

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ERKEN DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE  
UTEROSERVİKAL AÇI ÖLÇÜMÜNÜN  
BİR ULTRASONOGRAFİ PARAMETRESİ OLARAK  
PREDİKTİF DEĞERİNİN İNCELENMESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Uzmanlık Tezi

Dr. İçten Olgu BAFALI

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Ali GEDİKBAŞI

Tez Danışmanı

Op. Dr. Hüseyin Kıyak

İSTANBUL, 2017

“I wish I had a memory of that first violent shove, the shock of cold air, the sting of oxygen into new lungs. Everyone should remember being born. It doesn't seem fair that we only remember dying...”

Lauren DeStefano, Fever



‘Keşke belleğimde o ilk vahşî dürtüye, o soğuk şokuna, ciğerlerime dolan o ilk oksijenin iğneleyici dokunuşuna dair izler olsa. Herkes kendi doğuşunu hatırlmalı, zira sadece ölümümüzü hatırlamamız ne haksızlık...’

Lauren DeStefano, Ateş

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
İNGİLİZCE ÖZET .....	v
TABLolar LİSTESİ .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	1
MATERYAL VE METHOD .....	16
BULGULAR .....	19
TARTIŞMA .....	25
SONUÇ VE ÖNERİLER .....	29
KAYNAKLAR .....	30

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime değerli katkılarını sunan sevgili hocam ve başhekimimiz

Doç. Dr. Ali Gedikbaşı' na,

Engin bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen, tezimi oluşturmamda büyük

emeği olan sevgili ağabeyim Op. Dr. Hüseyin Kıyak' a,

Desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocam Şef Op. Dr. Cemal Ark' a,

Doç Dr. Volkan Ülker, Doç. Dr. Alev Aydın'a,

Eğitimime sayısız katkı sunan, desteklerini her zaman hissettiğim ve örnek aldığım sevgili ağabeylerim Op. Dr. Soner Pul, Op. Dr. Doğukan Yıldırım, Doç. Dr. Kerem Doğa Seçkin,

Op. Dr. Deniz Acar ve Op. Dr. Şener Gezer' e,

4 yıl boyunca beraber yol aldığımız, zor zamanları güzel anılara çevirdiğimiz,

büyük emek ve özveri ile çalışan asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlık sürecinde yanımda olan ve katkı sunan sevgili asistan arkadaşlarım

Dr. Burak Demirdelen ve Dr. Batuhan Üstün' e,

Eğitim hayatımın her aşamasında en büyük desteğim ve moral kaynağım olan sevgiliannem,

babam, anneannem ve dedeme çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve hala yanımda olduğunu düşündüğüm Hüsni Kalaycı' nın anısına...

## ÖZET

**AMAÇ:** Preterm doğum günümüzde yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli sebebi olmayı sürdürmektedir. Erken tanı ve tedavi ile olumlu neonatal sonuçlar almak mümkündür. Bu sebeple çalışmamız preterm doğum öngörüsünde yeni bir ultrason parametresi olarak uteroservikal açığı (UCA) ölçümünün etkinliğini incelemek üzerine kurgulanmıştır.

**YÖNTEM:** Acil doğum servisimize sancılı şikayeti ile başvuran 24-34. gebelik haftasında bulunan 82 tekiz gebe bu prospektif gözlemsel nitelikteki çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir gebenin yaş, son adet tarihi, gebelik haftası, gravida, parite, abortus, preterm doğum öyküsü, geçirilmiş servikal cerrahi, vücut kitle indeksi, kronik hastalık varlığı, sigara kullanımı sorgulanmış, Bishop Skoru hesaplanmış, transvajinal ultrason ile servikal uzunluk ölçümü ve UCA ölçümü optimal şartlarda yapılmıştır. Hastalar gözlem, tetkik ve tedavi sürecinin sonunda taburcu edilmiş, doğum sonrasında ise gebelik haftası, doğum şekli, yenidoğanın doğum kilosu, cinsiyeti ve yoğun bakım ihtiyacı sorgulanmıştır.

**BULGULAR:** Etiyolojik faktörlerden yalnız multiparite ve abortus öyküsü preterm doğum yapan gebelerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. UCA ölçümleri için kesim noktası 80,5 olarak saptanmıştır. 37. gebelik haftası öncesi doğum yapan kadınlarda UCA'nın >80,5 derece olma oranı %75'tir ve term doğum yapanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (p=0,007) Bu nokta için UCA duyarlılığı %75, seçiciliği %58, pozitif kestirim değeri %53 ve negatif kestirim değeri %77'dir.

**SONUÇ:** Bulgularımız ışığında 80,5 derecenin üzerinde uteroservikal açığı ölçümü 37 hafta öncesi doğumlar için yüksek bir risk öngörmektedir ve servikal uzunluk ölçümü ve Bishop skorlamasından daha yüksek bir tanısal performans ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Preterm doğum, uteroservikal açığı, servikal uzunluk

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Today preterm labor is still one of the major causes of newborn's mortality and morbidity. It is possible to achieve better neonatal results with early prognosis and treatment. That is the reason why we designed this study on uteroservical angle (UCA) as a new ultrasound screening tool in prediction of preterm labor.

**METHODS:** In this prospective cohort study 82 pregnant women with singleton gestations between 24 and 34. gestational weeks who had uterine contractions were included. Age, last menstrual period, gestational week, gravidity, parity, history of abortion, preterm labor and cervical surgery, body mass index, chronic diseases, smoking habit were asked, Bishop Score, cervical length and UCA, measured on transvaginal ultrasound, were noted down. Women were discharged after observation, investigation and treatment. After birth they were asked questions about the gestational week at labor, the type of birth, sex, birthweight and intensive care need of the newborn.

**RESULTS:** Multiparity and history of abortion were detected more in women who went through preterm labor and it is statistically significant. Other ethiological factors were not found significantly related with preterm labor. For UCA cut off rate was 80,5 degrees. 75 percent of the women who gave birth before 37 weeks had higher UCA than 80,5 degrees and it was statistically significant. ( $p=0,007$ ) At this point sensitivity of UCA is %75, specificity of UCA % 58, positive predictive value of UCA is %53, negative predictive value is %77.

**CONCLUSION:** As a result  $UCA > 80,5$  degrees strongly predicts preterm labor and its diagnostic performance is higher than Bishop's scoring and cervical length.

**Keywords:** Preterm labor, uterocervical angle, cervical length

## TABLolar :

- **Tablo1:** Dünya Sağlık Örgütü Verilerine Göre Preterm Doğum Sayı ve Oranlarının En Yüksek Olduğu Ülkeler.....2
- **Tablo2:** Bishop Skorlaması.....4
- **Tablo3:** Uterin anomalilerde preterm doğum oranları.....9
- **Tablo4:** Kadınlara ve yenidoğanlara ilişkin özelliklerin dağılımı (N=82).....19
- **Tablo 5:** Doğumdaki gebelik haftasına göre kadınlara ve yenidoğanlara ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi.....21
- **Tablo 6.** Doğum haftasına göre serviks uzunluğunun ve uteroservikal açılarının değerlendirilmesi.....22
- **Tablo 7.** Erken doğum görülen kadınları ayırt etmede uteroservikal açı ölçümlerinin tanısal performans düzeyleri.....23

## ŞEKİLLER:

- **Şekil 1:** Preterm Eylem Risk Faktörleri.....3
- **Şekil 2:** Preterm Eylem Fizyopatolojisi.....7
- **Şekil-2** Servikal Uzunluk Ölçümü.....11
- **Şekil 3:** Servikal Hünileşme.....12
- **Şekil 4:** Uteroservikal Açı Ölçümü.....18
- **Şekil 5:** ROC Eğrisi.....23

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

37. gebelik haftasından önceve 20. gebelik haftasından sonra gerçekleşen doğumlar erken (preterm) doğum olarak adlandırılmaktadır ( 1 ). Erken doğum günümüzde anomalisi olmayan fetüsün geleceğini belirleyen en önemli etken olup, halen perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir ( 2 ). Erken tanı ve tedavi ise neonatal sonuçlar üzerine önemli katkılar sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmamız erken doğum öngörüsünde kullanılan mevcut tanı yöntemlerine bir alternatif sunmak amacıyla vajinal ultrason ile uteroservikal aç ı ölçümünün etkinliğini incelemektedir.

## **GENEL BİLGİLER**

### **TANIM**

Preterm doğum Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre, tamamlanmış 37 gebelik haftası öncesinde doğumdur. 20 hafta öncesi abort olarak tanımlandığından preterm doğum 20-37 gebelik haftaları arası doğum olarak kabul edilmektedir.

Preterm eylem ise 20-37 gebelik haftaları arasında 10 dakikada 2 veya 30 dakikada 3-4 kontraksiyon ve en az 30sn süren uterin kontraksiyonları ile birlikteservikal efasman veya dilatasyonun olmasıdır ( 3 ).

## **İNSİDANS**

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl yaklaşık 15 milyon bebek preterm (<37. gebelik haftası) dünyaya gelmekte ve bu sayı canlı doğan her 10 bebekten birine denk gelmektedir. Her yıl yaklaşık bir milyon çocuk preterm doğum komplikasyonları sebebiyle hayatını kaybetmekte, hayatta kalanların çoğu görme ve işitme problemleri yaşamakta, zihinsel ya da bedensel engellerle yaşamını sürdürmektedir ( 2 ).

Dünya genelindeki preterm doğumların %60' ı Afrika ve Güney Asya' da gerçekleşirken bunun gibi düşük gelir bölgelerinde 32 hafta ve altında doğan bebeklerde temel bakım desteğindeki

yetersizliğe (ısınma problemi, anne sütü yetersizliği, enfeksiyonlara ve solunum sıkıntısına yaklaşımdaki yetersizlik) bağlı yenidoğanların yarısı kaybedilmekte buna karşılık yüksek gelir bölgelerinde neredeyse hepsi yaşatılabilmektedir.

