



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

SERVİKAL UZUNLUK VE BAKTERİYEL VAGİNOSİSİN PRETERM EYLEMDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

DR.CEMİL KARAKUŞ

Antalya-2004



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

SERVİKAL UZUNLUK VE BAKTERİYEL VAGİNOSİSİN PRETERM EYLEMDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

DR.CEMİL KARAKUŞ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MİNE ÜNER

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya-2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Prof.Dr.Mine ÜNER olmak üzere çok değerli hocalarım anabilim dalı başkanı Sayın Prof.Dr.Ömür.TAŞKIN, Sayın Prof.Dr.Bilal TRAK, Sayın Doç.Dr.Gürkan ZORLU, Sayın Doç.Dr.Tayup ŞİMŞEK, Sayın Yard.Doç.Dr.Mehmet ŞİMŞEK, Sayın Yard.Doç.Dr.İnanç MENDİLCİOĞLU, Sayın Yard.Doç.Dr.Münire AKAR, Sayın Öğr.Gör.Dr.Sinan KURŞUN'a

Ayrıca tez çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Sayın Yard.Doç.Dr.Rabin SABA, Sayın Araş.Gör.Dr.Derya SEYMAN, asistan arkadaşlarıma, eşime ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-22
2.1. Erken doğum eylemi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tanı.....	3
2.1.3. İnsidans.....	5
2.1.4. Epidemiyoloji.....	5-8
2.1.5. Patofizyoloji.....	8-12
2.2. Klinik tanı, muayene ve kullanılan testler.....	12-15
2.2.1. Servikal değişiklikler.....	12
2.2.1.1. Serviksin muayenesi.....	12-13
2.2.1.2. Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi.....	13-14
2.2.2. Uterus kontraksiyonları.....	14
2.2.3. Vaginal kanama.....	14
2.2.4. Fetusta davranışsal değişiklikler.....	15
2.3. Laboratuvar testleri.....	15-20
2.3.1. Servikovaginal akıntıda bakteriel vaginosis bakışı.....	15-16
2.3.2. Vajen pH'ı.....	16
2.3.3. Servikovaginal sitokinler.....	17
2.3.4. Servikovaginal akıntıda ve serumda proteazlar.....	17

2.3.5. Fetus ve annenin stres belirleyicileri.....	17-18
2.3.6. Enfeksiyon markerları.....	19
2.3.7. Fetal fibronektin.....	19-20
2.4. Erken Tanı ve Önleme Programları.....	20-22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23-27
4. BULGULAR.....	28-41
5. TARTIŞMA.....	42-62
SONUÇ.....	63-64
ÖZET.....	65-66
KAYNAKLAR.....	67-74

SİMGELER ve KISALTMALAR

TNF	Tümör Nekrosis Faktör
PMN	Polimorfonükleer Lökositler
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
BV	Bakteriyel Vaginosiz
CRP	C-Reaktif Protein
ALP	Alkalen Fosfataz
FFN	Fetal Fibronektin
GBS	Grup B Streptokok
PME	Prematür Eylem
EMR	Erken Membran Ruptürü
USG	Ultrasonografi
16 α -OH-DHEA	16 α -Hidroksidehidroepiandrostenedion

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Preterm ve term doğumlarda ana fizyopatoloji.....	9
2.2.	Preterm eylem ve doğumun patogeneğinde sorumlu olan farklı etyolojiler	11
2.3.	Serviksin şematik görünümü ve servikal uzunluk ve funneling ölçümleri	14
3.1.	Transvaginal sonografi ile servikal uzunluk ölçümü.....	26
3.2.	Funneling(kamalaşma) ve rezidü servikal uzunluğun ölçüm tekniği.....	26
3.3.	Funneling(konileşme) ve kısalan servikal uzunluk.....	27

<u>Grafik</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	Servikal uzunluğun olgu sayısına göre dağılımı.....	33
4.2.	Doğum haftalarının % dağılımı.....	34
4.3.	Doğum haftası ile servikal uzunluk arasındaki ilişki.....	35
4.4.	Serviks uzunluğu kısa olan hastalar ile doğum haftası karşılaştırması..	36
4.5.	Servikal uzunluk ile parite ilişkisi.....	37
4.6.	BV ile doğum ağırlığı ilişkisi.....	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Erken doğan bebekte organ immatüritesine bağlı hastalıklar.....	4
2.2. Erken doğum nedenleri.....	5
2.3. Erken doğum için yüksek risk grubu.....	6
2.4. Erken doğum için düşük risk grubu.....	7
4.1. Olguların demografik özellikleri.....	28
4.2. PME görülmeyen hastaların demografik özellikleri.....	29
4.3. PME görülen hastaların demografik özellikleri.....	29
4.4. Bakteriyel vaginosisli hastaların genel özellikleri.....	30
4.5. BV’li hastalarda tedavi, sonuçları ve PME üzerine etkisi.....	30
4.6. Metronidazol tedavisinin BV kolonizasyonu üzerine sonuçları.....	31
4.7. PME gelişen ve gelişmeyen grupta doğum şekilleri.....	32
4.8. PME olan ve olmayan gruplar arasındaki farklar.....	32
4.9. Servikal uzunluk ile PME ilişkisi.....	33
4.10. Servikal uzunluk ile doğum haftası ilişkisi.....	34
4.11. Servikal uzunluk ile doğum haftası ilişkisi.....	35
4.12. Parite ile servikal uzunluk ilişkisi.....	37
4.13. Vajen pH’sının BV ve PME ile ilişkisi.....	38
4.14. Minör risk faktörü ile PME ilişkisi.....	38
4.15. Servikal uzunluk ve bakteriyel vaginosis karşılaştırması.....	39
4.16. PME’de BV tedavisinin sonuçları.....	40
4.17. İkiz ve tekiz gebeliklerin karşılaştırılması.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken doğum eylemi, 20. gebelik haftasından sonra, 37. gebelik haftasından önce olan doğum eylemi olarak tanımlanır. Bu eylem için düzenli ve ağrılı kontraksiyonların olması gerekir. Otuz dakikalık gözlemde her 10 dakikada en az 2 kontraksiyon olmalıdır. Servikal silinme veya açılmanın yanı sıra aynı zamanda membranlar da intakt olmalıdır. Membranların rüptüre olduğu erken doğum eylemi olguları, erken membran rüptürü olarak kategorize edilir.

Gebeliğin 37. haftasından önce doğum, yıl içinde meydana gelen toplam doğumların %7'si preterm olup, ancak bu doğumlar o yıl içindeki perinatal ölümlerin %60'ını oluşturmaktadır(1). Yaklaşık olarak preterm doğumların üçte birinde erken membran rüptürü gelişmektedir(2). Erken doğum; perinatal morbidite ve mortalite oranlarını yükselten en önemli nedenlerinden biridir. Bundan dolayı anomalisi olmayan bir fetüsün geleceğini belirleyen en önemli etken erken doğumun önlenmesidir.

ABD'de, 37.gebelik haftası öncesi oluşan doğumlar tüm doğumların içerisinde yaklaşık %8-10 sıklığında rastlanmaktadır(3). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplum kesimlerinde ve bazı azınlıkların yaşadığı bölgelerde bu oran %21.5'e kadar yükselebilmektedir. Fakat, ülkemizde sağlıklı verilere ulaşmak güç olduğundan, erken doğumların insidansı ile ilgili ülke boyutunda bilgi vermek zordur.

Bir çalışmada, anomalisi olmayan bebekler arasında, perinatal ölümlerin %62'si ve neonatal ölümlerin %85'i 22-37.gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde olduğu gösterilmiştir(3). Gebelik haftasından bağımsız bütün fetus ölümleri ve doğum sonrası ilk 28 gün içinde oluşan bebek ölümleri, perinatal mortalite tanımı içine girmektedir(4).

Erken doğum riskinin saptanması, iki yönden önemlidir. Birincisi erken doğumun mümkünse önlenmesi; ikincisi de eğer erken doğum kaçınılmazsa yenidoğanın yaşatılabileceği bir merkezde doğmasının sağlanmasıdır. Günümüzde, perinatal bakım olanaklarının gelişmesiyle düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli ilerlemeler olmasına karşın prematür doğum sıklığında önemli bir değişiklik elde edilememiştir.

Tüm riskli gebeliklerde, özellikle preterm doğum riski, preterm erken membran rüptürü olanlarda, perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için antenatal takip ve obstetrik yaklaşımların zamanlaması postnatal yaşam istatistiklerinin doğru bir şekilde bilinmesini gerektirmektedir. Obstetrisyenlerin yüksek riskli gebeliklere yaklaşımlarının sorulduğu bir çalışmada, yaklaşımların yenidoğanın postnatal yaşam şansı öngörüsüne göre değiştiği ve öngörülerin çok değişken olduğu saptanmıştır(5).

Erken doğumun patofizyolojisi gün geçtikçe daha da anlaşılmaktadır. Bunun sonucunda son yıllarda erken doğum için riskin saptanmasında kullanılabilecek pek çok yeni tekniğin kullanımını gündeme gelmiştir.

Servikal uzunluğun transvaginal ultrasonografi yöntemi ile ölçümü bu tekniklerden birisidir(6). Tarama amaçlı olarak 22. ile 26.'ncı (veya 11.-34.haftalarda) haftaları arasında polikliniğe başvuran sorunsuz gebelerden ölçülen servikal uzunluk ile erken doğumun tahmin edilebileceği ve bakteriyel vaginosisle bağlı servikovaginitlerin tedavisi ile bu prematür doğumların azaltılabileceği öne sürülmektedir(7). Bu konu üzerinde araştırmalar yoğunlaşmasına rağmen etkinliği için henüz yeterli veriler bulunmamaktadır.

Bizim amacımız transvaginal sonografi ile ölçülen servikal uzunluğun ve BV(bakteriyel vaginosis) enfeksiyonu varlığının, prematür eylemde prediktif değerini araştırmak ve bakteriyel vajinosis enfeksiyonu prematür eylemde tedavi edilmeli midir? sorusuna cevap aramak ve bu konuda fikir oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erken doğum eylemi

2.1.1. Tanım

Erken doğum; doğum ağırlığından bağımsız olarak 37.gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır. Yirminci gebelik haftası öncesi oluşan gebelik sonlanmaları *abortus* olarak nitelendirildiğine göre, erken doğum eylemi ve erken doğum tanımı içerisinde 20 ile 37. gebelik haftaları (140.-259.gebelik günleri) arasında oluşan doğum eylemleri ve doğumlar girmektedir(8).

2.1.2. Tanı

Miadında gebelik 37.gebelik haftasının tamamlamış gebeliktir. Otuzyedinci gebelik haftasından önce doğum ağrılarının başlamasına "Erken eylem", doğumun gerçekleşmesine ise "Erken doğum" denmektedir. Doğum eylemi düzenli uterin kasılmaları izleyen servikal silinme ve açılmayı takiben fetus ve plasentanın çıkımını içerir. Erken doğum eylemi ise doğumun 26. gebelik haftasından sonra 37. gebelik haftasından önce on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç ile dört kez gelen ve en az otuz saniye süren uterus kasılmaları ile birlikte servikal silinme veya dilatasyonun oluşmasıdır(9).

Erken doğum eylemi tanısını her zaman çok çabuk ve kesin olarak koymak güçtür. Birçok avrupa ülkesinde 28. gebelik haftasına kadar olan vakalar düşük olarak kabul edilirken Amerika'da düşük sınırı 24. haftaya kadar çekilmiştir(10). Yirmiikibuçuk haftalık doğup yaşatılan vakalar rapor edilmesine rağmen %50 yaşatılma oranı 25 ile 26. haftalar civarında veya bebek ağırlığı 750 gr'dır(10).

Dünyada bir çok merkezde ise, erken doğum eyleminin tanı kriterleri olarak 20. ile 37.gebelik haftası arasında başlayan düzenli oluşan uterus aktivitesinin varlığıdır(9). Kontraksiyon sayısı olarak bazı kliniklerde 20 dakikada 4 kontraksiyon yada 60 dakikada 8 kontraksiyon olması gerekir(9). Eğer servikal açıklık ile efasman saptanırsa, amnios kesesi açılmış, uterus aktivitesi mevcut ise tanı kesin olarak erken doğum eylemi olarak konur(9). Ancak az sayıda vakada bu şekilde tüm bulgular bir arada olmaktadır. İşte bu durumda servikal değişikliklerin saptanması tanıya yardım eder. Eğer USG ile servikte değişiklik saptanamıyorsa yalancı prematur eylemden ayırmak için, yatak istirahati ve hidrasyon ile bekleme önerilmektedir. Bu kısmen plesebo etkili tedaviye karşın uterus aktivitesi değişmiyor ve servikte ilerleyen değişiklikler saptanıyorsa erken doğum eylemi tanısı konulur(6).

Doğum hekimliğinin bugünkü en önemli problemi erken doğumdur. Otuzyedinci haftadan önceki canlı doğumların insidansı %7-10 olarak bildirilmiştir fakat yenidoğanda saptanan edilen morbidite ve mortalitenin %75'i bu grupta ortaya çıkmaktadır(9). Ölümcül konjenital anomaliler dışındaki bütün yenidoğan ölümlerinin %75-90'ından erken doğum direkt olarak sorumludur(9). Tüm yaş grupları içinde 65 yaşından önceki mortalitelerde yenidoğan mortalitesi en fazla görülenidir(9). Erken doğan bebekte görülen en önemli hastalıklar organ immatüritesine bağlıdır(11). Bu konu ile ilgili ayrıntılar çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Erken doğan bebekte organ immatüritesine bağlı hastalıklar

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

2.1.3. İnsidans

Türkiyede erken doğum eyleminin sıklığını ve ayrıntılı ve sağlıklı istatistiksel verilerine ulaşılabilecek bir veri tabanı yoktur. Bir çok Avrupa ülkesinde ve A.B.D de ortalama % 7 ile 10 arasında bildirilmektedir(12).

2.1.4. Epidemiyoloji

Erken doğum eylemine neden olabilecek epidemiyolojik etkenleri ve etyolojisini açıklamaya ve ortaya çıkarmaya yönelik bir çok araştırma ve çalışma yapılmasına karşın bu konudaki elimizdeki datalarda net bir sonuç maalesef henüz yoktur. Etyolojide bir çok neden bu konuda suçlanmıştır. Bu etkenler çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Erken doğum nedenleri.

•	Üriner sistem enfeksiyonları
•	Konjenital uterus anomalileri
•	Sigara
•	Hipertiroidi, böbrek hastalığı
•	Konjenital fetal anomaliler
•	Kollum yetersizlikleri
•	Sık doğum yapanlar
•	Situs anomalileri (su kesesinin erken açılmasına sebep olarak)
•	Maternal orgasm
•	Çoğul gebelikler
•	Erken membran rüptürü
•	Plasenta previa, plasenta dekolmam
•	Amnionitis
•	Leiomyomlar
•	Hidramnios (anensefali ile birlikte olmayanlar)
•	Annenin ciddi enfeksiyon hastalıkları
•	Alt genital sistem enfeksiyonları
•	Maternal sistemik hastalıklar (hipertansiyon, kalp hastalıkları)
•	Nedeni bilinmeyenler

20 yaş altındaki veya 35 yaş üstündeki annelerde erken doğum eylemi insidansı normal popülasyondan yüksek bulunmaktadır(20). İlk doğumda 35 yaş üzeri olan annelerin riski daha da yüksektir.

Maternal sigara kullanımının düşük doğum ağırlığının yanısıra, erken doğum eylemine yol açtığı düşünülmektedir(9). Gebelikte alkol ve narkotik ilaç kullanımının erken doğum eylemiyle ilişkisini gösteren kesin veriler bulunmamaktadır(9).

Ayrıca erken doğum eylemi ile direkt bağlantısı olan risk faktörleride aşağıda yüksek ve düşük risk grupları olarak özetlenmiştir (Çizelge 2.3 ve 2.4).

Çizelge 2.3. Erken doğum için yüksek risk grubu(40).

• Düşük sosyoekonomik statü
• Daha önce erken doğum yapanlar
• Çoğul gebelikler
• Uterin anomaliler
• Servikal yetmezlik veya konizasyon öyküsü
• Bakteriyal vajinozis
• İzah edilemeyen yüksek maternal alfa-fetoprotein seviyeleri
• Üriner sistem enfeksiyonları
• İki kez ikinci trimestir doğum öyküsü
• DES kullanımı
• Önceki gebelikte erken doğum eylemi ve term doğum
• Gebelikte abdominal cerrahi
• Otuzikinci gebelik haftasında 1 cm'den fazla dilatasyon
• Otuzikinci gebelik haftasında 1 cm.den fazla servikal kısalma
• Polihidramnios
• Uterus hassasiyeti
• Kokain kullanımı

Çizelge 2.4. Erken doğum için düşük risk grubu(40).

• Ateşli hastalık
• Gebeliğin 12. haftasından sonra kanama
• Pyelonefrit öyküsü
• Sigara içimi, 10 tane/günden fazla
• Bir kez ikinci trimestir erken doğum öyküsü
• İkidenden fazla ilk trimestir düşük öyküsü

Preterm doğum açısından en riskli grubu oluşturan kişiler şöyle sıralanabilir: 20 yaş altı gebelikler(özellikle sigara içen ve kilosu düşük gebelikler) daha önce erken doğum hikayesi olanlar, çoğul gebelikler, vaginal kanamalı gebeler, asemptomatik bakteriürisi olanlar, anormal vaginal florası olanlar, serviko-vaginal fibronektin oranı yüksek olanlar, yüksek vaginal pH'ı olanlar, kısa serviksi olanlar(16).

Erken doğum eyleminden kaçınabilmek için yüksek risk grubuna giren kişilerde hasta eğitimi, yatak istirahati, servikal serklaj, tokolitik ajanların profilaktik kullanımı veya antibiyotik kullanımı gibi önlemler başarısız bulunmuştur(13). Bununla beraber asemptomatik bakteriüri olanlara antibiyotik tedavisi verilmesinin gerekli olduğu bilinmektedir(2).

Bazı araştırmacılara göre ilk trimestir sonrası herhangi bir dönemde vaginal kanama varlığı en önemli erken doğum eylemi habercisidir(17). İlk trimestirde kanama varlığı da erken doğum eylemi riskini arttırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur(18). Plasenta previa, dekolman plasenta gibi nedenlere bağlı antepartum kanama, erken doğum eylemi riskini artırır (17).

İnfertilite sonucu yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan olgularda erken doğum riskinin arttığı belirtilmiştir. *Australian Institute of Health and Welfare*'in verilerine göre yardımcı üreme teknikleri sonucunda gebe kalan hastaların %27'sinde erken doğum eylemi izlenmiştir(19). Bu risk artışının sadece çoğul gebeliklerde değil, tekiz gebeliklerde de saptanmış olması enteresan bir bulgudur.

Gebelikte kronik hipertansiyon veya preeklampsi erken doğum eylemi riskini artırmadığı yönünde yayınlar mevcuttur(20). Diabetik annelerde makrozomi, polihidramnios ya da intrauterin gelişme geriliği gibi bir komplikasyon gelişmedikçe erken doğum eylemi için bir risk oluşturmaz(9). Anemisi, kalp hastalığı, hipertiroidi, hepatit veya gebelik kolestazı olan hastalar erken doğum eylemi riski taşırlar(21). İkinci trimester sonrası abdominal cerrahi erken doğum eylemine neden olabilir(22).

