



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRETERM EYLEM RİSKİ NEDENİYLE TAKİP VE
TEDAVİ EDİLEN TEKİL GEBELİKLERDE
VAJİNAL FLORA DEĞİŞİKLİKLERİNİN
PERİNATAL SONUÇLARA OLAN ETKİLERİ**

**Arş. Gör. Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**PRETERM EYLEM RİSKİ NEDENİYLE TAKİP VE TEDAVİ
EDİLEN TEKİL GEBELİKLERDE VAJİNAL FLORA
DEĞİŞİKLİKLERİNİN PERİNATAL SONUÇLARA OLAN
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL

Danışman
Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL



KABUL ve ONAY

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Preterm Eylem Riski Nedeniyle Takip Ve Tedavi Edilen Tekil Gebeliklerde Vajinal Flora Değişikliklerinin Perinatal Sonuçlara Olan Etkileri

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL

Tez Savunma Tarihi: 07.04.2025

Tez Kabul Tarihi : 07.04.2025

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

İş bu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

Üye

Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ

Üye

Prof. Dr. Fatih ÇELİK

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübesinden yararlandığım ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanım, canım hocam Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ'a

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistan hekimlik hayatım boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen kendilerinden ilham aldığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ, Prof. Dr. Mehmet YILMAZER, Prof. Dr. Fatih ÇELİK, Doç. Dr. Hasan EROĞLU, Doç. Dr. Özlem KAYACIK GÜNDAY ve Dr. Öğr. Üyesi Rıza DUR'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimde emeği geçen, nazımızı çeken Jinekoloji-Onkoloji ve Perinataloji alanında bizimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm yan dal uzmanı-asistanı abilerim ve ablalarım teşekkür ederim. Beş buçuk yıldır birlikte ağlayıp birlikte güldüğümüz birlikte öğrendiğimiz ve birlikte tecrübe kazandığımız başta canım eşkıdemim Uzm Dr Merve SAVAŞ'a ve tüm asistan arkadaşlarıma, her anımızda bizimle birlikte olan sevgili ebe, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli ekibime teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen başta canım annem, canım babam, birtanecik ablam ve bal böceği yeğenim Yiğit Ege'ne , üniversite yıllarından beri hep bir telefon uzağımda olup bana kardeş olan Uzm Dr Ahsen BAŞARAN ve Dr Nurcan ARAS'a, her şeyi benim için katlanılabilir kılan her zorlukta bir kolaylık olduğunu gösteren her düştüğümde kaldıran hayatımın en güzel hediyesi ve en büyük destekçisi biricik eşim Dr.M.Fatih DOĞRUL'a Hayatıma bir güneş gibi doğan, yaşama sevincim olan,en güzel iyi ki'm bal kızım Hafsa'ma her zaman yanımda oldukları için, gösterdikleri sevgi, ilgi ve bana olan inançları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL

Afyonkarahisar, Nisan 2025

PRETERM EYLEM RİSKİ NEDENİYLE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN TEKİL GEBELİKLERDE VAJİNAL FLORA DEĞİŞİKLİKLERİNİN PERİNATAL SONUÇLARA OLAN ETKİLERİ

Arş. Gör. Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Nisan 2025

Danışman: Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

ÖZET

Amaç: Preterm eylem, gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğum eylemi olarak tanımlanır. Bu durum tedavi edilemezse veya durdurulamazsa preterm doğum gerçekleşir. Erken doğum olarak da bilinen preterm doğum, çocukluk çağı hastalıklarının ve ölümlerinin başlıca nedenidir. Preterm eylemin ve doğumun önlenmesi amacıyla progesteron tedavisi başlanabilir, servikal pesser veya serklaj uygulanabilir. Bu tez çalışması, preterm eylem riski nedeniyle vajinal progesteron tedavisi başlanan, pesser ve serklaj uygulanan tekil gebeliklerde vajinal flora değişikliklerinin perinatal sonuçlara olan etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu tez çalışmasına 25.07.2022-01.08.2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran, yaşı 20-40 arasında değişen, daha önce preterm doğum yaptığı bilenen ve serviks uzunluğu <25 mm olarak ölçülen, serviks yetmezliği öyküsü olan, bilinen doğumsal uterus anomalisi olmayan ve preterm eylemi önlemek amacıyla vajinal progesteron (200 mg/gün) tedavisi başlanan, elektif olarak servikal pesser veya serklaj uygulanan ve gebeliğin ilk üç ayında bulunan 60 hasta dahil edildi. Katılımcılara progesteron tedavisi başladıktan, pesser veya serklaj uygulandıktan 4 hafta ve 4 ay (16 hafta) sonra pelvik muayene yapıldı. Bu kontrol muayenelerinde vajinadan ıslak yayma yapıldı; vajina ve idrar kültürleri alındı. Islak yayma incelemesiyle belirlenen Nugent skoruyla birlikte vajina ve idrar kültürlerinde üreme olup olmadığı kaydedildi. Progesteron tedavisi başlanan, elektif olarak pesser ve serklaj uygulanan hastalar; demografik, tıbbi ve obstetrik özelliklerinin yanı sıra mikrobiyolojik ve perinatal sonuçlar bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 60 gebe kadının 22'sine (%36,7) progesteron tedavisi uygulanırken 17'sine (%28,3) servikal pesser ve 21'ine (%35,0) servikal serklaj yerleştirildi. Progesteron tedavisi uygulanan katılımcılarla kıyaslandığında pesser ve serklaj yerleştirilen katılımcılardaki tedavi gebeliği oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$). Progesteron tedavisi, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar arasında, ilk ve ikinci kontrol muayeneleri sırasında kaydedilen Nugent skorlarının yanı sıra alınan vajina ve idrar kültürü sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı (hepsi için $p>0,05$). Benzer biçimde; progesteron tedavisi, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar arasında doğum sırasındaki gebelik yaşı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, abortus, doğum şekli, yenidoğan cinsiyeti ve Apgar skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi (hepsi için $p>0,05$). Progesteron tedavisi alan ve serklaj uygulanan gebe kadınlarla karşılaştırıldığında pesser yerleştirilen gebe kadınların dünyaya getirdiği

yenidoğanların doğum ağırlığı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,025$). İlk kontrol muayenesinde alınan 60 vajina kültürünün 47'sinde (%78,3) normal flora bildirilirken 13'ünde (%21,7) üreme saptandı. İlk kontrol muayenesinde alınan vajina kültüründe normal flora bildirilen olgularla kıyaslandığında üreme saptanan olguların 1. dakika Apgar skoru anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,016$). İkinci kontrol muayenesinde alınan 56 vajina kültürünün 26'sında (%46,4) normal flora bildirilirken 30'unda (%53,6) üreme saptandı. İkinci kontrol muayenesindeki vajina kültürlerinde normal flora bildirilen olgularla kıyaslandığında üreme saptanan olgulardaki preterm eylem sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,029$). İlk kontrol muayenesinde alınan 60 idrar kültürünün 43'ünde (%71,7) üreme saptanmazken 4'ünde (%6,7) üreme saptandı. İkinci kontrol muayenesinde alınan 56 idrar kültürünün 24'ünde (%42,9) üreme yokken 8'inde (%14,3) üreme belirlendi. İlk ve ikinci kontrol muayenelerinde alınan idrar kültürlerinde üreme tespit edilen ve edilmeyen olgular arasında preterm doğum, doğumdaki gebelik yaşı, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, 1. ve 5. dakika Apgar skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (hepsi için $p>0,05$).

Sonuç: Erken doğum riski nedeniyle vajinal progesteron tedavisi başlanması, servikal pessser veya serklaj uygulanması planlanan gebe kadınlarda, tedavi veya uygulama öncesinde klinik gözlem yapılması, kültür alınması ve kültürde üreme saptanması halinde antibiyotik tedavisi başlanması önerilir. Ürogenital kültürlerde üreme olması halinde preterm doğum riskinin artmayacağı ve perinatal sonuçların olumsuz yönde etkilenmeyeceği konusunda bilgilendirme yapılabilir. Bilgilendirme yapılırken başlanan vajinal progesteron tedavisinden, yapılan pessser ve serklaj uygulamasından sağlanacak yararların vajina florasında meydana gelebilecek değişikliklerle ve ortaya çıkabilecek ürogenital enfeksiyonlarla ilişkili zararları bertaraf edebileceği ifade edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, Pessser, Preterm Eylem, Progesteron, Serklaj

THE EFFECTS OF VAGINAL FLORA CHANGES ON PERINATAL OUTCOMES IN SINGLE PREGNANCIES WHICH ARE MONITORED AND TREATED DUE TO THE RISK OF PRETERM LABOR

Dr. Çiğdem KOÇ DOĞRUL

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology Specialty Thesis
in Medicine
2025

Supervisor: Professor Dr Mine KANAT PEKTAŞ

ABSTRACT

Objective: Preterm labor is defined as the labor occurring before 37th week of gestation. If this condition is not treated or suppressed before 37th gestational week, preterm delivery happens. Preterm delivery is the premature delivery of the neonate which is the predominant cause of morbidity and mortality during childhood. To prevent preterm labor and delivery, vaginal progesterone, cervical pessary or cerclage treatment can be performed. This thesis study aims to investigate how the alterations in vaginal microbiota affect perinatal outcomes in women with singleton pregnancy after undergoing progesterone, pessary and cerclage treatment.

Methods: This study was undertaken at Afyonkarahisar Health Sciences University between 25.07.2022 and 01.08.2024. This is a review of 60 women with first trimester singleton pregnancy who underwent vaginal progesterone (200 mg/day), elective cervical pessary and cerclage treatment for preventing preterm birth. The inclusion criteria were being aged between 20 and 40 years, having a history of preterm delivery and cervical length <25 mm, having a history of cervical insufficiency, and being devoid of congenital uterine anomalies. The participants had pelvic examination in 4th week and 4th month (16th week) following vaginal progesterone, pessary or cerclage treatment. Wet smears, vagina and urine cultures were obtained during pelvic examinations. Besides Nugent scores, the outcomes of vagina and urine cultures were noted. The pregnant women to whom vaginal progesterone, pessary and cerclage were administered were compared with respect to microbiological and perinatal outcomes.

Results: Vaginal progesterone treatment was administered to 22 out of 60 pregnant women (36,7%) while cervical pessary was placed in 17 patients (28,3%) and cerclage was performed in 21 patients (35,0%). The frequency of assisted pregnancy was significantly lower among the women receiving progesterone treatment ($p=0,013$). Nugent scores, vaginal and urine cultures obtained at the first and second pelvic examinations were statistically similar for the women to whom vaginal progesterone, cervical pessary and cerclage were administered ($p>0,05$ for all). Moreover, the progesterone, pessary and cerclage groups were statistically similar with respect to miscarriage, delivery route, neonatal sex, need for neonatal intensive care, gestational age at birth, first and fifth minute Apgar scores ($p>0,05$ for all). Birth weight was statistically lower for neonates born to women who had pessary than the women who had progesterone and cerclage treatment ($p=0,025$). The outcome was positive in 47 out of 60 vaginal cultures (78,3%) that were obtained at the first pelvic examination. First minute Apgar score was significantly lower in the neonates born to women who

had positive vaginal culture than those born to women who had negative vaginal culture at the first pelvic examination ($p=0,016$). The outcome was positive in 30 out of 56 vaginal cultures (53,6%) that were collected at the second pelvic examination. The frequency of preterm birth was significantly lower among the women who had positive vaginal culture than the women who had negative vaginal culture at the second pelvic examination ($p=0,029$). The outcome was positive in 4 out of 60 urine cultures (6,7%) that were obtained at the first pelvic examination and the outcome was positive in 8 out of 56 urine cultures (14,3%) that were collected at the second pelvic examination. The women who had positive and negative urine cultures at the first and second pelvic examinations were statistically similar in aspect of preterm birth, need for neonatal intensive care, gestational age at birth, birth weight, first and fifth Apgar scores ($p>0,05$ for all).

Conclusion: There should be a period of observation for the pregnant women to whom vaginal progesterone, cervical pessary and cerclage would be administered. Moreover urogenital cultures should be obtained and antibiotics should be begun in case of positive results. The patients should be counseled that preterm birth risk would not be increased and perinatal outcomes would not be impaired if urogenital cultures yielded positive results. It should be also emphasized that the benefits provided by vaginal progesterone, cervical pessary and cerclage would overcome the hazards related with their effects on vaginal flora and succeeding urogenital infections.

Keywords: Infection, Pesser, Preterm Delivery, Progesterone, Cerclage

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL ve ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PRETERM EYLEM ve DOĞUM.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.2.1. Erken Doğum Öyküsü.....	5
2.1.2.2. Sigara Alışkanlığı.....	5
2.1.2.3. Genitoüriner Enfeksiyonlar.....	5
2.1.2.4. Serviks Yetmezliği	7
2.1.2.5. Serviks Uzunluğunda Kısılma.....	8
2.1.2.6. Doğumsal Uterus Anomalileri	8
2.1.3. Tanı	8
2.1.4. Önleme.....	10
2.1.4.1. Yatak İstirahati ve Hidrasyon.....	10
2.1.4.2. Progesteron Tedavisi	10
2.1.4.3. Serklaj	11
2.1.4.4. Pesser	13
2.1.5. Komplikasyonlar.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	17
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	17
3.3. ÇALIŞMA TASARIMI	18

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKÇA	47



KISALTMALAR

DM : Diabetes mellitus

FIGO : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

IVF : İn vitro fertilizasyon



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	Katılımcıların demografik ve tıbbi özellikleri.....	20
Tablo 2.	Katılımcıların obstetrik özellikleri	21
Tablo 3.	Katılımcıların mikrobiyolojik sonuçları.....	22
Tablo 4.	Katılımcıların perinatal özellikleri	23
Tablo 5.	Tedavi seçeneğine göre katılımcıların demografik ve tıbbi özellikleri	24
Tablo 6.	Tedavi seçeneğine göre katılımcıların obstetrik özellikleri.....	25
Tablo 7.	Tedavi seçeneğine göre katılımcıların mikrobiyolojik sonuçları	26
Tablo 8.	Tedavi seçeneğine göre katılımcıların perinatal özellikleri.....	27
Tablo 9.	Vajina kültürü sonuçlarına göre katılımcıların perinatal özellikleri.....	28
Tablo 10.	İdrar kültürü sonuçlarına göre katılımcıların perinatal özellikleri	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Servikte hunileşme tipleri.....	10
Şekil 2.	(a) Sol üstte halka pesser, sağ üstte Hodge peser, sol altta donut pesser, sağ altta kelebek kelebek pesser (b) Serviksi mümkün olduğunca desteklemek amacıyla tasarlanmış Arabin pesser	14



1. GİRİŞ

Preterm eylem, erken doğum eylemi olarak tanımlanır. Gebeliğin 20.haftasından sonra ve 37.haftasından önce başlayan düzenli ve sık uterus kontraksiyonları sonucunda servikste ilerleyici dilatasyon (genişleme) ve efasman (silinme) meydana gelmesi durumudur (1). Kontraksiyonlar tedavi edilemezse veya durdurulamazsa preterm doğum gerçekleşir. Erken doğum olarak da bilinen preterm doğum, gebeliğin 37.haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğumu ifade eder (2). Preterm doğum yaklaşık %10 oranında görülür (3).

Preterm doğum, çocukluk çağı ölümlerinin önde gelen nedenidir (4). Her yıl gerçekleşen 15 milyon preterm doğumun %84'ünden fazlası, gebeliğin 32. ve 36. haftaları arasında meydana gelir. Her yıl yaklaşık 1 milyon bebek, preterm doğumun komplikasyonları nedeniyle ölmektedir (3, 5). Preterm doğumun yenidoğan gelişimiyle ilişkili komplikasyonları, akciğerler ve gözler gibi farklı organları ya da merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi gibi farklı organ sistemlerini etkiler (4, 6).

Preterm doğumu tetikleyen risk faktörleri, obstetrik ve jinekolojik öykü, mevcut gebeliğe bağlı risk faktörleri, tıbbi ve demografik risk faktörleri başlıkları altında sınıflandırılır (5). Bu risk faktörlerinden en önemlisi, erken doğum öyküsüdür (2, 3). Bir başka önemli risk faktörü, anne adayındaki genitoüriner enfeksiyonlardır. Bakteriyel vajinozis, asendan yolla ve idrar yolu enfeksiyonu, komşuluk etkisiyle uterusda inflamasyona neden olabilir. İnflamasyon, sikloksijenaz yolağını ve dolayısıyla prostaglandin yapımını tetikler. Buna bağlı olarak uterus kontraksiyonları fazlalaşabilir (7, 8).

Yakın zamana kadar, preterm eylemin ve doğumun önlenmesi ulaşılması zor bir hedef gibi görünüyordu. Ancak, şu an üç farklı yöntem olan progesteron tedavisi, servikal serklaj ve servikal pesser sıklıkla kullanılmaktadır (9, 10).

Progesteron vajinal yolla uygulandığında uterustan ilk geçiş etkisine neden olarak bir hedefe yönelik ilaç iletimine izin verir (11). Bu uygulama, progesteron tedavisinin istenen ve olumlu etkilerini en üst düzeye çıkarıp istenmeyen ve olumsuz etkilerini en aza indirir (12). Vajinal yolla uygulanan progesteron, daha önce erken

doğum yapmış olan ve tekil gebeliği bulunan kadınlarda erken doğumu önleyebilir (11-13).

