



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

**PRETERM EYLEMİ OLAN GEBELERDE
MYOMETRİAL KALINLIK ÖLÇÜMÜNÜN
TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep MERDUN

Antalya, 2013



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

PRETERM EYLEMİ OLAN GEBELERDE MYOMETRİAL KALINLIK ÖLÇÜMÜNÜN TANISAL DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep MERDUN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İ.Inanç MENDİLCİOĞLU

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Uzman olarak yetişmemde ve tez çalışmalarımda beni yardım ve önerileri ile destekleyen başta Sayın Prof.Dr. İ.İnanç MENDİLCİOĞLU olmak üzere, Sayın Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK, Sayın Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR, Sayın Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Sayın Doç.Dr. Abdullah BOZTOSUN, Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI, Sayın Yrd.Doç.Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Sayın Yrd.Doç.Dr. Metin KABA ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Utku DOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Emekli olana kadar engin tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof.Dr. Mine ÜNER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitim süresince eğitimime katkıda bulunan Sayın Uzm.Dr. Cem SANHAL ve Sayın Uzm.Dr. Tayfun TOPTAŞ'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğin diğer tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince yanımda olup, yardımlarını esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Grafikler Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preterm Doğum Epidemiyolojisi	4
2.2. Preterm Eylem Etiyolojisi	5
2.2.1. Obstetrik öykü	6
2.2.2. Enfeksiyon	6
2.2.3. Maternal özellikler	8
2.2.4. Gebelikte vajinal kanama	9
2.2.5. Uterin faktörler	10
2.2.5.1. Servikal uzunluk	10
2.2.5.2. Konjenital anomaliler	10
2.2.6. Çoğul gebelik	11
2.2.7. Yardımla üreme teknolojileri	11
2.2.8. Yaşam şekli ile ilişkili risk faktörleri	12
2.3. Erken Doğum Tehdidi Belirtileri ve Tanısı	12
2.3.1. Biyokimyasal parametreler	13
2.3.2. Serviksin ultrasonografik ve dijital değerlendirilmesi	15
2.3.3. Myometriyal kalınlığın ultrasonografik değerlendirilmesi	17
2.4. Uterus Kas Fizyolojisi ve Erken Doğum Fizyopatolojisi	19
2.5. Erken Doğum Tehdidinde Yönetim ve Tedavi	20
2.5.1. Başarılı tokolitik tedavinin kriterleri	20
2.5.2. Tokolizin kesin kontraendikasyonları	21
2.5.3. Tokolizin relatif kontraendikasyonları	21
2.5.4. Tedavi protokolü	21
2.5.4.1. Hidrasyon ve yatak istirahati	21
2.5.4.2. Kortikosteroid uygulanması	21

2.5.5. Tokoliz	22
2.5.5.1. Beta adrenerjik agonistler (Beta Sempatomimetikler)	23
2.5.5.2. Magnezyum sülfat	24
2.5.5.3. Prostaglandin sentetaz inhibitörleri	24
2.5.5.4. Kalsiyum kanal blokerleri	25
2.5.5.5. Diazoksit	25
2.5.5.6. Aminofilin	25
2.5.5.7. Progesteron deriveleri	26
2.5.5.8. Alkol	26
2.5.5.9. Yeni ajanlar	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	27
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	57
7. ÖZET	58
8. ABSTRACT	60
9. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AC	Abdominal çevre
AFP	Alfa fetö protein
ALP	Alkalen fosfataz
ART	Yardımcı üreme teknikleri
BMI	Vücut kitle indeksi
BPD	Bipariyetal çap
COX	Siklooksijenaz
CRH	Kortizon serbestleştirici hormon
CRL	Baş popo mesafesi
CRP	C Reaktif Protein
EAA	Eğri altında kalan alan
EFW	Yaklaşık tahmini fetal ağırlık
EMR	Erken Membran Ruptürü
fFn	Fetal Fibronektin
FGR	Fetal büyüme kısıtlılığı
HC	Baş çevresi
ICAM 1	İntraselüler adezyon molekülü -1
IL-6	İnterlökin 6
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
IVH	Intraventriküler Hemoraji
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LUS	Alt uterin segment
MT	Mymetrial duvar kalınlığı
MVP	Maksimum tek cep vertikal poket (mm)
NST	Non Stres Test
PPROM	Prematür preterm erken membran rüptürü
PROM	Preterm erken membran rüptürü
RDS	Respiratuar Solunum Sendromu
SAT	Son adet tarihi
TAUSG	Trans Abdominal Ultrasonografi
TVUSG	Trans Vajinal Ultrasonografi
USG	Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Uterin anomalilerin preterm doğum oranları	11
4.1. Çalışmaya alınan gebelerin demografik özellikleri	32
4.2. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin demografik özellikleri ve karşılaştırılması	34
4.3. ≤ 7 gün (n=29) / 7 gün < (n=51) doğum yapan hastaların tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon modeli	36
4.4. Doğum günü ≤ 7 ve 7 < olan hastaların myometrial kalınlık (MT) değerlerinin etkisi	37
4.5. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların demografik özellikleri ve karşılaştırılması	40
4.6. Doğum haftası ≤ 35 ve 35 < olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) değerlerinin etkisi	41
4.7. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 hafta üstü gebelerin demografik özellikleri ve karşılaştırılması	43
4.8. ≤ 37 hafta (n=40) / 37 hafta > (n=40) doğum yapan hastaların tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon modeli	46
4.9. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) ölçümlerinin etkinliği	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İntrauterin enfeksiyonun potansiyel yayılım yolları	8
2.2. Serviks uzunluğu ölçümü	16
3.1. Fundal myometrial kalınlık ölçümü (uterusun tüm fundal eğimi taranarak görüntülendi)	28
3.2. Midanterior duvar myometrial kalınlık ölçümü (maternal umblikusun 1 cm üzeri)	28
3.3. Alt uterin segment ölçümü (mesane yansımasının 2 cm üzerinden görüntülendi)	29
3.4. Tek cep maksimum amniyon mayi ölçümü	29

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin servikal uzunluklarının karşılaştırılması	35
4.2. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin servikal açıklıklarının karşılaştırılması	35
4.3. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin tokolitik alımları, kanama, preterm öyküsü, EMR, funnuling (hunileşme), efasman yönünden karşılaştırılması	35
4.4. Doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) değerlerinin ROC eğrisi	37
4.5. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların servikal uzunluk karşılaştırılması	38
4.6. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların servikal açıklık karşılaştırılması	38
4.7. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların fundal kalınlık ve MVP açısından karşılaştırılması	39
4.8. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların tokolitik, kanama, preterm öyküsü, EMR, funneling (hunileşme) ve efasmanlarının karşılaştırılması	39
4.9. Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) değerlerinin ROC eğrisi	41
4.10. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü vakaların servikal uzunluklarının karşılaştırılması	42
4.11. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü vakaların sayılarının karşılaştırılması	42
4.12. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan gebelerin fundal kalınlıklarının karşılaştırılması	44
4.13. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan gebelerin MVP karşılaştırılması	44
4.14. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan gebelerin tokolitik, kanama, preterm öyküsü EMR, funneling (hunileşme), efasmanlarının karşılaştırılması	44
4.15. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) ölçümlerinin ROC eğrisi	47

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Erken doğum, tüm dünyada obstetrisyenler tarafından kabul edilen ve önemini yitirmeden günümüze kadar devam eden bir sağlık sorunudur. Bebek ölüm oranı, sağlık sistemlerinin uluslararası karşılaştırılmasında önemli bir belirteç olarak kullanılmaya başlandı.

Son 20 yılda preterm doğum oranları artmıştır, ABD’de %12-13 civarında, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-9 arasındadır (1,2). Erken doğum, erken bebek ölümlerinin 2/3’ünden sorumludur. Dolayısıyla erken doğumun erken dönemde tanısı ve tedavisi büyük önem kazanmıştır. Erken doğum engellenemiyorsa morbitide ve mortaliteyi azaltmak için gerekli önlemlerin alınması ve uygun tedavinin yapılması gerekir.

Preterm doğumlardaki artışın sebepleri arasında artan yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı ve 32-34. haftalardan sonra anne veya fetusun sağlığını tehdit eden medikal ve obstetrik komplikasyonlar varlığında artan erken doğum tercihi sayılabilir (3,4).

Preterm doğumların %20-30’luk kısmını medikal ve obstetrik nedenler, %70-80’lik kısmını da erken membran rüptürü (EMR) ile birlikte olan veya olmayan spontan, idiopatik nedenler oluşturmaktadır(5). Medikal ve obstetrik nedenler arasında preeklampsi (%43), fetal distres (%27), fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) (%10), plasenta dekolmanı (%7) ve fetal ölüm (%7) sayılabilir (6).

Preterm doğumların önceden belirlenebilmesi ve önlenbilmesi obstetriğin en önemli konularından biridir. Preterm doğum oranlarını azaltmak için risk faktörlerini belirleyerek preterm doğum tanısını önceden koyup önlemeye çalışmak en uygun yaklaşımdır. Preterm eylemin tanısı zor olmakla birlikte, tanıda yanlış pozitiflik hızları yüksektir. Tokolitiklerin kullanıldığı prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada, plasebo grubun yaklaşık %50’si 37 hafta üstünde doğurmuştur (7). Yanlış pozitiflik hızlarının bu kadar yüksek oluşu, olguları yanlış yere tokoliz almalarına ve gereksiz endikasyonda kullanılan tokolitik ilaçlara bağlı yan etkilere maruz bırakmaktadır.

Bugüne kadar erken doğumun olup olmayacağını tespit edebilmek için birçok yöntem ve biyokimyasal marker kullanılmıştır. Maternal serum C–reaktif protein (CRP), servikal sekresyonlarda granülosit elestaz, fetal fibronektin, alfa–fetoprotein

(AFP), insülin-like growth faktör binding protein-1(IGFBP-1), prolaktin, beta-HCG, progesteron, östrojen biyokimyasal markerlardan bazılarıdır (8).

Erken doğum tehdidi (EDT)'nin tanısı jinekolojik muayene yapılarak servikal değişikliklerin saptanması ve uterin kontraksiyonların varlığının tespit edilmesi ile mümkündür. Ancak tanıda yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksektir. Bu durumda hasta hem hastanede gereksiz yere kalmakta hem de masraf artmaktadır. Aynı zamanda tokolitik ajan kullanımının kendisi de anne ve fetus üzerine bilinen yan etkileri nedeniyle bir risk oluşturmaktadır (9).

Amacımız erken doğumun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini doğru olarak tahmin etmektir. Bunun için kolay, anne ve fetus için risk taşımayan bir yöntem geliştirmeyi amaçladık. Daha önce ultrasonografik olarak servikal uzunluk ölçümü ile bir çok çalışma yapıldı. Bu şekilde servikal uzunluk, serviksde hunileşme varlığı doğum zamanını öngörme ve steroid tedavisinde akciğer gelişimi açısından zaman kazanmak için bize önemli fikirler verdi. Fakat ultrasonografik olarak preterm eylemdeki gebede hasta uyumunun daha yüksek olabileceği alternatif ölçüm parametreleri henüz çalışılmamıştır. Preterm eylemin erken teşhisi için birçok yöntem başvurulmuştur. Son zamanlarda preterm eylem için yüksek risk taşıyan hastaları tanımlayabilme potansiyeli olan bu testlerle, hastalara daha yakın gözlem ve daha iyi müdahale yapılması olasıdır. Biz aktif travayda olan hastada myometriyum kalınlık ölçümünün preterm eylemde tanısallığı olabileceği hipotezini düşündük. Bunun için ultrasonografik olarak uterus duvarında anterior, fundal, alt uterin segment duvar kalınlıklarını ölçüldü. Myometriyum doğumda aktif olan bir kas dokusu ve myometrial dokudaki değişikliklerin izlenmesi preterm eylem etyopatogenezini anlamamızı kolaylaştırabilir. Ayrıca servikal uzunluk, plasental kalınlık ve tek cep maksimum amniyotik sıvı indeksleri değerlendirildi. Aksine, bu testlerle riski düşük bulunan hastalarda agresif tokoliz tedavisi, hastanede kalış süresinin uzaması ve ayaktan takip gereksinimi en aza indirilebilir. Preterm eylem riski olan asemptomatik hastalarda belirlenerek doğumun önlenmesi ve fetal maturasyonun hızlandırılması için girişimde bulunabilir. Çalışmanın öncelikli amacı; myometrial kalınlık ölçüm değerleri ile erken doğum arasındaki ilişkiyi aydınlatmak olmuştur. Ayrıca preterm eylem ile servikal uzunluk ve diğer demografik parametrelerin ilişkileri de incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Erken doğum, doğum kilosuna bakılmaksızın, 20. gebelik haftasından sonra, 37. gebelik haftasından önce olan doğum olarak tanımlanır. Erken doğum eylemi 20-37. gebelik haftaları arasında yirmi dakikada dört veya 60 dakikada sekiz adet sıklığında kontraksiyonların varlığı, servikte ilerleyici değişikliklerin mevcudiyeti ile veya 1 cm'den büyük serviks dilatasyonu veya %80 ve üstünde servikal efasman kriterleri ile konur. Bu eylem için düzenli ve ağırlı kontraksiyonların olması gerekir (9,10).

Tüm gebeliklerin %7-12'sinde görülen preterm doğum insidansı ırklara göre değişmekte olup, beyaz ırkta %8.8 iken, siyah ırkta %18.9'a çıkmaktadır (10). Perinatal mortalite ve morbiditenin 75-85'inden sorumlu olan preterm doğumun insidansı son 30 senedir azaltılamamıştır (11).

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir. Ölümcül doğumsal malformasyonlar dışında perinatal mortalitenin %75-90'ı ile ilişkilidir ve fetal anomalilere bağlı olmayan fetal ölümlerin en sık nedenidir. Yenidoğanda tespit edilen mortalite ve morbiditenin %60-75'i bu grupta ortaya çıkmaktadır (12-14).

Cooper ve arkadaşlarının (15), 1993 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 37 gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumların insidansı %9.6 olarak bulunmuş olup, bu doğumlarda görülen neonatal ölümlerin %66'sının 29 haftadan önce meydana geldiği belirtilmiştir. 30 haftadan sonra meydana gelen doğumlarda sağ kalım oranı %90'ın üzerinde olduğundan, 30-36 haftası neonatal morbidite ön plana çıkmaktadır.

Preterm doğan yenidoğanda görülen sorunlar organ immatüritesine bağlıdır. Kısa dönem morbiditeleri respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalasia, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, sepsis ve patent duktus arteriosus iken uzun dönem morbiditeleri serebral palsi, mental retardasyon ve prematür retinopatisidir. Bu morbiditelerin riski direk olarak gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile koreledir (16).

2.1.Preterm Doğum Epidemiyolojisi

Preterm doğuma öncü çok sayıda maternal ve fetal tanı söz konusudur. Preterm eylem, preterm membran rüptürü, preeklamsi, abruptio plesenta, çoğul gebelik, plesenta previa, fetal büyüme kısıtlılığı, aşırı veya yetersiz amniyotik sıvı hacmi, fetal anomaliler, amniyonit, servikal yetmezlik ve diyabet, astım ilaç suiistimali, pyelonefrit gibi anneye ait tıbbi problemler preterm doğum ile ilişkilidir. Preterm doğuran kadınlarda daha sık bildirilen maternal özellikler: siyah ırktan olmak, düşük sosyoekonomik durum, kötü beslenme, periodontal hastalık, düşük gebelik öncesi ağırlık, anne yaşının 18'den küçük veya 35'den büyük olması, ağır iş, yüksek şahsi stres düzeyi, anemi, sigara içimi, genitoüriner enfeksiyon veya kolonizasyon, servikal hasar veya anormallik, uterus anomalisi veya fibroidler, aşırı uterin kontraktilite 1 cm'den daha fazla prematür serviks açıklığı veya %80'den fazla silinme, preterm doğum öyküsüdür.

Preterm doğumlar, bu klinik hastalıklar, anne ve fetüsü riske sokan faktörlerin varlığı veya temeline dayanan iki geniş kategoriye ayrılmıştır: spontan veya endike (17-19).

Endike preterm doğumlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki doğumların %25'ini oluşturur, anne için fetüs için veya her ikisi için devam ettirildiği takdirde kabul edilemez risk oluşturacak olan tıbbi ve obstetrik koşullarda yapılır. Endike preterm doğumda en sık tanılar: preeklamsi (%40), fetal distress (%25), intrauterin büyüme kısıtlılığı (%10), plasental abruptio (%7)'dur (20). Annede astım varlığı yeni çalışmalarda preterm doğum ile ilişkilendirilmemiştir (21).

Spontan preterm doğumlar, preterm eylem, preterm membran rüptürü, servikal yetmezlik veya amniyonit gibi kendisiyle ilişkili tanıları izler. Açık bir maternal veya fetal hastalık yokken doğum eylemi başlar. Spontan preterm doğum ile ilişkili risk faktörleri genital yol enfeksiyonları, beyaz olmayan ırk, çoğul gebelik, ikinci üç ayda kanama, düşük gebelik öncesi ağırlık ve önceki preterm doğum öyküsünü içerir (22,23). Preterm doğumların %75'i spontandır (17-19).

Spontan preterm doğumlarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, preterm doğumun doğum anındaki gebelik yaşı ve izleyen gebeliklerde tekrarlayan preterm doğum olasılığı açısından 2 farklı şekli ortaya koymaktadır (24). 32.haftadan önce doğumlar sıklıkla enfeksiyon ile ilişkilidir. Bebek için uzun süreli morbitide daha sıktır.

Sonraki gebeliklerde tekrarlayan preterm doğum olasılığı daha yüksektir. 32. haftadan sonraki doğumlar genellikle artmış uterin kontraksiyon frekansı, hidramnios veya çoğul gebelik sonucunda artan uterus hacmi ile sıklıkla birlikte olup, enfeksiyonla veya uzun süreli morbitide ile komplike olma olasılığı daha düşüktür ve biraz daha düşük nüks riski taşımaktadır.

2.2. Preterm Eylem Etiyolojisi

Erken doğum nedeni olarak ileri sürülen faktörler aşağıda verilmiştir:

- | | |
|-------------------------|--|
| I-Obstetrik nedenler : | Membranların rüptüre olması
Çoğul gebelik
Plasenta patolojileri
Sık doğum
Polihidramnios veya oligohidramnios
Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı
Önceki gebeliklerde preterm doğum
Önceki gebeliklerde abortus anamnezi
Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar
Servikal patolojiler (servikal yetmezlik)
Konjenital fetal anomaliler |
| II-Uterin anomaliler : | Konjenital anomaliler
Leiomyomlar |
| III-Maternal nedenler : | Malnutrisyon veya obezite
Maternal genitouriner enfeksiyonlar
Sigara-alkol içimi
Hipertansiyon
Maternal kalp hastalığı
Maternal böbrek hastalığı
Maternal ciddi enfeksiyonlar
Şiddetli anemi
Hipertiroidi
Yanık veya travma
Cerrahi girişimler |
| IV- İdiopatik | |

2.2.1. Obstetrik öykü

Preterm doğum öyküsünün sonraki gebeliklerde erken doğum riskini önceki doğum sayısı ve gebelik haftasına göre %15-50 arasında arttırır. Sonraki gebeliklerde erken doğum riski önceki preterm doğum sayısı arttıkça artar ve preterm olmayan her doğumla azalır. İlk gebeliği preterm, ikinci gebeliği term doğum olan kadında önceki her iki gebeliği de preterm doğum olan kadınlara göre üçüncü gebelikte tekrarlama riski belirgin olarak daha azdır. Mercer ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada erken doğum öyküsünün, preterm doğum riskini 2.5 kat arttırdığını bulmuşlardır.

Tekrarlayan preterm doğum, genitoüriner enfeksiyon, maternal etnisite ve önceki preterm doğumun haftası ile ilişkilidir (25). Siyahi kadınlar diğer ırk ve etnik gruplara göre daha fazla tekrarlayan erken doğum riskine sahiptir (26,27).

Son bir çalışma, elektif bir abortusun sonraki gebelikte 22-32. haftalar arasındaki preterm doğum riskini arttırdığını rapor etmiştir. Birden fazla elektif gebelik sonlandırılmasının 28. haftadan önce preterm doğumlar açısından daha yüksek riski vardır (28). Buchmayer ve ark.(29) İsveç'te, 1987-2000 yılları arasında, 601.883 hastanın doğum ve gebelik kayıpları bilgilerini inceleyerek yaptıkları çalışmada; önceki gebelik kayıplarının (spontan abortus ve missed abortus); <32 hafta preterm doğum ve EMR riskini ciddi bir oranda artırdığı sonucuna varmıştır. Benzer sonuçlar ABD'de yapılan prospektif bir çalışmadan gelmiştir (30).

2.2.2. Enfeksiyon

Sistemik ve genital yol enfeksiyonları preterm doğum ile anlamlı derecede ilişkilidir (31). Spontan preterm eylem ve sağlam membranları olan kadınlarda alt genital kanal florası sıklıkla amniotik sıvıda mevcuttur. Flora içeriği üreaplasma ürealitikum, mikoplazma hominis, Füsobakterium türleri, gardnerella vajinalis, peptostreptokoklar ve bakteriodes cinsleridir (32,33). Trikomonas vajinalis de preterm doğumla ilişkilidir, ancak odds ratio orta düzeydedir (34).

Enfeksiyonun klinik ve histolojik kanıtları doğumdaki gebelik yaşı azaldıkça, özellikle 30-32. haftadan önce daha sıktır. 34. haftadan önce preterm eylemi olan kadınların %20-60'ında, fetal membranların ve amniyotik sıvının pozitif kültürleri rapor edilmiştir (35,36). Pozitif kültür frekansı gebelik haftası azaldıkça artar, 30. haftadan sonra %20-30 iken, 23-24. haftada %60'a çıkar. Enfeksiyonun kanıtı 34. haftadan sonra daha azdır. 21-24. haftalar arasındaki spontan preterm doğumların

çoğunda bulunan histolojik koryoamniyonit, 35-36. haftalarda %10 civarındadır (37,38).