**Tablo1: Dünya Sağlık Örgütü Verilerine Göre Preterm Doğum Sayı ve Oranlarının En Yüksek Olduğu Ülkeler ( 2 )**

En Yüksek Preterm Doğum Sayısına Sahip Ülkeler		En Yüksek Preterm Doğum Oranına Sahip Ülkeler	
Hindistan	Birleşik Devletler	Komoros Adaları	Gabon
Çin	Bangladeş	Kongo	Pakistan
Nijerya	Filipinler	Zimbabve	Endonezya
Pakistan	Kongo	Gine	Moritanya
Endonezya	Brezilya	Mozambik	Malawi

### **MORTALİTE VE MORBİDİTE**

Preterm bebekler için en önemli iki konu bebeklerin yaşatılabilmesi ve gelecekteki yaşam kaliteleridir. Çünkü çoğunun fiziksel ve entellektüel gelişimleri zamanında doğmuş yaşatlarına göre geri kalmaktadır. Prematürite doğumsal malformasyonlar dışında yenidoğanölümlerinin %75-%90'ından sorumludur. Yaşayan yenidoğanlarda ise prematüriteye bağlı sekel riski yüksektir (4).

Preterm doğumda organ immatüritesine bağlı en önemli mortalite ve morbidite sebepleri;

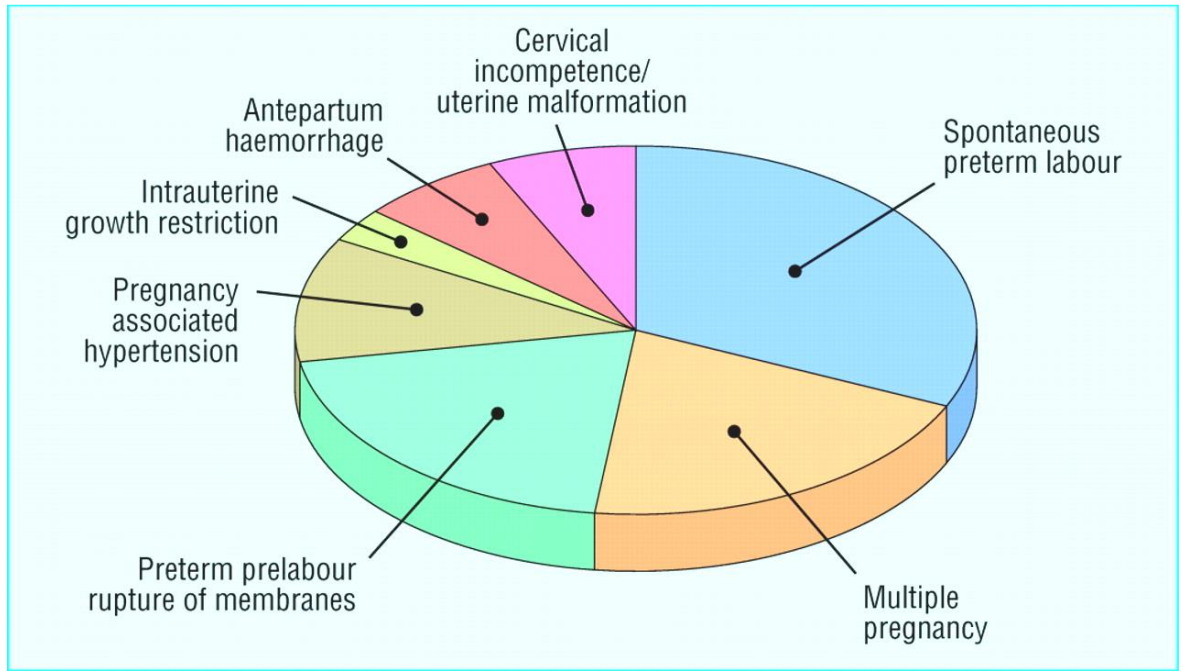
- Respiratuar distres sendromu,
- Bronkopulmoner displazi,
- Patent duktus arteriozus,
- Nekrotizan enterokolit,
- Hiperbilirubinemi,
- İntraventriküler hemoraji,
- Retinopati,
- Neonatal sepsistir.

Ayrıca preterm doğum; uzun dönemdeki nörolojik morbiditenin %50'inden sorumludur.

## ETYOLOJİ

Uzun yıllar süren çalışmalara karşın preterm doğumu tetikleyen patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Genellikle preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir.

### RİSK FAKTÖRLERİ:



Şekil 1: Preterm Eylem Risk Faktörleri (5)

#### 1) Obstetrik Nedenler

- Çoğul gebelik ( 6, 7, 8 ):

Tekiz gebeliklerde 24 - 32. gebelik haftaları arasında preterm doğuma bağlı ciddi prematürite %1 oranında görülürken, bu oran dikoryonik ikizlerde beş, monokoryonik ikizlerde ise dokuz kat artmış olarak izlenir ( 9 ).

- Polihidramnios
- Oligohidramnios
- Preeklampsi

- Daha Önce Preterm Doğum Öyküsü ( 6 ):

Daha önce yapılmış bir preterm doğum anamnezi, var olan gebelikte ortaya çıkabilecek bir preterm doğum olasılığını kuvvetlendirmektedir. İlk gebelikleri preterm doğum ile sonuçlanmış kadınlarda tekrarlayan preterm doğum riski, ilk doğumlarını normal zamanında gerçekleştirmiş kadınlara oranla üç kat artmıştır ( 10 ). Çarpıcı şekilde, ilk iki bebeklerini preterm olarak dünyaya getiren kadınların neredeyse üçte biri, üçüncü gebeliklerinde de preterm doğum yapmışlardır ( 1, 11 ). Daha önce preterm doğum yapmış olan kadınlar yalnızca kendileri sonraki gebelikleri için preterm doğum riski altında değildirler. Wang (1995)' in çalışmasında bu kadınların çocuklarının da preterm doğum yapma riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir ( 12 ).

- Sık Doğum
- Uterin Anomaliler

**Tablo-2 Uterin anomalilerde preterm doğum oranları ( 2 )**

Uterin anomali	Preterm doğum oranı (%)
Unikornis	37
Didelfis	37
Bikornis	
Bikollis	80
Unikollis	27
Arkuat	18
Septat	
Komplet	4
İnkomplet	17

- Fetal Büyüme Kısıtlılığı
- Abruptio Plasenta ( 13 )

- Plasenta Previa ( 14 )
- Fetal Ölüm
- Amniyon sıvısı enfeksiyonları
- İmmunolojik (Antifosfolipid Antikor Sendromu)
- Servikal yetmezlik:

Serviksin gebeliğin devamı ve desteklenmesinde önemli rolü vardır.İkinciveya erken üçüncü trimesterde ağrısız servikal dilatasyon, membranların rüptürü veya prolapsusu ve minimal uterin aktivite ile fetal kayıphikayesi servikal yetmezliğin özelliğidir. Servikal yetmezlik, preterm doğum riskini artırır ve ağrısız gebelik kayıpları görülür ( 15, 16 ).

- LEEP/ Konizasyon gibi servikal işlemler
- Fetal Distres
- Myoma Uteri
- Travma veya Cerrahi:

İkinci ve üçüncü trimesterde abdominal cerrahi uterin aktivitede artışa neden olarak preterm doğum ile sonuçlanabilir ( 17 ).

- Konjenital Fetal Anomaliler
- Yardımcı üreme teknikleri:

ART gebeliklerinde %27 preterm doğum riski vardır. Bu durum %20 oranında ki çoğul gebeliğe bağlı olabilir ( 18 ). ART çoğul gebeliklerin artmasına neden olduğundan preterm doğum riski de artar ( 19 ).

- Artmış maternal serum AFP düzeyleri

## 2) Maternal Nedenler:

- Düşük Sosyo ekonomik Seviye
- Anne yaşı <17, >35
- Siyah ırk
- Maternal genitoüriner enfeksiyonlar

- Hipertansiyon
- Diabet
- Maternal kalp hastalığı
- Maternal böbrek hastalığı
- Şiddetli anemi
- Hipertiroidi
- Hepatit
- Sigara Kullanımı
- Yetersiz Beslenme
- Aşırı kilo alımı
- Annedeki psikolojik stres
- Kokain veya alkol kullanımı
- Yüksek fiziksel aktivite gerektiren işlerde çalışmak

### **3) Genetik Faktörler:**

Yıllar boyunca, preterm doğumun ailelerde süregelen bir durum olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem ve preterm doğumun tekrarlayıcı tabiatıyla birlikte ırklar arasındaki değişik prevalans, preterm travay eylem için genetik bir sebebin akla gelmesini sağlamıştır ( 20 ).

### **4) Koryoamniyonik İnfeksiyon**

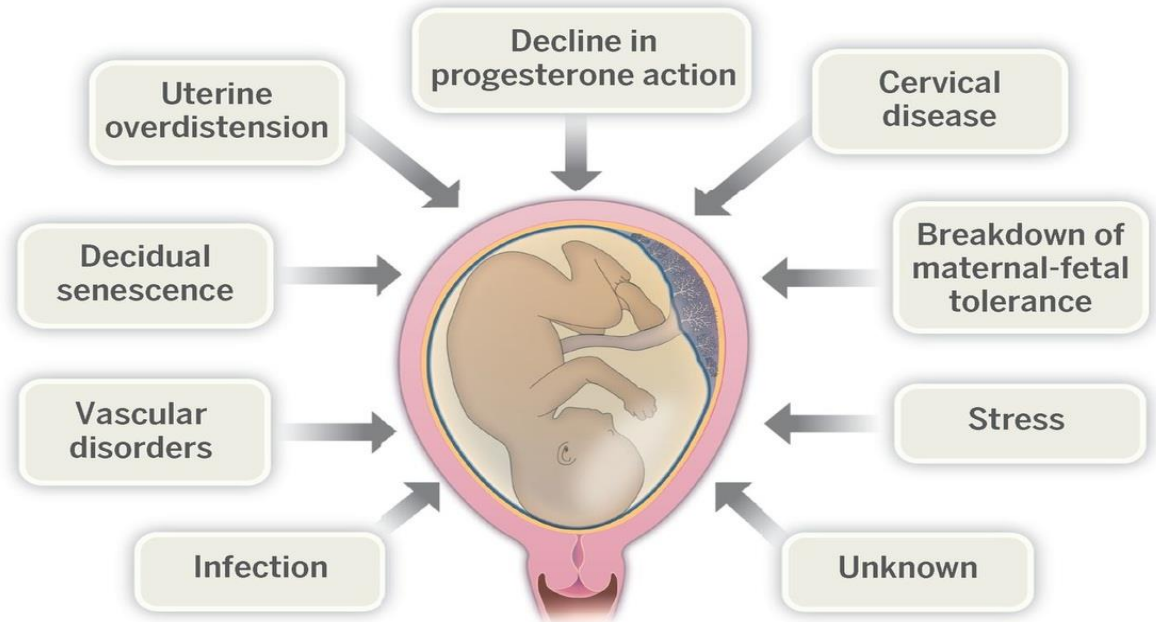
### **5) Preterm Prematür Membran Rüptürü:**

37. gebelik haftasından önce membranların yırtılmasıdır. Membranların yırtılmasını takip eden 24 saat içinde doğum olmamışsa bu durum uzamış erken membran rüptürü olarak tanımlanır ( 21 ). Erken membran rüptürü tüm term doğumların % 5-15' inde, tüm preterm doğumların ise % 20-40' unda gözlenir ( 22 ). Bir çok mikroorganizma tarafından oluşturulan koryoamniyonik enfeksiyonlar membranların erken rüptürüne ve preterm doğuma neden olmaktadır. Membran rüptürü ile ilgili

çalışmalarda, vajinal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi bakteriyel enfeksiyonun EMR patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genital yolun, grup B streptokoklar, klamidya trachomatis, neisseria gonorea ve bakteriyel vajinozis sebebi anaeroplara, gardnella vaginalis, genital mikoplazma ile kolonizasyonu; EMR riskini artırmış, antibiyotik tedavisi ise riski düşürmüştür ( 21 ).

