha önce pek çok çalışmada uygulanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda mesane tam olarak doldurulmuş olup, bu sayede görüntü düzeltilmekte, fakat serviksi distorde etmesinden dolayı çok fazla kullanılmamıştır. çalışmalarda Transabdominal USG ile servikal uzunluk ölçümleri farklı sonuçlar vermiştir. *Zemlyn ve ark* .(102) ortalama servikal uzunluğu 37mm, *Bowie ve ark*. (103) ise servikal uzunluğu mesane boşken 32.5mm. mesane parsiyel dolu iken 46 mm. olarak göstermişlerdir. *Podobnik ve ark*. (104) ortalama servikal uzunluğu 48 mm olarak almışlardır, ayrıca dolu bir mesanenin servikal uzunluğu 5 mm. uzattığını göstermişlerdir. Yine *Ayers ve Andersen'* da (105) çalışmalarında mesane doluluğunun servikal uzunluk ölçümünü etkilediğini göstermişlerdir. Transvaginal ultrasonografinin gündeme girmesi ile serviksin daha iyi değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

Servikal uzunluğun ultrasonografik ölçümü hastalar için kabul edilebilir kolay bir tetkiktir (106) ve dijital muayeneye göre objektif sonuçlar sağlamaktadır. Bu nedenle erken doğum tehdidi ile başvuran hastalarda, basit ama objektif sonuçlar veren servikal uzunluğun ultrasonografik ölçümü yapılabilir. Bu yayınlardan yola ıkarak membranları intakt ve preterm uterin kasılmaları olan

olgularda başvuru esnasında transvaginal ultrasonografik olarak servikal uzunluk ölçümü yaptık.

Önceki çalışmalar göstermektedir ki, servikal uzunluğun ultrasonografik olarak ölçümü erken doğum eyleminin saptanmasında güçlü bir göstergedir. Çizelge 5.2 bu konuda bugüne dek yapılan çalışmaları özetlemektedir (107). Iams ve ark (41), uzun serviks (30 mm ve üzeri) varlığında erken doğum için düşük risk olduğunu belirtmektedirler (<36w doğumlar için negatif prediktif değeri %100 ve prevalans %40). Oysa Gomez ve ark (101), kısa serviksin (≤ 18 mm) yüksek oranlarda erken doğumla ilişkili olduğunu saptamışlardır (<36w doğumlar için pozitif prediktif değeri %67 ve prevalans %37). Diğer çalışmalarda farklı cut off değerleri kullanılmıştır (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.2. Semptomatik erken doğum eylemi olan tekil gebeliklerde yapılan servikal uzunluk ölçümleri ile ilgili çalışmaların özeti

Yazarlar	N	Gebelik haftası	Cutoff (mm)	PE tanımı (hafta)	PE prevalans (%)	Sensivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Murakawa(108)	32	18-37	<20	<37	34	27	100	100	72
Iams(41)	69	24-35	<30	<36	40	100	44	55	100
Gomez(101)	59	20-35	≤ 18	<36	37	73	78	67	83
Rizzo(109)	108	24-36	≤ 20	<37	43	68	79	71	76
Rozenberg(110)	76	24-34	≤ 26	<37	26	75	73	50	89
Cetin(111)	65	26-35	≤ 30	<37	74	100	46	58	100
Goffinet(112)	108	24-34	≤ 27	<37	22	79	67	40	92
Hincz(113)	82	24-34	≤ 31	≤ 28	17	100	47	28	100
Tsoi(42)	216	24-36	≤ 15	7gün içinde	8	94	86	37	99

PE: preterm eylem PPD: pozitif prediktif değer NPD: negatif prediktif değer

Yapılan meta analizlerde sınır değer olarak serviks boyunun 30 mm kabul edilip, bu değer altında olanlar incelendiğinde, transvaginal ultrasonografinin erken doğum eylemini ayırt edebilme sensitivitesinin %100, spesifitesinin %55,

pozitif prediktif değerinin %55 ve negatif prediktif değerinin ise %100 olduğu saptanmış olmasına rağmen, bu konuda halen tartışmalar mevcuttur. *Ayers ve ark.* (105) en yüksek pozitif prediktif değere servikal uzunluk 40mm. cut-off aldıklarında, *Murokaova ve ark.* (108) ise 20 mm, *Iams ve ark.* (41) 30 mm, *Harrigon ve ark.* (114) ise 20 mm. değerini cut-off aldıklarında ulaşımlardır.