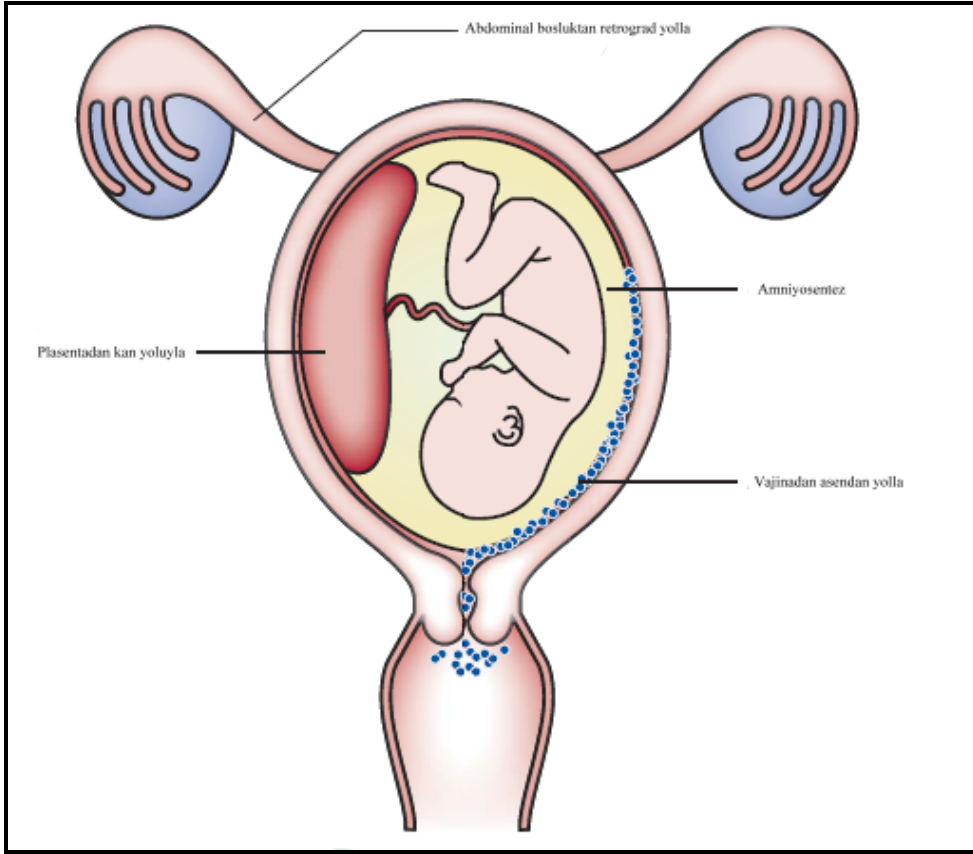
Bazı araştırmacılar intrauterin enfeksiyonu konvansiyonel kültür teknikleri ile tesbit etmenin zor olduğunu ve bu nedenle de gerçekte var olduğundan daha az tanı konulduğunu savunmaktadırlar (39). Moleküler mikrobiyolojik tekniklerle amniyotik sıvıda mikrobiyal parçacıklar gösterilmiştir (40-42). Örneğin, kültür negatif çıkıp, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ile amniyotik sıvıda üreaplazma ürealitikum tesbit edilen gebenin, aynı mikroorganizma kültürde tesbit edilen gebeye erken doğum riski aynı bulunmuştur (43).

Bakteriyel vajinozis, vajenin normal florasında baskın olarak bulunan laktobasillerin yerine gram-negatif aneorobik bakterilerin geçmesiyle oluşur. Hay ve ark. da(43) bakteriyel vajinozisin ikinci trimester düşüklerine ve preterm doğuma neden olduğunu açıklamışlardır. Bakteriyel vajinozis (BV), spontan preterm doğum riskini 1,5-3 kat arasında arttırır (44,45). Bu risk, bakteriyel vajinozis erken gebelik haftasında saptanırsa daha fazladır (46). BV ve preterm doğum arasındaki ilişkiye rağmen antibiyotik tedavisi preterm doğumda bir azalma gerçekleştirmemiştir (47-51). Bu durum ilişkili mekanizmanın tahmin edilenden daha kompleks olduğunu düşündürmektedir (52).

Yine başka bir çalışmada bakteriyel vajinozisli gebelere verilen metronidazol ve eritromisin tedavisinin preterm doğum riskini azalttığı gösterilmiştir (53).

Genital yol dışındaki enfeksiyonlar, başta idrar yolu ve batin içi enfeksiyonlar daha sık olmak üzere, preterm doğum ile de (örneğin pyelonefrit ve apendisit) ilişkilidir (54).

Mevcut literatür, annede periodontal enfeksiyon ve inflamasyonu preterm doğum ile ilişkilendirmektedir (55,56).



Şekil 2.1. İntrauterin enfeksiyonun potansiyel yayılım yolları.

2.2.3. Maternal özellikler

Preterm doğum, siyah kadınlarda diğer etnik gruplardaki kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla görülür. Daha erken haftalarda görülme ihtimali fazladır. 2003 yılında, Latin ırkından olmayan siyah kadınlarda doğumlarının %17,8'inde, Latin ırkından kadınların %11,9'unda, Latin ırkından olmayan beyaz kadınların %11,3'ünde doğum tamamlanmamış 37.hafta öncesinde oluşmuştur (57). Doğu Asyalı kadınlarda ise tipik olarak daha düşük preterm doğum oranı bulunmuştur (58,59).

Siyahlardaki yüksek preterm doğum hızının potansiyel açıklaması olarak bakteriyelvajinozis üzerinde durulmuştur. Gebelerde vajen florasını değerlendiren bir çalışma,bakteriyel vajinozis ile ilişkili mikroorganizmaların siyahlarda daha fazla olduğunu, sağlık davranışları kontrol edildikten sonra bile bu bulgunun devam ettiğini bulmuşlardır(60).

Yaş spektrumunun iki ucundaki hastalarda preterm doğum eylem insidansı artar. "On"lu yaşların orta veya küçük yıllarındaki hastalar ve ileri yaşlarda, özellikle 40 yaşından sonra anne olanların preterm doğum riskleri artmıştır. Yaşa ilişkin faktörler yaşın kendisinden çok, dönemine ait sorunlardan kaynaklanabilir. Örneğin genç kadınların daha çok seksüel partnerleri ve daha fazla vajinal enfeksiyonları bulunabilir. Yaşlı kadınlarda ise myomlar gibi daha çok uterusu ait hastalıkları olabilir (61).

Volumenie ve ark (62), spontan preterm doğum etyolojisinde yer alan sosyo-demografik faktörler arasında, sadece maternal yaşın (<20 yaş) önemli olduğunu bildirmişlerdir. 22975 gebenin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, 24 hafta ve üzerindeki bir dönemde doğum yapan gebeler 20 yaş altı, 20-34 yaş, 35-39 yaş, 40 yaş ve üzeri olmak üzere 4 ayrı yaş grubuna ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda, 20 yaş altı gebeliklerde preterm doğum eylemi oranlarında belirgin bir artış saptanmıştır (63).

Adolesan gebelikte anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini arttırabilmektedir. Stevens-Simon C. ve arkadaşları (64), yaptıkları bir çalışmada, gebeleri erken ve geç adolesan olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. 16 yaş altındaki grup erken adolesan ve 16 yaş üzerindeki grup geç adolesan olarak tanımlanmıştır. 13-19 yaş arası midgestasyon (22.9+/-2.4 hafta) dönemde 46 gebede transvajinal sonografi kullanılarak servikal uzunluk ölçülmüştür. 18 erken adolesanın, 28 geç adolesan gruba göre anlamlı olarak daha kısa servikse sahip oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada, erken adolesanlarda servikal uzunluk yaklaşık olarak 25 mm. veya daha kısa olarak ölçülmüş, servikal uzunluğun 25 mm. veya altında olmasının, preterm doğum için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Serviksi kısa olan genç grupta, preterm doğum eylemi geç adolesan gruba kıyasla belirgin olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (64-66).

2.2.4. Gebelikte vajinal kanama

Gebelikte vajinal kanama (plasenta previa, ablasyo plasenta ve orjini belirsiz kanamalar) preterm doğum için risk faktörüdür. Erken gebelikteki her vajinal kanama preterm doğum riskini 1,57 kat arttırır. Kanaması olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, birinci ve ikinci trimesterde kanaması olanların preterm doğum riski 6,24 kat artmaktadır. Her iki trimesterde kanaması olanlar, sadece bir trimesterde kanaması olanlara göre de daha fazla riske sahiptirler (67). Yang ve ark.(68), yaptığı çalışmada her iki trimesterde kanaması olanların preterm doğum riski 2,4 kat

artmaktadır. Weiss ve ark (69), yaptığı prospektif, 16.506 kadını kapsayan çalışmada birinci trimesterde şiddetli vajinal kanaması olan kadınların preterm doğum riski 3 kat artmaktadır. Kim ve ark.'nın (70), yaptığı prospektif çalışmada gebelik sırasında vajinal kanaması olan gebelerin preterm doğum riski, 2.6 kat artmaktadır.

2.2.5. Uterin faktörler

2.2.5.1. Servikal uzunluk

Transvajinal ultrason (TVUSG) ile ölçüldüğünde, servikal uzunluk hem tekil, hem çoğul gebeliklerde doğum riski ile tersine ve devamlı bir ilişkidir(71,72).18-32.gebelik haftaları arasında servikal uzunluk azaldıkça spontan preterm doğum riski artar(73).16.haftadan önce serviks uzunluğu ölçümü preterm doğum riski ile ilişkili değildir. Bunun nedeni, serviks ve alt segmentin 16-20.haftadan önce ayırt edilmesinin güç olması nedeniyle, servikal uzunluk ölçümleri değişkenliğinin artmış olmasıdır (74-76). 16.haftadan sonra servikal uzunluk ve preterm doğum riski arasındaki ilişki servikal uzunluk ölçümü boyunca daha belirgindir(77).

2.2.5.2. Konjenital anomaliler

Uterusun yapısal konjenital anomalileri, anomalinin tipine de bağlı olarak pretermdoğum riskini %25-50 arasında arttırır (78). Dietilstilbestrol'e maruz kalan kadınlarda artmış preterm eylem ve doğum riski mevcuttur (79). Uterin septumlar preterm doğumla anlamlı derecede ilişkilidir. Histeroskopik rezeksiyon öncesi ve sonrasının değerlendirildiği bir çalışmada hastalar septumun uzunluğuna göre iki gruba ayrılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Birinci grupta küçük uterin septumlar yer almış ve bu grupta rezeksiyon öncesi preterm doğum oranı %33,9 iken, rezeksiyon sonrası %7,2 olmuştur (P <0,001). İkinci grupta büyük uterin septumlar yer almış ve bu grupta pretermdoğum oranı rezeksiyon öncesi %36,5 iken, rezeksiyon sonrası %8,0 olmuştur (P <0,001) (80). Mülleryan füzyon anomalisi servikte olursa servikal disfonksiyon, uterusta olursa plasenta yerleşim bozukluğu ortaya çıkar (81). Tablo 2.1'de yayınlanan uterin anomalilerde preterm doğum oranları verilmiştir.

Yapılan bir çalışmada adenomiyozis ve myoma uteri ile preterm doğum arasında ilişkisaptanmıştır (82-84).

Tablo 2.1. Uterin anomalilerin preterm doğum oranları (80).

Uterin anomali	Preterm doğum oranları (%)
Unikornis	37
Didelphis	37
Bikornis	
Bikollis	80
Unikollis	27
Arkuat	18
Septa	
Komplet	4
İnkomplet	17

2.2.6. Çoğul gebelik

Erken doğum riskleri fetusların sayısı ile artar. Bu duruma uterin aşırı gerilme ve fetal uyarı verme neden olabilir. İkizi olan kadınların hemen hemen %50'si 37.haftadan sonra doğurur. Spontan preterm doğuma ek olarak, çoğul gebelikler, preterm doğuma yol açan medikal ve obstetrik hastalıklarla daha sık komplike olur(85).

2.2.7. Yardımla üreme teknolojileri

Preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğumlar, ovulasyon indüksiyonu, in-vitro fertilizasyon (IVF), gamet ve zigot intrafallopian transfer, donmuş embriyo transferi ve donör embriyo transferini içeren yardımcı üreme teknolojileri (ART) sonrası oluşan gebeliklerde daha sık görülür (86). ART sonrası artmış preterm gebeliklerde değil, aynı zamanda tekil gebeliklerde de görülür (87). Avustralya'da yapılan ve 1996-2000 yılları arasındaki ART gebeliklerinde preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğum oranlarını araştıran çalışmada taze embriyo ve kadın faktörlü infertilitenin düşük doğum ağırlıklı ve preterm doğum açısından risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (88). Düşük doğum ağırlıklı ve preterm doğum hızları 1996-2000 yılları arasında azalsa da halen spontan tekiz gebeliklere oranla daha yüksektir ve rölatif risk 1.41'dir (89). 12.283 IVF gebeliği ile 1.9 milyon spontan gebeliği karşılaştıran 15 çalışmanın meta-analizinde, IVF sonrasında doğan bebeklerde 2 kat artmış perinatal mortalite, preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı ve gebelik yaşına göre küçük bebek hızları bulmuşlardır (90-91). Çalışmalar 2 kat artış bildirirken; Helmerhorst ve ark.(92) 27 çalışmayı derleyen bir çalışma sonucunda, 32. haftadan önce doğum hızını 3 kat artmış şekilde bulmuşlardır. Çoğul gebeliklerde preterm doğum hızı, ART sonrası

oluşanlarda spontan oluşan ikiz ve üçüzlere göre artış göstermemektedir. Bu nedenle, ART sonrası oluşan tekiz gebeliklerdeki artmış preterm doğum hızının nedeni açık değildir. Üst genital yolun enfeksiyonu, infertilite hastaları arasındaki artmış stress, süperovulasyonun yan etkileri olarak ileri sürülmüştür (93,94). Endometrioma mevcut infertil hastalarda IVF gebeliklerinde düşük doğum ağırlıklı ve preterm doğum oranları ikiye katlanmıştır (95).

2.2.8. Yaşam şekli ile ilişkili risk faktörleri

Maternal stress, maternal sigara içimi, cinsel ilişki, annenin çalışmasının preterm doğum riskine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. ABD'de, gebelerin %20-25'i sigara içmektedir ve bunların %12-15'i gebelik boyunca da sigara içmeye devam etmektedir (96,97). Sigara içimi preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğumlarla, özellikle de preterm membran rüptürü ile ilişkilidir (98). Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sigarada bulunan nikotin ve karbon monoksit güçlü vazokonstriktördür. Bu etkileri ile plasental hasar yaptığı ve utero-plasentalkan akımını azalttığı bilinmektedir. Sonuçta her iki yolla da fetal büyüme kısıtlılığına yol açarak endike preterm doğuma sebep olur (99). Aşırı alkol alımı preterm doğum birlikteliği mevcutsa da, bunun dışındaki alkol alımının preterm doğum ilişkisi yoktur (100,101). Birkaç çalışmada eroin ve kokain kullanımının preterm doğum ilişkisi saptanmıştır. Cinsel ilişki ile preterm doğum arasındaki ilişki de çelişkili sonuçlar vardır. Daha önce en az bir kez preterm doğum yapmış 165 kadının yer aldığı bir çalışmada, kadının yaşamındaki partner sayısı ile preterm doğum arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada preterm doğum oranı %36'dır (102).

2.3. Erken Doğum Tehdidi Belirtileri ve Tanısı

- Uterus kontraksiyonları,
- Abdominal kramplar,
- Pelvisde bası hissi,
- Bel ağrısı,
- Vaginal akıntının artması, karakterinin değişmesi, lekelenme şeklinde kanama,
- Pollaküri.

Erken doğum tehdidi tanısı konan gebelerde Katz ve ark.'nın (101) yaptığı çalışmada belirtilerin görülme sıklığı: %71 uterus kontraksiyonları, %50 pelvik bası hissi, %47 bel ağrısı, %45 artmış vaginal akıntı ve %43 mensturasyondakine benzer kramplar olarak belirtilmiştir. Bunlardan klinik tanı koymada 24 saat öncesinden öneme sahip olduğu İams ve ark.(102) tarafından gösterilmiştir. Güncel olarak aşağıdaki koşulların bir arada olması preterm eylem tanısı koymak için faydalı olacaktır (103,104).

1. Gebeliğin 20-37. haftaları arasında,20 dakikada 4 veya daha fazla düzenli uterin kontraksiyonların tespit edilmesi (palpasyon veya tokometri ile),
2. İlk muayenede 2 cm veya daha fazla servikal açıklıkla beraber %80 veya daha fazla servikal efasmanın olması veya efasman ve dilatasyonda progresif değişikliklerin olması,
3. Kanlı, müköz akıntı bulunması

Servikal efasman, erken doğum eylemi için olması gereken bir bulgudur. Ancak anormal servikal efasman ve dilatasyon, düşük riskli kadınların %4'ü; yüksek riskli kadınların %12-20'sinde preterm eylem ile ilişkilidir (99,102). Servikal uzunluk gestasyon haftasına göre 10.persantilin altında ise 35.haftadan önce doğurma riski 6 kat artmaktadır. 23.haftada düşük riskli kadınların %2'sinden daha azında servikal uzunluk <15 mm olarak bulunur, ancak 28 ve 32 haftadan önce doğum için prediktivite değerleri sırasıyla; %60 ve %90'dır. Servikal uzunluğun, erken doğum semptomları olmayan gebelerde, 25 mm'den kısa olması erken doğum riskini artırır (105).Aynı gestasyonel haftalardaki ikiz gebeliklerde servikal uzunluğun tekiz gebelere göre anlamlı bir şekilde kısa olduğu görülmüştür (106).

Plasebo kontrollü çalışmalar, erken doğum tehdidi tanısı alan kontrol ve plasebo grubundaki gebelerin %25 ile %75'inin tokoliz uygulanmasa bile miadında doğurduklarını göstermiştir. Servikal değişiklik bile geçerli bir doğum belirteci olmayabilir(107).

2.3.1. Biyokimyasal parametreler

Preterm doğumu önceden belirlemek için plazma ve serumda birtakım maddeler bakılmıştır. Bu amaçla alkalin fosfataz, AFP (alfafetoprotein), CRF (corticotropin

releasing factor), CRP (c reaktif protein), ferritin, IL-6 (interlökin-6), ICAM (intraseküller adezyon molekülü-1) üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

%90'ı fetal kaynaklı olan estriol düzeyi doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Pek çok araştırmacı, annenin salgılarındaki artmış östriol oranıyla, bunu takiben daha sonra ortaya çıkan preterm doğumlar arasında bir ilişki bildirmişlerdir (108). Goodwin (105) (1999), anne salgılarındaki östriolün potansiyel değerini gözden geçirmişler ve bu testin daha ileri değerlendirmelerden geçmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır.

Onkofetal protein normalde fetal membranlar ve desiduada bulunan ekstraselüler matrix gliko-proteinidir. Trofoblastlar tarafından sentezlenir, ovumu çevreleyen zarda bulunur ve blastokistin endometriuma tutunmasını sağlar. Gebeliğin 20. haftasına kadar servikal sıvıda bulunur (109,110). 22. haftadan itibaren membranların birleşmesiyle birlikte vaginal sekresyonlarda bulunmaz. Servikovaginal sıvıda yükselmiş değerlerin görülmesi, maternal desiduadan fetal membranların ayrılmasına işaret edeceğinden preterm eylem tehdidi için anlamlıdır. Erken doğum tehdidi ile takip edilen gebelerde İams ve ark.'nın (102) yaptığı çalışmada, fetal fibronektin belirlenen ve bir hafta içinde doğum yapan olgular incelendiğinde, fibronektin sensitivitesi %93, spesifitesi %82, pozitif prediktif değeri %29 ve negatif prediktif değeri %99 olarak bulunmuştur. Hellemans (108) ise yaptığı çalışmada düşük riskli popülasyonda 2 haftada bir servikal fetal fibronektin örneklemeinin erken doğumu önceden tanımlamada anlamlı olduğunu göstermiştir.

Maternal serum alfa fetoprotein düzeyini 2.5 MoM üzerinde buldular. Artmış alfa fetoprotein düzeyinin preterm, preeklamsi, intrauterin gelişme kısıtlılığı ile yüksek oranda birlikte olduğunu buldular (105).

Yapılan başka analizde, 24 ve 28. gestasyon haftasında maternal serumda saptadıkları yüksek ALP ve AFP'nin 32 ve 35. haftadan önce görülen spontan erken doğum ile korelasyon gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca 28. haftada saptanan yüksek CRH'nin 35 haftadan önce olan doğum ile ilişkisi belirtilmiştir (111).

Yükselmiş maternal CRP seviyeleri ile preterm doğum riski artmaktadır.

Bozdağ ve ark. (98) EMR ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin değerlerini komplikasyonsuz gebelerle karşılaştırmışlar; preterm doğum eylemi ve EMR olgularının ferritin düzeylerinin daha yüksek bulunduğunu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçla, EMR ve preterm

doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiğini ve ferritinin preterm doğum tehdidi ve EMR takibinde kullanılabileceğini destekler nitelikte bulmuşlardır.

Serum relaksin seviyeleri 10-12. haftaya kadar yükselir ve ondan sonra 12-24 hafta arası yavaşça azalır, gebeliğin geri kalanında da değişmez (112). Serum relaksin seviyelerinin preterm doğum yapan kadınlar arasında artma eğiliminde olduğunu bulmuşlardır (111-113). Sonra, preterm doğum yapan kadınların gebeliklerinin 18-30. haftalarında serum relaksin seviyelerinin yükselmiş olduğu rapor edilmiştir.