Meis ve arkadaşları, NICHD Anne-Fetus Tıp Bilimleri Network' u çerçevesinde yaptıkları araştırmada, tekil gebelikleri toplum kaynaklı bir çalışmada incelemişler ve 37.haftadan önce doğuma neden olan faktörleri ortaya koymaya çalışmışlardır ( 23, 24 ). Preterm doğumların yaklaşık %28'inde neden ortaya konmuştur. Bunlar, preeklampsi (%43), fetal distress (%27), fetal büyüme kısıtlılığı (%10), abruptio plasenta (%7), fetal ölüme bağlı olarak (%7) ortaya çıkmıştır. Geri kalan %72 ise, membran rüptürüne bağlı olarak veya olmayarak ortaya çıkan spontan preterm eylem neticesinde gerçekleşmiştir ( 23, 24 ).

## FİZYOPATOLOJİ



Şekil 2: Preterm Eylem Fizyopatolojisi ( 25 )

Doğum eyleminin başlamasında pek çok etkenin rol aldığı bilinmektedir ( 26, 27 ). Memeli hayvanlarda progesteron düzeyleri gebeliğin sonuna doğru düşer. Progesteronun azalması ve gebelikteki yüksek östrojen düzeyi nedeniyle, hücrelerarası gap-junction oranı artar. İnsanlarda plasental progesteron üretiminde azalma olmamasına rağmen endojen bir progestin olan kortizolün benzer mekanizma ile doğumu başlattığı düşünülmektedir. Gebeliğin sonunda fetal adrenal bezden kortizol salgısı artar, kortizol progesteron ile yarışır. Bu durumu CRH (Kortikotropin Releasing Hormon) geni düzenler ( 26, 27 ). Prostaglandin sentezinin de artmasıyla uterus kasılmaları başlar ve servikste değişiklikler meydana gelir.

Erken doğum eyleminde fizyopatolojinin giderek daha fazla anlaşılmasıyla erken doğum eyleminin önceden belirlenebilmesine yönelik tanı araçları gün geçtikçe artmaktadır. Asendan yolla amniyo-koriyonik-desidual enfeksiyon ve lokal enflamasyona yol açan mikroorganizmalar endotoksin ve inflamatuvar sitokin ( IL-1 ve TNF ) üretiminde artışa neden olur. Bu olay amniyo-koriyonik zar ve desiduada prostaglandin birikimine yol açar. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de arttırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar. Prostaglandin ve sitokinlerin etkisi ile amniyo-koriyonik zar ve ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan kollajenaz ve ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteaz olan elastaz aktive olur. Buna ek olarak amniyo-koriyonik, desidual ve servikal IL-8 üretimi artarak polimorfonükleer lökositler bölgede toplanır. Kollajenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda rahim ağzında değişiklikler oluşur. Böylece koriyonun desiduedan ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlar. Bu enflamatuvar süreç sırasında gelişen desidual vaskülopati sonucunda uterus kan akımının azalmasıyla uteroplasental iskemi gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipid peroksidazlar ve serbest radikaller etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım ve kanamayla birlikte, uteroplasental vasküler yetersizlik oluşur. Bu olay bazen fetal hipoksemiye neden olacak kadar yoğun olabilir. Anneden enfeksiyon veya fetusta hipoksi nedenli stres durumu, adrenal ve hipotalamik kökenli değişik stres hormonlarının salınmasına neden olur. Bunun sonucunda plasenta, desidua ve amniyo-koriyonda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) miktarı artar ve bu hormonun parakrin etkisi ile lokal prostaglandin üretimi daha da artarak kontraksiyonların şiddeti ve sıklığının artmasına neden olur ( 1, 28 ).

## TANI YÖNTEMLERİ

- **Serviksin Jinekolojik Muayene ile Değerlendirilmesi**

Servikal açıklığı belirlemek için yapılan jinekolojik muayene enfeksiyon riski taşır. Aynı zamanda prematür membran rüptürüne neden olabilir. Muayeneler sonrasında maternal kanda prostaglandin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Jinekolojik muayene ile sadece serviksteki gros patolojileri ayırt etmek mümkündür. Preterm eylem tanı ve tedavi prognozunda servikal skorlama yani Bishop skoru kullanılabilir. ( 29 )

Ancak yapılan bir çalışmada 35. gebelik haftasından önce olan doğumlarda Bishop skorunun duyarlılık ve pozitif kestirim değerinin düşük olduğu saptanmıştır ( 31 ). Papiernik ve arkadaşları 30. gebelik haftasından önce internal osta bir cm veya daha fazla açılma saptanmasının %20 oranında erken doğum eylemi ile birliktelik gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada doğumun zamanında veya erken olmasından bağımsız olarak doğum öncesi rahim ve rahimağzındaki değişikliklerin 6 hafta öncesinden başladığı öne sürülmüştür ( 32 ).

**Tablo-3 Bishop Skorlaması ( 30 )**

BİSHOP SKORU				
	0	1	2	3
Dilatasyon (cm)	0	1-2	3-4	4-6
Silinme (%)	0-30	40-50	60-70	80
Seviye	-3	-2	-1/0	+1*+2
Cx. kıvamı	Sert	Orta	Yumuşak	
Cx. pozisyon	Arka	Orta	Ön	

Stubbs ve arkadaşları servikal değişikliklerin belirlenmesinin 34. gebelik haftası öncesiancak %50 duyarlı olabileceğini fakat %78-91 özgüllüğü olduğunu bildirmişlerdir ( 33 ). Benzer sonuçlar Leveno' nun çalışmasında da vurgulanmaktadır ( 34 ). Buekesn ve arkadaşlarıdüzenli jinekolojik muayene yapılan hastalar ile hiç muayene edilmeyen hastaların erken

doğum oranlarının %6.6 ve %7.7 olarak belirlemişler ve düzenli jinekolojik muayenenin erken doğum eylemi oranlarını değiştirmedeğini vurgulamışlardır ( 11 ).

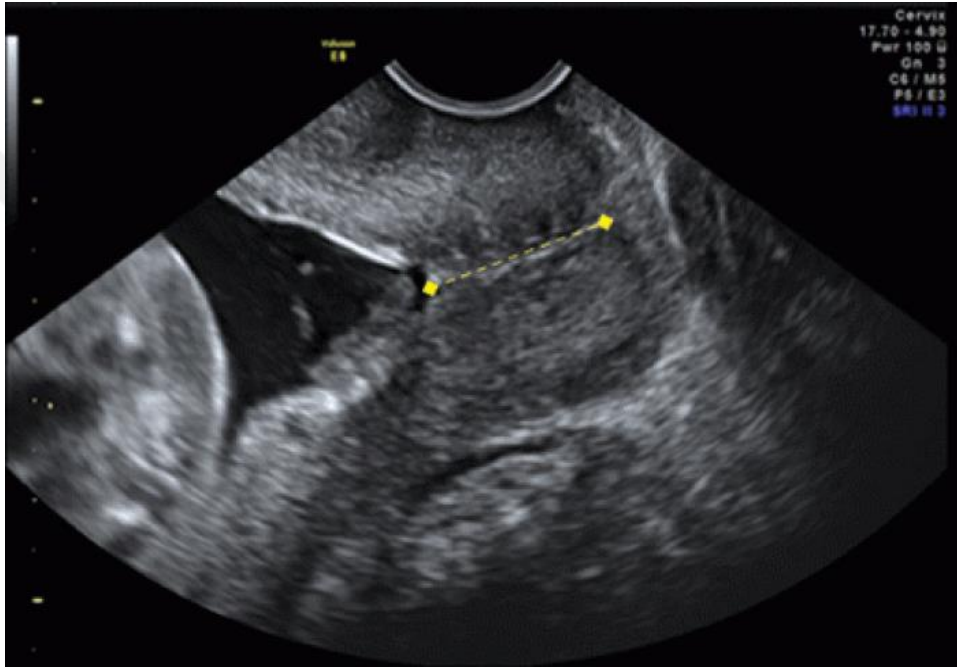
Gebeliğin ortasından sonra gelişen asemptomatik servikal dilatasyon, preterm doğum için bir risk faktörü olarak önem kazanmıştır. Bazı yazarlar, böyle bir dilatasyonun, özellikle doğum yapmış kadınlarda normal bir anatomik varyant olduğunu düşünmüşlerdir. Bazı çalışmalar, doğum yapmış olmanın, üçüncü trimesterin başlarında saptanan servikal dilatasyonu açıklamak için tek başına yeterli olmadığını iddia etmektedir ( 1 ).

- **Serviksin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi**

Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi servikal uzunluk ve erken doğum eyleminin değerlendirilmesinde objektif ve non-invaziv bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır. Yöntem servikal biometri hakkında bilgi verirken aynı zamanda internal os'un durumu (hunileşme), membranların herniasyonu ile birlikte servikal dilatasyon, uterin kontraksiyonlar ve fundal bası varlığında serviksin verdiği cevaplar hakkında da önemli bilgiler verir.