Şimdiye dek yapılan bu çalışmaların doğrultusunda; çalışmamıza aldığımız olguları; serviks uzunluğuna göre 30 mm'den uzun serviksi olanlar; 30 mm'den kısa servikal uzunluğu olan olgular, ve 20 mm'den kısa servikal uzunluğu olanlar olmak üzere 3 ayrı gruba ayırarak değerlendirdik. Çalışmamızda 37. gebelik haftasından önce yapan olguların servikal uzunluklarının ortalaması $30,7 \pm 8,9$ mm, miad doğum yapan olguların $34,5 \pm 5,4$ mm olarak saptanmıştır (Çizelge 4.3). Tüm olguların %10'unda servikal uzunluk 20 mm ve altında iken olguların %55'inin servikal uzunluğu 30 mm'nin üzerinde bulunmuştur (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.3. Servikal uzunluk ölçümüne göre hastaların dağılımı

	Tüm olgular (40 hasta)
Servikal uzunluk ≤ 20 mm(%n)	%10 (4/40)
Servikal uzunluk ≤ 30 mm(%n)	%45 (18/40)
Servikal uzunluk >30 mm(%n)	%55 (22/40)

İlk 48 saatte doğum yapan olguların %85,7'sinde servikal uzunluk 30 mm ve altındadır (Bkz çizelge 4.7). Olguların servikal uzunlukları ile doğum haftası arasındaki ilişki araştırıldığında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Servikal uzunluk arttıkça doğum haftasının da terme yaklaştığı saptanmıştır ($p < 0.05$) (Bkz Şekil 4.1). Servikal uzunluğu 20 mm ve altında olan grupta ortalama doğum haftası 30 iken, 30 mm'nin üzerinde olan grupta 34 hafta olarak tespit edilmiştir. Cut-off değeri 30 mm alındığında 37. gebelik haftasından önceki erken doğumu saptamadaki sensitivitesi %69 spesifitesi %64 pozitif prediktif değeri %78 negatif prediktif değeri %53 olarak saptanmıştır (Bkz çizelge 4.12).

Serviksin erken doğum eylemi yönünden değerlendirilmesi esnasında dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da servikal funneling varlığı ve bunun yüzdesidir. Bizim çalışmamızda beş olguda değişik oranlarda funneling saptanmış olup, ortalaması %48 olarak bulunmuştur. Funneling'i %20 olarak değerlendirilen bir olgu dışındaki diğer dört olgu 37. gebelik haftasından önce doğum yapmışlardır.

Çalışmamızda saptadığımız bulgularımız, yukarıda da belirtildiği gibi önceki çalışmalarda da önerilmiş olan servikal uzunluktaki değişme ile prematür doğum sıklığı arasında anlamlı ilişkinin varlığını doğrulamaktadır (41).

Preterm uterin kasılma saptanan erken doğum eylemi olgularında pozitif fetal fibronektin testinin erken doğumun saptanmasındaki etkinliği önceki birçok çalışmada gösterilmiştir (12,113,115,116,117,118). Lockwood ve ark bu konuda ilk çalışmayı yapmışlardır (10). Yeni çalışmalar negatif fetal fibronektin tayininin, erken doğum eyleminde düşük riskli hasta popülasyonunu saptamasına odaklanmıştır (9,54).