2.1.5. Patofizyoloji

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

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

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

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

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

hücreler arası gap-junction oranı artar. İnsanlarda doğum öncesi progesteron düzeylerinde düşme ve fetustan salgılanan kortizol oranlarında artma gözlenmez, fakat diğer memeli hayvanların doğum mekanizması ile bazı benzerlikler vardır(9).

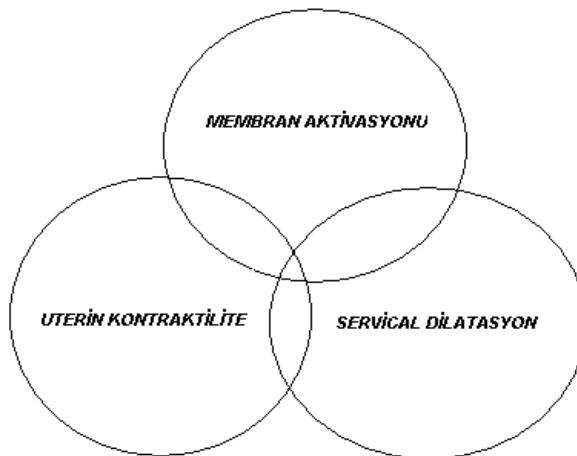
d) Anoksi: Fetusta stress oluşturup ACTH ve katekolamin salgılanmasını stimüle edip doğum ağrılarını başlatmaktadır.

e) Serum Mg^{++} seviyesinin düşük olması: Bu durum adenilatsiklaz inhibisyonuna, böylece sitoplazmik kalsiyum seviyelerinin artmasına sebep olarak uterin irritabiliteye sebep olur. Birnoktadört mg/dl'den düşük Mg^{++} seviyelerinin preterm doğum için bir marker olabileceği ileri sürülmüştür(1).

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

Aşağıdaki şekilde erken ve term doğumun ana fizyopatolojik mekanizmalarını gösterilmektedir.

Şekil 2.1. Preterm ve term doğumlarda ana fizyopatoloji



Erken doğumun önceden belirlenebilmesine yönelik tanı yöntemleri erken doğum eyleminin fizyopatolojisinin giderek daha fazla anlaşılması ile artmaktadır. Günümüzde erken doğum eyleminin fizyopatolojik mekanizmasıyla ilgili en fazla kabul gören teori şöyle özetlenebilir;

Asendan mikroorganizmaların neden olduğu amniyo-koryonik-desidual enfeksiyon ve lokal inflamasyon, endotoksin, inflamatuvar sitokin (Interlokin1[IL1] ve tümör nekrosis faktor(TNF)) üretiminde artışa neden olur. Bu olay amniyokoryonik zar ve desiduada prostanoit birikimine yol açar. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de artırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar(9).

Ayrıca prostanoit ve sitokinlerin etkisi ile amniyokoryonik zar ve ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan en etkili proteaz olan elastaz aktive olur. Buna ek olarak korioamniyotik, desidual ve servikal interlökin-8 (IL-8) üretimi artarak polimorfonükleer lökositler(PMN) bölgede toplanır, kollegenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda, servikal değişiklikler oluşur. Böylece koryonun desiduanı ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlar. Bu enflamatuvar süreç sırasında gelişen desidual vaskülopati sonucunda uterus kan akımının azalmasıyla uteroplesantal iskei gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipid peroksidazlar ve serbest radikaller etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım ve kanama ile birlikte, uteroplesantal vasküler yetmezlik gelişir. Bu olay fetal hipoksemiye neden olabilecek kadar yoğun olabilir(9).

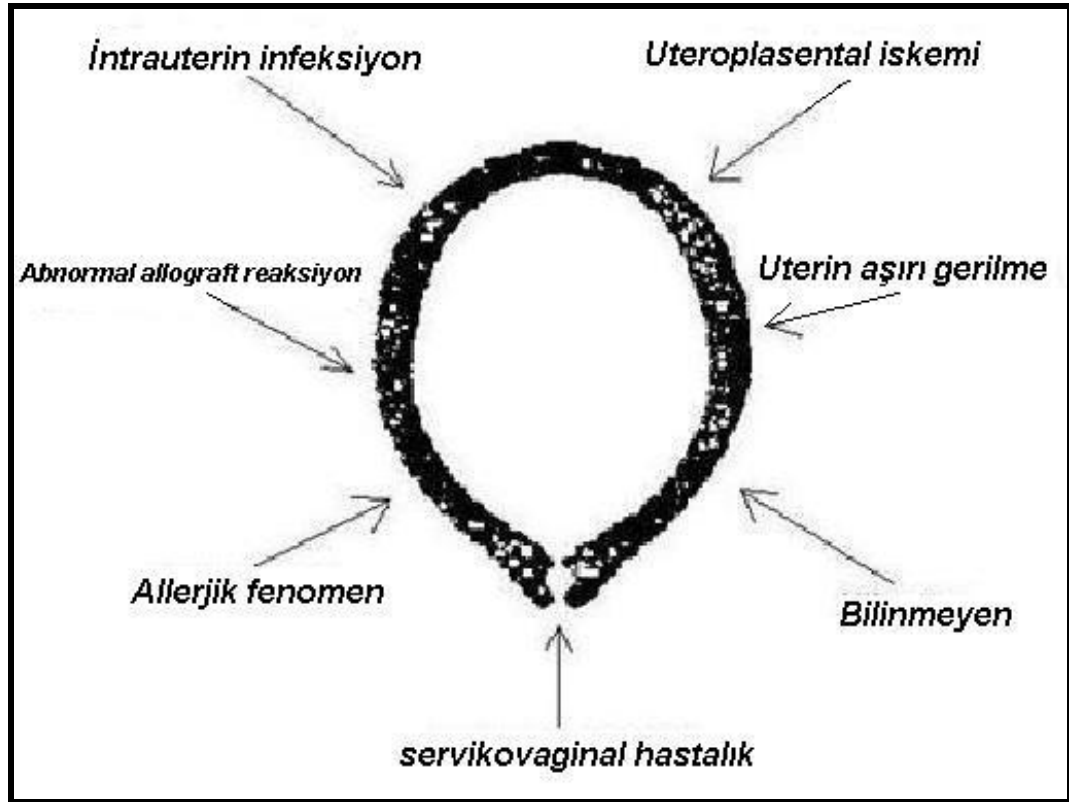
Enfeksiyonun esas neden olarak erken doğum eylemindeki olası mekanizması üç başlık altında toplanabilir;

1) İyatrojenik: Bu grup içinde maternal ya da fetal endikasyonlar sebebiyle örneğin preeklampsi, antepartum kanama veya intrauterin gelişme geriliği sayılabilirki az sayıda olguda intrauterin gelişme geriliğinin sebebi toksoplazma, rubella veya sitomegalovirüs gibi altta yatan maternal-fetal bir enfeksiyon olabilir.

2) Preterm erken membran rüptürü, bu olguların yaklaşık %40'ında alt genital sistemde bulunan mikroorganizmalarla gelişmiş bir intrauterin enfeksiyon vardır.

3) Membranlar intakt olmasına rağmen gelişen erken doğum eylemi ki bunların yaklaşık onda birinde alt genital sistemde bulunan mikroorganizmalarla gelişmiş bir intrauterin enfeksiyon varlığına ait bulgular vardır. İntrauterin enfeksiyon varlığında, enfeksiyon olmayan olgulara nazaran daha erken spontan doğum olayının gözlenmesi ve uterus kontraksiyonlarını başlatabilecek prostaglandin, lökotrien ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin amniyon sıvısında artmış konsantrasyonlarda bulunması, preterm erken membran rüptürü zemininde gelişen erken eylem ve doğumun sebebi olarak enfeksiyonun gösterilmesine neden olmuştur(23).

Şekil 2.2. Preterm eylem ve doğumun patogenezinde sorumlu olan farklı etyolojiler(25).



Annede enfeksiyon ya da fetüste hipoksi nedenli stress durumu, adrenal ve hipotalamik kökenli değişik ‘stress hormonları’nın salınmasına neden olur. Bunun sonucunda plesanta, desidua ve amniyokoryonda kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH) miktarı artar ve bu hormonun parakrin etkisi ile lokal prostanoid üretimi daha da artarak kontraksiyonların şiddetinin ve sıklığının artmasına neden olur(9).

2.2. Klinik tanı, muayene ve kullanılan testler:

2.2.1. Servikal değişiklikler

2.2.1.1. Serviksin muayenesi

Doğumun preterm, term ya da posterm olmasından bağımsız olarak doğum öncesi uterus ve servikste ki değişikliklerin 6 hafta öncesinden başladığını öne sürülmüştür. *Stubbs ve ark.*(27), servikal değişikliklerin belirlenmesinin 34.gebelik haftası öncesi ancak %0-50 duyarlı olabileceğini fakat %78-91 özgül olduğunu bildirmişlerdir. İlk olarak *Wood*(28), serviks boyunun kısa olmasının erken doğum eylemi için bir risk olabileceğini ileri sürmüştür. Daha sonra, *Papiernik ve ark.*(32), 38. gebelik haftasında gebelerin %30’unun serviksinde doğum öncesi değişikliklerin oluştuğunu ve bunların hemen hepsinde belirti veren uterus kontraksiyonları ya da vaginal kanama olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer sonuçlar *Leveno ve ark*’nın(37), çalışmasında da vurgulanmaktadır. İki cm. altında servikal dilatasyon erken doğum eylemi için %57 duyarlı iken, %94 özgüldür, pozitif–negatif belirleyici değerleri sırasıyla %27 ve %94’dür. *Cooper ve ark.*(38), 25-36. gebelik haftalarında 2 cm. altında servikal dilatasyonun erken doğum eylemi için ancak %60 duyarlı olduğunu göstermiştir.

Ayrıca bir grup çalışmacı düzenli olarak servikal muayene yapılan hastalar ile hiç muayene edilmeyen hastaların erken doğum oranlarını %6.6 ve %7.7 olarak belirtmişler ve düzenli serviks muayenesinin erken doğum eylemi oranlarını değiştirmedığını vurgulamışlardır(39).

Sonuç olarak serviksin elle muayenesi erken doğum eyleminin önceden belirlenebilmesi için yeterince duyarlı bir ölçüt değildir.

2.2.1.2. Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi

Günümüzde ultrasonografinin yaygınlaşması ile beraber hem fetus hakkında bilgi sahibi olunmakta hemde serviksin görüntülenmesi mümkün olmaktadır(4).

ocukla ilgili ölçümlerle gebelik haftasının tesbiti, plasentanın lokalizasyonu, fetal ağırlık, fetal anomaliler ile uterusu ait anomalilerin teşhisinde çok önemlidir. Ayrıca plasenta previa, dekolman plasenta, oligohidramnios, polihidramnios ve intrauterin fetal ölümün teşhisinde çok önemlidir(4).

Serviksin transvaginal ultrasonografi yardımı ile değerlendirilmesi servikal değişikliğin elle saptanmasıyla ortaya çıkabilecek değişik sonuçların önlenebileceği ve serviksin gerçek boyutlarının belirlenebilmesi açısından daha doğru ve kesin sonuçlara ulaşılabileceği nedeni ile artık günümüzde bir ok klinisyenin kabul ettiği bir yaklaşım olmuştur(4).

The diagram illustrates the female pelvis with the fetal head and cervix. Key measurements are labeled as follows:

- a**: Angle of inclination of the fetal head.
- b**: Distance from the fetal head to the cervix.
- c**: Distance from the cervix to the pelvic inlet.
- d**: Distance from the pelvic inlet to the pelvic outlet.
- e**: Distance from the pelvic outlet to the cervix.
- f**: Distance from the pelvic inlet to the pelvic outlet.
- g**: Distance from the fetal head to the pelvic inlet.

2.2.2. Uterus kontraksiyonları

Hastanın kontraksiyon algılaması her zaman kolay olmaz. Bu nedenle uterus kontraksiyonları, erken doğum eyleminin önceden belirlenmesinde etkin bir ölçüt olarak kabul görmemektedir. Hasta en az altı saat uterin aktivitenin ve fetal kalp atımlarının takibi için eksternal tokodinamometreye bağlanmalıdır(24).

2.2.3. Vaginal kanama

İlk trimestirde vaginal kanama varlığının erken doğum eylemi riskini 2 kat artırdığı yönünde yayınlar vardır(18). Ayrıca vaginal kanama erken doğum eyleminin oldukça sık saptanan erken belirtisidir. Eğer kanama ikinci trimestirde de sürerse erken doğum eylemi riskinin 3 kat artacağı akla getirilmelidir.

2.2.4. Fetusta davranışsal değişiklikler

Yukarıda daha öncede bahsedildiği gibi fetusun solunum hareketlerinin kaybolduğunun saptanmasıyla doğum arasındaki süre kısa olduğu için bu bulgu erken tanıdan daha çok, tanıyı kesinleştirmede önem kazanmaktadır.

2.3. Laboratuvar testleri

2.3.1. Servikovaginal akıntıda bakteriel vaginosis bakısı

Alt genital sistemin değişik mikroorganizmalarla kolonizasyonunun erken doğum eyleminden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(41). Asemptomatik bakteriüri, altta yatan bir böbrek hastalığı varlığında ya da akut pyelonefrite dönüşürse erken doğum eylemi riskini arttırabilir(41). Bunlar arasında en önemlileri servikste chlamidya trachomatis enfeksiyonu ve vaginadaki BV'dir(42).

Alt genital traktın BV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen ve bunun sonucunda preterm eylem ve preterm doğum riskinde artış olduğunu gösteren bir çok kanıt vardır(43).

BV enfeksiyonu gebe kadınlarda ortalama %15-20 oranında bulunmaktadır. Bu normal toplumdaki kadınlarda %10-41 civarındadır. Yapılan çalışmalarda semptomatik veya asemptomatik BV tedavi etmenin erken doğum eylemini ve post partum enfeksiyon riskini azalttığını göstermektedir(26) karşıt olarak bu tedavilerin istatistiksel anlamının olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur(43).

Amsel kriterlerinin 4 tanesinden 3'ünün olması ile BV tanısı konur(44). Bu kriterler;

1. Homojen, ince, yapışkan, vaginal akıntı,
2. Vaginal pH > 4.5,
3. Koku testinde, vaginal sıvının alkalizasyonu ile amin kokusu,
4. Vaginal epitelial hücrelerinin kenarlarına yapışan küçük bakterilerin oluşturduğu Clue cell diye adlandırılan yapıların görülmesidir.

BV tanısında gram boyama veya mikrobiyal kültür kullanılır. Fakat quantitatif aerobik ve anaeorobik kültürler klinik çalışmalarda kullanılmasına rağmen pratikte yanlış sonuçlara yol açtığı ve yardımcı olmadığı için kaçınılmaktadır. Sonuç olarak daha çok gram boyama kullanılmaktadır(44).

2.3.2. Vajen pH'ı

Normal vagen pH'ı menarş'dan menopoz'a kadar ortalama 3.8 ile 4.2 arasındadır. Amsel ve arkadaşları BV ile normal flora arasındaki en iyi ayırıcın vaginal sıvı pH'sının 4.5'in üzerinde saptanması olduğunu vurgulamışlardır. Vagen pH'sının 4.5'in üzerinde olması BV için yüksek sensitivitesi vardır. Fakat bu durum spesifik değildir(44).

Ayrıca atipik vaginal kolonizasyon amnion hücrelerinde araşidonik asid metabolizmasını stimüle ederek prostoglandin E₂ artışı ile EMR(erken membran rüptürü) etyolojisinde rol oynar(26).

Diğer faktörlerde pH'da artışa yol açabilir. Bu durumlar; semen içeriğinin vagende olması, servikal mukus, mens, trikomoniasis, vaginal duş'dur. PH ölçümü için servikal mukusdan uzak lateral vagen duvarı veya posterior fornix kullanılmalıdır(44).

2.3.3. Servikovaginal sitokinler

Günümüzde laboratuvar verilerinde hastanın kliniğine dahil edilmesi ile erken doğum eyleminin önceden saptanabilirliği artmıştır. Amniyokoryonik ve desidual enfeksiyonların erken doğum eylemi ve erken membran rüptürüyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Enfeksiyona bağlı etkiler inflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1[IL-1] ve tümör nekrozis faktör[TNF])) tarafından yönlendirilir. Bu sitokinler doğrudan fetal membranlarda ve deciduada prostoglandinlerin birikimine neden olurlar. Bu etkiler IL-1 ve TNF etkisiyle, interlökin-6(IL-6) üretimindeki artışla daha da kuvvetlenir(29,30).

2.3.4. Servikovaginal akıntıda ve serumda proteazlar

Sitokinler çeşitli faktörlerle vücuttaki düzeyleri değişerek, stress, asendan genital enfeksiyonlar ve desidual kanama, üzerinden serum ve lokal dokudaki düzeyleri artarak, desidua, fetal membranlar ve servikte ekstraselüler matriks yıkımında etkili proteazların aktive olmasına neden olurlar. IL-1 artışı ile kollegenaz aktive olur. Aynı zamanda IL-1 ve protein kinaz C agonistlerinin etkisi ile amniyotik, koryonik, desidual ve servikal hücrelerde interlökin-8 (IL-8) üretimi artar. IL-8 intraamniyotik enfeksiyonu olan hastalarda artışı daha da belirgin olur. IL-8 etkisiyle lökositler bölgede toplanarak aktive olurlar ve ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteazlardan olan elastazın salınımına neden olurlar. Servikal granülosit elastaz aktivitesi term ve erken doğumlarda bishop skoru ile bağlantılı bulunmuştur. Erken doğum eylemi ve erken membran rüptürü öncesi servikovaginal akıntıda granülosit elastaz α -1 antiproteaz kompleksinin artışının saptanabileceği gösterilmiştir(43).

2.3.5. Fetus ve annenin stres belirleyicileri

Fetusun ve annenin strese olmasının erken doğum eylemine yol açabileceği saptanmıştır. Fetustaki stresin erken doğum eylemi nedeni olabileceği düşüncesi

ise preterm doğan fetüslerde intrauterin gelişme geriliği ve plasental vasküler lezyonların daha sık görülmesi bulgusuna dayanır. Stresin; stres medyatörleri üzerinde plasental ve fetal membranlarda prostanooid salınımına neden olarak erken doğum eylemi ve erken membran rüptürüne neden olması olası gözükmetedir(31).

Yapılan çalışmalar; kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH)'un doğumun fizyolojik başlangıcını kontrol eden bir plasental zamanlayıcı gibi çalıştığını göstermektedir(9). Gebeliğin ikinci yarısında plazma CRH düzeyleri giderek artar ve doğum anında tepe noktasına ulaşır.

Fetal stress durumlarında, örneğin uteroplesantal kan akımı yetmezliklerinde ve preeklampside CRH üretimi daha da artar. Bu gözlem stress nedenli erken doğum eylemlerinde CRH'nın önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Erken doğum eylemine giren annelerin serumlarında CRH düzeyleri yüksek bulunmuştur(45).

Fetal distrese bağlı erken doğum eylemlerinde anne serumunda E1 ve E3 düzeylerinin artması beklenir(9). Esas olarak E1 ve E3 deki bu artışın nedeni fetal hipofizden stress sonucu salgılanan ACTH'ın stimülasyonu ile böbreküstü bezlerinden kortizol salınırken yine ACTH stimülasyonu ile fetal sürrenallerden DHEA(dehidroepiandrostenedion) sentezi oluşur ve bu fetal akciğerde 16 α -hidroksilasyon ile 16 α -OH-DHEA'a(16 α -hidroksidehidroepiandrostenediona) dönüşür ve dehidroepiandrostenodion plasentada östrodiol (E2) ve östrona (E1) çevrilir. 16 α -OH-DHEA ise yine plasentada östriole (E3) çevrilir. Bu patofizyoloji ile yükselen östrojenler tükürük, plazma ve idrarda saptanması üzerine araştırmalar devam etmektedir(33).

