

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
BULGULAR	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	41
KAYNAKLAR	49
TEŞEKKÜR	66
ÖZGEÇMİŞ	67

ÖZET

Amaç: Preterm doğum açısından düşük risk grubunda bulunan gebelerde gebelik boyunca takip edilecek servikal uzunluk ölçümlerinin spontan preterm doğumun öngörülmesinde yerini araştırmak

Gereç ve Yöntemler: Şubat 2004 – Eylül 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran preterm doğum açısından düşük riskli 57 gebe 13.-36. gebelik haftaları arasında servikal uzunluk değişiklikleri açısından iki haftalık aralıklarla transvajinal ultrasonografi ile takip edildi. Saptanan hunileşme varlığı ayrıca not edildi. Servikal uzunluk için eşik değer kabul edilen 30mm'nin altında servikal uzunluk saptanan hastalar iki gruba randomize edilerek bir gruba profilaktik tokoliz amaçlı nifedipin uygulandı..

Bulgular: Çalışma kapsamındaki gebelerin %89.5'i 37. gebelik haftasının üzerinde, %10.5'i preterm doğum yaptı. 13.-36. gebelik haftaları arasında 2 haftalık aralıklarla ölçülen serviks uzunluğu haftalar boyunca tüm gebelerde anlamlı olarak azalma gösteriyordu ($F=17.491$; $p<0.001$). Haftalar boyunca gözlenen servikal uzunluk değişimleri preterm doğum yapan gebelerle termde doğum yapanlar arasında farklılık göstermiyordu ($F=0.635$; $p=0.79$). Serviks uzunluğu 30mm'nin üzerinde ve altında olan hastalarda preterm doğum oranları farklı bulunmadı ($p=0.60$). Servikal uzunlukları 30mm'nin altında olup da profilaktik nifedipin tedavisi verilen hastaların ortalama doğum haftası tedavi verilmeyenlerinkinden farklı değildi ($p=0.47$). Servikal hunileşme saptanan ve saptanmayan hastaların arasında da preterm doğum oranları açısından farklılık saptanmadı ($p=0.46$).

Sonuç: Preterm doğum açısından düşük risk grubunda olan gebelerde servikal uzunluk ölçümleri spontan preterm doğumu öngörmekte tek başına yeterli değilken, servikal kısalma saptanan hastalarda da nifedipin ile profilaktik tokoliz etkili değildir.

Anahtar kelimeler: Servikal uzunluk; Transvajinal ultrasonografi; erken doğum

SUMMARY

Objective: To investigate the efficacy of cervical length measurements to be obtained throughout pregnancy in predicting spontaneous preterm labor in women at low risk for preterm birth

Materials and Methods: Fifty-seven pregnant women at low risk for preterm birth presenting to the outpatient clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology of Uludag University, Bursa, Turkey, were followed-up by transvaginal ultrasonography for changes in cervical length at two week intervals from 13 to 36 weeks of gestation. Any cervical funneling observed at ultrasonography was also noted. Patients with a cervical length below 30mm, taken as the cut-off, were randomized to two groups, one of which received prophylactic nifedipine for tocolysis.

Results: Delivery occurred at term in 89.5% of patients entered into the study, and preterm in 10.5%. Cervical length measured every two weeks showed a statistically significant decrease between 13 and 36 weeks of gestation in all patients considered ($F=17.491$; $p<0.001$). This change in cervical length noted over the weeks did not display a difference between patients who delivered at term or preterm ($F=0.635$; $p=0.79$). The rates of preterm birth did not differ between patients with cervical lengths of less or more than 30mm ($p=0.60$). Among pregnant patients with a cervical length of less than 30mm, mean gestational age at delivery was not different between those who did or did not receive prophylactic nifedipine ($p=0.47$). No difference was observed either in rates of preterm birth among those with or without cervical funneling ($p=0.46$).

Conclusion: Measurement of cervical length alone is not predictive of preterm birth in pregnant women at low risk for preterm birth. Likewise, tocolysis with nifedipine is ineffective for prophylaxis in patients with cervical shortening.

Key words: Cervical length; Transvaginal ultrasonography; Preterm delivery

GİRİŞ

Preterm doğum gebeliğin en sık görülen ve en önemli komplikasyonlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde, perinatal mortalite, ciddi neonatal morbidite ve çocukluk çağı sakatlıklarının en önemli nedenlerindedir. (1,2). Ölümcül konjenital anomalilere bağlı olanlar haricindeki tüm yeni doğan ölümlerinin %75-90'ından prematürite sorumludur (3).

Gebeliğin 20-37. haftaları arasında doğum ağrılarının başlamasına *preterm doğum eylemi*, doğumun gerçekleşmesine ise *preterm doğum* denmektedir. Klasik bilgi olarak 20. gebelik haftasından önce sonlanan gebelikler ise *abortus* (düşük) olarak kabul edilmektedir.

Preterm doğum eylemi tanısı için düzenli ve ağırlı kontraksiyonların olması gerekir. 30 dakikalık gözlemde her 10 dakikada en az 2 kontraksiyonla birlikte servikal silinme veya açılmanın yanı sıra membranların da intakt olması gereklidir. Membranların rüptüre olduğu erken doğum eylemi olguları, *erken membran rüptürü* olarak kategorize edilir. Ortalama olarak preterm doğumların üçte birinden erken membran rüptürü sorumludur (4).

Preterm doğumların %20-30'luk kısmını (tüm doğumların %1-4'ü) maternal ve obstetrik nedenlere bağlı endike doğumlar, %70-80'lik kısmını ise erken membran rüptürü (EMR) ile birlikte olan veya olmayan spontan erken doğumlar oluşturmaktadır (5). Maternal ve obstetrik nedenler arasında preeklampsi (%43), fetal distres (%27), intrauterin gelişme geriliği (İUGG) (%10), plasenta dekolmanı (%7) ve fetal ölüm (% 7) sayılabilir (6). Preterm doğum eylemi nedenleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Preterm Eylem Nedenleri

A) Maternal nedenler:

Maternal genitoüriner enfeksiyonlar

Hipertansiyon

Kalp hastalıkları

Böbrek hastalıkları

Enfeksiyonlar

Şiddetli anemi

Hipertiroidi

Hepatit

Yanık veya travma

Cerrahi girişimler

Malnütrisyon veya obesite

Sigara-alkol kullanımı

B) Obstetrik nedenler:

Sık doğum
Önceki gebeliklerde preterm doğum
Önceki gebeliklerde abortus anamnezi
Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı
Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar
Erken membran rüptürü
Plasental patolojiler
Konjenital fetal anomaliler
Polihidramnios veya oligohidramnios
Multifetal gebelikler
Servikal patolojiler
Uterin anomaliler

C) Nedeni bilinmeyenler:

Tüm gebeliklerde preterm doğum görülme sıklığı %10-11'dir (7). Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ile erken doğan bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, erken doğum oranlarında azalma sağlanamamıştır. Son 20 yılda A.B.D.'nde erken doğum oranı % 28 artmış ve 2002 yılında %12 olarak bildirilmiştir (8). Erken doğumlardaki artışa bağlı olarak düşük doğum ağırlıklı infantlarda da artış yaşanmaktadır. 2002'deki düşük doğum ağırlıklı infant oranı %7.8 olarak bulunmuş ve bu oran son 30 yıl içindeki en yüksek oran olarak rapor edilmiştir (8).

Preterm doğum oranlarındaki bu artışın nedenleri arasında çoğul gebeliklerde, obstetrik müdahalelerde ve gestasyonel yaş tayini için ultrasonografi kullanımındaki artış sayılabilir (9).

Obstetrik hekiminin vermek zorunda olduğu en zor kararlardan birisi, yoğun bakım uygulanması olasılığını da hesaba katarak fetus ve yenidoğanın

doğum sırasındaki durumunu optimal hale getirecek şekilde doğumu gerçekleştirmektir. 24. gestasyonel haftadan 26. gestasyonel haftaya kadar perinatal mortalite belirgin derecede azalmaktadır. Yaşam şansı 24. gestasyonel haftada %20 civarında iken, 25. gestasyonel haftada % 50' ye kadar yükselmektedir. Bu durum her gün için %4' lük bir artışa denk gelmektedir. Benzer şekilde, 24. ve 26. gestasyonel haftalar arasında ciddi perinatal morbidite olasılığı da önemli derecede düşmektedir. Her gün anlamlı derecede artan yaşam şansı, gestasyonel yaştın en alt uçlarında obstetrik kararların klinikte ne derece önemli olduğunu göstermektedir (10). Birçok Avrupa ülkesinde 28. gebelik haftasına kadar olan olgular immatür olarak kabul edilirken A.B.D.'nde viabilite sınırı 24. haftaya kadar çekilmiştir. 22.5 haftalık doğup yaşatılan olgular rapor edilmesine rağmen, 25-26 haftalar arasında doğan veya 750 gramın altındaki bebeklerin yaşatılma oranı en iyi şartlarda % 50'dir (11).

Yapılan randomize çalışmalar tokolitik tedavinin preterm doğumu 7 gün kadar geciktirdiği ancak perinatal mortalite ve morbiditede belirgin azalma sağlamadığını göstermiştir (12). Preterm doğumların önceden belirlenebilmesi ve önlenmesi obstetriğin en önemli problemlerinden biridir. Preterm doğum oranlarını azaltmak için risk faktörlerini belirleyerek preterm doğum tehdidi önceden tanıyıp önlemeye çalışmak en uygun yaklaşım olacaktır. Ancak preterm doğum açısından risk grubunda olan hastalara hasta eğitimi vermek, yatak istirahati, sedasyon, servikal serklaj, antibiyoterapi veya tokolitik ajanlara başvurulması benzeri yaklaşımlar genel anlamda başarısız kalmaktadır. Bu nedenle preterm doğum eylemi başlamadan, gebeliğin erken dönemlerinde preterm doğum riski yüksek olan gebelerin tesbit edilmesi önem taşımaktadır. Preterm doğum için yüksek risk grubunda olan hastalar Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Preterm doğum için yüksek risk grubu (13)

Düşük sosyoekonomik statü
Daha önce erken doğum yapanlar
Çoğul gebelikler
Uterin anomaliler
Servikal yetmezlik
Bakteriyel vajinozis
Açıklanamayan yüksek maternal alfa-fetoprotein
Üriner sistem enfeksiyonları

Preterm doğum riski olan bu hastalar vajinal akıntıda artma ve yoğunluk değişikliği, uterin kasılmalar, vajinal kanama ve sıvı gelişi, pelvik basınç veya bel ağrısı gibi preterm doğum belirtileri (Tablo 3) hakkında eğitilmeli ve özellikle perinatal açıdan en önemli dönem olan 22. ile 32. gebelik haftalar arasında 1-2 hafta aralarla kontrole çağrılıp kilo ölçümü, kan basıncı, idrarda şeker ve protein tayini, uterus fundus ve fetal kalp atım hızı ölçümleri ve vajinal muayene ile takip edilmelidir.

Tablo 3. Preterm doğum eyleminin erken maternal belirtileri (14)

Bel ağrısı
Menstrüel tarzda kramplar
Suprapubik bası hissi
Uyluğa vuran ağrı
Vajinal akıntıda artma ve yoğunluk değişikliği
Vajinal kanama ve sıvı gelişi

Bakteriyal vajinozis tesbit edildiğinde metronidazol veya klindamisin gibi ajanlarla tedavi edilmelidir. Oral klindamisin tedavisinin bakteriyal vajinozise bağlı preterm doğum ve preterm membran rüptürü vakalarında %50 azalma sağladığı gösterilmiştir. 22. haftada grup B streptokok (GBS) araştırılmak üzere serviks ve idrar kültürleri alınmalı ve GBS tesbit edilen vakalara uygun antibiyoterapi uygulanmalıdır (15).

Doğum ağrıları olmadan servikte açıklık tesbit edilirse servikal yetmezlik öntanısı ile serklaja başvurulabilir. Ancak birçok gözlemsel ve randomize çalışma ikinci trimesterde servikal kısalma saptanması üzerine servikal serklaj uygulanan hastalarda doğumdaki gestasyonel yaş açısından anlamlı bir iyileşme sağlanabildiğini gösterememiştir (16-18). İki küçük ölçekli çalışma ise ikinci trimester veya erken üçüncü trimester kaybı açısından belirgin risk taşıyan ve servikal kısalma (<30mm veya <25mm) saptanan hastalarda uygulanan serklajın preterm doğum ve neonatal morbidite oranlarını düşürdüğü sonucuna varmıştır (19,20).