Bizim de çalışmamızda 14 gün içindeki erken doğumları saptamada testin pozitif prediktif değeri %48, negatif prediktif değeri %93,3 olarak bulunmuştur. Testin sensitivitesi %92, spesifitesi % 52 olarak bulunmuştur. Otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum yapan olguların %69,2'sinde FFN(+) saptanmıştır. Başvuru ile doğum arasında intervallere baktığımızda ise ilk 48 saat içinde doğum yapanların tümünde, 14 gün içinde doğum yapanların %92,3'ünde FFN(+) bulunmuştur (Bkz Çizelge 4.7). Tek başına pozitif fetal fibronektin tayininin performansının sınırlı olduğu açıktır.

Erken doğum eyleminin saptanmasında, vaginal fetal fibronektin tayini ve servikal uzunluk ölçümünün birlikte kullanılması son zamanlarda ilgi uyandıran konulardan biri olmuştur. Bu konu da *Rozenberg ve ark.*(110) transvajinal ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi ve servikovajinal sekresyonlarda

FFN düzeylerinin erken doğum belirteci olarak etkinliğini araştıran çalışmalarında; her iki yöntemin pozitif ve negatif prediktif değerlerinin birbirlerine yakın olduğunu ve transvaginal ultrasonografi ile serviks değerlendirildiğinde FFN araştırılmasının tanıda katkısının önemsiz olduğunu ve kullanımının anlamsız olacağını belirtmişlerdir. Bu çalışmaya ters olarak Hincz' in (113) 2002'de yayınladığı çalışmada hem servikal uzunluğun hem de FFN'in erken doğum eylemini belirlemede, servikal uzunluğun ve FFN'in tek başlarına kullanılmasına nazaran daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu saptamıştır.

Bizimde çalışmamızın en önemli özelliği, erken doğum eyleminin saptanmasında servikal uzunluk ölçümü ile fetal fibronektin testinin birlikte kullanılmasıdır. Servikal uzunluğu 20mm ve altında olup FFN testi pozitif saptanan olguların tümü; servikal uzunluğu 30 mm ve altında olup FFN testi pozitif saptanan olguların %75'i 37.gebelik hastasından önce doğum yapmışlardır (Bkz. Çizelge 4.4). FFN testi pozitif saptanan olguların %64'nde servikal uzunluk 30 mm ve altında saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.5). FFN testi pozitif olgularda ortalama servikal uzunluk $29,6\pm 8,3$ mm, negatif olan grupta ise $36,8\pm 4,5$ mm saptanmış olup farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.6).

Servikal uzunluk ve FFN testi birlikte değerlendirildiğinde sensitivitesi %77 spesifitesi %78 pozitif prediktif değeri %63 negatif prediktif değeri %88 bulunmuştur (izelge 4.13).

Çizelge 4.14'te erken doğum eyleminin tanısında kullandığımız servikal uzunluk ölçümü ve FFN testlerinin istatistiksel sonuçları bir arada olarak verilmiştir. Burada elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile paralellik göstermekle beraber, servikal uzunluk ölçümünün tek başına yapılması ve FFN testi ile birlikte yapılması durumunda benzer istatistiksel sonuçları aldığımız sonucu çıkmaktadır. Ancak çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerine baktığımız zaman servikal uzunluk ölçümü 30 mm ve altında olan olguların tümünün FFN testinin de pozitif olduğunu görmekteyiz.

Bu çalışmanın eksikliklerinden biri hasta sayısının sınırlı olması olarak görülebilir. Ancak hastaların çalışmaya alınma (Bkz. çizelge 3.1) ve alınmama (Bkz. çizelge 3.2) kriterleri bizim için hasta sayısını sınırlayan en önemli faktörlerden biri olmuştur. Erken doğum tehdidi ile kliniğimize başvuran 196 hasta değerlendirilmiş, bunlardan uygun kriterlere sahip 40 hasta çalışmaya dahil edilebilmiştir. Bunun dışında testin maliyeti hasta sayısını sınırlayan bir diğer faktördür.