2.3.6. Enfeksiyon markerları

Erken doğum eylemi sıklığı sistemik enfeksiyon varlığında arttığı bilinmektedir. Bazı enfeksiyon markerlarının, sistemik ya da koryoamniotik enfeksiyon varlığında yükselebileceği ve erken doğum eylemi için belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. Bunlar arasında, bir akut faz reaktanı olan c-reaktif protein(CRP), alkalen fosfataz(ALP), serum lökosit sayımı ve formülde sola kayma varlığı en önemlidir(34). Özellikle CRP yükselmesinin erken doğumla sonuçlandığı yönünde çalışmalar mevcuttur(35).

2.3.7. Fetal fibronektin

Dimerik bir glikoprotein olan FFN(fetal fibronektin) 450.000 dalton ağırlığındadır ve koryonik dokular tarafından üretilir. Amnios sıvısında, fetal membranlar, desidua'da yüksek kontrasyonlarda saptanabilir. FFN gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovaginal akıntıda normal olarak bulunurken 20. gebelik haftasını izleyerek serviks ve vagende saptanamayacak seviyelere iner(% 10'un altında). Eğer 24. gebelik haftasından sonra FFN saptanıyor ise fetal membranların desidüadan ayrıldığını düşündürmelidir(30,36).

İmmunohistokimyasal çalışmalar, FFN'in intervillöz boşluğa komşu desidua basalisin ekstraselüler matriksinde yer aldığını göstermektedir.

FFN'in erken doğum eyleminde servikovaginal akıntıda saptanmasıyla ilgili 2 ayrı teori öne sürülmektedir;

1. Erken doğum eylemlerinin hepsinde koryonun desidüadan mekanik ayrılması sözkonusudur. Bunun sonucunda, servikovaginal akıntıya fetal fibronektin salınmaktadır.

2. Enflamatuar süreç, koryonun ekstraselüler matriksinin yıkımına neden olmakta ve FFN'in ortaya çıkışını artırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda FFN'in erken doğum eylemini belirtmedeki sensitivitesinin %68, spesifitesinin %80 ve pozitif prediktif değerini %30 olarak belirlemişlerdir(46). Servikovaginal akıntıda FFN'in erken doğum eyleminin önceden belirlenmesindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların meta-analizin yapılması, konuyla ilgili ilk çalışmalardaki yöntemlerin yetersizliği ve çalışmalarda kullanılan ölçütlerin birbirinden farklı olması nedeniyle henüz klinik kullanıma girmemiştir.

2.4. Erken Tanı ve Önleme Programları

Erken doğum eyleminin erken belirtileri genellikle subklinik ve silik olduğundan hasta ya da doktoru tarafında kolayca atlanabilir. Erken doğum eyleminin ortaya çıkışından sonraki dönemde erken doğumu önlemeye yönelik elimizdeki tedavilerinin etkisinin sınırlı olmasından dolayı (tokoliz, serklaj, hidrasyon...) bütün araştırmalar erken doğum eyleminin erken tanısına yönelmiştir.

Araştırmacılar erken doğum eylemini önleyebilmek için bazı yaklaşımlar ve modaliteler geliştirmiştir(11). Bunlar;

- Yüksek riskli hastaların yakın izlem ve eğitimi
- Sağlık birimlerinin bilinçlendirilmesi ve belirtiler konusunda eğitimi,
- Hastanın ağrısız kontraksiyonları yakalama konusunda eğitilmesi
- Tanısı koyulur koyulmaz etkin bir tokolitik tedavi.

Erken doğum eylemi ve erken doğumun önlenmesi yalnızca etkili tokolitik ilaçların geliştirilmesine bağlı değildir. Erken doğum eyleminin başlangıç dönemlerinde ilerlemekte olan doğum sürecinin farkedilerek, gerekli önlemlerin önceden alınması daha önemlidir.

Bu nedenle özellikle yüksek risk grubundaki hastalara erken doğum belirtileri öğretilmelidir. Bu belirtiler:

- Vajinal akıntıda artma ve şekil değişikliği
- Ağrısız veya ağrılı uterin kasılmalar
- Vajinal kanama ve sıvı gelmesi
- Pelvik basınç veya bel ağrısı
- Kasık ağrısı(menstrüasyon dönemi krampları gibi)

Hasta bu belirtilerle karşılaştığı zaman doktoruna başvurmalıdır. Erken dönemde, uterus kontraksiyonları genellikle menstruasyon sırasındaki kramplar ya da karında sertleşmeler gibi tarif edilir veya ağrısızdır. Olguların ancak %45'i kontraksiyonları algılayabilmekte ve yarısı ağrı tariflemektedir(47). Taşınabilir tokodinametreler ile hasta taşınabilir alıcıyı evde kullanmakta ve günde iki kez birer saatlik sürelerle uterus aktivitesini kaydetmektedir. Kayıtlar telefonla hastaneye ulaştırılmaktadır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda bu çabaların yüz güldürücü sonuçları elde edilmiştir Sırt ağrısı ve pelviste basınç hissi tüm hastalar tarafından belirtilmektedir. Vajinal akıntıda ani artış olması ancak %30-50 hastada izlenmektedir.

Prenatal periyotta en önemli dönem 22 ile 32. haftalar arasındadır. Bu on haftalık dönemde yüksek riskli gruptaki hastalar 1-2 hafta aralarla kontrole çağrılıp kilo ölçümü, kan basıncı, idrarda şeker ve albumin tayini, uterus fundus ölçümü ve fetal kalp atım hızı ölçülmelidir. Vajinal inceleme önemlidir. Bakteriyal vajinoz tesbit edildiğinde metronidazol (Flagyl 500mg günde iki defa oral) veya klindamisin fosfat %2' lik kremi ile günde 5 gr vajinal olarak 7 gün verilerek tedavi edilmelidir. Oral olarak verilen klindamisin tedavisinin bakteriyal vajinoza bağlı erken doğum ve erken membran rüptürü vakalarında %50 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Yirmikinci haftada GBS(grup B streptokok) araştırması için servikal kültür ve idrar kültürleri yapılmalıdır. GBS tesbit edildiğinde uygun antibiyotik verilmelidir(2).

Uygulanan bu programların erken doğum eylemini %50 ve perinatal komplikasyonlarda %70 azalma saptanması ile hiç faydasının olmadığıda gösteren farklı çalışma sonuçları yayınlanmıştır(48,49,50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Perinatoloji Polikliniğine 01.10.2002-28.07.2003 tarihleri arasında başvuran 22.-26.gebelik haftaları arasındaki 270 olgu çalışmaya alındı. Beş hasta fetal anomali saptanması üzerine terminasyon yapılması nedeniyle, 1 hastanın kazayla vajinal sürüntü örneklerinin (lamin) kırılması nedeniyle, 2 hastada preeklampsi + fetal distres, 1 hastada oligohidramnios, 1 hastada da IUGR+fetal distres gelişmesi nedeniyle ve 5 hastada takipten çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan olguların özellikleri:

- Perinatoloji polikliniğine 2. trimester rutin obstetrik tarama ultrasonografisi için başvuran,
- Prematür eylemi olmayan,
- 22.-26.gebelik haftasında,
- Gebelik muayenesi ya da izlemi sırasında obstetrik bir komplikasyonu olmayan (preeklampsi, gestasyonel diabetes, intrauterin gelişme geriliği vb.) olgulardan seçildi.

Çalışmanın Tipi:

Servikal uzunluğun ve bakteriyel vaginosis'in prematür eylemdeki prediktivitesini saptamak için 01.10.2002-28.07.2003 tarihleri arasında perinatoloji polikliniğine gelen hastalar üzerinde yapılmış kesitsel-tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

Çalışmaya alınan gebelerin demografik özelliklerini belirlemek ve prematür eylem için risk taşıyıp taşımadıklarını saptayabilmek için öyküleri alındı. Kimlik

bilgileri ve adresleri kaydedildi. Öyküde hastaların yaşı, obstetrik geçmişi, son adet tarihleri ve çalışmaya alındıkları gebelik haftası kaydedildi. Daha sonra hastalara özgeçmişlerinde ve bu gebeliklerinde erken doğum eylemi için risk etkeni olduğu bilinen özelliklerin varlığı soruldu. Veriler kaydedildi.

Major Risk Faktörleri(40):

- Çoğul gebelik,
- Preterm eylem öyküsü,
- Uterus anomalisi,
- Polihidramnios,
- İki kez ikinci trimestr abortusu,
- Gebelikte abdominal cerrahi,
- Konizasyon öyküsü,
- Uterin irritabilite.
- DES kullanımı,

Minor Risk faktorleri(40):

- Onikinci gebelik haftası sonrası kanama,
- Bir kez ikinci trimestr abortusu,
- İkidenden fazla birinci trimestr abortusu
- Gebelikte ateşli hastalık öyküsü,
- Pyelonefrit öyküsü,
- Günde 10'dan fazla sigara içme,

Olguların normal gebelik muayeneleri yapıldı. Hastalar jinekolojik masada litotomi pozisyonunda muayene edilerek savlon veya başka bir antiseptik solusyon kullanmadan spekulum uygulanmasını takiben ön ve arka fornixlerden servikovajinal sürüntü örnekleri alınarak lam üzerine yayıldı ve alkolle fixasyon

işlemi uygulanmadan Enfeksiyon Hastalıkları Anabilimdalı laboratuvarında preparatlara gram boyama uygulanarak direkt bakı ile bakteriel vaginosis kolonizasyonu açısından araştırıldı.

Hastalar bakteriel vaginosis enfeksiyonu açısından ;

1. Normal flora
2. Intermediate

3. Ağır kolonizasyon olmak üzere sonuç verildi ve laboratuvar sonuçları hastaların dosyalarına işlendi. Ağır kolonizasyon saptanan olgular iki gruba ayrılarak bir gruba metronidazol 500mg. tablet (günde:2x2) tedavisi 2 gün uygulanarak hastalara tedavinin başarısını kontrol etmek için 32. haftada direkt bakı tekrarı için randevu verildi. Diğer gruba tedavi verilmeden 32. haftada direkt bakı tekrarı için randevu verildi.

Vagen pH'sını saptamak amacı ile *Merck Universalindikator pH 0-14* marka pH stickleri ile vajen lateral duvarı veya posterior fornix'den yapılan ölçümlerle vajen pH'sına bakıldı.

Gebelerin yapılan muayenelerinde fetal kalp atımları dinlendi, arteriyel kan basınçları ölçüldü. Gebelik muayenesi ya da izlemi sırasında obstetrik bir komplikasyon olduğu saptanan hastalar (intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, gestasyonel diabetes vb.) çalışma dışı bırakıldı.

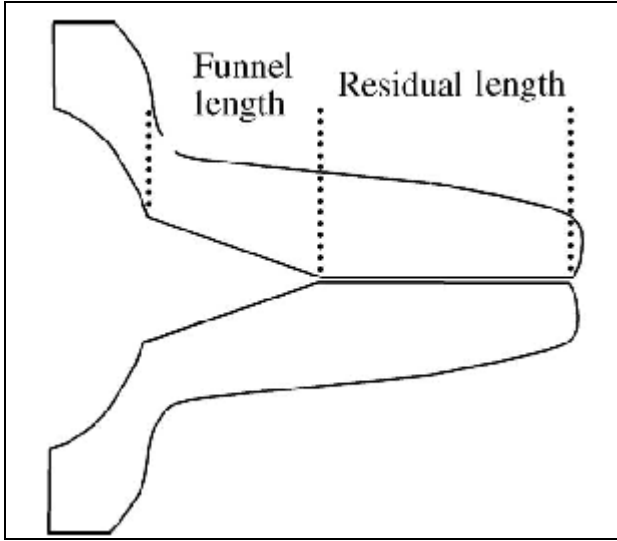
Gebelere servikovaginal sürüntü örneğinin alınmasını takiben tarama ultrasonografisinin tamamlanmasından sonra yapılan transvaginal ultrasonografi ile serviks değerlendirildi. *Toshiba Ecocee SSA-340A* marka ultrasonografi cihazı ile 6 MHz'lik endovaginal prob kullanılarak, sagittal kesitte internal os'tan, eksternal os'a kadar serviks uzunluğu ölçüldü; eğer funneling(kamalaşma) saptanırsa, bu bulgu kaydedilerek internal os açıklığı ve funneling derinliği ölçüldü. Servikal uzunluk mesane doluluğu ile etkilendiği için yanlış ve hatalı

ölçümleri engellemek amacı ile mesanesi dolu olan gebeler mesane boşaltımını takiben tekrar bakıldı ve abdominal prob kullanılmadı(Şekil 3.1 ve 3.2.).

Şekil 3.1. Transvaginal sonografi ile servikal uzunluk ölçümü(65).



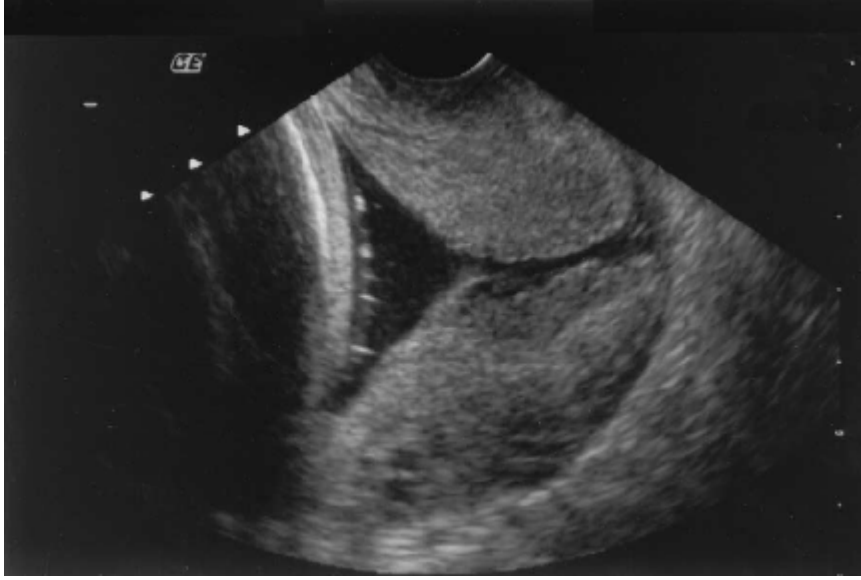
Şekil 3.2. Funneling(kamalaşma) ve rezidü servikal uzunluğun ölçüm tekniği(65).



Yine *Toshiba Ecocee* marka ultrasonografi aygıtı kullanılarak transabdominal ultrasonografi ile fetus ve ekleri değerlendirildi. Ayrıntılı fetal biyometrik ölçümler (BPD,AC,FL) yapıldı, amnios sıvı miktarı, plasenta lokalizasyonu ve grade, presantasyon ve tüm organ taraması yapıldı, saptanan

fetal anomaliler kaydedildi. Transabdominal ultrasonografilerde intrauterin gelişme geriliği, fetusta anomali saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Şekil 3.3. Funneling(konileşme) ve kısalan servikal uzunluk(65)



Doğumdan sonra gebelik sonuçları hastane kayıtlarından elde edildi. Hastane kayıtlarına ulaşamayan veya doğumunu başka merkezde yapan hastalar telefon ile temas kurularak gerekli bilgiler alındı. Preterm eylem tanısı 15 dakikada 3 veya saatte 8 veya daha fazla düzenli, etkin kontraksiyonların bulunması veya servikal silinme ve açıklığın tespit edilmesi ile kondu. Otuzyedinci gestasyonel haftasını tamamlamadan olan doğumlar preterm doğum olarak alındı. Preterm eylem varlığında tokoliz uygulandı ve kortikosteroidler yapıldı. EMR mevcut ise ek olarak antibiyoterapi uygulandı.

Verilerin analizi için “SPSS for Windows 10.0” software programı kullanıldı. Ölçümle belirtilen kriterler, ortalama ve standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizlerde; ki kare testi, iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi; varyans analizi kullanıldı. Ayrıca sensitivite ile spesifite hesaplamaları için ROC eğrisi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

İkiyüzyetmiş hasta ile başlanan çalışmamız 255 hasta ile tamamlandı. Beş hasta (%1.85) fetal anomali saptanması üzerine terminasyon yapılması, 1 hastanın (%0.37) kazayla vajinal sürüntü örneklerinin (lamin) kırılması, 2 (%0.74) hastada preeklampsi + fetal disstres, 1 hastada (%0.37) oligohidramnios, 1 hastada da (%0.37) IUGR+fetal disstres gelişmesi ve 5 hasta da (%1.85) takipten çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan gebelerin yaş ortalaması 27.38, en genç katılımcı 17 en yaşlısı ise 43 yaşında idi. Gebeler ortalama olarak çalışmaya 23.60 haftalık iken katıldılar. Tüm grupta ortalama servikal uzunluk 40.60mm olarak ölçüldü. Diğer demografik özellikler çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Olguların demografik özellikleri.

	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	27.38	17	43	5.07
<i>Örnekleme haftası</i>	22.60	23.60	26.00	1.35
<i>Servikal uzunluk</i>	40.60	20.00	70.00	7.49
<i>Doğum haftası</i>	38.35	30.20	42.00	1.45
<i>Bebek ağırlığı</i>	3237.98	1100.00	4325.00	445.12
<i>Vajen pH</i>	4.38	2.0	8.0	0.98
<i>Gravida</i>	1.80	1	9	1.02
<i>Parite</i>	1.37	0	3	0.76
<i>Abortus</i>	0.25	0	8	0.73

PME(prematür eylem) görülen hasta sayısı 24 (%9.40) iken term doğuran hasta sayısı 231 (%90.60) idi. Ayrıca 6 ikiz gebeliğinde 5'i (83.33) preterm doğumla sonuçlandı. Gebelerin 146'sı(%57.25) normal doğum yaparken 109'u(%42.75) sezaryen ile doğum yaptı.

PME görülmeyen ve görülen gebelerin demografik özellikleri çizelge 4.2. ve 4.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. PME görülmeyen hastaların demografik özellikleri.

	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	27.38	17	43	5.11
<i>Örneklem haftası</i>	22.85	22.00	26.00	1.35
<i>Servikal uzunluk</i>	41.38	25.00	70.00	6.81
<i>Doğum haftası</i>	38.68	37.00	42.00	0.86
<i>Bebek ağırlığı</i>	3312.28	3055	4325	357.62
<i>Vajen pH</i>	4.37	2	8	0.94
<i>Gravida</i>	1.77	1	5	0.90
<i>Parite</i>	1.37	0	3	0.76
<i>Abortus</i>	0.22	0	3	0.53

Çizelge 4.3. PME görülen hastaların demografik özellikleri.

	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	27.33	20	38	4.79
<i>Örneklem haftası</i>	23.02	22.00	26.00	1.37
<i>Servikal uzunluk</i>	33.08	20.00	54.00	9.58
<i>Doğum haftası</i>	35.23	30.20	39.00	2.12
<i>Bebek ağırlığı</i>	2522.83	1100	3500	565.72
<i>Vajen pH</i>	4.50	2.00	8.00	1.34
<i>Gravida</i>	2.04	1	9	1.78
<i>Parite</i>	1.37	0	3.0	0.82
<i>Abortus</i>	0.50	0	8	1.71

BV görülen hasta sayısı 38'dir (%14.9) ve bunların 20'sine (%52.63) metronidazol 2x2 tablet 2 gün verildi. BV'li hastaların genel dağılımı çizelge 4.4'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Bakteriyel vaginosisli hastaların genel özellikleri.