Tsoi ve ark. (110) yaptığı çalışmada preterm eylem semptomlarına sahip kadınlarda servikal uzunluk ile fetal fibronektin değerlendirmişler ve 7 gün içindeki doğum oranlarını karşılaştırmışlardır. Servikal uzunluğu 15 mm'nin altında olan kadınların %51,4'ü (18/35), servikal uzunluğu 15 mm ve üstü olan kadınların %0,6'sı (1/160), fFN (+) olan kadınların %21,2'si (18/85), fFN (-) olan kadınların %0,9'u (1/110) 7 gün içinde doğum yapmışlardır. Servikal uzunluk ile fFN pozitifliğinin insidansı arasında anlamlı bir birliktelik vardır (p:0,003). Sonuç olarak preterm eylem semptomları olan kadınlarda serviko-vajinal sıvılarda fFN değerlendirilmesi, servikal uzunluk ölçümünün sağladığı 7 gün içindeki doğumları tahmin etme gücünü geliştirmede bulunduğunu bulmuşlardır (114).

Madazlı ve ark. (111) standart genetik endikasyonlarla 15-20 hafta arasında amniyosentezyapılan gebelerde, amniyotik sıvıda anjiogenin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve fFN seviyelerini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak, 5 gebe preterm doğum yapmış, 5 gebede preterm eylem semptomları gelişmiş ve 45 gebede miadında sorunsuz olarak doğum yapmıştır. Amniyotik sıvıdaki anjiogenin ve LDH seviyeleri preterm doğum yapanlarda, termde doğurana kıyasla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. İkinci trimester anjiogenin seviyesi preterm doğum tahmininde efektif bulunmuştur.

2.3.2. Serviksin ultrasonografik ve dijital değerlendirmesi

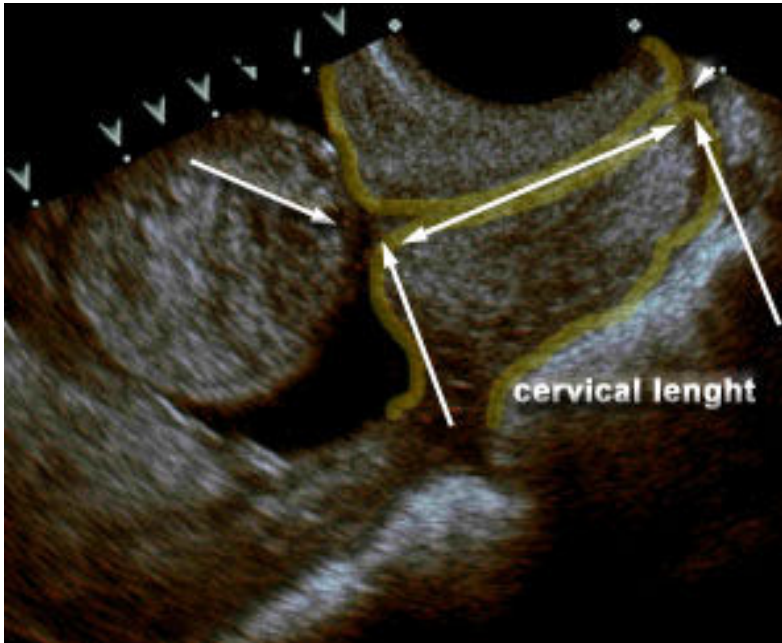
Erken doğum tehdidinde klinik yönetim için serviksin durumunu değerlendirmek çok önemlidir. Servikal açıklığı belirlemek için yapılan vajinal muayene enfeksiyon riski taşır ve prematür membran rüptürüne neden olabilir. Buna rağmen servikal kanalı değerlendirmede vajinal muayene ve Bishop skorlaması yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 1865'de yumuşak serviksin erken doğuma sebep olduğunu rapor etmişlerdir. Andersen ve ark.(115) 4430 gebede 37. haftadan önce servikal

durumu inceledikleri çalışmalarında, vaktinden önce gelişen servikal dilatasyonun preterm doğumu artırdığını göstermişlerdir.

Preterm eylem tanı ve tedavi prognozunda servikal skorlama yani Bishop skoru kullanılabilir. Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal os'un açık olmasıdır. Ancak vajinal muayene ile eksternal os kapalı ise internal os'taki değişiklikler fark edilemez. Eksternal os'ta önemli değişiklikler olmadan internal os'un dilatasyonunu ancak ultrasonografik olarak gösterebilmek mümkündür (116).

Copper ve ark. (113) preterm doğum riski olan 570 hastayı 28. hafta civarında incelemişler ve servikal durumun, 37. haftadan önce doğum ihtimalini belirleyebildiğini bulmuşlardır.

TVUSG'de servikal değerlendirme de teknik olarak (117): Mesane boş olmalı, ilk önemli nokta internal os, servikal kanal ve son olarak da eksternal osun ayırt edilmesidir. Serviks görüntüsü, ekranın 2/3'ünü kaplamalıdır. Serviks uzunluk ölçümü uygun görüntüde internal os, eksternal os ve endoservikal kanalı içerecek şekilde yapılmalı, servikal uzunluk fonksiyonel internal os, eksternal os ve endoservikal kanal boyunca ölçülmelidir.



Şekil 2.2. Serviks uzunluğu ölçümü.

TVUSG ile servikal uzunluğun ölçülerek preterm doğumların öngörüsünü ilk önce Anderson ve ark.(115) yapmışlardır. Rastgele seçilen 113 gebede 30. haftadan önce servikal uzunluğun 39 mm'nin altında olmasını, preterm doğum için önemli oranda artmış bir risk olarak belirtmişler (%25.0'a karşın %6.7) ve preterm doğumları belirleme hızını %76 bulmuşlardır.

Servikal uzunluğa ek olarak, hunileşme varlığı, hunileşmenin uzunluğu, hunileşmenin yüzdesi servikal volüm de preterm doğum çalışmalarında kullanılmıştır. Hunileşmeyi 1997'de Berghella ve ark. daha sonra da To ve ark. (116) tanımlamışlardır. To ve ark. (116)yaptıkları çalışmada, 6819 düşük riskli gebede hunileşmeyi değerlendirmişlerdir ve sonuçta 33. haftadan önce doğumu öngörmeye servikal uzunluğa bir katkı yapmadığını bulmuşlardır (116). Guzman ve ark.(117) servikal uzunluğu 25 mm ve daha düşük olanlarda spontan preterm doğumu öngörmeye diğer sonografik parametreleri de servikal uzunluğa eşit bulmuştur.

Venditelli ve ark.(118) hastanede yatan 200 gebede yaptıkları çalışmada servikal uzunluk ve hunileşme değerlendirilmiştir. Hunileşme mevcudiyetinde, Preterm doğum için relatif riski, servikal uzunlukta cut-off 30 mm alındığında, 1,39 olarak bulmuşlardır.

TVUSG ile servikal hacim ölçümü de yapılabilmektedir. Rozenberg ve ark.(119) üç boyutlu ultrasonografi ile serviks hacminin $<20 \text{ mm}^3$ saptandığında preterm doğumu belirlemede pozitif prediktif değerinin, servikal uzunluğa göre artmış olduğunu göstermişlerdir.

Strauss ve ark.(120) üç boyutlu ultrasonografinin, servikal uzunluğa ek olarak fazla bilgi vermediğini bulmuşlardır. Robinson ve ark.(121) Transabdominal ultrasonun (TAUSG) ile ölçülemeyen servikslerde hidrosonografi kullanmışlardır. Vajinayı 60 ml. steril salin ile doldurarak serviksi TAUSG ile görünür hale getirip, TVUSG ile TAUSG arasında korelasyon sağlamışlardır.

2.3.3. Myometriyal kalınlığın ultrasonografik değerlendirilmesi

Servikal dilatasyon ve efasmandan önce gittikçe artan şiddetde ve ağırlı uterus kontraksiyonların olduğu düşünülürse, preterm doğum riski olan gebelerde uterus myometriyum aktivitesinin değerlendirilmesinin preterm eylemi erken safhada yakalayabileceği ve etkin bir müdahaleye imkan sağlayabileceği öngörülebilir. Artmış uterus aktivite, preterm eylemi saptamada 24 saatten daha kısa süre kaldığının işareti

olabilir(122).Bu yüzden birçok obstetrisyen hastalarına 2 günde bir, bir saat kendi kontraksiyonlarını monitorize etmelerini önerir. Her ne kadar ucuz ve basit de olsa, tamamen sübjektiftir ve sensitivitesinin çok düşük olduğu gösterilmiştir(123). Ek olarak zaman gerektirir, yüksek riskli hastalarda sınırlıdır.

Son yıllarda sonografik değerlendirmeye ilgi artış göstermiştir. Myometriyumun ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, preterm eylemi teşhisini doğrulamada ve hastanın preterm eyleme girme ihtimalini değerlendirmede henüz kullanılmamaktadır. Anna K.Sfakianaki ve ark.'larının (124) Yale Üniversitesi'nde 2004-2006 yılları arasında toplam 203 ikiz gebe üzerindeki yaptıkları çalışmada; anterior, fundal, posterior ve alt uterin segment myometriyal kalınlıkları gebeliğin değişik evrelerinde değerlendirilmiş, seri incelemeler yapılmış, testin sensitivite ve spesifitesini belirlemede değişik gestasyonel yaşlar kullanılmıştır. Anna K. Sfakinaki'nın (124) yaptığı çalışmada ikiz ve tekizlerdeki termlerde MT değişikliğinin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 3. trimestir ikiz preterm gebeliklerde MT değişikliklerinde anlamlı değişiklikler göstermişlerdir. Normal term gebeliklerde uyuma cevabın bir parçası olarak LUS incelenmesi kademeli olur. Term ikizlerde servikal uzunluk ile LUS lineer bir korelasyon gösterir, buna kontrast olarak preterm ikizlerde bu korelasyon yoktur (124,125).

Catalin S. Buhimschi ve ark.(126) yaptığı çalışmada prematür EMR ile başvuran hastaların uterin duvar kalınlığının (MT) doğum zamanını öngörmedeki prediktif etkisi araştırıldı. Bu çalışmada; gebenin 120 saatten önce doğum yapıp yapmayacağı ile ilgili olarak MT'nin 12,1 mm'den az olması %93,7 sensitif, %63,6 spesifiktir. EMR'li gebelerde latensi interval için servikal uzunluk ölçümü sensitivite %63, spesifite %81'dir. Bu çalışmada 8,1 mm altındaki fundal kalınlık için benzer sensitivite ve spesifite bulundu (%55 ve %88).

Preterm ya da term olsun, doğumda kasılarak bebeğin ana rahminden çıkmasını sağlayan uterus kasının (myometrium) fonksiyonel ve yapısal olarak değerlendirilmesi umut vericidir. Myometriyum dinamik bir yapıdır bu nedenle düşük riskli ve yüksek riskli preterm eylemi olan gebelerde değişik evrelerde değerlendirilmesi, seri incelemeler yapılması, testin spesifite ve sensitivitesinin belirlenmesi için çalışmalar yapılabilir.

2.4. Uterus Kas Fizyolojisi ve Erken Doğum Fizyopatolojisi

Preterm ya da term olsun, doğumda kasılarak bebeğin ana rahminden çıkmasını sağlayan uterus kasının (myometrium) fonksiyonel birimleri düz kas hücreleridir. Her düz kas hücresi bir plazma membranı ile çevrili olup, bu zar içinde yapısal ve fonksiyonel proteinler bulunmaktadır. Sarkoplazmada belirgin çekirdek dışında gelişmiş endoplazmik retikulum sistemi, golgi kompleksi ve kasılmada esas rol oynayan myoflamanlar bulunur. Myoflamanlar aktin ve myozin adı verilen iki kontraktıl proteinden oluşur. Myozinin aktin üzerine kaymasıyla kasılma meydana gelir. Bunun için myozinin, myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enzimi tarafından fosforilasyonu, dolayısıyla aktivasyonu gerekir. Bu enzim de hücre içindeki Ca^{++} konsantrasyonunun artmasıyla bu iyonla bağlanan ve kalsiyuma duyarlı bir protein olan calmodulinin etkisiyle fonksiyon kazanır. Düz kaslarda da kasılma, mekanizması farklı olsa dahi, iskelet kasında olduğu gibi hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artışıyla bağlıdır. Bu artış hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine akışıyla sağlanabileceği gibi, kalsiyum tutma kabiliyeti yüksek olan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasıyla da elde edilebilir (127).

Ekstraselüler Ca^{++} , hücre içine plazma membranındaki proteinlerin oluşturduğu özel kalsiyum kanallarından girer. Bu kanallar voltaja bağımlı çalışan kanallar (VOC veya POC) ve reseptöre bağımlı çalışan kanallar (Reseptör Operated Channels) olmak üzere ikiye ayrılır. Voltage bağımlı çalışan kanallar membranın depolarize olmasına bağlı çalışır ve kasılmayı sağlar (elektromekanik eşleşme). Reseptöre bağımlı çalışan kanallar ise, reseptöre bağlı maddelerin özelliklerine göre kalsiyum akışına izin vererek kasılmayı sağlarlar (farmakomekanik eşleşme). Böylece düz kaslarda kasılma, membran potansiyelinde hiçbir değişiklik olmadan, reseptöre çeşitli maddelerin (hormon, ilaç) bağlanması sonucu hücre içine Ca^{++} akışıyla ya da dışarıdan hücre içine Ca^{++} girmeyip, intraselüler bir organel olan sarkoplazmik retikulumdan, bağlı kalsiyum iyonlarının hücre içine serbest bırakılmasıyla meydana gelebilir (127).

Kas hücreleri arasında iletişimi sağlayan ara birimlerin ortaya çıkması, oksitosin reseptörlerinin artması, PG sentezinin hızlanması ve steroid hormonlarının (özellikle estrogen ve progesteronun) yapım hızlarında meydana gelen değişiklikler uterus kontraksiyonunun başlamasında rol oynayan faktörlerdir. Estrogen ve progesteron oranının tersine dönmesiyle uterusun koordineli kontraksiyonu için gerekli olan yeni

protein ürünleri ortaya çıkar, servikal olgunlaşma hızlanır. Servikal doku su moleküllerini çekerek yumuşarken lökositler bölgeye gelerek kollagen yıkımına neden olan enzimleri salarlar. Estriol salınımı artar. Plazental kortikotropin serbestleştirici faktör artışında fetal kortizol salınımını artırır (128).

İntrauterin ortam fetüsün iyilik halini tehdit ettiğinde, fetoplasental ünitenin kısa devre yapması erken doğum cevabını açıklayabilir. Fetusun stres cevabı anneye artmış estriol seviyesi olarak yansır (128).

2.5. Erken Doğum Tehdidinde Yönetim ve Tedavi

Erken doğum tanısı almış tüm hastalarda yapılması gerekenler:

- _ Son adet tarihi veya ilk trimester ultrasona göre gestasyonel haftanın belirlenmesi,
- _ Ultrason ile fetal ölçümün yapılması,
- _ Prezente olan kısmın kesin olarak belirlenmesi,
- _ Fetal iyilik halini değerlendirmek üzere monitorizasyonun yapılması,
- _ Preterm eylem tanısının kesinleştirilmesi,
- _ Tedaviye kontraendikasyon teşkil edecek durumların dışlanması,
- _ Endike olduğunda; kortikosteroid uygulanması, Grup B streptokok enfeksiyon kemoprofilaksi uygulanması,
- _ Farmakolojik tokoliz başlanması,
- _ Diğer bir merkeze sevkini düşünülmesi (127).

Uterus bir yönetim için hasta 30-40 dakika gözlenmelidir. Bu sayede hem uterin kontraksiyon ve servikal efasman- dilatasyonun progresyonu izlenir, hem de gebeliğin devamı için kontraendikasyon olup olmadığı saptanır. Hastaların %25'inde tokoliz gerekmekte olup, geri kalan grupta başarı şansı çeşitli nedenlerle olmadığından tokoliz uygulanmamaktadır(116).

2.5.1. Başarılı tokolitik tedavinin kriterleri (128)

- _ Doğumun 24-48 saat ertelenmesi,
- _ Doğum ağırlığının > 2500 gr üzerinde olması,
- _ Doğumun 36. gebelik haftasından sonraya ertelenmesi.

2.5.2. Tokolizin kesin kontraendikasyonları

- Ağır preeklamsi,
- Ağır intrauterin gelişme geriliği,
- Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali,
- Koryoamniyonit,
- Şiddetli vaginal kanama,
- Şiddetli abruptio plasenta,
- Fetal ölüm.

2.5.3. Tokolizin relatif kontraendikasyonları

- Hafif kronik hipertansiyon,
- Hafif abruptio plasenta,
- Stabil plasenta previa,
- Maternal kardiyak hastalıklar,
- Hipertroidizm,
- Serviksin 5 cm'den fazla dilatasyonu,
- Hafif fetal gelişme geriliği,
- Fetal anomali,
- Fetal distress,
- Kontrol edilemeyen diabetes mellitus.

2.5.4. Tedavi protokolü

2.5.4.1. Hidrasyon ve yatak istirahati

Etkisi kanıtlanmış olmamakla birlikte izotonik sıvılarla hidrasyon preterm eylem tedavisinde genellikle denenmektedir (113). Yatak istirahati ise daha tartışmalı olup, preterm doğum insidansını azaltmadığı gösterilmiş ve yatak istirahati ile tromboembolik komplikasyon olasılığının arttığı belirlenmiştir.

2.5.4.2. Kortikosteroid uygulanması

Tokolizin primer amaçlarından biri; tek doz kortikosteroid uygulamasına izin verecek kadar doğumu ertelemektir. Son yapılan meta-analiz sonuçlarına göre; tek doz antenatal kortikosteroid uygulaması, RDS, IVH insidansını önemli ölçüde, nekrotizan enterokolit insidansını nispeten azaltmakta ve neonatal surviyi arttırmaktadır. Fetal

akciğer matürasyonunu artırmak için ilk kez 1972 yılında kullanılan kortikosteroid, bu etkisini fetal akciğerde bulunan tip 2 pnömositlerden sürfaktan sentez ve salınımını artırarak yapmaktadır. Tek dozdan fazla kortikosteroid uygulamasının yararı gösterilmediği gibi, multipl dozların fetusa potansiyel risk yaratabileceği ifade edilmiştir. 2002 yılında yapılan bir çalışmada, 28 haftadan önce doğan bebeklerde multipl doz kortikosteroidin tek doza göre RDS sıklığında hafif artışa neden olduğu, ancak bronkopulmoner displazi sıklığında fark yaratmadığı gösterilmiştir. 24-34. gebelik haftaları arasında 12 mg betametazon 24 saat ara ile 2 kez im yolla uygulanır. Deksametazon ise 6 mg, 12 saatte bir 4 doz olarak yapılır. Uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra optimum faydası görülür, 48 saatte maksimuma çıkar ve etkisi yaklaşık 1 hafta sürer (129).

2.5.5. Tokoliz

Uterin kontraksiyonların durdurulması demektir. Tokolitik ilaçların etkinliği, bir tokolitik ilacın diğeriyle veya daha nadiren plasebo ile karşılaştırıldığı ve gebeliği 48 saat veya 1 hafta süre uzatabilme yeteneklerinin değerlendirildiği çalışmalarla incelenmiştir. Hiçbir çalışma herhangi bir tokolitik ilacın preterm doğum hızını azalttığını göstermemiştir.

Cochrane Colloboration düzenli olarak tokolitik ilaçları da içeren obstetrik girişimler hakkında analizler üretmektedir. Günümüzdeki tokolitik ajanların Cochrane meta-analizleri, kalsiyum kanal blokerlerinin ve oksitosin antagonistlerinin en iyi fayda/risk oranını içerdiği ve doğumu 2-7 gün arasında geciktirebildiğini; B-mimetik ilaçların doğumu 48 saat geciktirebildiğini, ancak önemli yan etkiler taşıdığını; COX inhibitörleri için yetersiz kanıt olduğunu ve magnezyum sülfatın etkisiz olduğunu göstermiştir (130).

Tokolitik tedavi amacıyla kullanılan ajanlar:

- _ Beta adrenarjik agonistler (ritodrin, terbutalin, izoksupurin, salbutamol, fenoterol, heksoprenalin, orsiprenalin),
- _ Magnezyum sülfat,
- _ Prostaglandin sentez inhibitörleri (aspirin, indometazin, naproksen, fenopropen, flufenamik asit),
- _ Kalsiyum kanal blokerleri,
- _ Progesteron ve deriveleri,

- Diazoksit,
- Aminofilin,
- Nitrit oksit deriveleri (glyseril trinitrat),
- Potasyum kanal açıcıları ve oksitosin reseptör antagonistleri (deneme aşamasında) (130,131),
- Alkol(etanol).

2.5.5.1. Beta adrenerjik agonistler (Beta Sempatomimetikler)

İki çeşit beta-mimetik reseptör vardır. β -1 reseptörler kalp üzerinde etkilidir ve glikojen yıkımını stimüle ederler. β -2 reseptörler ise bronşlardaki, kan damarlarındaki ve uterustaki düz kaslarda gevşemeye sebep olur. β -mimetik ilaçlar miyometriyal hücrede siklik adenozin monofosfat konsantrasyonunu artırarak kalsiyumun intrasellüler sarkoplazmik retikulumu bağlanmasına neden olurlar. Bu da intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine ve myometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur. Bu ilaçlar β -1 reseptörlere doza bağımlı etki ederek, kalp hızını da artırır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesini gösterir, dolayısıyla nabız sayımı ilacın dozunun ayarlanmasında kullanılır. Eğer verilen dozda maternal taşikardi yoksa dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır. Bu ilaçların kullanımı dozla ilgili majör kardiovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlıdır (131). Bu yan etkiler pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu, sistolik basınçta artış, diastolik basınçta düşme, maternal ve fetal taşikardidir. Ayrıca glikojen yıkımını ve kan glukoz seviyesini artırır ki, bu da diabetik olgularda kan insülin seviyesi arttırılamadığı için ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir (128-130).

