



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELİĞİN 11-14 HAFTA ARASINDA YAPILAN  
ENDOSERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜNÜN 2. TRİMESTER  
SERVİKAL KISALIĞI ÖNGÖRME GÜCÜNÜN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Murat Deniz ÇELENK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa- 2023**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELİĞİN 11-14 HAFTA ARASINDA YAPILAN  
ENDOSERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜNÜN 2. TRİMESTER  
SERVİKAL KISALIĞI ÖNGÖRME GÜCÜNÜN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Murat Deniz ÇELENK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR**

**Bursa- 2023**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
İngilizce Özet.....	vi
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Preterm Doğum Tanımı ve Klasifikasyonu .....	3
Preterm Doğumun Prevalansı ve Perinatal Sonuçları .....	5
Preterm Doğum Risk Faktörleri .....	9
Preterm Doğum Patofizyolojisi.....	16
Spontan Preterm Doğum Patofizyolojisinde Yer Alan Mekanizmalar...	19
Preterm Servikal Değişiklikler.....	19
Uterin Distansiyon.....	21
Maternal-Fetal Stres.....	22
Uteroplasental İskemi ve Desidual Hemoraji.....	23
Enfeksiyon.....	25
İnflamasyon.....	26
Microbiata.....	27
Preterm Eylem Tanısı .....	28
Preterm Eylem Tehdidi Tanısı .....	28
Preterm Doğumun Öngörülmesi.....	29
Uterin Aktivite Monitörizasyonu.....	30
Risk Skorlama Sistemi.....	30

Vajinal Belirteçler.....	32
Transvajinal Servikal Ultrasonografi.....	33
18-24 Hafta- Midtrimester Servikal Uzunluk Ölçümünün Preterm Doğumu Öngörme Gücü.....	39
11-14 Hafta- İlk Trimester Servikal Uzunluk Ölçümünün Preterm Doğumu Öngörme Gücü.....	44
Amaç.....	50
Gereç-Yöntem.....	51
Araştırmanın Özellikleri ve Kronolojisi.....	51
Etik Kurul Onayı.....	51
Araştırma Protokolü ve Dahil Edilen Veriler.....	52
Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	52
Verilerin Toplanması.....	53
Transvajinal Ultrasonografi ile Serviks Ölçüm Protokolü.....	53
Verilerin Toplanması ve Analizi.....	55
Bulgular.....	56
Tartışma.....	74
Kaynaklar.....	78
Ekler.....	83
Tablolar Dizini.....	83
Grafikler Dizini.....	84
Şekiller Dizini.....	85
Şemalar Dizini.....	85
Teşekkür.....	86

Özgeçmiş .....	87
----------------	----

## ÖZET

**AMAÇ:** Çalışmamızın amacı 11-14. gestasyonel haftalar arası yapılacak endoservikal uzunluk ölçümünün, 2. trimester servikal kısalığı öngörme gücünün değerlendirilmesidir.

**GEREÇ-YÖNTEM:** Prospektif olarak yapılan çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji ve Gebe İzlem polikliniklerine başvuran; 11.-14. gestasyonel haftalar arasındaki gebeler dahil edildi. 11-14. Hafta ve 20-24. haftalar arası transvajinal ultrasonografi ile endoservikal uzunluk ölçümleri(ESU), serviksin ön dudak mesafesi (D) ,arka dudak mesafesi (E) ölçüldü ve kayıt altına alındı..Endoservikal uzunluk değişim paternleri ve ölçümlerin 20-24. Hafta analizinde endoservikal kısalığı öngörme gücü analiz edildi. Kısa serviks saptanan ve medikasyon gereksinimi olan hastalar kaydedildi.

**SONUÇLAR:** Çalışmamıza 113 hasta dahil edilmiştir. 11-14 hafta arası yapılan ölçüme göre 20-24 hafta arasında yapılan ölçüm değerlendirildiğinde serviks ölçümünde uzama gözlenen hasta oranı %69 (n=78) ve serviks ölçümünde kısalma saptanan hasta oranı ise %31 (n=35) idi. BC(2 düzlem serviks uzunluğu) ve arka dudak ölçümlerinin istatistiki olarak anlamlı şekilde gestasyonel yaş ile arttığı saptanmıştır. Ön dudak ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı ile ilişki saptanmamıştır. Yalnız 2 hastada 20-24 haftada kısa serviks saptanmıştır.

**TARTIŞMA:** 11-14 hafta arasında yapılan ESU ölçümü ikinci trimester SU'yu predikte etmemiştir. 11-14 hafta servikal uzunluk ölçümünün 20-24 haftada servikal kısalmayı öngörme gücünün değerlendirilmesi için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız anterior ve posterior dudak ölçümlerinin değerlendirilmesi açısından literatürdeki ilk çalışmadır.

**Anahtar Kelimeler:** Servikal Uzunluk, Servikal Ölçüm, İlk Üç Aylık Dönem, Erken Doğum, Transvajinal Ultrasonografi

## SUMMARY

### **Evaluation of the Prediction Power of the Endocervical Length Measurement Made Between 11-14 Weeks of Pregnancy**

**OBJECTIVE:** The aim of our study is to evaluate the predictive capability of endocervical length measurement (ELM) between 11-14 weeks of gestation for second trimester cervical shortness.

**MATERIALS-METHODS:** Pregnant women between 11-14 weeks of gestation who applied to Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology and Pregnancy Follow-up outpatient clinics were included in our prospective study. ELM, anterior lip distance (D) and posterior lip distance (E) of the cervix were measured and recorded by transvaginal ultrasonography between 11-14 weeks and 20-24 weeks. The endocervical length change patterns and the power of measurements to predict 20-24 weeks endocervical shortness were analyzed. Patients with short cervix and needing medication were recorded.

**RESULTS:** 113 patients were included in our study. Following the measurements between 11-14 weeks, the remeasurements made between 20-24 weeks were evaluated, the rate of patients with lengthening in the cervix measurement was 69% (n=78) and the rate of patients with a shortening in the cervix measurement was 31% (n=35). B, BC and posterior lip measurements were found to increase statistically significantly with gestational age. No correlation was found with C and anterior lip measurement. Short cervix at 20-24 weeks was detected in only 2 patients.

**DISCUSSION:** ELM measurement between 11-14 weeks did not predict second trimester cervical length (CL). Studies with larger sample sizes are needed to evaluate the power of CL measurement at 11-14 weeks to predict cervical shortening at 20-24 weeks. Our study is the first in the literature to evaluate cervical anterior and posterior lip measurements.

**Keywords:** Cervical Length, Cervical Measurement, First-Trimester, Preterm Birth, Transvaginal Ultrasound



## GİRİŞ

Preterm doğum 37. Gestasyonel hafta veya 259. gestasyonel günden önce meydana gelen doğumlar olarak tanımlanmaktadır (1). Preterm doğumlar her yıl yaklaşık 15 milyon yenidoğanı etkilemekte (2); perinatal mortalite ve ciddi yaşamboyu morbiditeler olmak üzere katastrofik sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle preterm doğumun öngörülmesi ve önlenmesi global bir halk sağlığı sorunudur.

Preterm doğumun en güçlü prediktörü, preterm doğum öyküsüdür (3). Ancak preterm doğum yapan kadınların çoğu preterm doğum öyküsü olmayan kadınlardır. Bu durum obstetri klinik pratiğinde preterm doğumun öngörülmesini sağlayacak tarama stratejileri oluşturulmasını sağlamıştır. Tarihi süreçte pek çok biyokimyasal marker, uterin aktivite takibi, preterm doğum öyküsü dahil diğer risk faktörlerini de içeren risk skorlama sistemleri kullanılmıştır (3). Günümüzde preterm doğumu predikte etme gücü en yüksek tarama stratejisi transvajinal servikal uzunluk ölçümüdür. American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) preterm doğum prediksiyonu için antenatal takipte servikal uzunluk ölçümünü önermekte ve protokoller sunmaktadır (4). Mevcut kanıtlar ve kılavuzlar midtrimester transvajinal servikal uzunluk ölçümünün kullanılmasını önermektedir. Ancak bilindiği üzere 32. Gestasyonel haftanın altında intrauterin her gün perinatal mortaliteyi %2 azaltmaktadır. Bu nedenle preterm doğumun midtrimesterden önce öngörülmesi ve buna yönelik takip ve tedavi algoritmalarının oluşturulması perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından hayati önemi sahiptir. (5)

Midtrimester transvajinal servikal uzunluk ölçümüne alternatif olarak literatürde kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalarda 11-14. gestasyonel haftalar arasında ilk trimester endoservikal uzunluk ölçümü gündeme gelmiştir. Literatürde 11-14. haftalardaki tek-düzlem ve iki-düzlem endoservikal uzunluk ölçümünün preterm doğumu öngörme gücü

değerlendirilmiş ve iki-düzlem uzunluk ölçümünün 34. Haftadan önceki preterm doğumları öngörme gücü daha yüksek bulunmuştur. Yine servikal doku yumuşamasını değerlendiren elastografi çalışmaları da preterm doğumun öngörülmesi açısından önemlidir (6).

Bu ölümcül kaskadı mümkün olabilecek en erken gestasyonel haftada öngörebilmek için dizayn ettiğimiz prospektif longitudinal çalışmamızın amacı, preterm doğum öyküsü olmayan, düşük riskli tekil gebeliklerde, 11-14. haftalardaki transvajinal endoservikal ultrasonografik değerlendirmenin 24. haftadaki kısa serviksi ön görme gücünü değerlendirmektir. Transvajinal servikal uzunluk ölçümünde çift düzlem ve tek düzlem uzunluğu, servikal anterior dudak ve posterior dudak uzunluğunu, 11.14. haftalar, 16-20. haftalar ve 20-24. haftalar arasındaki servikal değişimleri ve medikasyon gereksinimini saptamaktır.

## GENEL BİLGİLER

### I. Preterm Doğum Tanımı ve Klasifikasyonu

Preterm doğum, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, bir kadının son menstrüel siklusunun ilk gününden itibaren 259 günden veya 37. gebelik haftasından önceki doğumlar olarak tanımlanmaktadır (1).

Obstetri pratiğinde preterm eylem, gebeliğin 20<sup>0/7</sup> – 36<sup>6/7</sup> gestasyonel haftaları arasında, servikte açılma ve silinmeye yol açacak amplitüd ve frekansta uterin kontraksiyonların varlığıdır. Gebeliğin 20<sup>0/7</sup> – 36<sup>6/7</sup> hafta aralığında sonlanması ise preterm doğum olarak tanımlanır (7). Bazı otoriteler doğum sınırını  $\geq 22$  hafta ya da  $\geq 500$  g yenidoğan ağırlığı olarak da alabilmektedir.

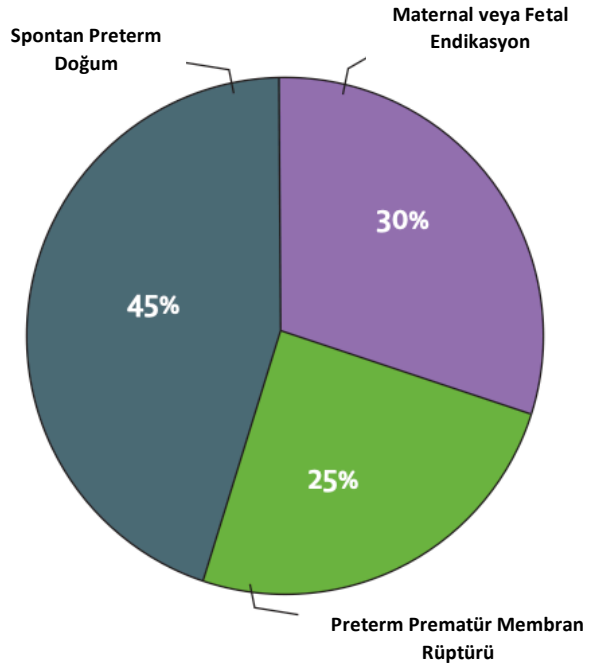
Preterm doğumlar (PTD) gebelik haftasına göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

**Tablo-1:** Gebelik Haftasına Göre Preterm Doğumların Sınıflandırılması (2)

20 <sup>0/7</sup> - 27 <sup>6/7</sup> Hafta	İleri Derecede Erken PTD (Tüm Preterm Doğumların %5,3'ü)
28 <sup>0/7</sup> - 31 <sup>6/7</sup> Hafta	Çok Erken PTD (Tüm Preterm Doğumların %10,4'ü)
32 <sup>0/7</sup> - 33 <sup>6/7</sup> Hafta	Orta Derecede Erken PTD
34 <sup>0/7</sup> - 36 <sup>6/7</sup> Hafta	Geç PTD

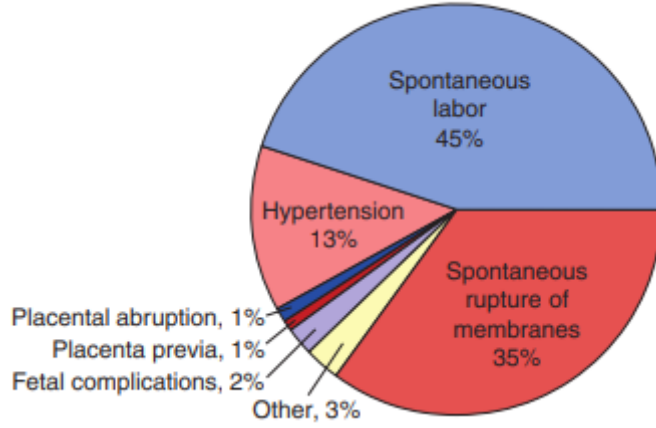
Gestasyonel yaşın yanı sıra preterm doğumlar, oluş mekanizmalarına göre de sınıflandırılmaktadır. Preterm doğuma neden olan obstetrik prekürsörler şunlardır:

1. Doğum indüksiyonuna neden olan maternal veya fetal endikasyonlar
2. Spontan preterm eylem
3. Preterm Prematür Membran Ruptürü (PPROM)



**Grafik-1:** Preterm Doğumun Obstetrik Prekürsörleri (8)

Grafik-1'de de görüldüğü üzere erken doğumların yaklaşık %30-35'i endikedir, %40-45'i spontan erken doğumu takip eder, ve %25-30 PPRM'u takip eder; spontan doğum eylemini ve PPRM'u takip eden doğumlar birlikte spontan preterm doğumlar olarak adlandırılır (8).