<i>Prematür Eylem</i>			
	<i>Olan</i>	<i>Olmayan</i>	<i>Toplam</i>
<i>Normal</i>	15(%5.89)	180(%70.58)	195(%76.47)
<i>İntermediate</i>	4(%1.56)	18(%7.06)	22(%8.62)
<i>Ağır kolonizasyon</i>	5(%1.96)	33(%12.95)	38(%14.91)

BV açısından ağır kolonizasyon kabul edilen toplam 38 hastanın 20'sine (%52.63) tedavi verildi ve alındıktan yaklaşık olarak 8 hafta sonra alınan servikovaginal sürüntü örnekleri ile tedavi etkinliği ve tedavinin prematür eylem oluşup-oluşmaması üzerine etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Metronidazol tedavisi verilen 20 hastada tekrarlanan örneklerde 16 (%80.00) hastada sonuç normal gelirken 4 (%20.00) hastada ağır kolonizasyonun devam ettiği saptandı.

BV'li hastalarda tedavi ile PME ilişkisi ve bu tedavinin sonuçları aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.5. BV'li hastalarda tedavi, sonuçları ve PME üzerine etkisi.

<i>Prematür Eylem</i>			
	<i>Olan</i>	<i>Olmayan</i>	<i>Toplam</i>
TEDAVİ	<i>Alan</i>	1(%5.00)	19(%95.00)
	<i>Almayan</i>	4(%22.22)	14(%77.78)

Yukarıdaki çizelgede de görülebileceği gibi BV saptanan ve takibinde PME gelişen 5 hastadan 4'ü (%80.00) tedavi almamış ve PME gelişmeyen 33 hastadanda 14'ü (%42.42) tedavi almamıştır. Yapılan analizlerde aralarındaki

fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve metronidazol tedavisinin PME önleyici etkisi açısından anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 4.6. Metronidazol tedavisinin BV kolonizasyonu üzerine sonuçları.

		TEDAVİ		
		Almayan (n:18)	Alan (n:20)	Toplam (n:38)
Örnek Tekrarı	<u>Normal</u>	9	16	25
	Örnek tekrarı ile%	%36.00	%64.00	%100.0
	Tedavi ile %	%50.00	%80.00	%63.90
	<u>Ağır kolonizasyon</u>	9	4	13
	Örnek tekrarı ile%	%69.20	%30.80	%100.0
	Tedavi ile %	%50.00	%20.00	%36.10
Toplam		18	20	38
		%47.20	%52.8	%100.0
		%100.0	%100.0	%100.0

p<0.05

BV saptanan ve tedavi verilen 20 olgudan 16'sının (%80.00) 32. haftadaki servikovaginal sürüntü tekrarı mikrobiyolojik inceleme sonucu normal geldi, sadece 4 (%20.00) hastada ağır kolonizasyonun devam ettiği gözlenirken, tedavi verilmeyen 18 hastanın 9'unun (%50) ağır kolonizasyonu devam etmiş, kalan 9(%50) olguda normal flora saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.05).

PME gelişen 24 olgunun 15'i (%62.5) sezaryen ile doğum yaparken termde doğum yapan 231 olgunun 94'üne(%40.7) sezaryen uygulanmıştır(p<0.05). Doğum şekli ile ilgili bilgiler çizelge 4.7.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. PME gelişen ve gelişmeyen grupta doğum şekilleri.

Prematür Eylem				
	Var		Yok	
	Sayı	%	Sayı	%
Sezaryen	15	62.50	94	40.70
Normal doğum	9	37.50	137	59.30
Total	24	100.00	231	100.00

p<0.05

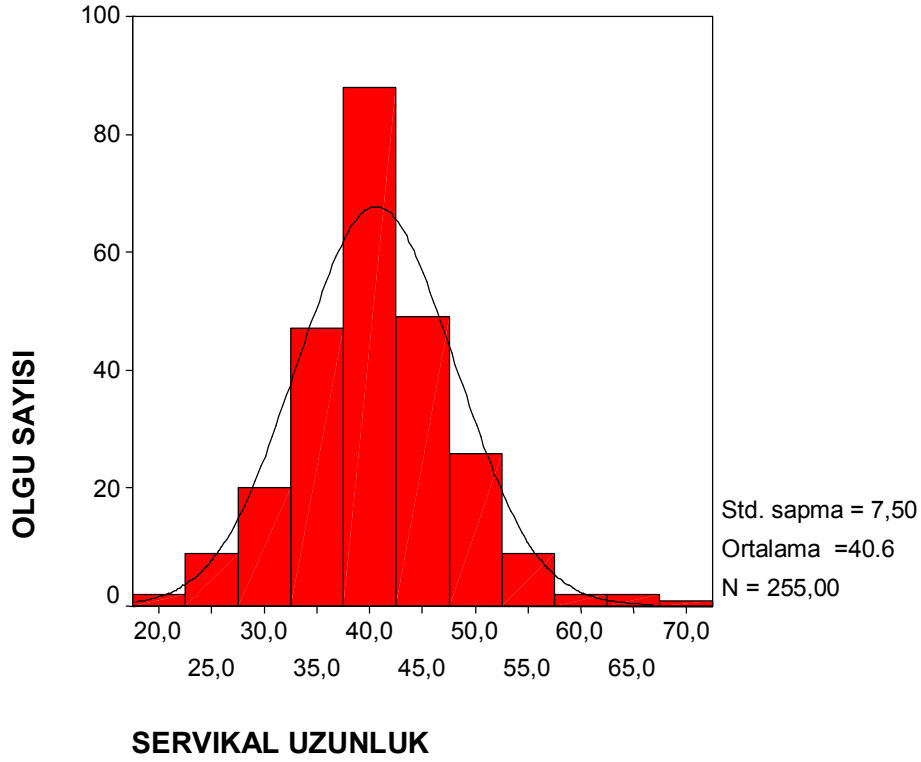
PME olan ve olmayan iki grup arasında servikal uzunlukları, doğum haftaları ve doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.05). İki grup arasındaki fark çizelge 4.8.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. PME olan ve olmayan gruplar arasındaki farklar.

Prematür eylem							
	Var			yok			
	N	Ortalama	St.sapma	N	Ortalama	St.sapma	P
Servikal uzunluk	24	33.08	9.58	231	41.38	6.81	<0.05
Doğum hf.	24	35.23	2.12	231	38.68	0.86	<0.05
Bebek ağırlığı	24	2522.83	565.72	231	3312.28	357.62	<0.05

İkiyüzellibeş hasta üzerinde yapılan ölçümlerde en kısa serviks 20mm en uzun serviks 70mm'dir. Genel grupta ortalama serviks uzunluğu 40.60mm olarak saptandı. PME olanlarda ortalama serviks uzunluğu 33.08mm olarak saptandı. Sınır kabul ettiğimiz 35mm'nin altında olan olgu sayısı 51 (%20.0) iken 25mm altında olan olgu sayısı ise 7'dir.(%2.74) Ortalama Servikal uzunluk ölçümleri ile ilgili grafik aşağıda verilmiştir.

Grafik 4.1. Servikal uzunluğun olgu sayısına göre dağılımı



PME gelişen 24 hastanın 19'unun (%79.2) servikal uzunluğu 35mm altında saptandı. Termde doğum yapan 231 olgununda 199'unun (%86.1) servikal uzunluğu 35mm'den uzun bulundu. Bu iki grup arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$). Diğer veriler çizelge 4.9.'da verilmiştir.

Çizelge 4.9. Servikal uzunluk ile PME ilişkisi.

		Servikal Uzunluk					
			25mm↓	25mm-35mm	35mm↑	Total	
Prematür	Eylem	Var	N	5	14	5	231
			PME ile %	%20.8	%58.3	%20.8	%100.0
			Cx.uz.ile%	%71.4	%31.8	%2.5	%90.6
	Yok	N	2	30	199	24	
		PME ile %	%0.9	%13.0	%86.1	%100.0	
		Cx.uz.ile%	%28.6	%68.2	%97.5	%9.4	
	Total		7	44	204	255	
			%2.7	%17.3	%80.0	%100.0	
			%100.0	%100.0	%100.0	%100.0	

$p<0.05$

Doğum haftası ile servikal uzunluk arasında istatistiksel olarak doğru orantılı ilişki mevcuttur.($p<0.05$) Bu konudaki grafik ve çizelgeler aşağıda verilmiştir.

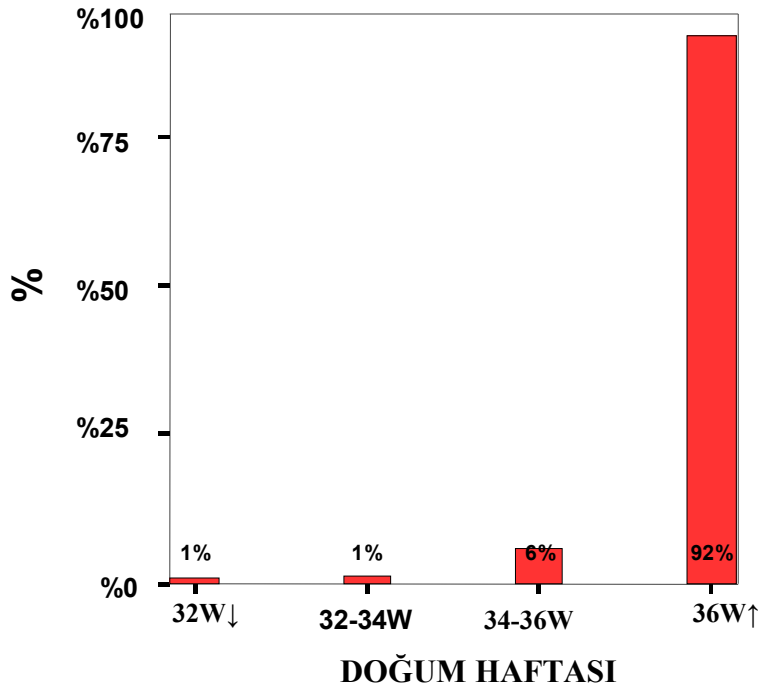
Çizelge 4.10. Servikal uzunluk ile doğum haftası ilişkisi.

	<i>N</i>	<i>Ortalama Doğum Hf.</i>	<i>St. sapma</i>
25mm↓	7	35.05	2.74
25mm-35mm	44	37.46	2.03
35mm↑	204	38.66	0.94
Total	255	38.35	1.45

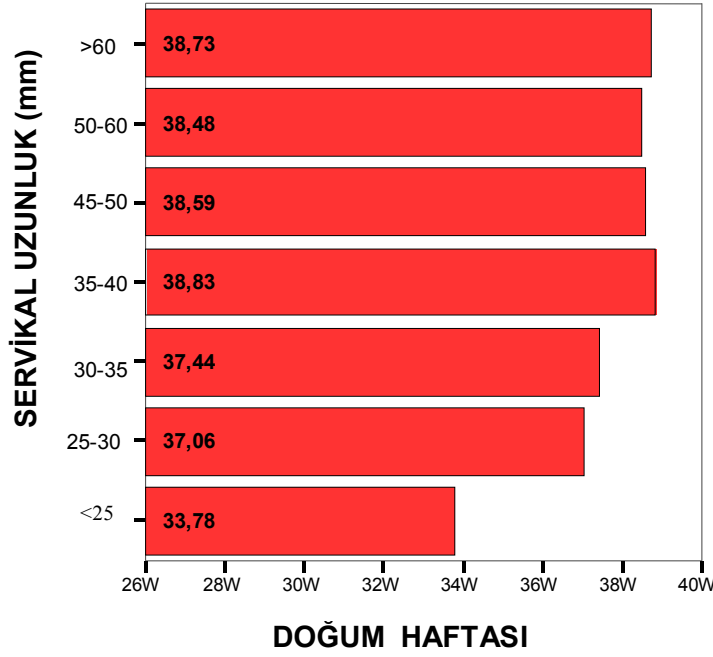
$p<0.05$

Aşağıdaki grafikde hastaların doğum haftasına göre % olarak dağılımı verilmiştir.

Grafik 4.2. Doğum haftalarının % dağılımı



Grafik 4.3. Doğum haftası ile servikal uzunluk arasındaki ilişki



$P < 0.05$

Servikal uzunluk ile doğum haftası arasındaki ilişki aşağıdaki çizelgede de belirtilmiştir.

Çizelge 4.11. Servikal uzunluk ile doğum haftası ilişkisi.

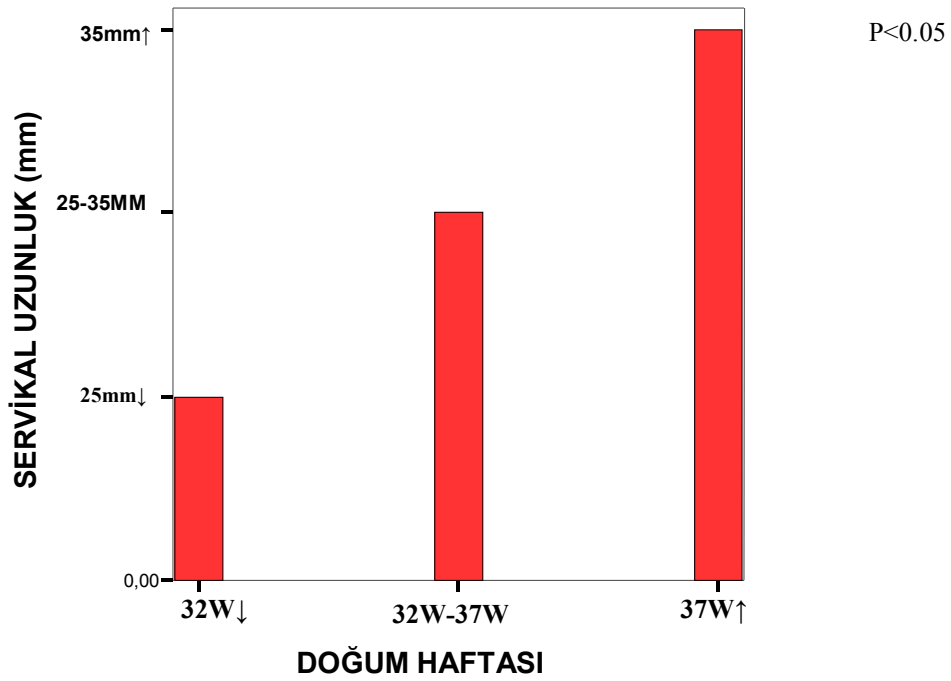
		SERVİKAL UZUNLUK		
		35mm ↓	35mm ↑	Total
DOĞUM HAFTASI	<32W	2(%0.78)	0(%0)	2(%0.78)
	32W-37W	17(%6.66)	5(%1.96)	22(%8.62)
	>37W	32(%12.54)	199(%78.03)	231(%90.58)
	Total	51(%20.00)	204(%80.00)	255(%100.0)

$p < 0.05$

ROC eğrisi ile yaptığımız prediktivite hesaplamaları sonucu; servikal uzunluğun $\leq 35\text{mm}$ olmasının PME belirlemedeki sensitivitesi %91.7, spesifitesi %84.8, standard hata:0.042 olarak bulduk.

Ayrıca serviksi kısa olanların doğum haftaları karşılaştırması aşağıdaki grafikte verilmiştir.

Grafik 4.4. Serviks uzunluğu kısa olan hastalar ile doğum haftası karşılaştırması



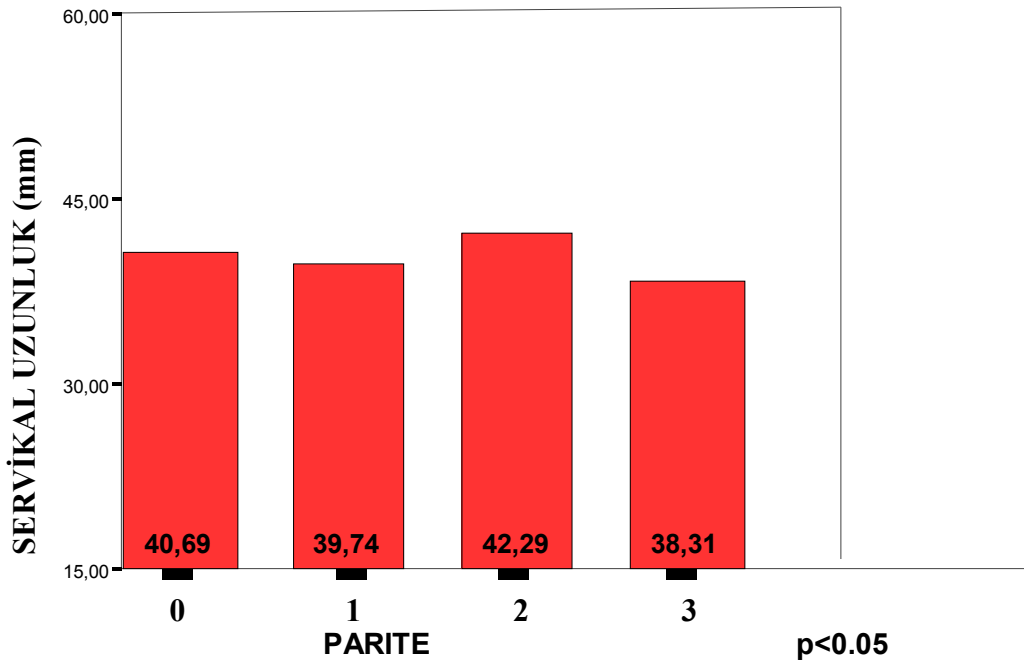
Yapılan analizler sonucunda parite ile servikal uzunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır($p=0.05$).

Çizelge 4.12. Parite ile servikal uzunluk ilişkisi.

<i>Parite</i>	<i>N</i>	<i>Ortalama Servikal Uzunluk</i>	<i>Stand.sapma</i>
<i>0</i>	27	40.69	8.74
<i>1</i>	123	39.73	7.01
<i>2</i>	87	42.28	7.49
<i>3</i>	18	38.30	7.80
<i>Total</i>	255	40.60	7.49

p=0.05

Grafik 4.5. Servikal uzunluk ile parite ilişkisi



Çalışmamızda hem servikal uzunluğun hemde BV'nin PME'deki yeri araştırılırsa, servikal uzunluğun PME'deki belirleyici etkisi, BV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Sonuçlarımız şunu gösterdi ki serviksi kısa olan ve BV'i olmayan kadınların 17'sinde (%39.5) PME gelişti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.0001).

Lojistik regresyon analizi ile yaptığımız analiz sonucu; Serviks uzunluk artışının, PME olma riskine karşı 0.8 kat koruyucu olduğunu saptanmıştır.

Genel çalışma grubumuzda ortalama vajen pH'sını 4.38 olarak saptadık. Bu PME olan gebelerde 4.50 iken PME gelişmeyen gebelerde 4.37 ortalamaya sahipti fakat ikisi arasında anlamlı farklılık yoktu. BV'li grupta ortalama vajen pH'sı 4.63 iken bu oran intermediate florası olan hastalarda 4.07 ve normal florası olanlarda 4.37 olarak saptandı. BV(+) grupla normal olan grup arasında anlamlı fark vardı($p<0.05$). Bu konu ile ilgili çizelge aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.13. Vajen pH'sının BV ve PME ile ilişkisi.