Preterm doğumu önleme programlarının ortak ilkeleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir

- 1) Preterm doğum eylemi riski taşıyan hastaların özel eğitimi ve yakından izlenmesi

- 2) Sağlık birimlerinin preterm doğum eyleminin önlenmesine yönelik bilinçlendirilmesi ve belirtileri konusunda eğitilmesi
- 3) Hastaların ağrısız kontraksiyonları farketme ve preterm doğum belirtileri konusunda eğitilmesi veya evde uterin aktivite takibi yapılması
- 4-) Preterm doğum eylem tanısı konulduktan sonra hemen etkin bir tokolitik tedaviye başlanması

Bu ilkeler çerçevesinde yürütülen bir klinik yaklaşım yine de preterm doğumların büyük bir kısmını öngörmekte yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle preterm doğumun önceden belirlenmesi için çeşitli biyofiziksel ve biyokimyasal yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır.

- **Risk skortlama sistemleri**
- **Ambulatuvar tokodinamometre**
- **Biyokimyasal belirteçler**
- **Servikal dijital muayene**
- **Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi**

Risk Skortlama Sistemleri: 1980 yılında Creasy ve arkadaşları (21) tarafından ortaya atılan skortlama sistemi preterm doğum eylemi açısından riskli popülasyonu ortaya koymak bakımından yararlı olabilmektedir. Bu sistemde sosyoekonomik durum, reproduktif anamnez, günlük alışkanlıklar ve güncel gebelik komplikasyonları gibi çeşitli faktörler 1 ile 10 arasında skorlandırılmaktadır. 10 ve daha yüksek puan alan kadınlar, preterm doğum eylemi için risk altında olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Creasy Risk Skorlama Sistemi

Skor	Kişisel veriler	Anamnez	Alışkanlıklar	Şimdiki gebelik
0	Evde çocuk yok Mükemmel SED	Düşük yok Son doğumdan sonra geçen süre > 1 yıl	Hafif iş Minimal stres	Genel sağlık iyi
1	Evde 2 çocuk İyi SED	Son doğumdan sonra geçen süre < 1 yıl	Dışarıda iş	Olağan dışı yorgunluk
2	Yaş<20 veya>40 Tek eş Orta SED	2 indükte abortus	>10/gün sigara Olağandışı anksiyete	32 haftada < 6kg'dan az kilo alımı Proteinüri Hipertansiyon
3	Boy<150 cm Kilo< 45 kg Kötü beslenme Kötü SED	3 indükte abortus	Ağır iş	32. haftada makat 2.2 kg kilo kaybı Başın 34. haftadan önce angaje olması Ateşli hast., myom
4	Yaş<18	Pyelonefrit		>12. hafta kanama Cx dilate veya efase İrritabl uterus
5		Uterin anomali 2. trimester abortusu Geçirilmiş konizasyon		Plasenta previa Hidramnios
10		Preterm doğum anamnezi Tekrarlayan ikinci trimester abortusu		Çoğul gebelik Abdominal cerrahi

SED: Sosyo-ekonomik durum

Yapılan bir çalışmada bu skorlama sisteminin preterm eylemi belirlemedeki sensitivitesi %38, spesifitesisi %89, pozitif prediktif değeri %18 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada preterm eylem riskini arttırdığı gösterilen en önemli risk faktörleri önceki gebeliklerde preterm eylem ve doğum

anamnezi olmuştur (14). Önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü olan gebelerde, tekrar preterm doğum riskinin arttığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (22-24). Bir hastanın ilk gebeliği preterm doğumla sonuçlanırsa, sonraki gebeliklerde preterm doğum insidansı %14'e çıkmaktadır. Her bir ek preterm doğum, sonraki gebeliklerin termden önce sonlanma olasılığını artırır. Aksine, her bir zamanında doğum ilerde preterm doğum olasılığını azaltır (13). İskoç kadınlarında yapılan bir çalışmada ilk gebelikleri preterm doğum ile sonuçlanmış olan kadınlarda tekrarlayan preterm doğum riski, ilk doğumlarını normal zamanda gerçekleştirmiş kadınlara oranla üç kat artmıştır. İlk iki bebeklerini preterm olarak dünyaya getiren kadınların neredeyse üçte biri üçüncü gebeliklerinde de preterm doğum yapmışlardır (25).

Preterm doğum etyolojisinde sosyodemografik faktörler içinde en önemlisinin anne yaşı olduğunu ve özellikle 20 yaş altı gebeliklerde preterm doğum oranlarının belirgin olarak arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (26-28). Yaş spektrumunun iki ucundaki gebelerde preterm eylem insidansı artar. Yaklaşık otuzbin gebenin izlendiği bir çalışmada, gerek genç, gerekse ileri yaştaki annelerde (20 yaşından küçük veya 35'den büyük) erken doğum oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (29).

Ayrıca hastaların eğitim düzeyi ve aylık gelirleri göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, erken doğum ile düşük sosyoekonomik düzey arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30).

Diğer taraftan, Anne-Fetus Tıp Birimleri Networkü çalışması, risk skortlama sistemlerinin preterm doğum yapan çoğu kadını tanımada yetersiz kaldığını göstermiştir (31). Öte yandan preterm doğum riskini tahmin etmek konusunda diğerlerine göre daha değerli olan değişkenler sözkonusu olabilir. Risk skortlama sistemleri ve diğer tarama testlerinin birlikte kullanımının spontan preterm doğumu tahmin edebilme konusunda daha olumlu sonuçlar vermekte olduğu bildirilmiştir (11,32).

Ambulatuvar tokodinamometre: Preterm eylemin, olay geri dönüşümsüz hale gelmeden önce tanınması önemli bir hedeftir. 1957'de Smyth'in (33) bir eksternal tokodinamometre geliştirmesini takiben bu yöntemle uterus aktivitesinin monitörizasyonu giderek artan ilgiyle karşılanmıştır. Ambulatuvar uterus monitörizasyonuna imkan tanıyan benzer aletlerin kullanımına dayanan preterm doğumu önleme programları 1985'den beri kullanılmaktadır. Kontraksiyon sensörü abdomenin çevresine sarılmakta ve belde taşınan küçük bir elektronik kayıt cihazına bağlanmaktadır. Bu kayıt cihazı, günlük olarak uterus aktivitesini telefonla sağlık merkezine iletmeye yaramaktadır. Ancak bu programlar oldukça pahalıdır. Preterm doğumu önlemek için, evde kullanılan cihazlarla uterus kontraksiyonlarının monitörize edilmesinin yaygınlaşması A.B.D.'nde kayda değer muhalefetle karşılaşmıştır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists 1995) bu pahalı sistemin preterm doğum oranını gerçekten etkileyebileceğinin henüz net olarak ortaya konulmadığını vurgulamıştır (34). Yakın geçmişte yapılan çalışmalar da, evde uterus aktivitesi monitörizasyonunun preterm doğumu önlemede etkisiz olduğunu göstermiştir (35,36).

Biyokimyasal Belirteçler: Preterm doğumu önceden belirlemek için maternal plazma ve serumda C-reaktif protein (CRP), corticotropin-releasing hormon (CRH), alfa-fetoprotein (AFP), ferritin, interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1), intraselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1), servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin, prolaktin ve tükrük salgısında estriol gibi çeşitli belirteçlerle çalışmalar yapılmıştır.

C-reaktif protein (CRP) akut faz reaktanlarının prototipidir. Normal insan serumunda 0.5mg/dl gibi düşük bir değerdeyken enflamasyonun ortaya çıkmasından yalnızca 6 saat gibi kısa bir süre sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. 24 saat içinde 24 kat artabilir. Yapılan bir çalışmada 22. gebelik haftasından sonra, sorunsuz gebelerde CRP düzeyi 0.7-0.9 mg/dl

olarak bulunmuş ve %95 oranında 1.5 mg/dl'den az olduğu belirtilmiştir. Gebe olmayanlara göre yüksek olan bu değerlerin doğum öncesinde özellikle arttığı görülmüştür. Birçok çalışmada yükselmiş serum CRP seviyesinin intrauterin enfeksiyonla ve preterm erken membran rüptürü (PEMR) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (37-41).

Kortikotropin releasing hormon (CRH) ikinci ve üçüncü trimesterde plasenta tarafından sentezlenen ve doğum eyleminin potansiyel düzenleyicisi olarak kabul edilen bir peptiddir. Preterm doğum eyleminden haftalar önce maternal serum seviyelerinin yükseldiği ve bir prediktif test olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir (42-44). Maternal plazma CRH düzeyleri, preterm doğumlarla birlikte, intrauterin enfeksiyonlar ve prematür membran rüptürü gibi pek çok olayda da yükselme gösterir. Bir çalışmada 24. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar 2-4 haftalık aralıklarla bakılan CRH düzeylerinde bir artış olduğu gösterilmiştir. Artış eğrisinin 37. gebelik haftasından önce doğum yapanlarda daha dik olduğu bulunmuştur (45). CRH'un klinik etkinliğinin saptanması için daha geniş prospektif çalışmalara gerek vardır.

Maternal serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin ikinci trimesterde artışı, preterm erken membran rüptürü ve preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur. Ortanca (median) değer 3 kat üstündeki artışlarda bebeklerin %25'i preterm doğmuştur. Ancak bu testin prediktivitesi yüksek değildir (46-48).

Ferritin insanlarda total demir deposu olarak görev yapar. Bunun yanısıra enflamasyon varlığında akut faz yanıtı olarak artmaktadır. (49). Akut ve kronik enfeksiyonlarda, preeklampside, Stili ve Gaucher hastalığında, kardiovasküler cerrahiye bağlı doku zedelenmelerinde, karaciğer hasarı ve malignitelerinde ve hematolojik malignitelerde plazma seviyeleri yükselmektedir (49,50). Yapılan çalışmalarda 2. ve 3. trimesterlerde artmış ferritin düzeyi ile erken doğum ve PEMR arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca

ferritin, erken preterm doğumlarda geç preterm doğumlara göre daha fazla yükselmektedir. Bunun nedeni erken preterm doğumların intrauterin enfeksiyonlarla daha sıklıkla ilişkili olması olabilir. Çalışmalar PEMR ve preterm doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiğini ve ferritinin preterm doğum tehdidi ve PEMR takibinde kullanılabileceğini destekler niteliktedir (40,49-53).

İntrauterin enfeksiyonlara bağlı olan preterm doğumlarda interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinler, fosfolipaz A₂ gibi prostaglandinler, sentez mediatörleri ve glikolipid seramid laktosid gibi fagositoz ürünlerinin amniotik sıvı ve plazmada yükselmeleri preterm eylemin tanınmasında yardımcı olabilir (54-56). Preterm eylem saptanan gebelerden amniosentez ile alınan örneklerde IL-6 düzeyinin ≥ 11.3 ng/ml olması halinde amniotik sıvıya mikrobiyal invazyon olduğu %100 duyarlılık ile gösterilmiştir. Ancak asemptomatik kadınlarda bu mediatörlerin önceden belirleyicilikleri düşüktür (48,57).

Akercan ve arkadaşları (58) yaptıkları prospektif çalışmada, 24.-36. gebelik haftalarında servikal sekresyonlarda phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) düzeylerini kalitatif olarak araştırmışlardır. Sağlıklı gebeliği olan kontrol grubundaki hastalarda IGFBP-1 negatif olup hastaların tamamı >37 haftada doğum yaparken; preterm eylem bulguları olan gebelerden sonucu pozitif olanların %33'ü <37 haftada doğum yapmıştır. Phosphorylated IGFBP testinin spesifisitesi %87, sensitivitesi %78, pozitif prediktif değeri %73, negatif prediktif değeri %90 bulunmuştur. Bu testin preterm doğumu belirlemede değerli olduğu sonucuna varılmıştır. Yüksek negatif prediktif değerinden dolayı gereksiz medikal girişimlerden kaçınmada yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Marvin ve arkadaşları (59) servikovajinal sıvıda intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) için 3ng/ml eşik değerinin, 3 gün içinde doğumu belirlemede sensitivitesini %33.3, spesifisitesini %98.9, pozitif prediktif değerini %75, negatif prediktif değerini %93.9 olarak bulmuşlardır.