Andersen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada erken doğum eyleminin belirlenmesi amacıyla jinekolojik muayene ile transabdominal ve transvajinal ultrasonografi uygulamışlardır. Bu çalışmada en etkili belirteç olarak 30. gebelik haftasında transvajinal olarak servikal kanalının 39 mm altında ölçülmesi olduğunu saptamışlardır ( 35 ). Bu çalışmada erken doğum eyleminin belirlenmesinde transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün duyarlılığı %76, özgüllüğü %59, pozitif kestirim değeri %75 ve negatif kestirim değeri %93,3 olarak hesaplanmıştır. Iams ve arkadaşları erken doğum eylemi nedeniyle tokoliz uygulanan hastalarda transvajinal ultrasonografi uygulamışlar ve erken doğum eyleminin belirlenmesinde transvajinal ultrasonografinin serviksin jinekolojik muayene ile değerlendirilmesine oranla daha üstün olduğunu saptamışlardır ( 31, 36 ). Bu çalışmanın sonuçlarına göre servikal uzunluğunun kesindeğeri 30 mm olarak alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %55, pozitif kestirim değeri %55 ve negatif kestirim değeri %100'dür. Gomez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise erken doğum eylemi tanısı ile hastaneye yatırılan ve membran rüptürü olmayan hastalar

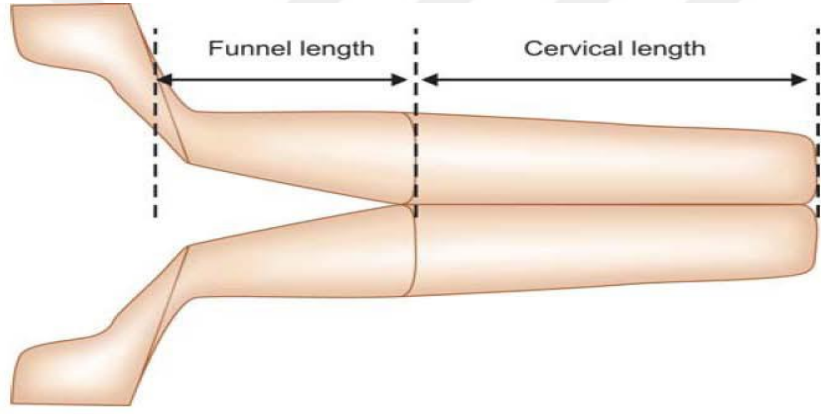
incelenmiştir. Bu hastaların mesaneleri boşaltıldıktan sonra transvajinal ultrasonografi ile serviks uzunluğu, hunileşme varlığı, hunileşme genişliği ve boyu not edilmiştir. Transdüser serviks üzerine yerleştirilerek internal os, servikalkanal ve eksternal os görülene kadar sabit bir basınçla hareket ettirilmiştir. Bu görüntü elde edilince transdüser üzerindeki basınç azaltılarak basıya bağlı yanlış ölçüm yapılması engellenmiştir. Bu çalışmada hunileşme boyunun artışı ile erken doğum eylemi riskinin arttığı saptanmıştır ( 37 ).



**Şekil 3. Servikal Uzunluk Ölçümü ( 38 )**

Servikal uzunluk ölçümü sırasında hastanın mesanesi boş olmalıdır. Mesanenin dolu olması servikal kısalığı ve hunileşmeyi maskeleyebilir. Transvajinal prob kullanılmalıdır. Bütün endoservikal kanal izlenebilecek şekilde sagittal bir görüntü elde edilmelidir. Görüntü serviks ekranın 3/4'ünü kaplayacak şekilde büyütülmelidir. Proba fazla bastırmaktan kaçınmak gerekir. Fazla basınç olmadığını anlamak için serviksin ön ve arka dudaklarının aynı kalınlıkta olmasına dikkat edilmelidir. İnternal ostan eksternal osa kadar servikal kanal boyunca uzunluk ölçülmelidir. En az 3 ölçüm yapılarak en kısa olan kaydedilmelidir. Servikal veya uterin kontraksiyonlar nedeniyle ölçüm sırasında serviksin uzunluğunda ve şeklinde değişiklik gözlenebilir. Bu nedenle ölçüm en az 5 dakika sürecek şekilde yapılmalıdır ve en kısa ölçüm kaydedilmelidir.

Hunileşme terimi ultrasonografik olarak servikal dilatasyon sırasında endoservikal kanalın üst kısmında oluşan morfolojik değişiklikleri tanımlar. Araştırmacılar bu değişiklikleri ‘V’ ve ‘U’ şeklinde hunileşme olarak iki farklı kategoride tanımlamıştır. ‘V’ şeklindeki hunileşmede membranlar endoservikal kanalın proksimaline protrude olmuşlardır ve açıkça gösterilebilen bir üçgen oluştururlar. Üçgenin tepesi endoservikal kanala doğru ve dar açı şeklindedir. ‘U’ şeklindeki hunileşmede ise membranlar serviksin üst kısmına doğru yarım daire oluşturacak şekilde balonlaşır. Bu değişik morfolojik şekillerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ekstraselüler matriks metabolizması ve kompliyanstaki bölgesel değişikliklerin bu farklılıklardan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir.



**Şekil 4. Servikal Hunileşme**

Bizim de çalışmamızı üzerine kurguladığımız ve ilerleyen bölümlerde daha da detaylandırılacak olan uteroservikal açı (UCA) ölçümü Diziadosz ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında ele alınmıştır. 16-24 hafta arası 972 gebede UCA ve servikal uzunluk ölçülmüştür. 95 derece ve üstü UCA 37 hafta öncesi doğumlarla (sensitivite%80, negatif

prediktivite %95), 105 derece ve üstü UCA 34 hafta öncesi doğumlarla (sensitivite %81, negatif prediktivite %99) anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. UCA'nın preterm doğum öngörüsünde servikal uzunluktan daha duyarlı olduğu belirtilmiştir ( 39 ).

- **Biyokimyasal Parametreler**

Preterm doğumu önceden belirlemek için plazma ve serumda birtakım maddeler bakılmıştır. Bu amaçla alkalen fosfataz, AFP (alfafetoprotein), CRF (corticotropin releasingfactor), CRP (c reaktif protein), ferritin, IL-6 (interlökin-6), ICAM-1 (intraselluler adezyonmolekülü-1) üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır ( 38 ).

%90' ı fetal kaynaklı olan östriol 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 ( 40 ). Goodwin (1999), anne salgılarındaki östriolün potansiyel değerini gözden geçirmişler ve bu testin daha ileri değerlendirmelerden geçmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır ( 41 ).

Bozdağ ve arkadaşları EMR ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin değerlerini komplikasyonsuz gebelerle karşılaştırmışlar; preterm doğum eylemi ve EMR olgularının ferritin düzeylerinin (sırasıyla 17.6 15.0 gr/dl ve 15 7.4 gr/dl), kontrol grubunun ferritin değerinden (10.5 7.7 gr/dl) 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 ( 42 ).

Serviko-vajinal sekresyonlarda bakılan birçok madde içinde en önemlisi fetal fibronektindir. Hepatositler, habis hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve fetal amniyonun daaralarında bulunduğu çeşitli hücreler tarafından üretilebilen, 20 değişik molekül biçimi olan 440.000 dalton molekül ağırlığı olan bir glikoproteindir ( 43 ). Fetal fibronektin amniotik sıvı, plasentaldoku ve desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta bulunur. İmmunhistokimyasal çalışmalar fetal fibronektinin intervillöz boşluğa komşu desidua bazalisin ekstrasellüler matriksinde

bulunduğunu göstermektedir ( 38 ). Gebelik ürünleri ile uterusun iç yüzeyi arasındaki bağlayıcı moleküldür. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovajinal sıvıda normal olarak bulunur. Gebeliğin 24. haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması fetal membranların mekanik ya da inflamasyonuna bağlı hasarını ve desidüadan ayrıldığını gösterir. 35.gebelik haftasından önce servikal veya vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığının saptanması erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir ( 1, 44 ).

İlk olarak Lockwood ve arkadaşları preterm doğum eylemi riski olan hastaların servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin araştırmışlar. Preterm doğumu belirlemede fetal fibronektinin sensitivitesini %82, sensitivite ve spesifitesini %83, pozitif prediktif değerini %83, negatif prediktif değerini %81 olarak bulmuşlardır ( 43 ). Daha sonra preterm doğum için düşük riskli ve yüksek riskli gebelerde fetal fibronektinle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazı çalışmalarda preterm doğumun diğer belirteçleri de araştırmalara eklenmiştir. Di Stefano ve arkadaşları, 60 düşük riskli gebede, 24-36.haftalar arasında, iki haftada bir servikal swabta ELİSA yöntemi ile fetal fibronektin araştırmışlar. Cut-off değeri 50 ng/ml alındığında fetal fibronektinin preterm doğum için sensitivitesini %66, spesifitesini %82, pozitif prediktif değerini (PPD) %33, negatif prediktif değerini (NPD) %95 olarak bulmuşlardır. Preterm doğum için düşük riskli gebelerin servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin bulunmasının, preterm doğum riskini artırdığı sonucunu bulmuşlardır ( 45 ).

Goepfert ve arkadaşları kantitatif fibronektin değerleri ve spontan preterm doğum arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 2926 hastada 24, 26, 28 ve 30.gebelik haftalarında, servikal ve vajinal örneklerde, ELİSA yöntemi ile fibronektin araştırılmıştır. 20-300 ng/ml fetal fibronektin değerlerinde spontan preterm doğum riskinin arttığı bulunmuştur. İstatistiksel analizler sonucunda 35haftadan önce oluşan spontan preterm doğumları için 24-30. haftalar arasında 50 ng/ml fetal fibronektin değerinin belirleyici olduğu sonucuna kararına varılmıştır ( 46 ). Yapılan diğer çalışmalarda da; 24-36.gebelik haftaları arasında, >50 ng/ml vajinal fetal fibronektin değerlerinin, spontan preterm doğum riskini artırdığı ve semptomatik preterm doğum tehdidinin preterm doğuma ilerlediği, yenidoğanın mortalite ve morbiditesinin arttığı gösterilmiştir ( 47, 48 ).

Closset ve arkadaşları ise erken membran rüptürü olmayan ve erken doğum tehdidinedeniyle hospitalize edilen, 24-36. gebelik haftaları arasındaki, 61 tekiz gebe ile yaptıklarıprospektif çalışmada, gebelerin servikovajinal sekresyonlarında fibronektin varlığını hızlı swabtestile araştırmışlardır. Fetal fibronektin pozitifliğinin sensitivitesi %52, spesifitesi %89, PPD' i %75, NPD' i %76 olarak bulunmuştur. Servikovajinal sıvıda fetal fibronektin varlığının preterm doğum riskini artırdığı sonucuna varılmıştır ( 49 ).