<i>Vajen pH</i>				
	<i>Ortalama</i>	<i>En düşük</i>	<i>En yüksek</i>	<i>Std. Sapma</i>
<i>Genel</i>	4.38	2.0	8.0	0.98
<i>PME (+)</i>	4.50	2.0	8.0	1.34
<i>PME (-)</i>	4.37	2.0	8.0	0.94
<i>Normal Flora*</i>	4.37	2.0	8.0	1.01
<i>Intermediate*</i>	4.07	3.0	5.0	0.6
<i>BV (+) *</i>	4.63	2.5	6.0	0.95

* $p<0.05$

Minör risk faktörü varlığı ile PME karşılaştırıldı ve minör risk faktörü varlığının PME olma riskini anlamlı derecede artırdığı saptandı($p<0.05$).

Çizelge 4.14. Minör risk faktörü ile PME ilişkisi.

<i>Minör risk faktörü</i>				
		<i>Var</i>	<i>Yok</i>	<i>Total</i>
<i>Prematür Eylem</i>	<i>Var</i>	<i>N</i>		
			1	230
	<i>PME ile %</i>		%0.4	%99.6
	<i>Min.Risk ile%</i>		%33.3	%91.3
	<i>Yok</i>	<i>N</i>		
			2	22
<i>Prematür Eylem</i>	<i>PME ile %</i>		%8.3	%91.7
	<i>Min.Risk ile%</i>		%66.7	%8.7
	<i>Total</i>		3	252
			%1.2	%98.8
			%100.0	%100.0
			%100.0	%100.0

P<0.05

PME gelişiminde kabul ettiğimiz majör risk faktörlerinin PME gelişimine etkisini araştırdığımızda; Majör risk faktörü taşıyan ikiz gebeliklerde dahil tüm hastalarda PME riski anlamlı derecede yükselmekte ($p<0.05$) ve esas faktörlerden biri olmasına rağmen, ikiz gebelikleri gruptan çıkarıp diğer risk faktörlerini çalıştığımızda PME üzerine anlamlı etkisinin olmadığını saptadık.

Çalışmamızın amacı olan servikal uzunluk ve BV'in PME'deki prediktif değerini daha iyi ortaya koymak için her iki faktördende yüksek risk altında olan hastaları araştırdığımızda, hem servikal uzunluğu kısa olup hemde BV'li gebelerde PME gelişme riskinin diğer tüm olasılıklardan daha riskli olduğunu saptadık ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu konu ile ilgili diğer olasılık ve ayrıntılar çizelge 4.15.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. Servikal uzunluk ve bakteriyel vaginosis karşılaştırması.

<i>Prematür Eylem</i>				
		<i>Var</i>	<i>Yok</i>	<i>Total</i>
<i>Cx>35mm+BV(-)</i>	<i>N</i>	2	172	174
	<i>Tüm grup%</i>	%1,1	%98,9%	%100,0%
	<i>PME ile %</i>	%8,3%	%74,5%	%68,2%
<i>Cx>35mm+BV(+)</i>	<i>N</i>	3	27	30
	<i>Tüm grup%</i>	%10,0%	%90,0%	%100,0%
	<i>PME ile %</i>	%12,5%	%11,7%	%11,8%
<i>Cx<35mm+BV(-)*</i>	<i>N</i>	17	26	43
	<i>Tüm grup%</i>	%39,5%	%60,5%	%100,0%
	<i>PME ile %</i>	%70,8%	%11,3%	%16,9%
<i>Cx<35mm+BV(+)*</i>	<i>N</i>	2	6	8
	<i>Tüm grup%</i>	%25,0%	%75,0%	%100,0%
	<i>PME ile %</i>	%8,3%	%2,6%	%3,1%
<i>Total</i>	<i>N</i>	24	231	255
	<i>Tüm grup%</i>	%9,4%	%90,6%	%100,0%
	<i>PME ile %</i>	%100,0%	%100,0%	%100,0%

* $p<0.05$

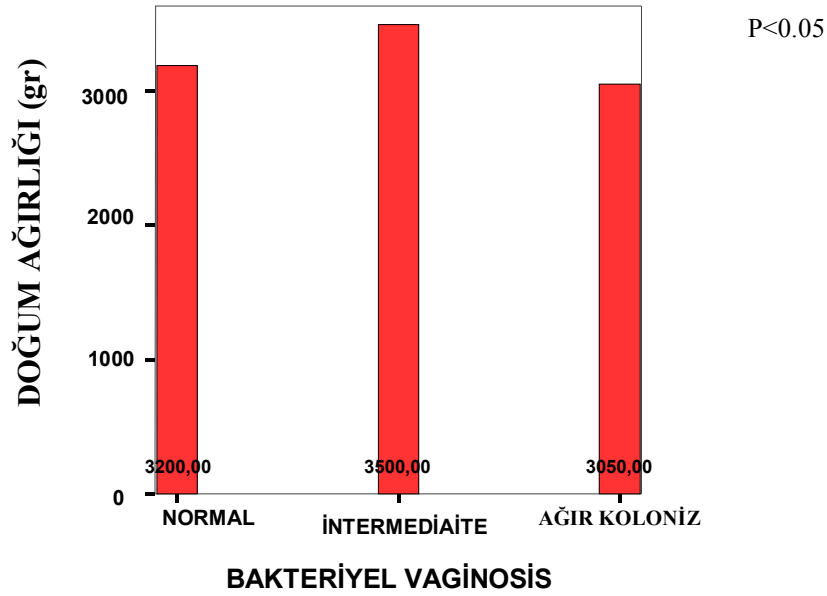
BV nedeni ile metronidazol tedavisi verilen ve verilmeyen iki grup arasında PME açısından yapılan karşılaştırmada, tedavi alan 20 BV'li hastada PME gelişen hasta sayısı 1 ve PME insidansı %5 iken tedavi almayan 18 kişilik hasta grubunda PME gelişen hasta sayısı 4 ve PME insidansı %22.22 olarak saptandı. Bu sonucun sınırdan anlamlı olduğu saptandı ($p=0.053$). İlgili çizelge aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.16 PME’de BV tedavisinin sonuçları.

		<i>Prematür eylem</i>			
<i>Tedavi</i>	<i>B. Vaginosis</i>		<i>Var</i>	<i>yok</i>	<i>Total</i>
<i>Almayan</i>	<i>Ağır koloniz.</i>	<i>N</i>	4	14	18
		<i>BV ile %</i>	%22.2	%77.8	%100
		<i>PME ile %</i>	%17.4	%6.6	%7.7
<i>Alan</i>	<i>Ağır koloniz.</i>	<i>N</i>	1	19	20
		<i>BV ile %</i>	%5	%95	%100
		<i>PME ile %</i>	100%	%100	%100

Ayrıca BV varlığı ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki aşağıdaki grafikte sunulmuştur.

Grafik 4.6. BV ile doğum ağırlığı ilişkisi



İkiz gebelikleri ayrı bir grup olarak tekiz gebeliklerle karşılaştırdığımızda; doğum haftası, doğum ağırlığı ve PME gelişme riski açısından ikiz grupta risk anlamlı olarak daha fazladır(p<0.05). Bu veriler ile ilgili çizelge aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.17. İkiz ve tekiz gebeliklerin karşılaştırılması.

	<i>İkiz (n=6)</i>		<i>Tekiz (n=255)</i>		<i>p değeri</i>
	<i>Ortalama</i>	<i>St. sapma</i>	<i>Ortalama</i>	<i>St.sapma</i>	
<i>Yaş</i>	27,66	6,12	27,30	5,10	N.S
<i>Doğum Hf.</i>	35,56	1,25	38,11	1,85	<0.05
<i>Servik. Uz</i>	39,83	5,19	40,36	7,86	N.S
<i>Doğum kg</i>	2226,66	159,95	3195,76	484,06	<0.05
<i>Vajen pH</i>	4,30	0,97	4,41	0,99	N.S

Ayrıca ikiz olan 6 gebenin 5'inde (%83.3) PME gelişti. Ve bu olguların tamamının servikal uzunlukları normal olarak saptandı. İkiz gebelerin hiç birisinde BV saptanmadı .

5. TARTIŞMA

Preterm doğumlar yaklaşık olarak tüm doğumların %10'undan azını oluşturmalarına rağmen günümüzde önemini halen yitirmemiş, mutlaka dikkat edilmesi, saptandığında ise ivedi şekilde değerlendirilmesi ve gecikmeden gerekli tedavilerin başlanması gereken önemli bir hastalıktır. Erken doğumlar, anomaliye bağlı olmayan perinatal ölümlerin en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm neonatal ölümlerin %60'ını prematür doğan çocuklar oluştururken, yine tüm neonatal ölümlerin %85'i 2500gr.'ın altında doğan çocuklarda görüldüğü hatırladığımız zaman bunun önemini anlamak güç olmayacaktır(51).

Sonuç olarak preterm doğum açısından yüksek riskli hastaları tedavi ederek engellenen preterm doğumlar obstetrisyenlerin hastaya ve topluma bu alandaki en büyük faydaları olmuştur.

İngiltere'de gebelik yaşı bilinemeyen gebelikler(%8) çıkarıldıktan sonra tüm doğumların %3.4'ünün 251. gün öncesi ve %6.1'inin 252 ile 265. günler arası olduğu saptanmıştır(52). Bu oran A.B.D.'de 1981'de %9.4 olarak belirlenmiş 1989'da %10.7 olarak bildirilmiştir(53).

Biz, çalışmamızda pretem doğum insidansını %9.4 olarak saptadık ve bu sonucu literatür ile uyumlu bulduk. Ayrıca bu oranı hesaplarken, başka sebeplerden erken doğumla sonuçlanan (oligohidramnios, fetal disstres, IUGR, çoğul gebelik, fetal anomali saptanıp terminasyon uygulanan) hastaları dahil etmediğimizi belirtmek isteriz. Eğer bu hastalarıda dahil edip analiz etseydik insidansın daha yüksek çıkması kaçınılmaz olurdu.

Perinatal mortalite, gebelik haftasından bağımsız bütün fetus ölümleri ve doğum sonrası ilk 28 gün içinde oluşan bebek ölümlerini kapsamaktadır. İngiltere'de anomali olmayan bebekler arasında, perinatal ölümlerin %62'si ve

neonatal olümlerin %85'i 22-37. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde olmaktadır(54). Başka bir çalışmanın sonuçlarına göre, neonatal ölümlerin % 83'ü 37. gebelik haftası öncesi oluşan doğumlarda izlenmektedir(55).

Tartışılması gereken nokta yukarıdada belirttiğimiz gibi preterm doğum kabul ettiğimiz sınır olan 37.haftanın altı tüm gebeleri hiç ayırım yapmadan tüm tedavileri verelim mi? Yoksa erken doğum yönetimi çerçevesinde yaşama şansı olan bebeklere mi bu şansı tanıyalım? Yapılan analizler göstermiştir ki 24.hafta'dan önce olan doğumlarda yaşam şansı %10'un altında iken bu şans 30.hafta'da %90 civarındadır. Yine doğum ağırlığı ile araştırıldığında 500gr.'ın altında yaşam şansı %10'un altında iken 1500gr.'ın üstünde yaşam şansı %90'ın üzerindedir. Bu veriler göz önüne alındığında 24.hafta'dan sonra doğan infantlara tüm tedaviler ve yoğun bakım imkanları uygulanmalı ama 24.hafta'dan önce veya 500gr.'ın altındaki infantlara ise sadece destek tedavisi verilmelidir(51).

Otuzuncu gebelik haftasından sonraki doğumlarda risk her ne kadar 30 haftanın altındaki bebekler kadar olmasada bu bebeklerde de neonatal morbiditeye ilişkin sorunlar ön plana çıkmaktadır. İntraventriküler kanama, patent ductus arteriosus, neonatal respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit gibi neonatal morbiditeden sorumlu olabilecek önemli nedenlerdendir(11). Ve bu risk term'e yaklaştıkça azalmasına rağmen term'de bile risk sıfır değildir. Bütün bu nedenlerle, prematür eylem ve doğumun önceden belirlenebilmesi ve erken tanısına yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Yeni yöntem ve ölçütler erken doğum ve eyleminin önlenmesinde daha ileri gidilmeye çalışılmaktadır. Erken doğumun önceden belirlenmesine yönelik herhangi bir ölçüt ya da yöntemin, alınacak önlemleri ve uygulanacak tedaviyi yanıltamayacak ölçüde pozitif belirleyici değerinin yüksek olması gerekmektedir. Evrensel ve bireysel boyutta erken doğum eyleminin sonuçlarını olumlu yönde değiştirebilecek ayrıca duyarlılığı da içinde barındırması gerekmektedir.

Son yıllarda erken doğum eyleminin fizyopatolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılır hale gelmesi ile erken doğum eyleminin erken tanısına yönelik yeni

yöntemlerin gündeme gelmesi sözkonusu olmuştur. Günümüzde erken doğum eyleminin erken tanısında kullanılan ölçütler, halen klinik semptom ve bulgulara dayanmaktadır. Ne yazık ki bunlar erken doğum eylemi için yeterince duyarlı ve özgül olamayan markerlardır(43).

Önceki doğumun prematür doğmuş olması, mevcut gebelikte erken doğum eylemi riskini %17-47 arttırır(20). Benzer şekilde ilk trimestirde yineleyen gebelik kaybı varlığında erken doğum eylemi riski yükselebilmektedir(14). Provake edilmiş düşüklerde serviksin Hegar bujileri ile 8 mm.den fazla dilatasyonu sonucunda, konizasyon sonrası gelişen ya da doğumsal bir anomaliye bağlı olarak görülen servikal yetmezlik veya kısa serviks varlığında erken doğum eylemi riskinin %0-33 oranında yükseldiği bildirilmiştir(56).

Düşük sosyoekonomik durum, meslek grubu ve düşük gelir düzeyi olan hastalarda erken doğum eylemi görülme sıklığı arasında güçlü bir bağlantı olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır(57). Gebelik sırasında ağır işlerde çalışıyor olmanın erken doğum eylemi riskini artırdığı ileri süren çalışmalar mevcut ise de bunun ilişkisinin olmadığını belirten yayınlar da vardır. Bunun yanında uzun süre ayakta kalmanın erken doğum için risk olduğu saptanmıştır(58). Annenin sigara içimi düşük doğum ağırlığının yanısıra, erken doğum eylemine yol açmaktadır(57). Sosyoekonomik durum ayrıca annenin beslenme durumunu da belirlemektedir. Gebe kaldığında vücut ağırlığı 50 kg ve altında olan annelerin erken doğum eylemi riski, 57 kg ve üzerindeki annelere oranla 3 kat daha yüksek bulunmuştur(57). Gebelik süresince yeterli kilo alamayan annelerde erken doğum eylemi riski % 50-60 oranında artmaktadır(16). Ruhsal ve psikolojik travmaların ve anksiyete bulguları olan annelerde erken doğum eylemine rastlama oranları yüksektir(58,59).

Fetustaki bazı davranışsal değişiklikler erken doğum ve erken doğum eylemi için haberci olabilmektedir. Doğum eylemi sırasında fizyolojik olarak fetal prostoglandinlerin artışı erken doğum eylemi tanısında yardımcı bulgudur. Ultrasonografik olarak erken doğum için diğer bir yardımcı bulgu fetal solunum

hareketleridir. Doğum eylemi sırasında fetusun solunum hareketlerinin azalması fetusta prostaglandin konsantrasyonlarının artışıyla ilgili fizyolojik bir olaydır(60). Ultrasonografi ile fetal solunum hareketinin olmadığının saptanması durumunda 24 saat içinde preterm eylemin kontraksiyonların başlaması ile doğum ile sonuçlanması arasında bağlantı olduğu hakkında çalışmalar mevcuttur(61,62). *Bessinger ve ark.*(61), tarafından yapılan çalışmada uterus kontraksiyonlarında artma nedeniyle ya da vaginal muayenelerinde servikte değişiklik olduğu belirlendiği için hastaneye yatırılan 26-34. gebelik haftaları arasındaki hastalara ultrasonografi uygulanmıştır. Ultrasonografide, fetusun solunum hareketlerinin varlığı araştırılmıştır. Fetal solunum hareketlerinin kaybolmasını izleyerek doğumun 48 saat içerisinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Yöntemin sensitivitesi %96.7 ve spesifitesi %80 olarak bildirilmektedir. *Castle ve ark.*'nın(62) çalışmalarıda benzer sonuçlar vermiştir. Fetusun solunum hareketlerinin kaybolduğunun saptanmasıyla doğum arasındaki sürenin kısa olması, bu bulgunun erken tanıdan çok tanıyı kesinleştirmede önem kazanmasına neden olmaktadır. Fakat solunum hareketinin olması ise erken doğum eylemi tanısından uzaklaştırmaz(61,62).

Geçmişte erken doğan bebek yaşadığı taktirde daha yüksek oranda belirgin risk faktörleriyle yüzyüze geliyordu. Bugün sadece çok düşük ağırlıklı (<1500gr) bebeklerin %75 i bu tehlikelere maruz kalmaktadır. Bizim olgularımızda en düşük ağırlıklı (450-800gr) yaşayan grup'da bu oran %25'dir. Oluşan en önemli komplikasyonlar; serebral palsy, sağırılık, körlük veya mental retardasyondur.

Herhangi bir sistemik enfeksiyon (pnömoni, appendisit vb.) uterin aktiviteyi arttırarak erken doğum eylemi için zemin oluşturabilir(9). Yine klinik belirti vermeyen intrauterin enfeksiyonların, erken doğumların %15-30'undan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (63). Ancak erken doğum eylemini tetikleyen etken ister sistemik isterse de intrauterin kaynaklı enfeksiyon olsun, bu enfeksiyonların erken doğum eylemine neden olma insidansı; enfeksiyon varlığında erken doğum eyleminin fizyopatolojisi ve erken doğum eylemine neden olan özgül mikroorganizmalar tam olarak çözümlenebilmiş değildir(64).

Uterin anomaliler, erken doğum açısından risk etkeni olabilir. Erken doğum eylemlerinin yaklaşık %3-16'sı uterusun anomalilerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Uterin septum varlığında erken doğum eylemi riski %4-17, diğer uterin anomalilerindeyse %20-80 arasındadır(66).

Gebelikte görülen bazı hastalıklarla ve enfeksiyonlarla erken doğum eylemi arasında ilişki vardır. Bunların arasında, üriner ve alt genital sistem enfeksiyonları, sistemik enfeksiyonlar ve kronik hastalıklar sayılabilir.

Her ne kadar ikiz gebeliklerin erken doğma insidansı %30-50 oranında gösterilse de(67), bizim çalışmamızda bu oranı %80 olarak saptadık. Bu sonuç olgu sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Çoğul gebeliklerdeki bu yüksek insidansın nedeni uterusun fazla gerilmesine bağlı olabileceği bildirilmektedir(67). Yine benzer şekilde polihidramnios gelişen gebeliklerde de erken doğum eylemi riski %30-40 oranında artmaktadır(68).

Çalışmamızda %1.96 olarak saptadığımız fetal anomalileri hariç tuttuğumuz için anomalili fetusdaki yüksek PME riskini ekarte ettik. Yapılan çalışmalarda eğer fetusta doğumsal anomali varsa, örneğin anensefali varlığında erken doğum eylemi riski yükseldiği saptanmıştır(69). Maternal, açıklanamayan AFP(alfa-fetoprotein) yüksekliği de erken doğum eylemi riskini yükseltmektedir(70).