Serkraj uygulamasında, servikste ki kısılmayı ve buna bağlı ikinci trimester gebelik kaybını ya da erken doğumu önlemek amacıyla servikse dikiş yerleştirilir (14). Bu uygulama, profilaksi amacıyla, acil olarak veya kurtarma için uygulanabilir (15). Serklaj, koryoamnionit riskini 2,5 kat arttırır. Koryoamnionit, serklaj uygulaması için kontrendikasyon olabileceği gibi bu uygulamanın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (16).

Pesser, silikondan ve plastikten üretilmiş halka biçimli bir tıbbi cihazdır (17). Serviksin çevresine yerleştirilir ve mekanik destek sağlar. Kolay uygulanabilir olması ve cerrahiyle ilişkili komplikasyonların bulunmaması, pesser uygulamasının olumlu özellikleridir (18). Yabancı cisim olarak değerlendirilebilecek pesser uygulaması, genitoüriner enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (19).

Bu tez çalışması, preterm eylem riski nedeniyle vajinal progesteron tedavisi başlanan, servikal serklaj ve pesser uygulanan tekil gebeliklerde vajinal flora değişikliklerinin perinatal sonuçlara olan etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRETERM EYLEM ve DOĞUM

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Preterm eylem, erken doğum eylemi olarak tanımlanır. Gebeliğin 20.haftasından sonra ve 37.haftasından önce başlayan düzenli ve sık uterus kontraksiyonları sonucunda servikste ilerleyici dilatasyon (genişleme) ve efasman (silinme) meydana gelmesi durumudur (1). Kontraksiyonlar tedavi edilemez veya durdurulamazsa preterm doğum gerçekleşir. Erken doğum olarak da bilinen preterm doğum, gebeliğin 37.haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğumu ifade eder (2). Preterm doğum yaklaşık %10 oranında görülür (3).

Preterm doğumlar, doğum zamanına göre geç, orta, erken ve çok erken olarak dört gruba ayrılır. Geç preterm doğum, gebeliğin 34. haftasıyla 37. haftası arasında gerçekleşirken orta preterm doğum, 32. hafta ile 34. hafta arasında meydana gelir. Erken preterm doğum, 28. hafta ile 32. hafta arasında görülürken çok erken preterm doğum, 28. gebelik haftasından önce gerçekleşir (2).

2.1.2. Etiyoloji

Preterm doğumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok risk faktörünün birlikteliği preterm doğuma yol açabilir (4). Preterm doğumu tetikleyen risk faktörleri, obstetrik ve jinekolojik öykü, mevcut gebeliğe bağlı risk faktörleri, tıbbi ve demografik risk faktörleri başlıkları altında sınıflandırılır. Bu risk faktörlerinden en önemlisi, erken doğum öyküsüdür (5-8). Bir başka önemli risk faktörü, çoğul gebeliktir. İkiz gebeliklerin en az %60'ı ve üçüz gebeliklerin %98'inden fazlası prematüre olarak doğar. Çoğul gebeliklerin %80'inden fazlası 32. gebelik haftasından önce dünyaya gelir (20, 21).

Obstetrik veya jinekolojik öykü ile ilişkili risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (5-8):

- Erken doğum öyküsü
- Servikse önceki cerrahi müdahale (soğuk konizasyon veya loop electrosurgical excision procedure)

- Dilatasyon ve küretaj öyküsü
- Servikal yetmezlik
- Serviks uzunluğunda kısalma
- Servikal polipler
- Uterus leiomyomları
- Konjenital uterus anomalileri (Uterus bicornus, subseptus veya unicornus)

Mevcut gebeliğe bağlı obstetrik risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (5-8):

- İki gebelik arasındaki sürenin kısa olması (<6 ay)
- Anne adayının gebelik öncesinde fazla kilolu ya da zayıf olması
- İn vitro fertilizasyon (IVF) gebeliği olması
- Erken gebelikte vajinal kanama olması
- Preterm prematür membran rüptürü
- Gestasyonel diabetes
- Çoğul gebelik
- Plasenta previa
- Plasenta dekolmanı
- Preeklampsia
- Enfeksiyonlar (örneğin, bakteriyel vajinozis, trikomoniasis, idrar yolu enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, intraamniyotik enfeksiyonlar)

Tıbbi ve demografik risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (5-8):

- Anne yaşının genç veya ileri olması (<16 yaş, > 35 yaş)
- Yetersiz beslenme
- Sigara alışkanlığı
- Alkol veya yasadışı ilaç kullanımı
- Belirli çevre kirlenmelerine maruz kalma
- Diabetes mellitus (DM)
- Hipertansiyon
- Böbrek hastalıkları
- Aile içi şiddet
- Stres ve/veya sosyal desteğin yetersizliği
- Fiziksel yorgunluk

2.1.2.1. Erken Doğum Öyküsü

Erken doğum için en önemli risk faktörü, önceki erken doğum öyküsüdür (8). En az bir kez erken doğum yapan kadınlarda erken doğumun tekrarlama ihtimali %15-%50 arasında değişir (8, 22).

2.1.2.2. Sigara Alışkanlığı

Tütün kullanımı, diğer faktörler elendikten sonra tek başına erken doğum riskini en az 2 kat artırır (8). Sigara dumanında 3000'den fazla kimyasal madde bulunduğu ve çoğunun biyolojik etkileri bilinmediği için sigara alışkanlığının erken doğumu nasıl tetiklediği tam olarak anlaşılamamıştır (23).

2.1.2.3. Genitoüriner Enfeksiyonlar

Bakteriyel vajinozis, vajinal mikrobiyotadaki laktobasil hakimiyetinin fakültatif anaerobik bakterilerin hakimiyetine doğru yön değiştirmesi durumudur (24). Üreme çağındaki kadınlarda vajinal akıntının en yaygın sebebidir (25).

Bakteriyel vajinozise tanı koymak için Amsel kriterlerinden ve Nugent skorundan yararlanılır. Amsel kriterleri jinekolojik muayene esnasında değerlendirilir ve aşağıda sıralanan dört kriterden üçünün bulunmasıyla bakteriyel vajinozis tanısı konulur (26):

- Homojen, gri-beyaz vajinal akıntı
- pH > 4,5
- Bayat balık kokusu
- Islak yaymada ipucu hücreleri

Amsel kriterleri içinde yer alan bayat balık kokusu, vajinal akıntıya %10 potasyum hidroksit eklenmesi ve aminlerin parçalanması sonucu ortaya çıkar. İpucu hücreleri ise Gram pozitif ya da Gram değişken kokobasillerle çevrelenmiş vajina epiteliidir (27, 28).

Nugent skoru laboratuvarında değerlendirilir. Gram boyama yapılır ve mikroskopi altında nicel bir değerlendirme gerçekleştirilir (28):

- *Lactobacillus*, uzun Gram pozitif çubuklar olarak gözlemlenir. Bu çubukların sayıca azalışı, 0 ile 4 puan arasında değerlendirilir.
- *Gardnerella vaginalis*, kısa Gram negatif veya Gram değişken çubuklar olarak görülür. Bu çubukların sayıca artışı, 0 ile 4 puan arasında değerlendirilir.
- *Mobiluncus*, Gram-değişken kavisli çubuklar olarak gözlemlenir. Bu çubukların sayıca artışı, 0 ile 2 puan arasında değerlendirilir.

Bu puanlar toplandığında Nugent skoru elde edilir. Toplam puan 0 ile 3 arasında ise bakteriyel vajinozis olmadığı sonucuna varılır. Toplam puan 4 ile 6 arasındaysa bakteriyel vajinozisin net olmadığı, şüpheli olduğu ifade edilir. Toplam puan 7 ile 10 arasındaysa bakteriyel vajinozis tanısı konulur (25, 28).

Bakteriyel vajinozis varlığı erken doğum oranında 1,84 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (29). Bakteriyel vajinozis, asendan yolla uterusda inflamasyona ve enfeksiyona sebep olabileceği gibi sikloksijenaz yolağını ve dolayısıyla prostaglandin yapımını tetikleyerek uterus kontraksiyonlarını arttırabilir (30).

İdrar yolu enfeksiyonları, alt veya üst üriner sistemi etkileyebilir. Alt üriner sistemi etkileyen enfeksiyonlar, asemptomatik bakteriüri ve sistit şeklinde ortaya çıkarken üst üriner sistemi ilgilendiren enfeksiyonlar piyelonefrit biçiminde görülür (31).

Asemptomatik bakteriüri, klinik belirtisi olmayan bir hastadan alınan idrar kültüründe >100.000 organizma/mL belirlenmesi olarak tanımlanır. Bu durum, sistit ve pyelonefritin ortaya çıkması için en önemli risk faktörü olabilir (31). Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmediğinde sonradan idrar yolu enfeksiyonuna dönüşme olasılığının yaklaşık %25 olduğu belirtilmiştir. Gebelikte %2 ile %15 arasında değişen sıklıkta ortaya çıkan asemptomatik bakteriüri, %20 ila %40 olasılıkla semptomatik hale gelir (32).

Semptomatik idrar yolu enfeksiyonları gebelikte daha yaygındır ve yaklaşık %33 oranında görülür (33). *Escherichia coli*, gebelikte idrar yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalardan en sık tespit edilenidir. *Klebsiella pneumonia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* türleri de gebelikte idrar yolu enfeksiyonuna sebep olabilir (34).

Piyelonefrit, genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde görülür ve sıklığı %1 ile %2 arasında değişir (35). Gebelikte piyelonefrit için risk faktörleri arasında şişmanlık, düşük sosyoekonomik durum, genç yaş, nulliparite, DM, sigara alışkanlığı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu bulunur. Gebe kadınlarda ciddi enfeksiyonlara ve hatta sepsise yol açabilen piyelonefrit çoğunlukla sağ taraflıdır, ancak olguların %25'inde çift taraflı olabilir (36).

Gebe kadınlardan alınan idrar kültürlerinin çoğunda kontaminasyon mevcuttur. Şişman kadınlarda kontaminasyon riski daha da artar ve sıklıkla cilt florası ürer. İdrar kültürünün negatif olması durumunda piyelonefrit riski oldukça azalır (37).

2.1.2.4. Serviks Yetmezliği

Gebelik esnasında, fizyolojik sürecin aksine ağrısız şekilde silinmiş ve genişlemiş olması durumuna serviks yetmezliği denir (38). Serviks yetmezliği, doğumsal veya edinilmiş olabilir. İkinci veya erken üçüncü trimesterde erken doğuma veya preterm prematür erken membran rüptürüne yol açabilir (39).

Serviks yetmezliği için tanısal bir test yoktur. Öykü, pelvik muayene ve ultrasonografi bulgularına dayanılarak serviks yetmezliği tanısı konulur (40):

- **Öyküye dayalı tanı:** İkinci trimesterde arka arkaya birden fazla gebelik kaybı veya ağrısız servikal dilatasyonla ilişkili erken prematüre doğum öyküsü olması ve daha önce muayene ile gösterilen serklaj öyküsü vardır.
- **Pelvik muayeneye dayalı tanı:** İkinci veya üçüncü trimesterde; uterus kontraksiyonları, vajinal kanama, prematür membran rüptürü, enfeksiyon veya plasenta dekolmanı gibi diğer belirgin patolojilerin yokluğunda, yumuşak, silinmiş ve genişlemiş servikal os görülür. Bundan başka, fetal zarların servikal ostan dışarıya taşıdığı gözlemlenebilir.
- **Ultrasonografiye dayalı tanı:** En az bir preterm doğum veya gebeliğin ikinci üç ayında kaybı olan olgularda, 24. haftadan önce serviks kısalmıştır.

Serviks yetmezliği, %0,1 ile 2,0 arasında değişen sıklığa sahiptir (38). Popülasyon temelli bir kohort çalışmasına göre Hintli kadınların serviks yetmezliği açısından en yüksek riske sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca siyah ırktan kadınların beyaz ırktan kadınlara göre serviks yetmezliği bakımından daha riskli olduğu

belirlenmiştir (39, 41). Ehlers-Danlos sendromu gibi normal dışı ve/veya yetersiz kolajen yapımıyla ilişkili hastalıklar da serviks yetmezliğine neden olabilir (42).

2.1.2.5. Serviks Uzunluğunda Kısalma

Gebeliğin ikinci trimesterinde serviks uzunluğunun <25 mm olması durumuna kısa serviks adı verilir (43). Gebeliğin ikinci trimesterinde serviks uzunluğunun $\leq$ 10mm olması durumu ise çok kısa serviks olarak tanımlanır (44).

2.1.2.6. Doğumsal Uterus Anomalileri

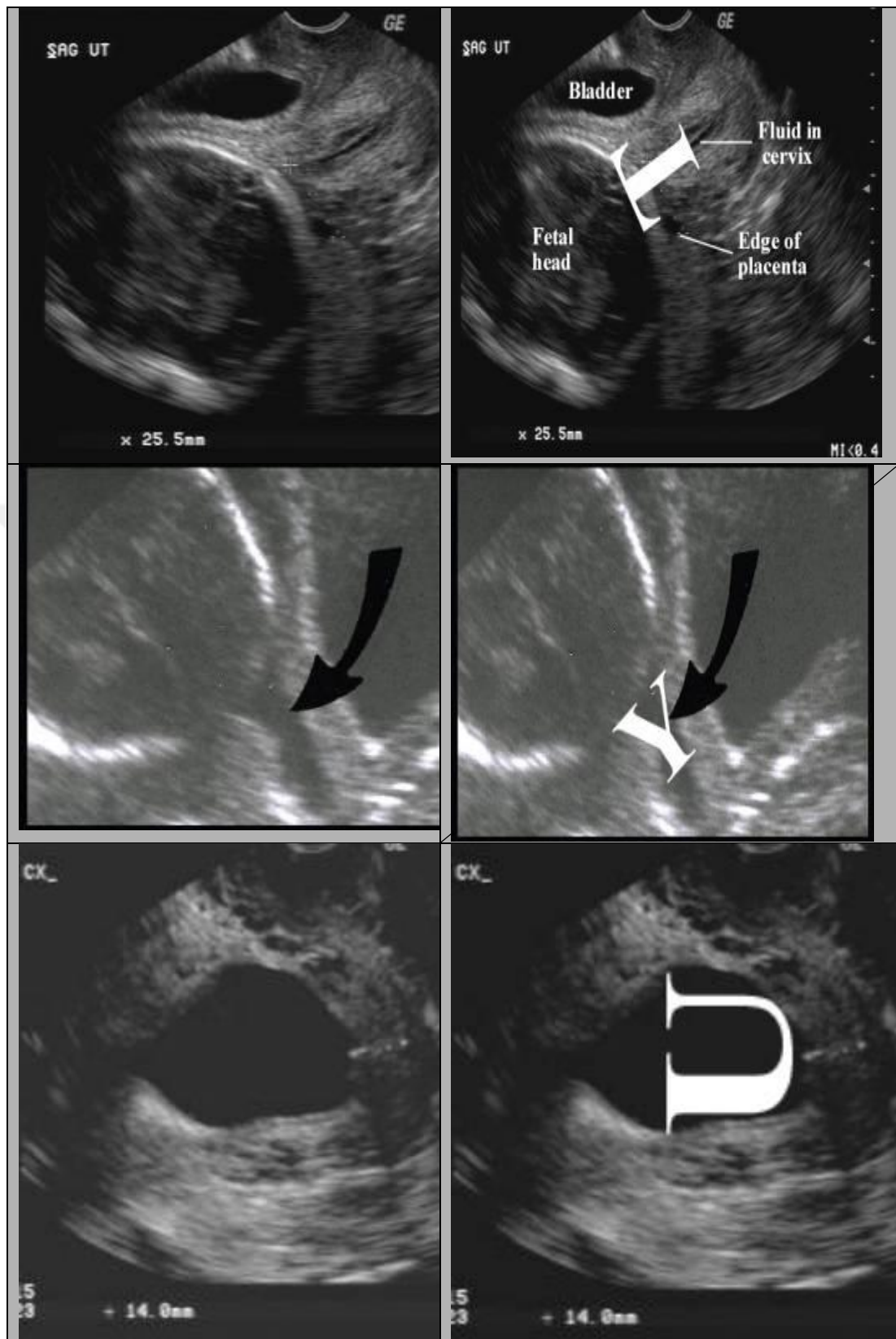
Doğumsal uterus anomalileri olan kadınların çoğunda serviks uzunlukları kısalmır (43, 44). Müllerian kanal anomalileri, doğumsal uterus anomalileri olan unicornuat uterusu, uterus didelfisi, bicornuat uterusu ve septat uterusu içerir (45). Fetal dönemde dietilstilbestrol kullanımına maruz kalmak, doğumsal uterus anomalilerine yol açabilir (46).