Fetal fibronektin ile serviksin ultrasonografik değerlendirilmesinin birlikte yapıldığı çalışmalarda; kombine kullanımın preterm doğumu belirlemede, yalnız birinin kullanıldığı yöntemlere göre, daha yüksek sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir ( 23, 37, 50 ).

Fetal fibronektin ve servikal uzunluk anlamlı ve aşikar şekilde preterm doğumun tekrarlama riskini etkilemektedir. Iams ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, preterm doğumöyküsü olan, 22-24. gebelik haftalarında fetal fibronektin pozitif olan hastalarda, negatiflere görepreterm doğum tekrarlama riski iki kat; servikal uzunluğu kısa olup fetal fibronektini pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre dört kat arttığı bulunmuştur ( 31 ). Grobman ve ark. fetal fibronektin sonuçlarının bilinmesinin tedaviyi ve maliyeti etkileyip etkilemediğini tesbit etmek için yaptıkları çalışmada, 24-34. haftalarda tekiz gebeliği ve preterm kontraksiyonları olan hastalar fetal fibronektin örnekleri alınıp iki gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki hekimlere sonuçlar açıklanmış, diğer gruba açıklanmamıştır. Birinci ve ikinci grup arasında doğum süreleri (ort. üç-dört Sa.), hastaneye yatış (%28 -%26), tokoliz (%18-%16), iş kaybı (%27-%26), toplam sağlık harcamaları açısından fark görülmemiştir. Bu çalışma grubunda fetal fibronektin kullanımı preterm kontraksiyonlarla ilgili hekimlerin davranışlarını ve sağlık harcamasının maliyetini etkilememiştir ( 51 ).

Servikal manipulasyon ve peripartum enfeksiyon gibi faktörlerin, fetal fibronektin salınımını stimüle edebileceği de dikkate alınmalıdır ( 21, 52 ). Benzer şekilde, Jackson ve arkadaşları (1996), insan amniyohücrelerinin in vitro ortamda enfeksiyona bağlı preterm eylem başlatıcı inflamasyon ürünleritarafından stimüle edildiğinde, fetal fibronektin üretebileceklerini göstermişlerdir ( 53 ).

## MATERYAL VE METHOD

Çalışmamız prospektif gözlemsel çalışma formatında planlandı ve 19.07.2016 tarihli ve 26817412 nolu etik kurulonamı alındı. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma parametrelerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Erken doğum görülenleri ayırt etmede uteroservikal açı ölçümlerinin tanısal performans düzeylerini değerlendirmek için ROC eğrisi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

Temmuz 2016 – Ocak 2017 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil doğum servisine doğum sancısı ile başvuran 24-34. gebelik haftasında 83 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Gebelik haftasının 24-34. haftalar arasında olması,
- 10 dakikada 2 ve üzerinde düzenli uterin kontraksiyonun olması,
- Servikal serklaj yapılmamış olması,
- Tekiz gebelik olması,
- Ultrason ve/veya NST’de fetal kalp atımının pozitif olması,
- Olguların travayın aktif fazında olmaması (açıklık  $< 4\text{cm}$ , efasman  $< \%80$ )

Dışlama kriteri :

- Korioamnionit
- Dekolman
- Fetal distress
- Fetal anomali

- Plasenta previa
- Maternal ve fetal acil doğum gerektiren diğer durumlar

Erken doğum tehdidi nedeniyle başvuran ve belirlenen kriterlere uyan tüm olgulara rutin tıbbi ve obstetrik öyküyü takiben fizik muayene yapıldı. Jinekolojik muayene yapılarak fetusun gelen kısmının seviyesi, serviksin açıklık, silinme, pozisyonu ve kıvamı değerlendirilerek Bishop skoru hesaplandı.

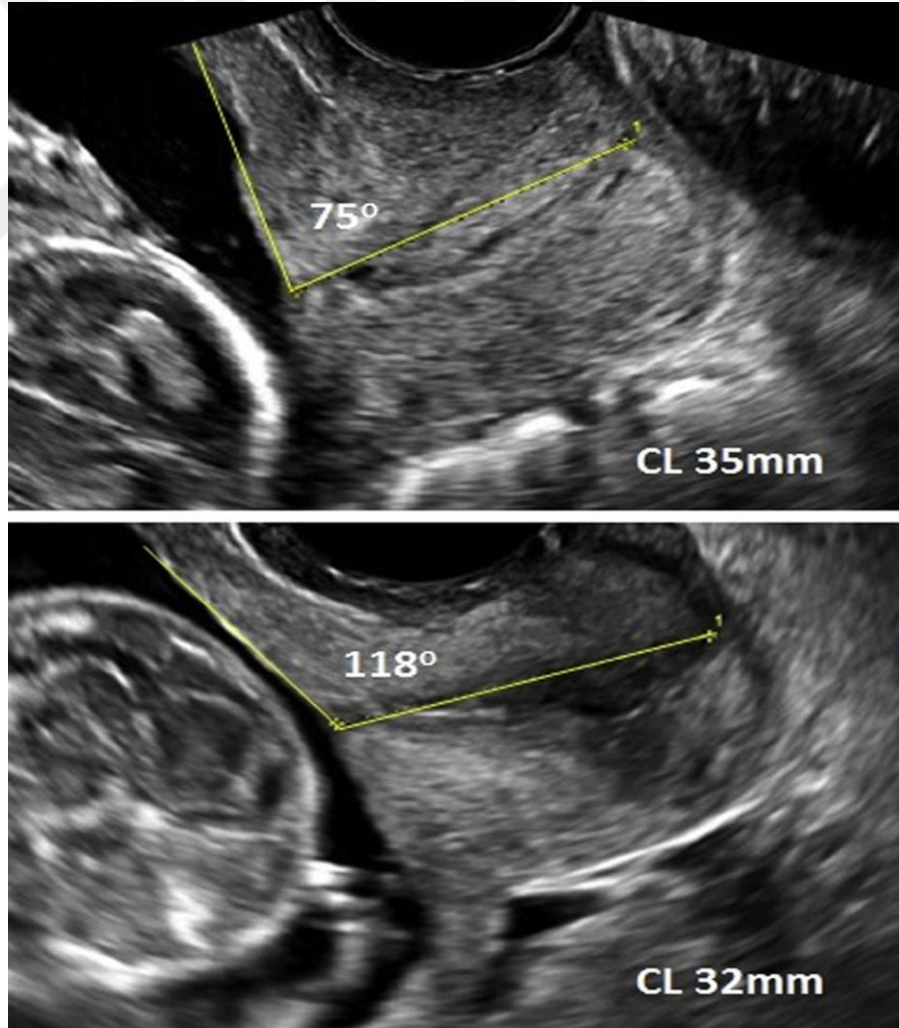
Şu özellikler çalışma formlarına not edildi:

1. Yaş
2. Gravida , parite, abortus, ektopik gebelik öyküsü,
3. Başvuru anında son adet tarihi ya da 1. trimestr ultrasonografisine göre belirlenmiş gebelik yaşı
4. Erken doğum hikayesi
5. Doğal/ yardımcı üreme tekniği ile konsepsiyon
6. Sigara kullanımı
7. Geçirilmiş dilatasyon ve küretaj
8. Geçirilmiş konizasyon/ LEEP
9. Servikal uzunluk
10. UCA
11. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
12. Kronik Hastalık Varlığı (Diabet/Hipertansiyon)

Mesane boşaldıktan sonralitotomi pozisyonunda transvajinal ultrason ile sonografik servikal değerlendirme yapıldı. Bütün servikal uzunluk ölçümleri standardizasyonu sağlamak amacıyla aynı hekim tarafından yapıldı. (İOB) Vajinal proba lubrikan jel sürülerek kondom takıldı ve dışına steril jel sürüldü.Vajinal prob vajen içinde yavaşça ilerletilip, servikse bası yapmamasına özen gösterilerek serviksin sagital görüntüsü elde edildi. 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.

UCA anterior uterin segment ile servikal kanal arasında kalan üçgen bölgeden ölçülen açıdır. Ölçümlerimizde açının ilk doğrusu internal os ile eksternal os arasında endoservikal kanal boyunca çizildi. Servikal kanal eğri olsa da birinci doğru internal ve eksternal os arasına çizilen düz çizgi olarak belirlendi. İkinci doğru internal ostan anterior uterin segment boyunca ideal olarak üç cm boyunca çizildi ve iki doğru arasındaki açı ölçüldü. Hunileşme durumunda arda kalan servikal kanal ölçüldü ve birinci doğru olarak belirlendi. Bu servikal kanalın en iç noktasından anterior uterin segmente çizilen çizgi ikinci doğru olarak belirlendi ve aradaki açı kaydedildi.



Şekil 5. UCA Ölçümü

Hastalar uygun görülen takip ve tedavi süresini tamamladıktan sonra taburcu edildi ve doğum sonrası,

1. Doğum şekli
2. Doğumdaki gebelik haftası
3. Bebeği doğum kilosuna
4. Bebeğin cinsiyeti
5. Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı
6. Betametazon dozları yapıp yapılmadığı çalışma formlarına işlendi.

### BULGULAR

**Tablo 4. Kadınlara ve yenidoğanlara ilişkin özelliklerin dağılımı (N=82)**

	Min-Maks	Ort±SS (Medyan)	
<b>Yaş (yıl)</b>	16-41	26,27±5,35 (25)	
<b>Gravida (n)</b>	1-7	2,43±1,50 (2)	
<b>Parite (n)</b>	0-5	0,99±1,11 (1)	
<b>Abort (n)</b>	0-3	0,34±0,71 (0)	
<b>NSD (n)</b>	0-5	0,63±1,00 (0)	
<b>C/S (n)</b>	0-2	0,30±0,64 (0)	
<b>BKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18-40	27,38±3,84 (28)	
<b>Serviks uzunluğu (mm)</b>	10-48	34,16±7,08 (36)	
<b>Uteroservikal açı (°)</b>	50-150	88,91±22,06 (83)	
<b>Bishop skoru</b>	0-8	1,35±1,96 (0)	
<b>Doğumdaki gebelik haftası</b>	29-42	36,85±2,47 (37)	
<b>Yenidoğan doğum kilosuna (g)</b>	850-4200	2893,56±598,80 (2995)	
	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Doğum şekli</b>	<b>NSD</b>	51	62,2
	<b>C/S</b>	31	37,8

<b>Yenidoğan cinsiyeti</b>	<b>Kız</b>	39	47,6
	<b>Erkek</b>	43	52,4
<b>Betametazon dozu</b>	<b>Yok</b>	59	72,0
	<b>1</b>	3	3,7
	<b>2</b>	20	24,4
<b>Erken doğum öyküsü</b>		3	3,7
<b>Sigara kullanımı</b>		11	13,4
<b>HT</b>		3	3,7
<b>DM</b>		4	4,9
<b>Yenidoğan bakım ünitesi</b>		14	17,1

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test <sup>2</sup>Student-t Test <sup>3</sup>Ki-Kare Testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Kesin Ki-Kare Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Kadınların yaşları 16 ile 41 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 26,27±5,35 ve medyanı 25; gravida sayıları 1 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalaması 2,43±1,50 ve medyanı 2; parite sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 0,99±1,11 ve medyanı 1; abort sayıları 0 ile 3 arasında değişmekte olup, ortalaması 0,34±0,71 ve medyanı 0; normal doğum sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 0,63±1,00 ve medyanı 0; sezaryen sayıları 0 ile 2 arasında değişmekte olup, ortalaması 0,30±0,64 ve medyanı 0'dır.