Erken doğum eyleminin önceden saptanabilmesi için geliştirilen yöntemlerin yanında yüksek risk grubu oluşturarak bu hastaların daha dikkatli değerlendirilebilmesi için çeşitli epidemiyolojik analizler yapılmış ve risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Skorlama sistemi genellikle gebenin ilk muayenesinde uygulanır. Risk skorlama sistemleri üzerine yapılan prospektif çalışmalar, bu yöntemlerin duyarlılığını %40-60 ve pozitif belirleyici değerlerini %15-30 olarak bildirmektedir(71). Günümüzde bu sistemlerin ancak yüksek riskli hastanın ayırt edilmesinde işe yaradıkları kabul edilmektedir. Bu yüzden, erken doğum eyleminin önceden belirlenebilmesi için klinik ve biyokimyasal ölçütlerden yararlanılması gerekmektedir. Bunlardan bir kısmını özetlemek

gerekirse; *Papiernik ve ark'a*(50) göre erken doğum eylemi bazı demografik ve obstetrik risk faktörlerinin saptanması ile önceden belirlenebilir. Anne yaşının 21'den küçük ya da 36' dan büyük olması (%6.5 risk), önceden erken doğum eylemi öyküsü (%12.5 risk), annenin boyunun kısa olması (152 cm altında %7.4 risk), sosyoekonomik düzey düşüklüğü (%13.3 risk) PME için en önemli belirteçlerdir(50). Diğer risk faktörleri arasında servikal değişikliklerin olması ve uterus aktivitesinin 29.gebelik haftası öncesinde artması, daha önce doğurmamış olmak, çoğul gebelik, vaginal kanama varlığı, sayılabilir(50).

Çeşitli infeksiyonların ve mikrobiyal ajanların PME etyopatogenezinde rolü olduğu konusunda bir çok yayın vardır(72,73). Bunlardan bakteriyel vaginosis, trichomonas vaginalis, grup B streptokoklar, ureaplasma urealytikum, fusobakterium türleri, mycoplasma hominis gibi bakteri ve çeşitli virüsler sayılabilir(74). Bu mikroorganizmalardan özellikle belirteceğimiz bakteriyel vaginosis; abortus, erken gebelik kaybı, korioamnionitis, PME, düşük doğum ağırlıklı infant, jinekolojik cerrahi infeksiyonlar, post-abortal pelvik inflamatuvar hastalık gibi bir çok istenmeyen duruma yol açtığı yönünde yayınlar mevcuttur(72-76).

BV ortalama olarak normal toplumda %10-41 oranında rastlanırken bu oran gebelerde %10-41 civarında verilmektedir. Kimi meta-analizlere göre bu oran gebelikde %9-23 arasındadır(26). Biz çalışmamızda BV insidansını %14.9 olarak saptadık. Yapılan pek çok çalışma gebelikde saptanan BV tedavi edilmesi gerektiğini vurgulasa da karşıt olarak bir çok çalışmada BV'i tedavi etmenin PME riskini azaltmadığını vurgulamaktadır. *Odendal ve ark.'nın*(73) 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında BV insidansını %32(150/464) olarak bildirmişler ve grubun bir kısmına metronidazol 2x2 400mg 2 gün diğer gruba vit C verilerek sonuçlar karşılaştırılmış ve her iki grup arasında erken doğum, doğum ağırlığı ve perinatal infeksiyonlar açısından fark saptanmadığını bildirmişler.

Ugwumadu'nun(7) Nisan 2002'deki çalışmasında saydığımız komplikasyonlara ek olarak nöromotor sistem gelişmesinde gecikmelere yol açtığı

öne sürülmüş ve gebelikde saptanan BV'in yanı sıra elektif pelvik operasyonlar, sezaryen doğum öncesi, gebeliğe hazırlık aşamasında saptanan BV'in tedavi edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada seçilecek tedavinin vaginal metronidazol veya klindamisinine oral eritromisinin eklenmesi şeklinde olmasını ve kontroller ile takip edilmesini önermişlerdir. *Subtil ve ark.*'nın Şubat 2002'deki vaka kontrollü çalışmasında BV'in PME riskini artırdığını bildirdiler.

Dowd J ve ark.'nın(76) Mayıs 2001'deki 316 gebe ile yaptıkları çalışmada serviks kısısalığı ve BV'in birlikte bulunduğu hastaların PME açısından en riskli grup olduğunu bildirdiler. Yine *Kekki M ve ark.*'nın(77) Mayıs 2001'deki yayınlarında 5432 gebe üzerindeki çalışmalarında BV insidansını %10.4 olarak bildirmişler ve %2'lik vaginal klindamisin ile bir gruba tedavi vermişler ve sonuçta %2'lik klindamisinin PME riskini azaltmadığını ama BV'nin perinatal komplikasyonlar ve PME riskini artırdığını iletmışlerdir. *Guise JM ve ark.*'nın(78) Nisan 2001'de yayınladıkları bildirilerinde, BV'in taranması ve tedavi edilmesinin PME önlemede anlamlı faydasının olmadığını ama yüksek riskli hastalarda belki faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Yine *Carey JC. ve ark.*'da(72) 2000 yılında yayınladıkları iki ayrı çalışmada BV'i tedavi etmenin PME azaltmadığı bildiren, benzer sonuçlar yayınlamışlardır.

French JI ve ark.'nın(80) 99 yılındaki çalışmalarında 1100 gebe arasından BV ve diğer alt genital trakt enfeksiyonları(T.vaginalis ve C. Trochomatis) olan ve ilk trimestr kanaması tarifleyen gebelerde PME sıklığının artıp artmadığını araştırmışlar ve sonuçta ilk trimestr kanaması görülen hasta insidansını %60 olarak bildirmişlerdir. Kanaması olan gebelerde BV'in kanaması olmayan gebelerden daha yüksek görüldüğünü ifade etmişlerdir ve BV saptanan olgularda PME riskinin arttığını saptamışlardır. BV saptandığında ilk trimestr kanaması olmayan gebelerde sistemik antibiotik tedavisi ile tedavi edilmeleri önerilmiş ve bu tedavinin PME riskini azalttığını, eğer ilk trimestr kanaması mevcut ise PME sıklığının arttığını da bildirmişlerdir.

Flynn CA.(81) Kasım 1999'da yaptığı ve 19 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde ise BV'in yukarıda bahsettiğimiz bir çok çalışmanın sonucunda olduğu gibi PME'de en önemli etyolojik faktörlerden biri olduğu ve PME'de risk artışının %60 olduğunu bildirmişlerdir. Ve yapılacak daha geniş yeni çalışmalara; BV'in tedavi etmenin PME üzerine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Mc Donald HM ve ark.(82)'da çalışmalarında BV'i risk faktörü taşımayan gebelerde saptanması durumunda tedavi etmenin PME'i her nekadara azaltmasa da prematür doğum öyküsü olan yüksek riskli gebelerde saptanan BV'in tedavi etmenin PME'i azalttığını bildirmişlerdir ve risk taşıyan gebelere tedavi verilmesini önermişlerdir. *Ugwumadu A.*(7)'da çalışmasında bu görüşle paralellik göstermektedir. Ayrıca *Surbek DV ve ark.*'nın(83) 2000 yılındaki yayınlarında, bakteriyel vaginosis olsun veya olmasın servikal uzunluğun PME'i saptamadaki değerinin tüm faktörlerden yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Biz çalışmamızda gebelerde BV'in PME'e yol açıp açmadığı ve bunun tedavi edilip-edilmemesine cevap aramaya çalıştık. Metronidazol tedavisi verilen ve verilmeyen iki grup arasında PME açısından yapılan karşılaştırmada; tedavi alan 20 BV'li hastada PME gelişen hasta sayısı 1 ve PME insidansı %5 iken tedavi almayan 18 kişilik hasta grubunda PME gelişen hasta sayısı 4 ve PME insidansı %22.22 olarak saptandı.

Ayrıca BV saptanan ve tedavi verilen 20 olgudan 16'sının (%80.00) 32. haftadaki servikovaginal sürüntü tekrarı sonucu normal geldi, sadece 4 (%20.00) hastada ağır kolonizasyonun devam ettiği gözlenirken, tedavi verilmeyen 18 hastanın 9'unun (%50) ağır kolonizasyonu devam ederken kalan 9 (%50) olguda normal flora saptanmıştır. Bu verinin sınırda anlamlı olduğu saptandı($p=0.053$). Bu sonuca rağmen BV'li grupta gelişebilecek PME'lerde tedavinin sonucu değiştirdiğini gördüğümüz için gebelikde görülen BV'in tedavi edilmesi gerektiği kanısındayız.

Jones HW ve ark.(26) BV’de seçilebilecek tedavi modaliteleri hakkında öneride bulunmuşlardır. Gebelerde seçilebilecek rejimler; a) 250mg oral metronidazol 3x1, 7gün b) 2gr tek doz oral metronidazol; c) oral klindamisin 300mg 2x1, 7 gün; d) %0.75’lik 5gr. metronidazol jel intravaginal 2x1,5 gündür. Üst genital traktın tedavisi için oral klindamisin ile metronidazol kombine edilebileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda BV saptanan ve takibinde PME gelişen 5 hastadan 4’ü (%80.00) ve PME gelişmeyen 33 hastadanda 14’ü (%42.42) tedavi almamıştır. Yapılan analizlerde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bunun olgu sayısının az olmasından kaynaklandığı ve eğer olgu sayısı arttırılmış olsaydı tedavi alan ve almayanlar arasında fark saptanabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak her ne kadar 90’lı yıllardaki çalışmalarda(82) BV’in PME riskini arttırdığı ve antibiyoterapilerle tedavi etmenin bu riski azalttığı söylenece bu görüşün yerini 2000’li yıllarda ve günümüzdeki bir çok çalışmada(7,26,75); BV’in PME üzerindeki riskini kabul etmesine rağmen tedavilerin bu riski azaltmadığı konusunda genel bir sonuç hakimdir ve bu nedenle daha geniş kapsamlı bu konuya açıklık getirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serviksin manuel muayenesi preterm doğum riski olan kadınlarda uygulanabilir. Fakat sorulması gereken ilk soru; serviks boyunun kısalığının mekanik nedenle ya da enfeksiyon ajanlarının uterus içerisine taşınarak fetus ve eklerinin enfeksiyonuna neden olup olmadığıdır. Serviksin aralıklı olarak değerlendirilmesinin erken doğum eyleminin belirlenmesindeki etkinliği halen tartışmalıdır(32). Serviksin elle muayenesine yönelik çalışmalarda pozitif prediktif değeri %25’i geçmemektedir. Kişisel değerlendirmeler ön plana geçmektedir. Her ne kadar elle muayenenin subjektif oluşu ve potansiyel riskleri nedeni ile kullanımına kısıtlamalar getirilse de bu hastaların jinekolojik muayenelerinin yapılmaması anlamını taşımamaktadır. Bazı yayınlarda termde muayene edilen hastalarda obstetrisyenler effasmanı olmayan normal serviks

olarak değerdendirilebilmiş ve ortalama servikal uzunluğu 2.47cm olarak bildirmişler (1-4 cm arasında ve %26 varyasyon göstermiş)(84). Diğer bir dezavantaj ise pelvik muayene ile parmağın servikte yaratacağı dilatasyon ve effasman etkisinden bahsedilmiş ayrıca enfeksiyon ve EMR'nin elle muayene yapılan hastalarda yapılamayanlara göre daha çok görüldüğü ifade edilmiştir. *Leniham ve ark.*(84) muayene edilen grupta %18 (32/174) muayene edilmeyen grupta %6 (10/175) olarak bildirilmiştir. *Iams ve ark.*(85) erken doğum eylemi için tokoliz uygulanan hastalara transvaginal ultrasonografi uygulamışlar ve erken doğum eyleminin belirlenmesinde transvaginal ultrasonografinin serviksin elle değerdendirilmesine oranla daha üstün olduğunu saptamışlardır.

Sonek ve ark.(86) manuel muayenenin serviksin gerçek uzunluğunu göstermediğini ortaya koymuşlar ve %80 olguda manuel muayene ile ölçülen servikal uzunluğun transvaginal sonografi ile ölçülen uzunluktan 14 mm. daha kısa olduğunu göstermişlerdir. *Michaels ve ark.*(87) olguların %50'sinde elle muayene ile servikal karakteristiklerin yetersiz ve subjektif ölçüldüğünü göstermişlerdir. Vaginal muayeneden sonra kan prostaglandin seviyelerinin arttığında gösterilmiştir(11). Bu nedenle ultrasonografi ile servikal kanalın uzunluğunun ölçümü digital değerdendirmeye göre daha hassastır ve serviksin uzunluğunun 30 mm' den kısa bulunması halinde bunun preterm eylemi belirlemedeki pozitif prediktif değeri %65' dir. Serviksin uzunluğunun 39 mm'den kısa olmasının preterm doğum riskini 4 misli arttırdığı tesbit edilmiştir(4).

Sonografik görüntüleme; servikal uzunluk ve effasmanı saptamada daha az invaziv, daha fazla objektif bir yöntemdir. İnternal osdaki anatomik değişiklikler veya funneling(kamalaşma) saptamada yardımcıdır. Ayrıca membranların prolabe ve herniye olmasıyla beraber endoservikal dilatasyon ve servikal morfolojideki dinamik değişikliklerde sonografi ile saptanabilir. Bu ölçümler hem transabdominal hemde transvaginal olarak sonografi uygulanabilir. *Lazanakis M ve ark*'nın(40) multisentrik çalışmasında endoservikal açıklık ve funneling derinliğinin ölçülmesinde sonografinin serviksin elle muayenesine göre daha üstün olduğunu bildirilmiştir.

Servikal uzunluk transabdominal veya transvaginal sonografi ile saptanabileceğini yukarıda belirtmiştik. Transabdominal USG ile servikal uzunluk ölçümü daha önce pek çok çalışmada uygulanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda mesane tam olarak doldurulmuş olup, bu sayede görüntü düzeltilmekte, fakat serviksi distorde etmesinden dolayı çok fazla kullanılmamıştır. Çalışmalarda Transabdominal USG ile servikal uzunluk ölçümleri farklı sonuçlar vermiştir. *Zemlyn ve ark.*(6) ortalama servikal uzunluğu 37mm, *Bowie ve ark.*(88) ise servikal uzunluğu mesane boşken 32.5mm. mesane parsiyel dolu iken 46 mm.olarak göstermişlerdir. *Podobnik ve ark.*(89) ortalama servikal uzunluğu 48 mm olarak almışlardır, ayrıca dolu bir mesanenin servikal uzunluğu 5 mm. uzattığını göstermişlerdir. Yine *Ayers ve Andersen* ' da(90) çalışmalarında mesane doluluğunun servikal uzunluk ölçümünü etkilediğini göstermişlerdir. Transvaginal ultrasonografinin gündeme girmesi ile serviks dilatasyonunu serviksin boyu ile birleştiren yaklaşımlarda %66 ile %75 arası pozitif prediktif değerler; serviks boyunun 39 mm'den kısa olduğu olgularda %25 ve 34 mm'den kısa olduğu olgularda %35 erken doğum eylemi gözleendiği bildirilmektedir(91).

Varma ve ark.(92) servikal uzunluğun 10 haftadan 36 haftaya kadar göreceli olarak arttığını, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. *Ori Kushnir ve ark.*(93) transvaginal USG ile gebelerde servikal uzunluğu ölçerek gebeleri gestasyonel haftalarına göre 5 gruba ayırmış, servikal uzunluğu en fazla 48mm. olarak 26-31.haftalar arasında tespit etmişlerdir. *Jams ve ark.*(94) transvaginal USG ile yaptıkları bir çalışmada ortalama servikal uzunluğu 35±8mm bulmuşlardır. Çalışmamızda hatalı ölçümlere engel olmak için ve transabdominal USG'nin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için transvaginal USG'yi tercih ettik.

Çalışmamıza aldığımız olguları; serviks uzunluğuna göre 35mm'den uzun serviksi olanlar; 35-25mm arasında servikal uzunluğu olanlar ve 25mm'den kısa servikal uzunluğu olanlar olmak üzere 3 ayrı gruba ayırarak değerlendirdik. Ayrıca funneling olduğu saptanan bir olguda (genel grupta %0.39 kısa serviksi olan grupta %1.96) not alındı fakat çalışmamız PME olmayan gebeler arasında

yapıldığı için funneling saptadığımız hasta sayısının yalnızca bir hasta olması bizi şaşırtmadı. Her bir grubun doğum haftası ile ilişkisi araştırıldığında erken doğumu belirlemede istatistiksel olarak belirgin anlamlı ilişkileri olduğu saptandı. Serviks boyunun kısalıkça doğum haftasının azaldığını saptadık.

Çalışmamızda tüm olgularda ortalama servikal uzunluk 40.60 ± 7.49 mm, matür doğuranlarda ortalama servikal uzunluk 41.38 ± 6.81 mm, prematür doğuranlarda ortalama servikal uzunluk 33.08 ± 9.58 mm olarak ölçüldü. Otuzbeş milimetrenin altında ölçülen serviks insidansı %20(51/255) iken 25mm'nin altında ölçülen hasta insidansı %0.78(2/255) olarak saptandı. Preterm doğum yapan grupla term doğum yapan grup arasında servikal uzunluk değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu($P < 0.05$). Aynı zamanda tüm olguların servikal uzunluğu ile doğum haftası arasındaki ilişki araştırıldığında anlamlı doğrusal bir ilişki vardı. Servikal uzunluk arttıkça doğum haftasında term'e yaklaşıyordu($p < 0.05$). Buda bize servikal uzunluk ölçümü ile prematür/ matür doğum öngörüsünün yanında olası doğum haftasında daha erken veya daha geç olabileceği hakkında fikir verebileceğini göstermektedir. İkiz gebelikleri ayrı olarak değerlendirdiğimiz için oluşabilecek yanlış sonuçları engellemiş olduk. İkiz gebelerde ise ortalama servikal uzunluğu 39.83 ± 5.19 mm olarak saptadık.

Ayrıca ROC eğrisi ile yaptığımız prediktivite hesaplamaları sonucu; servikal uzunluğun ≤ 35 mm olmasının PME belirlemedeki sensitivitesi %91.7, spesifitesi %84.8, standard hata:0.042 olarak bulduk ve bu değerler literatürle paralellik gösteriyordu(43).

Çalışmamızda saptadığımız bulgularımız yukarıda belirtildiği gibi önceki çalışmalarda da önerilmiş olan servikal uzunluktaki değişme ile prematür doğum sıklığı arasında anlamlı ilişkinin varlığını doğrulamaktadır(95).

Günümüzde uygulanan PME önleyici tedavilerin etkinliği; serviks 3cm. üzerinde açılmışsa veya % 80 silinmişse, ya da tanı anında EMR mevcut ise

oldukça düşmektedir(96). Bu yüzden erken doğuma ilişkin bütün çalışmalar erken doğum eyleminin erken tanısına yönelmiştir. Erken doğum eylemi klinik döneme geçmeden tanı koyulabilirse, erken doğumun önlenmesine yönelik tedavi edici girişimler daha etkili olabilecektir. Bundan dolayı özellikle yüksek riskli grupta, PME başlamadan ve klinik semptomlar ortaya çıkmadan, servikal değişikliği duyarlılıkla tespit etmenin önemi açıktır(24).

Andersen ve ark.(97), 30.haftada serviksin manuel muayenesi, transabdominal ve transvaginal ultrasonografi yardımı ile değerlendirmesini karşılaştırmışlardır. Erken doğum eylemi için en etkin belirteç olarak, 30.haftada transvaginal ultrasonografide serviks boyunun 39mm'nin altında ölçülmesi olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada erken doğum eyleminin belirlenmesinde transvaginal sonografiyle serviks boyu ölçümünün sensitivitesi %76, spesifitesi %59, pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değeri %93.3 olarak hesaplanmıştır.