11 randomize kontrollü çalışmada, 1332 kadında beta-mimetik ve plasebo etkisi incelenmiştir. Beta-mimetiklerin preterm eylemde 48 saat içinde doğum yapan kadın sayısını azalttığını, ancak perinatal ölüm, neonatal ölüm ve respiratuar distres sendromunu azaltmada yararı olmadığı gösterilmiştir. Serebral palsy, yenidoğan ölümü ve nekrotizan enterokolit sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, palpitasyon, tremor, baş ağrısı, hipokalemi, hiperglisemi, bulantı, kusma, fetal taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme betamimetiklerle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (75).

En sık kullanılan beta-mimetik ritodrin'dir. İntravenöz (İV) uygulananından sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Maksimum dozda eylem devam ediyorsa infuzyon kesilir. Eylem durdurulur ise infuzyon en az 12 saat sürdürülür. İnfüzyon sonrası oral ritodrine geçilir. Dodd ve arkadaşlarının (131) yaptıkları çalışmada, ritodrin alan ve almayan gruplar arasında neonatal mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2.5.5.2. Magnezyum sülfat

Magnezyum sülfat, uzun yıllardır eklampsi nöbetlerinin önlenmesinde başarıyla kullanılmış bir ilaçtır. Bu tedavi sırasında uterus kasılmalarının azaldığı fark edilerek tokolitik ajan olarak da kullanılmaya başlamıştı. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, magnezyumun sarkoplazmik retiküluma girmek için kalsiyumla yarıştığı ve böylece intrasarkoplazmik kalsiyum depolarını düşük bir seviyeye indirgediği ve uterus kasılmasını azalttığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Betamimetiklerden daha zayıf etkili olmakla beraber daha iyi tolere edilir. Uterus kontraksiyonların durması için gerekli serum konsantrasyonu 4.8-8.4 mEq/L arasında olmalıdır. Bu düzey 10-12 mEq/L arasında olursa derin tendon refleksi kaybı; 12-15 mEq/L arasında solunum depresyonu; daha yüksek seviyede olursa kalbin durması söz konusu olabilir. İlacın atılımı böbrekler yoluyla olduğundan böbrek fonksiyonlarının ve idrar miktarının izlenmesinin önemi büyüktür (104,132). 4-6 gr yükleme dozu sonrası saatte 2 gr'lık idame dozunun uygulanması önerilmektedir.

Magnezyum sülfatın yan etkileri daha az görüldüğü halde terapötik aralığı dardır. Toksisite gelişmesi halinde 10 ml %10 kalsiyum glukonat ile etkiler geri döner. En sık karşılaşılan yan etkiler, yükleme dozu sırasında, geçici hipotansiyon, sıcaklık hissi ve ateş basmasıdır. Fetüste ise neonatal hipotoni ve uyku hali görülmektedir.

2.5.5.3. Prostaglandin sentetaz inhibitörleri

Prostaglandinler miyometriyal "gap junction"ları artırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar. NSAID'lar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini kontrol altına alırlar. Prostaglandinlerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterin kontraksiyonları başlatıcı etkisini bloke ederler (133).

Gebeliğin 34. haftasından sonra kullanımı fetal duktus arteriozusta kapanmaya ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca fetal kan akımını ve idrar atılımını azaltarak oligohidramniosu sebep olmaktadır (134).

Indometazin 100 mg rektal yükleme dozunu takiben 4-6 saatte bir oral 25-50 mg idame dozu verilerek uygulanır. Potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımı 48 saatle ve 32 haftanın altındaki gebeliklerde sınırlandırılmıştır (132).

2.5.5.4. Kalsiyum kanal blokerleri

Verapamil, diltiazem, nifedipin gibi ilaçlar hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine girmesini engeller. Bu işlevlerini de voltaja bağlı çalışan kanalları, kalsiyumun geçişine kapatarak yaparlar. Nifedipin etkili ve ucuz bir tokolitik ajandır. Üstün tokolitik özellikleri ve neonatal sonuçları nedeniyle beta-mimetikler terk edilerek nifedipin tercih edilmektedir (130).

Nifedipin uterus düz kasında olduğu gibi diğer düz kaslarda da (özellikle damar duvarı) gevşemeye neden olur. Bunun sonucunda hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülür ancak sıklığı azdır. Uteroplasental kan akımındaki olumsuz değişiklikler rapor edilmiştir.

Nifedipin oral ya da sublingual uygulanabilir. Oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına 15-90 dakikada ulaşılır, plazma yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir. Vücuttan atılımı büyük oranda (%70) idrar, daha az oranda (%30) gayta ile olur. Sublingual uygulamadan sonra ise 5 dakikada anlamlı serum düzeyine ulaşır (128,129).

2.5.5.5. Diazoksit

Antihipertansif olarak kullanılan ve diüretik etkisi olmayan bir tiazid olan diazoksit, düz kaslardaki adenilat siklazı non-selektif olarak aktive ederek hücre içi kalsiyum düzeyini düşürür ve böylece tokolitik etkisini gösterir. Ancak belirgin hipotansiyona yol açtığından ve utero-plasental perfüzyonu azalttığından pratikte tokoliz amaçlı kullanılmamaktadır (134).

2.5.5.6. Aminofilin

Yaygın olarak astım tedavisinde kullanılan aminofilin, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP'nin 5'AMP'ye dönüşümünü engeller. Böylece hücre içi cAMP düzeyleri artarak myometrial gevşeme sağlanmış olur. Parenteral ya da oral

uygulanabilir. Taşikardi majör yan etkisidir, ancak çok sık görülmez. Aminofilin ile tedavi edilen annelerin bebeklerde doğumdan sonra pulmoner matürenin hızlandığı 1979 yılında gösterilmiştir. Tokolitik ajan olarak üzerinde daha fazla çalışma gerekmektedir (132,134).

2.5.5.7. Progesteron deriveleri

Progesteronun preterm doğum riskini azaltabileceği birçok çalışmada saptanmasına rağmen progesteronun etki mekanizmaları net bilinmemektedir. Progesteron gebe uterus da dahil olmak üzere birçok organda düz kasları gevşetir. Oksitosinin myometrium üzerindeki etkisini bloke eder, en önemlisi myometrial hücreler arası gap junction oluşumunu önler. Gap junction, hücreler arası iletişim, doğuma sebep olan koordineli uterus kas aktivitesinin ilerlemesi için önemlidir (133). Progesteron prostoglandin F2a'nın oksitosin üzerine etkisini ve a adrenerjik uyarımı bloke eder. Böylece B adrenerjik etkiyi artırır. Ayrıca servikal olgunlaşma üzerine etkili IL-8 gibi bazı sitokinleri de inhibe eder. Progesteron oksitosin ve prostaglandin reseptör inhibisyonu, gap junction inhibisyonu ve oksitosin, prostaglandin sekresyonunun supresyonu gibi mekanizmalarla gebeliğin devamında rol oynar. Progesteronun fetal antijenlere karşı immünolojik cevabı baskılayarak trofoblastların rejeksiyonunu önlediği de ileri sürülmektedir. T lenfosit aktivasyonuna karşı immunosuprese etkisi vardır (134,135).

2.5.5.8. Alkol

Hipofiz bezin arka lobundan oksitosin salınımını engelleyen etanol ilk kullanılan tokolitik ajandır. Ancak maternal yan etkilerin çokluğu ve neonatal toksisite nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Diğer ajanların başarılı olduğu ortaya konduğundan günümüzde tokoliz amacıyla intravenöz alkol kullanımı uygulamadan kalkmıştır (131).

2.5.5.9. Yeni ajanlar

Potasyum kanal açıcıları ve oksitosin reseptör antagonistleri (atosiban). Atosiban ile ilgili çalışmalar biraz ümit kırıcıdır. Çünkü diğer tokolitik ajanlardan daha etkili olduğu gösterilememiştir (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Mayıs 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya erken doğum tehdidiyle hastaneye yatırılan 80 hasta dahil edildi. Çalışma öncesi hastalara bilgilendirme formu okutulup, gerekli bilgiler verildikten sonra onayları alındı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Gebelik haftasının 26-37. haftalar arasında olması,
- 10 dakikada 2 ve üzerinde düzenli uterin kontraksiyonun olması,
- Servikal serklaj yapılmamış olması,
- Tekiz gebelik olması,
- Fetal anomali olmaması,
- Ultrason ve/veya NST'de fetal kalp atımının pozitif olması,
- Olguların travayın aktif fazında olmaması, uterin anomali olmaması, kromozomal ve konjenital anomalisi olmaması,
- Olgularda erken membran rüptürü, plasenta dekolmanı, fetal distres, plasenta previa, preeklampsi, polihidramnios, oligohidramnios, servikal açıklığın ≥ 3 cm gibi bulguların olmaması.

Erken doğum tehdidi nedeniyle kliniğimize yatışı yapılan ve belirlenen kriterlere uyan tüm olgulara rutin tıbbi ve obstetrik öyküyü takiben fizik muayene yapıldı. Muayene yapılarak serviksin açıklık, silinme ve pozisyonu, fetusun gelen kısmı ve seviyesi ile amniyon zarının mevcudiyeti dosyaya işlendi. Olguların yatış dosyalarından yaş, gravide, parite, abortus sayıları, kiloları, tokoliz tedavi alıp almadıkları, vaginal kanama olup olmaması, daha önceki preterm doğumları ve sigara kullanıp kullanmadıkları sorgulandı.

Tokoliz tedavisi başarılı olan olgular taburcu edildi ve daha sonra telefonla aranarak hangi süre içinde doğum yapıp yapmadıkları soruldu.

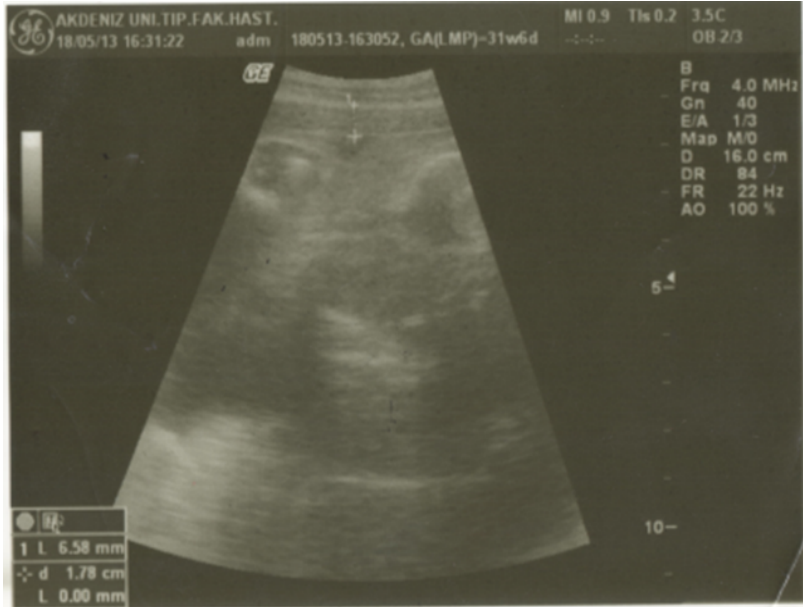
Çalışmaya dahil edilen olguların gebelik haftaları son adet tarihlerine göre ve/veya ilk trimesterde yaptırdıkları ultrasonları baz alınarak hesaplandı.

Her muayene de 5.0 veya 7.5 MHz(GE Voluson 730 expert) transabdominal USG probu kullanıldı. Seroza ve desidua arasındaki ekohomojen çizgi ultrasonografik olarak myometriumu tanımlamak için belirlenmiştir.



cm:santimetre,mm:milimetre

Şekil 3.1. Fundal myometrial kalınlık ölçümü (uterusun fundal eğiminin ortası belirlenerek görüntülendi).



cm:santimetre,mm:milimetre

Şekil 3.2. Midanterior duvar myometrial kalınlık ölçümü (maternal umblikusun 1 cm üzeri).



cm:santimetre,mm:milimetre

Şekil 3.3.Alt uterin segment ölçümü (mesane yansımalarının 2 cm üzerinden görüntülendi).



cm:santimetre,mm:milimetre

Şekil 3.4.Tek cep maksimum amniyon mayi ölçümü.

3 farklı myometrial bölge ölçülmüştür: midanterior duvar (maternal umblikusun 1 cm üzeri), fundal duvar (uterusun fundal eğiminin ortası belirlenerek görüntülendi), ve alt uterin segment (LUS): mesane yansımalarının 2 cm üzerinden görüntülendi. Myometrial kalınlık (MT) ölçümü öncesi anatomik tutarlılığı sağlamak için aortun

pulsasyonu tespit edildi ve sonraki tüm ölçümler için referans noktası olarak kullanıldı. Her bir myometrial duvar için en az 3 ölçümün ortalaması alındı. Diğer ultrasonografik parametrelerde ölçüldü: yaklaşık tahmini fetal ağırlık (EFW), plasental kalınlık (göbek kordonu giriş bölgesinden ölçüm yapıldı), amniyotik sıvının maksimum vertikal paketi (MVP), hunileşme mevcudiyeti ve servikal uzunluk ölçüldü. Servikal uzunluk ölçümünde öncelikli olarak TVUSG tercih edildi. Transvajinal sonografiyi kabul etmeyenlerde (n=2), transabdominal olarak servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Amniyotik sıvı 4 kadran tek cep vertikal olarak ölçüldü ve maksimum değer kaydedildi. Servikal uzunluk ölçümü: Servikal ölçümler aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın 3/4'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapıldı. Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçüldü ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulundu. Her gebede ölçüm üç kez yapıldı ve görüntü kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk kaydedildi.

Tokolitik tedavi alan gebelere, fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için betametazon 6 mg, 2x2, 12 saat ara ile iki kez uygulandı. Olgulardan taburcu edilenler hastaneye yatış tarihlerinden itibaren sonra aranıldı ve doğum yapıp yapmadıkları öğrenildi, doğum zamanları belirlendi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Preterm eylem ile gelen gebelerde gerekli bilgiler kaydedilerek mevcut veriler için SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) programına girildi. Myometrial kalınlık (anterior, fundal, LUS), servikal uzunluk, plasental kalınlık, MVP, demografik özellikler, klinik özellikler özellikleri açısından gruplar arasında karşılaştırması yapıldı. Parametrik dağılım gösteren ve göstermeyen veri değerleri, verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, Min-Mak, medyan, frekans, oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem “t test”, “mann-whitney u test” kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı.

Anlamlı eşik değerleri için ROC (receiver operating curve) eğrileri Medcalc 8.2 programında çizildi. İki test arasındaki uyumluluk ise kappa (κ) analizi ile hesaplandı. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ SEM (standart error of mean) olarak verildi. ≤ 7 gün, 35

$\leq$ hafta, $\leq$ 37hafta altı doğumlar için: yaş, vajinal kanama, EMR, preterm doğum öyküsü, servikal açıklık, silinme, tokolitik ajan kullanımı, ağırlık,MVP,plesental kalınlık değerlendirilmesi için univaryant lojistik regresyon analizi yapıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 80 gebe katıldı. Çalışmaya alınan gebelerin yaş ortalaması $28,5 \pm 6,5$ idi. Ağırlık (kg) $67 \pm 9,2$, başvuru gebelik haftası ortalaması $31,7 \pm 2,9$ (26-37), doğuma kadar geçen ortalama süre (gün) $28,8 \pm 25,3$, servikal uzunluk mm $26,8 \pm 11,6$ (5-55) idi.

Hastaların % 51,3'ü tokolitik tedavi aldılar. Hastaların %43,8'inde jinekolojik muayenede kanamaları mevcuttu. %38,8'inde başvurudan sonra EMR gelişti. %30 hastada hunileşme saptandı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan gebelerin demografik özellikleri (n=80).

	Ortalama.±s.s./n-%		Med.(Min-Mak)			
Yaş	28,5	± 6,5	30	17	-	41
Ağırlık (kg)	67,0	± 9,2	68	50	-	86
Gestasyonel Yaş	31,7	± 2,9	32	26	-	37
Doğum Ağırlığı (gr)	2582,4	± 850,0	2850	780	-	4000
Doğum Haftası	35,7	± 4,1	37	26	-	41
Gravida Sayısı	2,7	± 1,5	3	1	-	6
Parite Sayısı	1,3	± 1,2	1	0	-	5
Süre (gün)	28,8	± 25,3	25	0	-	84
Sigara Kullanımı	13	16,3%				
Servikal Uzunluk (mm)	26,8	± 11,6	27	5	-	55
MVP (mm)	55,0	± 16,2	53	28	-	90
Fundal Kalınlık (mm)	7,6	± 1,6	8	4	-	11
Anterior (mm)	7,3	± 1,3	7	4	-	10
LUS (mm)	6,0	± 1,3	6	3	-	9
Servikal Açıklık (cm)	1,3	± 0,9	1	0	-	3
Plasental Kalınlık (mm)	43,0	± 6,8	41	30	-	59
Tokolitik (+)	41	51,3%				
Kanama	35	43,8%				
Preterm Öyküsü	24	30,0%				
EMR	31	38,8%				
Hunileşme	24	30,0%				
Efasman %	50,6	± 34,0	55	0	-	90

MVP: Maksimum tek cep amniyon mayi(mm), LUS:Alt uterin segment(mm),
EMR: Erken membran rüptürü, Med:mediyan

Çalışmaya katılan hastalar istatistiksel olarak 3 farklı grup şeklinde çalışıldı. İlkinde başvurudan hemen sonra 7 günden önce doğum yapan hastalar ve 7 günden sonra doğum yapan hastalar olarak gruplara ayrılarak çalışıldı. 2. çalışmada 35 hafta altı ve üstü doğum yapan hastalar ve 3. olarak da 37 hafta altı ve üstü doğum yapan hastalar ele alınarak çalışma yapıldı.

Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan vakalarda ağırlık, gestasyonel yaş, sigara kullanım oranı, MVP, fundal kalınlık, anterior myometrial kalınlık, LUS değeri, plasental kalınlık, preterm öykü oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 olan vakalar da yaş ($25,4 \pm 6,3$) 7 gün üstü doğum yapanlardan ($30,2 \pm 6,1$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Bebeğin doğum ağırlığı, doğum haftası, gravida sayısı, parite sayısı anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Servikal uzunluk başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 olan vakalarda ($16,4 \pm 6,8$) 7 gün üstünde doğum yapan gebelerden ($32,7 \pm 9,5$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü.

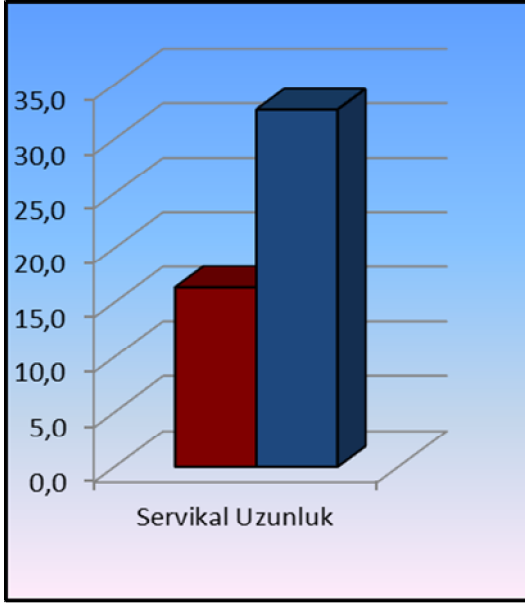
Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 olan vakalarda servikal açıklık (cm) ($2,1 \pm 0,6$) ve efasman oranı, $7 <$ gün doğum yapan gebelerden ($0,9 \pm 0,7$) vakalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 olan vakalarda tokolitik tedavi oranı (%75,9) 7 gün üstü grup da %37,3 idi. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 olan vakalarda kanama oranı (%69), EMR oranı (%65,5) 7 gün üstünde doğum yapan gebelerden kanama (%29,4) ve EMR (%23,5) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 olan vakalarda hunileşme oranı (%79,3) başvurudan sonra doğum günü > 7 olan vakalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin demografik özellikleri ve karşılaştırılması.