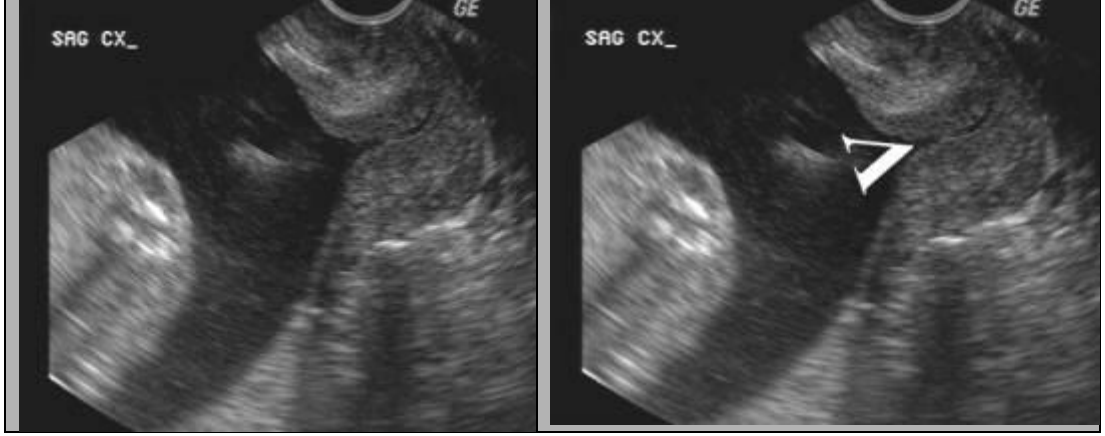
2.1.3. Tanı

Preterm eylem, 37. gebelik haftasından önce 20 dakikada en az dört kez olan düzenli uterus kontraksiyonlarının varlığı ve servikte ilerleyici değişikliklerin olması ile tanımlanır. Fizik muayene ile servikte en az 1 cm genişlik ve %80 silinme olduğu doğrulandığında preterm eylem tanısı konulur (1, 47).

İkinci trimesterde transvajinal ultrasonografi ile serviks uzunluğu ölçümünün tekil gebeliklerde preterm doğum olasılığını tahmin etmek için yarar sağlayacağına dair kanıtlar mevcuttur (39). Transvajinal ultrasonografi serviks uzunluğunun <25 mm ve servikte hunileşme olduğunu gösterdiğinde preterm doğum riskinin arttığı sonucuna varılır (43, 44).

Servikte hunileşme, amniyon kesesinin servikal kanala doğru çıkıntı yapması ve internal servikal osun T, U, V veya Y şeklinde silinerek açılmasıdır (48).





Şekil 1. Servikste hunileşme tipleri

2.1.4. Önleme

Yakın zamana kadar, preterm eylemin ve doğumun önlenmesi ulaşılması zor bir hedef gibi görünüyordu. Ancak, şu an üç farklı yöntem olan progesteron tedavisi, servikal serklaj ve servikal pesser sıklıkla kullanılmaktadır (9, 10).

2.1.4.1. Yatak İstirahati ve Hidrasyon

Yatak istirahati ve hidrasyon uterusu giden kan akımını artırarak uterus kontraksiyonlarını durdurmayı amaçlamaktadır. Preterm eylem riski olan gebelere rutin olarak tavsiye edilir; ancak yatak istirahatinin gebelerde uterus kontraksiyonlarını azalttığı gösterilememiştir (49).

2.1.4.2. Progesteron Tedavisi

Progesteron; menstrüel döngüde, implantasyonda ve gebeliğin devamında etkili olan bir hormondur (50).

Mikronize progesteron, Meksika yabani patatesi (*Dioscorea barbasco*) gibi bitkilerden elde edilen kimyasallardan 80'li yılların sonunda üretilir. Buna karşılık, insan progesteronuyla aynı moleküler yapıya sahiptir (51). Progesteron tedavisi; ağızdan, vajinadan veya intramuskuler yolla uygulanır. Progesteronun Emilimi, kullanılan formülasyona, uygulama yerindeki kan akışına ve hedef dokulardaki hormon çözünürlüğüne bağlıdır (52).

Progesteron vajinal yolla uygulandığında uterusu ilk geçiş etkisine neden olarak bir hedefe yönelik ilaç iletimine izin verir (53). Bu uygulama, progesteron

tedavisinin istenen ve olumlu etkilerini en üst düzeye çıkarıp istenmeyen ve olumsuz etkilerini en aza indirir (11). Vajinal yolla uygulanan progesteron, daha önce erken doğum yapmış olan ve tekil gebeliği bulunan kadınlarda erken doğumu önleyebilir (12, 13).

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) erken doğumu önlemek için progesteron kullanımını onaylamaktadır. Buna göre, gebeliğin ikinci trimesterinde, transvajinal ultrasonografiyle serviks uzunluğu ≤ 25 mm olarak ölçülen kadınlara, erken doğum ve yenidoğan morbiditesinin önlenmesi için günlük vajinal mikronize progesteron tedavisi önerilmelidir. Bu öneri dikkate alındığında, 200 mg mikronize progesteron içeren yumuşak kapsül her gece veya 90 mg mikronize progesteron içeren jel her sabah vajinal yolla uygulanmalıdır (54).

Progesteron tedavisi için kontrendikasyonlar aşağıda belirtilmiştir (55).

- Progesteron alerjisi
- Yer fıstığı alerjisi
- Hormon reseptörü pozitif meme kanseri
- Ağır karaciğer yetmezliği veya hastalığı
- Porfiri

Vajinal kapsül formülasyonlarında yer fıstığı yağı bulunurken vajinal jel formülasyonları yer fıstık yağı içermez ve yer fıstığı alerjisi olan kadınlarda da güvenle kullanılabilir (54, 55).

2.1.4.3. Serklaj

Serklaj, ilk olarak 1950'lerde Shirodkar ve ardından McDonald tarafından tanımlanan ve o zamandan bu yana yaygın olarak uygulanan bir cerrahi müdahaledir. Bu uygulamada, serviksteki kısalmayı ve buna bağlı ikinci trimester gebelik kaybını ya da erken doğumu önlemek amacıyla servikse dikiş yerleştirilir (56).

Serklaj, profilaksi amacıyla, acil olarak veya kurtarma için uygulanabilir (16). Serviks yetmezliği olan veya gebeliğin 12. ve 14. haftaları arasında, transvajinal ultrasonografiyle serviks uzunluğunda kısalma saptanan olgularda profilaksi amacıyla serklaj konulabilir (14). Gebelik sırasında serviksin beklenenden önce genişlemiş ve

silinmiş bulunduğu, koryon ve amnion membranlarının bozulmamış olduğu tespit edildiğinde acil serklaj uygulanabilir (15). Serviksin belirgin olarak genişlemesi, koryon ve amnion membranlarının serviksten dışarıya sarkması durumunda kurtarma serklajı gerçekleştirilebilir. Kurtarma serklajının başarı ve komplikasyon oranları değişkendir (14-16).

Serklaj, dört farklı teknik kullanılarak uygulanabilir. McDonald tekniği, en sık tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. Bu tekniğe göre servikse kese ağzını büzer biçimde dikiş konulur. Daha zorlayıcı olan Shirodkar tekniğinde, serviksin alt kısmından dikiş geçirilir (57). Transabdominal serklaj, vajinal yolla dikiş konulmasının sütür atılmasının uygun olmadığı veya başarısız olduğu olgularda uygulanır. Bu teknikte, laparotomi ile serviksin üst kısmına dikiş yerleştirilir (58). Oklüzyon serklajı, servikse emilmeyen bir sütür yerleştirilmesini ifade eder. Böylece eksternal dış servikal os tıkanır ve mukus tıkaçının atılması engellenir (59).

Serklaj uygulaması için farklı kontrendikasyonlar mevcuttur (60):

- Koryoamnionit
- Aktif erken doğum eylemi
- Aktif vajinal kanama
- Preterm prematür membran rüptürü
- Fetal distress
- Fetal ölüm
- Ölümcül fetal anomali

Serklaj uygulamasının neden olduğu komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (61, 62):

- Koryoamnionit riski 2,5 kat artmıştır.
- Zor doğum
- Preterm doğum
- Serviks yırtıkları
- Uterus rüptürü
- Serklajın gevşemesi
- Doğum sonrası kanama

- Preterm prematür membran rüptürü

2.1.4.4. Pesser

Pesser, silikondan ve plastikten üretilmiş halka biçimli bir tıbbi cihazdır. Serviksin çevresine yerleştirilir. Bu şekilde, serviks üzerine binen baskının azaltılması, internal servikal osun açılmasının önlenmesi ve servikal mukus tıkaçının korunması amaçlanır (17). Bu sayede, koryon ve amnion zarlarının serviks kanalının içine doğru sarkması önlenir. Kolay uygulanabilir olması ve cerrahiyle ilişkili komplikasyonların bulunmaması, pesser uygulamasının olumlu özellikleridir (18). Öte yandan, yabancı cisim olarak değerlendirilebilecek pesser uygulamasının genitoüriner enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (19).

Pesser uygulamasında dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda özetlenmiştir (63, 64):

1. Preterm doğum öyküsü olan veya transvajinal ultrasonografiyle serviks uzunluğu ≤ 25 mm olarak ölçülen hastalar seçilir.
2. Aktif doğum eyleminin veya serviks enfeksiyonunun olmadığı teyit edilir.
3. Servikal pesserin, spontan preterm doğumu önleyebileceğine dair güçlü kanıtların henüz elde edilmediği konusunda bilgilendirme yapılır ve yazılı onam alınır.
4. Uygun bir pesser büyüklüğü tanımlanır.
5. Pesser serviksin çevresini saracak şekilde dikkatlice vajinaya yerleştirilir. Pesserin küçük iç çapı serviksi kapsayacak şekilde kapatılır; koryon ve amnion membranlarının serviks kanalından dışarıya sarkması önlenir.
6. Pesser uygulandıktan sonra ağrı, kanama veya bir başka belirti olup olmadığı gözlemlenir.
7. Preterm prematür membran rüptürü, vajinal kanama veya preterm eylem durumunda pesser çıkarılmalıdır.
8. Hiçbir belirtinin ve komplikasyonun ortaya çıkmaması durumunda, gebeliğin 37. haftasında pesser çıkarılmalıdır.



Şekil 2. (a) Sol üstte halka pesser, sağ üstte Hodge peser, sol altta donut pesser, sağ altta kelebek kelebek pesser (b) Serviksi mümkün olduğunca desteklemek amacıyla tasarlanmış Arabin pesser

2.1.5. Komplikasyonlar

Dünya Sağlık Örgütü, preterm doğumu, gebeliğin 37. haftasını tamamlanmadan önce gerçekleşen canlı doğum olarak tanımlar (3).

Preterm doğum, ebeveynin stres düzeyini arttırabilir ve ebeveynliğe geçiş sürecini olumsuz olarak etkileyebilir. Bundan başka, doğum sonrası çökkün ve kaygılı ruh halinin ortaya çıkmasına neden olabilir ve travma sonrası stres bozukluğunu tetikleyebilir (65, 66).

Preterm doğum ve sebep olduğu prematürite, yenidoğanın gelişimini pek çok açıdan olumsuz yönde etkileyebilir. Bu olumsuz etkiler, doğum zamanındaki gebelik yaşı küçüldükçe belirgin olarak şiddetlenir (67). Preterm doğumun yenidoğan gelişimiyle ilişkili komplikasyonları, farklı organ sistemlerini etkiler (4-6).

Preterm doğumun ve dolayısıyla prematüritenin merkezi sinir sisteminde yol açtığı komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (68):

- Güçsüz emme refleksi
- Zayıf yutma refleksi

- Apne atakları
- Ventrikül içi kanama
- Gelişimsel ve/veya bilişsel gecikmeler

Gebeliğin 34. haftasından önce doğan bebeklerde emme ve yutma reflekslerinin koordinasyonu yetersizdir. Beyin sapındaki solunum merkezinin olgunlaşmamış olması apne nöbetlerine neden olur (69). Periventriküler germinal matriks kanamaya meyillidir ve bu kanama alanı, serebral ventriküllere kadar uzanabilir (68). Periventriküler beyaz cevherde kanama sonrası meydana gelen hasar, serebral palsy ve nörogelişimsel gecikme için önemli bir risk faktörüdür (68, 69).

Preterm doğumun oküler sistemde neden olduğu başlıca komplikasyon, prematüre retinopatisidir (70). Prematüre yenidoğanların bakımında uygulanan oksijen tedavisi, retinanın normal kanlanma sürecini olumsuz yönde etkileyebilir. Buna bağlı olarak retinadaki damar gelişimi artar ve hızlanır. Bu da bazen körlüğe dek ilerleyebilen görme kusurlarına neden olur (71). Prematüre retinopatisinden bağımsız olarak preterm doğumla dünyaya gelen bebeklerde miyop ve şaşılık riski artmıştır (70, 71).

Preterm doğumun yol açtığı enfeksiyonlar, sepsis ve menenjit olarak belirlenmiştir. Sepsis veya menenjitin preterm yenidoğanlarda gelişme riski 4 kat daha fazladır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin neredeyse %25'inde menenjit ve/veya sepsis görülür (72, 73).

Preterm doğumun ve dolayısıyla prematüritenin solunum sisteminde sebep olduğu komplikasyonlar; solunum yetmezliğini, respiratuar distres sendromunu, bronkopulmoner displazi ve kronik akciğer hastalığını içerir (74). Alveollerin yüzeyini sıvayan sürfaktan üretimi yenidoğanlarda yetersizdir. Bu eksiklik, alveollerdeki çöküşü hızlandırır ve ateletazi riskini artırır. Sonuç olarak hiyalin membran hastalığı ve solunum problemleri ortaya çıkar (75).

Preterm doğum ve buna bağlı prematürite, gastrointestinal sistemde iki komplikasyona yol açar. Bu komplikasyonlar, beslenme intoleransı ve nekrotizan enterokolit olarak bilinir (76). Beslenme intoleransı son derece yaygındır çünkü prematüre yenidoğanların mideleri küçüktür, emme ve yutma refleksleri olgunlaşmamıştır, mide ve bağırsak hareketlilikleri yetersizdir (77). Nekrotizan

enterokolit, prematüre yenidoğanlarda en sık görülen acil cerrahi durumdur. Genellikle kanlı dışkı, beslenme intoleransı ve hassas bir karın ile kendini gösterir (78). Uzun vadeli komplikasyonları arasında bağırsak perforasyonu, karın içi apse oluşumu, kısa bağırsak sendromu, sepsis ve ölüm sayılabilir (76, 78).

Preterm doğum ve buna bağlı prematürite, duktus arteriozusun açık kalmasına neden olabilir. Prematüre yenidoğanlarda duktus arteriozusun kapanmama olasılığı daha da fazlaşmıştır (79). Doğumdaki gebelik yaşı küçüldükçe patent duktus arteriozus riski artar. Doğum ağırlığı <1750 gram olan bebeklerin neredeyse yarısında ve <1000 gram olanların yaklaşık %80'inde patent duktus arteriozus mevcuttur (79, 80).

Preterm doğum ve dolayısıyla prematürite, metabolik asidoza ve büyüme geriliğine sebep olabilir (81). Metabolik asidoz ve büyüme geriliği, olgunlaşmamış böbreklerin yüksek proteinli formül mamalarını ve kemiklerin büyümesi sonucu biriken sabit asitleri atamamasından kaynaklanmış olabilir (82).

Preterm doğum ve dolayısıyla prematürite; doğumsal hipotiroidi, hipoglisemi, osteopeni, hiperglisemi ve hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonlar ile ilişkilidir (81, 82). Hiperbilirubinemi, kernikterus adı verilen beyin hasarına neden olur. Prematüre yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyleri 10 mg/dL (170 mikromol/L) kadar düşük olsa bile kernikterus ortaya çıkabilir (83). Hipotermi ise preterm doğumla dünyaya gelen bebeklerde en sık görülen ısı regülasyonu komplikasyonudur (84).

Preterm doğum, çocukluk çağı ölümlerinin önde gelen nedenidir (4). Her yıl gerçekleşen 15 milyon preterm doğumun %84'ünden fazlası, gebeliğin 32. ve 36. haftaları arasında meydana gelir (6). Her yıl yaklaşık 1 milyon bebek, preterm doğumun komplikasyonları nedeniyle ölmektedir (4, 6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında, 07/10/2022 tarihinde ve 509 numaralı kararla çalışma yapılmasına onay verildi.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Bu tez çalışmasına 25.07.2022-01.08.2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran, yaşı 20-40 arasında değişen, daha önce preterm doğum yaptığı bilenen ve serviks uzunluğu <25 mm olarak ölçülen, serviks yetmezliği öyküsü olan, bilinen doğumsal uterus anomalisi olmayan ve preterm eylemi önlemek amacıyla vajinal progesteron (200 mg/gün) tedavisi başlanan, elektif olarak pesser veya serklaj uygulanan ve gebeliğin ilk üç ayında bulunan 60 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri aşağıda listelenmiştir:

- Yaşın 20 ile 40 arasında değişmesi
- Tekil gebelik olması
- Serviks yetmezliği öyküsü olması
- Önceki gebeliğinde preterm doğum öyküsü ve serviks uzunluğu <25 mm olması
- Fetusta doğumsal anomali ve kromozom bozukluğu olmaması
- Uterusta doğumsal şekil bozukluğu olmaması
- Vajinal kanama olmaması
- Koryoamnionit şüphesi olmaması
- Servikste silinme ve açılma olmaması

Serviks uzunluğunu ölçmek amacıyla gebe hastalar dorsal litotomi pozisyonuna alındı. Mesane boşken 5mHz gücünde ve 120 derece konveks açıya sahip vajinal probu ile ultrasonografi görüntülemesi yapıldı. Bu görüntülemede, internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukoza aynı anda, aynı kesitte ve ekranın ¾'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek gözlemlendi. Ardından tüm nirengi noktaları

aynı hat üzerinde olacak biçimde doğrusal bir ölçüm yapıldı. Nirengi noktalarının aynı hat üzerinde gözlemlenememesi durumunda doğrusal ölçümler gerçekleştirildi ve bu ölçümler toplanarak serviks uzunluğu bulundu. Gebe kadınların her birinde üç kez ölçüm yapıldı; görüntü kalitesi en iyi olan serviks uzunluklarının en kısıası kaydedildi (85, 86).