Bu çalışmanın sonuçlarında karmaşaya neden olan bir konu da hospitalize edilen hastalarda uygulanan tokolitik tedavidir. Bu tedavinin uygulanması nedeniyle ilk 48 saat ve 7 gün içerisinde olan doğum oranları etkilenmiş olabilir. Ancak 14 gün içindeki doğumlar göz önüne alındığında tokolitik tedavinin bu karmaşaya neden olan etkisi ortadan kalkacağından, servikal uzunluğun ve fetal fibronektin testinin birlikte yapılması 14 gün içindeki doğum oranlarının doğru bir göstergesi olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda servikal uzunluğun erken doğum eyleminin saptanmasındaki prediktif değerinin anlamlı olduğu ve erken doğum eyleminin tanısında kullanılabileceği sonucu çıkarılabilir. Diğer yandan bu konu üzerinde son yıllarda yapılan birkaç çalışmada da (107) belirtildiği üzere, servikal kısalığı saptamanın sonuca bir katkısının olmaması ve erken doğum eylemini engellemek için serklaj dahil olmak üzere mevcut tedavilerin yararlı olduğu gösterilemediği için şu aşamada son verilerle, servikal uzunluk ölçümünün rutin olarak obstetrik polikliniklerinde kullanılmasının doğru olmayacağı kanısı oluşmuştur. Bunun yanında seçilmiş hasta grubunda (yüksek riskli olgular) bu ölçümün kullanılması erken tanı ve tedavi yönünden fayda sağlanabileceği için kullanılabilir. Bu konuda yapılacak olan, daha geniş hasta popülasyonunda çalışmaların daha aydınlatıcı ve tatminkar bilgi vereceği kesindir

SONUÇ

Erken doğum eylemi ve buna bağlı doğumlar, perinatal mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli faktörlerden biridir. Bu konuda yapılan birçok çalışmaya rağmen erken doğum eyleminin önlenmesi ve tedavisi yönünde tatminkar bir gelişme sağlanamamıştır. Bu nedenle erken doğum eylemine yol açan etkenler ve risk faktörlerinin iyi bilinmesi, yüksek riskli hastalarda erken doğum eyleminin erken teşhisi için geleneksel ve yeni teşhis yöntemleri kullanılmalıdır. Etkili müdahale için, önemli servikal değişimler gerçekleşmeden önce belirtilerin doğru teşhisi yapılmalıdır.

Yapılan araştırmalarda erken doğum eylemi insidansı %7-10 arasında bildirilen erken doğum eylemi konusunda yapılan bu çalışma göstermiştir ki;

- Servikal uzunluk ölçümü erken doğum için güçlü bir prediktördür.
- Kısa serviks (çalışmada ≤ 20 mm) kısa zaman içinde gerçekleşecek erken doğum riskini gösterir
- Uzun serviks (çalışmada >30 mm) yakın zamanda erken doğum gerçekleşmesi riski düşüktür.
- FFN testi erken doğum eyleminin tanısında kullanılabilen negatif prediktif değeri ve sensitivitesi yüksek bir tetkiktir.
- Perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında oldukça önemli yeri olan erken doğum eyleminin etkin tedavisi için, tedaviye henüz erken dönemde servikal değişiklikler olmadan başlanmalıdır. Yüksek riskli hastaların tespiti erken teşhis şansını arttırabilir.
- Erken doğum eyleminin tanısında, FFN testi ve servikal uzunluğun birlikte kullanımı her bir testin tek başına kullanılmasından daha iyi bir gösterge oluşturabilir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar daha sağlıklı sonuç verecektir .
- Servikal uzunluk ölçümünün erken doğum eyleminin tanısında prediktif değerinin anlamlı olduğunun bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan

Nicoladies'in çalışmasında da (91) belirtildiği üzere servikal kısalığı saptamanın sonuca bir katkısının olmamasından ve erken doğumu engellemek için serklaj dahil olmak üzere mevcut tedavilerin yararı gösterilemediği için, servikal uzunluk ölçümünün rutin olarak uygulanması yerine sadece erken doğum eylemi için yüksek riskli grupta uygulanması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