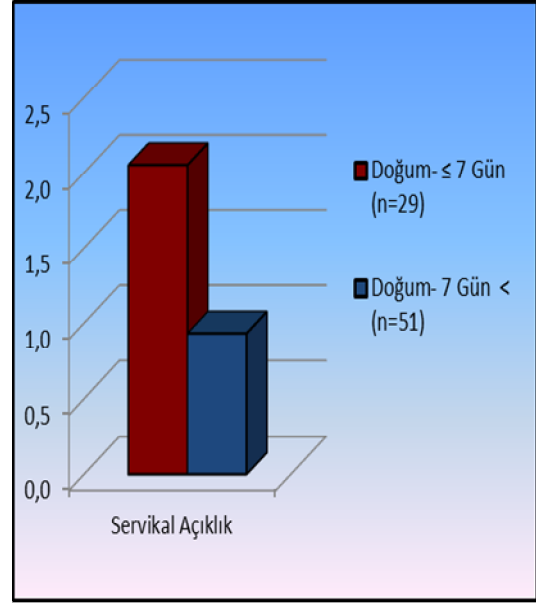
	Başvurudan Sonra Doğum Günü										p
	≤ 7 Gün (n=29)					7 Gün < (n=51)					
	Ort.±s.s.		Med.(Min-Mak)			Ort.±s.s.		Med.(Min-Mak)			
Yaş	25,4	± 6,3	25	17	- 38	30,2	± 6,1	30	17	- 41	0,001 ^t
Ağırlık (kg)	65,6	± 8,9	65	50	- 81	67,9	± 9,3	68	53	- 86	0,281 ^t
Gestasyonel Yaş	31,6	± 3,4	32	26	- 37	31,7	± 2,6	32	26	- 36	0,799 ^t
Doğum Ağırlığı (gr)	1851,8	± 651,3	1845	780	- 3000	2997,8	± 646,9	3145	1010	- 4000	0,000 ^t
Doğum Haftası	32,0	± 3,5	32	26	- 37	37,9	± 2,6	38	28	- 41	0,000 ^t
Gravida Sayısı	1,9	± 1,2	1	1	- 5	3,1	± 1,5	3	1	- 6	0,000 ^m
Parite Sayısı	0,7	± 0,9	0	0	- 3	1,5	± 1,2	1	0	- 5	0,001 ^m
Doğum Süre (Gün)	3,1	2,3	2	0	7	43,5	20,1	44	9	84	
Sigara Kullanımı	6	20,7%				7	13,7%				0,417 ^t
Servikal Uzunluk(mm)	16,4	± 6,8	15	5	- 35	32,7	± 9,5	31	15	- 55	0,000 ^t
MVP (mm)	58,7	19,1	57	29	88	52,9	14,1	50	28	90	0,130 ^t
Fundal Kalınlık(mm)	7,2	± 1,6	7	4	- 11	7,9	± 1,6	8	4	- 10	0,083 ^t
Anterior(mm)	7,0	± 1,2	7	4	- 10	7,4	± 1,3	8	5	- 10	0,114 ^t
LUS(mm)	5,8	± 1,3	6	3	- 9	6,1	± 1,3	6	4	- 9	0,318 ^t
Servikal Açıklık(cm)	2,1	± 0,6	2	1	- 3	0,9	± 0,7	1	0	- 3	0,000 ^m
Plasental Kalınlık(mm)	43,1	± 6,3	41	31	- 59	42,9	± 7,2	41	30	- 56	0,874 ^t
Tokolitik (+)	22	± 75,9%			-	19	± 37,3%			-	0,001 ^{x²}
Kanama	20	± 69,0%			-	15	± 29,4%			-	0,001 ^{x²}
Preterm Öyküsü	12	41,4%				12	23,5%				0,094 ^{x²}
EMR	19	65,5%				12	23,5%				0,000 ^{x²}
Hunileşme	23	79,3%				1	2,0%				0,000 ^{x²}
Efasman %	84,1	8,7	90	50	90	31,6	27,6	30	0	90	0,000 ^m

^m Mann-whitney u test / ^t Bağımsız örneklem t test / ^{x²} Ki-kare test

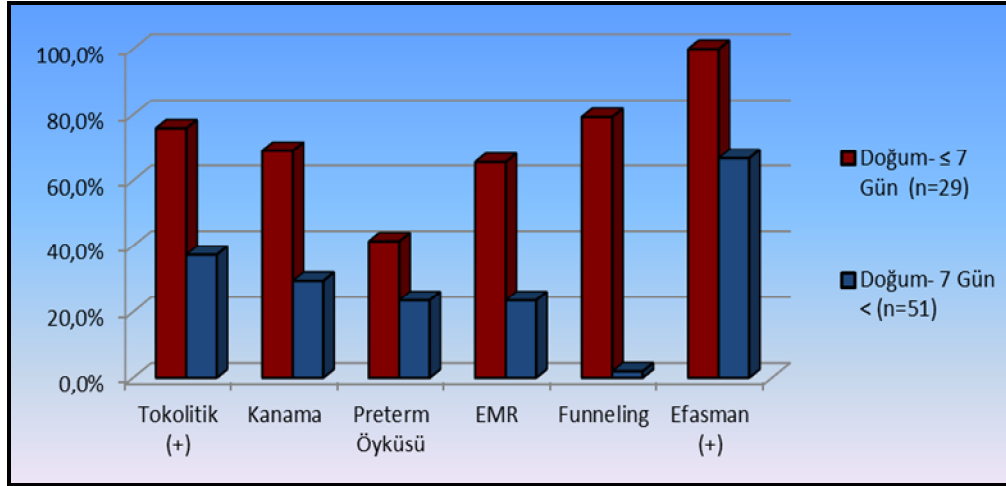
MVP: Maksimum tek cep amniyon mayı(mm), LUS: Alt uterin segment(mm),
EMR: Erken membran rüptürü



Grafik 4.1. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin servikal uzunluklarının karşılaştırılması.



Grafik 4.2. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin servikal açıklıklarının karşılaştırılması.



EMR: Erken membran rüptürü

Grafik 4.3. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 gün üstü olan gebelerin tokolitik alımları, kanama, preterm öyküsü, EMR, funneling (hunileşme), efasman yönünden karşılaştırılması.

Tek değişkenli regresyon modelde başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 < olan vakaların kestiriminde gestasyonel hafta, ağırlık, MVP, fundal kalınlık, sigara kullanım oranı, LUS değeri, plasental kalınlık, preterm öykü oranının anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir. Tek değişkenli regresyon modelde başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve 7 < olan vakaların kestiriminde yaş, bebeğin doğum ağırlığı, gravida sayısı, parite

sayısı, başvurudan sonra 7 gün üstü doğum oranı, anterior değeri, servikal uzunluk, servikal açıklık, tokolitik oranı, kanama oranı, EMR oranı, hunileşme oranı, efasman derecesinin anlamlı($p < 0,05$) etkisi görülmüştür(Tablo 6).

Çok değişkenli regresyon modelde başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan vakaların kestiriminde hunileşme ve efasman derecesinin anlamlı ($p < 0,05$) bağımsız ilişkisi görülmüştür. Başvurudan sonra doğum günü ≤ 7 olan vakaların kestiriminde modelin doğruluk oranı %82,8 idi. Başvurudan sonra doğum günü >7 olan vakaların kestiriminde modelin doğruluk oranı %94,1'di. Toplamda modelde doğruluk oranı %90,0'dı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Doğum günü ($n=29$) ≤ 7 ve $7 < (n=51)$ doğum yapan hastaların tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon modeli

≤ 7 Gün ($n=29$) / 7 Gün < ($n=51$)	O.R	% 95 G.A.		p
		Min	Mak	
Tek Değişkenli Model				
Yaş	1,130	1,043	1,224	0,003
Gestasyonel Yaş	1,021	0,871	1,197	0,796
Ağırlık (kg)	1,029	0,977	1,083	0,278
Doğum Haftası	1,723	1,374	2,161	0,000
Gravida Sayısı	2,010	1,317	3,069	0,001
Parite Sayısı	2,202	1,299	3,733	0,003
Sigara Kullanımı	0,610	0,183	2,028	0,420
Doğum Ağırlığı (gr)	1,002	1,001	1,003	0,000
Servikal Uzunluk	1,295	1,155	1,452	0,000
Tokolitik (+)	0,189	0,068	0,525	0,001
MVP	0,978	0,950	1,007	0,131
Fundal Kalınlık	1,293	0,965	1,732	0,085
Anterior	1,351	0,928	1,964	0,116
LUS	1,208	0,836	1,746	0,314
Kanama	0,188	0,070	0,505	0,001
Servikal Açıklık	0,101	0,037	0,276	0,000
Preterm Öyküsü	0,436	0,163	1,164	0,098
EMR	0,162	0,059	0,441	0,000
Funneling	0,005	0,001	0,046	0,000
Plasental Kalınlık	0,995	0,930	1,063	0,872
Efasman	0,876	0,819	0,937	0,000
Çok Değişkenli Model				
Funneling	0,039	0,004	0,414	0,007
Efasman	0,904	0,840	0,973	0,007
	≤ 7 Gün ($n=29$)		82,8%	
Modelde Doğruluk Oranı	7 Gün < ($n=51$)		94,1%	
	Toplam		90,0%	
Lojistik Regresyon				

MVP: Maksimum tek cep amniyon mayi(mm), LUS:Alt uterin segment(mm), EMR: Erken membran rüptürü

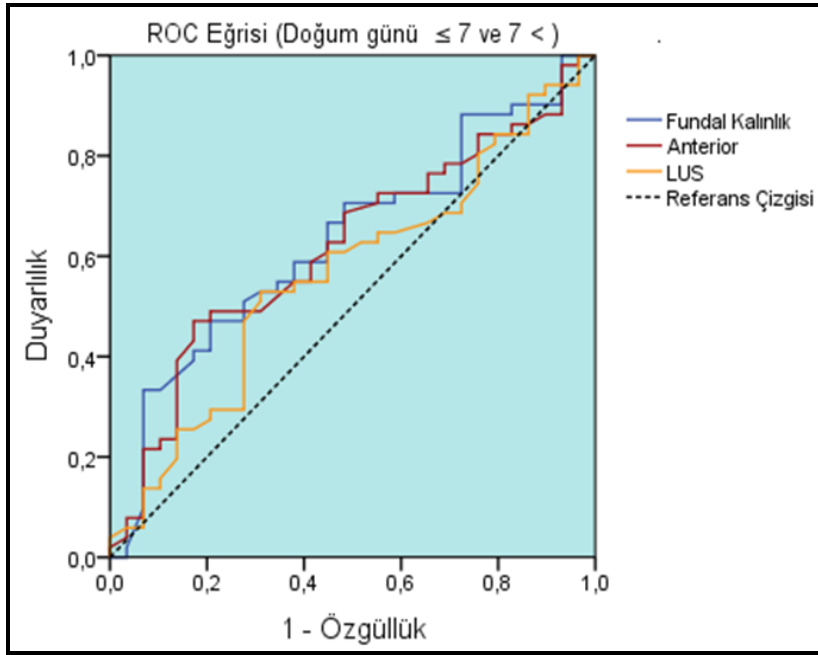
Doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan hastaların kestiriminde Fundal kalınlık değerinin anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir. Doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan hastaların kestiriminde anterior değerinin anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir. Doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan hastaların kestiriminde LUS değerinin anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan hastaların myometrial kalınlık(MT) değerlerinin etkisi.

Doğum günü ≤ 7 ve $7 <$	Eğri altı alan	Standart hata	%95 Güven aralığı		P
			Min.	Mak.	
Fundal kalınlık	0,630	0,064	0,505	0,756	0,053
Anterior	0,618	0,064	0,492	0,744	0,081
LUS	0,565	0,066	0,435	0,695	0,337

ROC Eğrisi

LUS:Alt uterin segment



Grafik 4.4. Doğum günü ≤ 7 ve $7 <$ olan hastaların myometrial kalınlık(MT) değerlerinin ROC eğrisi.

Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan vakalarda ağırlık, sigara kullanım oranı, anterior değeri, LUS değeri, plasental kalınlık, preterm öykü oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

Doğum haftası ≤ 35 olan vakalarda, yaş ($26,4 \pm 6,3$) doğum haftası $35 <$ olan ($29,7 \pm 6,4$) vakalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Doğum haftası ≤ 35 olan

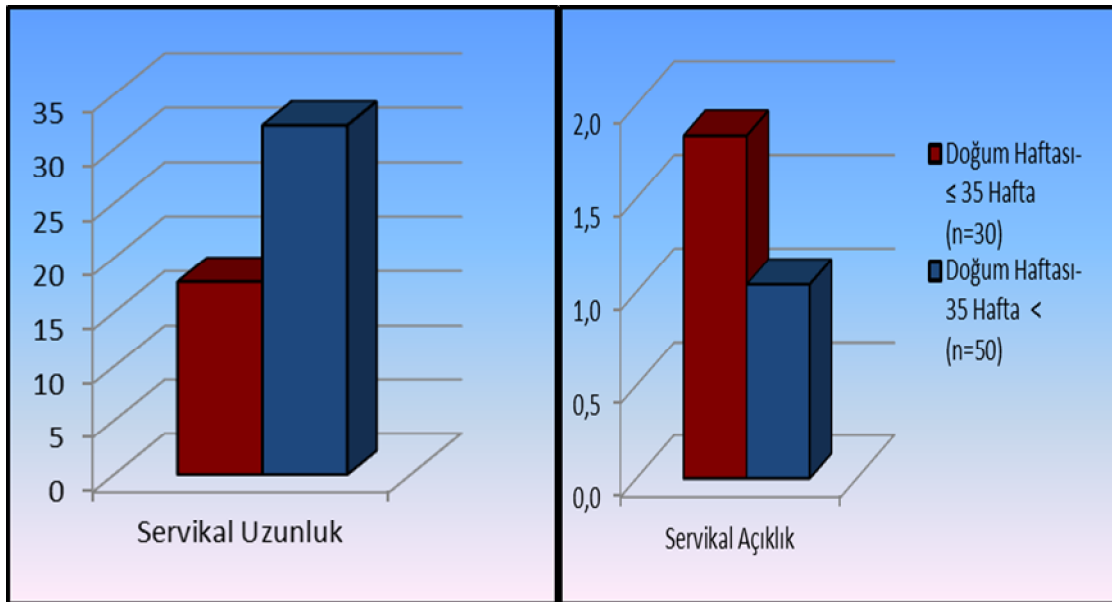
vakalarda bebeğin doğum ağırlığı, gravida sayısı, parite oranı ve parite sayısı, başvurudan sonra 7 gün üstü doğum oranı doğum haftası 35 hafta üstünde olan vakalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Doğum haftası ≤ 35 olan vakalarda servikal uzunluk ($17,8 \pm 7,4$) haftası 35 hafta üstü olan vakalardan ($32,2 \pm 10,3$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Doğum haftası ≤ 35 olanlarda fundal kalınlık ($7,1 \pm 1,5$) doğum haftası 35 üstünde olan vakalardan ($7,9 \pm 1,6$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.5).

Doğum haftası ≤ 35 olan vakalarda MVP ($59,9 \pm 17,9$) (mm) doğum haftası 35 hafta üstü olan vakalardan ($52,1 \pm 14,5$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Doğum haftası ≤ 35 olan vakalarda servikal açıklık ($1,8 \pm 0,8$) ve efasman derecesi (%80,7) doğum haftası 35 < olan vakalardan ($1,0 \pm 0,8$), (%32,6) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.5).

Doğum haftası ≤ 35 olan vakaların %86,7'si tokolitik tedavi alırken doğum haftası 35 < olan vakaların %30'u tokolitik tedavi alıyordu bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

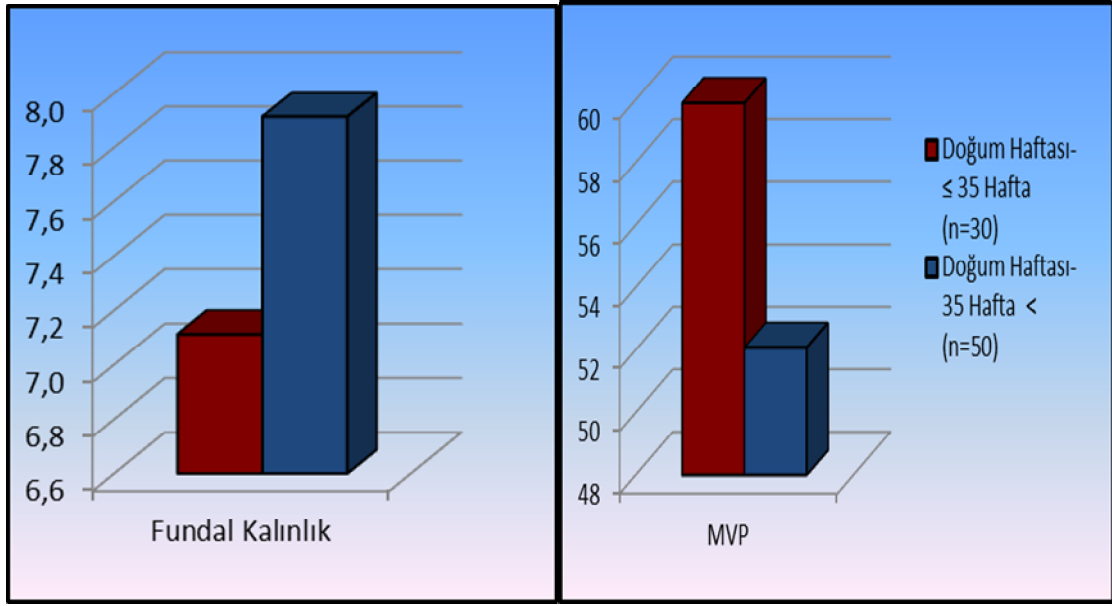
Doğum haftası ≤ 35 olan vakaların kanama oranı (%63,3) ve başvuru sonrası EMR oranı (%60) idi. Doğum haftası 35 < olan gebelerin sırasıyla vaginal kanama oranlarının ve başvuru sonrasında EMR oranları (%32) ve (%26) idi ve bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Doğum haftası ≤ 35 olan vakalarda hunileşme oranı (%66,7, $n=20$) doğum haftası 35 < olan vakalardan (%8, $n=4$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.5).



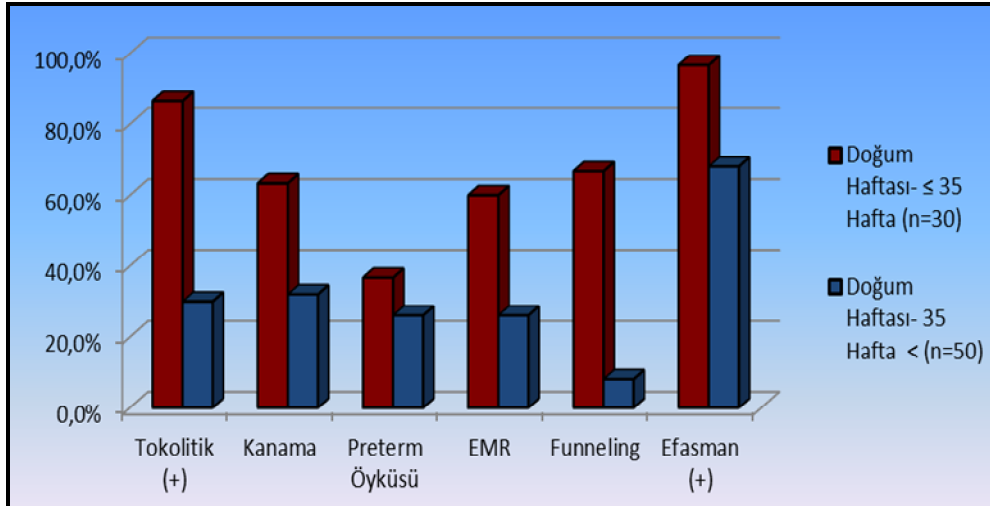
Grafik 4.5. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların servikal uzunluk karşılaştırılması.

Grafik 4.6. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların servikal açıklık karşılaştırılması.



MVP: Maksimum tek cep amniyon mayi (mm)

Grafik 4.7. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların fundal kalınlık ve MVP açısından karşılaştırılması.



EMR: Erken membran rüptürü

Grafik 4.8. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların tokolitik, kanama, preterm öyküsü, EMR, funneling (hunileşme) ve efasmanlarının karşılaştırılması.

Tablo 4.5. ≤ 35 hafta ve 35 üstü doğum yapanların demografik özellikleri ve karşılaştırılması.

Doğum Haftası												p
≤ 35 Hafta (n=30)						35 Hafta < (n=50)						
Ort.±s.s./n-%			Med.(Min-Mak)			Ort.±s.s./n-%			Med.(Min-Mak)			
Yaş		26,4 ± 6,3	27	17	-	37	29,7 ± 6,4	30	17	-	41	0,027 ^t
Ağırlık (kg)		64,7 ± 9,4	65	50	-	81	68,4 ± 8,8	68	53	-	86	0,078 ^t
Gestasyonel Yaş		30,3 ± 2,4	31	26	-	34	32,5 ± 2,9	33	27	-	37	0,001 ^t
Doğum Ağırlığı (gr)		1703,8 ± 576,8	1720	780	-	3200	3109,5 ± 460,1	3123	1650	-	4000	0,000 ^t
Doğum Haftası		31,2 ± 2,7	32	26	-	35	38,5 ± 1,5	38	35	-	41	
Gravida Sayısı		2,1 ± 1,3	2	1	-	5	3,0 ± 1,5	3	1	-	6	0,014 ^m
Parite Sayısı		0,8 ± 0,9	1	0	-	3	1,5 ± 1,2	1	0	-	5	0,015 ^m
Doğum Süre	≤ 7 Gün	22 73,3%					7 14,0%					0,000
	7 Gün <	8 26,7%					43 86,0%					
Doğum Süre (Gün)		7,6 ± 8,8	5	0	-	33	41,6 ± 23,3	44	1	-	84	0,000 ^t
Sigara Kullanımı		8 26,7%					5 10,0%					0,050 ^t
Servikal Uzunluk(mm)		17,8 ± 7,4	17	5	-	35	32,2 ± 10,3	31	13	-	55	0,000 ^t
MVP (mm)		59,9 ± 17,9	61	29	-	88	52,1 ± 14,5	50	28	-	90	0,036 ^t
Fundal Kalınlık (mm)		7,1 ± 1,5	7	4	-	11	7,9 ± 1,6	8	4	-	10	0,032 ^t
Anterior (mm)		7,0 ± 1,1	7	4	-	10	7,4 ± 1,3	8	5	-	10	0,142 ^t
LUS (mm)		5,7 ± 1,2	6	3	-	9	6,2 ± 1,3	6	4	-	9	0,066 ^t
Servikal Açıklık (cm)		1,8 ± 0,8	2	0	-	3	1,0 ± 0,8	1	0	-	3	0,000 ^m
Plasental Kalınlık(mm)		42,4 ± 6,8	41	31	-	59	43,3 ± 6,9	41	30	-	56	0,587 ^t
Tokolitik (+)		26 86,7%					15 30,0%					0,000 ^x
Kanama		19 63,3%					16 32,0%					0,006 ^x
Preterm Öyküsü		11 36,7%					13 26,0%					0,313 ^x
EMR		18 60,0%					13 26,0%					0,003 ^x
Hunileşme		20 66,7%					4 8,0%					0,000 ^x
Efasman %		80,7 ± 17,6	90	0	-	90	32,6 ± 28,2	30	0	-	90	0,000 ^m

^m Mann-whitney u test / ^t Bağımsız örneklem t test / ^x Ki-kare test

MVP: Maksimum tek cep amniyon mayi(mm), LUS:Alt uterin segment(mm),
EMR: Erken membran rüptürü, Ort: ortalama,Med: median,Min:minimum,Mak:maksimum

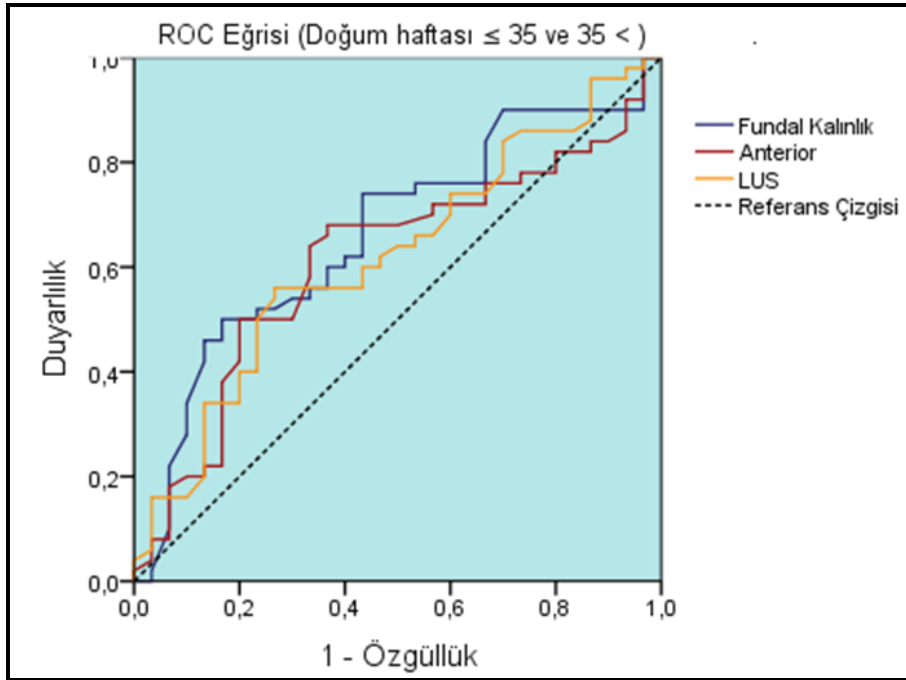
Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan hastaların kestiriminde fundal kalınlığının anlamlı,eğri altında kalan alan (E.A.A),662 (0,539-0,784) / $p < 0,05$ etkisi görülmüştür. Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan hastaların kestiriminde anterior değerinin anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir. Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan hastaların kestiriminde LUS değerinin anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan hastaların myometriyal kalınlık(MT) değerlerinin etkisi.

Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$	Eğri altı alan	Standart hata	%95 Güven aralığı		p
			Min.	Mak.	
Fundal kalınlık	0,662	0,063	0,539	0,784	0,016
Anterior	0,613	0,065	0,487	0,740	0,091
LUS	0,620	0,064	0,495	0,745	0,074

ROC Eğrisi

LUS: Alt uterin segment



Grafik 4.9. Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) değerlerinin ROC eğrisi.

Doğum haftası ≤ 37 ve $37 <$ olan vakalarda gestasyonel hafta, sigara kullanım oranı, LUS değeri, plasental kalınlık, preterm öykü oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

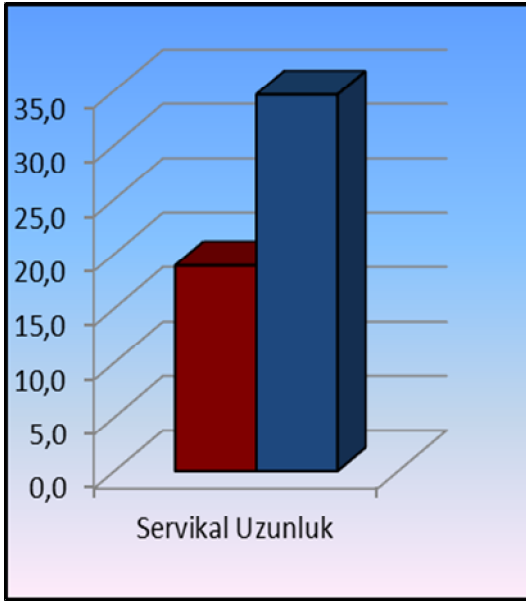
Doğum haftası ≤ 37 olan vakalarda yaş ($26,8 \pm 6,1$) diğer gruptan ($30,2 \pm 6,6$), ağırlıklar sırasıyla ($64,7 \pm 8,8$) ($69,4 \pm 9,0$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü.

Bebeğin doğum ağırlığı, gravida sayısı, parite oranı ve parite sayısı, doğum haftası $37 <$ olan vakalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü.

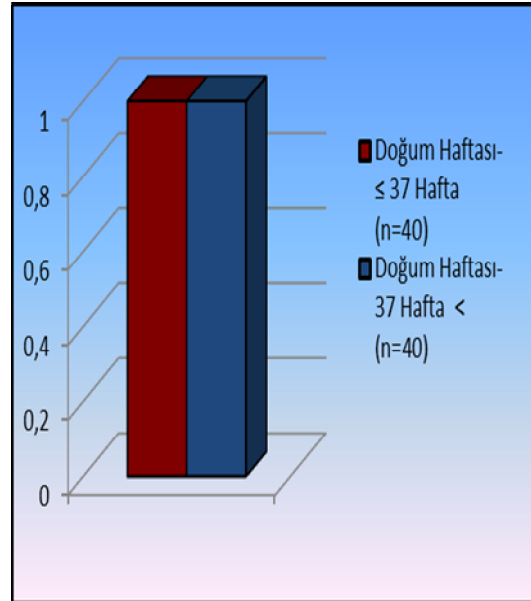
Başvurudan sonra 7 gün üstü doğum oranı haftası ≤ 37 olanlarda %70 iken ($n=28$), 37 hafta ve üzerinde doğum yapanlarda %2,5 idi bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Anterior myometrial kalınlık değeri 37 hafta ve altında doğum yapanlarda ($6,9 \pm 1,1$) 37 hafta üstünden ise ($7,6 \pm 1,4$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Aynı şekilde fundal myometrial kalınlık değerleri ($7,2 \pm 1,5$ ve $8,0 \pm 1,6$) 37 hafta altında anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0,05$).

Doğum haftası ≤ 37 olan vakalarda değeri servikal uzunluk ($18,9 \pm 7,8$) doğum haftası $37 <$ olan vakalardan ($34,6 \pm 9,4$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü.



Grafik 4.10. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü vakaların servikal uzunluklarının karşılaştırılması.



Grafik 4.11. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü vakaların sayılarının karşılaştırılması.

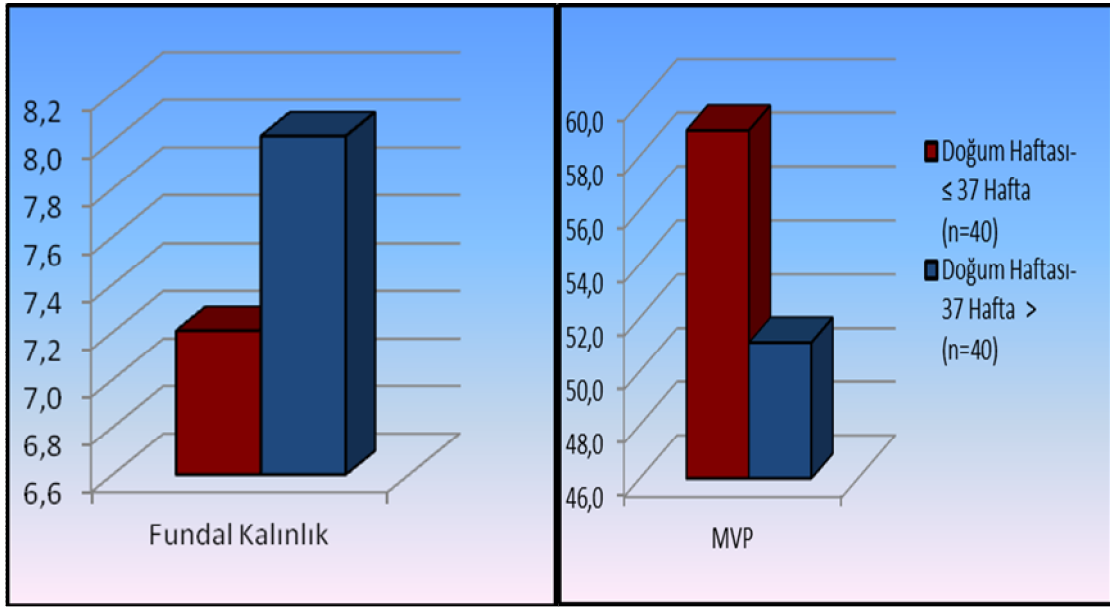
Doğum haftası ≤ 37 olan vakalarda MVP ($59,0 \pm 18,2$), servikal açıklık ($1,8 \pm 0,8$), tokolitik kullanma oranı (%72,5), kanama oranı (%57,5), EMR oranı (%65), hunileşme oranı (%57,5) ve efasman derecesi doğum haftası 37 üstü olan vakalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 hafta üstü gebelerin demografik özellikleri ve karşılaştırılması.

	Doğum Haftası										p				
	≤ 37 Hafta (n=40)					37 Hafta < (n=40)									
	Ort.±s.s.		Med.(Min-Mak)			Ort.±s.s.		Med.(Min-Mak)							
Yaş	26,8	±	6,1	27	17	-	38	30,2	±	6,6	31	17	-	41	0,019 ^t
Ağırlık (kg)	64,7	±	8,8	64	50	-	81	69,4	±	9,0	69	53	-	86	0,021 ^t
Gestasyonel Yaş	31,4	±	3,0	31	26	-	37	31,9	±	2,8	32	27	-	36	0,471 ^t
Doğum Ağırlığı (gr)	1963,3	±	682,2	1853	780	-	3200	3201,4	±	460,5	3233	1650	-	4000	0,000 ^t
Doğum Haftası	32,5	±	3,3	33	26	-	37	39,0	±	1,1	39	37	-	41	
Gravida Sayısı	2,3	±	1,3	2	1	-	5	3,1	±	1,6	3	1	-	6	0,016 ⁿ
Parite Sayısı	1,0	±	1,0	1	0	-	3	1,5	±	1,2	1	0	-	5	0,047 ⁿ
Doğum ≤ 7 Gün	28		70,0%					1		2,5%					0,000
Süre 7 Gün <	12		30,0%					39		97,5%					
Doğum Süre (Gün)	8,3	±	10,1	5	0	-	44	49,3	±	18,2	52	6	-	84	0,000 ^t
Sigara Kullanımı	8		20,0%					5		12,5%					0,363 ^t
Servikal Uzunluk (mm)	18,9	±	7,8	17	5	-	35	34,6	±	9,4	35	18	-	55	0,029 ^t
MVP (mm)	59,0	±	18,2	60	29	-	90	51,1	±	13,0	50	28	-	80	0,029 ^t
Fundal Kalınlık (mm)	7,2	±	1,5	7	4	-	11	8,0	±	1,6	8	4	-	10	0,024 ^t
Anterior (mm)	6,9	±	1,1	7	4	-	10	7,6	±	1,4	8	5	-	10	0,023 ^t
LUS (mm)	5,8	±	1,2	6	3	-	9	6,2	±	1,3	6	4	-	9	0,108 ^t
Servikal Açıklık (cm)	1,8	±	0,8	2	0	-	3	0,9	±	0,7	1	0	-	3	0,000 ⁿ
Plasental Kalınlık(mm)	43,5	±	7,0	42	31	-	59	42,4	±	6,7	41	30	-	55	0,476 ^t
Tokolitik (+)	29		72,5%					12		30,0%					0,000 ^x
Kanama	23		57,5%					12		30,0%					0,013 ^x
Preterm Öyküsü	15		37,5%					9		22,5%					0,143 ^x
EMR	26		65,0%					5		12,5%					0,000 ^x
Hunileşme	23		57,5%					1		2,5%					0,000 ^x
Efasman %	76,3	±	22,0	80	0	-	90	25,0	±	22,5	30	0	-	80	0,000 ⁿ

^m Mann-whitney u test / ^t Bağımsız örneklem t test / ^x Ki-kare test

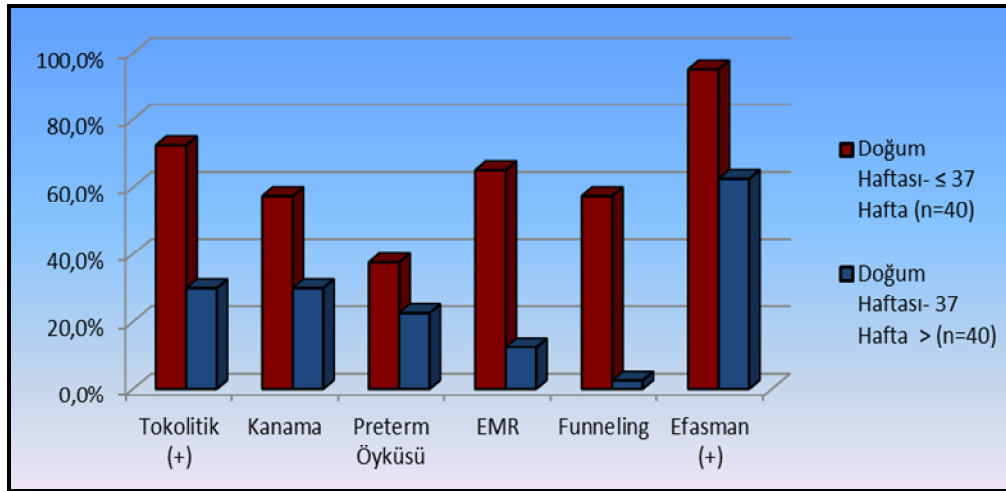
MVP: Maksimum tek cep amniyon mayi(mm), LUS:Alt uterin segment(mm),
EMR: Erken membran rüptürü, Ort: ortalama, Med: median, M in: minimum, Mak: maksimum



MVP: Maksimum tek cep amniyon mayı

Grafik 4.12. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan gebelerin fundal kalınlıklarının karşılaştırılması.

Grafik 4.13. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan gebelerin MVP karşılaştırılması.



EMR: Erken membran rüptürü

Grafik 4.14. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan gebelerin tokolitik, kanama, preterm öyküsü EMR, funneling (hunileşme), efasmanlarının karşılaştırılması.

Tek değişkenli regresyon modelde doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan vakaların kestiriminde sigara kullanım oranı, anterior myometrial kalınlık değeri, LUS değeri, plasental kalınlık, preterm öykü oranının anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir(Tablo 4.8.).

Tek değişkenli regresyon modelde doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan vakaların kestiriminde yaş, ağırlık, gravida sayısı, parite sayısı, servikal uzunluk, fundal kalınlık, MVP, servikal açıklık, jinekolojik muayenede kanama mevcudiyeti, başvuru sonrası gelişen EMR oranı, hunileşme varlığı ve efasman derecesinin anlamlı ($p < 0,05$) etkisi görülmüştür (Tablo 4.8).

Çok değişkenli model doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan vakaların kestiriminde efasman derecesinin anlamlı ($p < 0,05$) bağımsız ilişkisi görülmüştür. Doğum haftası ≤ 37 olan vakaların kestiriminde modelin doğruluk oranı %92,5'ti. Doğum haftası 37 üstü olan vakaların kestiriminde modelin doğruluk oranı %92,5'ti. Toplamda modelde doğruluk oranı %92,5'ti.

Tablo 4.8. ≤ 37 hafta (n=40)/ 37 hafta üstü (n=40) doğum yapan hastaların tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon modeli.

≤ 37 Hafta (n=40) / 37 Hafta < (n=40)	O.R	% 95 G.A.		p
		Min	Mak	
Tek Değişkenli Model				
Yaş	1,088	1,012	1,170	0,022
Gestasyonel Yaş	1,059	0,908	1,235	0,466
Ağırlık (kg)	1,062	1,008	1,118	0,024
Gravida Sayısı	1,495	1,077	2,076	0,016
Parite Sayısı	1,563	1,027	2,380	0,037
Sigara Kullanımı	0,571	0,169	1,928	0,367
Doğum Ağırlığı (gr)	1,004	1,002	1,006	0,000
Süre	1,158	1,089	1,232	0,000
Servikal Uzunluk	1,231	1,127	1,344	0,000
Tokolitik (+)	0,163	0,062	0,428	0,000
MVP	0,969	0,941	0,997	0,033
Fundal Kalınlık	1,389	1,037	1,862	0,028
Anterior	1,524	1,047	2,219	0,028
LUS	1,342	0,936	1,923	0,110
Kanama	0,317	0,126	0,797	0,015
Servikal Açıklık	0,265	0,134	0,524	0,000
Preterm Öyküsü	0,484	0,182	1,289	0,147
EMR	0,077	0,025	0,241	0,000
Funneling	0,019	0,002	0,152	0,000
Plasental Kalınlık	0,976	0,915	1,042	0,471
Efasman	0,926	0,899	0,954	0,000
Çok Değişkenli Model				
Doğum Ağırlığı (kg)	1,003	1,001	1,005	0,005
Efasman	0,952	0,922	0,983	0,002
	≤ 37 Hafta (n=40)	92,5%		
Modelde Doğruluk Oranı	37 Hafta < (n=40)	92,5%		
	Toplam	92,5%		
Lojistik Regresyon				

Lojistik Regresyon

MVP: Maksimum tek cep amniyon mayi(mm), LUS:Alt uterin segment(mm),
EMR: Erken membran rüptürü, Min:minimum,Mak:maksimum

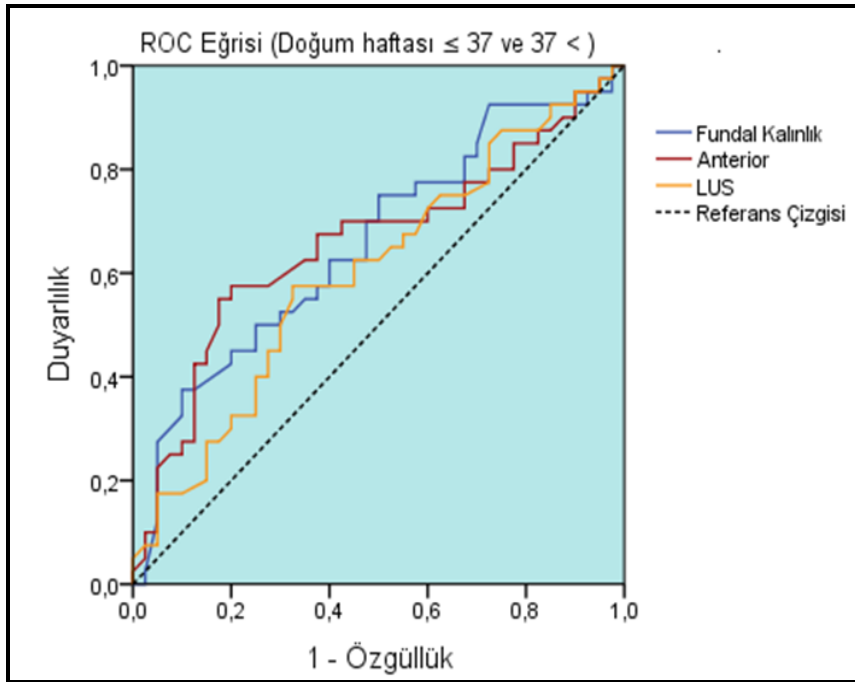
Doğum haftası ≤ 37 ve $37 <$ olan hastaların kestiriminde fundal kalınlığının anlamlı [E.A.A.:0,657 (0,537-0,777) / $p < 0,05$] etkisi görülmüştür. Doğum haftası ≤ 37 ve $37 <$ olan hastaların kestiriminde anterior anlamlı [E.A.A.:0,658 (0,535-0,781) / $p < 0,05$] etkisi görülmüştür. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan hastaların kestiriminde LUS değerinin anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Doğum haftası ≤ 37 ve $37 <$ olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) değerlerinin etkisi.

Doğum haftası ≤ 37 ve $37 <$	Eğri altı alan	Standart hata	%95 Güven aralığı		p
			Min.	Mak.	
Fundal kalınlık	0,657	0,061	0,537	0,777	0,016
Anterior	0,658	0,063	0,535	0,781	0,015
LUS	0,603	0,063	0,478	0,727	0,115

ROC Eğrisi

LUS:Alt uterin segment



Grafik 4.15. Doğum haftası ≤ 37 ve 37 üstü olan hastaların myometriyal kalınlık (MT) ölçümlerinin ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan dönemindeki bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir (37). Süt çocuğu, neonatal ve postnatal ölüm oranları son 20 yılda yaklaşık olarak yarı yarıya azalmıştır. Ancak preterm (<37 hafta) doğumlarda ve düşük doğum ağırlıklı (LBW, < 2500 gr) bebeklerde mortalite oranları azalmamıştır. 1981-1999 yılları arasında preterm doğum oranı %9,4'ten %11,8'e yükselmiştir (60).

Preterm doğum için yüksek riskli grubu belirleyerek, preterm doğumları ve komplikasyonları önlemek doğum hekimliğinin en önemli konularından biridir. Erken doğum tehdidi (EDT)'nin tanısı jinekolojik muayene yapılarak servikal değişikliklerin saptanması ve uterin kontraksiyonların varlığının tespit edilmesi ile mümkündür. Ancak tanıda yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksektir. Bu durumda hasta hem hastanede gereksiz yere kalmakta hem de masraf artmaktadır. Aynı zamanda tokolitik ajan kullanımının kendisi de anne ve fetus üzerine bilinen yan etkileri nedeniyle bir risk oluşturmaktadır(9).

Preterm doğum etyolojisinde, sosyodemografik faktörler içinde en önemlisinin anne yaşı olduğu, 20 yaşın altı gebeliklerde preterm doğum oranlarının belirgin olarak arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (101,103). Anne yaşının da dahil olduğu değişik risk skorumlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilineni Creasy risk skorumlama sistemi olup, anne yaşının 20'den küçük, 40'tan büyük olması 2 puan, anne yaşının 18'den küçük olması 4 puan ile skorlanmaktadır (10,65).

Wildschut ve arkadaşları(136), spontan preterm doğum etyolojisinde yer alan sosyodemografik faktörler arasında, sadece maternal yaşın (< 20 yaş) önemli olduğunu bildirmişlerdir.