Yapılan metaanalizlerde sınır değer olarak serviks boyunun 30 mm kabul edilip, bu değer altında olanlar incelendiğinde, transvaginal ultrasonografinin erken doğum eylemini ayırtedebilme sensitivitesinin %100, spesifitesinin %55, pozitif prediktif değerinin %55 ve negatif prediktif değerinin ise %100 olduğu saptanmış olmasına rağmen bu konuda halen tartışmalar mevcuttur. *Ayers ve ark.*(90) en yüksek pozitif prediktif değere servikal uzunluk 40mm. cut-off aldıklarında, *Murokaova ve ark.*(98) ise 20mm, *Jams ve ark.*(99) 30mm, *Harrigon ve ark.*(100) ise 20mm. değerini cut-off aldıklarında ulaşmışlardır.

Gomez ve ark.(101) yeni yaklaşımlar ve hesaplamalar ile yeni ölçütler (endoservikal uzunluk, funneling (endoservikal kamalaşma), funneling (kamalaşma) derinliği ve genişliği, servikal indeks= kamalaşma uzunluğu+1/endoservikal uzunluk) ekleyerek serviksin transvaginal ultrasonografi ile değerlendirmesinde değişik bir sistem geliştirmişlerdir. Çalışmalarında ultrasonografik verilerin erken doğum eylemi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.yaptıkları çalışmalarda sınır değer olarak 0.52 indeksini saptamışlar

ve servikal indeksin 0.52'den büyük olması erken doğum eyleminin saptanmasında %76 sensitif, %94 spesifik bulunmuştur; pozitif prediktif değeri %89 ve negatif prediktif değeri %86 olarak bildirmişlerdir.

Hiilesmeaa V ve Taipale P'nin(102) 1999 yılındaki çalışmasında endoservikal açıklığı ve servikal yetmezliği daha iyi saptamak için servikal stres test'de denilebilecek bir test uygulamışlar. Bu testte 15 saniyelik fundal bası ile varsa internal osdaki gizli funneling ve yetmezliğin tesbit edilebileceğini belirtmişlerdir.

Erken doğum etyopatogenezi açıklayan teoriler genelde muntazam ve yeterli servikse daha az önem vermekte bunun yanında uterin aktivite değişimini daha çok vurgulamaktadır. Uterin aktivite normal gebelik boyunca çeşitli düzeylerde oluşabilmektedir. Devamlı kontraksiyonlar çeşitli oranlarda prematür doğuma neden olabilmekte ve kontraksiyona bağlı prematür doğum teorileri profilaktik tokolizin denenmesini açıklayabilmekte ancak bazı araştırmacılar tarafından(103) faydası olduğu gösterilmiş servikal serklajın etkinliğini açıklayamamaktadır.

Yapılan çalışmalar(90,92) primigravid ve multipar gebelerin servikal uzunlukları arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermişlerdir. Primigravid ve önceki doğumlarını vaginal doğurmayan olguların servikal uzunlukları anlamlı biçimde multiparlardan kısa bulunmuştur. Ancak kendi çalışmamızda nullipar gebelerin serviks uzunluğu 40.69 ± 8.74 mm, primiparlarda 39.74 ± 7.01 mm ve multiparlarda 42.29 ± 7.49 mm ve grandmultiparlarda ise 38.31 ± 7.80 mm olarak saptandı($p < 0.001$). Bu sonuçlar arasındaki fark her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlansa da literatürle ters düşen sonucumuz primigravidlerin servikal uzunluğunun primipar ve grandmultipar gebelerden yüksek olmasıydı. Bu nedenle biz çalışmamızda literatürde belirtildiği gibi nulipariteden primiparite ve multipariteye doğru ilerledikçe serviks uzunluğunda artmayı gözlemleyemedik

Literatürde belirtilen serviksteki bu değişikliklerin hormonal faktörlerden çok mekanik faktörlerin etkisinde olduğu düşünülmektedir. Çünkü, gebelik, serviksin sıvı, elastin ve kollojen yapısında önemli değişiklikler yapar(104). Gebelik boyunca henüz makroskopik değişiklikler oluşmadan, servikal histolojik yapı içinde biyokimyasal değişiklikler oluşur. Ancak önceki gebeliklerinde sezaryenle doğum yapanların servikal karakteristikleri primigravid olguların servikal özelliklerine benzediği belirtilmektedir(43).

Servikal uzunluğun ölçüm haftasının önemli olup olmadığı araştırıldığında yapılan araştırmalara baktığımızda; *Allessandra ve ark.*(105), çalışmalarında olguların 12, 16, 20, 25 ve 31. haftalarda servikal uzunlukları ölçülmüş ve serviks uzunluğunda belirgin bir değişikliklik gözlenmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda olgularda 22.-26.gebelik haftaları arasında bir kez servikal uzunluğa bakıldığından ve olgularımızın büyük çoğunluğu 22. ile 23.gebelik haftaları arasında olmasından dolayı böyle bir analiz yapamadık.

Servikal kısalma saptanan olgularda prematür doğumu önlemek için bazı araştırmacılar servikal serklaj önermişlerdir. Bu konuyla ilgili *Heath ve ark'nın*(103) Kasım 1998'de yayınlanan çalışmalarında 2702 olguluk seride 23. haftada servikal uzunluğu ≤ 15 mm. saptanan 43 olgunun 21'i gözlem altına alınmış, 22 olguya da Shirodkar sutürü uygulanmıştır. Shirodkar uygulanan grupta %5 olgu 32. haftadan önce doğum yaparken, gözlem altına alınan grupta %52 olguda 32. hafta öncesi doğum saptanmıştır. İstatiksel olarak Shirodkar tipi serklaj uygulanan olgular lehine anlamlı farklılık saptanmış ve servikal kısalma saptanan olgulara servikal serklaj önerilmiştir. Buna karşın *Barghella ve ark'nın*(106) Kasım 1999'da yayınlanan çalışmalarında ise 14 hafta ile 23 hafta arası gebeliği olan olgularda serviks uzunluğu 25 mm. altında veya funnelingi % 25' in üstündeki 63 olgunun 39'ına Mc Donald usulü serklaj uygulanmış, 24 olguyada uygulanmamış ve otuz beş hafta öncesi doğum oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ancak esas olarak *Nicolaides ve ark.*'nın(107) Haziran 2004'de yayınlanan çalışmaları bu konudaki tartışma ve şüpheleri azaltmaya etkisi olmuştur. Kırkyedibinyüzirmiüç hasta üzerinde, ≤ 15 mm servikal uzunluk saptanan 470 olgu üzerinde yapılan araştırmada 253 olgu çalışmaya katılmayı kabul etmesiyle; 127 hastaya Shirodkar sutürü, 126 hastaya ise müdahale edilmeden normal takip uygulanmış ve Shirodkar uygulanan grupta %22(28/127) olgu 33. haftadan önce doğum yaparken, gözlem altına alınan grupta %26(33/126) olguda 33. hafta öncesi doğum saptanmış. Her iki grup arasında perinatal ve maternal mortalite ve morbiditede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ve servikal kısalma saptanan olgularda prematüriteyi azaltmadığı için servikal serklaj önerilmemiştir. İşte bu noktada tekrar başa dönüyoruz ve yüksek riskli grubun ve kısa serviksi olan olguların saptanmasının erken doğumu önlenmesinin ve perinatal mortalite ve morbiditeye katkısının ne anlamı ve ne önemi olacağı tekrar tartışılmaktadır. Bu konuda yeni tedaviler veya daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Servikal serklaj uygulanmış gebelerin takibinde de transvaginal sonografi ile servikal uzunluk ölçümü kullanılmaktadır. Serklaj uygulanmış olgularda üst serviks (Serklaj hizasından internal servikal osa doğru funneling gelişmemiş kanalın uzunluğu) 10 mm. altında ölçülmüş ise bu olguların 34 haftadan önce doğurmaları anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur(108). Bundan dolayı seklaaj yapılmış olgularda 4 haftada bir transvaginal sonografinin uygun olacağı önerilmiştir.

Sonuçlarımız, serviksi kısa olan ve BV'i olmayan kadınların 17'sinde (%39.5) PME geliştiğini ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir($p<0.05$). Bu bulgu, BV olsun veya olmasın serviks kısalığının PME'in majör belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca servikal uzunluk ve BV'in PME'deki prediktif değerini daha iyi ortaya koymak için her iki faktörden de yüksek risk altında olan hastaları araştırdığımızda, hem servikal uzunluğu kısa olup hem de BV'li gebelerde PME gelişme riskinin diğer tüm olasılıklardan daha riskli olduğunu saptadık ve bu fark istatistiksel olarak

anlamlıdır($p<0.05$). Ayrıca bu riskin daha yüksek olmasında majör faktörün servikal uzunluk olmasına rağmen BV’inde katkısı yadsınamaz.

Erken doğumun belirlenmesinde pekçok biyokimyasal marker üzerinde araştırmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bu biyokimyasal markerlar servikal uzunluk ölçümü ile karşılaştırılmış veya servikal uzunluk ölçümü ile beraber değerlendirilmiştir. Vajinal ve servikal sekresyonlarda tümör nekroze edici faktör (TNF) alfa, beta ve FFN tesbit edilen vakalarda preterm doğum prevalansının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca maternal serum alfa-fetoprotein değerlerinin yüksek bulunduğu gebeliklerde PME daha sık görülmektedir. Amnios sıvısında ve deciduada IL-6 konsantrasyonlarının artışı, intraamniyotik enfeksiyon varlığı ve erken doğum eylemiyle bağlantılı bulunmuştur(29). IL-6, amnion ve deciduada prostanoit üretimini daha da artırır ve eş zamanlı olarak amniyondan endotelin salınımına neden olur. Bu etkileri ile IL-1 ve TNF’ün etkilerinin potansiyelize olmasını sağlar. *Inglis ve ark.*(30) servikovajinal akıntıda TNF ve IL-6 miktarlarını izleyerek, erken doğum eylemine giren hastaların %56.7’sinde bunların saptanabildiğini göstermişlerdir. Son yıllarda servikal akıntıda FFN araştırılmasının PME’in erken tanısında önemli olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Ancak *Rozenberg ve ark.*(109) transvajinal ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi ve servikovajinal akıntıda FFN düzeylerinin erken doğum marker’i olarak etkinliğini araştırın çalışmalarında; her iki yöntemin pozitif ve negatif prediktif değerlerinin birbirlerine yakın olduğunu ve transvajinal ultrasonografi ile serviks değerlendirildiğinde FFN araştırılmasının tanıda katkısının önemsiz olduğunu ve kullanımının anlamsız olacağını belirtmişlerdir. Bu çalışmaya ters olarak *Hincz P’ nin*(36) 2002’de yayınladığı çalışmada hem servikal uzunluğun hemde FFN’in PME’i belirlemede, servikal uzunluğun ve FFN’in tek başlarına kullanılmasına nazaran daha yüksek sensitivite’ye sahip olduğunu belirtmiştir.

Ayrıca bir grup çalışmacı, tükrükte E3 düzeylerini 26. gebelik haftasından başlayarak ELİSA ile ölçmüşler ve 22 ng/ml üzerindeki değerlerin %71 sensitivite ve %77 spesifite ile PME’in önceden belirliyebileceğini göstermişlerdir(33).

Mazor ve ark.(110) PME'deki hastalarda amnios sıvısı ve serumda E2 düzeylerini normal gebelere oranla daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bu konudaki çelişkili sonuçlar nedeniyle anne serumunda E3-E1 düzeylerinin erken doğum eylemi marker'i olarak rutin kullanılması henüz güvenilir değildir.

Yine başka bir biyokimyasal marker olan C-reaktif protein(CRP) PME açısından erken tanıda kullanılabileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bir grup çalışmacı PME olduğu bilinen hastalarda, CRP değerini 0.8 mg/dl üzerinde bulduklarında, %63-85 oranında bir hafta içerisinde erken doğumun gerçekleştiğini göstermişlerdir(35). Ayrıca *Mayer ve ark.*'ları(34) da 2.trimestirde plasental alkalen fosfataz düzeylerinin artmasının erken doğum için bir risk olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan çeşitli risk faktörlerinin prematür doğum ile ilişkisi araştırıldı. En belirgin farkı majör risk faktörü olarak kabul ettiğimiz ikiz gebeliklerde saptadık ve majör risk faktörü olan grupta PME insidansı %80'lerde izlendi($p<0.05$). ancak ikiz gebelikleri bu gruptan çıkardığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı değildi. Minor risk varlığı ise ikiz gebelik riskini anlamlı derecede artırıyordu($p<0.05$). Minör risk faktörleri arasında gösterilen vaginal kanama; PME'in oldukça sık saptanan bir erken belirtisidir. İlk trimesterde vaginal kanama varlığının PME riskini 2 kat artırdığı ileri sürülmüştür(111). Kanamanın ikinci trimestirde de sürmesi PME riskini 3 kat artırmaktadır(111,112). *Harger, Ekwo ve ark.*'nın(113,114) çalışmalarında da 1.trimestr'den sonra görülen vaginal kanamanın erken membran rüptürü, dolayısıyla erken doğum eylemi risklerini artırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmalar, vaginal kanama varlığının erken doğum eyleminin önceden belirlenmesinde düşük sensitivitesine karşın, pozitif prediktif değerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmacılara göre ilk trimester sonrası kanama varlığı; en önemli erken doğum belirtisidir denilse de(111,112) Çalışmamızdaki veriler ve mevcut literatür bilgileriyle erken doğumun belirlenmesinde kanama, esas faktörden çok yardımcı veya uyarıcı tanı kriteri olabileceğini bize düşündürmektedir.

Buradan yola çıkarak yaklaşım olarak; yüksek riskli olguların ayırt edilerek bu olguların dikkatle değerlendirilip, erken doğumun semptom ve sonuçları hakkında eğitilip, düzenli olarak yakın takipte tutulmalıdırlar. Hastaların bu konuda eğitilip, yakın takipleriyle ve kontraksiyon tariflemelerinin gerçekten PME’de perinatal mortaliteye ve morbiditeye katkısının olup olmadığı da araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada; kontraksiyon hissettiğini söyleyen ve kontraksiyonu olmayan hastalar arasında erken ya da term doğum açısından bir fark belirlenememiştir(38). Başka bir çalışmada ise gebelerin % 26’sının 37.gebelik haftası öncesinde kontraksiyon tanımladıkları bildirilmiştir(32). Onsekiz ve otuzaltıncı gebelik haftaları arası belirti veren uterus kontraksiyonu varlığının erken doğum eylemi için oluşturduğu rölatif risk %1.2 ile 2.9 arasında değişmektedir denilmiştir. *Newman ve ark.*’nın(115) yaptığı çalışmada tokodinamometride saptanabilen kontraksiyonların ancak %15 kadarı hasta tarafından algılanabildiğini belirtmişlerdir. Buna dayanarak hastaların oluşabilecek bir PME’i belirlemede uterus kontraksiyonlarının algılanabilmesinin yetersiz olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Bu nedenle kontraksiyon saptamada en iyi yöntemin uterin aktivitenin tokodinamometreler ile saptanması olduğunu düşünüyoruz. *Katz ve ark.*(47) uterus aktivitesindeki artışın bu yöntemle saptanabileceğini öne sürmektedirler. Erken doğum eyleminin klinik tanısı koyulmadan yaklaşık 24 saat öncesinde uterus aktivitesinde ani bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda, yüksek risk grubundaki hastalardan, taşınabilir tokodinamometreler(Home Uterine Activity Monitoring-HUAM) ile izlenen grupta erken doğum oranı %12, izlenmeyen gruptaysa %41 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da yüksek risk taşıyan hastalarla günlük bağlantı kurularak; evde taşınabilir aygıtlarla uterus aktivitesinin kaydedilmesinin erken doğum oranlarını düşürdüğü bildirilmektedir(24). Buradan yola çıkarak HUAM’ın tüm gebelere uygulanarak tarama yapılması, ekonomik açıdan oldukça gideri yüksek bir tetkik olacağı için özellikle yüksek risk grubu içinde olan hastalar HUAM ile takip edilmelidirler. Bu sağlınırsa PME’in erken tanısının koyulabilmesi mümkün olacaktır. *Martin RW ve ark.*’nın(116) yaptığı çalışmada, normal toplumdaki gebelere uygulanan HUAM ile hospitalize edilmesi gereken uterus kontraksiyonlarının belirlenmesinde yöntemin sensitivitesinin %57-86 arasında

bildirmişlerdir. Özellikle bu konuda yeni teknolojik gelişmeler ve çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Vajen pH'sının BV'li hastalarda yüksek olduğunu ve bunun bir tanı kriteri olarak kullanılıp-kullanılamayacağı üzerine çalışmalar yapılmıştır. *Amsel ve ark.*(117) menarşdan menopoza kadar ortalama vajen pH'sını 3.8 ile 4.2 arasında bildirmişler vajen pH'sının 4.50 seviyesinin üzerinde olmasının ise BV olan hastalarla, normal vaginal floraya sahip hastalar arasındaki ayrımın yapılabilmesi ve BV tanısının konabilmesi için en iyi sınır değeri olduğunu ve bunun yüksek sensitiviteye sahip olurken, yüksek spesifiteye sahip olmadığını belirtmişlerdir. Aynı şekilde *Thomason ve Eschenbach*'da(118,119) çalışmalarında buna yakın görüş bildirmişlerdir. *Gjerdingen ve ark.*'nın(120) çalışmasında da vajen pH>4.50 olmasının BV ve T.vaginalis tanı ve tedavi takibinde kullanılabileceğini ve bunun %84.4 sensitiviteye sahip olduğunu yayınlamışlardır. Bizse çalışmamızda BV'li grupta ortalama 4.63 olarak saptarken intermediate floralı hastalarda 4.07 iken normal floralı gebelerde bu oran 4.37'dir. Gruplar arasında anlamlı fark vardı($p<0.05$) ve literatürle paralellik gösteriyordu. Ayrıca PME olmayan grupta bu oran 4.37 iken PME gelişen grupta 4.50 olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark saptanamadı.

Sonuç olarak çalışmamızda servikal uzunluğun PME üzerine prediktif değerinin anlamlı olduğunu ve PME erken tanısında kullanılabileceğini belirtmek istesek de bu konu üzerinde son yıllarda yapılan birkaç çalışmada da(107) belirtildiği üzere servikal kısalığı saptamanın sonuca bir katkısının olmamasından ve PME, bu aşamada engellemek için serklaj dahil olmak üzere mevcut tedavilerin yararlı olduğu gösterilemediği için şu aşamada son verilerle, servikal uzunluk ölçümünün rutin olarak obstetrik polikliniklerinde kullanılmasının doğru olmayacağı kanısı oluşmuştur. Bunun yanında seçilmiş hasta grubunda (yüksek riskli olgular) bu ölçümün kullanılması erken tanı ve tedavi yönünden fayda sağlanabileceği için kullanılabilir.

Ayrıca BV’i tedavi etmenin her ne kadar enfeksiyonun iyileşmesini sağlamada anlamlı etkisinin olmasına rağmen; bunun prematür doğumları engelleme ve azaltma üzerine faydasını anlamlı olarak gösteremedik. Daha geniş bir hasta grubunda BV tedavisi ile daha başarılı sonuçlar alınabileceği olasılığı nedeniyle daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve yapılacak yeni çalışmalar ışığında gelecek yıllarda rutin taramanın yapılması gerektiği kanısındayız.