Kadınların beden kitle indeksleri 18 ile 40 kg/m<sup>2</sup> arasındadeğişmekte olup, ortalaması 27,38±3,84 ve medyanı 28 kg/m<sup>2</sup>; serviks uzunlukları 10 ile 48 mm arasında değişmekte olup, ortalaması 34,16±7,08 ve medyanı 36 mm; uteroservikal açıları 50 ile 150 arasında değişmekte olup, ortalaması 88,91±22,06 ve medyanı 83; Bishop skorları 0 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması 1,35±1,96 ve medyanı 0; doğumdaki gebelik haftaları 29 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalaması 36,85±2,47 ve medyanı 37'dir.

Yenidoğanların ağırlıkları 850 ile 4200 g arasında değişmekte olup, ortalaması 2893,56±598,80 ve medyanı 2995g' dır. %47,6' sı (n=39) kız, %52,4' ü (n=43) erkektir. Yenidoğanların %17,1' i (n=14) yoğun bakım ünitesine alınmıştır.Kadınların %62,2' si (n=51) normal doğum, %37,8' i (n=31) sezaryen ile doğum yapmıştır.Kadınların %3,7' sinde (n=3) erken

doğum, %13,4' ünde (n=11) sigara kullanımı, %3,7' sinde (n=3) hipertansiyon, %4,9' unda (n=4) diyabet görülmektedir.

**Tablo 5. Doğumdaki gebelik haftasına göre kadınlara ve yenidoğanlara ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi**

	Doğumdaki Gebelik Haftası		p	
	≥37.hafta (n=50)	<37.hafta (n=32)		
	Ort±SS(Medyan)	Ort±SS(Medyan)		
<b>Yaş (yıl)</b>	26,93±6,40	25,88±4,67	0,436 (2)	
<b>Gravida (n)</b>	2,04±1,29 (2)	3,03±1,62 (3)	<b>0,003** (1)</b>	
<b>Parite (n)</b>	0,68±0,94 (0)	1,47±1,19 (1)	<b>0,001** (1)</b>	
<b>Abort (n)</b>	0,20±0,57 (0)	0,56±0,84 (0)	<b>0,023* (1)</b>	
<b>NSD (n)</b>	0,36±0,72 (0)	1,06±1,22 (1)	<b>0,002** (1)</b>	
<b>C/S (n)</b>	0,26±0,63 (0)	0,38±0,66 (0)	0,245 (1)	
<b>BKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,35±3,77	27,12±4,70	0,807 (2)	
<b>Bishop skoru</b>	1,38±2,34 (0)	1,31±1,20 (2)	0,195 (1)	
<b>Bebek doğum kilosu (g)</b>	3147,70±390,75	2496,47±654,67	<b>0,001** (2)</b>	
<b>Doğum şekli<sub>n</sub> (%)</b>	<b>NSD</b>	33 (%66)	18 (%56,3)	0,513 (3)
	<b>C/S</b>	17 (%34)	14 (%43,8)	
<b>Bebek cinsiyeti<sub>n</sub> (%)</b>	<b>Kız</b>	23 (%59)	16 (%41)	0,822(3)
	<b>Erkek</b>	27 (%62,8)	16 (%37,2)	
	<b>Yok</b>	40 (%80)	19 (%59,4)	
<b>Cel doz<sub>n</sub> (%)</b>	<b>1</b>	1 (%2)	2 (%6,3)	0,119 (3)
	<b>2</b>	9 (%18)	11 (%34,4)	
<b>Erken doğum öyküsü<sub>n</sub> (%)</b>	1 (%2)	2 (%6,3)	0,557 (3)	
<b>Sigara kullanımı<sub>n</sub> (%)</b>	6 (%12)	5 (%15,6)	0,743 (3)	
<b>HT<sub>n</sub> (%)</b>	1 (%2)	2 (%6,3)	0,557 (3)	

<b>DM<sub>n</sub> (%)</b>	1 (%2)	3 (%9,4)	0,294 (3)
<b>Yenidoğan bakım ünitesi<sub>n</sub> (%)</b>	4 (%8)	10 (%31,3)	<b>0,015* (3)</b>

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test

<sup>2</sup>Student-t Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Kesin Ki-Kare

Testi\*p<0,05

\*\*p<0,01

Doğumdaki gebelik haftası 37' nin altında olan kadınların gravida, parite, abort ve normal doğum sayıları, doğumdaki gebelik haftası 37 ve üzeri olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,05; p<0,01). Doğumdaki gebelik haftası 37 ve üzeri olan yenidoğanların kilo ortalaması, doğumdaki gebelik haftası 37'nin altında olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,01). Doğumdaki gebelik haftası 37'nin altında olan yenidoğanların yoğun bakım ünitesine alınma oranı (%31,3), doğumdaki gebelik haftası 37 ve üzeri olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Akciğer maturasyonu amacıyla 34. gebelik haftası öncesinde preterm doğum tehdidi ile başvuran 59 hastadan 56'sına 24 saat arayla 2 doz 12mg betametazon uygulanmıştır. 3 hastada tek doz uygulanmasının sebebi 2 hastanın 2. doz tamamlanamadan doğum yapmış olması, 1 hastanın da tedaviyi reddederek hastaneden ayrılmasıdır.

**Tablo 6. Doğum haftasına göre serviks uzunluğunun ve uteroservikal açılarının değerlendirilmesi**

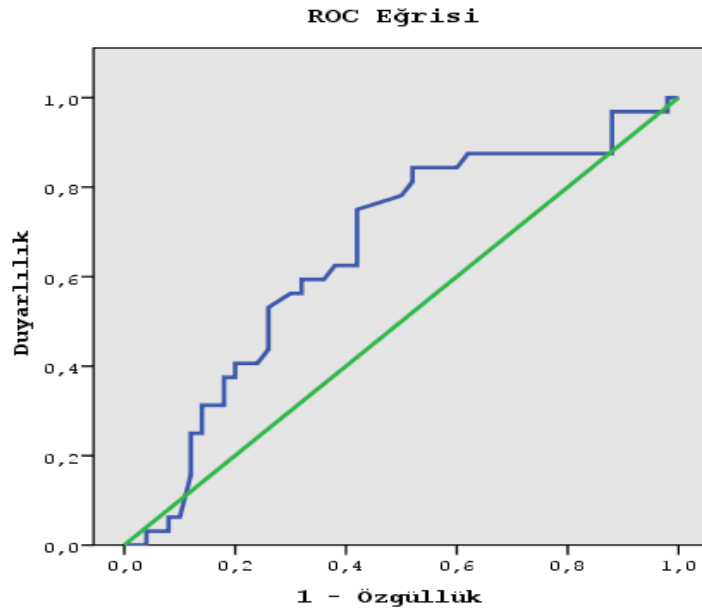
		Doğumdaki Gebelik Haftası		p
		≥37.hafta (n=50)	<37.hafta (n=32)	
		n (%)	n (%)	
<b>Serviks uzunluğu</b>	<20 mm	3 (%6)	2 (%6,3)	1,000
	>20 mm	47 (%94)	30 (%93,8)	
<b>Serviks uzunluğu</b>	<25 mm	4 (%8)	3 (%9,4)	1,000
	>25 mm	46 (%92)	29 (%90,6)	
<b>Uteroservikal açı (°)</b>	<80,5	29 (%58)	8 (%25)	<b>0,007**</b>
	>80,5	21 (%42)	24 (%75)	

Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Kesin Ki-Kare Testi

\*\*p<0,01

20mm' in altındaki servikal uzunluğun preterm doğum için duyarlılığı %6,25, seçiciliği %94, pozitif kestirim değeri %40, negatif kestirim değeri %61' dir. Preterm term doğum yapanlarda servikal uzunluk açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=1)

Doğumdaki gebelik haftası 37'nin altında olan kadınlarda uteroservikal açının 80,5 derecenin üzerinde olma oranı (%75), doğumdaki gebelik haftası 37 ve üzeri olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. (p<0,01) (Tablo 6)



**Şekil 6: ROC Eğrisi**

**Tablo 7. Erken doğum görülen kadınları ayırt etmede uteroservikal açı ölçümlerinin tanısal performans düzeyleri**

		Uteroservikal Açı (°)
<b>Tanı ve Tarama Testleri</b>	<b>Kesim Noktası</b>	80,500
	<b>Duyarlılık</b>	0,750
	<b>1-Özgüllük</b>	0,580
	<b>PKD</b>	0,533
	<b>NKD</b>	0,773
<b>Alan</b>		0,655
<b>ROC Eğrisi</b>	<b>%95 GA</b>	0,532-0,777
	<b>P</b>	<b>0,019*</b>

PKD: Pozitif Kestirim Değeri NKD: Negatif Kestirim Değeri GA: Güven Aralığı \*p<0,05

Erken doğum görülme durumuna göre uteroservikal açı ölçümleri için kesim noktası (cut off değeri) 80,5 olarak saptanmıştır. Bu nokta için duyarlılık %75, seçicilik %58, pozitif kestirim değeri %53,3 ve negatif kestirim değeri %77,3' dür. Elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan %67' dir ve eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC=0,655, %95 GA: 0,532-0,777, p:0,019; p<0,05). Bu da şu anlama gelmektedir; 37. gebelik haftasını doldurmadan doğum yapan gebelerde yapılan ölçümlerde uteroservikal açının 80,5 derecelik kesim değerinin üzerinde bulunma olasılığı istatistiksel olarak anlamlıdır.