**Grafik-2:** Endike Preterm Doğumların Dağılımı (7)

Grafik-2’de de görüldüğü Gebeliğin hipertansif hastalıkları, plasenta yerleşim ve invazyon anomalileri, intrauterin gelişme geriliği, oligohidramnios, gebelik kolestazı gibi fetal ve maternal iyilik halinin devamı için doğum indüksiyonu veya sezaryen ile doğum gerektiren durumlar tüm preterm doğumların yaklaşık %20’sini oluşturmaktadır.(7)

## II. Preterm Doğum Prevalansı ve Perinatal Sonuçları

Dünya sağlık örgütü(DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 15 milyon bebek, preterm olarak doğmaktadır. Bu oran 10 bebekte 1'den fazlasına karşılık gelmektedir. (2)

Ülkeler genelinde preterm doğum oranı, %5 ile %18 arasında değişmektedir. Hastalık kontrol ve önleme merkezi verilerine göre preterm doğumlar, 2021'de Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan her 10 bebekten 1'ini etkiledi. Preterm doğum oranı 2021'de binde 4 artarak 2020'de %10,1'e kıyasla 2021'de %10,5'e yükseldi. 2021'de Afrikalı-Amerikalı kadınlar arasındaki preterm doğum oranı (%14,8), beyaz veya Hispanik kadınlar arasındaki erken doğum oranından (sırasıyla %9,5 ve %10,2) yaklaşık yüzde 50 daha yüksekti (2). Türkiye’de ise çeşitli merkezlerden yapılan yayınlarda preterm doğum prevalansı

%10-15 aralığında değişmekte ve Türkiye genelinde %12 civarında olduğu bildirilmektedir (9).

Preterm doğum, “Big 4” olarak tanımlanan ve perinatal mortalite ve morbiditenin %85’inden sorumlu olan; gestasyonel yaşıa göre düşük doğum ağırlılığı(SGA), konjenital anomaliler ve düşük APGAR skoru (5.dakikada <7) ile birlikte dört büyük perinatal problemin ve katastrofik kaskadının bileşenlerinden biridir (10). Preterm doğumlar neonatal mortalitenin ve antenatal hastaneye yatışın önde gelen nedenlerindedir (3). Yine her yıl yaklaşık 1 milyon çocuk preterm doğuma bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (11). Erken doğum komplikasyonları, yenidoğan ölümlerinin en büyük doğrudan nedenidir ve yılda 3,1 milyon ölümün %35’inden sorumludur. Pnömoniden sonra 5 yaş altı çocuk ölümlerinin en yaygın ikinci nedenidir. Dünyanın hemen hemen tüm yüksek ve orta gelirli ülkelerinde erken doğum, çocuk ölümlerinin önde gelen nedenidir. Erken doğmak ayrıca bebeğin diğer nedenlere; özellikle neonatal enfeksiyonlara bağlı olarak mortalite riskini de artırır ve preterm doğumun tüm neonatal ölümlerin en az %50’sinde bir risk faktörü olduğu tahmin edilmektedir (1). Bu ölümlerin dörtte üçü mevcut, maliyet etkin müdahalelerle önlenabilir ölümlerdir (12).

Prematüre yenidoğanlarda en sık görülen erken komplikasyonlar; solunum sistemi (respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi), kardiyovasküler sistem (Patent duktus arteriosus), gastrointestinal (nekrotizan enterokolit) sistem sorunları; prematüre retinopatisi, sepsis, intraventriküler kanama, hiperbilirubinemi ve hipoglisemidir. Tüm bu komplikasyonlar gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artmaktadır. Bu komplikasyonlar mortalitenin yanı sıra, öğrenme güçlüğü, görme ve işitme sorunları dahil olmak üzere önemli yaşamboyu riskleri de beraberinde getirmektedir. (11)

**Tablo-2 : Preterm Yenidoğanların Erken Dönem Problemleri (13)**

<b>Pulmoner</b>	Solunum sıkıntısı sendromu, hava kaçağı, bronkopulmoner displazi, prematüre apnesi
<b>Gastrointestinal veya Beslenme</b>	Hiperbilirubinemi, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit, büyüme geriliği
<b>İmmünolojik</b>	Hastane kaynaklı enfeksiyon, immün yetmezlik, perinatal enfeksiyon
<b>Merkezi Sinir Sistemi</b>	İntraventricüler kanama, periventricüler lökomalazi, hidrosefali
<b>Oftalmolojik</b>	Prematüre retinopatisi
<b>Kardiyovasküler</b>	Hipotansiyon, patent duktus arteriozus, pulmoner hipertansiyon
<b>Renal</b>	Su ve elektrolit dengesizliği, asit-baz bozuklukları
<b>Hematolojik</b>	İyatrojenik anemi, sık transfüzyon ihtiyacı, prematüre anemisi
<b>Endokrinolojik</b>	Hipoglisemi, geçici olarak düşük tiroksin seviyeleri, kortizol eksikliği

Preterm yenidoğanın uzun dönem sonuçları aileler, toplum ve sağlık sistemi üzerinde ağır bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle, erken doğum, yüksek mortalite ve önemli yaşam boyu etkileri nedeni ile küresel hastalık yükü analizinde en büyük problemlerden biridir.(13)

**Tablo-3: Preterm Doğumların Uzun Dönem Sonuçları (1)**

<b>Uzun Dönem Sonuçlar</b>	<b>Örnek</b>	<b>Sıklık</b>
<b>Spesifik Fiziksel Etkiler</b>		
Görme Bozukluğu	Prematüre retinopatisinden sonra körlük veya yüksek miyopi  Artan hipermetropi ve miyopi	İleri derecede preterm doğanların yaklaşık %25'i etkilenir  Ayrıca orta derecede erken doğmuş bebeklerde risk, özellikle yetersiz izlenen oksijen tedavisi varsa
İşitme Bozukluğu		%5 ila 10'a varan oranlarda aşırı preterm
Prematüre Kronik Akciğer Hastalığı	Azalan egzersiz toleransından evde oksijen gereksinimine kadar  ASYE için çocukluk çağında artan hastane başvuruları	İleri derecede pretermilerin %40'a kadarı
Uzun Süreli Kardiyovasküler Hastalık ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar	Artan kan basıncı  Azalan akciğer fonksiyonu  Artan astım oranları  Bebeklikte büyüme geriliği, ergenlikte hızlı kilo alımı	
<b>Nörogelişimsel ve Davranışsal Etkiler</b>		
Hafif  Fonksiyonel İşlev Bozuklukları	Spesifik öğrenme bozuklukları, disleksi, düşük akademik başarı	
Orta İla Şiddetli	Orta/şiddetli kognitif bozukluk  Motor bozukluk  Serebral palsi	
Küresel Gelişimsel Gecikme  Psikiyatrik/Davranışsal Sekel	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu  Artan anksiyete ve depresyon	
<b>Aile ve Sosyo-ekonomik Etkiler</b>	Psikososyal, duygusal ve ekonomik  Bakım maliyeti – akut ve devam eden  Yavrularda erken doğum riski	Tıbbi risk faktörleri, engellilik, sosyoekonomik duruma göre yaygın değişkenlik



### III. Preterm Doğum Risk Faktörleri

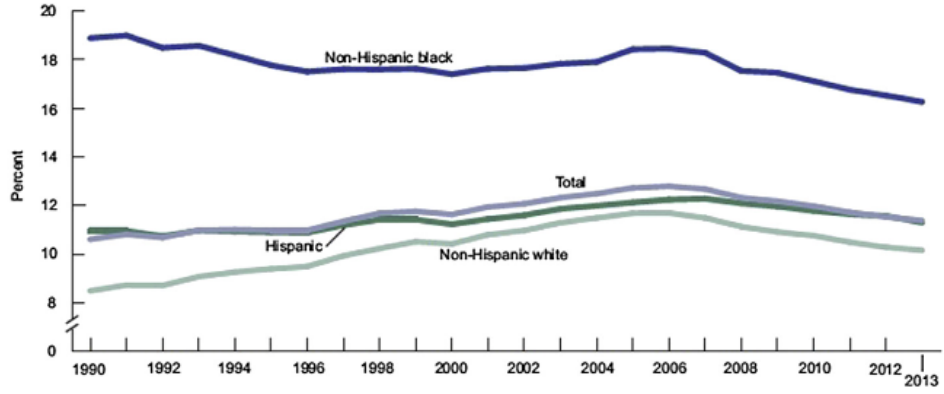
Preterm doğuma neden olan faktörler maternal faktörler, reproduktif öykü ve mevcut gebeliğe dair özellikler olarak 3 grupta toplanabilir.

**Tablo-4:** Preterm Doğum Risk Faktörleri (4)

<b>Maternal Özellikler</b>	<b>Reproduktif Öykü</b>	<b>Mevcut Gebelik Özellikleri</b>
Ailede Erken Doğum Öyküsü	Preterm Doğum Öyküsü	Vajinal Kanama
Düşük Sosyo-Ekonomik Durum	Önceki Ölü Doğum	Yardımcı Üreme Teknolojilerinin Kullanımı
Düşük Eğitim Düzeyi	Elektif Küretaj	Çoğul Gebelik
Anne Yaşı (Düşük ve Yüksek)		Polihidramnios
Afro-Amerikan Irkı		Kısa Serviks
Stres		
Depresyon		
Tütün Kullanımı		
Düşük Maternal Vücut Kitle İndeksi		
Enfeksiyonlar (Genitoüriner veya Ekstragenital)		
Periodontal Hastalık		
Uterin Anomaliler		
Servikal Eksizyonel Prosedürlerin		

**Preterm Doğum Öyküsü:** Erken doğum için en güçlü klinik risk faktörlerinden biri, daha önce erken doğum yapmış olmaktır. Maternal erken doğum öyküsü olması, mevcut gebelikte preterm doğum riskini 1.5 ile 2 kat arttırmaktadır. Daha da önemlisi, önceki preterm doğumların sayısı ve önceki doğumda gebelik yaşı anlamlı bir şekilde erken doğum nüks riskini etkilemektedir. Miadında doğum ardından bir erken doğum, tam tersi duruma göre daha düşük risk gösterir. Daha önceki ikiz gebeliğinde preterm doğum yapmış olan kadınlarda bir sonraki tekil gebeliklerinde preterm doğum yapma riski, ikiz gebeliğindeki doğum haftasına göre değişir. İkiz gebeliklerinde doğum haftası, 30 haftadan önceyse bir sonraki gebelikte preterm doğum tekrarlama riski %40'a kadar yükselir (4).