De Carvalho ve arkadaşları (137) tarafından, 2. trimesterde preterm eylemin tahmini amacıyla yapılan, 21–24. gebelik haftası arasındaki olguları içeren bir çalışmada, anne yaşının preterm doğum yapan grupla ve term doğum yapan grup arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, erken doğum tehdidi tanısıyla yatırılıp takip edilen olgular arasında her 3 grupta da bir hafta içinde doğum yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Adolesan gebelikte, anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini artırabilmektedir. Yaşa ilişkin faktörler yaşın kendisinden çok,

dönemine ait sorunlardan kaynaklanabilir. Örneğin genç kadınların daha çok seksüel partnerleri ve daha fazla vajinal enfeksiyonları bulunabilir. Yaşlı kadınlarda ise myomlar gibi daha çok uterusu ait hastalıkları olabilir (61).

Servikal uzunluğa ek olarak, hunileşme varlığı, hunileşmenin uzunluğu, hunileşmenin yüzdesi servikal volüm de preterm doğum çalışmalarında kullanılmıştır. Hunileşmeyi 1997’de Berghella ve ark.(138)daha sonra da To ve ark.(116) tanımlamışlardır. To ve ark.(116) yaptıkları çalışmada, 6819 düşük riskli gebede hunileşmeyi değerlendirmişlerdir ve sonuçta 33. haftadan önce doğumu öngörmeye servikal uzunluğa bir katkı yapmadığını bulmuşlardır (116). Guzman ve ark.(117) servikal uzunluğu 25 mm ve daha düşük olanlarda spontan preterm doğumu öngörmeye diğer sonografik parametreleri de servikal uzunluğa eşit bulmuştur. Gene başka bir araştırmada kısa bir serviks tek başına preterm doğumun kötü bir belirticiyken hunileşmenin öngörü değeri oldukça yüksektir (115).

Çalışmamıza katılan gebelerin ultrasonografik olarak hunileşme bulgusu olup olmadığı değerlendirilmiş, term ve preterm gruplar değerlendirildiğinde tüm preterm grupta hunileşme oranı istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Efasman yüzdesi preterm grupta daha fazla bulunmuştur.

Önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü olan gebelerde, tekrar preterm doğum riskinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Foix-L’Helias ve arkadaşları (139),preterm doğumlardaki risk faktörlerini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında, preterm doğum öyküsünün, preterm doğum riskini 4.5 kat artırmış olduğunu belirtmişlerdir. El-Bastawissi ve arkadaşlarının (140) ABD’de yaptıkları çalışmada ise preterm doğum riskini, preterm doğum öyküsü olan gebelerde,6 kat artmış olarak bildirmişlerdir (141,142).

Bizim çalışmamızda ise, erken doğum tehdidi tanısıyla yatırılıp takip edilen olgular arasında, bir hafta içinde doğum yapanlarla doğum yapmayanlar arasında ve diğer gruplandırmalarda preterm doğum öyküsü bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

ABD’de, gebelerin %20-25’i sigara içmektedir ve bunların %12-15’i gebelik boyunca da sigara içmeye devam etmektedir (96,97). Sigara içimi preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğumlarla, özellikle de preterm membran rüptürü ile ilişkilidir (98). Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sigarada bulunan nikotin ve karbon monoksit güçlü vazokonstriktördür. Bu etkileri ile plasental hasar yaptığı ve utero-plasental kan

akımını azalttığı bilinmektedir. Sonuçta her iki yolla da fetal büyüme kısıtlılığına yol açarak endike preterm doğuma sebep olur (99).Sigaranın preterm doğum riskini artırdığını belirten çok sayıda çalışmalar vardır. Anders ve Day (143)yaptıkları araştırmada, sigara içiminin preterm doğumların %15'inden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmaya katılan 80 olgudan sadece 13'ü sigara kullanmaktaydı. Bizim çalışmamızda sigara kullanan gebelerde preterm doğum açısından anlamlı bir risk artışı görülmemiştir. Bu durum çalışma grubuna giren gebelerin ne kadar miktarda sigaraya maruz kalıp kalmadıklarını tam anlamıyla sorgulamamızdan kaynaklanabilir.

Gebelikte vajinal kanama (plasenta previa, ablasyo plasenta ve orjini belirsiz kanamalar) preterm doğum için risk faktörüdür. Erken gebelikteki her vajinal kanama preterm doğum riskini 1,57 kat artırır(68). Kanaması olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, birinci ve ikinci trimesterde kanaması olanların preterm doğum riski 6,24 kat artmaktadır(68).Çalışmamızda hastaların başvuru sırasında %43,8 (n=35)'inde vaginal kanama mevcuttu. İlk 7 gün içinde doğum yapan hastaların %69,3'ünde vaginal kanama gözlemlendi ($p<0,0001$). 35 haftadan önce doğum yapanların %63,3'ünde kanama izlendi ($p<0,006$). Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamıza katılan gebelerin yapılan ultrasonografik incelemesi sırasında tek cep maksimum poket AFI ölçülmüştür. Term ve preterm gruplar karşılaştırıldığında, preterm grupta ($59,0\pm18,2$) MVP ortalamaları term gruba ($51,1\pm13$) göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p< 0,05$). Bu sonuçlar anlamlı olmakla birlikte gruplar da normal sınırlar içerisinde bulunmaktadır. Amniyon miktarının artması myometriyumdaki stresi artırarak, myometrial aktivasyonun erken başlayıp erken preterm kontraksiyonlara neden olabilir.

Hickey ve ark.(144) özellikle prenatal kilo alımının preterm doğumla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yapılan birçok çalışmada da maternal kilo alımının az olması, gebelik başındaki düşük vücut kitle indeksi ve maternal anemi preterm doğum eylemi için anlamlı birer risk faktörüdür. Maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azaltacağı bildirilmiştir(145).Bizim çalışmamızda yalnızca 37 hafta altı ve üstü doğum yapan grup arasında maternal ağırlık açısından farklılık saptandı. Preterm olan grupta ağırlık bir miktar daha azdı. Bu durum hasta profilimizin daha çok küçük yaş grubundan oluşmasından da kaynaklanmış olabilir.

Çeşitli mikroorganizmalar tarafından meydana gelen koryoamnionik enfeksiyonlar membranların erken rüptürünün ve etyolojisi aydınlatılamamış preterm doğumun olası bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır(146,147). Erken membran rüptürü, preterm doğumların 1/3'ünü oluşturur. Membran rüptürü ile ilgili çalışmalarda, vajinal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi bakteriyel enfeksiyonun EMR patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir (81).Bizim çalışmamızda hastaların %38,8'inde EMR gelişmiştir, EMR gelişen hastaların %65'i ilk bir hafta içinde doğum yapmışlardır.

Çalışmamızda ultasonografik olarak plasental kalınlık da değerlendirildi. Gruplar arasında plasental kalınlık ölçümleri açısından herhangi bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda gravida ve parite sayısı arttıkça preterm doğum riskinin azaldığı görüldü. Bu durum gravida ve parite sayısı artan hastaların yaşlarının bir miktar daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Genç ve nullipar hastalar preterm açısından daha riskli gibi gözükmektedir.

Preterm doğumu saptayacak ideal bir tarama testi yüksek bir sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olmalıdır. Ayrıca eğer test pozitif çıkarsa yeterli bir müdahalede olanak tanınmalıdır. Şu anda kullanımda olan tarama ve müdahale araçları maalesef obstetrisyenlerin preterm eylemin insidansını azaltma mücadelesine fazla bir katkı sağlamamış ve optimal bir tarama testine olan ihtiyacı azaltmamıştır. Serviksin ultrasonografik değerlendirilmesi preterm eylem teşhisini doğrulamada yıllardır kullanılmaktadır.

Doğum tehdidi olan kadınlarda sonographic servikal uzunluk ölçümü ile ilgili daha önce 4 çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada 20-35 haftalık 70 kadın üzerinde araştırma yapmış ve 37 haftadan önce doğum yapan kadınların ortalama servikal uzunluğunun, term doğum yapan kadınlara göre kısa olduğunu bulmuştur (16.9 mm vs 31.9 mm). Erken doğum başvurusu olan ve 26-35. haftalar arasında tokolitik tedavi gören 65 kadın üzerinde yapılan gözlemler sonucu, başarılı tokoliz tedavisi gören kadınlarda ortalama servikal uzunluğun 27 mm (9-45 mm aralığında) ve tokoliz tedavisi başarısız olan grupta servikal uzunluğun 9 mm (6-12 mm aralığında) olduğu görülmüştür (146).

Başka bir çalışma da erken doğum tanısıyla başvuran 82 gebe kadını kapsamaktadır. Çalışma kapsamındaki 24-34. gebelik haftasındaki kadınlara tokolitik tedavi uygulanmış. Servikal uzunluğu <20 mm olan 14 olgunun doğum yapan %57'si ile 28 günden sonra doğum yapan 68 olgudan %7'si karşılaştırılmıştır (147). Yine buna

benzer 108 olguluk başka bir çalışmada da 24-36. gebelik haftasında erken doğum tehdidi tanımlı olguların servikal uzunlukları transvajinal olarak ölçülmüştür. Servikal uzunluğu 20 mm'nin altında olan 47 olgudan %68'i 37. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır (115).

Gomez ve arkadaşları (148) kısa serviksin (<18 mm) yüksek oranlarda erken doğumla ilişkisi olduğunu saptamışlardır (< 36 hafta doğumlar için pozitif prediktif değeri %67 ve prevalansı %37). Yapılan metaanalizlerde sınır değer olarak serviks boyunun 30 mm kabul edilip, bu değerin altında olanlar incelendiğinde, transvajinal 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. (149) en yüksek pozitif prediktif değere servikal uzunluk 40 mm cut-off aldıklarında, Harrigon ve ark. (150) ise 20 mm değerini cut-off aldıklarında ulaşmışlardır.

Iams ve ark.(151) düşük riskli gebelerde yaptıkları çalışmada 24. ve 28. haftalarda, TVUSG ile serviks uzunluğunu ölçmüşlerdir. Sonuçta 2915 gebenin dahil olduğu bu çalışmada preterm doğum oranını %4,3 olarak bulmuşlardır.

Tsoi ve ark.'nın (152) yaptığı bir çalışmada ilk 7 gün içinde doğan hastalarda özellikle servikal uzunluk ve vaginal kanamanın önemli bir prediktif değeri olduğunu vurgulamışlardır. Tek başına servikal uzunluk sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik oranı 42.2, servikal uzunluk ve vaginal kanama ile beraber bu oran %42.8 idi. 35 haftadan önce olan preterm doğumlarda multipl regresyon analizinde, servikal uzunluk ve vaginal kanama, anlamlı prediktif bağımsız değişkenlerdi ($p < 0.0001$). Servikal uzunluk gene tek başına %76 sensitivite, ve yanlış pozitif tarama oranı servikal uzunluk için %25,1 idi. Vaginal kanamayı da beraberinde değerlendirildiğinde sensitivite sırasıyla %74, %25,5'di. Bu çalışmada ilk 48 saat içinde doğanlar, ilk bir haftada doğanlar ve 35 hafta altında doğan hastalarda her 3 grup içinde servikal uzunluğun istatistiksel olarak anlamlı önemi gösterilmiştir (152).

Bizim bu çalışmamıza erken doğum tehdidi tanısıyla Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne yatırılan toplam 80 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 80 olgunun membranları intakt olup, olguların %36'sı bir hafta içersinde doğum yapmıştır. Bu doğum yapan olguların tespitinde transvajinal olarak ölçülen servikal uzunluk gerçek ve yalancı erken doğum tehdidi ayrımının yapılmasında yardımcı olmuştur. Bu 29 olgunun servikal uzunluk ortalaması 16,4 mm'di. %75,9'u

tokolitik tedavi alıyordu. Çalışmamızda tokolize cevap vermeyip 7 gün içinde doğum yapan grupta ortalama servikal uzunluk $16,4 \pm 6,8$ mm ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.000$). Serviks dinamik bir yapıdır, zira ölçümler abdominal basınç veya mesane doluluğundan etkilenebilir. Serviks değerlendirilmesinde bir çok durumda, sagittal planda dümdüz görülen endoservikal kanal eğimlidir, doğrusal ölçüm bu eğimi hesaba katmamaktadır. Hunileşme ve servikal uzunluk kombine edilerek servikal indeks oluşturulabilir. Kısa bir servikse eşlik etmiş hunileşme görüntüsü kriteri ek avantajlar sağlayabilir.

Çalışmamızda bazı hastalar jinekolojik muayene ve servikal değerlendirmeden rahatsız olmuşlar ve uyum bu hastalarda daha az olmuştur. Bu hastaların değerlendirilmesinde hasta konforunu bozmayacak ve hasta uyumunun yüksek olduğu noninvaziv tarama yöntemleri geliştirmek için obstetrisyenlere daha fazla iş düşmektedir. MT (myometrial kalınlık) değerlendirmesini yaptığımız hastaların memnuniyeti oldukça yüksekti. MT değerlendirilmesi preterm eylemde değerlendirme olarak henüz kullanılmamaktadır. Tarama yüksek riskli yada düşük riskli hasta popülasyonunda çalışılmamıştır. Biz de kullanılan teknik olarak daha önce EMR ile ilgili bir çalışmayı baz aldık.

Anna K. Sfakianaki ve arkadaşları (124), ikiz gebeliklerde myometrial kalınlıkla ilgili yaptıkları çalışmada, tekiz gebeliklerin MT ölçümleri incelendi. Preterm doğan ikizlerde LUS kalınlığının daha ince olduğu tespit edildi. İkiz gebeliklerde artan volüm yükünü karşılamak için myometrium daha fazla incelir. İki fetüs, plesanta, amniyon mai spontan preterm doğum riskini artırır, artan bu stres gerilim kuvveti, myometrial aktivitenin erken başlamasına neden olur (151).

Bu ortak kanının aksine, Anna K. Sfakinaka'nın (124) yaptığı çalışmada ikiz ve tekizlerdeki termlerde, MT değişikliğinin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 3. trimestirdeki ikiz preterm gebeliklerde de, MT değerlerinde anlamlı değişiklikler göstermişlerdir. Normal term gebeliklerde uyuma cevabın bir parçası olarak LUS incelenmesi kademeli olur. Preterm eylem olan gebeliklerde bu tarz değişiklikler erken GA'da meydana gelir. Term ikizlerde servikal uzunluk ile LUS lineer bir korelasyon gösterir, buna kontrast olarak preterm ikizlerde bu korelasyon yoktur (124,125).

Uterus fetal büyüme ve hareketleri karşılamak için ince duvarlı kastan oluşan bir organdır (124). Alternatif olarak, rahim duvarında tutarlı bir şekilde olan bu değişiklikler gebelik boyunca MT'de oluşan değişiklikleri açıklar (145,151). Gebeliğin erken

döneminde uterusun selüler gelişiminde hipertofi, hiperplaziden daha belirgindir (153). Bu durum gebeliğin erken döneminde başlar, gebelik ilerledikçe hipertofi ve hiperplazinin katkısı uterus büyümesine minimal olur, bu teori MT'deki değişimi minimal açıklar. Aynı zamanda stres kuvvetinin katkısı giderek daha önemli hale gelir, uterus volümü ve uterusun uzunluğu daha etkin hale gelir.

MT'de önemli farkın olmaması için öne sürülen olası bir diğer açıklama, gebelik boyunca ikiz ve tekizlerdeki artmış uterus hacmi, ikiz gebelerde daha belirgindir, bu durum amniyotik sıvı basıncındaki önemli değişikliklerle ilişkili değildir (154).

Serviksin yaklaşık %80'i kollajenden oluşur, %29 diğer koruyucu elemanlar değişebilir. Üst serviksdeki kas yoğunluğunda azalma, USG'da doğuma yakın LUS kalınlığındaki incelmeyi açıklayabilir (155).

Catalin S. Buhimschi ve ark.(126) yaptığı çalışmada prematür EMR ile başvuran hastaların uterin duvar kalınlığının (MT) doğum zamanını öngörmedeki prediktif etkisi araştırıldı. Dijital muayene uterin kontraksiyonları uyarıp düşük de olsa asendan enfeksiyonu artırabilir. Sonografik myometrial kalınlık term intakt membranı olan gebelerde, uniform olarak aynı kalınlıktaydı. Anterior duvar: 8,8 mm, fundal kalınlık:8,6 mm, posterior duvar kalınlığı: 8,2 mm ve termdeki gebelerde LUS kalınlığı anlamlı olarak daha inceydi: 4,7 mm (p,0,001). Benzer olarak PPRM'lu hastalarda bütün duvar kalınlıkları simetrik olarak benzer kalınlıktaydı (anterior: 10,6±0,6 mm, fundal: 10,7±0,7 mm, posterior: 9,0±0,6 mm) buna karşılık LUS diğer duvar kalınlıklarına göre daha inceydi (7,7±0,7 mm). Preterm grupta diğerlerinden farklı olarak LUS kalınlığında anlamlı bir farklılık yoktu (anterior: 7,2±0,4 mm, fundal: 7,7±0,7 mm, posterior: 7,4±0,4 mm, LUS: 6,2±0,5 mm). Gruplar arası karşılaştırıldığında EMR grubunda anterior duvar preterm ve term gruba göre anlamlı olarak kalındı. Gene aynı şekilde bu fark fundal duvar kalınlığı için de korunmuştur. LUS kalınlığı EMR grubunda preterm gruba göre anlamlı olarak kalın izlendi. Term ve preterm grubunda ise LUS kalınlığı farklı değildi (p = .07). Fundal MT en yüksek doğrulukla,48-168 saat içerisinde olan doğumlarda, doğum zamanında gecikme intervali hakkında bilgi verir. Gebenin 120 saatten önce doğum yapıp yapmayacağı ile ilgili olarak MT'nin 12,1 mm'den az olması %93,7 sensitif, %63,6 spesifiktir. EMR'li gebelerde latensi interval için servikal uzunluk ölçümü sensitivite %63, spesifite %81'dir. Bu çalışmada 8,1 mm altındaki fundal kalınlık için benzer sensitivite ve spesifite bulundu (%55 ve %88).

Bizim çalışmamızda da, başvuru anında hastaların anterior, fundal ve LUS kalınlıkları Catalin S. Buhimschi ve ark. (126) yaptığı çalışmadaki, preterm grubun myometriyal duvar kalınlıkları ile uyumluydu (anterior: $7,3 \pm 1,3$ mm, fundal: $7,6 \pm 1,6$ mm, LUS: $6,0 \pm 1,3$ mm). Doğum haftası ≤ 35 ve $35 <$ olan hastaların kestiriminde fundal kalınlığın anlamlı [E.A.A.:0,662 (0,539-0,784) / $p < 0,05$] etkisi görülmüştür. Doğum haftası ≤ 37 ve $37 <$ olan hastaların kestiriminde fundal kalınlığın anlamlı [E.A.A.: 0,657 (0,537-0,777) / $p < 0,05$] etkisi görülmüştür. Doğum haftası ≤ 37 ve $37 <$ olan hastaların kestiriminde anterior myometrial duvar kalınlığının anlamlı [E.A.A.:0,658 (0,535-0,781) / $p < 0,05$] etkisi görülmüştür. Bir hafta içinde doğum yapan ve yapmayan hastalarda fundal, anterior ve LUS kalınlıklarının anlamlı etkisi görülmemiştir. Bu çalışmada da daha önce yapılan çalışmalardaki MT ölçümleri paralel bulunmuş olup, LUS kalınlığı bizim çalışmamızda anlamlı çıkmamıştır. Bu belki de preterm ve term de LUS incelmesinin paralel seyretmesine bağlanabilir. Anterior ve fundal duvar kalınlığı preterm gebelerde daha önceki çalışmalarla korele olarak bizim çalışmamızda 35 hafta ve 37 haftadan önce doğum yapan gebelerde ince bulunmuştur.

Daha önceki ultrasonografik gözlemler myometriumun aktif doğum eyleminde simetrik olarak incelendiğini göstermiştir ve bu inceleme fundusda en alt düzeydedir. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak Catalin S. Buhimschi ve ark'nın (126) yaptığı çalışmada da prematür EMR'si olan gebelerde aktif myometrial kontraksiyonların yokluğunda, daha kalın bir anterior ve fundal duvara sahipler. Uterusdaki ani dekompresyon, amniyon sıvısındaki azalma bu durumu açıklayabilir. Uzun latensi intervaline sahip EMR olan gebelerde, myometriumda aktivasyon yokluğu izlenmiş, bunun sonucu da daha kalın bir fundal duvar kalınlığına sahip olduğu varsayılmıştır. Bu sonuçlar daha önceki gözlemsel çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Amniyokoryon bütünlüğünün bozulmasındaki altta yatan fiziksel mekanizmalar karmaşıktır. Matriksin kolejenolitik aktivasyonunda rol alan metalloproteinazlar myometrial aktivasyon yokluğunda aktifleşebilirler (156). EMR'lerde ince myometriumu olan hastalarda fonksiyonel olarak tamamlanmış myometrium incelmıştır, bu da kontraksiyonları ve ince myometrial duvar kalınlığını izler. Sadece aktifleşmiş bir myometrium diğer faktörlerden bağımsız olarak yaygın myometrial inceleme ile ilişkilidir (157).

Erken doğumun olası nedenleri göz önüne alındığında daha önceki çalışmalarda cevap bulunmamış daha birçok soru vardır. Biz doğum sürecindeki MT'deki değişiklikleri

gözlemleyebilmek için yeterli teknik donanımına sahibiz. Çalışmamızda gebelerin MT ölçümündeki uyumu ve konforu, servikal uzunluk ölçümüne ve jinekolojik muayeneye göre daha fazlaydı. LUS kalınlığı değerlendirilmesinde hastanın idrara sıkışık olması görüntü kalitemizi artırdı. Obez hastalar ve aktif kontraksiyonları olanlarda değerlendirme zaman aldı. Kontraksiyonlar myometriyal kalınlığı etkilediği için, kontraksiyonsuz dönemde ölçümler alındı. Myometriyumun değerlendirilmesi aktif doğum eyleminde olan hastada oldukça önemlidir, çünkü doğumda bizzat görev alan kas dokusu myometriumdur. Bu konuda MT'nin kontraksiyonlu ve relaksasyon dönemlerini içeren ölçüm çalışmaların yapılması bize daha farklı fikirler sağlayabilir. Servikal uzunluk ölçümünde yapılan birçok çalışma gibi, gebelikte myometriyumun her trimestirde ayrıca EMR, polihidroamniyos gibi uterus volümünü değiştiren durumlarda gözlemsel amaçlı rutin tetkik edilmesi bize sonrası için alternatif bilgi tabanı oluşturabilir. MT ve uterin kontraksiyonların elektromyografik analizi koryodesidual myometrial aktivasyonu değerlendirmeyi sağlar (158).