Maternal estriolün % 90'ı fetal kaynaklı olup doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselmeye başlar. Pek çok araştırmacı, annenin salgılarındaki artmış estriol oranıyla, takiben ortaya çıkan preterm doğumlar arasında bir ilişki bildirmişlerdir. Anne salgılarındaki estriolün potansiyel değerini gözden geçirmişler ve bu testin daha ileri değerlendirilmelerden geçmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır(60-63).

Desiduadan salgılanan prolaktinin amino asit dizisi, kimyasal ve biyolojik özellikleri ile hipofizer prolaktin ile aynıdır. Sentez ve salınımı plasenta, fetal membranlar ve desidual faktörler tarafından kontrol edilir. Desidual prolaktinin amniotik sıvı hacmi ve elektrolit konsantrasyonlarını düzenlediğine inanılmaktadır. Ayrıca fetusta sürfaktan sentezini düzenler ve uterus kasının kasılmasını inhibe eder (64). Trofoblast veya fetal zarlar da prolaktin üretebilir. Amniotik sıvıda bulunan prolaktinin kaynağı desidualdır. Fetal dolaşımdaki prolaktin ise fetal hipofizden kaynaklanır (65). Servikovajinal fibronektinin preterm eylemde önemli bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmasından sonra desidual orijinli prolaktin üzerinde de çalışmalar yoğunlaşmıştır. Preterm eylemi olan hastalarda vajen ve ektoservikste prolaktin bulunmasının mekanizması muhtemelen fetal fibronektin için önerilene benzemektedir. Diğer bir deyişle, membranların desiduadan ayrılmaya başlaması fetal membranlardan transport edilebilenden daha fazla miktarda prolaktinin servikse sekrete edilmesine yol açmaktadır. Ancak amniyotik sıvının da prolaktin içermesi ve zedelenen membranın bu polipeptidin transportuna olan geçirgenliğinin artabilmesi amniyotik sıvının da potansiyel bir diğer kaynak olabileceğini göstermektedir. O'Brien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada servikovajinal prolaktinin preterm eylem için pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %45, sensitivitesi %61, spesifisitesi %75 olarak bulunmuştur. Servikovajinal prolaktin pozitifliği düşük doğum ağırlığı ve latent faz kısalığı ile de ilişkilendirilmiştir (66).

Servikovajinal sekresyonlarda araştırılan birçok madde içinde en önemlisi fetal fibronektindir. Fetal fibronektin 440.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Koryonik dokular tarafından üretilir. Anne karnında, amniotik sıvıda, plasental doku ve desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta bulunur. İmmunohistokimyasal çalışmalar fetal fibronektinin intervillöz boşluğa komşu desidua bazalisin ekstrasellüler matriksinde bulunduğunu göstermiştir. İmplantasyon fazında hücreler arası bağlantılarda ve plasentanın desiduya olan bağıını sürdürmede rol oynadığı düşünülmektedir (67). Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu yeni yeni doldurmaya başlarken servikovajinal sıvılarda gözlenmesi normaldir. Servikovajinal sekresyonlarda pozitiflik oranı 21.-37. haftalar arasında sadece %3-4'tür (68). Gebeliğin 24. haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması fetal membranların mekanik ya da inflamasyona bağlı hasarını ve desidüadan ayrıldığını gösterir.

Fetal fibronektin enzim bağı bir immunosorbent (ELISA) yöntemi ile ölçülmektedir ve 50 ng/mL'nin üzerindeki değerleri pozitif kabul edilmektedir. İncelenecek örneğin amniyon sıvısı ve anne kanı ile kontamine olması engellenmelidir. İlk olarak Lockwood ve arkadaşları (68) membran rüptürü öncesinde servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektinin gösterilmesinin, preterm eyleme işaret eden bir belirteç olduğunu bildirmişler ve preterm doğumu belirlemedeki sensitivitesinin %82, spesifitesinin %83, pozitif prediktif değerinin %83 ve negatif prediktif değerinin %81 olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalar pozitif fibronektin testlerini preterm doğumla ilişkilendirmekle beraber, özellikle negatif sonuçlar preterm eylem gerçekleşmeyeceğine dair daha kuvvetli bir tahmine olanak sağlar (67,69). Goepfert ve arkadaşları (70) 24., 26., 28. ve 30. gebelik haftalarında servikovajinal sıvılarda 20-300 ng/ml fetal fibronektin değerlerinin spontan preterm doğum riskini arttırdığı ve 35. haftadan önce spontan preterm doğumlar için 24.-30. haftalar arasında 50 ng/ml fetal fibronektin değerlerinin belirleyici olduğunu göstermişlerdir. Goldenberg ve arkadaşları (71,72) 1996 ve 2000 yılında yapmış oldukları iki çalışmada 18., 22. ve 24. gestasyonel

haftalarda servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin saptanmasının, gelişecek preterm doğum için kuvvetli bir tahmin aracı olduğunu bildirilmişlerdir Closset ve arkadaşları (73) preterm doğum tehdidi ile yatırılan, preterm membran rüptürü olmayan 24.-36. gebelik haftaları arasındaki 61 tekil gebede, servikovajinal sıvıda fetal fibronektin pozitifliğinin, preterm doğum için sensitivitesinin % 52, spesifitesinin %89, pozitif prediktif değerinin %75, negatif prediktif değerinin %76 olduğunu göstermişlerdir. Leitch ve arkadaşlarının (74) yapmış olduğu 27 çalışmanın metaanalizinde, fetal fibronektinin preterm doğumun etkili bir tahmin aracı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Cox ve arkadaşları (75) ise servikal dilatasyonun preterm doğumu tahmin gücünün fibronektin saptanmasından daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Hincz ve arkadaşları (76) fibronektin ve Bishop skorlaması birlikte değerlendirildiğinde 28 gün içerisinde preterm doğumu belirlemede sensitivitenin arttığını göstermişlerdir. Fetal fibronektin ile serviksin ultrasonografik değerlendirilmesinin birlikte ele alındığı çalışmalarda, kombine kullanımın preterm doğumu belirlemede, yöntemlerden sadece birinin kullanılmasına göre daha yüksek sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (77-79). Lams ve arkadaşlarının (80) yaptıkları çalışmada, preterm doğum öyküsü olan, 22.-24. gebelik haftalarında fetal fibronektin pozitif olan hastalarda, negatiflere göre preterm doğum tekrarlama riskinin iki kat, aynı zamanda servikal kısalma da saptananlarda ise dört kat arttığı bulunmuştur.

Servikal Dijital Muayene: Erken doğum tehdidinde klinik yönetim için serviksin durumunu değerlendirmek çok önemlidir. Servikal değişikliklerden erken haberdar olma ve uygun yaklaşım, preterm doğumu önlemeye yardımcı olabilir. Servikal kanalı değerlendirmede vajinal muayene ve Bishop skorlaması yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlk olarak 1865'de Gream ve arkadaşları (81) yumuşak serviksin erken doğuma sebep olduğunu rapor etmiştir. Papiernik ve arkadaşları (82) 4430 gebede 37. haftadan önce servikal durumu inceledikleri çalışmalarında, vaktinden önce gelişen servikal dilatasyonun preterm doğumu artırdığını göstermişlerdir. Papiernik'in çalışmasından sonra özellikle Fransız obstetrisyenler servikal internal os genişlemesi ve servikal değişikliklerin erken doğum riski ile direkt bağlantılı olduğunu düşündükleri için serviksin aylık dijital muayenesine yönelmişlerdir. Stubbs ve arkadaşları (83), 191 gebede 28 ile 34. haftalar arasında servikal muayeneler yapmışlar ve 1 cm'den daha fazla dilatasyona veya %30'dan daha fazla efasmana sahip olan gebelerin preterm doğum açısından artmış risk altında olduklarını bildirmişlerdir. Copper ve arkadaşları (84) preterm doğum riski olan 570 hastayı 28. hafta civarında incelemişler ve servikal durumun, 37. haftadan önce doğum ihtimalini belirleyebildiğini bulmuşlardır.

34. haftada servikal silinme ve dilatasyonla birlikte prezente olan fetal kısmın aşağı yerleşimli olduğu gebeliklerde preterm doğum riski artmıştır. Bishop skoru 4-8 olarak saptanan preterm eylemdeki 32-36 haftalık gebelerin sadece %13'ünde gebelik 7 günden fazla devam edebilirken, Bishop skorunun 0-3 olduğu gebelerin %89'u 7 gün boyunca doğurmamışlardır (14).

Öte yandan birçok merkezli randomize çalışma ve bir meta-analiz periyodik olarak servikal dijital muayene uygulanan gebelerde erken doğum riskinde belirgin bir azalma saptamamıştır (85,86). Bu sonuçların bir kısmı gözlemciler arası değişikliklerle ve ultrasonografi ile karşılaştırıldığında dijital muayenenin servikal uzunluk hakkında ancak subjektif bir değerlendirme imkanı sağlaması ile açıklanabilmektedir (83,87)

Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal osun açık olmasıdır (14). Ancak internal os dilatasyonu eksternal os kapalı ise dijital muayene ile anlaşılabilir. Eksternal servikal osta önemli değişiklikler olmadan ortaya

çıkan internal os dilatasyonu ancak ultrasonografik olarak gösterilebilir; böylelikle dijital muayeneden daha önce servikal kanalın durumu saptanabilir.

Andersen ve arkadaşlarının (88) servikal yetmezliği olmayan 164 tekil gebede 30. haftadan itibaren transvajinal-abdominal USG ve dijital muayene ile servikal uzunluk ölçümlerini değerlendirdikleri çalışmalarında, ortalama servikal uzunluk transabdominal USG ile 46.8mm, transvajinal USG ile 40.9mm ve dijital muayene ile sadece 17.9mm olarak ölçülmüştür. Transvajinal USG ile ölçülen servikal uzunluğun 39mm'den az olması artmış erken doğum riski ile ilişkilendirilmiş ve bu yöntemle erken doğumların %76'sının saptanabileceği bildirilmiştir. Servikal efasmanın dijital olarak değerlendirilmesi erken doğumların %71'ini tahmin edebilirken transabdominal USG ile ölçülen servikal uzunluğun erken doğumu öngörmede yetersiz olduğu gösterilmiştir. Dijital muayene ile transvajinal USG'yi karşılaştıran çalışmalar –biri hariç (89)– dijital muayenenin servikal uzunluğu normalin altı değerlerde yansıttığını göstermiştir (90-94). Blade ve arkadaşları (93). bu iki yaklaşımda servikal uzunluk ölçümleri arasında yaklaşık 5.4mm'lik bir fark olduğunu belirtmişlerdir. Crane ve arkadaşları (92). multipl lojistik regresyon analizine başvurdukları çalışmalarında servikal uzunluğun transvajinal USG ile ölçümünün erken doğumu öngörmede dijital muayeneye göre daha değerli olduğunu bulmuşlardır.

Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi: Günümüzde erken doğum için düşük ve yüksek riskli hastaları birbirinden ayırmada başvurulabilecek klinik yaklaşımların yetersizliği, prematür olarak doğabilecek bebeklerin perinatal dönemde karşılaşılabilecekleri riskler göz önünde tutulduğunda, çoğunlukla gereksiz hospitalizasyonlar ile sonuçlanmaktadır. Hastaneye yatırılan hastaların büyük bir kısmına ise uzun süreli kullanımda yararları tartışmalı olan ve aynı zamanda potansiyel riskler de taşıyabilen tokolitik tedaviler de uygulanmaktadır. Diğer yandan hastaneye yatış getirdiği maliyetinin yanısıra bir stres kaynağı olması nedeniyle. ailenin düzeni ve hasta psikolojisi üzerine olumsuz etkiler gösterebilir (95-97). Preterm doğum

açısında USG ile serviksin değerlendirilmesi, kullanım kolaylığı, hızlı uygulanabilmesi, düşük maliyeti ve yan etkilerinin olmaması nedeniyle ilgi çeken bir yöntemdir. Diğer taraftan kontraksiyonları termden önce başlayan kadınların hastanede kalış süresini kısaltabileceği, gereksiz tokolitik tedavi verilmesinin önüne geçebileceği ve hastane maliyetlerini de azaltabileceği gösterilmiştir (98). Rageth ve arkadaşları (99) preterm doğum risk olan gebelerde vajinal sonografi ile serviksin değerlendirildiği ve tokolitik tedavinin 30mm'nin altındaki servikal uzunluklar ile sınırlandırıldığı çalışmalarında, 10 günden fazla hastanede yatış oranını %55'den %25'e, ortalama hastanede yatış süresini 18 günden 8 güne indirmeyi başarmışlardır. Preterm doğum oranları ise değişmemiştir.

Ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi transabdominal, transvajinal ve transperineal olarak yapılabilmektedir. Teknik zorluklar nedeni ile transabdominal USG'de servikal uzunluğun değerlendirilebilmesi olguların sadece %74-76'sında mümkün olabilmektedir. Transvajinal USG ile bu oran %99.5'dir. Gözlemciler arası farklılıklara bağlı olarak servikal uzunluk ölçümleri transabdominal USG ile %3-4 (2-4 mm) arası bir farklılık gösterebilmektedir. Birbirini takip eden ölçümlerde ortalama farklılık transabdominal USG ile 3.5 (± 2) mm, transvajinal USG ile 2.3 (± 2) mm olarak belirlenmiştir. Bu nedenle servikal uzunluğun ölçülmesinde ve gözlemciler arası farkın engellenmesinde transvajinal USG daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (88,100-104).

Yazıcı ve arkadaşları (105) transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ve transperineal ultrasonografinin (TPUSG) preterm doğum için prediktif değerlerini karşılaştırmak için 24. haftada ölçüm yaptıkları düşük riskli gebelerde iki yöntem arasında belirgin farklar saptamışlardır. TPUSG'de servikal uzunluk için eşik değer 32.5mm kabul edildiğinde, preterm doğumu öngörmeye sensitiviteyi %77, yanlış pozitiflik oranını %17 olarak belirlemişler ve serviks ancak iyi görüntülenebildiği zaman, TPUSG'nin preterm doğumu TVUSG kadar doğru bir şekilde belirleyebileceğini ifade etmişlerdir.

TVUSG ile servikal uzunluk ölçümü, aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği bir kesitte ve görüntü ekranın $\frac{3}{4}$ 'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapılmalıdır. Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçülmeli ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulunmalıdır. Her gebede ölçüm üç kez yapılmalı ve görüntü kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk dikkate alınmalıdır (106,107). Servikal uzunluk ölçümü için uygun kesit Resim 1'de gösterilmektedir.

Resim 1. Transvajinal ultrasonografide servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü

Son zamanlarda aktif travayda olan veya olmayan çeşitli hasta gruplarında yapılan birçok çalışma, serviks uzunluğunun ultrasonografi ile değerlendirilmesinin preterm doğumun öngörülmesinde belirleyiciliğinin yüksek olduğunu göstermiştir (16,77,106,108-111). Ancak yine birçok çalışmada 11.-15. gestasyonel haftalar arasında ölçülen servikal uzunlukların preterm doğum yapanlarla term doğum yapanlar arasında farklılık göstermediği ve servikal uzunluğun erken doğum yapacak kadınlarda da ancak gebeliğin 15. haftasından sonra kısaltmaya başladığı gösterilmiştir (112-114).

Murukawa ve arkadaşları (115). erken doğum sancıları başlayan kadınlarda servikal uzunluğun öngörücü değerini tekil normal gebeliği olan kadınlarda değerlendirmişlerdir. Çalışma grubundaki gebelerin %52'si preterm doğum yapmış ve servikal uzunluk ile gestasyonel yaş arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır ($r = -0.4$; $P < 0.001$). Başlangıçta 20mm'nin altında bir servikal uzunluk tanımlanmasının %100'lük pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir

Goffinet ve arkadaşları (116) aynı şekilde erken doğum ağrıları nedeni ile hastaneye yatırılan, membran rüptürü veya serklajı olmayan ve 2cm'den az servikal açıklığı olan hastalarda transvajinal USG'nin erken doğumu öngörmedeki yerini araştırmışlardır. Tüm kadınlar arasında erken doğum prevalansını %22.2, servikal uzunluğu ≤ 26 mm olanlar arasında %40.4 ve >26 mm olanlar arasında %8.2 olarak bulmuşlardır (OR = 7.6; % 95 güvenilirlik aralığı = 2.8-20.6; P < 0.001).

Venditelli ve arkadaşları (117), 1987-1997 yılları arasında yapılan, aktif preterm doğumla başvuranlara servikal uzunluk ölçümünün uygulandığı, 9 ultrasonografik servikal uzunluk ölçümü çalışmasını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmalar materyal ve metodolojileri açısından çalışma gruplarının seçimi ve servikal uzunluk ölçüm metodları bakımından farklılık gösterse de servikal uzunluğun en iyi belirleyici değerinin 18-30mm arasında olduğu ve servikal uzunluk ölçümünde sensitivitenin %68-100, spesifisitenin ise %30-78 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Berghella ve arkadaşları (16). erken doğum riski olan 168 gebede yaptıkları çalışmalarında, gebeliğin 14.-18. haftalarında saptanan 25mm'nin altındaki bir servikal uzunluğun preterm doğum için %70 pozitif prediktif değer taşıdığını, buna karşılık gebeliğin 18.-22. haftaları arasında saptanan 35mm'nin üzerinde bir servikal uzunlukta ise preterm doğum riskinin sadece %4 gibi düşük bir seviyede olduğunu bildirmişlerdir.

Owen ve arkadaşları (111) preterm doğum öyküsü olan yüksek risk grubundaki 183 gebe üzerinde çalışmışlardır. Bu gebelere 16.-18.haftalarda ve takiben 24. haftaya kadar 2 haftada bir tranvajinal USG ile servikal uzunluk ölçümü yapılmıştır. 25mm'nin altında servikal uzunluğu olan kadınların 35. haftadan önce doğum yapma riskinin 4.5 kat fazla olduğunu ve bu eşik değerinde servikal uzunluk ölçümlerinin sensitivitesinin %69, spesifisitesinin %80 ve pozitif prediktif değerinin %55 olduğunu göstermişlerdir

Pardo ve arkadaşları (118) erken doğum öyküsü olan ve gebe olmayan kadınların servikal uzunluklarını değerlendirdikleri çalışmalarında, 34. haftadan önce spontan erken doğum yapan 54 kadın ile term doğum yapan 104 kadını karşılaştırmışlardır. Postpartum 12. haftada servikal uzunluğun erken doğum yapan kadınlarda ($36 \pm 6\text{mm}$), term yapan kadınlardan ($38 \pm 4\text{mm}$) farklı olmadığı saptanmıştır. Buna göre, serviksteki kısalmanın geri dönüşümlü bir olay olduğunu, gebelikte ortaya çıktığını ve muhtemelen gebeliğe bağlı adaptasyon mekanizmalarındaki yetersizlikten kaynaklandığını düşünmüşlerdir

Birçok çalışma, düşük ve yüksek riskli gruplarda 15-30mm'lik servikal uzunluk erken doğum için eşik değer kabul edilerek planlanmıştır. Çalışmalarda erken doğum için en yüksek riske sahip bir popülasyonla çalışıldığında ve en kısa serviks uzunluğu kullanıldığında en büyük pozitif prediktif değer elde edilmektedir (22,119,120).

Sonografik servikal uzunluk ölçümünün düşük risk grubunda olan asemptomatik hastalarda preterm doğumu öngörmedeki değeri tartışmalıdır. Shi (121) ve Özdemir (107) gibi çalışmacılar eşik değerini 18-30mm olarak kabul ettikleri servikal uzunluk ölçümlerinin preterm doğumu belirlemedeki sensitivitesini %68-100, spesifitesini %78-100, pozitif prediktif değerini %100, negatif prediktif değerini ise %97-100 olarak bildirmişlerdir. Buna karşın Ermiş (106), Hasegawa (108) ve Iams (109) gibi araştırmacıların çalışmalarında servikal uzunluk ölçümlerinin erken doğumu belirlemedeki sensitivitesi %23-54, pozitif prediktif değeri ise %13-47 dolaylarında görünmektedir. Goldenberg ve arkadaşları da (77) erken doğum riski düşük olan popülasyonda kısa servikal uzunluk ölçümlerinin pozitif fetal fibronektin ile kombine edildiğinde dahi erken doğum için düşük pozitif prediktif değere (%18) sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışma sonuçları arasındaki bu farklar, kısmen de olsa, servikal uzunluk değerlendirmelerinin farklı haftalarda yapılmasından kaynaklanabilir.

Servikal efasmanın term doğumlar için 32. haftada, erken doğumlar için 16-24. haftalarda başladığı ultrasonografik olarak gösterilmiştir. İnternal osdaki bu değişim süreci eksternal os değişikliklerinin fark edilmesinden çok daha önce meydana gelmektedir. Servikal efasman yavaş bir şekilde meydana gelmektedir ve klinik olarak belirgin erken doğum sancularından çok daha önce oluşmaktadır. Bu açıdan servikal uzunluğun transvajinal ultrasonografik ölçümünün erken doğumu ön görmede yararlı olabileceğini düşünmek mantıklıdır. Şüpheli erken doğum sancuları olan semptomatik kadınlarda 20mm'nin altında servikal uzunluklar erken doğumun mutlak habercisi olmayabilir. Fakat 30mm'nin üzerindeki uzunluklar muhtemelen erken doğumun olmayacağını düşündürür (3,16,111,121-123).

Preterm eylem açısından anlamlı olabilecek diğer bir kriter servikal kanalda hunileşmedir (funneling). Gomez ve arkadaşları (90) erken doğum ağrıları başlamış, membranları intakt, tekil gebeliği olan servikal dilatasyonu 3cm'den az olan gebelerde erken doğumu öngörmede ultrasonografi ve serviksin dijital muayenesini karşılaştırdıkları çalışmalarında; erken doğum prevalansını %37.3 olarak bulmuşlardır. Dikkate alınan servikal parametrelerin servikal uzunluk, huni uzunluğu ve genişliği ve servikal indeksden (huni uzunluğu+1/ endoservikal uzunluk) oluştuğu bu çalışma, lojistik regresyon analizi sonucunda ultrasonografik servikal ölçümlerle erken doğum arasında belirgin ilişkiyi vurgulamıştır. 18mm ve altı servikal uzunluk preterm doğum için riski 3.9 kat (% 95 güvenilirlik aralığı = 1.8-8.5), hunileşme varlığı 2.5 kat (% 95 güvenilirlik aralığı = 1.1-5.9) ve ≥ 0.52 servikal indeks 6.4 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 2.8-14.7) arttırmaktadır.

Timor-Tritsh ve arkadaşları (124) ise erken doğum sancuları nedeni ile hospitalize edilen çoğul gebelikli, serklajlı veya membran rüptürlü hastalarda servikal uzunluk, internal osta açıklık ve hunileşmeyi değerlendirdikleri çalışmalarında, preterm doğumu öngörmede en önemli faktörün hunileşme olduğunu, ancak servikal uzunluk ve internal osta oluşan açıklığın da tek

başlarına veya birlikte erken doğum için iyi bir prediktör olarak kullanılabileceklerini belirtmişlerdir.

Rizzo ve arkadaşları (79) erken doğum sancıları olan, membran rüptürü olmayan ve servikal açıklıkları 3cm'den az olan tekil gebelerde servikal uzunluk, hunileşme ve servikal indeksin prediktiviteğini araştırdıkları çalışmalarında, ≥ 0.5 'lik bir servikal indeksin %70.2 sensitivite, %80.3 spesifisite, %73.3 pozitif prediktif değer ve %77.8 negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir

Servikal hunileşme erken doğum riskini, Taipale ve arkadaşlarına (125) göre 17-27 kat, Özdemir ve arkadaşlarına (107) göre ise 4.4 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 1.0-19.3) arttırmaktadır. Ermiş ve arkadaşlarının (106) çalışmasında hunileşme varlığı 37. haftadan önceki doğum oranında anlamlı bir artışa neden olmazken (RR = 2.67; % 95 güvenilirlik aralığı = 0.56-11.15), 34. haftadan önce doğum riskini 23.6 kat (% 95 güvenilirlik aralığı = 2.1-262.3) arttırmaktadır.