**İrk:** Preterm doğum ile ilgili epidemiyolojik faktörler arasında ırk ve etnisite belirgin farklılık göstermektedir. Bu eşitsizlik, nispeten heterojen olan ABD popülasyonunda belirgindir. 2013 yılında, Hispanik olmayan siyah kadınların %16,3'ü preterm doğum yaparken, İspanyol olmayan beyaz kadınların yalnızca %10,2'si ve Hispanik kadınların %11,3'ü preterm doğum yapmıştır (14). Ek olarak, Hispanik olmayan siyah kadınlarda erken preterm doğum oranı (<32 hafta), Hispanik olmayan beyaz kadınlarda görülen oranın iki katından fazladır (15).



**Grafik-3:** Irklara ve Yıllara Göre Preterm Doğum Oranları (ABD Ulusal Yaşamsal İstatistik Raporu) (16)

O'Campo ve arkadaşları, Hispanik olmayan siyah kadınların, İspanyol olmayan beyaz kadınlara göre ekonomik olarak yoksul mahallelerde yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğunu buldular. Yoksulluk, artan preterm doğum riski ile ilişkilendirildi; ancak Hispanik olmayan siyah nüfusla karşılaştırıldığında, yoksul mahallelerde yaşamamanın Hispanik olmayan beyaz popülasyonda preterm doğum oranı üzerinde daha büyük bir etkisi olmuştur (16).

Maternal eğitim düzeyi açısından bakıldığında ise, üniversite eğitilmiş siyah kadınlar, hem üniversite eğitilmiş beyaz kadınlara hem de 12 yıldan daha az eğitim alanlara kıyasla daha yüksek preterm doğum oranlarına sahiptir. Bu bağlamda ırk ile preterm doğum arasındaki ilişki tamamen sosyal ve ekonomik eşitsizliklerle açıklanamayabilir. (16)

**Aile Öyküsü ve Genetik:** Preterm doğumun bilinen risk faktörleri arasında aile öyküsü vardır, bu da bu hastalığa genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir.(16)

İkiz çalışmaları, preterm doğumun kalıtım derecesini %20 ile %40 arasında tahmin etmektedir. Yine beyaz ırk ve Afrikalı-Amerikalılar arasındaki preterm doğum oranındaki ırksal eşitsizlik, aynı zamanda preterm doğuma genetik yatkınlığı da desteklemektedir. (17)

Preterm doğum patofizyolojisinde rol oynadığı daha önceki çalışmalarla desteklenen 4 ana yolak mevcuttur. Bu yolaklar;

1. Maternal veya fetal hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aktivasyonu
2. Desidual korioamniyotik enfeksiyon/enflamasyon
3. Desidual kanama (abruption)
4. Uterusun patolojik distansiyonudur.

Tüm bu yolaklar, preterm eylem ve doğuma yol açan prostaglandinler gibi uterotoniklerin salınmasına neden olan ortak bir terminal yolakta son bulur.

Bu yolaklarda yer alan ve preterm doğum ile ilişkili olduğu varsayılan 130 aday gende 1536 tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) inceleyen bir çalışmada, preterm doğum ile ilişkili olabilecek infeksiyöz ve inflamatuvar, maternal ve fetal genler incelenmiştir. Maternal IL-15 ve fetal IL-2 reseptör B preterm doğum ile en çok ilişkili iki gen olarak saptanmıştır. Preterm doğum ile ilişkili olduğu düşünülen diğer genler ve gen kodları Tablo 4 ve 5'te verilmiştir (18).

**Tablo-5: Maternal Belirteçler (18)**

<b>Maternal</b>	
<b>Genler</b>	<b>Gen Kodları</b>
Isı Şok 70 kDa protein-1 benzeri	HSPA1L
İnterlökin 15	IL15
İnterlökin-1 reseptör aksesuar protein	IL1RAP
İnterlökin-2 reseptör alfa	IL2RA
İnterlökin-6 reseptör	IL6R
Tümör nekrozis faktör reseptör süperalesi, 1B	TNFRSF1B

**Tablo-6:** Fetal Belirteçler (18)

<b>Fetal</b>	
<b>Genler</b>	<b>Gen Kodları</b>
Monosit Diferansiasyon Antijen CD14	CD14
Sitotoksik T lenfosit İlişkili Protein 4	CTLA4
İnterlökin 2	IL2
İnterlökin-2 Reseptör Beta	IL2RB
Matriks Metalloproteinaz-2	MMP2
Matriks Metalloproteinaz-9	MMP9
Paraoksonaz-2	PON2
Prostaglandin E reseptör-3	PTGER3
Tümör Nekrozis Faktör- Alfa	TNF- $\alpha$

Manuck ve arkadaşları, spontan preterm doğum öyküsü bulunan Afrikalı-Amerikalı kadınlarda ilgili gen lokuslarını tanımlamak için yaptıkları karıştırıcı haritalama çalışmasında 7. Kromozomda yer alan 7q21 ve 7q22 bölgesinde spontan preterm doğuma katkıda bulunabilecek aday genler tanımlamıştır (19). Bahsedilen genler Tablo-6 ve tablo-7'de izlenmektedir.

**Tablo-7:** Spontan PTD ile İlişkili Olabilecek Potansiyel Aday Genler (18)

<b>Metabolik Genler</b>	CYP51A1 ve CYP3A (Sitokrom P450 Ailesi 51A1 Ve 3A)
<b>Enflamatuvar/ İmmünmodülatör Genler</b>	STEAP4 (Tümör Nekroz Faktörü Alfa Kaynaklı Protein 9)  TFPI2 (Doku Faktörü Yolu İnhibitörü 2)  PILRA ve PILRB (Eşleştirilmiş İmmüoglobulin Benzeri Tip 2 Reseptör Alfa ve Beta)
<b>Kalsiyum Regülatuar Genleri</b>	CALCR (Kalsitonin Reseptörü)  CACNA2D1 (Voltaja Bağlı Kalsiyum Kanalı Alfa)  MYLC2PL (Miyozin Hafif Zincir 2 Öncüsü)
<b>Kollajen genleri</b>	COL1A2 (Alfa-2 Tip 1 Kollajen)  PCOLCE (Prokollajen C-Endopeptidaz Arttırıcı)

**Servikal Cerrahi Prosedürler:** Servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN) pik görülme yaşı reproduktif sisteme denk gelmektedir. Bu nedenle CIN tedavisinde kullanılan eksizyonel prosedürlerin preterm doğum ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Konizasyon ve loop elektrocerrahi eksizyonu uygulaması (LEEP) gibi eksizyonel servikal cerrahi işlemlerin, teorik olarak servikal hasar neticesinde preterm doğum riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. CIN ve evre IA1 serviks kanserinde uygulanan tedavi yönteminin tedavi başarısızlığı ve preterm doğum üzerine etkisinin araştırıldığı sistematik derleme ve meta-analizde ablatif yöntemler ve eksizyonel yöntemler kıyaslanmıştır. LEEP ile karşılaştırıldığında, diğer eksizyonel yöntemler için tedavi

başarısızlığı riski azalmıştır (lazer konizasyon için risk 0.59 ve soğuk konizasyon için risk 0.63) ancak lazer ablasyon (1.69) ve kriyoterapi (1.84) için artmıştır. Preterm doğum açısından bakıldığında ise tedavi edilmeyen kolposkopi grubuyla karşılaştırıldığında, tüm eksizyonel teknikler için erken doğum riski artmış olarak saptandı. Kanıtlar çoğunlukla gözlemsel çalışmalara dayanıyordu ve birçok çalışmanın güvenilirliği düşüktü. Öte yandan CIN patofizyolojisinde yer alan çevresel ve davranışsal faktörler (sigara) aynı zamanda preterm doğum ile de ilişkilidir (20).

**Genital Sistem Enfeksiyonları:** Sistemik ve genital sistem enfeksiyonları preterm doğum ile ilişkilidir. İntakt membranlı spontan erken doğum eylemindeki kadınlarda, alt genital sistem florası genellikle amniyotik sıvı, plasenta ve zarlarda bulunur. Flora, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Fusobacterium türleri, Gardnerella vaginalis, peptostreptococci ve Bacteroides türlerini içerir. İntraamniyotik enflamasyon ve enfeksiyonun klinik ve histolojik kanıtları, özellikle 30 ile 32 haftadan önce olmak üzere, doğumdaki gebelik yaşı azaldıkça daha sık görülür. 34 haftalık gebelikten önce erken doğum yapan kadınların %20 ile %60'ında amniyotik sıvıda bakteri üremesi olduğu saptanmıştır.

Bakteriyel vajinozis, iki kat artmış spontan preterm doğum riski ile ilişkilidir. BV hamileliğin erken döneminde tespit edildiğinde BV ve PTD arasındaki ilişki daha güçlüdür. İlişkiye rağmen, bakteriyel vajinozisin antibiyotik ile eradikasyonu, preterm doğum riskini tutarlı bir şekilde azaltmaz.(13)

**Periodontal Hastalıklar:** Periodontal hastalığı olan kadınlar, periodontal bakımla azalmayan artmış preterm doğum riskine sahiptir, bu da neden-sonuç ilişkisinden ziyade ortak duyarlılığı düşündürür. Genitoüriner ve sindirim yolları, konakçı bağışıklık faktörlerinin vücudun içini koruduğu, bu nedenle ortak risk faktörlerinin şaşırtıcı olmadığı, mikrobiyal kolonizasyonun ana bölgeleridir.(13)

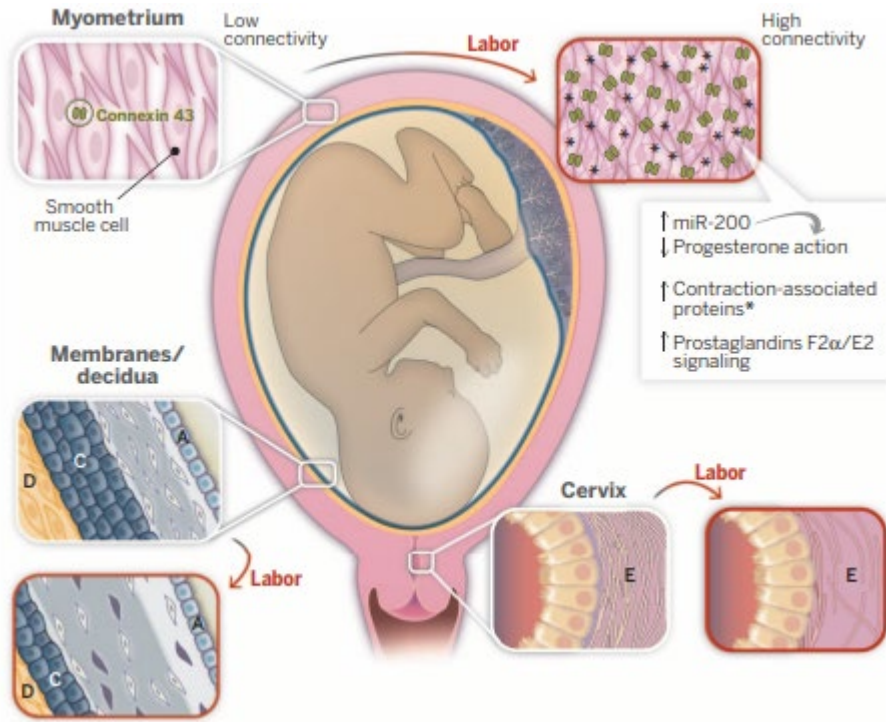
**Uterin Anomaliler:** Müllerian füzyon anomalileri olarak bilinen uterusun konjenital yapısal anormallikleri serviksi, uterus korpusunu veya her ikisini birden etkileyebilir. Spesifik malformasyona ve obstetrik öyküye bağlı olarak uterin malformasyonlu kadınlarda preterm doğum riski %25 ile %50'dir. Plasentanın uterus septumuna implantasyonu, plasental ayrılma ve kanama yoluyla PTD'ye yol açabilir. İntrauterin dietilstilbestrol'e (DES) maruz kalan kadınlarda T şeklinde bir uterus, erken doğum ve doğum riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (13).