## TARTIŞMA

Preterm doğum neonatal morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir ( 54 ). Son 20 yılda gelişen ve yenilenen yenidoğan yoğun bakım uniteleri sebebiyle düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir ( 55 ).

Bizim çalışmamıza dahil edilen 82 hastadan 50' si term (>37 hafta), 32' si preterm (<37 hafta) doğum yapmıştır. Doğumdaki gebelik haftaları 29 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalaması  $36,85 \pm 2,47$  ve medyanı 37'dir. Preterm yenidoğanların ortalama doğum kilosu 2496,47 kg olup, ortalama doğum kilosu 3147,7 kg olan term yenidoğanlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Yenidoğan yoğun bakımı ihtiyacı ise term yenidoğanlarda %8, preterm yenidoğanlarda %31,3' tür ve term yenidoğanlardan anlamlı olarak yüksektir ( $p = 0,015$ ). Bu bulgular ışığında da erken doğum tehtidini önlemek için daha etkin tanı yöntemler geliştirmek doğum hekimliğinin en önemli konularından biridir ve bizim bu çalışmayı planlamamızın ana amacıdır.

Risk faktörleri içinde en önemlilerinden biri erken doğum öyküsüdür. Önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü olan gebelerde, tekrar preterm doğum riskinin arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Foix-L'Helias ve arkadaşlarının preterm doğumlardaki risk faktörlerini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında preterm doğum öyküsü riskini Odds Ratio 4.5 olarak bildirmişlerdir ( 56 ). El-Bastawissi ve arkadaşlarının ABD' de yaptıkları çalışmada ise preterm doğum riskini, preterm doğum öyküsü olan gebelerde Odds Ratio 6 olarak bildirmişlerdir ( 57 ). Bizim çalışmamızda ise term doğum yapan gebelerin %2' si, preterm doğum yapan gebelerin %6,3'ünde, preterm doğum öyküsü bulunmaktaydı ve istatistiksel açıdan arada anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0,557$ ).

Sigaranın preterm doğum riskini artırdığını belirten çok sayıda çalışmalar vardır ( 58 - 62 ). Anders ve Day yaptıkları araştırmada, sigara içiminin preterm doğumların %15' inden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir ( 63 ). Bizim yaptığımız çalışmaya katılan 82 olgunun sadece 11' inde

(%13,4' ünde) sigara kullanımı vardı. Sigara kullanan olgularla kullanmayan olgular arasında preterm doğum yapma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,743$ ).

Preterm doğum etyolojisinde sosyodemografik faktörler içinde en önemlisinin anne yaşı olduğu, 20 yaşın altı gebeliklerde preterm doğum oranlarının belirgin olarak arttığını bildiren yayınlar mevcuttur ( 64 – 66 ). Anne yaşının da dahil olduğu değişik risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilineni Creasy risk skorlama sistemi olup, anne yaşının 20' den küçük, 40' tan büyük olması 2 puan, anne yaşının 18' den küçük olması 4 puan ile skorlanmaktadır ( 67, 68, 69 ).

Wildschut ve arkadaşları spontan preterm doğum etyolojisinde yer alan sosyodemografik faktörler arasında, sadece maternal yaşın (<20 yaş) önemli olduğunu bildirmişlerdir ( 70 ).

De Carvalho ve arkadaşları 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 ( 71 ). Bizim verilerimiz de aynı doğrultudadır. İncelediğimiz gebeler 16 - 41 yaş arasında olup ortalama yaş 26, 27 bulunmuştur. Term doğum yapanların ortalama yaşı 26, preterm doğum yapanların ortalama yaşı 25' dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,436$ ).

Multiparitenin preterm doğum için ciddi bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ( 72 ). Bazı çalışmalarda ise multipar kadınların antenatal takipleri yeterli olursa multiparitenin riskli olmadığı belirtilmiştir ( 73, 74 ). Bizim çalışmamızda da term doğum yapanlarda ortalama gravida 2,04, parite 0,68 iken preterm doğum yapanlarda ortalama gravida 3,03, parite 1,47' dir ve term gebelere göre anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ). Preterm doğum yapan gebelerde abortus öyküsü term doğuran gebelere göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p=0,023$ ).

Çalışmamızda bebeğin cinsiyeti, yapılan betametazon dozu ya da doğum şekli ile preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ( $p= 0,822$ ;  $p=0,119$ ;  $p=0,513$ ).

Obezite ile preterm doğum ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Cnattangius ve arkadaşlarının araştırmasında normal vücut ağırlığına sahip kadınlarda (BMI 18,5-25), aşırı preterm

doğum oranı %0.17 bulunurken BMI 25-30 oran %0.21, BMI 30-35 oran %0.27, BMI 35-40 ve BMI>40 %0.52 olarak belirtilmiş. BMI>30 olduğunda preterm doğum oranları anlamlı olarak artmıştır ( 74 ). Shin ve arkadaşlarının çalışmasında da obezite preterm doğum için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ( 75 ). Ayrıca Goldenberg ve arkadaşları preterm doğum etyolojisi üzerine yaptıkları çalışmada düşük BMI' in de preterm doğum riskini anlamlı olarak artırdığını ortaya koymuşlardır ( 76 ).

Bizim çalışmamızda kadınların beden kitle indeksleri 18 ile 40 kg/m<sup>2</sup> arasında değişmekte olup, ortalaması 27,38±3,84 ve medyanı 28 kg/m<sup>2</sup> dir. Preterm doğum yapan gebelerde ortalama BMI 27,12 term doğumlarda 27,35 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0,807).

Bulgularımız diabetes mellitus ve kronik hipertansiyon gibi hastalıklarla preterm doğum arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı yönündedir. Ancak 82 olgumuzun yalnız üçünde kronik hipertansiyon, dördünde diabet mevcuttur. Bu durum kronik hastalıklı olgu sayısının azlığından da kaynaklanabilmektedir. Zira Hedderson ve arkadaşları (1956) spontan preterm doğum vakasını inceledikleri çalışmalarında artan kan şekerinin preterm doğum riskini anlamlı olarak artırdığını göstermişlerdir ( 77 ).

Servikal uzunluk ölçümü erken doğumu öngörmeye en yaygın kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Farklı yayınlar farklı servikal uzunlukları erken doğum için anlamlı olarak ortaya koymuşlardır. Andersen ve arkadaşları 39 mm altındaki servikal uzunlukların erken doğumu öngördüğünü belirtirken ( 78 ), Tsoi ve arkadaşlarının erken doğum tehdidi tanısıyla başvuran 216 tekiz gebe üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda servikal uzunluğu 15 mm ve üzerinde olan 173 olgudan sadece birinin (%0.6) doğum yaptığını , servikal uzunluğu 15 mm' nin altında olan grupta ise 43 kişiden 16'sının (%37.2) bir hafta içinde doğum yaptığını rapor etmişlerdir ( 79 ). Tongsong ve arkadaşlarının 730 olgu ile yaptıkları çalışmada preterm doğum için risk öngören servikal uzunluk kesim değeri 35 mm olarak bulunmuştur. Bu kesim değerinin sensitivitesi %65.9 ± 5.1 ve spesifitesi %62.4 ± 5.2 olarak belirtilmiştir. Çalışmada preterm doğum yapan hastaların 2/3' ünde servikal uzunluk <35 mm' dir ( 80 ).

Çalışmamızda serviks uzunlukları 10 ile 48 mm arasında değişmekte olup, ortalaması 34,16±7,08 ve medyanı 36 mm' dir. 37 hafta altında doğum yapan gebelerin %9,4' ünün servikal

uzunluğu 25 mm' in altında iken, yalnızca %6,3' ünün servikal uzunluğu 20mm'in altında bulunmuştur. 20mm'in altındaki servikal uzunluğun preterm doğum için duyarlılığı %6,25, seçiciliği %94, pozitif kestirim değeri %40, negatif kestirim değeri %61' dir. Bizim çalışmamızın verileri ışığında servikal uzunluğun preterm doğumu öngörmeye yetersiz kaldığı anlaşılmaktadır. Bishop skorları 0 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması  $1,35 \pm 1,96$  tür. Preterm doğum açısından anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,195$ ).

Uteroservikal açı ölçümü preterm doğum öngörüsünde bir araç olarak ilk kez Dziadosz ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Retrospektif kohort çalışmalarında 2015 mayıs 2016 mayıs arasında kliniklerine rutin gebelik kontrolleri için başvuran 16-24. gebelik haftasında 972 tekiz gebenin transvajinal ultrasonla servikal görüntülemesini yapmışlardır. Bu gebelerden UCA>95 derece olanların 37. haftasından önce (sensitivite %80 ( $P < .001$ ); negative prediktif değer, %95), UCA>105 derece olanların 34. gebelik haftasından önce (sensitivite 81% ( $P < .001$ ); negatif prediktif değer, %99) anlamlı olarak daha fazla doğum yaptıkları ortaya çıkmıştır ( 39 ). Aynı çalışmadan çıkan sekonder bir sonuç da servikal uzunluğun (< 25mm) preterm doğum öngörüsünde anlamlı bulunmasıdır. Ancak 37. hafta öncesi preterm doğumlarda sensitivite %62; negatif prediktivite %95 ve 34. hafta öncesi erken doğumlarda sensitivite %63; negatif prediktivite %97 olduğundan preterm doğum öngörüsünde UCA ölçümünün servikal uzunluk ölçümüne göre daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda 24-34. gebelik haftasında acil doğuma sancıyla başvuran 82 hastada UCA ölçümler 50-150 derece arasında değişmiş, ortalama değer 88,91 derece bulunmuş, preterm doğum (<37 hafta) görülme durumuna göre uteroservikal açı ölçümleri için cut-off değeri 80,5 olarak saptanmıştır. Bu nokta için duyarlılık %75, seçicilik %58, pozitif kestirim değeri %53,3 ve negatif kestirim değeri %77,3' dür. Elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan %67' dir ve eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $AUC=0,655$ , %95 GA: 0,532-0,777,  $p:0,019$ ;  $p<0,05$ ). Doğumdaki gebelik haftası 37' nin altında olan kadınlarda uteroservikal açının 80,5 derecenin üzerinde olma oranı (%75), doğumdaki gebelik haftası 37 ve üzeri olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0,01$ ) Bu veriler Dziadosz ve arkadaşlarının

çalışması ile paralellik göstermektedir. Preterm doğum öngörüsünde UCA ölçümü, servikal uzunluk ölçümüne göre daha yüksek duyarlılık, daha yüksek pozitif kestirim değeri ve daha düşük negatif kestirim değeri ile değerli bir yöntem olarak karşımızda durmaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Preterm doğum günümüzde yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en ciddi sebebi olmayı sürdürmektedir. Etiyolojik faktörleri anlamak, erken tanı koydurucu yöntem ve araçları geliştirmek, koyucu tedbirler olarak daha sağlıklı bireyler yetişmesine katkı sunmak amacıyla hazırlanan çalışmamız ulaştığı sonuçlarla preterm doğum öngörüsünde uteroservikal açığı ölçümününün değerli bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılması, tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve olumlu sonuçlar elde edilmesi açısından önemli ve gereklidir.