Diğer çalışmacıların aksine, Crane ve arkadaşları (92) erken doğum için hospitalize edilen tekil ve ikiz gebeliklerde serviksi transvajinal USG ile değerlendirdikleri çalışmalarında hunileşmenin tekil gebelik için rölatif riskini 1.31 (%95 güvenilirlik aralığı = 0.26-6.67), ikiz gebeler için ise 3.03 (%95 güvenilirlik aralığı= 0.22-41.1) olarak belirlemişler ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bu veriler ışığında servikal hunileşmenin preterm doğum için bağımsız bir öngörücü değerinin olmadığını iddia etmişlerdir.

Iams ve arkadaşları (109) 3mm ve daha fazla hunileşme saptanmasının 35. gebelik haftasından önceki preterm doğumların öngörülmesinde sensitivitesini %25; Taipale ve Hiilesmaa (125) ise, servikal kısalma ile birlikte 5mm veya üzerinde hunileşmenin 35. haftadan önce doğumlar için sensitivitesini %29 olarak tespit etmişler ve düşük sensitivite ve

düşük PPD nedeniyle bu faktörün erken doğumu belirlemedeki başarısının, özellikle düşük riskli popülasyonda, zayıf olduğunu vurgulamışlardır.

Preterm doğumların büyük bir kısmının daha önceden preterm doğum öyküsü olmayan veya preterm doğum için risk taşımayan “düşük risk” grubunda meydana geldiği bilinmektedir. Planlanan çalışmanın amacı preterm doğum açısından düşük riskli gebelerde transvajinal ultrasonografi ile ikinci trimesterin başından itibaren 2 haftalık aralıklarla takip edilecek olan servikal uzunluğun spontan preterm doğumu ön görmedeki yerini ve bu amaçla kullanılacak eşik değerini belirlemektir.

Çalışma ayrıca Zalar ve arkadaşlarının (126) araştırmalarında önerdikleri şekilde erken doğum için risk altında oldukları düşünülen gebelerde profilaktik girişimlerin yeri de araştırılacaktır. Kısa serviksli gebelerde profilaktik serklajın yeri kuşkulu olduğu için profilaktik serklaj bu çalışma kapsamına alınmayacaktır. Profilaktik olarak kullanılacak tokolitikler arasında beta adrenerjikler, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum sülfat ve prostaglandin sentez inhibitörleri düşünülebilir. Erken doğum açısından risk grubundaki hastalarda profilaktik tokolizin faydasını gösteren literatür verisi bulunmamakla beraber bu hastaların serviks uzunlukları özel olarak değerlendirilmiş değildir. Ancak servikal uzunluklarına göre seçilecek bir alt grupta profilaksinin faydası olabileceği Zalar ve arkadaşları (126) tarafından da gösterilmiştir. Bu araştırmacıların kullanmış oldukları terbutalin veya diğer beta adrenerjik ilaçlar yerine preterm eylemdeki hastalarda daha etkin olduğu belirlenmiş olan kalsiyum kanal blokerleri, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin nisbi azlığı nedeni ile tercih edilebilir. Bu çalışmada kısa serviks uzunluğu olan olguların iki gruba ayrılarak kalsiyum kanal blokeri nifedipine randomize edilmesi suretiyle profilaktik olarak verilecek tokolitik tedavinin yerinin belirlenmesi de mümkün olabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Şubat 2004 – Eylül 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, UÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalar bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Çalışma grubu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine rutin antenatal takip amacı ile başvuran, tekil gebeliği olan, 13-36 haftalık 57 gebeden oluşturuldu. Daha önceden servikal yetmezliği olduğu bilinen, servikal serklaj uygulanmış, halen preterm kontraksiyonları olan gebelerle

plasenta previası, uterin mülleryan anomalisi, uterus myomları veya fetal anomalisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların ilk vizitte sistemik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Rutin transabdominal ultrasonografi ile değerlendirilen gebelerin fetal biyometrik ölçümleri yapılarak gebelik haftaları doğrulandı. Son adet tarihini bilmeyenlerin gebelik yaşlarını belirlemek için ilk trimester ölçümleri esas alındı. Daha sonra hastaların, 6.5 MHz'lik vajinal prob ile ultrasonografik servikal ölçümleri yapıldı. Tüm değerlendirmeler, standardizasyonu sağlamak için aynı hekim tarafından, Toshiba SSH-140A ultrasonografi cihazı kullanılarak yapıldı.

Transvajinal ultrasonografi uygulamalarında vajinal prob vajen içinde yavaşça ilerletilip, servikse bası yapmamasına özen gösterilerek serviksin sajital görüntüsü elde edildi. Servikal ölçümler aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği uygun kesitte ve görüntü ekranın $\frac{3}{4}$ 'ünü kaplayacak şekilde büyütülerek yapıldı. Serviksin kavisli olması nedeniyle, internal ve eksternal oslar arasındaki uzunluk düz bir hat üzerinde ölçülemediğinde, lineer bölümler halinde alınan ölçümler toplanarak servikal uzunluk hesaplandı. Her gebede ölçüm üç kez yapıldı ve görüntü kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk kaydedildi. Eksternal os ve internal os uzunluğunun net değerlendirilemediği olgularda gebe öksürtülerek, serviksin hareket ettirilmesiyle oryantasyon sağlandı. İnternal servikal osta 5mm ve üzerinde genişleme varlığı hunileşme (funneling) olarak kaydedildi. Gebelere preterm doğum eyleminin bulgu ve belirtileri hakkında bilgi verilerek, bunlardan birinin ortaya çıkması halinde kliniğimize başvurmaları önerildi.

İlk değerlendirme sonrasında hastalar 36. gebelik haftasına kadar 2 haftalık aralıklarla kontrollere çağrılarak servikal uzunlukları transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. Tüm kontrollerde hastaların rutin obstetrik muayeneleri tekrarlandı ve preterm doğum semptomları sorgulandı. Servikal

uzunluklarının kısa olduğu belirlenen veya hunileşme saptanan hastalara cinsel ilişkiden kaçınmaları önerildi.

Takiplerinin herhangi bir aşamasında servikal uzunluğu 30mm'nin altında ölçülen gebeler iki gruba randomize edildi; bir gruptaki hastalara aktif bir girişimde bulunulmazken, diğ er gruptaki hastalara 37. gebelik haftasına kadar profilaktik tokoliz amaçlı nifedipin (6x10mg, p.o.) verildi.

Tüm gebeler takipleri boyunca olası gebelik komplikasyonları açısından değerlendirildi ve fetal veya maternal endikasyonların gerekli kıldığı hallerde doğ um spontan travay beklenmeden indüklendi. Spontan travaya giren gebelerde ise doğ um mümkün olduğ unca vajinal olarak gerçekleştirildi; sezaryen ile doğ uma ancak uygun fetal veya maternal endikasyonların varlığ ında başvuruldu.

İstatistiksel değerlendirmeler Statistics Package for Social Sciences programı (SPSS, Version 12.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, A.B.D.) kullanılarak yapıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında t-testi, oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi; çeşitli değışkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin belirlenmesinde Pearson korelasyon katsayıları; servikal uzunluk ölçümlerinin gebelik boyunca gösterdiği değışikliklerin değerlendirilmesinde ve bu değışikliklerin gruplar arasında karşılaştırılmasında tekrarlanan ölçümler için genel lineer model kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Preterm doğum için düşük risk grubunda olup bu çalışmaya dahil edilen toplam 57 tekil gebenin demografik özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Yaş dağılımları Şekil 1’de verilen gebelerin ortalama yaşı 29.7 ± 4.8 (20-39); ortalama gebelik sayıları 2.1 ± 1.0 (1-5); ortalama doğum sayıları 0.9 ± 0.8 (0-3); ortalama abortus sayıları 0.2 ± 0.4 (0-1); ortalama elektif kürataj sayıları 0.1 ± 0.4 (0-2); ortalama yaşayan çocuk sayıları ise 0.8 ± 0.8 (0-2) idi.

Tablo 5. Çalışma kapsamına alınan hastaların demografik özellikleri

	Ortalama \pm SD
Yaş	29.7 \pm 4.8
Gebelik sayısı	2.1 \pm 1.0
Doğum sayısı	0.9 \pm 0.8
Abortus sayısı	0.2 \pm 0.4
Elektif küretaj sayısı	0.1 \pm 0.4
Yaşayan çocuk sayısı	0.8 \pm 0.8

Şekil 1. Çalışma kapsamına alınan olguların yaş dağılımı

Hastaların %91.2'sinin (n=52) gebelik sayıları üç ve altında, %98.2'sinin (n=56) doğum sayıları iki ve altında idi. Abortus öyküsü olan hastaların oranı %15.8 (n=9), elektif küretaj öyküsü olan hastaların oranı %10.5 (n=6) idi. Yaşayan çocuğu olmayan hastaların oranı %42.1 (n=24), bir yaşayanı olanların oranı %38.6 (n=22), iki yaşayanı olanların oranı ise %19.3 (n=11) olarak belirlendi.

Beş (%8.8) hastanın daha önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastada servikal yetmezlik öyküsü yoktu.

Şekil 2. Çalışma kapsamına alınan hastaların ortalama doğum haftası dağılımı

Doğumları ortalama 39.0 \pm 1.4 haftalıkken gerçekleşen hastaların doğum haftalarına göre dağılımları Şekil 2'de verilmiştir. Çalışmaya dahil olan 57 hastada 37. gebelik haftasından önce (preterm) doğum oranı %10.5 (n=6) olarak bulundu.

Preterm doğum yapan hastaların hiçbirinde önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü yoktu. Gebelerin yaşları (r=0.037; p=0.79) ve gebelik (r=0.11 p=0.4) veya doğum sayıları (r=0.16; p=0.22) ile doğum haftaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tüm hastaların %63.2'si (n=36) vajinal yoldan, %36.8'i (n=21) ise sezaryen ile doğum yaptı. Sezaryen olan hastalarda endikasyonların dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma kapsamına alınan hastalarda sezaryen endikasyonları

Endikasyon	Hasta sayısı	%
Akut fetal distres	2	9,5
Makrozomi	3	14,3
Geçirilmiş sezaryen	8	38,1
Baş-pelvis uygunsuzluğu	2	9,5
Primipar makat	3	14,3
Elektif	3	14,3
Toplam	21	100,0

Vajinal doğum yapan hastaların ortalama doğum haftası (39.1 ± 1.5) sezaryen ile doğum yapan hastalardan (38.7 ± 1.2) farklılık göstermiyordu ($p=0.29$). Benzer şekilde, vajinal doğum yapan hastalardaki preterm doğum oranı da (%11.1; n=4) doğumları sezaryen ile gerçekleştirenlerinden (%9.5; n=2) farklı değildi ($p=0.85$).

Vajinal yoldan doğuran toplam 36 hastanın 29'u (%80.6) spontan doğum yaparken, 7'sinde (%19.4) eylem indüklenmişti. İndüksiyon endikasyonları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Vajinal doğum yapan hastalarda indüksiyon endikasyonları

Endikasyon	Hasta sayısı	%
İndüksiyon yok	29	80,6
Preeklampsi	1	2,8

Preterm erken membran rüptürü	1	2,8
Term erken membran rüptürü	4	11,1
Miad aşımı	1	2,8
Toplam	36	100,0

Spontan vajinal doğum yapan hastaların ortalama doğum haftası 39.1 ± 1.5 ; indüksiyon ile vajinal doğum yapan hastaların ortalama doğum haftası 39.0 ± 1.5 idi. Her iki grup arasında doğum haftası açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.80$). Spontan vajinal doğum yapan hastalarda preterm doğum oranı %10.3 ($n=3$) iken bu oran travayın indüklendiği hastalarda %14.3 ($n=1$) olup iki grup arasında fark göstermiyordu ($p=0.77$).

Toplam 57 bebekten 30'u (%52.6) erkek, 27'si (%47.4) kız idi. Tüm bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $3,359 \pm 453$ gram idi. Erkek bebeklerin ortalama doğum ağırlığı ($3,395 \pm 556$ gram) ile kız bebeklerinki ($3,319 \pm 308$) arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p= 0.53$).

Cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde, ortalama doğum haftaları da erkek bebeklerle (38.8 ± 1.3) kız bebekler (39.2 ± 1.5) arasında farklı değildi ($p=0.35$). Erkek bebeklerin %10.0'u ($n=3$) preterm olarak doğarken, aynı oran kız bebekler için %11.1 ($n=3$) idi ($p=0.89$).

Tüm gebelik boyunca iki haftalık aralıklarla ölçülen ortalama serviks uzunluğu 13. haftadan 36. haftaya kadar anlamlı bir azalma gösteriyordu ($F=17.491$; $p< 0.001$) (Tablo 8) .

Tablo 8. Çalışma kapsamına alınan hastaların gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunlukları (mm)

Gebelik haftası	Ortalama \pm SD
13-14	42.0 \pm 5.0
15-16	41.2 \pm 4.9
17-18	39.8 \pm 5.3
19-20	38.7 \pm 5.6
21-22	38.5 \pm 5.3
23-24	37.9 \pm 5.4
25-26	37.1 \pm 5.7
27-28	36.4 \pm 5.5
29-30	35.4 \pm 5.9
31-32	33.9 \pm 6.4
33-34	32.4 \pm 6.7
35-36	31.4 \pm 7.4

Serviks boyunda haftalar boyunca ortaya çıkan bu anlamlı kısalma Şekil 3'de de gösterilmiştir.

Şekil 3. Çalışma kapsamına alınan hastaların gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı (mm)

Vajinal yoldan veya sezaryen ile doğum yapan hastalar arasında gebelik boyunca meydana gelen servikal uzunluk değişiklikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($F=1.866$; $p= 0.07$) (Şekil 4)

Şekil 4. Vajinal ve sezaryen ile doğum yapan hastalarda gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı

Haftalar boyunca takip edilen servikal uzunluk değişiklikleri spontan ve indüksiyon ile vajinal doğum yapan gebeler arasında da farklılık göstermiyordu ($F=1.030$; $p= 0.45$) (Şekil 5).

Şekil 5. Spontan ve indüksiyon ile vajinal doğum yapan hastalarda gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı

Aynı parametre kız ve erkek fetusa sahip olan gebeler arasında da farklı değildi ($F=0.752$; $p=0.68$) (Şekil 6).

Şekil 6. Kız ve erkek fetusa sahip olan gebelerde gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı

Gebelerin serviks boylarında gebelik boyunca izlenen kısılmanın sonuçta term veya preterm doğum yapan hastalarda da benzer şekilde seyrettiği görüldü ($F=0.635$; $p=0.79$) (Şekil 7).

Şekil 7. Term ve preterm doğum yapan hastalarda gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı

Çalışmaya katılan hastalardan 17'sinin (%30.4) serviks uzunluğunun takibin herhangi bir aşamasında 30mm'nin altına indiği görüldü. Bu hastaların servikal uzunluklarında 13.-36. gebelik haftaları boyunca izlenen azalma servikal uzunlukları hiçbir aşamada 30mm'nin altına inmeyen hastalara kıyasla anlamlı olarak belirgindi ($F=5.636$; $p<0.001$) (Şekil 8).

Şekil 8. Servikal uzunluğu 30mm'nin üzerinde ve altında ölçülen hastaların gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı

Ancak serviks uzunluğu 30mm'nin üzerinde olan hastalarda ortalama 39.1 ± 1.4 olan doğum haftası ortalaması, serviks uzunluğunun 30mm'nin altında ölçüldüğü hastalarda 39.0 ± 1.2 olup iki grup arasında

anlamli bir farklılık saptanmadı ($p=0.84$). Serviks uzunluğu $<30\text{mm}$ olan hastaların preterm doğum yapma olasılığı da ($\%5.9$; $n=1$), serviks uzunluğu $\geq 30\text{mm}$ olan hastalardan ($\%10.3$; $n=4$) farklı değildi ($p=0.60$).

Serviks uzunluğu $<30\text{mm}$ ölçülen toplam 17 hastadan 8'ine ($\%47.1$) profilaktik nifedipin tedavisi verildi. Nifedipin alan hastaların ortalama doğum haftası (38.7 ± 1.0) ile almayanlarınkı (39.2 ± 1.4) arasında anlamli bir farklılık saptanmadı ($p=0.47$). 13.-36. gebelik haftaları arasındaki ortalama servikal uzunluk değışiklikleri de iki grup arasında anlamli farklılık göstermiyordu ($F=3.301$; $p=0.10$) (Şekil 9).

Şekil 9. Servikal uzunluğu 30mm ' nin altında olan hastalardan nifedipin kullanan ve kullanmayanlarda gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı

Çalışmaya alınan toplam 56 hastanın 5'inde ($\%8.9$) servikal hunileşme saptandı. Bu grupta servikal uzunlukta gebelik boyunca meydana gelen azalma hunileşme saptanmayan gruba göre anlamli olarak belirgindi ($F=2.942$; $p=0.005$) (Şekil 10).

Şekil 10. Servikal hunileşme olan ve olmayan hastalarda gebelik haftalarına göre ortalama servikal uzunluk dağılımı

Öte yandan, servikal hunileşme saptanan hastaların ortalama doğum haftası (39.3 ± 1.1) hunileşme saptanmayan hastalarından (39.0 ± 1.4) farklı değildi ($p=0.61$). Servikal hunileşmesi olmayan grupta 5 hasta ($\% 9.8$) preterm doğum yaparken, hunileşme saptanan grupta preterm doğuma rastlanmadı ($p=0.46$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir. Son 20 yılda artan erken doğum oranı 2002 yılında %12'ye, buna bağlı olarak düşük doğum ağırlıklı infantların oranı da %7.8'e yükselmiştir. Bu oran son 30 yılın en yüksek oranı olarak belirtilmiştir (8). Çalışmamıza dahil olan düşük risk grubundaki gebelerde de preterm doğum oranı %10.5 olarak bulunmuştur. Şüphesiz ki preterm doğum açısından yüksek risk grubunda olan hastalarda bu oran daha yüksek olabilir. Bu nedenle preterm doğum riski yüksek olan hastaların belirlenip preterm doğumları ve komplikasyonlarını önlemeye çalışmak doğum hekimliğinin en önemli konularından biridir.

Preterm doğum etyolojisinde sosyodemografik faktörler içinde en önemlisinin anne yaşı olduğu bilinmektedir (26-28). Yaklaşık otuzbin gebenin izlendiği bir çalışmada, gerek çok genç, gerekse ileri yaştaki annelerde (20 yaşından küçük veya 35'den büyük) erken doğum oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (29). Bizim çalışmamızda gebelerin yaşları 20 ile 39 arasında olup ortalama yaş 29.7 ± 4.8 olarak bulundu. Gebelerin yaşları ile doğum haftaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r= 0.037$; $p=0.79$). Bunun çalışma grubumuzdaki toplam ve özellikle de yaş spektrumunun iki ucundaki gebe sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ayrıca hastaların eğitim düzeyi ve aylık gelirleri göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, erken doğum ile düşük sosyoekonomik düzey arasında

sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30). Çalışmamıza dahil olan hastaların büyük bir kısmının sosyoekonomik düzeyleri orta veya iyiydi.

Önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü olan gebelerde, tekrar preterm doğum riskinin arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (22-24). Bir hastanın ilk gebeliği preterm doğumla sonuçlanırsa, sonraki gebeliklerde preterm doğum insidansı %14'tür (13). Foix-L'Helias ve arkadaşlarının (127) preterm doğumlardaki risk faktörlerini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında preterm doğum öyküsü için Odds Ratio 4.5 olarak bildirilmiştir. El-Bastawissi ve arkadaşlarının (128) A.B.D.'nde yaptıkları çalışmada ise preterm doğum öyküsü için Odds Ratio 6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda preterm doğum öyküsü olan beş (%8.8) hastanın hiçbirinde preterm doğum gerçekleşmemiş olmakla beraber hasta sayısının kısıtlılığı bu açıdan bir değerlendirme imkanını kısıtlamaktadır.

Günümüzde erken doğum için düşük ve yüksek riskli hastaları birbirinden ayırmada güvenilir klinik göstergelerin yetersizliği, prematür doğacak bebeklerin perinatal dönemde karşılaştıkları risklerden dolayı sık ve bazen gereksiz hospitalizasyonlara neden olmaktadır. Aynı nedenle uzun süreli kullanımda etkileri tartışmalı olan ve potansiyel yan etkiler de doğurabilecek çeşitli tokolitik tedavilere de başvurulması söz konusu olabilmektedir. Diğer yandan hastaneye yatış, getirdiği maliyetin yanısıra stres kaynağı olması nedeniyle aile düzeni ve hasta psikolojisi üzerine olumsuz etkilere yol açabilir (95-97).

Preterm doğum açısından ultrasonografi (USG) ile serviksin değerlendirilmesi, kullanım kolaylığı, hızlı ve ucuz olması ve hastaya herhangi bir risk getirmemesi nedeniyle ilgi çeken bir yöntemdir. Ayrıca erken doğum sancuları başlayan kadınların hastanede kalış süresini kısaltması, gereksiz tokolitik tedavi verilmesini engellemesi ve maliyeti azaltması açısından faydalı bir yöntemdir (98).

Iams ve arkadaşları (109), 2915 düşük riskli, tekil gebede 24.ve 28. haftalarda servikal uzunluk ölçümleriyle eşik değerler belirlemişler ve eşik değer 20mm kabul edildiğinde 35. gebelik haftasından önceki doğumları belirlemede USG'nin sensitivitesini %23, spesifisitesini %97; eşik değer 25mm kabul edildiğinde sensitivitesini %37, spesifisitesini %92; aynı değer 30mm kabul edildiğinde ise sensitivitesini %54, spesifisitesini %76 olarak saptamışlardır.

Hasegawa ve arkadaşları (108) ortalama gebelik haftaları 20 olan 298 düşük riskli gebeye servikal sonografi uygulamışlardır. Servikal uzunluk eşik değerini 30mm olarak kabul ettiklerinde, 37. gebelik haftasından önceki doğumları belirlemede USG'nin sensitivitesi %33, spesifisitesi ise %91 olarak hesaplanmıştır.

Taipale ve Hiilesmaa (125) 18.-22. haftalarda servikal uzunluğun 29mm ve altında olmasının, 35. haftadan önce doğum riskini ortalama servikal uzunluğa (40.7 ± 7.0 mm) göre 8 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 3-19) arttırdığını bildirmişlerdir. Servikal hunileşmenin 5mm veya daha fazla olması durumunda ise 35. haftadan önce doğum için rölatif riski 28 (%95 güvenilirlik aralığı = 12-67) olarak bulmuşlardır. Aynı çalışma servikal uzunluk ve hunileşme birlikte kullanıldığında da 35. haftadan önce doğumu belirlemede sensitivite %29 olarak belirlenmiştir. Yazarlar düşük sensitivitesi nedeniyle servikal uzunluk ölçümlerinin erken doğumu belirlemedeki etkinliğinin, özellikle düşük risk gruplarında zayıf olduğunu vurgulamışlardır (18).

Goldenberg ve arkadaşları (77) preterm doğumu ön görmede ikinci trimester servikal uzunluk ölçümleri ve fetal fibronektini karşılaştırmışlardır. 24.-30. gebelik haftalarında ölçülen ve 25mm'den düşük servikal uzunluk kısa serviks olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda pozitif fetal fibronektinin erken doğum için en güçlü prediktör olduğu ve bunu kısa serviks uzunluğunun takip ettiğini belirtmişlerdir. Ek olarak tüm ölçümler göz önünde bulundurulduğunda serviks kısaltıkça spontan erken doğum oranlarının arttığını göstermişlerdir. Yine de, erken doğum riski düşük olan popülasyonda

kısa servikal uzunluk pozitif fetal fibronektin ile kombine edildiğinde dahi erken doğum için pozitif prediktif değerin (%18) yetersiz kaldığını vurgulamışlardır.