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve tıbbi özellikleri kapsamında, yaşı, boyu, vücut ağırlığı, kronik hastalıkları, geçirilmiş ameliyatları, sigara alışkanlıkları, Rh uygunsuzlukları ve akraba evlilikleri ile ilgili veriler kaydedildi. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Bundan başka, katılımcıların obstetrik özellikleri kapsamında, gravida, parite, abortus öyküsü, gebelik sırasında kullandıkları ilaçlar ve nasıl gebe kaldıkları (kendiliğinden, ovulasyon indüksiyonu veya IVF sonucu) ile ilişkili bilgiler not edildi.

Çalışmaya alınan hastalar; erken doğumun önlenmesinde tıbbi tedavi seçeneği olarak progesteron uygulaması, girişimsel olmayan tedavi seçeneği olarak pessser kullanımı ve cerrahi tedavi seçeneği olarak serklaj uygulaması ile ilgili olarak bilgilendirildi. Bahsedilen tedavi seçeneklerinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda katılımcılara ayrıntılı olarak bilgi verilmesine dikkat edildi. Ardından çalışmaya alınan hastalarla birebir görüşüldü; hastanın ve eşinin tercihi doğrultusunda hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağına karar verildi. Bu karara yönelik olarak da her bir katılımcıdan ve eşlerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya alınan 60 gebe kadının 22'sine (%36,7) gebeliklerinin ilk üç ayının sonunda progesteron tedavisi başlanırken 17'sine (%28,3) pessser ve 21'ine (%35,0) serklaj uygulandı. Servikal pessser ve serklaj uygulanan olgularda vajinal progesteron tedavisi verilmedi. Progesteron tedavisi başlanan, pessser ve serklaj uygulanan olgular üç ayrı grup halinde değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

3.3. ÇALIŞMA TASARIMI

Katılımcılara progesteron tedavisi başladıktan, pessser veya serklaj uygulandıktan 4 hafta ve 4 ay (16 hafta) sonra pelvik muayene yapıldı. Bu kontrol muayenelerinde vajinadan ıslak yayma yapıldı; vajina ve idrar kültürleri alındı. Islak yayma incelemesiyle belirlenen Nugent skoruyla birlikte vajina ve idrar kültürlerinde üreme olup olmadığı kaydedildi. Pelvik muayenede enfeksiyon saptandığında ve/veya

alınan vajina ve idrar kültürlerinde üreme tespit edildiğinde gebe kadınlara antibiyotik tedavisi başlandı.

Katılımcılar gebelik süreleri boyunca takibe alındı. Çalışmaya alınan olguların hiçbir gebelikleri boyunca cinsel aktif değildi. Vajinal progesteron tedavisi başlanan, pessser veya serklaj uygulanan hastalarda abortus imminens veya preterm eylem tehdidi ortaya çıkması durumunda tokolitik ilaç tedavisi başlandı ve klinik tablo yatışana kadar devam ettirildi. Çalışmaya dahil edilen gebe kadınların postnatal özellikleri kapsamında, perinatal sonuç (abortus veya doğum), doğum şekli (vajinal veya sezaryen), doğum sırasındaki gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilgili verilerin yanı sıra yenidoğanın cinsiyetine, Apgar skorlarına ve yoğun bakım gereksinimine ilişkin bilgiler de not edildi. Kontrol pelvik muayenelerinin yapıldığı ve abortus ya da doğumun gerçekleştiği sıradaki gebelik yaşı; son adet tarihi ve/veya gebeliğin ilk üç ayında ultrasonografiyle yapılan baş-popo ölçümü temel alınarak hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan veriler, Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı sürüm 24 kullanılarak analiz edildi (SPSS 24.0, SPSS IBM, Armonk, New York, ABD). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile sınıandı. Sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma (aralık: minimum-maksimum) veya ortanca olarak ifade edilirken kesikli değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) biçiminde gösterildi. Bağımsız 2 grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak amacıyla Student t- testinden yararlanılırken kesikli değişkenlerini kıyaslamak için ki- kare testi kullanıldı. Bağımlı iki grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak için eşlenmiş örneklem t testinden faydalanılırken kesikli değişkenlerini kıyaslamak amacıyla Wilcoxon testinden yararlanıldı. Bağımsız 3 grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılırken kesikli değişkenlerini kıyaslamak amacıyla Kruskal Wallis testi faydalanıldı. Çift yönlü p değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 1’de çalışmaya alınan 60 gebe kadının demografik ve tıbbi özellikler özetlenmiştir. Buna göre, katılımcıların ortalama yaş ve vücut kitle indeksleri sırasıyla $28,9\pm5,5$ yıl ve $27,7\pm4,54$ kg/m² olarak bulundu. Ek olarak, katılımcıların %26,7’sinde kronik hastalık mevcuttu ve %63,3’ünün geçirilmiş cerrahi öyküsü bulunmaktaydı. Bundan başka, katılımcıların %5’inde sigara alışkanlığı vardı.

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve tıbbi özellikleri

	Ortalama± Standart sapma (Min-Maks)
Yaş (yıl)	28,9±5,5 (20-37)
Boy (m)	1,61±0,06 (1,50-1,75)
Vücut ağırlığı (kg)	72,3±13,7 (48-106)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,7±4,54 (17,01-43,0)
	N (%)
<u>Kronik hastalık</u>	16 (%26,7)
Hipotiroidi	5 (%8,4)
Diabetes mellitus	3 (%5,0)
Trombofili	3 (%5,0)
Varis	3 (%5,0)
Kronik aktif hepatit	2 (%3,3)
<u>Geçirilmiş cerrahi</u>	38 (%63,3)
Sezaryen	13 (%21,7)
Laparoskopi	6 (%10,0)
Appendektomi	8 (%13,3)
Kolesistektomi	5 (%8,3)
Tonsillektomi	5 (%8,3)
Gastrektomi	1 (%1,7)
Sigara alışkanlığı	3 (%5,0)
Rh uygunsuzluğu	6 (%10,0)
Akraba evliliği	10 (%16,7)

Tablo 2’de çalışmada incelenen 60 katılımcının obstetrik öykülerine ve mevcut gebeliklerine ilişkin veriler gösterilmiştir. Buna göre, katılımcıların ortalama gravida ve parite değerleri sırasıyla $3,12 \pm 1,76$ ve $1,4 \pm 1,27$ olarak hesaplandı. Katılımcıların %16,6’sının gebeliği üremeye yardımcı tekniklerden yararlanılarak elde edilmişti ve %25’i gebelikleri boyunca anti-koagülan ilaç kullanmıştı. Çalışmaya alınan hastaların ilk ve ikinci muayenelerindeki ortalama gebelik yaşı sırasıyla $17,07 \pm 6,1$ hafta ve $32,19 \pm 1,45$ hafta idi.

Tablo 2. Katılımcıların obstetrik özellikleri

	Ortalama $\pm$ Standart sapma (Min-Maks)
Gravida	$3,12 \pm 1,76$ (1-10)
Parite	$1,4 \pm 1,27$ (0-6)
Abortus öyküsü	$1,0 \pm 0,78$ (0-4)
İlk muayenedeki gebelik yaşı (hafta)	$16,18 \pm 1,39$ (14-19)
İkinci muayenedeki gebelik yaşı (hafta)	$32,23 \pm 1,43$ (30-35)
	N (%)
<u>Gebelik türü</u>	
Kendiliğinden	50 (%83,4)
Ovulasyon indüksiyonu	5 (%8,3)
İn vitro fertilizasyon	5 (%8,3)
<u>Gebelik sırasında kullanılan ilaçlar</u>	
İnsulin	3 (%5,0)
Tiroksin	5 (%8,3)
Asetilsalisilik asit	5 (%8,3)
Düşük moleküler ağırlıklı heparin	10 (%16,7)

Tablo 3'te çalışmaya alınan gebe kadınların mikrobiyolojik sonuçları belirtilmiştir. İlk kontrol muayenesinde 60 gebe kadından ıslak yayma yapılmış; vajina ve idrar kültürleri alınmıştır. Üç katılımcının gebeliği abortusla ve bir katılımcının gebeliği 24. haftada preterm doğumla sonuçlandığı için ikinci gebelik muayenesinde 56 gebe kadından ıslak yayma yapılmış; vajina ve idrar kültürü alınmıştır.

Tablo 3. Katılımcıların mikrobiyolojik sonuçları

	Ortalama ± Standart sapma
İlk kontrol muayenesindeki Nugent skoru	2,23±2,0 (0-8)
İkinci kontrol muayenesindeki Nugent skoru	2,98±2,43 (0-8)
	N (%)
<u>İlk kontrol muayenesindeki vajina kültürü</u>	
Normal flora	47 (%78,3)
<i>Escherichia coli</i>	2 (%3,3)
<i>Candida albicans</i>	3 (%5,0)
Non-albicans <i>Candida</i>	2 (%3,3)
<i>Aspergillus</i>	2 (%3,3)
<i>Staphylococcus</i>	1 (%1,7)
<i>Enterococcus</i>	1 (%1,7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (%1,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (%1,7)
<u>İkinci kontrol muayenesindeki vajina kültürü</u>	
Normal flora	26 (%46,4)
<i>Aspergillus</i>	8 (%14,3)
<i>Escherichia coli</i>	7 (%12,5)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	7 (%12,5)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus durans</i>	6 (%10,7)
<i>Escherichia coli</i> + Non-albicans <i>Candida</i>	2 (%3,6)
<u>İlk kontrol muayenesindeki idrar kültürü</u>	
Üreme yok	43 (%71,7)
Kontaminasyon	13 (%21,7)
<i>Escherichia coli</i>	4 (%6,6)
<u>İkinci kontrol muayenesindeki idrar kültürü</u>	
Üreme yok	24 (%42,9)
Kontaminasyon	24 (%42,9)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	5 (%8,9)
<i>Escherichia coli</i>	3 (%5,3)

İlk ve ikinci kontrol muayenelerinde ortalama Nugent skorları sırasıyla $2,23 \pm 2,0$ ve $2,98 \pm 2,43$ olarak bulundu. İlk kontrol muayenesinde alınan vajina kültürlerinin %78,3'ünde normal flora belirlenirken ikinci kontrol muayenesinde alınan vajina kültürlerinin %46,4'ünde normal flora mevcuttu. İlk kontrol muayenesinde alınan idrar kültürlerinin %71,7'sinde üreme olmazken ikinci kontrol muayenesinde alınan idrar kültürlerinin yalnızca %43'ünde üreme yoktu.

Tablo 4'te çalışmada incelenen 60 gebe kadının perinatal özellikleri özetlenmiştir. Buna göre, katılımcıların doğum sırasındaki ortalama gebelik yaşı $34,6 \pm 4,8$ hafta olarak hesaplandı. Katılımcıların %5'inde gebelik abortusla sonuçlanırken %51,7'sinde preterm doğum meydana geldi. Yenidoğanların ortalama 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırasıyla $7,4 \pm 0,8$ ve $8,5 \pm 0,5$ olarak bulundu. Yenidoğanların %40'ında yoğun bakım gereksinimi ortaya çıktı.

Tablo 4. Katılımcıların perinatal özellikleri

	Ortalama $\pm$ Standart sapma
Doğum sırasındaki gebelik yaşı (hafta)	$34,6 \pm 4,8$ (17-40)
Doğum ağırlığı (gram)	$2587,4 \pm 811,2$ (150-3790)
Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	24 (40.0%)
	N (%)
<u>Perinatal sonuç</u>	
Abortus	3 (%5,0)
Preterm doğum	31 (%51,7)
Vajinal doğum	22 (%36,7)
Sezaryen doğum	35 (%58,3)
<u>Cinsiyet</u>	
Erkek	28 (%46,7)
Kız	32 (%53,3)
<u>Apgar skorları</u>	
1. dakika	$7,40 \pm 0,78$ (6-9)
5. dakika	$8,45 \pm 0,53$ (7-9)

Çalışmaya alınan 60 gebe kadının 22'sine (%36,7) progesteron tedavisi uygulanırken 17'sine (%28,3) pesser ve 21'ine (%35,0) serklaj yerleştirildi.

Tablo 5'te katılımcılara uygulanan tedavi seçeneklerine göre demografik ve tıbbi özelliklerinin nasıl değiştiği gösterilmiştir. Buna göre; progesteron tedavisi, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, kronik hastalık, geçirilmiş cerrahi, sigara alışkanlığı, Rh uygunsuzluğu ve akraba evliliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (hepsi için $p>0,05$).

Tablo 5. Tedavi seçeneğine göre katılımcıların demografik ve tıbbi özellikleri

	Progesteron (n=22)	Pesser (n=17)	Serklaj (n=21)	p
Yaş (yıl)	28,1±5,6	29,7±6,4	29,1±4,9	0,653
Boy (m)	1,62±0,06	1,61±0,06	1,62±0,06	0,812
Vücut ağırlığı (kg)	72,9±14,0	74,7±13,9	69,9±1,6	0,556
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,85±5,16	28,79±3,87	26,67±4,34	0,360
Kronik hastalık	5 (%22,7)	3 (%17,6)	8 (%38,1)	0,319
Geçirilmiş cerrahi	14 (%63,6)	10 (%58,8)	14 (%66,7)	0,882
Sigara alışkanlığı	1 (%4,5)	1 (%5,9)	1 (%5,0)	0,982
Rh uygunsuzluğu	2 (%9,1)	1 (%5,9)	3 (%14,3)	0,490
Akraba evliliği	4 (%18,2)	4 (%23,5)	2 (%9,5)	0,501

Tablo 6’da katılımcılara uygulanan tedavi seçeneklerine göre obstetrik özelliklerin nasıl değiştiği özetlenmiştir. Buna göre; progesteron tedavisi, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar arasında gravida, parite, abortus öyküsü, gebelikte ilaç kullanımı, ilk ve ikinci kontrol muayenelerindeki gebelik yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı (hepsi için $p>0,05$). Progesteron tedavisi uygulanan katılımcılarla kıyaslandığında pesser ve serklaj yerleştirilen katılımcılardaki tedavi gebeliği oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$).

Tablo 6. Tedavi seçeneğine göre katılımcıların obstetrik özellikleri

	Progesteron (n=22)	Pesser (n=17)	Serklaj (n=21)	p
Gravida	3,0±1,4	2,9±1,7	3,4±2,1	0,596
Parite	1,6±1,2	1,4±1,0	1,6±1,2	0,468
Abortus öyküsü	0,7±0,5	1,1±0,8	1,1±0,7	0,080
İlk kontrol muayenesindeki gebelik yaşı (hafta)	16,3±1,6	16,4±1,3	15,9±1,3	0,509
İkinci kontrol muayenesindeki gebelik yaşı (hafta)	32,3±1,6	32,5±1,1	31,8±1,5	0,331
Tedavi gebeliği	1 (%4,5)	5 (%29,4)	4 (%19,0)	0,013*
Gebelik sırasında ilaç kullanımı	8 (%36,4)	6 (%35,3)	9 (%42,9)	0,580

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 7’de katılımcılara uygulanan tedavi seçeneklerine göre mikrobiyolojik özelliklerin nasıl değiştiği belirtilmiştir. Buna göre, progesteron tedavisi, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar arasında, ilk ve ikinci kontrol muayeneleri sırasında kaydedilen Nugent skorlarının yanı sıra alınan vajina ve idrar kültürü sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı (hepsi için $p>0,05$).

Progesteron tedavisi başlanan, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar; ilk ve ikinci kontrol muayenelerinde kaydedilen Nugent skorları ve idrar kültürü sonuçları bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (hepsi için $p> 0,05$). Progesteron tedavisi başlanan, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalarda ilk kontrol muayenesine göre ikinci kontrol muayenesinde pozitif vajina kültürü oranı anlamlı olarak yükselmisti (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,005$ ve $p=0,014$).