#### **IV. Preterm Doğum Patofizyolojisi**

Preterm doğum multiple patolojik süreçleri içeren bir klinik sendromdur. Preterm doğum ile ilgili çalışmaların altında yatan varsayım, erken doğumun sadece vaktinden erken başlayan doğum eylemi olduğudur. Diğer bir deyişle, erken doğum ile zamanında doğum arasındaki temel fark, doğumun ne zaman başladığıdır. Her ikisinin de artan uterin kontraktile, servikal dilatasyon ve koryoamniyotik membranların rüptürünü içeren benzer klinik olayları içerdiği göz önüne alındığında bu yaklaşım anlaşılabilir. Bu olaylar doğumun "ortak yolunu" temsil eder. Bu sürecin şu anki anlayışı, myometriyumun dinlenme durumdan kontraktıl bir duruma geçişine, kemokinler (interlökin-8), sitokinler (interlökin-1 ve 6) dahil olmak üzere anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar yollar kaymasının ve kontraksiyonla ilişkili proteinler (oksitosin reseptörü, konneksin 43, prostaglandin reseptörleri) arasındaki sinyal eşlik ettiğidir. Progesteron, bu genlerin ekspresyonunu baskılayarak uterus sessizliğini korur. MiR-200 ailesinin terme yakın ekspresyonunun artması, kontraktıl genlerin baskısını azaltabilir ve progesteron katabolizmasını teşvik edebilir. Dilatasyon için hazırlıkta servikal olgunlaşmaya, kollajen çapraz bağlanmasında kayıp ve glikozaminoglikanlarda artışın yanı sıra epitelyal bariyer ve immün sürveyans özelliklerindeki değişiklikleri içeren hücre dışı matriks



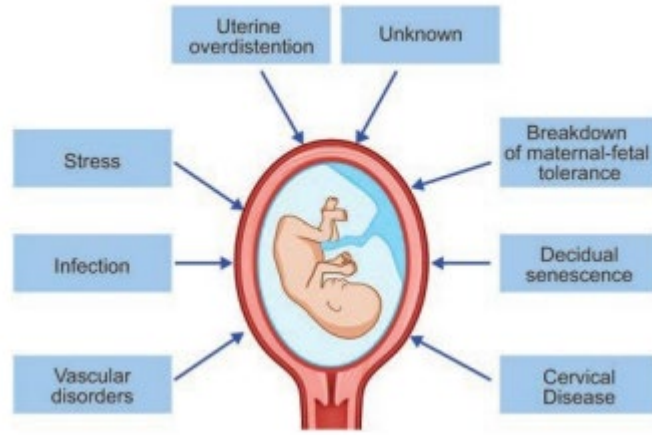
proteinlerindeki değişiklikler aracılık eder. Bu, servikal dilatasyon için anahtar nokta olan serviksin gerilme kuvvetini azaltır. Desidual/membran aktivasyonu, gebelik için desidual desteğin geri çekilmesi, koryoamniyotik membranların desiduadan ayrılması ve sonunda membran rüptürü ile ilgili anatomik ve biyokimyasal olayları ifade eder. İnflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IL-1) ve kemokinlerin ekspresyonunda artış, proteazların (MMP-8 ve MMP-9) aktivitesinde artış, fibronektin gibi hücresel sementlerin çözünmesi ve apoptoz bu sürece dahil edilmiştir.(21)



**Şekil-1:** Desidual/membran aktivasyonu; servikse yakın bir yerde, membran rüptürü hazırlığında ve koryoamniyotik membranlar ile plasantanın uterustan ayrılmasını kolaylaştırmak için gerçekleşir. (E: epitel; M: mukus; Os: servikal os.) (21)

Doğum eylemi (term ve preterm), artmış miyometrial kontraktilite, servikal dilatasyon ve koryoamniyotik membranların yırtılması ile karakterize edilir. Toplu olarak, bu olaylar "ortak doğum yolu" olarak anılmıştır. Miyometriyumun hareketsiz durumdan kasılma durumuna geçişi, nükleer progesteron reseptörü izoformlarındaki bir değişiklik ve miR-200 ailesinin ekspresyonundaki bir artışın yanı sıra östrojen

reseptörü  $\alpha$  sinyallemedeki bir artışla ilişkilidir. Servikal olgunlaşma, hücre dışı matris proteinlerindeki değişikliklerin yanı sıra epitelyal bariyer ve immün gözetim özelliklerindeki değişikliklere aracılık eder (21).



**Şekil-2:** Spontan Preterm Doğum Patogenezinde Yer Alan Mekanizmaları (7)

Preterm doğumun altında yatan mekanizmalara bakıldığında; (Şekil-2)

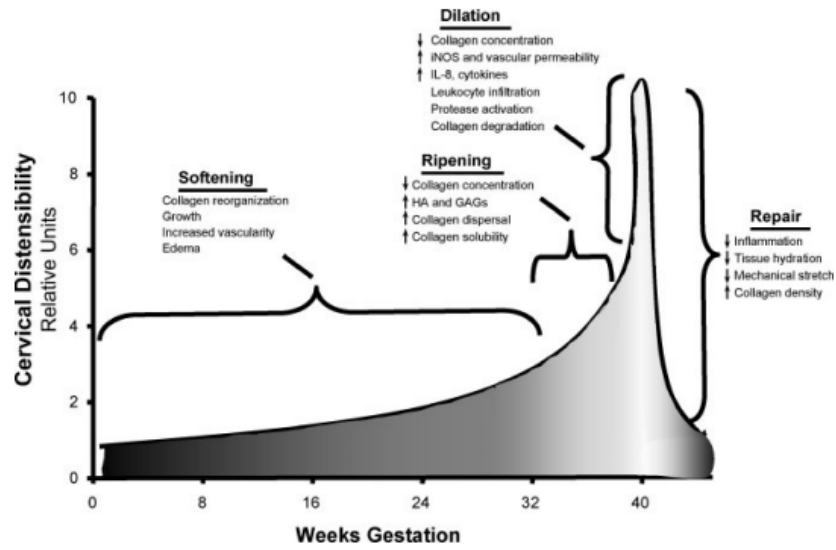
1. Maternal/fetal stres nedeniyle maternal veya fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın erken aktivasyonu (%30)
2. Enfeksiyon/inflamasyon (%40)
3. Dekolman/desidual kanama (%20)
4. Uterusta mekanik gerilme (%10) önde gelen nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerde muhtemelen her mekanizmaya katkıda bulunur (7).

Bu mekanizmalardan sadece intraamniyotik enfeksiyon nedensel olarak spontan preterm doğumla ilişkilendirilmiştir. Diğerleri büyük ölçüde klinik, epidemiyolojik, plasental patolojik veya deneysel çalışmalarla bildirilen ilişkilere dayanmaktadır (21).

## V. Spontan Preterm Doğum Patofizyolojisinde Yer Alan Mekanizmalar

### V.A. Preterm Servikal Değişiklikler

Serviks gebelikte ve doğumda kritik bir yapıdır; yapısal bütünlüğünü korumalı ve hamilelik sırasında fiziksel bir bariyer görevi görmeli ve ardından doğum sırasında fetüsün geçişine izin verecek şekilde geçiş yapmalıdır (13).

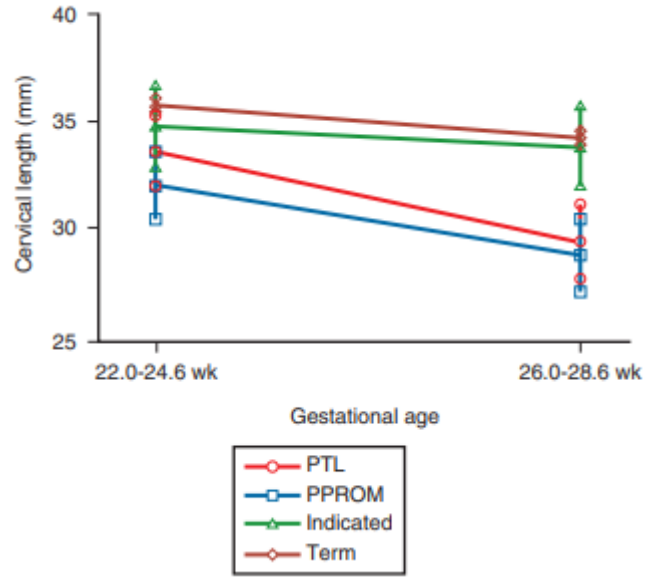


**Grafik-4:** Gestasyonel Haftaya Göre Servikal Değişim (13)

Yapılan çalışmalar gebelik süresince meydana gelen gestasyonel haftaya göre servikal değişiklikleri tanımlamaktadır.(Grafik-4) İlk yumuşama aşaması, kollajen fibrillerin remodellingiyle sonuçlanan, matriks bileşenlerinin turnoverının arttığı yavaş ve ilerleyici bir süreçtir. Servikal olgunlaşma olarak adlandırılan ikinci aşama, uterus kontraksiyonlarından önce gelir ve proteoglikanların, glikozaminoglikanların ve kollajenin artan sentezini içerir. Kollajen sentezindeki artışa rağmen, olgunlaşma fazı sırasında hidrofilik glikozaminoglikanlardaki dramatik artış nedeniyle kollajen konsantrasyonları azalır ve kollajen çözünürlüğü artar. Üçüncü aşama, doğum sırasında servikal dilatasyondur. Servikal dilatasyon ise lökositleri ve proteazların ve kollajenazların ekstraselüler matrikse salınmasını içerir. Servikal olgunlaşma terimi genellikle doğum öncesi ve doğum sırasında servikte meydana gelen

değişiklikleri tanımlamak için birbirinin yerine kullanılsa da, aktif doğum eyleminde serviksin dilatasyonunun doğum öncesi servikal olgunlaşmadan farklı süreçleri içerdiği görülmektedir. Servikal remodellingin dördüncü ve son aşaması partürisyonu takiben meydana gelir doğum (uterus involüsyonu sırasında) ve inflamasyonun çözülmesi, doku dehidratasyonu ve sıkı bağ dokusunun yeniden oluşumu ile serviksin yapısal bütünlüğü dahil olmak üzere servikal yapının hızla iyileşmesini içerir. Bu süreçler, gebelik sırasında servikal fonksiyonun sürekliliğini temsil eder (22).

Çoğu durumda, erken servikal yeniden şekillenme doğum eyleminin başlamasından önce gelir. Bazı durumlarda, epitelyumun veya onun stromal hücre dışı matrisinin servikal disfonksiyonu altta yatan nedendir. Daha da önemlisi, bozulmamış bir servikal epitel bariyeri asendan enfeksiyonu önlemek için kritik öneme sahiptir. Örneğin, servikal epitelde hiyalüronan kaybı veya grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu erken doğum riskini artırır. GBS, bakteriyel yükselişe yardımcı olmak için hiyalüronan parçalayıcı hiyalüronidaz enzimini sentezleme konusunda benzersiz bir yeteneğe sahiptir. İkincisi, serviksin mekanik yeterliliği azaltılabilir. Kollajen ve elastik liflerin veya bunların birleştirilmesi için gerekli proteinlerin bileşenlerindeki genetik mutasyonlar, servikal yetmezlik ve erken doğum için risk faktörleri olabilir (7).



**Grafik-5:** Preterm Doğum ve PPROM'daki Servikal Değişikliğin Kıyaslanması

22 ila 24 haftalık gebelikte serviks uzunluğu ve 28 haftadan sonra erken doğum (PTL) veya erken erken membran rüptürü (PPROM) ile başvuran kadınlarda termde doğum yapan ya da tıbbi endikasyon nedeni ile indüklenen kadınlara kıyasla servikal kısalma oranı (13)

### V.B. Uterin Distansiyon

Çoğul gebelik ve polihidramnios erken doğum için iyi bilinen risk faktörleridir. Uterusun aşırı gerilmesi myometriyum üzerinde daha fazla stres oluşturur. İnsan olmayan primatlarda intraamniyotik balonların şişirilmesi uterus kontraktilesini, erken doğum eylemini ve "inflamatuvar pulse"ı uyarabilir. Polihidramnioslu kadınların ve ikizlerin amniyonunda benzer enflamatuvar yanıtlar gözlenmiştir.

Erken uterus aşırı gerilmesi muhtemelen myometriyumda kontraksiyon ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu başlatacak şekilde hareket eder. Bu genler, gap-junction proteinlerini, oksitosin reseptörlerini ve prostaglandin sentazı kodlayan genleri içerir. Aşırı uterus distansiyonu ayrıca plasental-fetal endokrin kaskadın erken aktivasyonuna yol açar. Birlikte ele alındığında, mekanik stres kaynaklı gerinim ve endokrin kaskadların aktivasyonu, uterusun kontraktil

aktivasyonu ile sonuçlanan inflamatuvar yanıtların erken aktivasyonuna yol açar.

### **V.C. Maternal-Fetal Stres**

Maternal stres de preterm doğum için bir risk faktörüdür. Stresli uyarılar, konsepsiyon öncesi dönemde ve/veya gebelik sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkan ağır bir iş yükünden, kaygı ve depresyona kadar uzanır. Stres sinyalleri maternal ve fetal kortizol üretimini artırır, bu da kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) plasental üretimini ve bunun maternal ve fetal dolaşıma salınmasını uyarabilir (23).