SONUÇ

Preterm doğumlar, sebep oldukları bir çok maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeden dolayı önemini halen korumakta olan ve yenidoğan ölümlerinde birinci sırayı alan faktördür. Bu nedenle PME'e yol açan etkenler veya bu riski artıran faktörler saptanıp bunlar tedavi ve kontrol altına alınırsa bu konuda daha başarılı olunacağı kesindir. Verilen insidanslara bakarsak; tüm neonatal ölümlerin %60'ını prematür doğan bebekler oluştururken, yine tüm neonatal ölümlerin %85'i 2500gr.'ın altında doğan bebeklerde görüldüğünü hatırlamamızın, PME'de yaklaşım ve yönetimi açısından faydalı olacağını düşünüyoruz(51).

Ayrıca bu konuda obstetrisyenlerin ve araştırmacıların, yapacakları araştırmalar ve geliştirecekleri yeni tedavi seçenekleri ile preterm doğum açısından yüksek riskli hastaları tedavi ederek engelledikleri preterm doğumlar hem hastaya hem de topluma bu alandaki en büyük faydaları olacaktır.

Yapılan araştırmalarda PME insidansı %7-10 arasında bildirilmekte ve BV insidansı gebe kadınlarda %15-20 oranında, 15mm'nin altında servikal uzunluk insidansı ise yaklaşık %2 olarak bildirilmektedir(12,107). Araştırmamız sonucu elde ettiğimiz sonuçları özetleyecek olursak,

- Prematür eylem, servikal uzunluğu 35mm altında ölçülen grupta servikal uzunluğu 35mm üzerinde ölçülen gruba göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.
- Ortalama PME insidansı %9.4 olarak saptanmıştır.
- Ortalama servikal uzunluk 40.60mm saptanırken en uzun serviks 70mm en kısa ise 20mm olarak saptandı.
- Tüm olgular arasında ortalama doğum haftası 38.35'dir.
- PME gelişen grupta ortalama serviks uzunluğu 33.08mm iken ortalama doğum haftası 35.23 olarak saptandı. Bu oranlar termde doğum yapan hastalarda sırasıyla 41.38mm ve 38.68 hafta idi.

- Servikal uzunluk 2 hastada(%0.78)25mm'nin altında saptandı.
- BV insidansı genel grupta %14.9, PME gelişen grupta ise %20.83 idi.
- Metronidazol tedavisi BV enfeksiyonunu tedavi etmede faydalı olsa da, PME'i azaltmadaki etkisi anlamlı bulunmadı.
- Hasta minor risk faktörü taşıyorsa PME riskinde anlamlı artış izlendi.
- Funneling sadece bir hastada saptandı(1/255).
- Ortalama vagen pH'sı 4.38, PME gelişen grupta 4.50, PME gelişmeyen grupta 4.37 iken, BV saptanan grupta 4.63, intermediate grupta 4.07, normal vaginal florası olan grupta ise 4.37 olarak saptandı. BV'li gruplar arası fark anlamlıdır.
- BV tedavisi verilen 20 hastadan 16'sında(%80) BV'in tedavi olduğunu ancak 4 hastada (%20) kolonizasyonun devam ettiğini saptadık.
- Gram boyama sonucu intermediate olarak saptanan olguların normal flora olarak bildirilen hastalarla aralarında PME açısından anlamlı fark yoktu.
- Servikal uzunluğun 35mm'nin altında olması, minor risk faktörü taşımak ve ikiz gebelikler PME açısından en belirgin risk artışı görülen olgulardı.
- Servikal uzunluğun ≤ 35 mm olması, PME yönünden sensitivitesi %91.7 ve spesifitesi %84.8 olarak bulundu.
- İkiz gebelik oranı %2.35(6/255) olarak saptandı ve bu altı hastadan beşi prematür doğum ile sonuçlandı.

ÖZET

Çalışmamız 1.Kasım.2002 ile 28.Temmuz.2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Perinatoloji Polikliniğine başvuran gebeler arasında yapılmıştır. Çalışmaya 270 olgu ile başlanmış ve 255 olgu ile tamamlanmıştır. Hasta grubumuz rutin 23.hafta tarama sonografisine gelen 22-26.haftalar arasındaki gebelerden oluşmuştur. Hastalar polikliniğe başvurma sırasına göre randomize edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Servikal uzunluk açısından serviksi 35mm'den uzun, 25-35mm arasında ve 25mm'den kısa olmak üzere 3 grup, BV açısından enfeksiyonun durumuna göre var ve yok olarak 2 grup ve yine BV'li olgularda da tedavi alan/almayan şeklinde 2 grup oluşturulmuştur. Tüm gruplar demografik özellikler yönünden benzerlik göstermiştir.

Hastalar servikal uzunluğu 35mm'den kısa (7 hasta, Grup 1), 25-35mm arası (44 hasta, Grup 2) ve 35mm'den uzun (204 hasta, Grup 3) olmak üzere 3 grupta incelenirken, BV enfeksiyonu olan (38 hasta, Grup 1), olmayan (217 hasta, Grup 2) olmak üzere ve yine BV'li grup içindede tedavi alan (20 hasta, Grup 1), almayan (18 hasta, Grup 2) olarak kendi aralarında ayrı ayrı gruplandırılarak değerlendirilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri kaydedildikten sonra gram boyama için vaginal sürüntü örnekleri alındıktan sonra tarama ultrasonografisinin tamamlanmasının ardından transvaginal olarak servikal uzunluk ölçümü yapılmış, BV saptanan olguların %48'ine metronidazol 500mg tablet 2x2, 2 gün verilerek BV saptanan hastaların tümüne 32. haftada gram boyama tekrarı uygulanmıştır. Doğum sonrası hastalara hastane veritabanından veya hastalarla direkt temasa geçilerek doğum haftaları, PME gelişip-gelişmediği, doğum kilosu, doğum şekli ve varsa peripartum patolojiler kaydedildi.

Servikal uzunluğu 35mm'den kısa olan hastalarda erken doğum açısından risk artışı saptanmış, BV'i tedavi etmenin PME'i azaltıcı etkisi saptanmamıştır.

Mevcut literatür ışığında, çalışmamızı yorumlayacak olursak; servikal uzunluğun PME'de prediktif değeri önemlidir ve kısa serviks saptanan olgular yakın takibe alınmalıdır. Fakat risk artışı belirlenen hastaların erken doğumla sonlanmasını engelleyecek bir tedavi modalitesi henüz tam olarak kabul görmemiştir. Ayrıca, BV saptanan olguların tedavi edilmesi de yine yapılan bir çok çalışmaya paralel olarak çalışmamızda da, PME azaltmakta başarılı değildi.

KAYNAKLAR

1. Parsons MT, Spellacy WN. Causes and management of preterm labor. In Danforth's Obstetrics and Gynecology, Seventh edition 1994;pp289-304.
2. McGregor JA, French JI. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections. Result of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995;173:157.
3. Zlatnik FJ, Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Normal labor and delivery. In Danforth's Obstetrics and Gynecology, Seventh Edition J.B. Lippicott Company, Philadelphia, 1994; pp 105.
4. Amon E, Petrie RH. Role of ultrasonography in the management in preterm labor. Chervenak FA, Isaacson GC, Campell S (eds): Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Little Brown and Company, Boston, 1993;pp1467-77.
5. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. Obstet Gynecol Survey 1990;45:415.
6. Zemlyn S. The length of the uterine cervix and its significance. J Clin Ultrasound 1981;9: 267.
7. Ugwumadu AH. Bacterial vaginosis in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. Review 2002;14(2):115.
8. World Health Organisation: Prevention of perinatal morbidity and mortality, Public Health, Geneva, WHO, 1969; pp 42-56.
9. Creasy RK: Preterm labor and delivery. In Creasy RK, Resnik R(eds): Maternal Fetal Medicine, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994; pp 494.
10. MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins LDV, Clark SL. Williams Obstetrics 20th edition Lippincott press. . London, 1997; pp 95-125
11. Beksaç SM, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken Doğum. In: Gelişen O.(ed), Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji, MN Medikal& Nobel İstanbul, 2001, pp 1142-55.
12. Montly Vital Statistics Report. Advance report on Final Natality Studies. 1991;40:8.
13. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients: induction of labor versus expectant management. Clin Obstet Gynecol. 1998;41:883.
14. Papavangelou G, Vrettos AS, Papadratos C. The effect of spontaneous and induced abortion on prematurity and birthweight. J Obstet Gynecol 1973;80:418.
15. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Jorgen Platz-Christensen J. Bakterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81(11):1006.
16. Abrams B, Newman V, Key T. Maternal weight gain and preterm delivery. Obstet Gynecol 1989;74:577.

17. Roberts G. Unclassified antepartum hemorrhage incidence and perinatal mortality in a community. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1970;77:492.
18. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E. Adverse infant outcomes associated with first trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991;78:14.
19. Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception in Australia and New Zealand. Sydney 1990; pp 1038-7234.
20. Baketeig LS, Hoffman HJ, Elder MG, Hendricks CH(eds). Epidemiology of the preterm birth: Results from a Longitudinal study of births in Norway. *Clin Obstet Gynecol*. 1981;32:122.
21. Klebanoff MA, Shiono PH, Moise KJ. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:59.
22. Holbrook RH, Laros RK Jr, Creasy RK. Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinat* 1989;6:62.
23. Niswander KR. Manual of obstetrics, diagnosis and therapy. Third edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991; pp 347-54.
24. Iams JD, Johnson F, O'Shaughnessy R. A prospective random trial of home uterine contraction monitoring in pregnancies at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 595.
25. Romero R, Gomez R, Mazor M, Ghezzi F, Yoon BH. The preterm labor syndrome *Ann NY Acad Sci* 1994;30:734:414.
26. Jones HW, Jaffe RB, Cefalo RC, Bowes Jr W. Bacterial Vaginosis in Pregnancy, *Obstetrical & Gynecological Survey* 2000;55;5;Suppl.1.
27. Stubbs TM, Van Dorsten JP, Clinton Miller M. The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values and changes over time. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:829.
28. Wood C, Bannerman RH, Booth RJ. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:396.
29. Romero R, Avila C, Santhanam U. Amniotic fluid interleukin-6(IL-6) in the preterm labor: association with infection. *J Clin Invest* 1990;5:1392.
30. Inglis SR, Jeremias J, Lescale K. Detection of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy : relation to outcome . *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:5.
31. Omer H, Barnea T, Elizur Y. Psychological variables in preterm labor: possible solutions to some methodological problems. *J Psychosom Res* 1986;30:553.
32. Papiernik E, Bouyer J, Collin D. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986;67:238.
33. Jackson GM, McGregor JA, Lachelin GCL. Salivary estriol rise predicts preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:406.

34. Mayer RE, Thompson SJ, Addy CL. Maternal serum pleacental alkaline phosphatase level and risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:181.
35. Handwerker SM, Tejani NA, Verma UL. Correlation of maternal CRP with outcome of tocolysis and placental histology. *Br J Obstet Gynecol* 1984;63:222.
36. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(1):58.
37. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986;155:829.
38. Cooper RL, Goldenberg RL, Davis RO. Warning symptoms, uterine contractions and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1986;68:434.
39. Buekens P, Alexander S, Boutsen M. Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994;344:841.
40. Lazanakis M, Marsh MS, Brockbank E, Economides DL. Assessment of the cervix in the third trimester of pregnancy using transvaginal ultrasoundscanning. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology* 2002;105:31.
41. Kincaid-Smith P. Bacteriuria and urinary infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1968;11:533.
42. Sweet RL, Landers DV, Walker C. Chlamydia trochomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:824.
43. The Fetal Medicine Foundation; Courses 2000.
44. Jones WH, Jaffe BR, Cefalo CR, Bowes WA. Bakterial vaginosis in pregnancy. *Obstetrical&Gynecological Survey* 2000;55:5:1.
45. Wolfe CDA, Patel SP, Linton EA. Plasma CRH in abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:1003.
46. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R. The Presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798.
47. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early signs and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1150.
48. Herron M, Katz M, Creasy RK. Evaluation of preterm birth prediction program: Preliminary report. *Obstet Gynecol* 1982;59:452.
49. Main DM, Gabbe SG, Richardson D. Can preterm births be prevented? *Am J Obstet Gynecol* 1985;51: 892.
50. Papiernik E. Le coefficient de risque d'accouchement prémature. *Presse Med* 1969;77:793.
51. Multicenter Randomised Trial of Cervical Cerclage Protocol, Prediction and Prevention Preterm Delivery, 1999;2.

52. Butler NR, Bonham DG(eds). Perinatal Mortality, The first report of the British Perinatal Mortality Survey. Churchill Livingstone, Edinburg. 1998;pp 115, 1963.
53. Montly Vital Statistics Report. Advence report on Final Natality Studies. 1991;40,suppl:8.
54. Rush SW, Keirse M, Howat P. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. Br Med J 1976;2:965.
55. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth: Weight and gestational age spesific mortality. Am J Obstet Gynecol 1993;168:78.
56. Weber T, Obel E. Pregnancy complications after conization of cervix. Acta Obstet Gynecol Scand. 1973;58:418.
57. Fedrick M, Anderson ABM. Factors associated with spontaneous preterm birth. Br. J Obstet Gynecol. 1991;164:141.
58. Omer H, Barnea T, Elizur Y. Psychological variables in preterm labor: possible solitions to some methodological problems. J Psyscosom Res 1986;30:553.
59. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Schimsaw PC. Prenatal maternal stress and prematurity. A prospective study of socioeconomically disadvantaged women. Healt Psyciol 1992;11:32.
60. Dawes GS. The central control of fetal breathing and skeletal movements. J Physiol 1984;346:1.
61. Bessinger RE, Compton AA, Hayashi RH. The presence or the absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1987;157:733.
62. Castle BM, Thurnbull AC. The presence or absence of fetal breathing movements predict the outcome of premature labor. Lancet 1983;27;2:471.
63. Naeye RL. Coitus and associated intraamniotic infections. N Eng J Med 1979;301:1198.
64. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL. A rewiew of premature birth and subclinical infection. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1515.
65. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. Obstet. Gynecol. 2003;101:402.
66. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. Acta Obstet Gynecol Scand. 1982;61:157.
67. Neilson JP, Verkuyl DAA, Crowther CA. Pretrm labor in twin pregnanciws: Prediction by cervical assesment. Obstet Gynecol 1988;72:719.
68. Kirbinen P, Jouppila P. Polyhydramnios A clinical study. Ann Chir Gynecol Fen 1978;67:117.
69. Honnebier WJ, Swaab DF. The influence of anencephaly upon intrauterine growth of fetus and placenta and upon gestationel length. J Obstet Gynecol Br Commonw 1973;80:577.
70. Wenstrom KD, Sipes SL, Wiliamson RA. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum α -fetoprotein tests. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1529.
71. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. A system for predicting spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 1980;55:692.
72. Carey JC, Klebanoff MA. Bakterial vaginosis and other asymptomatic vaginal infection in pregnancy. Curr Womens Health Rep 2001;1(1):14.

73. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grove D. Preterm labour-is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J*. 2002;92(3):231.
74. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. Review 2002;8(1):3.
75. Pumpradit W, Augenbraun M. Bacterial Vaginosis Complicating Pregnancy and Gynecologic Surgery. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4(2):141.
76. Dowd J, Permezel M, Garland S, de Crespigny L. Is there an interaction between cervical length and cervical microbiology in the pathogenesis of preterm labour? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001 ;41(2):177.
77. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Raty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5:1):643.
78. Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med*. 2001;20(3):62.
79. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 2000;24;342(8):534.
80. French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol*. 1999 ;93(5 Pt 1):715.
81. Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract*. Review.1999;48(11):885.
82. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(12):1391.
83. Surbek DV, Hoesli IM, Holzgreve W. Morphology assessed by transvaginal ultrasonography differs in patients in preterm labor with vs. without bacterial vaginosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(3):242.
84. Lenihan et al. *The Fetus*, 1993;Volume 3:1.
85. Iams JD, Paraskos J, Landon MB. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84:40.
86. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon RNM, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: Comparison Between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol* 1990; 76:172.
87. Michaels WD, Montgomery C, Karo J, Temple J, Ager J, Olson J. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix. Prevention of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 537.

88. Bowie JD, Andreotti RF, Roserberg ER. Sonographic appearance of the uterine cervix in pregnancy. The vertical cervix. *AJR* 1983;140:737.
89. Podobnik M, Bulic M, Smiljanic N. Ultrasonography in the detection of cervical incompetency. *J Clin Ultrasound* 1988;13:383.
90. Ayers JW, dE Grood RM, Compton AA: Sonographic evaluation of cervival length in pregnancy. Diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol* 1988;71: 939.
91. Cook CM; Elwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:16.
92. Varma Tr, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol* 1986;65:229.
93. Kushnir O, Vigil DA, Izguierdol M, Schiff M. Transvaginal ultrasonographic assesment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:991.
94. Jams J, Goldenberg R, Mers P, Mercer B, Moovar A, Das A. Cervical sonography risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:257.
95. Andersen HF. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991;19:77.
96. Madazlı R, Kavuzlu C, Henden F. Erken doğum tehdidi olguları ve tokolizin irdelenmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1982;1:36.
97. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD. Prediction risk for preterm delivery by ultrasonographic measurument of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 859.
98. Murokawa H, Utumi T, Hasegawa I, Fanaka K, Fuzimori R. Evaluations of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurument of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993;82:829.
99. Jams J, Paraskos J, London MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84:40.
100. Harrigon J. Prediction of preterm delivery by cervical sonography. *M J Obstet Gynecol* 1995;172: 258.
101. Gomez R, Galasso M, Pomero R: Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171: 956.
102. Hiilesmaaa V and Taipale P. Ultrasonography of the uterine cervix and preterm delivery. *Fetal and maternal medicine Review* 1999;11:7.
103. Heath VC, Souka Ap, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaides KH. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 318.
104. Leppert PC, Yu SY, Keller S, Cerreta J, Mandl I. Decreased elastic fibers and desmosine contetnt in incompetent cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1134.

105. Zorzoli A, Soliani A, Perra M, Caravelli E, Galimberti A, Nicolini U. Cervical Changes Throughout Pregnancy as Assessed by Transvaginal Sonography. *Obstetrics & Gynecology* 1994; 84: 960.
106. Berghella V, Daly Sf, Tolosa JE, DiVito MM, Chalmers R, Garg N et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 809.
107. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH(ed). Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;5;363(9424):1849.
108. Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, Kalugdan R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1102.
109. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:196.
110. Mazor M, Hershkovitz R, Chaim W. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone / 17-beta estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:231.
111. Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA. Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. *Obstet Gynecol* 1984;63:515.
112. Funderburk SJ, Guthrie D, Meldrum D. Outcome of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:100.
113. Harger JH, Hsing AW, Tuomola RE. Risk factors for preterm rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:130.
114. Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:166.
115. Newman RB, Campbell BA, Stramm SL. Objective tocodynamometry identifies labor onset earlier than subjective maternal perception. *Obstet Gynecol* 1990;76:1089.
116. Martin RW, Gokin KS, Hill WC. Uterine activity compared with symptomatology in detection of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1990;76:19.
117. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983;74(1):14.
118. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Apr;158(4):819.
119. Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, Walt AK, Osypowski PJ, Broekhuizen FF. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1):155.

120. Gjerdingen D, Fontaine P, Bixby M, Santilli J, Welsh J. The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Fam Pract.* 2000;49(1):39.