Tablo 7. Tedavi seçeneğine göre katılımcıların mikrobiyolojik sonuçları

	Progesteron (n=22)	Pesser (n=17)	Serklaj (n=21)	p
<u>İlk kontrol muayenesi</u>				
Nugent skoru	2,06±1,82	2,41±2,09	2,52±1,86	0,472
Vajina kültüründe normal flora	18 (%81,8)	15 (%88,2)	14 (%66,7)	0,244
Vajina kültüründe üreme var	4 (%18,2)	2 (%11,8)	7 (%33,3)	0,246
İdrar kültüründe üreme yok	17 (%77,3)	13 (%76,5)	13 (%61,9)	0,443
İdrar kültüründe üreme var	1 (%4,5)	0 (%0,0)	3 (%14,3)	0,349
	Progesteron (n=21)	Pesser (n=17)	Serklaj (n=18)	p
<u>İkinci kontrol muayenesi</u>				
Nugent skoru	2,76±2,28	3,12±2,55	3,11±2,61	0,875
Vajina kültüründe normal flora	11 (%52,4)*	7 (%41,2)*	8 (%44,4)*	0,773
Vajina kültüründe üreme var	10 (%47,6)*	10 (%58,8)*	10 (%55,6)*	0,608
İdrar kültüründe üreme yok	10 (%47,6)	7 (%41,2)	7 (%38,9)	0,995
İdrar kültüründe üreme var	3 (%14,3)	2 (%11,8)	3 (%16,7)	0,656
p	0,478 0,008* 0,008* 0,083 0,083	0,571 0,005* 0,005* 0,157 0,157	0,466 0,014* 0,014* 0,083 0,083	

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 8’de katılımcılara uygulanan tedavi seçeneklerine göre perinatal özelliklerin nasıl değiştiği gösterilmiştir. Buna göre, progesteron tedavisi, pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar arasında doğum sırasındaki gebelik yaşı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, abortus, doğum şekli, yenidoğan cinsiyeti ve Apgar skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi (hepsi için $p>0,05$). Progesteron tedavisi alan ve serklaj uygulanan gebe kadınlarla karşılaştırıldığında pesser yerleştirilen gebe kadınların dünyaya getirdiği yenidoğanların doğum ağırlığı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,025$).

Tablo 8. Tedavi seçeneğine göre katılımcıların perinatal özellikleri

	Progesteron (n=22)	Pesser (n=17)	Serklaj (n=21)	p
Doğum sırasındaki gebelik yaşı (hafta)	35,7±4,8	35,0±2,1	33,0±6,1	0,165
Doğum ağırlığı (gram)	2888,6±770,9	2638,2±463,0	2230,7±954,1	0,025†*
Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	5 (%22,7)	8 (%47,1)	11 (%52,4)	0,109
Abortus	1 (%4,5)	0 (%0,0)	2 (59,5)	0,322
Preterm doğum	9 (%40,9)	12 (%70,6)	13 (%61,9)	0,149
Vajinal doğum	9 (%40,9)	7 (%41,2)	6 (%28,6)	0,663
Sezaryen doğum	12 (%54,6)	10 (%58,8)	13 (%61,9)	0,543
Erkek bebek	14 (%63,6)	5 (%29,4)	9 (%42,9)	0,095
Kız bebek	8 (%36,4)	12 (%70,6)	12 (%57,1)	0,091
1. dakika Apgar skoru	7,36±0,73	7,59±0,8	7,29±0,85	0,488
5. dakika Apgar skoru	8,64±0,49	8,35±0,49	8,33±0,58	0,120

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

†Progesteron ve serklaj grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

Tablo 9’da vajina kültürü sonuçlarına göre katılımcıların perinatal özellikleri gösterilmiştir.

İlk kontrol muayenesinde alınan 60 vajina kültürünün 47’sinde (%78,3) normal flora görüldüğü bildirilirken 13’ünde (%21,7) üreme saptandı. İlk kontrol muayenesindeki vajina kültürlerinde normal flora bildirilen ve üreme saptanan olgular

arasında abortus, preterm doğum, doğumdaki gebelik yaşı, doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (hepsi için $p>0,05$). İlk kontrol muayenesinde alınan vajina kültüründe normal flora bildirilen olgularla kıyaslandığında üreme saptanan olguların 1. dakika Apgar skoru anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,016$).

İkinci kontrol muayenesinde alınan 56 vajina kültürünün 26'sında (%46,4) normal flora bildirilirken 30'unda (%53,6) üreme saptandı. İkinci kontrol muayenesindeki vajina kültürlerinde normal flora bildirilen ve üreme saptanan olgular arasında doğumdaki gebelik yaşı, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, 1. ve 5. dakika Apgar skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi (hepsi için $p>0,05$). İkinci kontrol muayenesindeki vajina kültürlerinde normal flora bildirilen olgularla kıyaslandığında üreme saptanan olgulardaki preterm doğum sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,029$).

Tablo 9. Vajina kültürü sonuçlarına göre katılımcıların perinatal özellikleri

	İlk kontrol muayenesi		
	Normal flora (n=47)	Üreme var (n=13)	p
Abortus	1 (%2,1)	2(%15,4)	0,108
Preterm doğum	25 (%53,2)	9 (%69,2)	0,302
Doğum sırasındaki gebelik yaşı (hafta)	35,0±4,1	33,0±6,9	0,189
Doğum ağırlığı	2661,9±734,1	2318,0±1034,3	0,178
1. dakika Apgar skoru	7,51±0,80	7,0±0,57	0,016*
5. dakika Apgar skoru	8,51±0,55	8,23±0,44	0,067
Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	20 (%42,6)	4 (%30,8)	0,443
	İkinci kontrol muayenesi		
	Normal flora (n=26)	Üreme var (n=30)	
Preterm doğum	18 (%69,2)	12 (%40)	0,029*
Doğum sırasındaki gebelik yaşı (hafta)	35,5±2,4	36,4±2,3	0,165
Doğum ağırlığı	2707,7±612,6	2777,3±536,5	0,652
1. dakika Apgar skoru	7,54±0,58	7,40±0,89	0,490
5. dakika Apgar skoru	8,54±0,51	8,43±0,50	0,442
Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	11 (%42,3)	12 (%40)	0,861

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 10’da idrar kültürü sonuçlarına göre katılımcıların perinatal özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 10. İdrar kültürü sonuçlarına göre katılımcıların perinatal özellikleri

	İlk kontrol muayenesi		
	Üreme yok (n=43)	Üreme var (n=4)	p
Abortus	2 (%4,7)	0 (%0,0)	0,906
Preterm doğum	25 (%58,1)	2 (%50,0)	0,927
Doğum sırasındaki gebelik yaşı (hafta)	34,6±4,8	37,0±2,9	0,335
Doğum ağırlığı	2553,2±825,3	2508,8±302,9	0,916
1. dakika Apgar skoru	7,40±0,70	7,25±0,5	0,686
5. dakika Apgar skoru	8,4±0,54	8,75±0,5	0,214
Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	19 (%44,2)	2 (%50,0)	0,362
	İkinci kontrol muayenesi		
	Üreme yok (n=24)	Üreme var (n=8)	
Preterm doğum	15 (%62,5)	6 (%75,0)	0,114
Doğum sırasındaki gebelik yaşı (hafta)	36,0±1,9	35,5±2,6	0,598
Doğum ağırlığı	2797,3±554,3	2615,0±695,6	0,455
1. dakika Apgar skoru	7,25±0,74	7,0±0,76	0,415
5. dakika Apgar skoru	8,33±0,48	8,63±0,52	0,155
Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	12 (%50,0)	3 (%37,5)	0,374

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İlk kontrol muayenesinde alınan 60 idrar kültürünün 43’ünde (%71,7) üreme tespit edilemezken 4’ünde (%6,7) üreme tespit edildi. İdrar kültürlerinde üreme saptanan ve saptanmayan olgular arasında abortus, preterm doğum, doğumdaki gebelik yaşı, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, 1. ve 5. dakika Apgar skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi (hepsi için p>0,05). İkinci kontrol muayenesinde alınan 56 idrar kültürünün 24’ünde (%42,9) üreme saptanmazken 8’inde (%14,3) üreme saptandı. İdrar kültürlerinde üreme saptanan ve saptanmayan olgular arasında preterm doğum, doğumdaki gebelik yaşı, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, 1. ve 5. dakika Apgar skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (hepsi için p>0,05).

5. TARTIŞMA

Dünya üzerinde gerçekleşen her 10 doğumdan biri gebeliğin 37. haftasından önce meydana gelir. Bir başka ifadeyle, dünyaya gelen her 10 çocuktan biri prematür olarak değerlendirilir (1). Gebeliğin 28. haftasından önce meydana gelen preterm doğumlar, perinatal ölümlerin %53'ünden sorumludur (3, 4). Bundan başka, hayatta kalmayı başaran çok küçük prematüre bebeklerde motor gelişim geriliğinin yanı sıra dikkat eksikliği ve sosyal bozukluklar gibi bilişsel sorunlar daha sık görülmektedir (4, 6). Dolayısıyla, doğum sırasındaki gebelik yaşı, yenidoğan morbidite ve mortalitesi için en önemli belirleyici haline gelmiştir (1, 3, 6).

Serviks yetmezliği, uterus kontraksiyonları olmadığı halde serviksin gebeliği taşıyamaması olarak tanımlanır (87). Bu durum, gebeliğin 2. üç ayında meydana gelen kayıpların %43'ünden ve kendiliğinden gerçekleşen erken doğumların %11 ila %65'inden sorumludur (7, 8). Serviks yetmezliği, yapısal veya işlevsel sorunlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bundan başka, doğumsal veya edinsel olabilir (88). Konizasyon gibi bir cerrahi işlemin neden olduğu yapısal sorun veya Müllerian anomaliler gibi doğum kusurlarının yol açtığı işlevsel sorun, servikal yetmezlik ile sonuçlanabilir (39, 41). Cerrahi travma ve doğumsal anomali bulunmayan olgularda ortaya çıkan serviks yetmezliğinin patogenezi henüz açıklanamamıştır (89). Buna karşılık, ürogenital enfeksiyonların neden olduğu inflamasyonun serviks yetmezliğine yol açtığı öne sürülmüştür (90). Serviks yetmezliği tanısı konulan olguların yönetiminde vajinal progesteron tedavisi başlanabilir; servikal pesser veya serklaj uygulanabilir. Olgunun özgeçmişine, klinik özelliklerine ve fizik muayene bulgularına göre serviks yetmezliği tanısı konulan olguların yönetimi bireyselleştirilmelidir (88).

Bakteriyel vajinozis, normal vajina florasında bulunan *Gardnerella vaginalis* gibi fakültatif bakterilerin ve *Mobiluncus*, *Mycoplasma* veya *Ureaplasma urealyticum* gibi anaerob bakterilerin çoğalmasıyla ortaya çıkar (91). Gebelikte bakteriyel vajinozis varlığı, kendiliğinden meydana gelen preterm doğumun güçlü bir göstergesi olarak yorumlanır. Bu yorumdan hareketle, *Candida*, *Chlamydia* ve gonore enfeksiyonlarının da erken doğuma neden olabileceği öne sürülmüştür (7, 8). Dolayısıyla, tedavi edilmeyen enfeksiyonların ürogenital sistemde yukarıya doğru yol alarak serviks yetmezliğine yol açabileceği düşünülmüştür (9, 10, 92). Serviks yetmezliği olan

kadınların %51'inde koryon ve amnion dokularının mikroorganizmaların kolonizasyonuna maruz kaldığı gösterilmiştir (93).

Tez çalışmamızda, ilk kontrol muayenesinde alınan 60 vajina kültürünün 13'ünde (%21,7) ve ikinci kontrol muayenesinde alınan 56 vajina kültürünün 30'unda (%53,6) üreme saptandı. İlk kontrol muayenesindeki vajina kültürlerinde normal flora bildirilen ve üreme saptanan olgular arasında abortus, preterm doğum, doğumdaki gebelik yaşı ve doğum ağırlığı bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Öte yandan, ikinci kontrol muayenesindeki vajina kültürlerinde normal flora bildirilen olgularla kıyaslandığında üreme saptanan olgulardaki erken doğum sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü. Bu çelişkili bulgunun, kültürlerde üreme saptanan olgulara reçete edilen antibiyotik tedavisinden ve profilaktik olarak uygulanan anti-tokolitik ilaçlardan kaynaklandığı düşünülebilir. Bir başka ifadeyle, uygulanan antibiyotik tedavisi ve profilaksi amacıyla verilen anti-tokolitik ilaçlar, preterm doğumu önlemiş olabilir. Bahis konusu çelişkili bulgu, çalışma örnekleminin nispeten küçük olmasıyla ve/veya mikrobiyolojik değerlendirme yöntemlerindeki değişkenlikle ilgili de olabilir.

Tez çalışmamızda, ilk kontrol muayenesinde alınan vajina kültüründe üreme saptanan olguların 1. dakika Apgar skoru anlamlı olarak daha düşüktü. Buna karşılık, ilk kontrol muayenesinde alınan vajina kültüründe üreme saptanan ve saptanmayan olgular arasında 5. dakika Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Yine, ikinci kontrol muayenesinde alınan vajina kültüründe üreme saptanan ve saptanmayan olgular, Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi bakımından benzerdi. Bu bulgu, vajina kültüründeki üremenin yenidoğanların iyilik halini ve yoğun bakım gereksinimini anlamlı olarak etkilemediğini düşündürmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonu, gebe kadınları sıklıkla etkileyen ve ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir sağlık sorunudur. Gebeliğin ilk üç ayında olan her beş kadından birinde klinik belirti vermeyen bakteriüri mevcuttur (94). Uzun vadeli verilerin analizini yapan bir araştırmada, ihmal edilmiş pyelonefrit tablosunun 33. gebelik haftasından sonra meydana gelen geç preterm doğumla ilişkili olduğu bildirilmiştir (95). Geniş ölçekli gözlemsel bir araştırma da gebeliğin herhangi bir haftasında tanı konulan ve tedavi edilmeyen alt üriner sistem enfeksiyonlarının erken doğuma yol açabileceği vurgulanmıştır (90). Bu nedenle, gebe kadınlarda klinik belirti

vermeyen bakteriüriyi tespit etmek amacıyla tarama yapılması ve asemptomatik bakteriüri tespit edildiğinde tedavi edilmesi önerilmektedir. Bahis konusu önerinin sebebi, klinik belirti vermeyen bakteriürinin tedavi edilmesiyle alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi ve mümkün olduğunca preterm doğum riskinin önüne geçilmesidir (96, 97).

Escherichia coli, gebelikte ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonlarının en sık nedenidir (98). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan kadınlarda, bilhassa vajina florasında bulunan laktobasillerin hidrojen peroksit üretmediği kadınlarda, *Escherichia coli*'nin vajina epiteline yerleştiği gösterilmiştir (97, 98).

Tez çalışmamızda, ilk kontrol muayenesinde alınan 60 idrar kültürünün 4'ünde (%6,7) ve ikinci kontrol muayenesinde alınan 56 idrar kültürünün 8'inde (%14,3) üreme tespit edildi. İlk ve ikinci kontrol muayenelerinde alınan idrar kültürlerinde üreme saptanan ve saptanmayan olgular arasında abortus, erken doğum, doğumdaki gebelik yaşı, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, 1. ve 5. dakika Apgar skorları bakımından anlamlı bir farklılık belirlenemedi. Bu bulgu, idrar kültüründeki üremenin gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir. İdrar kültüründe üreme tespit edilmesi üzerine başlanan antibiyotik tedavisi, gebelik sonuçlarının olumsuz yönde etkilenmesinin önüne geçmiş olabilir. Çalışmada incelenen hasta sayısının nispeten az olmasının ve kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerdeki farklılığın da anlamlı bir sonuca ulaşılmasını engellediği düşünülebilir.

Tez çalışmamızda ilk kontrol muayenesinde alınan ve üreme tespit edilen 4 idrar kültürünün hepsinde *Escherichia coli* saptanırken ikinci kontrol muayenesinde alınan ve üreme tespit edilen 8 idrar kültürünün 5'inde (%62,5) *Escherichia coli* ile *Proteus mirabilis* ve 3'ünde (%37,5) yalnızca *Escherichia coli* belirlenmiştir. Bu bulgu, gebelikte ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonlarının en sık nedeninin *Escherichia coli* olduğunu teyit etmektedir.

Tez çalışmamızda, erken doğum riski nedeniyle başlanan vajinal progesteron tedavisinin, uygulanan servikal serklajın ve pesserin vajina florasında yol açtığı değişikliklerin tekil gebeliklerdeki perinatal sonuçları nasıl etkilediği de araştırılmıştır.

Progesteron, menstrüel döngüde ve gebeliğin devamında görev alan steroid yapıda bir hormondur. Bu hormon, uterusu meydana getiren düz kasların kontraktilesini azaltarak preterm eylemi ve doğumu engeller (99). Ek olarak, progesteronun anti-inflamatuar etkinliği olduğu ve bu etkinliğin farklı mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (100). Bu mekanizmalara örnek olarak siklooksijenaz enziminin ve buna bağlı olarak prostaglandin yapımının baskılanması, doğal katil hücrelerin sayıca azaltılması, pro- ve anti-inflamatuar sitokin üretiminin yavaşlatılması verilebilir. Bundan başka, progesteron, T-hücre uyarımını da düzenler ve fetusun reddedilmesini önleyecek biçimde bağışıklık sisteminin toleransını artırır (101, 102). Sentetik progesteron türevleri olan progestinler, progesteron reseptörlerine bağlanarak iş görür ve klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılır. Progestinler, hem proliferatif uyarı yollarını hem beta östrojen reseptörleri aracılığıyla yürütülen karşıt mekanizmaları yavaşlatır; bu yavaşlama sonucu inflamasyon ve bağışıklık sistemi baskılanır (100-102).