Ermiş ve arkadaşları (106) 20.-24. haftalarda, düşük riskli tekil 390 gebede ortalama serviks uzunluğunu 42.5 ± 8.8 mm belirlemişler ve eşik değer 28mm olarak kabul edildiğinde servikal uzunluk ölçümlerinin 37. gebelik haftasından önceki preterm doğumları belirlemedeki sensitivitesini %24.1, spesifisitesini %97.2, pozitif ve negatif prediktif değerlerini ise sırasıyla %46.6 ve %92.7 olarak bildirmişlerdir. Aynı eşik değerin 34. gebelik haftasından önceki preterm doğumları belirlemedeki sensitivitesi %24, spesifisitesi %95.9, pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %13.3 ve %99.3 olarak saptanmıştır. 28mm'nin altında bir servikal uzunluk ölçümünün 37 haftadan önce preterm doğum için riski 11.2 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 3.2-38.3), 34 haftadan önce preterm doğum için ise 23.6 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 2.1-162.3) arttırdığı saptanmıştır.

Özdemir ve arkadaşları da (107) 20.-24. haftalarda değerlendirdikleri 79 tekil gebede, servikal uzunluk için eşik değeri 27mm olarak kabul etmişler ve USG'nin 37. gebelik haftasından önceki preterm doğumların öngörülmesinde sensitivitesini %77.8, spesifisitesini %100, pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %100 ve %97; bildirilen eşik değerin altındaki servikal uzunlukların preterm doğum için rölatif riskini ise 33.5 (% 95 güvenilirlik aralığı = 8.6-131.2) olarak belirlemişlerdir.

Shi ve arkadaşları (121) 16.-35. haftalar arasında 154 tekil gebe üzerinde çalışmışlardır. Preterm doğum yapan gebelerin sonografik servikal uzunluk ölçümleri ortalamasının (18 ± 6 mm) term doğum yapan gebelerin servikal uzunluk ölçümleri ortalamasından (32 ± 6 mm) anlamlı derecede kısa olduğunu ve ortalamanın 2 standart deviasyon altı (26mm) olarak kabul ettikleri eşik değerde serviks uzunluğunun %100 sensitivite ve %100 negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda serviks uzunluğu eşik değeri 30mm olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebelerin %69.6'sının serviks uzunluğu 30mm'nin üzerinde, %30.4'ününki ise 30mm'nin altında bulunmuştur. Serviks uzunluğu 30mm'nin altında veya üzerinde olan hastalar arasında ortalama doğum haftaları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serviks uzunluğu 30mm'nin üzerinde olan hastaların %10.3'ü, serviks uzunluğu 30mm'nin altında olanların ise %5.9'u preterm doğum yapmışlardır.

Preterm doğumun öngörülmesinde servikal hunileşmenin rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Taipale ve arkadaşları (125) 5mm veya üzerinde internal os genişlemesinin, 35. gebelik haftasından önceki doğumların öngörülmesi açısından sensitivitesini %16, spesifisitesini %99, pozitif prediktif değerini %20; 37. gebelik haftasından önceki doğumların öngörülmesi açısından ise sensitivitesini %10, spesifisitesini %98, pozitif prediktif değerini ise %36 olarak belirlemişlerdir. Hunileşmenin 35. haftadan önce preterm doğum için riski 28 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 12-67), 37. haftadan önce doğum için ise 17 kat (%95 güvenlik aralığı = 10-30) arttırdığını saptamışlardır.

Iams ve arkadaşları (109) 3mm veya üzerinde hunileşmenin 35. gebelik haftasından önceki preterm doğumların öngörülmesinde sensitivitesini %25, spesifisitesini %95 olarak belirlemişlerdir.

Ermış ve arkadaşlarına (106) göre hunileşmenin 34. gebelik haftasından önceki preterm doğumların öngörülmesinde sensitivitesi %50, spesifisitesi %95.9, pozitif prediktif değeri %13.3, negatif prediktif değeri ise %99.3'tür. Aynı değerler 37. gebelik haftasından önceki preterm doğumların öngörülmesi için %10.3, %95.8, %20 ve %91.4 olarak belirlenmiştir. Yazarlara göre hunileşme saptanması 34. haftadan önce doğum riskini 23.6 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 2.1-262.3), 37. haftadan önce doğum riskini ise 2.67 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 0.56-11.15) arttırmaktadır.

Özdemir ve arkadaşları (107) ise hunileşme varlığının, 37. gebelik haftasından önceki doğumları öngörmedeki sensitivitesini %44.4, spesifitesini %84.6, pozitif prediktif değerini %28.6, negatif prediktif değerini ise %91.7 olarak belirlemişler ve hunileşmenin preterm doğum riskini 4.4 kat (%95 güvenilirlik aralığı = 1.0-19.3) attığını göstermişlerdir.

Diğer çalışmaların aksine Crane ve arkadaşları (92) ise erken doğum için hospitalize edilen tekil ve ikiz gebeliklerde serviksi transvajinal USG ile değerlendirdikleri çalışmalarında servikal hunileşmenin preterm doğum için bağımsız bir belirleyici değerinin olmadığını göstermişlerdir. Hunileşme varlığında preterm doğum riski tekil gebeliklerde 1.31 kat (% 95 güvenilirlik aralığı = 0.26-6.67), ikiz gebelerde ise 3.03 kat (% 95 güvenilirlik aralığı = 0.22-41.1) artmış görünmekte, ancak değerler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadırlar.

Çalışmamızda sadece 5 hastada (%8.9) servikal hunileşme saptanmıştır. 13.-36. gebelik haftaları boyunca takip edilen serviks uzunluğu değişiklikleri de hunileşme saptanan grupta hunileşme saptanmayan gruba göre daha belirgin ($F=2.942$; $p=0.005$) olmakla birlikte, gruplar arasında ortalama doğum haftaları açısından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Servikal hunileşmesi olmayan grupta 5 hasta (%9.8) preterm doğum yaparken, hunileşme saptanan hasta grubunda preterm doğuma rastlanmamıştır.

Erken doğum açısından risk grubundaki hastalarda profilaktik tokolizin faydasını gösteren literatür verisi bulunmamakla beraber bu hastaların serviks uzunlukları özel olarak değerlendirilmiş değildir. Zalar ve arkadaşları (126) preterm doğum riski olan gebelerde uterin aktivite ve olası servikal değişikliklere bağlı semptomlarla birlikte servikal uzunluk ve hunileşmeyi değerlendirerek bir preterm eylem skorlaması oluşturmuşlardır. Preterm eylem skoru yüksek olan gebelerde, fiziksel aktivitede kısıtlamayla beraber ayaktan veya hospitalizasyonla tokolitik tedavi uygulamışlardır. Bu uygulama

ile 2500 gramın altındaki preterm doğum oranlarını anlamlı şekilde azalttıklarını belirtmişlerdir (OR = 0.08; %95 güvenirlilik aralığı = 0.01-0.58; $p < 0.001$). Ayrıca serviks uzunluğu 30mm'nin altında olan gebelerde, belirgin uterin aktivite olmasa bile tokolitik tedaviyi tavsiye etmişlerdir.

Rageth ve arkadaşları (99) preterm doğum risk olan gebelerde vajinal sonografi ile serviksin değerlendirildiği ve tokolitik tedavinin 30mm'nin altındaki servikal uzunluklar ile sınırlandırıldığı çalışmalarında; 10 günden fazla hastanede yatış oranını %55'den %25'e, ortalama hastanede kalış süresini ise 18 günden 8 güne indirmeyi başarmışlardır. Preterm doğum oranlarında ise bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızda serviks uzunluğu 30mm'nin altında ölçülen toplam 17 hastadan sekizine (%47.1) profilaktik nifedipin verilmiştir. Profilaktik nifedipin tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında 13.-36. gebelik haftaları arasındaki ortalama servikal uzunluk değişiklikleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığı gibi, iki grubun ortalama doğum haftaları da benzer bulunmuştur. Profilaktik tokolitik tedavinin yerinin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda ve geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Preterm doğumun öngörülmesi veya düşük ve yüksek riskli gebelerin ayrımı amacıyla kullanılabilecek optimal servikal uzunluk eşik değeri için literatürde çok farklı değerler öne sürülmüştür. Ancak bu çalışmaların büyük bir kısmı preterm doğum açısından yüksek risk taşıyan gebelerde yapılmıştır. Diğer taraftan preterm doğumların büyük bir kısmının daha önceden preterm doğum öyküsü olmayan veya preterm doğum için risk taşımayan "düşük risk" grubunda meydana geldiği bilinmektedir. Bu nedenle düşük risk grubunda olan gebelerde normal gebelik süresince, gebelik haftalarına göre servikal uzunluk değişikliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Öte yandan, çalışmalarda servikal uzunluğun 14.-18., 18.-22., 24.-30. veya 16-35. gibi çok farklı gebelik haftalarında ele alındığı görülmektedir. Bu çalışmaların büyük bir kısmında

erken doğum yapacak gebelerde servikal uzunluğun 15. gebelik haftasından sonra kısalmaya başladığı gösterilmiş olmakla beraber, özellikle 24. gebelik haftasında ölçülen serviks uzunluğunun erken doğumla ilişkisini vurgulayan çalışmalar ağırlıktadır. Yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesiyle birlikte viabilite sınırının oldukça erken haftalara çekilebildiği günümüz koşullarında çalışmaların 18.-24. gebelik haftalarından sonraya bırakılmaksızın başlatılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz. Özellikle ikinci trimesterin sonlarına doğru yapılacak servikal uzunluk ölçüm taramaları ile bu grup hastaların riskli gruba dahil edilerek daha yakın takip edilmeleri önerilebilir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların büyük bir kısmı düşük risk grubunda olan, preterm doğum riski taşımayan orta veya yüksek sosyoekonomik seviyedeki hastalardan oluşmakta idi. Eşik değer olarak kabul edilen 30mm'nin altında veya üzerinde servikal uzunluğu olan hastalarda preterm doğum oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda da düşük risk grubundaki hastalarda servikal uzunluk ölçümlerinin preterm doğumu öngörmeye düşük pozitif prediktif değerlere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ultrasonografinin prediktif değerini fetal fibronektin testi ile birleştirmeyi hedefleyen çalışmalar da yapılmıştır. Ancak bu iki yöntemin birlikte uygulanması dahi özellikle düşük risk grubundaki gebelerde etkin olamamıştır. Öte yandan, bu iki yöntemden öncelikli olarak daha kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli ultrasonografinin, yüksek spesifitesi ile, preterm doğum riski olan gebelerin takibinde özellikle yersiz tokolitik kullanımını ve gereksiz hospitalizasyonlara bağlı hastane masraflarını azaltmak açısından önemli katkılar sağlayabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol* 2003;27:185-93.
- 2) Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:3-7.
- 3) Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:402-12.
- 4) Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31:125-139.
- 5) McDonald HM, O'loghlin JA, Jolley P. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992;9:190.
- 6) Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 562-569.
- 7) Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-Fetal Medicine* WB Saunders Company Philadelphia 1999;pp 498-531.

- 8) Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD. Births: preliminary data for 2002. Natl Vital Stat Rep 2003;51:1-20.
- 9) Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, Platt R: Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from through 1994. N Engl J Med 1998;339:1434.
- 10) Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M: A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996;87:163.
- 11) Crane JM, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. Obstet Gynecol 1999 ;93:517.
- 12) To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in prediction of spontaneous early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:200-203.
- 13) Parsons MT, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company 7. Baskı.Yüce reklam/yayım/dağıtım, İstanbul. 1997:289-304.
- 14) Şener T. Preterm Eylem ve Doğum. İn: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara. 1996:1465-1480.
- 15) McGregor JA, Fench JI. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections. Results of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995;173:157-166.

- 16) Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, DiVito MM, Chalmers R, Garg N, et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:809-15.
- 17) Rust OA, Atlas RO, Reed J, Van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098-105.
- 18) Hassan SS, Romero R, Maymon E, Berry SM, Blackwell SC, Treadwell MC, et al. Does cervical cerclage prevent preterm delivery in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1325-31.
- 19) Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995;85:553-7.
- 20) Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1106-12.
- 21) Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692-695.
- 22) Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, Dubard M. Second-trimester cervical ultrasound: Associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000;95:222-6.
- 23) Buchmayer SM, Sparen P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1225-1231.