ÖZET

Çalışmamız Ağustos 2003 ve Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran, “erken doğum tehdidi” tanısı alan, ancak membranları intakt olan 24.-35.gebelik haftaları arasındaki Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Polikliniğine başvuran gebeler arasında yapılmıştır. Erken doğum eylemi ile kliniğimize başvuran 196 hasta değerlendirilmiş, bunlardan uygun kriterlere sahip 40 hasta çalışmaya dahil edilebilmiştir. Buradaki sayının sınırlı olmasının nedeni hastaların çalışmaya alınma (Bkz. çizelge 3.1) ve alınmama (Bkz. çizelge 3.2) kriterleridir. Bunun dışında testin maliyeti hasta sayısını sınırlayan bir diğer faktördür.

Olgular servikal uzunluklarına göre (20 mm altı, üzeri ve 30 mm altı ve üzeri) FFN testi sonucuna (pozitif, negatif) doğum sırasındaki gebelik haftasına göre (32 hafta öncesi 37 hafta öncesi ve sonrası), başvuru ile doğum arasındaki intervale göre (ilk 48 saat, ilk 7 gün, ilk 14 gün içerisinde ve daha geç doğuranlar) sınıflandırılmıştır.

Tokolitik tedavinin ilk 48 saatte ve ilk 7 gün içerisindeki doğumları etkileyeceği düşünülerek FFN testi ve servikal uzunluk ölçümünün prediktif değerlerinin tespitinde 14 günlük zaman dilimi esas alınmıştır.

Sonuç olarak, FFN testi erken doğum eyleminin tanısında kullanılan özellikle sensitivitesi ve negatif prediktif değeri yüksek bir test olup, tanıda tek başına kullanımı sınırlıdır. Çalışmamızda incelenen servikal uzunluk ölçümünün, literatür bilgileriyle de uyumlu olarak, erken doğum eyleminin tanısında yeri olduğu vurgulandı. Her iki testin birlikte kullanımının etkinliği için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gelişen O.Erken Doğum. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG.(ed) / Beksaç MS, Demir N, Koç A. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji, Ankara: Medikal Network:1149-1155.
2. McGregor JA, French JI. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections. Result of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995;173:157-66.
3. Zlatnik FJ, Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Normal labor and delivery. In Danforth's Obstetrics and Gynecology, Seventh Edition J.B. Lippicott Company, Philadelphia, 1994;105.
4. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. Technical Bulletin, 1989:133.
5. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? Am J Obstet Gynecol. 1993; 168: 1223-30.
6. Creasy RK. Preventing preterm birth. N Engl J Med. 1991;325:727-729.
7. Amon E, Petrie RH. Role of ultrasonography in the management in preterm labor. Chervenak FA, Isaacson GC, Campell S (eds): Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Little Brown and Company, Boston, 1993; 1467-77.
8. Harald Leitich. Secondary predictors of preterm labour. BJOG: an international Journal of Obstetric And Gynecol, 2005, Vol 122, Supplement1: 48-50.
9. Honest H. Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin testin predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. BMJ 2002; 325:301-310.
10. Lockwood CJ, AE Senyei, MR Dische,DC Casal etal. Fetal Fibronectin in servical and vaginal secretion as a predictor of preterm delivery. New Eng J Medn 1991;325: 669-674.