Gebe kadınların vajina florasında *Lactobacillus* türlerinin hakimiyeti söz konusudur (103). Bakteriyel vajinozis için antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra *Lactobacillus iners* hakimiyeti ortaya çıkar (104). *Lactobacillus iners*, dokulardaki inflamasyonu artırır ve yeniden modellenme sürecini hızlandırır. Böylece mukozaya ait kimyasal ve mekanik bariyerler hasara uğrar; hasara uğramış mukozada enfeksiyonun ilerlemesi ve şiddetlenmesi kolaylaşır (103-105). Progesteron tedavisinin *Lactobacillus iners* hakimiyetine bağlı olarak gebe kadınların vajina florasında belirginleşen inflamasyonu hafifleteceği, bu yolla da preterm eylemi ve doğumu önleyebileceği iddia edilmiştir (100, 103). Bu iddiayı araştıran Kindinger ve arkadaşları, erken doğum riski olan ve bu nedenle vajina yoluyla her gün 400 mg progesteron uygulanan 25 kadını gebelikleri boyunca takip etmiştir. Araştırmacılar; gebeliğin 18., 22., 28. ve 34. haftalarında yaptıkları değerlendirmelerinde vajina florasının anlamlı olarak değişmediğini ve 34. gebelik haftasından önce gerçekleşen erken doğum sıklığında anlamlı bir düşüşün meydana gelmediğini gözlemlemiştir. Bu gözlemden yola çıkarak vajina yoluyla progesteron uygulamasının lokal flora üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir. Ayrıca vajinal progesteron tedavisinin preterm doğumu önleyici etkinliğini florada sebep olduğu değişiklikler aracılığıyla gerçekleştirmediği sonucuna da varmışlardır (105).

Tez çalışmamız, servikal pesser ve serklaj uygulanan kadınlara kıyasla vajinal progesteron tedavisi başlanan kadınlarda üremeye yardımcı tekniklerle elde edilmiş gebelik oranının anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamıştır. Bu bulgu, üremeye yardımcı tekniklerle elde edilmiş gebelik durumunda, erken doğum riskini azaltmak amacıyla, tıbbi tedaviden ziyade daha girişimsel yöntemlerin tercih edildiğini göstermektedir.

Aynı çalışmada, vajinal progesteron tedavisi başlanan, servikal pesser ve serklaj uygulanan gebe hastalar arasında abortus, preterm doğum, doğum sırasındaki gebelik yaşı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve Apgar skorları bakımından anlamlı bir farklılık belirlenemedi. Bundan başka, progesteron tedavisi uygulanan gebe kadınların ilk ve ikinci kontrol muayeneleri sırasında kaydedilen Nugent skorları ve idrar kültürü sonuçları istatistiksel olarak benzer bulunurken ikinci kontrol muayenesinde pozitif vajina kültürü oranı anlamlı olarak yükselmişti. Progesteron tedavisi alan gebe kadınlar ile pesser ve serklaj uygulanan gebe kadınlar arasında Nugent skoru, vajina ve idrar kültürü sonuçları bakımından da anlamlı bir fark yoktu. Literatürle uyumlu olarak değerlendirilen bu bulgular, vajinal progesteron tedavisinin ürogenital enfeksiyon riskini anlamlı olarak değiştirmedığını ve gebelik sonuçlarını anlamlı olarak etkilemediğini düşündürmektedir.

Pesser, silikondan imal edilmiş tıbbi bir cihazdır. Vajinanın üst kısmına yerleştirilen bu cihazın servikse ve uterusu fiziksel destek sağlayarak erken doğumu önleyebileceği varsayılmıştır (106). Erken doğum riski bulunan tekil gebeliklerde servikal pesserin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran kapsamlı bir meta-analiz 2022 yılında yayımlanmıştır. Sekiz randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği ve 2983 katılımcının incelendiği bu meta-analiz, hiçbir tedavi başlanmayan veya serklaj uygulanan olgularla karşılaştırıldığında, pesser uygulanan olgularda 34. ve 37. gebelik haftalarından önce meydana gelen erken doğum riskinin azalabileceğini bildirmiştir. Ancak incelenen randomize kontrollü çalışmaların heterojenitesi nedeniyle bu sonucun dikkatle yorumlanması gerektiği de vurgulanmıştır. Bununla birlikte, hiçbir tedavi başlanmayan veya serklaj uygulanan gebeliklerle kıyaslandığında, pesser uygulanan gebeliklerden dünyaya gelen yenidoğanların yoğun bakım gereksiniminin ve mortalite oranının azalıp azalmadığı belli değildir. hiçbir tedavi başlanmayan veya serklaj uygulanan olgularla karşılaştırıldığında, pesser uygulanan gebeliklerde

maternal enfeksiyon riskinin hafif düzeyde artabileceği veya değişmeyebileceği sonucuna ulaşılmıştır (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2023 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, preterm doğum riski olan 279 gebe kadına pesser uygulanırken aynı riski olan 263 kadın kontrol grubu olarak alınmıştır. Pesser uygulanan ve kontrol grubunda bulunan kadınlar, gebeliğin 37. haftasından önce meydana gelen preterm doğum bakımından benzerdir. Buna karşın, pesser uygulamasının fetus/ yenidoğan ölümü riskini neredeyse iki kat arttırdığı gösterilmiştir (64).

Litvanya'da 2023 yılında yürütülen bir başka çalışmada, servikste kısılma saptanan ve preterm doğum riski olan 70 gebe kadının hepsine vajinal progesteron tedavisi başlanırken 13 gebe kadına serklaj ve 20 gebe kadına pesser uygulanmıştır. Vajinal progesteron tedavisi başlanan, pesser ve serklaj uygulanan kadınlar arasında erken doğum sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bununla birlikte, progesteron tedavisinin kendi başına erken doğum riskini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, pesser uygulamasının maternal enfeksiyon riskini arttırmadığına işaret edilmiştir (107).

Hollanda'dan 2024 yılında yayımlanan randomize kontrollü bir çalışmada, erken doğum riski olan 315 gebe kadına servikal pesser uygulanırken 320 gebe kadına vajinal progesteron tedavisi başlanmıştır. İki grup arasında preterm doğum bakımından anlamlı bir fark belirlenememiştir. Ancak gebeliğin 28. haftasından önce serviks uzunluğu 25 mm'den kısa ölçülen ve pesser uygulanan kadınlarda, vajinal progesteron tedavisi başlanan kadınlara kıyasla, erken doğum riski 3.7 kat ve olumsuz perinatal sonuç görülme ihtimali 2.1 kat artmıştır (108).

Tez çalışmamızda, vajinal progesteron tedavisiyle ve serklaj uygulamasıyla karşılaştırıldığında, servikal pesser uygulamasının doğum sırasındaki gebelik yaşını ve Apgar skorlarını anlamlı olarak değiştirmediği; abortus, preterm doğum ve yoğun bakım gereksinimi duyan yenidoğan oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir. Literatürle çelişen bu bulgunun sebebi, kohortun nispeten küçük olması incelenen olguların tıbbi ve demografik özelliklerindeki değişkenlik veya mikrobiyolojik değerlendirme yöntemlerindeki farklılık olabilir.

Bu çalışmada, vajinal progesteron alan ve serklaj uygulanan hastalardan dünyaya gelen bebeklerin doğum ağırlıklarına göre serklaj uygulanan hastalardan dünyaya gelen bebeklerin doğum ağırlıkları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, iki şekilde yorumlanabilir. İlk yorum; çalışmada incelenen olgu sayısının azlığından dolayı gebelik yaşı bakımından anlamlı bir farklılık belirlenememesi, ancak doğum ağırlığında anlamlı bir düşüş kaydedilmesidir. İkinci yorum, serklajın vajina florada yol açtığı değişikliklerin fetal büyümeyi ve doğum ağırlığını olumsuz yönde etkilemiş olmasıdır. İki yorum da serklaj uygulamasının preterm eylemi ve olumsuz gebelik sonuçlarını önlemede vajinal progesteron ve pesser seçeneklerine göre daha az etkin olduğuna işaret etmektedir. Elbette bu düşüncayı doğrulamak için çok merkezli, geniş çaplı ve ileriye dönük çalışmaların yürütülmesi gerekir.

Tez çalışmamızda, pesser uygulanan gebe kadınlar için kaydedilen Nugent skorları, vajina ve idrar kültürü sonuçları serklaj uygulanan ve progesteron tedavisi başlanan kadınlar için kaydedilen skorlara ve kültür sonuçlarına benzer bulunmuştur. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülmüş bir çalışmada, pesser uygulanması planlanan kadınların %20,4'üne klinik olarak ve %17,5'ine Nugent skorlamasına göre uygulama öncesi vajinal enfeksiyon tanısı konulmuştur. Aynı tanı, kontrol grubunda yer alan kadınların %20,8'inde klinik olarak ve %16,7'sinde Nugent skorlamasına göre mevcuttur. Pesser uygulaması sonrası kadınların %25,2'si vajinal enfeksiyon tanısı almış ve %24,3'üne antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Kontrol grubunda bulunan kadınların %18,6'sına vajinal enfeksiyon tanısı konularak %16,8'ine antibiyotik tedavisi reçete edilmiştir.

Tez çalışmamızda, pesser uygulanan kadınların %11,8'inin ilk kontrol muayenesinde ve %58,8'inin ikinci kontrol muayenesinde alınan vajina kültürlerinde üreme saptanmıştır. Bu bulgu, pesser uygulamasının gebelik süresince vajinal enfeksiyon riskini anlamlı olarak arttırdığı anlamına gelmektedir. Vajinal enfeksiyon riskinde kaydedilen bu yükselişin, literatürde pesser uygulamasıyla ilişkili olarak kaydedilen perinatal morbidite ve mortalite artışıyla ilişkili olduğu düşünülebilir (64).

Serklaj, serviks yetmezliğinin tedavisinde sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Geç düşüklerin ve çok küçük prematüre doğumların önlenmesinde etkili olduğu

bildirilmiştir (106). Bu nedenle; tekrarlayan geç düşük öyküsü olan kadınlarda, riskli olduğu için transvajinal ultrasonografiyle takip edilen ve serviks uzunluğu <25 mm olarak ölçülen gebe kadınlarda ve gebeliğin 2. üç ayında ağrısız servikal dilatasyon belirlenen kadınlarda serklaj uygulanması tavsiye edilir (16). Servikal serklajın uygulanması için genellikle transvajinal yaklaşım tercih edilir. Öte yandan, transvajinal yaklaşımın teknik olarak olanaksız olduğu veya başarıya ulaşamadığı olgularda, gebelik oluşmadan önce veya gebeliğin ilk üç ayından hemen sonra abdominal yolla serklaj uygulaması denenebilir (109).

Literatüre bakıldığında, kurtarma amacıyla veya acilen uygulanan serklajın gebelik süresini anlamlı olacak biçimde uzattığı ve yenidoğanların hayatta kalma şansını belirgin olarak arttırdığı görülmektedir (106). Ancak acil serklaj veya kurtarma amaçlı serklaj uygulanırken koryoamniotik membranların delinme ve yırtılma riskinin anlamlı olarak arttığı da açıktır (110, 111). Amnion dokusunu etkileyen enfeksiyon durumu saptandığında serklaj uygulamasının gebelik süresi üzerindeki olumlu etkileri de azalacaktır (93, 110).

Klinik pratikte tavsiye edilen ve benimsenen bir tedavi yöntemi olmasına rağmen servikal serklaj uygulanmış gebe kadınların nasıl takip edilmesi gerektiğine dair bir uzlaşma yoktur (16). Koşut olarak, serklaj uygulanan gebe kadınlardan ürogenital kültür alınıp alınmayacağı konusu da belirsizdir. Serklaj uygulanmış kadınlardan hangi durumlarda ve ne aralıkla ürogenital kültür alınması gerektiğiyle ilgili net bir kural konulmamıştır (111). Serklaj uygulanmış kadınlarda ürogenital kültürde üreme belirlenmesi ve bu enfeksiyonun tedavi edilmesi durumunda preterm doğum riskinin azalıp azalmayacağı hususu da belirsizdir (16, 111).

Serklaj uygulanmadan önce ve sonra alınan vajinal kültürlerde *Gardnerella vaginalis* tespit edildiğinde erken doğum riskinin iki kat arttığı, 2013 yılında yayımlanan bir meta-analizin en çarpıcı bulgusudur (90). Buna karşın, aynı yıl yayımlanan bir başka meta-analiz, klinik belirti vermeyen asemptomatik bakteriüri tedavi edildiğinde preterm doğum sıklığının azalmayacağını ortaya koymuştur (92).

Serklaj uygulanmasının ardından vajina florasında meydana gelen değişiklikler, idrar yolu enfeksiyonunu tetikleyebilir. Ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonu da serklajın olumlu etkilerini hafifletebilir. Serklaj uygulanmadan önce

mevcut bulunan idrar yolu enfeksiyonu, inflamatuvar yanıtı başlatabilir ve bu yanıt, serklajın beklenen olumlu etkilerini dahi bertaraf ederek erken doğuma yol açabilir (96, 97). Bir başka varsayım, idrar yolu enfeksiyonu olan kadınlarda serviks uzunluğunun kısalmış bulunması ve elektif serklajdan ziyade ultrasonografi bulguları dikkate alınarak serklaj uygulanacak olmasıdır (98).

Hindistan’da 2013 yılında yapılan bir çalışmada, gebeliklerinin ortalama 22. haftasında bulunurken servikal serklaj uygulanan 74 kadın geriye dönük olarak incelenmiştir. Serklaj, gebelik süresinin ortalama 7.4 hafta uzamasını sağlamış; gebeliklerin %42’si 28. haftadan ve %30’u 34. haftadan sonra doğumla sonuçlanmıştır. Alınan vajina kültürlerinin %35,7’sinde ve idrar kültürlerinin %14,8’inde üreme kaydedilmiştir. Vajina kültürlerinin %14,3’ünde *Escherichia coli*, %9,5’inde *Klebsiella*, %2,4’ünde *Enterococcus* ve %2,4’ünde *Staphylococcus aureus* tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, gebeliğin 20. haftasından sonra yapılan serklaj uygulaması sonrasında vajinal kültürde üreme saptanmaması, gebelik süresinin 28. haftanın ötesine geçmesi için anlamlı bir belirteç olarak yorumlanmıştır (112).

Tez çalışmamızda, servikal serklaj uygulanan gebe kadınların %62’si, 37. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır. İlk muayenede alınan vajina kültürlerinin %33,3’ünde ve ikinci muayenede alınan vajina kültürlerinin %55,6’sında üreme saptanmıştır. Çalışma süresince alınan vajina kültürlerinin %15,8’inde *Escherichia coli*, %12,5’inde *Klebsiella*, %10,7’sinde *Escherichia coli* ile *Enterococcus durans*, %1,7’sinde *Enterococcus* ve %1,7’sinde *Staphylococcus* tespit edilmiştir. İlk muayenede alınan idrar kültürlerinin %6,7’sinde ve ikinci muayenede alınan idrar kültürlerinin %14,3’ünde üreme tespit edildi. Bu bulgular, Hindistan’da yürütülen çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Ancak Hindistan’dan yayımlanan çalışmanın aksine vajina kültüründeki üreme preterm doğum oranıyla ilişkili bulunmamıştır. Bu çelişkili sonuç, kohort büyüklüğündeki farklılıktan ve erken doğuma yol açabilecek diğer faktörlerdeki değişkenlikten dolayı ortaya çıkmış olabilir.

Japonya’da 2018 yılında yürütülen bir başka çalışmada, gebeliğin 26. haftasından önce kurtarma amaçlı serklaj uygulanan 24 kadın değerlendirilmiştir. Gebeliğin 34. haftasından sonra doğum yapan kadınlarla karşılaştırıldığında, gebeliğin 34. haftasından önce doğum yapan kadınlarda, serklaj sırasındaki gebelik yaşının ≥ 23 hafta ve vajina kültürünün pozitif olma olasılığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu

bulunmuştur. Serklaj uygulanmadan önce alınan vajina kültürlerinin %30'unda *Gardnerella vaginalis*, %25'inde grup B streptokok ve %58,3'ünde *Staphylococcus* ürettiği görülmüştür. Gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen preterm doğumu gösteren tek bağımsız risk faktörü, serklaj uygulanırken alınan vajina kültüründe üreme saptanması olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla, serklaj uygulanırken alınacak vajina kültürünün erken doğumu öngörmek için kullanılabileceği, pozitif vajina kültürünün preterm doğum riskini arttıracak kanısına varılmıştır (113).

Tez çalışmamızda, servikal serklaj uygulanan kadınlardan ilk ve ikinci kontrol muayenelerinde alınan vajina kültürlerinin hiçbirinde *Gardnerella vaginalis* ve grup B streptokok üremezken %1,7'sinde *Staphylococcus* tespit edilmiştir. Japonya'da yapılan çalışmanın sonuçlarıyla çelişen bu bulgu, çalışma örnekleminin büyüklüğündeki, demografik ve tıbbi özelliklerindeki farklılıklardan dolayı ortaya çıkmış olabilir.