- 24) Palma-Dias RS, Fonseca MM, Stein NR, et al. Relation of cervical length at 22-24 weeks of gestation to demographic characteristics and obstetric history. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:737-744.
- 25) Carr-Hill RA, Hall MH: The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:921.
- 26) Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order and fetal gender. *Human Reprod* 1999;14:2891-2894.
- 27) Strobino DM, Ensminger ME, Kim Yj, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J of Epidemiol* 1995;142:504-514.
- 28) Wildschut HIJ, 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.
- 29) Bakketeig LS, Hoffman HJ: *Epidemiology of preterm birth: Results from a preterm labor*. London, Butterworths, 1981.
- 30) Fedrick J, Anderson ABM: Factors associated with spontaneous preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1976;83:342.
- 31) Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J: The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885.

- 32) Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Cooper RL, Das A, Thom E, Johnson F, McNellis D, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF: The preterm prediction study: The value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health* 1998;88:233.
- 33) Smyth CN: The guard-ring tocodynamometer: Absolute measurement of intra-amniotic pressure by a new instrument. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1957; 64:59.
- 34) American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm Labor. Technical Bulletin No. 206, June 1995.
- 35) Collaborative Home Uterine Monitoring Study Group: A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: Active versus sham device. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1170.
- 36) Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, Newman LA, Ray DA, Walton DL, Armstrong MA: Monitoring women at risk for preterm labor. *N Engl J Med* 1998;338:15.
- 37) Watts OH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:176-180.
- 38) Salzer HR: Genger H, Muhar U, Lischka A, Schatten C, Pollak A: C-reactive protein: An early marker for neonatal bacterial infection due to prolonged rupture of amniotic membranes and/or amnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:365-367.
- 39) Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet*

Gynecol 1996;88:1034-40.

40) Gutteberg T J, Askvik K, Jorgensen I. Serum lactoferrin and C-reactive protein in mother and newborn after preterm rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand 1986;65:203-205.

41) Watts OH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor, Association with elevated C-reactive protein levels. Obstet Gynecol 1993;82:509-14.

42) Petraglia F, Giardino L, Coukos G. Et al: Corticotropin releasing factor and parturition: plasma and amniotic fluid levels and placental binding sites Obstet Gynecol 1990;75:784.

43) Warren W.B. Patricks S.L. and Goland R.S. Elevated maternal plasma corticotropin releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1198.

44) Kurki T, Laatikainen T, Lappalainen K, et al. Maternal plasma corticotropin releasing hormone elevated in preterm labour but affected by indomethacin or nylidrin. Br J. Obstet Gynecol 1991;98:685.

45) Wolfe C. D. A. Pertruckevict A. Quarter R, et al. The rate of rise of corticotropin releasing factor and endogenous digoxin-like immunoreactivity in normal and abnormal pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1990;97:832.

46) Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA, Grant SS, Trawick DC, Estle LC. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alphafetoprotein tests. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1529-33.

47) 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;173:1742-8.

48) Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258-62.

49) Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1998;92: 162-6.

50) Spinillo A, Capuzzo E, Piazzì G, Ferrari A, Mora/es Vi Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:32-36.

51) Goldenberg RL, Brian MM, Miodovnik M, Thurnau GR, Meis PJ, Moawad A, Paul RH, Battoms SF, Das A, Roberts JM, Mcneilis D, Tamura T. Plasma ferritin, premature rupture of membranes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1599-604.

52) Goldenberg RL, Tamura T, Dubard M, Johnston KE, Copper RL, Neggors Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1356-9.

53) Goodlin RC. High third trimester ferritin concentration: Associations with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1999;93:1156.

54) Halman, M Bry, K, and Pitkanen O. Ceramide lactoside in amniotic fluid: high concentration in chorioamnionitis and in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:313.

- 55) Romero R, Brody DT, Oyarzum E, et al. Infection and labor: A signal for the onset of parturition *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1117.
- 56) R. Burrus, Ernest JM and Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6 and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258.
- 57) Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839-51.
- 58) Akercan F, Kazandi M, Sendag F, et al. Value of cervical phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med* 2004;49:368-372.
- 59) 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 delivery. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:264-271.
- 60) Goodwin TM: A role of estriol in human labor, term and preterm. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:208
- 61) 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. (Abstr 59) *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:326
- 62) Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing

compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1999;180:214.

63) McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullein V. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: A prospective trial. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1337.

64) John C. Hauth, Richard Parker, Paul C. Mc Donald. A role of fetal prolactin in lung maturation. Obstet Gynecol 1978;51:81.

65) Mc Coshes JA, Barch J. Prolactin bioactivity following desidual syntesis and transport by amniochorion. Am J Obstet Gynecol 1985;153:217.

66) O'Brien JM, G. Peeler H, Pitts DW, et al. Cervicovaginal prolactin: A marker for spontaneous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1107.

67) Leeson SC, Maresh MJA, Martindale EA, Mahmood T, Muotune A, Hawkes N, Baldwin KJ: Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk symptomatic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:48.

68) Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991;325:669-74.

69) Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in symptomatic patients a multicenter trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174:303.

70) Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: quantative 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;183:1480-1483.

71) 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* 1996;87:656.

72) Goldenberg RL. Vaginal fetal fibronectin (V-ffN) levels at 8-22 weeks and subsequent spontaneous preterm birth. (Abstr 44) *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:32.

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

74) Leitich H, Egarter C, Kaider A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Husslein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1169

75) Cox SM, Little B, Dax J, Leveno K. Fetal fibronectin and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:306.

76) Hincz P, Wilczynski J, Pawlowicz P, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in patients with preterm contractions and cervical changes. *Ginekol Pol* 2000;71:728-732.

77) Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;82:636-43.

78) Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterin cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:58-63.

79) Rizzo G, Capponi A, Arduini D, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vajinal 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.

80) Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1035-1040.

81) Greem GT. Dilatation or division of the cervix uteri. *Lancet* 1865;381.

82) Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocius cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986;67:238.

83) Stubbs TM, Van Dorsten J, Miller MC. The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values, and change over time. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:829-34.

84) Copper RL, Goldenberg RL, Dubard MB, Hauth JC, Cutter GR: Cervical examination and tocodynamometry at 2 weeks' gestation: Prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:666.

85) Kaufman K. Weekly vaginal examinations. In: Enkin M.W., Keirse M.J.N.C., Renfrew M.J., Neilson J.P.(eds). Pregnancy and childbirth module.' Cochrane database of systematic reviews': review No. 06818, 25 March, 1994. Published through 'Cochrane Updates on disk', Oxford: Update Software, 1994, Disk Issue 1.

86) European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening, Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994;344:841-4.

87) Holcomb WL, Smeltzer JS. Cervical effacement: variations in belief among clinicians. *Obstet Gynecol* 1991;78:43-5.

88) Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonography measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:859-67.

89) National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network, Iams JD, Goldenberg RL, Meiss PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.

90) Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves 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.

91) Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical

sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84:40-6.

92) Crane JM, Van Den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997;90:357-63.

93) Blade MD, Stolz W, Unteregger B, Bastert G. L'echographie transvaginale. Un apport dans le diagnostic de la beance du col uterin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988;17:629-33.

94) Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol* 1990;76:172-5.

95) Kemp VH, Hatmaker DD. Stress and social support in high-risk pregnancy. *Research in Nursing and Health* 1989;12:331-6.

96) Merkatz R. Prolonged hospitalization of pregnant women: the effects on the family. *Birth and the Family Journal* 1978;5:204-6.

97) Rosen EL. Concerns of an obstetric patient experiencing long-term hospitalization. *JOGNN* 1975;4:15-9.

98) Braithwaite JM, Economides DL. Acceptability by patients of transvaginal sonography in the elective assessment of the first trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:91-3.

99) Rageth JC, Kernen B, Saurenmann E, Unger C. Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:183-7.

100) Brown J, Thierme G, Shah D, Fleischer A, Boehm F. Trans-abdominal and trans-vaginal endosonography: evaluation of the cervix and the lower uterine segment in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1986;155:721-6.

101) Andersen HF, Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. J Clin Ultrasound 1991;19:77-83.

102) Ayers JWT, DeGroot RM, Compton AA, Barclay M, Ansbacher R. Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. Obstet Gynecol 1988;71:939-44.

103) Goldberg J, Newman RB, Rust PF, Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. Am J Obstet Gynecol 1997;177:853-8.

104) Burger M, Weber-Rössler T, Willmann M. Measurement of the cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:188-93.

105) Yazıcı G, Yıldız A, Tiras MB, et al. Comparison of transperineal and transvaginal sonography in predicting preterm delivery. J Clin Ultrasound 2004;32: 225-230.

106) Ermiş H, Has R, Kalelioğlu İ, ve ark. Düşük riskli tekil gebeliklerde 20-24. gebelik haftaları arasında sonografik servikal uzunluk ölçümü ile preterm doğum eyleminin belirlenmesi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2002;16:73-83.

107) Özdemir İ, Demirci F, Yücel O. Düşük riskli tekil gebelerde 20-24. haftalarda transvajinal servikal uzunluk ölçümü ve servikal hunileşme ile

preterm doğumun öngörülmesi. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji 2003;7:15-19.

108) Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, et al. A prospective cilinical study for the prediction of preterm delivery in a low risk population. J Matern Fetal Investig 1996;6: 148.

109) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. N Engl J Med 1996;334:567-572.

110) Şener T. Servikal serklaj gerekli midir? Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji. 2003;7:17-20.

111) Owen J, Iams JD. What we have learned about cervical ultrasound. Semin Perinatol 2003;27:194-203.

112) Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzano R, Fisher-Tamaro L, et al. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:28-34.

113) Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PP, Borges da Fonseca Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22 -24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:135 -9.

114) Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:140-4.

115) Murukawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993;82:829-32.

116) Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Philippe HJ, Nisand I. Interet de l'echographie endovaginale du col uterin pour l'evaluation du risque d'accouchement premature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:623-9.

117) Vendittelli F, Volumenie J. Transvaginal ultrasonography examination of the uterine cervix in hospitalised women undergoing preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90:3-11.

118) Pardo J, Yogev Y, Ben-Haroush A, Peled Y, Kaplan B, Hod M. Cervical length evaluation by transvaginal sonography in nongravid women with a history of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:464-6.

119) Hibbard JU, Tart M, Moawad AF. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:972-8.

120) Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, et al. Patients with an ultrasonographic cervical length \leq 15mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1458-67.

121) Shi CY, Zhang YY, Jin YZ, Dong Y. Study of the cervix of normal pregnancy and threatened preterm delivery using transvaginal sonography. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003;38:264-6.

122) Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical

length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1465-72.

123) Goffinet F, Kayem G. Diagnosis and prognosis of preterm labor: physical examination and ultrasonography. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31:22-34.

124) 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.

125) Taipale P, Hiilesma V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:902-907.

126) Zalar RW. Transvaginal ultrasound and preterm prelabor: a nonrandomized intervention study. *Obstet Gynecol* 1996;88:20-3.

127) 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;29:55-65.

128) El-Bastawissi AY, Sorensen TK, Akafomo CK, et al. History of fetal loss and other adverse pregnancy outcomes in relation to subsequent risk of preterm delivery. *J Matern Child Health* 2003;7:53-58.

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince aldđım eğitim ve bu tezi hazırlamamda değerli katkıları olan tez danışmanım, Prof. Dr. Osman H. DEVELİOĞLU'na hocalarım Prof. Dr. Ahmet ESMER'e, Prof. Dr. Međpare TÜFEKÇİ'ye, Prof. Dr. Őakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ'ye, Prof. Dr. Candan CENGİZ'e, Prof. Dr. Tufan BİLGİN'e, Prof. Dr. Yalçın KİMYA'ya, Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya, Doç. Dr. Hakan OZAN'a, uzmanlarım Uzm. Dr. Ő. Eser ÖZYÜREK'e, Uzm. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, rotasyonlarım sırasında katkılarını gördüğüm diğer hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen eşim ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Konya-Öbekaşı Köyü'nde dünyaya geldim. İlk öğrenimimi Seydişehir Alüminyum İlkokulunda, orta öğrenimimi Seydişehir Mahmut Esat Ortaokulu'nda Lise öğrenimimi İçel Fen Lisesi ve Seydişehir Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimimi, 1995-2001 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldım. 2001 Eylül dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını doldurmak üzereyim. Evliyim.