1940'lardan beri, anne stresinin doğum sonuçlarıyla ilişkisi araştırılmaktadır. Sonuçlar kısmen, stresi ölçmedeki metodolojik farklılıklar nedeniyle farklılık gösterir. Nicel ölçüm zordur, ancak önemli kanıtlar, özellikle siyahi popülasyonlarda ırksal ayrımcılığın oluşumundaki psikososyal stresin preterm doğum da dahil olmak üzere kötü sağlık sonuçlarına yol açtığını göstermektedir. Psikolojik baskı çocukluk stresini, depresyonu veya travma sonrası stres sendromunu içerebilir.

50'den fazla çalışmanın incelendiği bir incelemede, yakın partner şiddetinden etkilenen kadınlarda düşük doğum ağırlığı ile preterm doğum arasında önemli bir bağlantı bulunmuştur. (23)

Stres kaynaklı erken doğum için bir potansiyel mekanizma plasenta-adrenal endokrin ekseninin erken aktivasyonudur. Stresin erken doğuma dönüşebileceği başka bir mekanizma, erken hücre yaşlanmasıdır. Normal fizyolojinin bir parçası olarak, fetal ve desidual hücrelerin yaşlanması termde uterus aktivasyonu için uterotonik sinyallerin salınmasını hızlandırır (7).

Bir fetal sinyal, hayvanlarda ve insanlarda doğumun başlamasına katkıda bulunur. Fetal hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinin destrüksiyonu, koyunlarda gebeliğin uzamasına neden

olur. Bu hayvan deneyinin insandaki karşılığı, polihidramnios grubu hariç tutulduğunda uzun süreli gebelikle de karakterize edilen anensefalidir. Mevcut paradigma, olgunluğa ulaşıldığında, fetal beynin -özellikle hipotalamusun- CRH sekresyonunu arttırdığı ve bunun da fetal adrenaller tarafından ACTH ve kortizol üretimini uyardığıdır. Koyunlardaki bu kortizol ve primatlardaki dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) artışı, sonunda ortak parturisyon yolunun aktivasyonuna yol açar (13).

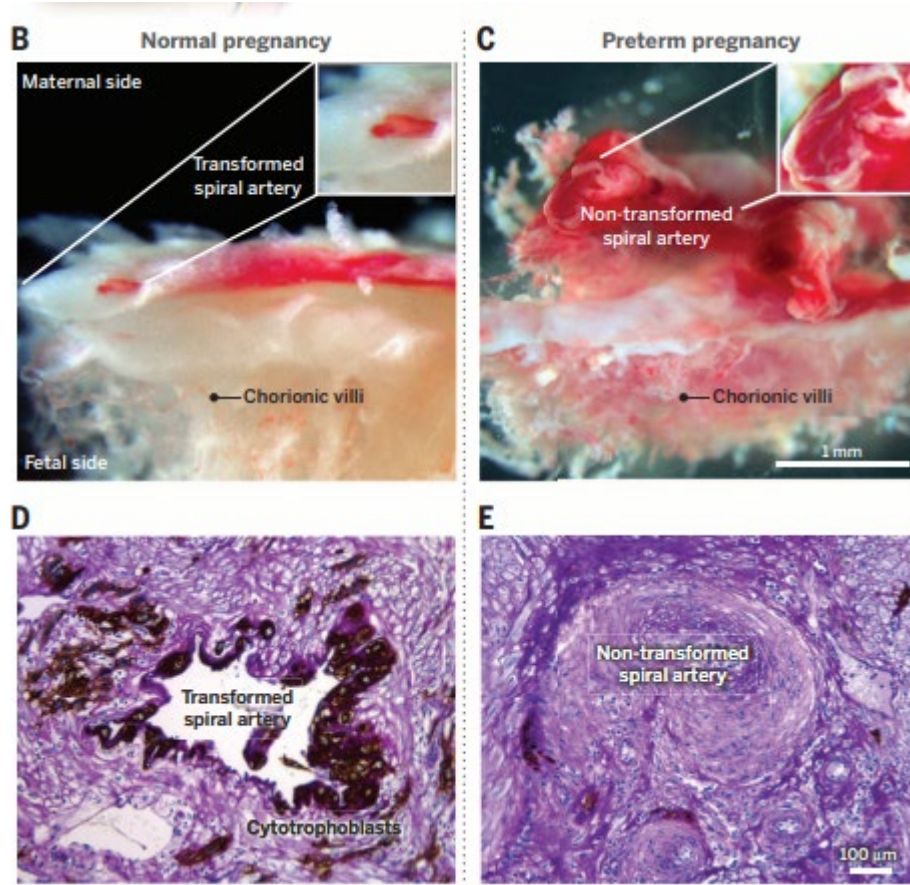
#### **V.D. Uteroplasental İskemi ve Desidual Hemoraji**

Preterm doğum yapan kadınlara ait plasentalarda inflamasyondan sonra en fazla saptanan patoloji vasküler lezyonlardır. İntakt membranları ve preterm prematür membran rüptürü olan preterm doğum eylemindeki hastaların bir alt grubunda, anormal desidual hemostaz ile ilişkilendirilen vajinal kanama vardır. Desidual hemoraji sırasında oluşan trombin, myometrial kontraktiliteyi uyarabilir ve korioamniyotik membranlardaki ekstraselüler matriksi bozarak rüptüre zemin hazırlayabilir.

Artmış trombin üretimi kanıtı olan anneler, spontan preterm doğum için daha büyük risk altındadır. Plasentanın vasküler lezyonlarında da uterus hemorajisi gözlenmiştir. Normal gebelik sırasında, sitotrofoblast invazyonu fizyolojik olarak uterin spiral arterler (küçük çaplı, yüksek dirençli damarlar), plasentanın koryon villuslarını perfüze eden geniş çaplı, düşük dirençli kanallara dönüştürür (Şekil-3 : A, B ve D).

Preterm doğum eylemi olan hastaların %30'unda maternal vasküler yetersiz perfüzyonla uyumlu plasenta lezyonları vardır ve benzer bir sayıda spiral arterlerin myometrial segmentlerinde fizyolojik transformasyonda başarısızlık vardır. Bu durumlarda, damar lümeni genişleyemez (Şekil-3: C ve E), bu yaygın olarak preeklampsi ile ilişkilendirilen bir patolojik özelliktir. Midtrimesterde preeklampsi

semptomlarından önce gelen anormal bir maternal plazma antianjiyojenik profili, preterm doğum yapan ve plasental vasküler yetersiz perfüzyon lezyonları olan bir hasta alt grubunda da bildirilmiştir. Bu vasküler lezyonlara ve normal olmayan bir anjiyojenik profile sahip bazı kadınlarda neden preeklampsi ve diğerlerinde erken doğum eylemi geliştiğini anlamak, her iki durumun patofizyolojisine ilişkin içgörü sağlayabilir (21).



### Şekil-3: Preterm Doğumda Plasental Vasküler Değişiklikler

(B)Normal gebelikte maternal fetal arayüzün şematik çizimi. Geniş bir lümene sahip, fizyolojik olarak dönüştürülmüş bir uterin spiral arter, kanı plasentanın koryon villusuna iletir. (B) Normalde koryon villusunun yeterli perfüzyonunu sağlayan genişlemiş bir ostiumlu spiral arter. (C) Spontan preterm eylemli bir hastada fizyolojik transformasyonun başarısız olduğu dar bir spiral arterin ostium'u. (D) Normal gebelikte maternal-fetal arayüzün histolojik kesitinin periyodik asit-Schiff boyaması bir sarmal gösterir. Lümeni kaplayan sitokeratin 7-pozitif sitotrofoblastlar (kahverengi) tarafından dönüştürülmüş arter. (E) Preterm eylemli bir hastada spiral arterin fizyolojik transformasyonundaki başarısızlık. Lümen dardır ve sitotrofoblastlar kas duvarını işgal etmemiştir (21).



## V.E. Enfeksiyon

Mikrobiyolojik ve histopatolojik çalışmalar, erken doğum vakalarının %25 ila %40'ından enfeksiyonla ilişkili inflamasyonun sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.(24)

Sistemik maternal enfeksiyon ve alt genital traktın *Trichomonas vaginalis* ve *Chlamydia trachomatis* gibi bilinen patojenler tarafından kolonizasyonu uzun süredir artmış preterm doğum riski ile ilişkilendirilirken, moleküler tabanlı profil oluşturma yöntemlerinin son uygulamaları, mikrop konakçı etkileşimlerinin rolüne ilişkin yeni bilgiler sağlamıştır (24).

Erken doğum eylemi ve sağlam membranları olan kadınlarda mikroorganizmalar için pozitif olan amniyotik sıvı kültürlerinin prevalansı yaklaşık %13'tür ve kültür yerine polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri kullanılarak tanımlanabilen ek enfeksiyon vakaları vardır. Preterm doğum eyleminde gebelik yaşı ne kadar erken olur ise, amniyotik kavitenin enfekte olma olasılığı o kadar yüksektir. Preterm prematür membran rüptürü(PPROM)'da, mikroorganizmalar için pozitif amniyotik sıvı kültürlerinin prevalansı yaklaşık %32'dir (13).

Midtrimesterde dilate serviksi olan kadınlar arasında pozitif amniyotik sıvı kültürlerinin prevalansı %51'dir. Amniyotik kaviteye mikrobiyal invazyon, preterm eylemli ikiz gebeliklerin %12'sinde ve preterm yenidoğan doğururken ortaya çıkar. Amniyotik boşlukta bulunan en yaygın mikroorganizmalar *Mycoplasma* ve *U. urealyticum*'dur.(13)

Önceki kanıtlardan ileri sürülen senaryo şudur:

Desidua'da bulunan veya bu dokuya ulaşmak için asendan olarak ilerleyen mikroorganizmalar, konak savunmasına ve çevresel etkilere bağlı olarak, lokal bir inflamatuvar reaksiyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini

uyarabilir. Başlangıçta ekstraamniyotik olan bu enflamatuar süreç, servikal efasman, koriodesidual arayüzde daha fazla inflamasyon ve uterus kontraksiyonlarına neden olabilir ve amniyotik sıvıya ve nihayetinde fetüse ilerleyebilir. Mikroorganizmaların sağlam zarları amniyotik boşluğa geçerek, amniyotik boşluk içindeki yerleşik makrofajlar ve diğer konakçı hücreler tarafından enflamatuar mediyatörlerin üretildiği bilinmektedir. Son olarak, fetüse erişim sağlayan mikroorganizmalar sistemik bir inflamatuvar yanıtta, artmış interlökin-6 (IL-6) ve diğer sitokin konsantrasyonlarının yanı sıra nötrofil ve monosit aktivasyonunun hücresel kanıtı ile karakterize edilen fetal inflamatuvar yanıt sendromuna (FIRS) neden olabilir (13).

## **V.F. İnflamasyon**

İnflamatuar yanıt, enfeksiyona bağlı preterm doğumun indüklediği bir yoldur. Lipopolisakarit (LPS) veya bakteriler tarafından hazırlanan diğer toksinler, toll benzeri reseptörler (TLR'ler) gibi reseptörler tarafından tanınır. Bu reseptörler mononükleer fagositlerde, yaprak döken hücrelerde, servikal epitelde ve trofoblastlarda bulunur. İnflamasyon aracılı preterm doğumda inflamatuvar uyarıları tanımak için maternal immün hücrelerde TLR'lerin ekspresyonu gereklidir (25).

TLR'lerin aktivasyonu, interlökin 8 (IL-8) gibi kemokinlerin ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin üretimini aktive eden bir sinyal zincirini indükler. Aktivasyon ayrıca immün sistem hücrelerini üreme sistemine alır. Sitokinler, bağışıklık hücreleri ve serviks, desidua, zarlar veya fetüsün kendisi hücreleri tarafından üretilir.

LPS kaynaklı IL-1 $\beta$  üretimi, sırasıyla;

1. Diğerlerinin, yani IL6, IL-8 ve tümör nekrozu faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) sentezinin artması;
2. Lökositlerin çoğalması, aktivasyonu ve migrasyonu;
3. Ekstraselüler matris proteinlerindeki modifikasyonlar;
4. Ateş ve akut faz yanıtı gibi mitojenik ve sitotoksik etkiler

Myometriyum, desidua ve amniyon dahil olmak üzere birçok dokuda IL-1 $\beta$  aynı zamanda servikal olgunlaşmayı ve myometriyal sessizliğin kaybını indükleyen prostaglandin oluşumunu destekler. Prostaglandinlerin enfeksiyon aracılı erken doğumdaki önemi, prostaglandin inhibitörlerinin hem farede hem de insan olmayan primatlarda LPS'nin neden olduğu erken doğum oranını azaltabileceği gözlemiyle desteklenmektedir. Siklooksijenaz 2'nin (COX-2) inhibisyonu, farede inflamasyon aracılı preterm doğum eylemini önler.

Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) gibi proteazlar da inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir ve kollajen veya elastik lifler gibi hücre dışı matris bileşenlerini parçalama işlevi görür. Bu, fetal zarların veya serviksin yapısal bütünlüğünü bozar.

Her ne kadar preterm doğum, termde doğumun yalnızca erken başlayan versiyonu gibi görünse de hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen mevcut kanıtlar, enfeksiyon ve inflamasyon aracılı preterm doğumun birçok yönünün term doğumu düzenleyen yollardan farklı olduğunu göstermektedir (7).

## **V.G. Microbiata**

Servikovajinal epitelin mukozal bağışıklığı ve bariyer işlevi, vajinal mikrobiyota bileşimi ve bunların farklı popülasyonlar arasındaki etkileşimi başlıca araştırma konularıdır. Bunları keşfetmek için gelişmiş genomik analiz teknikleri kullanılır ve gebe olmayan vajinanın karmaşık bir mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yaptığını gösterir. Ve normal gebelik sırasında vajinal mikrobiota değişir. Spesifik olarak, gebelik sırasında mikroorganizma popülasyonlarının çeşitliliği azalır ve daha stabil hale gelir. Bazı çalışmalar, erken doğum yapan kadınlarda belirli mikropların (örneğin, Gardnerella vaginalis ve Urea plasma urealyticum) popülasyonunda artış olduğunu bildirmektedir (7). Buna karşılık Schuster ve arkadaşları, asemptomatik vajinal Candida

kolonizasyonunun erken doğumla ilişkili olmadığını bildirdiler. Ancak invaziv candidiazisin preterm doğuma neden olabileceğini ve tedavisinde Amfoterisin B kullanımını önerdiler (26). İncelenen popülasyonlardaki farklılıklar, preterm doğum tanımları ve veri analizi, bu verilerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Şu anda, preterm doğumda mikrobiyanın rolüne dair en güçlü kanıt vajinal mikrobiyota ile ilgilidir. Neredeyse tüm çalışmalarda en tutarlı bulgu, Lactobacillus Crispatus ile karakterize edilen bir vajinal mikrobiyotanın faydalı olduğu yönündedir.

Son zamanlarda, hem komplike hem de komplike olmayan gebeliklerden alınan 537 plasenta örneğinin çoğunda bakteriye dair hiçbir kanıt bulunamadı. Streptococcus agalactiae dışında hemen hemen tüm numuneler doğum ve doğum sırasında bakteri alımına veya laboratuvar reaktiflerinin kontaminasyonuna işaret etti. Bu nedenle, insan plasentasında ilgili bir mikrobiyom yok gibi görünmektedir (27).

## **VI. Preterm Eylem Tanısı**

Preterm eylem, 20<sup>0/7</sup> – 36<sup>6/7</sup> gebelik haftaları aralığında, 20 dakika içerisinde en az 4 ya da bir saat içerisinde en az 8 kez, düzenli ve etkin uterin kontraksiyonlar ile birlikte pelvik muayenede servikal silinme ve açıklığın ilerlemesi olarak tanımlanır. (9)

Düzenli uterin kontraksiyonlar ile birlikte >1 cm servikal açıklık ve ≥%80 servikal silinme varlığında, tanı direkt olarak konulur (9).

## **VII. Preterm Eylem Tehdidi Tanısı**

Düzenli ve ağrılı uterin kontraksiyonlar mevcuttur ancak servikal açıklık yoktur. Bu durumda TV USG ile servikal uzunluğun ölçülmesi, preterm doğumun öngörülmesine ilişkin bilgi verir. Serviks ne kadar kısa ise PTD olasılığı da o kadar yüksektir:

-Serviks <20 mm ise PTE olarak kabul edilir.

-Serviks >30 mm ise bir süre takip önerilir (9).

### **VIII. Preterm Doğumun Öngörülmesi**

Preterm doğumlar fetal, neonatal ve infant morbiditesinin %70'inden sorumludur. Yardımcı üreme teknolojilerinin yaygınlaşması ve endikasyona dayalı preterm doğum indüksiyonu nedeni ile preterm doğumlar 2006 yılında pik yapmıştır. Artan mortalite, morbidite ve küresel maliyet nedeni ile preterm doğumun öngörülmesi ve önlenmesi obstetrinin en önemli konularından biri haline gelmiştir. Tokolitik ajanlar ve antenatal steroidin perinatal faydalarının da ortaya konması ile preterm doğumun predikte edilmesi pratikte de müdahale ve sonuçları iyileştirme şansı tanıdığından daha önemli hale gelmiştir. (28)

Preterm doğumun öngörülmesinde bugüne dek evde uterin aktivite monitörizasyonu, tükürük estriol düzeyi, bakteriyel vajinozis taraması, serviko-vajinal sıvıda fetal fibronektin (fFN) ve fosforilize insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (pHIGFBP-1) ölçümü, maternal serum veya serviko-vajinal sıvıda CRP, IL-6, IL-8, sialidaz, beta-2-mikroglobülin, alkalen fosfataz (ALP), alfa-fetoprotein (AFP), laktoferrin, granülosit stimüle edici faktör, CRH ve ferritin ölçümü gibi pek çok metodoloji kullanılmıştır. (28)

Günümüz obstetri pratiğinde transvajinal servikal uzunluk ölçümü ve fFN en etkin metodlar olarak görülmektedir. Goldenberg ve arkadaşlarının çalışmasında, preterm doğumu predikte edebileceği düşünülen biyokimyasal markerların (CRP, IL-6, IL-8, sialidaz, beta-2-mikroglobülin, ALP, AFP, laktoferrin, granülosit stimüle edici faktör, CRH ve ferritin) kullanımının, fFN ve transvajinal servikal uzunluk

ölçümü ile kombinasyonunun preterm doğumu öngörmeye katkı sunabileceği sonucuna varmıştır.(28)

Bunun yanı sıra maternal ve gebeliğe dair özelliklere dayanan risk skorlama sistemleri de kullanılmıştır. Tüm bu yöntemlerin preterm doğum prediksyonu açısından avantajları ve dezavantajları mevcuttur (28).

### **VIII.A. Uterin Aktivite Monitörizasyonu**

Uterin aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan eksternal tokodinamometreler ile evde takip preterm doğum öngörüsünde yanıltıcı olabilmektedir. Braxton Hicks kontraksiyonları uterusun sporadik kasılma ve gevşemeleridir. Bu kasılmaların gestasyonel 6. haftada başladıklarına inanılır ve genellikle ikinci ile üçüncü trimesterde anne tarafından hissedilir (29). Bu kontraksiyonlar vücudun gerçek doğuma hazırlanma ağrılarıdır ve “yalancı” kontraksiyonlar olarak adlandırılırlar. Evde uterin aktivite monitörizasyonu esnasında saptanabilecek bu efektif olmayan kasılmalar preterm doğum öngörüsü sağlamayacaktır. Bunun yanında artan maternal anksiyete de dezavantaj olacaktır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından da evde uterin aktivite monitörizasyonu önerilmemektedir (3).

### **VIII.B. Risk Skorlama Sistemi**

Preterm doğumun öngörülmesinde pek çok risk skorlama sistemi kullanılmıştır. Bunlardan en çok kabul gören maternal demografik verilere, alışkanlıklara, sosyoekonomik düzeye ve obstetrik öyküye dayalı olan Creasy skorlama sistemidir.

**Tablo 8:** Creasy Risk Skorlama Sistemi (30)

<b>Puan</b>	<b>Sosyoekonomik Düzey (SED)</b>	<b>Obstetrik ve Jinekolojik Anamnez</b>	<b>Alışkanlıklar</b>	<b>Mevcut Gebelik</b>
<b>0</b>	Çocuk Yok Çok İyi SED	Düşük Yok Son Doğumdan Sonra Geçen Süre >1 Yıl	Hafif İş Minimal Stres	Sağlık Durumu İyi
<b>1</b>	2 Çocuk İyi SED	Son Doğumdan Sonra Geçen Süre <1 Yıl	Ev Dışında Çalışma	Olağandışı Yorgunluk
<b>2</b>	<20 Yaş Veya >40 Yaş Yalnız Ebeveyn Orta SED	2 Abortus	Sigara> 10 Adet/Gün Olağandışı Anksiyete	32. Haftada <6 Kg Kilo Alımı Proteinüri Hipertansiyon
<b>3</b>	Boy< 150 Cm Kilo< 45 Kg Kötü Beslenme Düşük SED	3 Abortus	Ağır Çalışma Koşulları	32. Haftada Makat Geliş Kilo Kaybı > 2.2 Kg 34. Haftadan Önce Angajman Ateşli Hastalık, Myom
<b>4</b>	<18 Yaş	Piyelonefrit		12. Haftadan Sonra Kanama Servikal Açıklık Ve Dilatasyon İrritable Uterus
<b>5</b>		Uterin Anomali 2. Trimesterde Abortus		Plasenta Previa Polihidramnios
<b>10</b>		Preterm Doğum Öyküsü Tekrarlayan 2. Trimester Abortus Öyküsü		Çoğul Gebelik Abdominal Cerrahi

Tablo-8 de görülen Creasy skorlama sistemine göre mevcut her bulguya ait puan karşılıkları toplanarak bir risk skoru saptanmaktadır.

Bu risk skoru >10 ise hasta preterm doğum için yüksek riskli kabul edilmektedir. Eşik değer 10 kabul edildiğinde skora sisteminin sensitivitesi %39, spesifitesi %89'dur ve yüksek riskli olarak öngördüğü gebelerin çoğu miadında doğum yapmıştır. Creasy ve benzeri skora sistemlerinin preterm doğum öngörüsünde klinik pratikte kullanımı faydalı görülmemiştir.

Günümüzde Fetal Tıp Derneği'nin çevrimiçi preterm doğum risk hesaplama uygulaması gibi uygulamalar da mevcuttur. Gravida ve gestasyonel hastaya göre servikal uzunluk üzerinden risk hesaplaması yapılabilmektedir (31).

### **VIII.C. Vajinal Belirteçler**

Preterm doğum öngörüsü için vajinal biyobelirteç testlerinin kullanılması, tekrarlanabilir ve kolayca gerçekleştirilebilen bir alternatiftir.(32)

Plasental alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1) (32) veya fosforile insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (pIGFBP-1) (33) gibi farklı biyobelirteçler test edilmiştir, ancak fetal fibronektin (fFN) hala en güçlü test olarak görünmektedir.

fFN, desidual-koryonik arayüzde bulunan bir ekstraselüler matriks proteindir. Fetal membranlar ile desidua arasında yapıştırıcı görevi görür. Enflamasyon, abruption veya uterus kontraksiyonları nedeniyle bu arayüzün bozulması, fFN'yi servikovajinal sekresyonlara salar ve bu da preterm doğum öngörüsü için temel oluşturur (34). Normal şartlarda 22-35. gestasyonel haftada serviko-vajinal sekresyonlarda bulunmaz. 22. haftadan sonra desidual-koryonik bozulmanın bir belirteçidir; 35. haftadan önceki doğum riski 6 kat artar.

Fetal fibronektin varlığı ya da kısa serviks erken doğumla ilişkili olduğundan, semptomu olan kadınlarda, preterm eylem tanısı ve erken



doğum öngörüsünde fetal fibronektin testi ve servikal uzunluk ölçümünün tek başına ya da birlikte kullanılmasının yararı araştırılmıştır. Gözlemsel çalışmalar, fetal fibronektin ve servikal uzunluk ölçümünün, mali kaynakların gereksiz kullanımını azaltmaya yardımcı olduğunu gösterse de, bu bulgular randomize çalışmalarla doğrulanmamıştır. Pozitif fetal fibronektin testi ya da kısa serviksiz pozitif belirleyici değeri düşüktür ve akut semptomlar varsa yönetimin planlanmasında tek başına kullanılmamalıdır (3).

fFN etkinliğinin değerlendirildiği 15 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde 34. gebelik haftasından önce spontan preterm doğumu saptamak için niceliksel değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Meta-analizin sonuçlarına göre, 10 ng/mL fFN eşiği, sPTD tahmini için yeni bir seçim olabilir. Niteliksel teste göre niceliksel testin gelişmiş tanısal doğruluğu, klinik uygulamada fayda sağlayabilir (35).