Birleşik Krallık'tan 2020 yılında yayımlanan bir çalışmada, elektif olarak veya ultrasonografi bulguları dikkate alınarak serklaj uygulanan ve tekil gebeliği olan 267 kadın geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu kadınlardan serklaj uygulamasından önce alınan vajina kültürlerinin %22'sinde ve serklaj uygulamasından sonra alınan vajina kültürlerinin %24'ünde üreme tespit edilmiştir. Serklaj uygulamasından önceki pozitif vajina kültürlerinin %54'ünde *Candida*, %22'sinde grup B streptokok, %20'sinde bakteriyel vajinozis ve %4'ünde *Candida* ile grup B streptokok belirlenmiştir. Serklaj uygulamasından sonraki pozitif vajina kültürlerinin %40'ında *Candida*, %36'sında grup B streptokok, %13'ünde bakteriyel vajinozis ve %11'inde *Candida* ile grup B streptokok mevcuttur. Serklaj uygulamasından önce alınan vajina kültürlerinde üreme olan ve olmayan kadınlar arasında erken doğum sıklığı ve doğum sırasındaki gebelik yaşı bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu bulgu, serklaj uygulamasından sonra alınan vajina kültürleri için de geçerliliğini korumuştur (94).

Tez çalışmamızda, serklaj uygulamasından sonra ilk kontrol muayenesinde alınan vajina kültürlerinin %33,3'ünde ve ikinci muayenede alınan vajina kültürlerinin %55,6'sında üreme mevcuttur. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışma süresince alınan vajina kültürlerinin %5'inde *Candida albicans* ve %3,3'ünde non-*albicans Candida* ürettiği görülmüştür. Vajina kültürlerinde *Candida albicans*'ın belirgin olarak daha düşük oranda saptanması, çalışmaya alınan gebe kadınların

demografik ve tıbbi özelliklerindeki heterojeniteden kaynaklanmış olabilir. Altta yatan bir diğer neden, mikrobiyolojik değerlendirme yöntemlerindeki ve bu yöntemlerin uygulanmasındaki teknik farklılık olarak nitelendirilebilir. Bu çelişkili bulguya rağmen, Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmayla benzer biçimde, serklaj uygulanan olguların gebelik süresinde ve erken doğum sıklığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Birleşik Krallık'tan 2020 yılında yayımlanan aynı çalışmada, serklaj uygulamasından önce alınan idrar kültürlerinin %8'inde ve serklaj sonrasında alınan idrar kültürlerinin %13'ünde üreme belirlenmiştir. Serklaj uygulamasından önce alınan pozitif idrar kültürlerinin %47'sinde *Escherichia coli*, %16'sında *Enterococcus*, %11'inde *Staphylococcus aureus*, %11'inde grup B streptococcus, %10'unda *Citrobacter koseri* ve %5'inde *Proteus mirabilis* tespit edilmiştir. Buna karşılık, serklaj uygulamasından sonra alınan pozitif idrar kültürlerinin %57'sinde *Escherichia coli*, %19'unda *Enterococcus*, %6'sında *Citrobacter koseri*, %6'sında grup B streptokok, %3'ünde *Staphylococcus aureus*, %3'ünde *Proteus mirabilis*, %3'ünde *Klebsiella pneumonia* ve %3'ünde *Enterobacter cloacae* mevcuttur. Serklaj uygulanmadan önce idrar kültürü pozitifliği saptanan kadınlarda erken doğum riskinin anlamlı olarak yükseldiği ve gebelik süresinin anlamlı olarak kısaldığı bulunmuştur. Öte yandan, serklaj uygulamasından sonra idrar kültürü pozitifliği saptanan kadınlarda erken doğum riskinin anlamlı olarak azalmadığı ve doğum sırasındaki gebelik yaşının anlamlı olarak değişmediği görülmüştür (94).

Tez çalışmamızda, serklaj uygulamasından sonra ilk kontrol muayenesinde alınan idrar kültürlerinin %14,3'ünde ve ikinci kontrol muayenesinde alınan idrar kültürlerinin %16,7'sinde üreme saptanmıştır. Ancak bu farklılık, istatistiksel olarak önem ifade etmemektedir. Çalışma boyunca alınan idrar kültürlerinin %12'sinde *Escherichia coli* ve %9'unda *Escherichia coli* ile *Proteus mirabilis* üremiştir. İdrar kültürlerinde *Escherichia coli*'nin ve *Proteus mirabilis*'in anlamlı olarak daha düşük sıklıkta saptanması, çalışmaya alınan katılımcılarla ilişkili demografik ve tıbbi özelliklerdeki heterojeniteden kaynaklanmış olabilir. Mikrobiyolojik inceleme yöntemlerindeki ve bu yöntemlerin uygulanmasındaki teknik farklılığın da idrar kültürü sonuçlarında değişkenliğe yol açtığı düşünülebilir. Bu düşünceyi destekleyen kanıt, Schnarr ve meslektaşlarının çalışmasında tespit edilebilir. Bahis konusu

çalışmada, idrar kültürlerinde *Enterococcus* varlığının kontaminasyonu veya kolonizasyonu yansıttığı ve nadiren perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Birleşik Krallık'ta yürütülen çalışmada değerlendirilen idrar kültürlerinin %16 ila %19 kadarında *Enterococcus* saptanması kültürlerin alınmasında dikkatli davranılmadığını düşündürmektedir. Bu çelişkili bulguya rağmen, atıf yapılan çalışmayla benzer biçimde, serklaj uygulanan olguların gebelik süresinde ve erken doğum sıklığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Avustralya'da 2022 yılında yapılan bir çalışmada, acil olarak veya ultrasonografi bulgularına dayanılarak serklaj uygulanan ve tekil gebeliği olan 196 kadın değerlendirilmiştir. Bu kadınların %43,4'ünün erken doğum yaptığı görülmüştür. Bundan başka, serklaj uygulamasından sonra alınan vajina kültürlerinde *Escherichia coli* belirlenmesiyle ve *Escherichia coli*'nin vajina kültürlerinde sebat etmesiyle 37. gebelik haftasından önce meydana gelen doğum arasında bağımsız bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. Aynı bağımsız ilişki, serklaj uygulamasından sonra alınan vajina kültürlerinde mikst anaerob saptanmasıyla gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen doğum arasında da mevcuttur. Benzer biçimde, uygulandıktan sonra çıkarılan serklaj sütüründen alınan kültürlerde *Escherichia coli* üremesi de 34. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumla ilişkili bulunmuştur. Bu bulgulardan hareketle, ultrasonografi bulgularına göre veya acil olarak serklaj uygulanan tekil gebeliklerde, vajinadan veya serklaj sütüründen alınan kültürlerde *Escherichia coli* saptanmasının erken doğum riskini ve serklajın başarısız olma ihtimalini arttırdığı sonucuna varılmıştır (115).

Tez çalışmamızda, serklaj uygulanan gebe kadınların %62'si, erken doğum yapmıştır. Çalışma boyunca alınan vajina kültürlerinin %15,8'inde *Escherichia coli*, %10,7'sinde *Escherichia coli* ile *Enterococcus durans* ve %3,6'sında *Escherichia coli* ile non-albicans *Candida* belirlenmiştir. Çalışma süresince alınan idrar kültürlerinin %12'sinde *Escherichia coli* ve %9'unda *Escherichia coli* ile *Proteus mirabilis* tespit edilmiştir. Vajina ve idrar kültürlerinde belirgin düzeyde *Escherichia coli* mevcudiyeti olmasına rağmen abortus, preterm doğum ve yenidoğanların yoğun bakım gereksinimi oranları anlamlı olarak değişmemiştir. Bu bulgu, *Escherichia coli* tespit edilen olgularda uygulanan antibiyotik tedavisinin olumlu bir sonucu olarak yorumlanabilir.

Bir diğ er yorum, serklaj uygulamasıyla sağlanan yararın *Escherichia coli* enfeksiyonundan beklenen zararı bertaraf etmesi ihtimalidir.

Belçika'da 2024 yılında yürütülen bir çalışmada, 2010 ile 2020 yılları arasında servikal serklaj uygulanan 203 kadın geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu çalışmada, serklaj uygulamasından önce alınan vajina kültürlerinin %25,6'sında ve idrar kültürlerinin %7'sinde üreme olmuştur. Serklaj uygulandıktan sonra alınan vajina kültürlerinin ise %39,4' nde ve idrar kültürlerinin %12,8'inde pozitiflik mevcuttur. Serklaj uygulamasından önce alınan vajina kültürlerinin %12,8'inde *Candida albicans*, %6,4' nde *Streptococcus agalactiae*, %4,9'unda *Gardnerella vaginalis*, %2'sinde *Candida glabrata*, %0,5'inde *Proteus mirabilis* ve %0,5'inde *Escherichia coli* tespit edilmiştir. Serklaj uygulamasından sonra alınan vajina kültürlerinin %14,8'inde *Candida albicans*, %8,9'unda *Streptococcus agalactiae*, %10,3' nde *Gardnerella vaginalis*, %1,5'inde *Candida glabrata*, %2'sinde *Proteus mirabilis* ve %8,4' nde *Escherichia coli* saptanmıştır. Serklaj uygulamasından önce alınan idrar kültürlerinin %3,9'unda *Enterococcus faecalis*, %2'sinde *Streptococcus agalactiae* ve %1,5'inde *Escherichia coli* belirlenmiştir. Serklaj uygulamasından sonra alınan idrar kültürlerinin %4,3' nde *Streptococcus agalactiae*, %3,9'unda *Escherichia coli* ve %1'inde *Enterococcus faecalis* kaydedilmiştir (116).

Tez  alışmamızda, serklaj uygulamasından sonra ilk kontrol muayenesinde alınan vajina kültürlerinin %33,3' nde ve idrar kültürlerinin %14,3' nde üreme görülmüştür. İkinci kontrol muayenesinde alınan vajina kültürlerinin %55,6'sında ve idrar kültürlerinin %16,7'sinde üreme saptanmıştır. Bu bulgu, Belçika'da yapılan çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Çalışma boyunca alınan vajina kültürlerinin %15,8'inde *Escherichia coli*, %10,7'sinde *Escherichia coli* ile *Enterococcus durans* ve %5'sinde *Candida albicans*, %3,6'sında *Escherichia coli* ile non-albicans *Candida* ve %3,3' nde non-albicans *Candida* tespit edilmiştir. Çalışma süresince alınan idrar kültürlerinin %12'sinde *Escherichia coli* ve %9'unda *Escherichia coli* ile *Proteus mirabilis* belirlenmiştir. Bu bulgu, Belçika'dan yayımlanan çalışmada bildirilen vajina ve idrar kültürü sonuçlarıyla çelişmektedir. Söz konusu çelişki, tez çalışmasında incelenen olguların demografik ve klinik özelliklerindeki değişkenlikten ve mikrobiyolojik değerlendirme tekniklerindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

Yine aynı çalışmada, klinik sebeplerle serklaj uygulanan olgularda, uygulama öncesi alınan ürogenital kültürlerdeki pozitifliğin gebelik süresini anlamlı olarak kısalttığı belirlenmiştir. Buna karşılık, gebelik kaybı öyküsü nedeniyle serklaj uygulanan hastalarda, uygulama öncesi alınan ürogenital kültürlerdeki pozitifliğin gebelik süresini anlamlı olarak uzattığı kaydedilmiştir. Serklaj uygulamasından sonra alınan ürogenital kültürlerdeki pozitiflik ise gebelik süresiyle ilişkili bulunmamıştır. Serklaj uygulamasından önce ve sonra alınan ürogenital kültürlerde üreme olması durumunda uygulanan antibiyotik tedavisinin de gebelik süresini uzatmadığı gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak, serklaj uygulanan ve herhangi bir yakınması olmayan kadınlarda ürogenital kültür alınmasının ve antibiyotik tedavisi uygulanmasının faydası olmadığı kanaatine varılmıştır (116).

Tez çalışmamızda ise vajinal progesteron tedavisi başlanan ve servikal pesser uygulanan gebe kadınlarla karşılaştırıldığında serklaj uygulanan hastalarda gebelik süresiyle birlikte abortus, preterm doğum ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi oranlarının değişmediği sonucuna ulaşılmıştır. Benzer biçimde, vajina ve idrar kültürlerinde üreme olması da perinatal sonuçları olumsuz olarak etkilememiştir. Bu bulgu, vajina ve idrar kültürlerinde üreme olması nedeniyle başlanan antibiyotik tedavisinden kaynaklanmış olabileceği gibi serklaj uygulamasının preterm doğumu önleyici etkisinden dolayı da saptanmış olabilir.

6. SONUÇ

Preterm eylem riski taşıyan gebe kadınlarda erken doğumu ve buna bağlı prematüriteyi engellemek amacıyla farklı seçeneklere başvurulabilir. Bu seçeneklere örnek olarak vajina yoluyla uygulanan progesteron tedavisinin yanı sıra servikse uygulanan pessser veya serklaj verilebilir (106). Vajina yoluyla uygulanan progesteron tedavisinin, servikse yapılan pessser ve serklaj uygulamalarının vajina florasını etkilediği ve değiştirdiği bildirilmiştir (17, 105). Benzer biçimde, ürogenital sistemde ortaya çıkan ve ihmal edilip tedavi uygulanmayan enfeksiyonların da erken doğumu tetikleyebileceği bilinmektedir (7, 8).

Vajina yoluyla uygulanan progesteron tedavisi, servikse yapılan pessser ve serklaj uygulamaları, vajina florasında değişkenliğe yol açmakta ve ürogenital kültürlerde çok çeşitli mikroorganizmaların izole edilmesine sebep olmaktadır. Vajina florasındaki değişkenlik ve ürogenital kültür sonuçlarındaki farklılık, preterm eylemin patogeneğinde rol oynayabilir (100-111). Bu varsayımdan yola çıkılarak sunulan tez çalışması gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmamızda, vajinal progesteron tedavisinin, servikal pessser ve serklaj uygulamalarının, gebelik boyunca vajina florasını belirgin olarak değiştirdiği görülmüştür. Uygulanan antibiyotik tedavisine rağmen vajina florasındaki değişikliğin devam ettiği de belirlenmiştir. Buna karşın, vajinal progesteron tedavisi alan, servikal pessser ve serklaj uygulanan kadınlarda gebelik sürelerinin, abortus riskinin, erken doğum oranının ve Apgar skorlarının yanı sıra yenidoğanların yoğun bakım gereksiniminin anlamlı olarak değişmediği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak vajinal progesteron alan ve pessser uygulanan kadınlara göre serklaj uygulanan kadınlardan dünyaya gelen bebeklerin doğum ağırlıkları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, vajinal progesteron ve pessser tedavileriyle karşılaştırıldığında, serklaj uygulamasının preterm eylemi ve olumsuz gebelik sonuçlarını önlemede daha az etkin olabileceğini düşündürmektedir. Elbette bu düşüncüyü doğrulamak için çok merkezli, geniş çaplı ve ileriye dönük çalışmaların yürütülmesi gerekecektir.

İlk kontrol muayenesinde alınan vajina ve idrar kültürlerinde üreme saptanan olgularda gebelik süresinin uzamadığı ve erken doğum riskinin azalmadığı görülmüştür. Buna karşılık, ikinci kontrol muayenesindeki vajina kültürlerinde normal

flora bildirilen olgularla kıyaslandığında üreme saptanan olgulardaki erken doğum sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü. Bu çelişkili bulgunun, kültürlerde üreme saptanan olgulara reçete edilen antibiyotik tedavisinden ve profilaktik olarak uygulanan anti-tokolitik ilaçlardan kaynaklandığı düşünülebilir. Bir başka ifadeyle, uygulanan antibiyotik tedavisi ve profilaksi amacıyla verilen anti-tokolitik ilaçlar, preterm doğumu önlemiş olabilir.

Tez çalışmamızda, ilk kontrol muayenesinde alınan vajina kültüründe üreme saptanmayan olgularla kıyaslandığında vajina kültüründe üreme saptanan olguların 1. dakika Apgar skoru anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık, 5. dakika Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık belirlenememiştir. Yine, ikinci kontrol muayenesinde alınan vajina kültüründe üreme saptanan ve saptanmayan olgular, Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi bakımından benzerdi. Bu bulgular, vajina kültüründeki üremenin yenidoğanların iyilik halini ve hayatta kalma şansını anlamlı olarak etkilemediğini düşündürmektedir.

Bu yorumlardan hareketle, erken doğum riski nedeniyle vajinal progesteron tedavisi başlanması, servikal pesser veya serklaj uygulanması planlanan gebe kadınlarda, tedavi veya uygulama öncesinde klinik gözlem yapılması, kültür alınması ve kültürde üreme saptanması halinde antibiyotik tedavisi başlanması önerilir. Ürogenital kültürlerde üreme olması halinde preterm doğum riskinin artmayacağı ve perinatal sonuçların olumsuz yönde etkilenmeyeceği konusunda bilgilendirme yapılabilir. Bilgilendirme yapılırken başlanan vajinal progesteron tedavisinden, yapılan pesser ve serklaj uygulamasından sağlanacak yararların vajina florasında meydana gelebilecek değişikliklerle ve ortaya çıkabilecek ürogenital enfeksiyonlarla ilişkili zararları bertaraf edebileceği ifade edilmelidir. Ancak bu önerilerin geçerliliği ve genellenebilirliğini belirlemek için çalışmanın bulguları dikkatle yorumlanmalı ve bu bulguların gücünü kısıtlayan etkenler göz önüne alınmalıdır. Çalışmanın gücünü kısıtlayan etkenler arasında tek merkezde yürütülmüş olması, çalışmada incelenen olgu sayısının nispeten az olması, acil serklaj uygulanan olguların çalışmaya alınmamış olması, kontrol grubunun bulunmaması ve randomizasyon yapılmamış olması sayılabilir.