## KAYNAKLAR:

- 1) Cunningham F. G, Gant N. F, Leveno K. J, Gilstrap III L. C, Hauth J. C, Wenstrom K. D:Williams Obstetrics 21 st Edition. 2001; 689-727
- 2) Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, Regional and Worldwide Estimates of Preterm Birth. The Lancet, 2012. 9;379(9832):2162-72.
- 3) Gelisen O., Beksac MS, Demir N, Koc A. Erken Doğum; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, 2001: 1149-1155
- 4) Amon E. Preterm labor. In : Reece EA, Hobbins JC, editors. Medicine of the Fetus and Mothers: Lippincott-Raven;1999. p.1529-79
- 5) Tucker J, McGuire W. Epidemiology of Preterm Birth BMJ 2004;329:675
- 6) Creasy R.K, Gummer BA, Liggins GC.System for Predicting Spontaneous Preterm Birth. Obstet Gynecol. 1980;55:692-95
- 7) Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M. The Preterm Prediction Study : Risk Factors in Twin Gestations. Am J Obstet Gynecol 1996;87:656-59
- 8) Wilcox KS,Kiely JL,Melvin CL,et al .Assisted Reproductive Technologies:Estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United states. Fertil Steril 1996;65:361-66

- 9) Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1203-1207.
- 10) Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *ObstetGynecol* 1992;80:166-72
- 11) Buekens P, Alexander S, Boutsen M: Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy: *Lancet*. 1994; 344: 841
- 12) Wang X, Zuckerman B, Coffman GA, Corwin MJ: Familial aggregation of low birth weight among whites and blacks in the United States. *N Engl J Med* 333: 1744, 1995
- 13) Creasy R.K, Merkatz IR, Prevention of preterm birth: clinical opinion. *ObstetGynecol*. 1990;76(suppl):2-4
- 14) Guzman ER, Benito C, Hanley M. Sonography in the evaluation of cervix during pregnancy. *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 1996;8:99-105
- 15) Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):471-9
- 16) Lotgering FK. Clinical aspects of cervical insufficiency. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007 Jun 1;7:17
- 17) Holbrook RH Jr, Laros RK Jr, Creasy RH: Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinat* 6:62, 1989.

- 18) Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception in Australia and New Zealand 1990. Sydney, ISSN 1038-7234, 1992.
- 19) Johnson B, Chavkin W. Policy efforts to prevent ART-related preterm birth. *Matern Child Health J.* 2007 ;11(3):219-25
- 20) Hoffman JD, Ward K: Genetics factors in preterm delivery. *Obstet Gynecol Surv* 54: 203;1999
- 21) Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Roberts J, Caritis SN: The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 87: 656, 1996b
- 22) Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663-70
- 23) Meis PJ, Michielutte R, Pters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales .Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 590-597
- 24) Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, McNellis D: 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* 178: 562, 1998
- 25) Lopez NG, StLouis D, Lehr MA, Rodriguez ENS and Hernandez MA Immune cells in term and preterm labor *Cellular & Molecular Immunology* (2014) 11, 571–581

- 26) Altınok T, Aksu M. F, Atasu T: Doğumun başlamasında anne progesteron,  $17\beta$  östradiol ve kortizon düzeylerinin etkinliği. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 1983; 14: 339
- 27) Bejar R, Curbelo V, Davis C, et al: Premature labor. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol.* 1981; 57: 479
- 28) Parsons MT, Spellacy WN. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. JB Lippincott Company, 1997: 289-304.
- 29) Bishop EH. Pelvic Scoring For Elective Induction. *Obstet Gynecol.* 1964 24:266-8.
- 30) Bishop EH. Elective induction of labor. *Obstet Gynecol.* 1955; 5(4):519-27.
- 31) Iams JD: The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* J. B. Lippincott Co.,1995; 38: 4 675-687
- 32) Papiernik E, Bouyer J, Collin D: Precocious cervical ripening and preterm labor. *ObstetGynecol.* 1986; 67: 238
- 33) Stubbs T. M, Van Dorsten J. P, Clinton Miller M: The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values and changes overtime. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155: 829
- 34) King JF, Grant A, Keirse M, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labor: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 211-222
- 35) Andersen H. F, Nugent C. E, Wanty S.D, Hayashi R. H: Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 859-867

- 36) Iams J. D, Goldenberg R. L, Meis P. J, et al: The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. N Engl J Med. 1996; 334: 567
- 37) Gomez R, Galasso M, Romero R: 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
- 38) Marvin KW, Keelan JA, Coleman MA, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cervicovaginal fluid of women presenting with preterm labor: predictive value for preterm 50 delivery. Am J Reprod Immunol. 2000, 43(5): 264-271.
- 39) Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, Pivo S, Roman AS: Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2016; 215(3):376.e1-7.
- 40) 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) 174: 326, 1996
- 41) Goodwin TM: A role of estriol in human labor , term and preterm. Am J Obstet Gynecol 180: S208, 1999
- 42) Bozdağ H, Ertekin K, Sezer H, et al. Erken membran rüptürü ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2003; 34(3): 13-16.

43) Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-74

44) Iams JD, Casal D, McGregor JA. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1995 jul;173(1):141-5

45) Di-Stefano L, Carta G, Di Paolantonio L, et al. Preterm delivery: predictive value of cervico-vaginal fetal fibronectin. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999; 26(3-4): 187-189.

46) Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183(6):1480-1483.

47) Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorido C, Romanini c. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1146-1151.

48) Stubbs T. M, Van Dorsten J. P, Clinton Miller M: The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values and changes overtime. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155: 829

49) Closset E, Dufour P, Coeugnet C, et al. Value of fetal fibronectin research for predicting premature delivery. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001, 29(11):808-813.

50) Leveno K. J, Cox K, Roark M. L: Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 434

- 51) Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191(1): 235-240
- 52) Thorp JM, Lukes AG: Predictors of positivity for cervico-fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *J Soc Gynecol Invest* 3 (suppl): 247, 1996
- 53) Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, Casal D, Mitchell MD: Regulation of fetal fibronectin production in human amnion cells. *J Soc Gynecol Investig* 3: 85, 1996
- 54) National center for health statics, NVSR. Deaths and percentage of total deaths for the 10 leading causes of neonatal and postnatal deaths: United states,2001. Accessed,2005.
- 55) Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery: *Maternal-Fetal Medicine*, 1999: 498-531.
- 56) Foix-L'Helias L, Ancel PY, Blondel B. Risk factors for prematurity in France and comparsons between spontaneous prematurity and induced labor: results from The NationalPerinatal Survey 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000, 29 (1): 55-65.
- 57) El-Bastawissi AY, Sorensen TK, Akafomo CK, et al. History of fetal loss and otheradverse pregnancy outcomes in relation to subsequent risk of preterm delivery. *Matern ChildHealth J.* 2003, 7(1): 53-58.
- 58) Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery: Results of the epigage study. *BJOG.* 2004,111(3): 258-265.

- 59) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy-UnitedStates, 1990-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 8; 53(39): 911-915.
- 60) Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmicmyometrial contraction. Biol Reprod. 2003, 68 (6): 2274-2280.
- 61) Kesim MD. Sigara ve gebelik. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2004, 38(2): 7-14.
- 62) Kyrklund-Blomber NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: Risk related to gestational age and on set of delivery. Am J Obstet Gynecol, 1998; 179: 1051-1055.
- 63) Anders RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. Semin Neonatol. 2000, 5(3): 231-241.
- 64) Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order and fetal gender. Human Reprod. 1999, 14: 2891-2894.
- 65) Kesim M, Erdem H, Keklikoğlu M, Karlık İ. Adolesan gebelerde prematurite ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi. 1993, 7(2): 111-113.
- 66) Mauricie K, Eqqleston : Managment of preterm labor and delivery. Clin Obstet Gynecol, 1986;29:230
- 67) Creasy RK: Preterm labor and delivery: Maternal Fetal Medicine 3.Edition,1994: 494
- 68) Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC: System for predicting spontaneous preterm birth.Obstet Gynecol 55: 692, 1980

- 69) Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery: Maternal-Fetal Medicine 4th ed, 1999: 498-531.
- 70) Wildschut HIJ, Nas T, Golding J. Are sociodemographic factors predictive of pretermbirth. A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. Br J Obstet Gynecol, 1997; 104:57-63.
- 71) De Carvalho M. H. B, Bittar R. E, Brizot M. L, Bicudo C, Zugaib M: Prediction of The Preterm Delivery in the Second Trimester. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2005; 105: 532-536
- 72) Aban M., Güngören A. , Uyar H., Yılmaz N. Grand Multipar Kadınlardaki Riskler. Perinatoloji Dergisi 1991, 5: 1-2
- 73) Toohey JS, Keegan KA, Morgan MA, Francis J, Task S, deVeciana M. The "dangerous multipara": fact or fiction? Am J Obstet Gynecol 172: 683-686, 1995.
- 74) Seidman DS, Armon Y, Roll D, Stevenson DK, Gale R. Grandmultiparity: an obstetric or neonatal risk factor? Am J Obstet Gynecol 158: 1034-1039, 1988.
- 75) Shin D., Song W. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small-and large-for-gestational-age infants The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2015
- 76) Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R, Epidemiology and causes of preterm birth The Lancet, 2008, Pages 75–84

- 77) Hedderson M., Ferrara A., Sacks D., Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth *Obstetrics & Gynecology*, 2003:850–856
- 78) Andersen F., Nugent C., Wamsteker S. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1990:859-867
- 79) Tsoi E, Akmal S., Rane S. , Otigbah C. , Nicolaides H. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor 2003, DOI: 10.1002/uog.131
- 80) Tongsong T., Kamprapanth P., Srisomboon J., Wanapirak C., Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery *Obstetrics & Gynecology*, 1995:184-187