#### **VIII.D. Transvajinal Servikal Ultrasonografi**

Transvajinal servikal ultrasonografi, servikal uzunluğun değerlendirilmesi için ucuz, güvenli ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Transabdominal ultrasonografinin aksine maternal habitustan, vücut kitle indeksinden, serviksiz pozisyonundan veya fetal görüntünün gölgelenmesinden etkilenmez. Ek olarak, digital muayeneden farklı olarak, transvajinal ultrasonografi, preterm doğum için risk faktörü belirteci olan intraamniotik döküntü (intrauterin mikrobiyal kolonizasyonun muhtemel bir işareti) ve koryodesidual ayrılma gibi belirteçleri tanımlamada da yardımcı olabilir (3).

Amerikan Jinekoloji Ve Obstetri Derneği (ACOG) ve Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM) evrensel çapta tüm gebelerin servikal uzunluklarının transvajinal olarak taranmasını zorunlu tutulmamıştır. Ancak bu kanıta dayalı tıp perspektifinde, transabdominal yaklaşıma

göre avantajları göz önünde bulundurulduğunda doğru bir yaklaşım olacaktır(4,5)

Transvajinal-Usg preterm doğumu hem öngörmek hem de önlemek açısından kritik öneme sahip bir tarama stratejisidir. Kısa serviks 18-22. gestasyonel haftalarda yapılan transvajinal servikal uzunluk ölçümünün  $\leq 25$  mm olması olarak tanımlanmaktadır. Kısa serviks saptanması, kesin olarak preterm doğumun gerçekleşeceği ya da servikal yetmezlik olduğu anlamına gelmez (36). Öyle ki kısa servikal uzunluk ile preterm doğum arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, asemptomatik servikal kısalığı olan çoğu kadın >35 haftada doğum yapar (37). Midtrimesterdeki asemptomatik hastalarda yalnızca çok kısa servikal uzunluklar, 2-4 hafta içinde olası erken doğum riski ile ilişkilidir. Midtrimesterde ölçülebilir serviks uzunluğu olmayan kadınların tanıdan doğuma kadar geçen medyan süresi 3 haftadır, %65'i 2 hafta içinde doğum yapmaz ve 32. gebelik haftasına kadar doğum riski yalnızca %36'dır (38). Bu nedenle TV-USG ile servikal uzunluk ölçümü bir tanı testi değildir.

Servikal uzunluk taramasının primer amaçları şunlardır:

1. Aşağıdaki müdahalelerin faydalı olabileceği hasta popülasyonlarını belirlemek:

- Vajinal progesteron
- Serklaj
- Antenatal kortikosteroidler

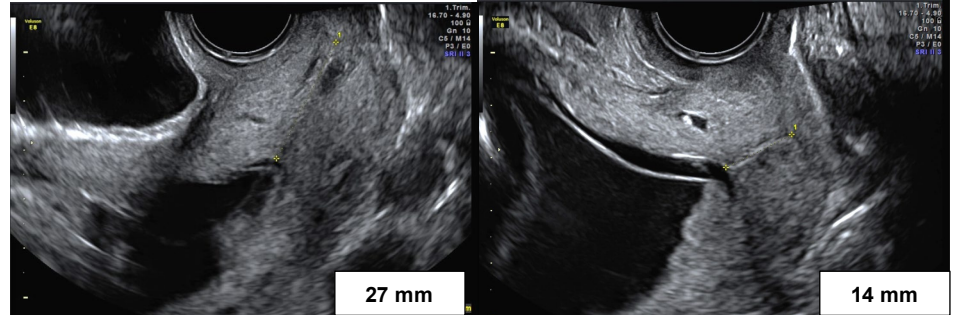
2. Preterm doğum riski düşük olan kadınlarda gereksiz müdahalelerden ve takip eden tarama testlerinden kaçınmak. (38)

Hem asemptomatik, hem semptomatik gebelerde TV-USG ile saptanan servikal uzunluk takip ve tedavi stratejisini belirleyecektir. Bu

nedenle standardize ve doğru şekilde yapılmalıdır. Operatörden kaynaklanabilecek farklılıkların da böylece minimize edilmesi sağlanmalıdır. (39)

Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği'nin (ISUOG) transvajinal servikal uzunluk ölçümü için önerileri mevcuttur. ISUOG rutin gebelik takibinde ve preterm doğum riski artmış hastalarda servikal uzunluk (SU) ölçümünü önermektedir (39).

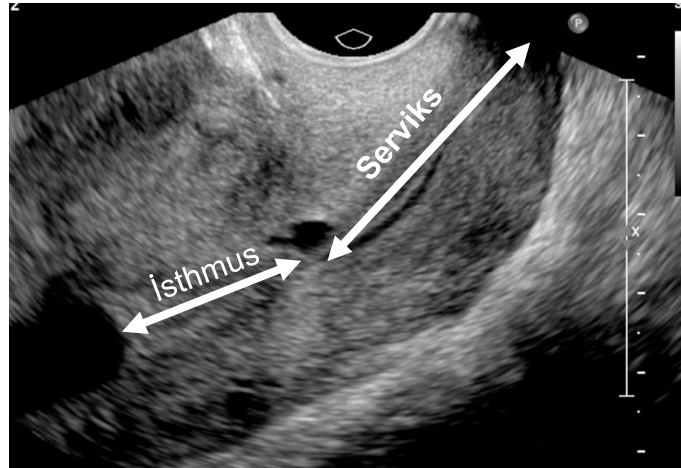
1. Ölçümün dorsolitotomi pozisyonunda, transvajinal veya transperineal olarak yapılması önerilmektedir.
2. Serviks longitudinal eksenini boyunca ölçülmelidir.
3. Serviks görüntüsünün yaklaşık %50-75'ini kaplamalıdır.
4. Serviks yalancı olarak daha uzun görünebildiğinden ve bir hunileşme varlığı gizleneceğinden, probun servikse aşırı baskı yapmasından kaçınılmalıdır.
5. Muayene 3 ila 5 dakika sürmelidir. Muayene süresince birkaç (en az üç) ölçüm yapılmalı ve en kısa ölçüm baz alınmalıdır.



**Şekil-4:** Dolu Mesane ve Boş Mesane ile Servikal Uzunluk Ölçümü (39)

6. Dolu bir mesane, servikal uzunluğu yapay olarak artırabilir. Boş veya dolu mesane ile ölçülen servikal uzunluk arasındaki ortalama farkın yaklaşık 4 mm olduğunu gösterilmiştir. Ek olarak dolu bir mesane, huninin iki yarısını birlikte sıkıştırarak servikal hunileşmenin varlığını gizleyebilir.

7. Servikal kanal ve çevresindeki servikal mukozanın tanımlanması gerekir. İsthmusun servikal uzunluk ölçümüne dahil edilmesini önlemek için servikal osun yanı sıra internal os'un da tanımlanmasına özen gösterilmelidir.
8. Eksternal servikal os, serviksin ön ve arka dudaklarının birleştiği nokta olarak tanımlanır. İnternal servikal osun tanımlanması daha zorlayıcı olabilir. İnternal servikal os, servikal mukozanın bittiği noktada yer aldığından, servikal mukozanın çevre stromaya göre homojen ve hipoekoik bir yapı olarak tanımlanması bu olgularda yardımcı olabilir.

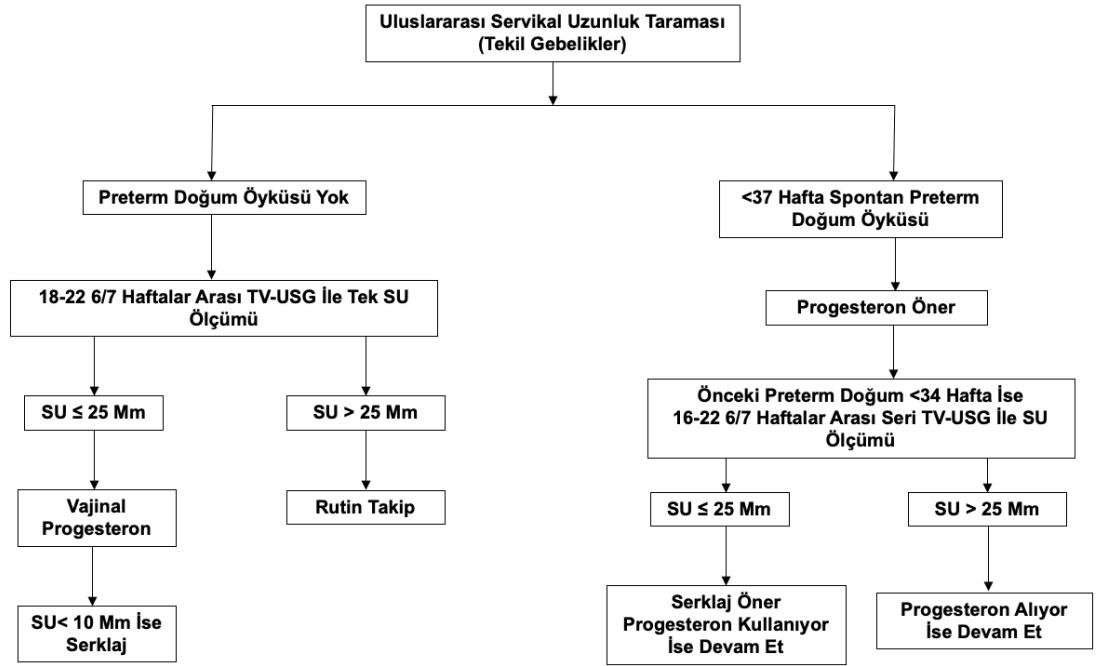


**Şekil-5:** İsthmus- Serviks Ayrımı (39)

9. Serviks statik bir organ değildir ve örneğin uterus kasılmaları veya hastanın farklı bir pozisyonu nedeniyle uzunluğu değişebilir. Bu nedenle, incelemenin bu değişiklikleri tespit etmesi için yeterli süre tanınmalıdır. Servikal stabiliteyi değerlendirmek için uterusu manuel olarak bastırmak veya hastadan aşağı doğru itmesini istemek yararlı olabilir. Hatta bazıları, ultrason probu vajinanın içindeyken hastanın muayene sırasında ayağa kalkmasını önermektedir.

10. Serviks uzunluğu 25 mm'yi geçerse vakaların yarısından fazlasında açılanma oluşur. İnternal ve eksternal os arasında düz bir çizgiyi kullanan standart ölçüm yöntemi, bu vakalarda servikal uzunluğu kısa olarak alacaktır. Serviks uzunluğu 25 mm'nin üzerinde olduğu için, kesin ölçüm ne olursa olsun bu hastalar düşük risk grubunda olduğundan, bunun klinik önemi çok azdır. Serviks uzunluğu < 16mm olan yüksek riskli hasta grubunda, serviks her zaman düz bir çizgi olacaktır.
11. Amniyotik zarların servikal kanala protrüzyonu olarak tanımlanan hunileşme, bazıları tarafından preterm doğum için ek bir risk faktörü olarak kabul edilir. Gerçek hunileşmenin teşhisi için çeşitli kriterler yayınlanmıştır. Bununla birlikte, hem hunileşmeyi hem de servikal uzunluğu içeren bir lojistik regresyon analizi kullanılarak, hunileşmenin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.
12. Servikal kanal ince, hipoekoik içerikli bir tabakaya sahip olabilir. Bu özellikle üçüncü trimesterde geçerlidir. Büyük olasılıkla, bu mukus birikimini temsil eder. Bu bulgunun ince bir servikal huniden ayırt edilmesi gerekir. Bu en iyi şekilde fetal zarların seyrini belirleyerek yapılır: eğer servikal kanala protrüde olmuyorsa ve internal servikal os seviyesinde bulunuyorlarsa, gerçek bir huninin varlığı olası değildir.
13. Sludge, internal os'a yakın veya bir hunileşme içinde ekojenik agregatlar olarak bulunabilir. Bu, amniyotik boşluğun mikrobiyal invazyonu ile ilişkili görünmektedir. Sludge, spontan preterm doğum için yüksek risk taşıyan asemptomatik hastalarda spontan preterm doğum, preterm erken membran rüptürü, amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonu ve histolojik korioamniyonit için bağımsız bir risk faktörüdür.

Uluslararası servikal uzunluk tarama stratejisi Şema-1’de özetlenmiştir.



**Şema-1:** Asemptomatik Gebeliklerde Midtrimester Kısa Serviks Taraması ve Tedavisi (40)

Asemptomatik, preterm doğum öyküsü olmayan gebelerde gestasyonel 18- 22 6/7 haftalar arası bir kez TV-USG ile servikal uzunluk (SU) taraması önerilmektedir. SU> 25 mm saptanan hastalarda rutin takip önerilmektedir. SU≤ 25 mm ise vajinal progesteron başlanması önerilir. SU<10 mm ise serklaj endikasyonu mevcuttur.