Preterm eylem riski taşıyan olgularda erken doğumu önlemek için başlanan progesteron tedavisinin, yapılan servikal pesser ve serklaj uygulamalarının ürogenital sistem florasında meydana getirdiği değişiklikleri açığa çıkarmak için daha geniş çaplı ve ileriye dönük çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



7. KAYNAKÇA

1. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor and Birth: A Clinical Review. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2020; 45(6): 328-37.
2. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345(6198): 760-5.
3. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 Oct; 52: 3-12.
4. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2020 Jul; 150(1): 31-3.
5. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2): 68-73.
6. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2): 74-9.
7. Ville Y, Rozenberg P. Predictors of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 Oct; 52: 23-32.
8. Ye CX, Chen SB, Wang TT, Zhang SM, Qin JB, Chen LZ. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2021; 23(12): 1242-9.
9. Hoffman MK. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol* 2021 Dec 1; 138(6): 945-6.
10. Daskalakis G, Goya M, Pergialiotis V, Cabero L, Kyvernitakis I, Antsaklis A, Arabin B. Prevention of spontaneous preterm birth. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299(5): 1261-73.
11. Patil N, Maheshwari R, Wairkar S. Advances in progesterone delivery systems: Still work in progress? *Int J Pharm* 2023 Aug 25; 643: 123250.
12. Berghella V, Gulersen M, Roman A, Boelig RC. Vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023; 5(10): 101116.

13. Nelson DB, Lafferty A, Venkatraman C, McDonald JG, Eckert KM, McIntire DD, Spong CY. Association of Vaginal Progesterone Treatment With Prevention of Recurrent Preterm Birth. *JAMA Netw Open* 2022; 5(10): e2237600.
14. Story L, Shennan A. Cervical cerclage: An evolving evidence base. *BJOG* 2024; 131(12): 1579-86.
15. Shennan AH, Story L; Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG* 2022; 129(7): 1178-210.
16. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 6; 6(6): CD008991.
17. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA, Aboelfadle Mohamed A. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Dec 1; 12(12): CD014508.
18. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodriguez Calvo J. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med* 2016; 374(11): 1044-52.
19. Monari F, Salerno C, Torcetta F, Po' G, Facchinetti F. Intrapartum stillbirth for sepsis complicating Arabin cervical pessary placement in a twin pregnancy. *Minerva Obstet Gynecol* 2021; 73(3): 384-7.
20. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(2): 113-20.
21. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. *Obstet Gynecol* 2021; 137(6): e145-e162.
22. Mitrogiannis I, Evangelou E, Efthymiou A, Kanavos T, Birbas E, Makrydimas G, Papatheodorou S. Risk factors for preterm birth: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMC Med* 2023; 21(1): 494.
23. Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci* 2015; 22(8): 918-26.
24. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 245: 143-8.

25. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol* 2022 Jan 18; 11: 672429.
26. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 2023 Aug 23 ;61(8): e0083722.
27. Colonna C, Steelman M. Amsel Criteria. 2023 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31194459.
28. Lokken EM, Jisuvei C, Oyaro B, Shafi J, Nyaigero M, Kinuthia J, Mandaliya K, Jaoko W, McClelland RS. Nugent Score, Amsel's Criteria, and a Point-of-Care Rapid Test for Diagnosis of Bacterial Vaginosis: Performance in a Cohort of Kenyan Women. *Sex Transm Dis* 2022; 49(1): e22-e25.
29. Brabant G. Vaginose bactérienne et prématurité spontanée [Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45(10): 1247-60.
30. Mohanty T, Doke PP, Khuroo SR. Effect of bacterial vaginosis on preterm birth: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 308(4): 1247-55.
31. Byron JK. Urinary Tract Infection. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019; 49(2): 211-21.
32. Colgan R, Jaffe GA, Nicolle LE. Asymptomatic Bacteriuria. *Am Fam Physician*. 2020; 102(2): 99-104.
33. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38(4) :448-53.
34. Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(10): 1249-53.
35. Zanatta DAL, Rossini MM, Trapani Júnior A. Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39(12): 653-8.

36. Grette K, Cassity S, Holliday N, Rimawi BH. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2020; 40(6): 739-48.
37. Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, Usui R, Mori R. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 13; 2015(2): CD009216.
38. Han Y, Li M, Ma H, Yang H. Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies. *J Perinat Med* 2020; 48(7): 648-55.
39. Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(2): 237-40.
40. Shi CY, Yang HX. [Challenges and considerations in diagnosis and treatment of cervical insufficiency]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2025; 60(2): 94-8.
41. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2): 106-12.
42. Bendet A, Leron E, Yarza S, Weintraub A, Erez O. Cervical insufficiency a prologue for future pelvic organ prolapse? *Arch Gynecol Obstet* 2022; 306(4): 1053-61.
43. Gilner J, Biggio J. Management of Short Cervix during Pregnancy: A Review. *Am J Perinatol* 2016; 33(3): 245-52.
44. Abenhaim HA. Management of Women with Short Cervix. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(5): 317-8.
45. Selntigia A, Pellegrini L, Gebbia F, Galliano D. Dysmorphic Uterus: More Questions than Answers. *J Clin Med* 2024; 13(15): 4333.
46. Coelho Neto MA, Ludwin A, Petraglia F, Martins WP. Definition, prevalence, clinical relevance and treatment of T-shaped uterus: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57(3): 366-77.
47. Hudić I, Stray-Pedersen B, Tomić V. Preterm Birth: Pathophysiology, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 417965.

48. Kim YN, Kwon JY, Kim EH. Predicting labor induction success by cervical funneling in uncomplicated pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46(7): 1077-83.
49. Da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 69: 40-9.
50. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015 Nov; 94 Suppl 161: 8-16.
51. Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. Progesterone - Friend or foe? *Front Neuroendocrinol* 2020 Oct; 59: 100856.
52. Lieberman A, Curtis L. In Defense of Progesterone: A Review of the Literature. *Altern Ther Health Med* 2017; 23(6): 24-32.
53. Di Renzo GC, Rosati A, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. The changing role of progesterone in preterm labour. *BJOG* 2005 Mar; 112 Suppl 1: 57-60.
54. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155(1): 16-8.
55. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Biggio J; SMFM Publications Committee. SMFM Consult Series #70: Management of short cervix in individuals without a history of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 231(2): B2-B13.
56. Giouleka S, Boureka E, Tsakiridis I, Siargkas A, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, Athanasiadis A, Dagklis T. Cervical Cerclage: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2023; 78(9): 544-53.
57. Abdallah W. Updates on laparoscopic cervical cerclage: obstetric outcomes and surgical techniques. *Future Sci OA* 2023; 9(8): FSO885.
58. Waters C, Pinho G, Kim S, Blaber J, Lian X. The minimally invasive approach to abdominal cerclage: indications, complications, and techniques for placement. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2023; 35(4): 337-43.

59. Dräger M. A cerclage is not a modified total cervical occlusion! *J Perinat Med* 2015; 43(4): 493-4.
60. Naqvi M, Barth WH Jr. Emergency Cerclage: Outcomes, Patient Selection, and Operative Considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(2): 286-94.
61. Kuruma A, Hayashi S, Koh I, Yamamoto R, Mitsuda N, Ishii K. Incidences of complications associated with cervical cerclage by indication of the procedure. *J Obstet Gynaecol Res* 2022; 48(1): 73-9.
62. Alani S, Wang J, Suarthana E, Tulandi T. Complications Associated with Cervical Cerclage: A Systematic Review. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2023; 12(1): 4-9.
63. Jin Z, Chen L, Qiao D, Tiwari A, Jaunky CD, Sun B, Wang L, Yu H. Cervical pessary for preventing preterm birth: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(7): 1148-54.
64. Hoffman MK, Clifton RG, Biggio JR, Saade GR, Ugwu LG, Longo M, Bousleiman SZ, Clark K, Grobman WA, Frey HA, Chauhan SP, Dugoff L, Manuck TA, Chien EK, Rouse DJ, Simhan HN, Esplin MS, Macones GA; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth in Individuals With a Short Cervix: The TOPS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(4): 340-8.
65. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth* 2015; 28(3): 179-93.
66. Hall RAS, Hoffenkamp HN, Braeken J, Tooten A, Vingerhoets AJJM, van Bakel HJA. Maternal psychological distress after preterm birth: Disruptive or adaptive? *Infant Behav Dev* 2017; 49: 272-80.
67. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* 2014; 128(5): 399-403.
68. Ophelders DRMG, Gussenhoven R, Klein L, Jellema RK, Westerlaken RJJ, Hütten MC, Vermeulen J, Wassink G, Gunn AJ, Wolfs TGAM. Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. *Cells* 2020; 9(8): 1871.

69. Hee Chung E, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr* 2020 Feb; 9(Suppl 1): S3-S8.
70. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65(5): 625-31.
71. Sabri K, Ells AL, Lee EY, Dutta S, Vinekar A. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. *Pediatrics* 2022 Sep 1; 150(3): e2021053924.
72. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentefria RN, Marquezotti F, Terrazan AC. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(1): 50-7.
73. Afonso EDP, Blot S. Effect of gestational age on the epidemiology of late-onset sepsis in neonatal intensive care units - a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(10): 917-24.
74. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci* 2021; 22(22): 12504.
75. Berger DS, Garg B, Penfield CA, Caughey AB. Respiratory distress syndrome is associated with increased morbidity and mortality in late preterm births. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024; 6(6): 101374.
76. Sowden M, van Weissenbruch MM, Bulabula ANH, van Wyk L, Twisk J, van Niekerk E. Effect of a Multi-Strain Probiotic on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis and Feeding Intolerances in Preterm Neonates. *Nutrients* 2022; 14(16): 3305.
77. Çaka SY, Topal S, Yurttutan S, Aytemiz S, Çıkar Y, Sarı M. Effects of kangaroo mother care on feeding intolerance in preterm infants. *J Trop Pediatr* 2023; 69(2): fmad015.
78. Roberts AG, Younge N, Greenberg RG. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: An Update on Pathophysiology, Treatment, and Prevention. *Paediatr Drugs* 2024; 26(3): 259-75.

79. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care* 2019; 19(3): 179-87.
80. Villamor E, Borges-Luján M, González-Luis G. Association of patent ductus arteriosus with fetal factors and endotypes of prematurity. *Semin Perinatol* 2023; 47(2): 151717.
81. Elhakeem A, Ronkainen J, Mansell T, Lange K, Mikkola TM, Mishra BH, Wahab RJ, Cadman T, Yang T, Burgner D, Eriksson JG, Järvelin MR, Gaillard R, Jaddoe VWV, Lehtimäki T, Raitakari OT, Saffery R, Wake M, Wright J, Sebert S, Lawlor DA. Effect of common pregnancy and perinatal complications on offspring metabolic traits across the life course: a multi-cohort study. *BMC Med* 2023 Jan 18; 21(1): 23.
82. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12(4): 332-9.
83. Par EJ, Hughes CA, DeRico P. Neonatal Hyperbilirubinemia: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician* 2023; 107(5): 525-34.
84. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Feb 12; 2(2): CD004210.
85. Slager J, Lynne S. Assessment of cervical length and the relationship between short cervix and preterm birth. *J Midwifery Womens Health* 2012 Jul; 57 Suppl 1: S4-11.
86. Hessami K, D'Alberti E, Mascio DD, Berghella V. Universal cervical length screening and risk of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024; 6(5S): 101343.
87. Barinov SV, Artymuk NV, Novikova ON, Shamina IV, Tirskeya YI, Belinina AA, Lazareva OV, Kadcyna TV, Borisova AV, Stepanov SS, Di Renzo GC. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(13): 2071-9.

88. Thakur M, Jenkins SM, Mahajan K. Cervical Insufficiency. 2024 Oct 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Oct 6.
89. Joubert M, Sibiude J, Bounan S, Mandelbrot L. Mid-trimester miscarriage and subsequent pregnancy outcomes: the role of cervical insufficiency in a cohort of 175 cases. *J Matern Neonatal Med* 2022; 35(24): 4698–703.
90. Cunningham M, Kortsalioudaki C, Heath P. Genitourinary pathogens and preterm birth. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 219–30.
91. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJOG* 2017; 124(1): 61-9.
92. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31; 2013(1): CD000262.
93. DiGiulio DB, Gervasi MT, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Seok KS, Gómez R, Mittal P, Gotsch F, Chaiworapongsa T, Oyarzún E, Kim CJ, Relman DA. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med* 2010; 38(5): 495-502.
94. Kunpalin Y, Burul G, Greenwold N, Tetteh A, Casagrandi D, Warner D, Fox G, Greig E, James CP, David AL. Factors associated with preterm birth in women undergoing cervical cerclage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 251: 141-5.
95. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(3): 219.e1-6.
96. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(2): 124-8.
97. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(5): 390-7.

98. Córdoba G, Holm A, Hansen F, Hammerum AM, Bjerrum L. Prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 670.
99. Pickar JH. Progesterone. *Climacteric* 2018; 21(4): 305.
100. Fedotcheva TA, Fedotcheva NI, Shimanovsky NL. Progesterone as an Anti-Inflammatory Drug and Immunomodulator: New Aspects in Hormonal Regulation of the Inflammation. *Biomolecules* 2022; 12(9): 1299.
101. Shah SB. COVID-19 and Progesterone: Part 1. SARS-CoV-2, Progesterone and its potential clinical use. *Endocr Metab Sci* 2021 Dec 1; 5: 100109.
102. Shah SB. COVID-19 and Progesterone: Part 2. Unraveling High Severity, Immunity Patterns, Immunity grading, Progesterone and its potential clinical use. *Endocr Metab Sci* 2021 Dec 1; 5: 100110.
103. Schuster HJ, Bos AM, Himschoot L, van Eekelen R, Matamoros SPF, de Boer MA, Oudijk MA, Ris-Stalpers C, Cools P, Savelkoul PHM, Painter RC, van Houdt R. Vaginal microbiota and spontaneous preterm birth in pregnant women at high risk of recurrence. *Heliyon* 2024 May 13; 10(10): e30685.
104. Ferris MJ, Norori J, Zozaya-Hinchliffe M, Martin DH. Cultivation-independent analysis of changes in bacterial vaginosis flora following metronidazole treatment. *J Clin Microbiol* 2007; 45(3): 1016–8.
105. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, Holmes E, Nicholson JK, Teoh TG, MacIntyre DA. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome* 2017; 5(1): 6.
106. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2022 Feb 15; 376: e064547.
107. Kornete A, Volozonoka L, Zolovs M, Rota A, Kempa I, Gailite L, Rezeberga D, Miskova A. Management of Pregnancy with Cervical Shortening: Real-Life Clinical Challenges. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(4): 653.

108. Van Dijk CE, van Gils AL, van Zijl MD, Koullali B, van der Weide MC, van den Akker ES, Hermsen BJ, van Baal WM, Visser H, van Drongelen J, Vollebregt KC, Muller M, van der Made FW, Gordijn SJ, de Mooij YM, Oudijk MA, de Boer MA, Mol BW, Kazemier BM, Pajkrt E; Quadruple P Research Group. Cervical pessary versus vaginal progesterone in women with a singleton pregnancy, a short cervix, and no history of spontaneous preterm birth at less than 34 weeks' gestation: open label, multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ* 2024 Mar 12; 384: e077033.
109. Shennan A, Chandiramani M, Bennett P, David AL, Girling J, Ridout A, Seed PT, Simpson N, Thornton S, Tydeman G, Quenby S, Carter J. MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(3): 261.e1-e9.
110. Chatzakis C, Efthymiou A, Sotiriadis A, Makrydimas G. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(11): 1444–57.
111. Gómez-Castellano M, Sabonet-Morente L, González-Mesa E, Jiménez-López JS. A Three-Step Procedure for Emergency Cerclage: gestational and neonatal outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(5): 2636.
112. Gundabattula SR, Marakani LR, Dasari S, Surampudi K, Pochiraju M, Nirmalan PK. Outcomes of pregnancy in women who had rescue cerclage for cervical insufficiency: a single-center retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(8): 1293-300.
113. Kanbayashi S, Sato Y, Taga A, Satake Y, Emoto I, Maruyama S, Kim T. Positive vaginal culture at rescue cerclage predicts subsequent preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(9): 1161-5.
114. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38(2): 50–7.
115. Jin W, Hughes K, Sim S, Shemer S, Sheehan PM. Abnormal vaginal flora and spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancies with cervical cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35(25): 9983-90.

116. Seys E, Page AS, Deprest J, Lannoo L, van Calsteren K, Devlieger R, van der Merwe J. Urogenital cultures and preterm birth in women with cervical cerclage: a single center retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2024; 24(1): 324.