11. Nageotte MP, et al. Fetal Fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994 170: 20-25.
12. Iams JD, DC Casal, TM Goodwin, US Kreaden, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 141-145.
13. Jimenez G, et al. Fetal fibronectin as an aid for the prediction of preterm delivery. Abstract 27, XIV Congr. Gynecol Obstet., Canada, 1994.
14. Creasy RK: Preterm labor and delivery. In Creasy RK, Resnik R(eds): *Maternal Fetal Medicine, Third Edition*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994; 494.
15. Harald Leitich. Controversies in diagnosis of preterm labour. *BJOG: an international Journal of Obstetric And Gynecol*,; 2005, Vol 112 Supplement 1: 61-63.
16. WalkerD-JB, Feldman A, Vohr BR, Oh W: Cost- benefit analysis of neonatal intensive care for infants weighing less than 1.000 grams at birth. *Pediatrics*; 1984; 74:20.
17. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1020-37
18. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum. In *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1996; 1465-1480
19. Lazanakis M, Marsh M, Brockbank E, Economides D. Assessment of the cervix in the third trimester of pregnancy using transvaginal ultrasound scanning. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 ;105:31-5.
20. Baketeig LS, Hoffman HJ, Elder MG, Hendricks CH(eds). Epidemiology of the preterm birth: Results from a Longitudinal study of births in Norway. *Clin Obstet Gynecol*. 1981;32:122.
21. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E. Adverse infant outcomes associated with first trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991;78:14
22. Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception in Australia and New Zealand. Sydney 1990; pp 1038-7234

23. Baketeig LS, Hoffman HJ, Elder MG, Hendricks CH(eds). Epidemiology of the preterm birth: Results from a Longitudinal study of births in Norway. Clin Obstet Gynecol. 1981;32:122.
24. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 1991; 164::59-63
25. Holbrook RH Jr, Laros RK Jr, Creasy RK. Evaluation of a risk-scoring system for prediction of preterm labor. Am J Perinatol. 1989;6:62-8.
26. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early signs and symptoms of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162:1150-3.
27. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients: induction of labor versus expectant management. Clin Obstet Gynecol. 1998 ;41(4):883-91.
28. Iams JD. The epidemiology of preterm birth. Clin Perinatol. 2003 ;30: 651-64.
29. Cunningham G. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation.In: Williams Obstetrics 19th EditionPP.1993: 853-890
30. Tekin B, ŞenerT, inan M ve ark. Preterm eylem tedavisinde nifedipinin yeri. Perinataloji dergisi 1994;2:140
31. Parsons MT, Spellacy WN. Causes and management of preterm labor. In Danforth's Obstetrics and Gynecology, Seventh edition 1994;289-304.
32. Stubbs TM, Van Dorsten JP, Miller MC 3rd. The preterm cervix and preterm labor: relative risks, predictive values, and change over time. Am J Obstet Gynecol. 1986;155:829-34.
33. Wood C, Bannerman RH, Booth RJ. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. Am J Obstet Gynecol 1965;91:396.
34. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. Obstet Gynecol. 1986 ;67:238-42.
35. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited Obstet Gynecol. 1986 ;68:434-5.

36. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, DuBard MB, Corliss DK, Andrews JB. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 ;162:748-54
37. Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening. *Lancet.* 1994 ;344:841-844.
38. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2: 402-9
39. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolgnese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4) 723-30.
40. Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:990-995.
41. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteri JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 40-46.
42. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicoloides KH. Ultrasound assesment of cervical length in theatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 552-555.
43. Tsoi E, Geerts L, Jeffery B, Odendaal J, Nicolaides KH. Sonographic cervical length in threatened preterm labor in a South African population. . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24: 644-646.
44. Shi CY, Zhang YY, Jin YZ, Dong Y. Study of the cervix of normal pregnancy and threatened preterm delivery using transvaginal sonography *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2003 ;38:264-6.
45. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor *Obstet Gynecol* 1994;84(1):40-46.

46. Mukarawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length *Obstet Gynecol* 1993; 82:829-832.
47. The Fetal Medicine Foundation; Courses 2000
48. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Romanini C. Ultrasonographic and biochemical markers of preterm labor *J matern Fetal Invest* 1998:150-155
49. Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, Newman LA, Ray DA, Walton DL, Amstrong MA. Monitoring women at risk for pterem labor. *N Engl J Med* 1998; 338(1):15-21.
50. Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, Lavery SB, et al.. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. *J Biol Chem* 1988;263:3314-3322.
51. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003 ;101:402-12.
52. Trebeden H, Goffinet F, Kayem G, et al. Strip test for bedside detection of IL-6 in servikal secretions is predictive for impending preterm delivery. *Eur Cytokine Netw.* 2001;12:359-60.
53. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, Peeper Q, Chervenak FA, Witkin SS. Detection of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:5-10.
54. Harald Leitich, Kaider Fetal fibronectin how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG* 2002; 110:66-70..
55. Coleman MA, Keelan JA, McCowan LM, Townend KM, Mitchell MD. Predicting preterm delivery: comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1beta, IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 ;95(2):154-8
56. Ramsey PS, Tamura T, Goldenberg RL, et al. The preterm prediction Study: elevated cervical ferritin levels at 22 to 24 weeks of gestation are associated with spontaneous preterm delivery in asemptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2002:186:458-463.

57. Lembed A, Eroglu D, Ergin T, et al. New rapid bed-site test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:706-712.
58. Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Best RG. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery *Am J Obstet Gynecol.* 1995 ;173:181-186.
59. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 ;81:424-9.
60. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated c-reactive protein levels *Obstet Gynecol* 1993;82(4): 509-14.
61. Omer H, Elizur Y, Barnea T, Friedlander D, Palti Z. Psychological variables and premature labour: a possible solution for some methodological problems. *J Psychosom Res.* 1986;30(5):559-65.
62. Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 ;180:264-266
63. Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, Castro LC, Arora CP. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:257-263.
64. Bocking AD, Challis JR, Korebrits C. New approaches to the diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 ;180:S247-8.
65. Speroff I, Glass HR, Kaser N. *Klinik jinekologjik infertilite Williams & Wilkins* 11111996: 251-289
66. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1337-42.
67. Carey JC, Klebanoff MA. Bacterial vaginosis and other asymptomatic vaginal infections in pregnancy. *Curr Womens Health Rep.* 2001 Aug;1(1):14-9.

68. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grove D. Preterm labour-is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J*. 2002 ;92:231-4.
69. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:3-13
70. Pumpradit W, Augendraun M. Bacterial Vaginosis Complicating Pregnancy and Gynecologic Surgery. *Curr Infect Dis Rep*. 2002 ;4:141-143.
71. Dowd J, Permezel M, Garland S, de Crespigny L. Is there an interaction between cervical length and cervical microbiology in the pathogenesis of preterm labour? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001 ;41(2):177-81
72. McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2000 ;55:S1-19.
73. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Raty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001 ;97:643-8
74. Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med*. 2001 ;20:62-72.
75. McGregor JA, French JI Bacterial vaginosis in pregnancy *Obstet Gynecol Surv*. 2000 ;55:S1-19.
76. Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract*. 1999 ;48:885-92
77. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, McDonald PJ Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 ;104:1391-7.
78. Butler NR, Bonham DG(eds). *Perinatal Mortality, The first report of the British Perinatal Mortality Survey*. Churchill Livingstone, Edinburgh. 1998; 115.
79. Rush SW, Keirse M, Howat P. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J* 1976;2:965

80. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth: Weight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:78
81. A.Odibo. SH. Ural and G.A.Macones The prospects for multiple marker screening for preterm delivery. Does transvaginal ultrasound of the cervix have central role? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:429-35
82. Wapner RJ, Cotton DB, Artal R, Librizzi RJ, Ross MG. A randomized multicenter trial assessing a home uterine activity monitoring device used in absence of daily nursing contact. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 1026-34
83. Katz M, Gill PJ, Newman RB. Detection of preterm labor by ambulatory monitoring of uterine activity; a preliminary report *Obstet Gynecol* 1986;68:773-8.
84. Lockwood CJ, Kuczynski E, Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Pediatr perinatal Epidemiol* 2001; suppl 2: 78-79.
85. Papiernik E. Le coefficient de risque d'accouchement prémature. *Presse Med* 1969;77:793
86. Neilson JP, Verkuyl DAA, Crowther CA. Preterm labor in twin pregnancies: Prediction by cervical assesment. *Obstet Gynecol* 1988;72:719
87. Kirbinen P, Jouppila P. Polyhydramnios A clinical study. *Ann Chir Gynecol* 1978;67:117
88. Weber T, Obel E. Pregnancy complications after conization of cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1973;58:418.
89. Heath VC, Souka Ap, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaides KH. Ultrasound *Obstet Gynecol* 1998; 12: 318
90. Berghella V, Daly Sf, Tolosa JE, DiVito MM, Chalmers R, Garg N et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 809

91. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH(ed). Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;5:1849
92. Papavangelou G, Vrettos AS, Papadratos C. The effect of spontaneous and induced abortion on prematurity and birthweight. *J Obstet Gynecol* 1973;80:418
93. Fedrick M, Anderson ABM. Factors associated with spontaneous preterm birth. *Br. J Obstet Gynecol*. 1991;164:141
94. Naeye RL. Coitus and associated intraamniotic infections. *N Eng J Med* 1979;301:1198
95. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61:157
96. Von Minckwitz G, Grischke EM, Schwab S, Hettinger S, Loibl S, Eight levels in preterm labor or rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;667-72
97. Lange M, Chen FK, Wessel J, Buscher U, Dudenhausen JW. Elevation of IL-6 levels in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:326-329.
98. Inglis SR, Jeremias J, Lescale K. Detection of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy : relation to outcome . *Am J Obstet Gynecol* 1994;17-175
99. Jackson GM, McGregor JA, Lachelin GCL. Salivary estriol rise predicts preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:406.
100. Doods WG, Iams JD, Maternal C-reactive protein and preterm labor *J Report Med* 987; 32:527-530.

101. Gomez R, Galasso R, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of the premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes, *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 956-964
102. Zemlyn S. The length of the uterine cervix and its significance. *J Clin Ultrasound* 1981;9: 267
103. Bowie JD, Andreotti RF, Roserberg ER. Sonographic appearance of the uterine cervix in pregnancy. The vertical cervix. *AJR* 1983;140:737
104. Podobnik M, Bulic M, Smiljanic N. Ultrasonography in the detection of cervical incompetency. *J Clin Ultrasound* 1988;13:383
105. Ayers JW, de Groot RM, Compton AA: Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy. Diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol* 1988;71: 939
106. Heath V, Southall T, Souka P, Novakova, Nicolaides K.H, Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history, *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:304-311
107. Gomez R, Romero R, Medina I, Nien j et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet and Gynecol* 2005; 192: 350-359
108. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length, *Obstet Gynecol* 1993; 82: 829-832
109. Rizzo G. Capponi A, Arduini D, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examinations of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes, *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1146-1151

110. Rozenberg p, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y et all. Evaluating the risk of preterm delivery : a comparison of fetal dibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:58-63
111. Cetin M, Cetin A. The role of transvaginal sonography in predicting recuurent preterm labour in patients with intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 7-11
112. Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Philippe H, Nisand I. The value of intravaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26: 623-629
113. Hincz P, Wilczynski, Kozarzewski,Szaflik K. Two step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 81: 58-63
114. Harrigon J. Prediction of preterm delivery by cervical sonography. *M J Obstet Gynecol* 1995;172: 258
115. Lukes S, Thorp J, Eucker B. Predictors of positivity for fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 639-641
116. Giles W, Bisits A, Knox M, Madsen G, Smith R. The effect of fetal fibronectin testing on admissions to a tertiary maternal- fetal medicine unit and cost saving. *Am J Obstet Gynecol*.2000;182; 439-442
117. Benattar C, Taieb J, Fernandez H, Lindendaum A, Frydman, Ville Y. Rapid fetal fibronectin swab test in preterm labor patients treated by betamimetics. *Eur J Obstet Gynecol Reeprod Biol*. 1997; 72: 131-135
118. Lopez L, Francis A, Garite J, Dubyak M, Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1103-1106