Transabdominal USG servikal değerlendirme için tatmin edici olsa da, MT değerlendirilmesi iyi seçilmiş hastalarda yapılabilir. Ayrıca preterm eylemi olan gebelerde doğum zamanlamasını öngörebilecek uygun bir teste sahip değiliz. Bunun için servikal uzunluk, fetal fibronektin ve MT'nin çalışıldığı kombine analiz çalışmaları daha yüksek sensitivite sağlayacak fikirler verebilir.

Geniş hasta grubunda yapılan hassas biyokimyasal testler bHCG, sitokinler, CRH, vaginal amniyotik sıvıların seri değerlendirilmeleri yanı sıra sonografi ile MT ve servikal uzunluk bakılması preterm eylemi değerlendirmede bir öngörü sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ilk 7 gün içinde doğum yapanlar, 35 hafta ve 37 hafta altında doğum yapan grupta sigara kullanımı, plasental kalınlık, preterm eylem öyküsü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak yorumlandı.

Myometrial kalınlık ölçümleri ilk 7 hafta içinde doğum yapan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 37 hafta altı doğum yapan gebelerde 37 haftanın üstünde doğum yapan gebelere göre anterior ve fundal myometrial duvar kalınlıkları anlamlı olarak daha inceydi. 35 hafta altında doğum yapan gebelerde fundal duvar kalınlığı 35 < gebelere göre anlamlı olarak daha inceydi.

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, erken doğum tehdidi ile başvuran kadınlarda servikal uzunluğun ultrasonla ölçümü her 3 grupta preterm eylemi olan gebelerde anlamlı olarak daha kısa ölçülmüştür. Bu nedenle preterm eylem nedeniyle başvuran hastalarda servikal uzunluk ölçümü klinisyene tedavi yaklaşımı hakkında bilgi sağlayabilir.

Yaş, gravida, parite, kilogram gibi sosyodemografik veriler preterm doğumu tahmin etmede yeterli bir öngörü sağlıyor olarak görünmektedir. Küçük yaşta gebe kalanlar ve düşük maternal ağırlığa sahip olan gebelerde preterm eylem daha yüksek oranda izlenmiştir. Bu nedenle anamnez klinisyene önemli bilgiler sağlayabilir.

Bunların dışında çalışmamızda servikal açıklığın fazla olması, hunileşme izlenmesi ve efasman derecesin fazla olması, başvuru ile doğum süresi arasındaki zaman bu hasta gruplarında daha kısa bulunmuştur.

Çalışmamızda olgu sayısı artırılarak daha net veriler elde edilmesi muhtemel görünmektedir. Ayrıca myometrial kalınlık ile ilgili yapılan çalışma sayısı yetersiz ve az sayıdadır. EMR ve preterm eylemde, myometrial kalınlıkların servikal uzunluk ile beraber rutin olarak değerlendirilmesi kolay, noninvaziv ve risksiz alternatif bir ultrasonografik tetkik gibi görünmektedir.

7. ÖZET

PRETERM EYLEMİ OLAN GEBELERDE MYOMETRİAL KALINLIK ÖLÇÜMÜNÜN TANISAL DEĞERİ

Preterm doğum insidansı yaklaşık %7-12 dir. Oran ırklara göre değişmekte olup, beyaz ırkta %8,8 iken, siyah ırkta %18,9'a çıkmaktadır ve preterm doğum insidansı son 30 senedir azaltılamamıştır (10,11). Perinatal mortalite ve morbiditenin %75-85'inden sorumlu olan preterm doğum, fetal anomalilere bağlı olmayan fetal ölümlerin en sık nedenidir (11). Preterm doğum için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Perinatal ve neonatal ölümleri engelleme için yanısıra prematüriteye bağlı gelişebilecek morbiditeyi önlemek amacıyla da erken doğumun engellenmesi obstetrigin önde gelen hedeflerindendir.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Mayıs 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya erken doğum tehdidiyle hastaneye yatırılan, 26^o - 36^o gestasyonel hafta arasındaki, 80 hasta dahil edildi. Çalışma öncesi hastalara bilgilendirme formu okutulup, gerekli bilgiler verildikten sonra onayları alındı. Preterm eylemi olan gebelerin, ultrasonografik olarak fundal, anterior duvar ve alt uterin segment duvar kalınlıkları değerlendirildi. Ayrıca ultrasonografik olarak diğer ölçümleri (servikal uzunluk, MVP, plasental kalınlık, EFW) demografik özellikleri, maternal yaş, gravida, parite, gestasyonel yaş, sigara, vajinal kanama ve tokolitik kullanıp kullanmadıkları değerlendirildi.

Hastalar bir hafta içinde doğum yapanlar, 35 haftadan önce ve 37 haftadan önce doğum yapan olarak takip ve analiz edildi. Bir hafta içinde doğum yapanlar, 35 haftadan önce ve 37 haftadan önce doğum yapan hastaların servikal uzunluğu 1 haftadan sonra, 35 hafta ve 37 haftadan sonra doğum yapan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha kısaydı.

Çalışmamızın ortaya koyduğu bulgular; 37 hafta altındaki gebelerde fundal ve anterior kalınlıkları, 35 hafta altı doğum yapan gebe grubunda ise, sadece fundal myometrium duvar kalınlıkları daha ince bulundu. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmamızda, myometriyal kalınlık ile servikal uzunluğun preterm eylem ile yalancı eylemin ayırımında potansiyel rolü olabileceğini göstermeye çalıştık. Ama daha geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalar bize daha net bilgiler sunabilir.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, myometrial duvar kalınlığı, servikal uzunluk, ultrason.

8. ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF MYOMETRIAL THICKNESS IN PREGNANT WOMEN WITH PRETERM LABOR

The incidence of preterm birth is 7-12%. The rate varies according to races; 8.8% among whites and rises up to 18.9% among afro-americans and could not have been reduced in the last 30 years (10,11). Accounting for 75-85%, preterm birth is the most common cause of perinatal morbidity and mortality in the neonates without any congenital malformations (11). There are a lot of risks for preterm birth. Prevention of preterm birth is one of the leading objectives of obstetrics to avoid the morbidity, which can occur because of prematurity, as well as perinatal and neonatal deaths.

This study was conducted between May 2012 and June 2013 in Akdeniz University Gynecology and Obstetrics Department. A total of 80 patients with the diagnosis of preterm labor between 26^o - 36⁶ gestational weeks were included. Informed consent was obtained from all patients. Diagnostic value of ultrasonographic myometrial thickness in the regions of uterine fundus, anterior wall and low uterine segments of pregnant women with preterm labor were examined. Additionally, other ultrasonographic measurements (cervical length, MVP, placental thickness, EFW), demographic characteristics, maternal age, gravity, parity, gestational age at presentation, cigarette smoking, vaginal bleeding at presentation, use of tocolytics were also examined.

Patients were followed and analyzed for delivery within a week, delivery before 35 weeks and delivery before 37 weeks. There was a statistically significant association between shorter cervical length and delivery within a week, delivery before 35 weeks and delivery before 37 weeks when compared to delivery after one week, delivery after 35 weeks, delivery after 37 weeks respectively.

The findings of our study revealed that; in pregnant who gave birth < 37 weeks, fundal and anterior wall thickness were both lower and in pregnant who gave birth < 35 weeks, only the fundal thickness was lower. The differences were statistically significant.

In our study, myometrial thickness and cervical length can have potential role in the distinction of the preterm labor and false labor. However, studies carried out with a wider range of patients will present us more obvious data.

Key words: Preterm labor, myometrial wall thickness, cervical length, ultrasound.

9. KAYNAKLAR

1. MacDorman MF, Mathews TJ. Recent trends in infant mortality in the United States. NCHS Data Brief, No.9. Hyattsville MD, National Center For Health Statistics 2008.
2. American College of Obstetrician and Gynecologists: Preterm labor. Technical Bulletin No 206, 1995.
3. Anders RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5(3): 231-41.
4. Anderson RL, Smith BL. Deaths: Leading Causes for 2002. Hyattsville MD, National Center for Health Statistics 2005; 53.
5. Martin JA, Hamilton BE, Menacker F. Preliminary Births for 2004: Infant and of Health. Hyattsville, Maryland, National Center For Health Statistics. Health E-stats. 11-15-2005.
6. Health, United States, 2004 with Chartbook on Trends in the Health of Americans. Hyattsville, Maryland, National Center for Health Statistics 2004.
7. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110: 143.
8. Mercer BMM. Preterm premature rupture of the membranes. (Editorial) *Obstet Gynecol* 2003; 101:178.
9. 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: 990-5.
10. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics* 21st Edition 2001; 689-727.
11. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 692.
12. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2008; 48(6): 529-35.
13. Amon E. Preterm labor. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1529-79, 2- Rush RW, Davey DA, Segall ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 806-11.
14. Sakai M, Sasaki Y, Yoneda S. Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an indicator for treatment to prevent premature birth and preterm, pre-labor rupture of membranes: a prospective study. *Am J Reprod Immunol* 2004, 51(3): 220-5.

15. Cooper RL, Goldenberg RL. A multicenter study of preterm birthweight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78-83.
16. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM. Births: Final data for 2000. *Nath Vital Stat Rep* 2002; 505: 1-101.
17. Meis P, Ernest J, Moore M. Regional program for prevention of premature birth in Northwestern North Carolina. *Am J Obs Gynecol* 1987; 157: 550.
18. Meis P, Michielutte R, Peters T. Factors Associated with preterm birth in Cardiff, Wales. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 597.
19. Meis P, Goldenberg R, Mercer B. The Preterm Prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 562.
20. Shiono P, Klebanoff M, Nugent R. The impact of cocaine and marijuana use on low: birth weight preterm: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 19.
21. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 5.
22. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1040.
23. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216.
24. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O. The Alabama preterm birth project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 792-6.
25. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A. The preterm prediction study: The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1885.
26. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA* 2000; 283: 1591-6.
27. Kitska ZA, Palomar L, Lee KA. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 131.
28. Moreau C, Kaminski M, Ancel PY. Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 430.
29. Buchmayer SM, Sparen P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1225-31.
30. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J. FASTER Consortium. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 745-50.

31. Krohn M, Hillier S, Nugent R. The genital flora of women with intra-amniotic infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 1475-80.
32. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 3.
33. Cotch MF, Pastorek JGI, Nugent RPP. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 353.
34. Hillier SL, Martius J, Krohn M. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972.
35. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992; 79:351.
36. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. I. Clinical significance of acute chorioamnionitis. *Diagn Gynecol Obstet* 1979; 1: 127-37.
37. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 622-6.
38. Relman DA, Loutit JS, Schmidt RM. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990; 323:1573-80.
39. Jalava J, Mantymaa ML, Ekblad U. Bacterial 16S rDNA polymerase chain reaction in the detection of intra-amniotic infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 664-9.
40. Hitti J, Riley DE, Krohn MA. Broad-spectrum bacterial rDNA polymerase chain reaction assay for detecting amniotic fluid infection among women in preterm labor. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1228-32.
41. Gardella C, Riley DE, Hitti J. Identification and sequencing of bacterial rDNA in culture-negative amniotic fluid from women in preterm labor. *Am J Perinatol* 2004; 21: 319-23.
42. US Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148(3):214-9.
43. Hay PE, Morgan DJ, Son CA. A longitudinal study bacterial vaginosis during pregnancy. *British J Obstet Gynecol* 1994; 101: 1048-53.
44. Hillier SL, Nugent RP. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737.
45. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1231-5.

46. American Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 1308.
47. Hay PE, Morgan DJ, SonCA. A longitudinal study bacteriel vaginosis duringpregnancy. *British J Obstet Gynecol* 1994; 101: 1048-53.
48. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosisand preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333:1737.
49. Cox SM, Williams ML, Leveno KJ. The natural historyof preterm ruptured membranes: What to expect of expectant management. *Obstet Gynecol* 1998; 71: 558.
50. Riduan J, Hillier S, Utomo B. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: Association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 175.
51. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of aninfection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004, 14; 329 (7462): 371.
52. Espinoza J, Erez O, Omero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 630.
53. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW. Reduced incidence of PretermDelivery with Metronidazole and Erythromycin in women Bacterial Vaginosis. *N EnglJ Med* 1995; 333:1732-6.
54. Romero R, Oyarzun E, Mazor M. Meta –analysis of the relationship between asyptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576.
55. Goldenberg RL, Culhane JF, JohnsonDC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 2005; 32: 523–59.
56. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 875.
57. Lu MC, Chen B. Racial and ethnic disparities in preterm birth: The role of stressful life events. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 691.
58. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN. Socioeconomic inequalities in verypreterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 11–4.
59. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm deliveryamong women in North Carolina. *Am J Public Health* 1997; 87: 199–204.
60. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S. Secular trends in socio-economicstatus and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20:182–7.
61. Parsons MT, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. In: Danforth Obstetrik veJinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company7. Baskı.Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım, İstanbul1997; 289-304.

62. Volumenie JL, Luton D, De Spirlet M. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopathic preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;10; 117(1): 33-7.
63. Promislow JH, Hertz-Picciotto I, Schramm M. Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1077.
64. Stevens-Simon C, Barrett J, McGregor JA. Short cervix: a cause of preterm delivery in young adolescents? *J Matern Fetal Med* 2000, 9(6): 342-7.
65. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *American Journal of Epidemiology* 1995; 142: 504-14.
66. Owen J, Iams JD, Hauth JC. Vaginal sonography and cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 586.
67. Hossain R, Harris T, Lohsoonthorn V. Risk of preterm delivery in relation to vaginal bleeding in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135:158-63.
68. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160(2): 118-25.
69. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):745-50.
70. Kim YJ, Lee BE, Park HS, Kang JG, Kim JO, Ha EH. Risk factors for preterm birth in Korea: a multicenter prospective study. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60(4):206-12.
71. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):562-7.
72. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *Am J of Obstet and Gynecol* 2000; 183(6): 1520-4.
73. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1203-7.
74. Breton MC, Beauchesne MF, Lemi re C, Rey E, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2008 Nov 13.
75. Anotayanonth S, Suhedar N, Garner P. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 18;(4):CD004352.
76. Ouyang DW, Economy KE, Norwitz ER. Obstetric complications of fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33(1): 153-69. Review.

77. Sosa C, Althabe F, Belizan J. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003581, 2004.
78. Raga F, Bauset C, Remohi J. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997; 12:2277.
79. Kaufman RH, Adam ERVI, Hatch EE. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000; 96:483.
80. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Ribic-Pucelj M. Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135: 154-7.
81. Gelişen O. Erken Doğum. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (e.d.)/ Beksaç MS, Demir N, Koç A. In: Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network 2001: 1149-55.*
82. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Gynecol Scand* 1982; 61: 157.
83. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7:161.
84. Juang C, Chou P, Yen M. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG* 2007; 114: 165–9.
85. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
86. ACOG Committee Opinion 324: Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1143.
87. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons, following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63.
88. Wang YA, Sullivan EA, Black D. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* 2005; 83: 1650–8.
89. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1144.
90. Jackson RA, Gibson KA. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551.
91. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82: 1514.
92. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328: 261.

93. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2004; 82:799.
94. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993; 82:821.
95. Fernando S, Breheny S, Jaques AM. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009; 91: 325–30.
96. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B, Elias S. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(6):1742-8.
97. Marvin KW, Keelan JA, Coleman MA. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cervicovaginal fluid of women presenting with preterm labor: predictive value for preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43(5): 264-71.
98. Bozdog H, Ertekin K, Kutlu T. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erkendoğum tehdidinde kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2003; 34(1): 13-8.
99. Kurki T, Salminen LT, Lappalainen K. Maternal plasma corticotropin releasing hormone elevated in preterm labour but affected by indomethacin or nylidrin. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 685.
100. O'Brien JM, Peeler GF, Pitts DW. Cervicovaginal prolactin: A marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1107.
101. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early sign and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1150-3.
102. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 141–5.
103. Norwitz ER, Bahtiyar MO, Sibai BM. Defining standards of care in maternal fetal medicine. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1491.
104. Cox SM, Sherman ML, Ins KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 767-72.
105. Goodwin TM, Jackson GM, McGregor JA, Lachelin GC, Artal R, Dullien V. Increased incidence of preterm labor and preterm delivery associated with increased salivary estriol level. *Am J Obstet Gynecol (Abstr 59)* 1996; 174: 326.
106. Weismiller DV. Preterm labor. *American Family Physician* 1999; 59(3): 593-602.
107. Lockwood CJ, Senyei AE. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-74.

108. Hellemans PI, Gerris J. Fetal fibronectine detection for prediction of preterm birth in low risk women. *British Journal of Obstet and Gynecol* 1995; 102: 207-12.
109. Foulon W, Van Leidekerke D, Demanet C. Markers of infection and their relationship to preterm delivery. *Am J Perinatol* 1995; 12: 208–11.
110. Tsoi E, Akmal S, Geerts L. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 368–72.
111. Madazlı R, AtıA, Uzun H. Mid-trimester amniotic fluid angiogenin, lactate dehydrogenase and fibronectin in the prediction of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 160-4.
112. Papiernik E, Bouyer J, Collin D. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 238.
113. Copper RL, Goldenberg RL, Dubard MB. Cervical examination and tocodynamometry at 2 weeks' gestation: Prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 666.
114. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 552–5.
115. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3): 859-67.
116. To MS, Skentou C, Liao AW. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 200-3.
117. Guzman ER, Walters C, Ananth CV. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 204-10.
118. Vendittelli F, Mamelle N, Munoz F. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 117-9.
119. Rozenberg P, Rafii A, Senat MV. Predictive value of two-dimensional and three dimensional multiplanar ultrasound evaluation of the cervix in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(4): 237-41.
120. Strauss A, Heer I, Fuchshuber S. Sonographic cervical volumetry in higher order multiple gestation. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 346-53.
121. Robinson JN, Economy KE, Feinberg BR, Norwitz ER. Cervical hydrosography in pregnancy to assess cervical length by transabdominal ultrasound. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 1023-5.

122. Iams JD, Johnson FF, Parker M. A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 227-30.
123. Newman RB, Gill RJ, Wittreich P, Katz M. Maternal perception of prelabor uterine activity. *Obstet Gynecol* 1986; 160: 1172-8.
122. Johansson B, Somolyo AP. Electrophysiology and excitation-contraction coupling. *The handbook of physiology*. Williams and Wilkins 1998; 301.
123. Garfield RE, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol* 1988; 10: 436-90.
124. Sfakianaki AK, Buhimschi IA, Pettker CM. Ultrasonographic evaluation of myometrial thickness in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 530.e1-530.e10.
125. Pritchard JA, MacDonald PC, editors. *Maternal adaptation to pregnancy*. Williams Obstetrics, 16th ed. New York: Appleton-Century Crofts 1980; 221-59.
126. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Norwitz ER. Sonographic myometrial thickness predicts the latency interval of women with preterm premature rupture of the membranes and oligohydramnios *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193: 762–70.
127. Errol R. Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the management of preterm Labor. *Seminars in Perinatology* 2001; 223-35.
128. Lee SE, Romero R, Jung H, Park CW, Park JS, Yoon BH. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3): 294 e1-6.
129. Smith GN. What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG* 2003; 110(20): 103-6.
130. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002255.
131. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labor. *Cochrane Database Sys Rev* 2006; 11:CD003927.
132. Roberts JM. Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27: 3.
133. Meis PJ. 17 Hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Lippincott Williams-Wilkins* 2005; 1128-34.
134. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: Impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1127-31.
135. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J. Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: A double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 874.

136. Wildschut HJJ, Nas T, Golding J. Are sociodemographic factors predictive of preterm birth. A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 57-63.
137. De Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of the Preterm Delivery in the Second Trimester. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2005; 105: 532-6.
138. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 723-30.
139. Foix-L'Helias L, Ancel PY, Blondel B. Risk factors for prematurity in France and comparisons between spontaneous prematurity and induced labor: results from The National Perinatal Survey 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29(1): 55-65.
140. El-Bastawissi AY, Sorensen TK, Akafomo CK. History of fetal loss and other adverse pregnancy outcomes in relation to subsequent risk of preterm delivery. *Matern Child Health J* 2003; 7(1): 53-8.
141. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery: Results of the epigage study. *BJOG* 2004; 111(3): 258-65.
142. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy—United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 8; 53(39): 911-5.
143. Anders RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5(3): 231-41.
144. Hickey CA, Cliver SP, Mcneal SF. Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among non-obese black and White women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 909.
145. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J of Obstet & Gynecol and Repro Biol* 2005; 122(2): 182-6.
146. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, 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.
147. Cetin M, Cetin A. The role of transvaginal sonography in predicting recurrent preterm labour in patients with intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 7-11.

148. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 956-64.
149. Ayers JW, DeGroot 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.
150. Harrigon J. Prediction of preterm delivery by cervical sonography. *Obstet Gynecol* 1995; 172: 258.
151. Iams JD, Goldenburg RL, Meis PJ. The length of the cervix and the risk of spontaneous delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-72.
152. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 552-5.
153. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD, editors. *Williams Obstetrics*, 22nd ed. New York: McGraw-Hill Companies 2005.
154. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 1987; 32: 540-2.
155. Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Tannirandorn Y, Nicolini U, Talbert D, Rodeck CH. Normal amniotic pressure throughout gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 18-22.
156. Buhimschi IA, Kramer WB, Buhimschi CS, Thompson LP, Weiner CP. Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 458-64.
157. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Malinow AM, Weiner CP. Myometrial thickness during human labor and immediately postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 553-9.
158. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 675-87.