Asemptomatik ancak daha önce 37 haftanın altında preterm doğum öyküsü olan hastalarda, profilaktik progesteron başlanması önerilir. Preterm doğum 34. Haftadan önce gerçekleşmiş ise 16-22 6/7 haftalar arasında TV-USG ile seri servikal uzunluk ölçümü yapılması önerilir. SU≤ 25 mm ise vajinal progesteron kullanımının devamı ve serklaj önerilir. SU> 25 mm ise vajinal progesterona ve servikal uzunluk takibine devam edilir.

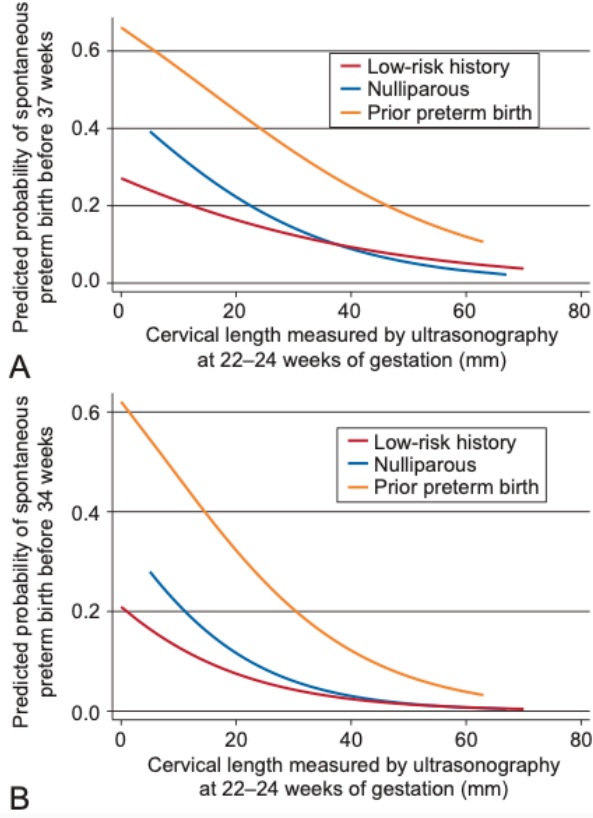
### **VIII.D.a. 18-24 Hafta- Midtrimester Servikal Uzunluk Ölçümünün Preterm Doğumu Öngörme Gücü**

Global olarak önerilen midtrimester transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk taramasının preterm doğumu öngörme gücünü ve tedavilerin etkinliğini değerlendiren literatürde pek çok çalışma yer almaktadır. (41)

Herhangi bir tarama testinde olduğu gibi, servikal uzunluk ölçümü için de bir cut-off değerinin seçimi, duyarlılık ve tarama pozitifliği oranı arasındaki bir dengenin sonucudur. Bir meta-analiz, 20 mm'lik bir servikal uzunluk cut-off değerinin 35 haftadan önce preterm doğum için %22,1 duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Optimal eşik değerinin seçimi, SU'nun, diğer faktörlerin risk tahminini etkileyebileceği birleşik bir tarama stratejisinin parçası olabileceği gerçeğiyle daha da güçleşir. Uygulamada, 10 yılı aşkın bir süredir, girişimsel araştırmaların çoğunda 24 haftalık gebelikten önce preterm doğumu öngörmek için en iyi seçenek olarak 25 mm'lik bir eşik değeri kullanılmıştır (41).

Facco ve arkadaşlarının, 2998 tekil gebeliği içeren çok merkezli gözlemsel kohort çalışmasında hastalar preterm doğum öyküsü olanlar, nullipar gebeler ve daha önce en az bir kez termde doğumu olan multipar gebeler olmak üzere 3 subgruba ayrılmıştır. 22-22 6/7. gestasyonel haftada yapılan TV-USG ile servikal uzunluk ölçümü ile preterm doğum arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Genel olarak, önceden erken doğum yapmış kadınlarda spontan preterm doğum sıklıkları %32,2, hiç doğum yapmamış kadınlarda %12,5 ve düşük riskli kadınlarda %10,5 olarak saptanmıştır. Medyan servikal uzunluklar daha önce erken doğum yapmış kadınlar, nullipar kadınlar ve daha önce en az bir kez termde doğum yapmış kadınlar için sırası ile 35 mm (0-63 mm), 34 mm (5-67 mm) ve 36 mm (3-70 mm) olarak bulunmuştur. Servikal uzunluk ile preterm doğum riski

arasındaki negatif ilişki her bir alt grupta belirgin olarak gösterilmiştir. Beklendiği gibi, daha önce erken doğum yapmış kadınlar, diğer iki gruptaki kadınlara kıyasla herhangi bir servikal uzunlukta en yüksek erken doğum riskine sahip olarak bulunmuştur (42).



**Grafik-6:** 22-24. Gebelik Haftalarında Servikal Uzunluğa Göre 37. Haftadan (A) Ve 34. Haftadan (B) Önce Preterm Doğum Olasılığı (42)

Çok merkezli “Preterm Prediction” çalışması; 35. haftadan önce spontan preterm doğum riskini belirlemede transvajinal servikal uzunluk ve fetal fibronektinin rolünü değerlendirmiştir. Preterm doğum öyküsü olan kadınlarda, fetal fibronektin durumu ne olursa olsun, servikal uzunluk kısalдықça preterm doğum riski artmıştır (43). Midtrimester  $\leq 25$  transvajinal servikal uzunluk 3.7 kat artmış preterm prematür membran rüptürü ile ilişkilendirilmiştir (13).



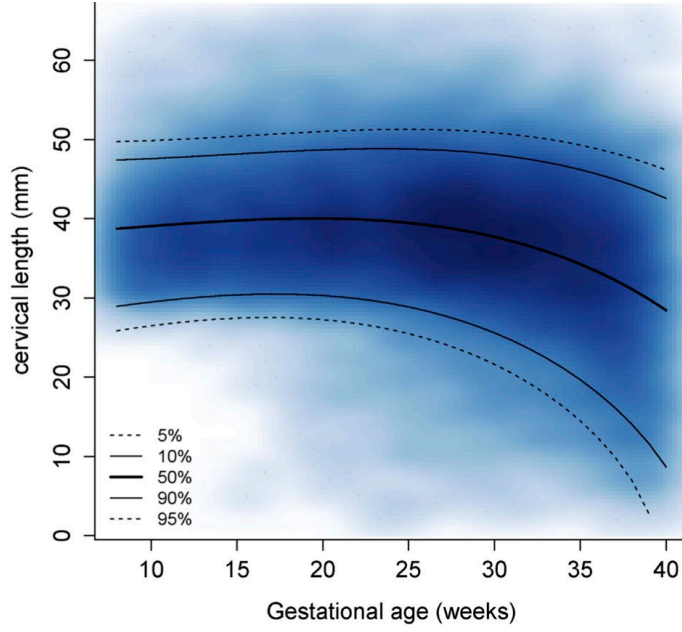
Preterm doğum öyküsü olmayan tekil gebelikler, preterm doğum için düşük riskli grup olarak değerlendirilse de ne yazık ki preterm doğum yapan gebelerin büyük kısmını bu hastalar oluşturmaktadır. Preterm doğum riski değerlendirmesinde her ne kadar önceki preterm doğum öyküsüne odaklanılsa da, sonraki gebelikte preterm doğum gerçekleşme ihtimali %10'dur. Bu nedenle preterm doğum öyküsü olmayan hastalar risk faktörleri açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Preterm doğum öyküsü ya da diğer risk faktörleri olmaksızın, tek başına kısa servikal uzunluk tutarlı şekilde preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir (44).

Daha önce preterm doğum öyküsü olmayan, nullipar gebelerin dahil edildiği ve transvajinal servikal uzunluğu <30 mm (yani, <10. persentil) olan, gebeliğin 16 ila 22 3/7 haftaları arasında olan kadınların haftalık intramüsküler 17-alfa hidrokspirogesteron (17-OHP) kaproat ve plasebo olarak randomize edildiği çok merkezli randomize kontrollü (RCT) SCAN çalışması (45) preterm doğum açısından iki grup açısından fark olmadığını göstermiştir. SCAN çalışmasının ikincil analizinde, spontan preterm doğum ile ilişkili demografik ve sonografik faktörlerin birleştirildiği bir regresyon modelinde randomize edilen 657 hastadan 109'u (%16.6), <37 haftanın altında doğum yapmıştır. Lojistik regresyon analizi, preterm doğum ile ilişkili olarak sadece servikal uzunluğu (1 mm azalma başına OR 1.06, %95 GA 1.02–1.10) ortaya çıkardı. Sonuçlar 34. gestasyonel haftanın altında da benzer olarak saptanmıştır (46).

Vaisbuch ve Romero'nun 14-24. gebelik haftalarında servikal uzunluğu  $\leq 15$  mm olan 109 asemptomatik hastayı dahil ettiği kohort çalışmasında, 20 haftadan önce ve 20-24 hafta arasından servikal uzunluk ölçümü yapılmıştır. Primer sonuç ölçütü 28. ve 32. haftadan önce preterm doğum olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada, 20 haftadan önce transvajinal servikal uzunluğu  $\leq 15$  mm olarak saptanan kadınlarda <28 haftada (%76,9'a karşı %30,9;

$p < 0,001$ ) ve  $< 32$  haftada (%80,8'e karşı %48,1;  $p = 0,004$ ) daha yüksek preterm doğum oranı saptanmıştır ve doğuma kadar geçen medyan süre 20-24 hafta aralığında tanı alan hastalara göre oldukça kısadır (21'e karşı 61,5 gün,  $p = 0,003$ ). Amniotik sıvı, sludge oranı 20. gebelik haftasından önce tanı alan hastalarda 20-24 hafta arasında tanı konularına göre daha yüksek (%92,3'e karşı %48,2;  $p < 0,001$ ) saptanmıştır (47).

Gudicha ve arkadaşlarının çalışmasında ise kısa servikal uzunluğun yanı sıra maternal parite, boy, kilo ve önceki preterm doğum öyküsü varlığının etkisinin değerlendirildiği; bireyselleştirilmiş kısa serviks yaklaşımının preterm doğumu öngörme gücü değerlendirilmiştir. 7826 gebenin dahil edildiği bu retrospektif analiz, medyan servikal uzunluğun gebeliğin 20. haftasına kadar temel olarak değişmeden kaldığı ve ardından miadında doğum yapan kadınlar arasında ilerleyen gebelik yaşıyla doğrusal olmayan şekilde azaldığı sonucuna varmıştır. Parite ile anne ağırlığı ve boyunun servikal uzunluk üzerindeki etkileri, ultrason muayenesi esnasındaki gebelik yaşına bağlı bulunmuştur. (47)



**Grafik-7:** Gestasyonel Yaşa Göre Bireyselleştirilmiş Servikal Uzunluk Değişimi (Mavi rengin yoğunluğu, model uyumu için mevcut uzunlamasına ölçümlerin yoğunluğunu gösterir. Çizgiler, doğrusal karma efekt modelleri kullanılarak elde edilen farklı yüzdelik dilimleri temsil eder.) (48)

Multipar kadınların, nullipar kadınlara göre daha uzun serviksine sahip olduğu ve bu farkın, annenin kilosu ve boyuna göre ayarlandıktan sonra, ilerleyen gebelikle birlikte arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde, anne ağırlığı, daha uzun bir serviks ile doğrusal olmayan bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmaya göre ultrasonografik servikal uzunluk, diğer tüm ortak değişkenlerin sabit kalması şartıyla, parite ve anne ağırlığı ile artar ve gebelik yaşı ve anne boyu ile azalır; annenin kilosu, boyu ve paritesinin etkileri gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde daha belirgindir. Bu çalışma, 20 ila 23 6/7 gebelik haftasından 32 ila 35 6/7 gebelik haftasına kadar, özelleştirilmiş SU taramasının, spontan preterm doğum riski taşıyan kadınların %50 ila %54'ünü (<37 gebelik haftası) saptadığını ortaya koymaktadır. Bireyselleştirilmiş bir midtrimester servikal uzunluk ölçümünün prediksyon gücünün, yalnızca servikal uzunluğa dayalı tarama yaklaşımına göre daha başarılı olduğunu öne sürmektedir (48).

### **VIII.D.b. 11-14 Hafta- İlk Trimester Endoservikal Uzunluk Ölçümünün Preterm Doğumu Öngörme Gücü**

Prenatal bakımın bir parçası haline gelen midtrimester transvajinal servikal uzunluk ölçümünün preterm doğumu predikte etme gücü, kısa serviksin daha erken haftalarda saptanmasının klinik pratikte preterm doğumu öngörme ve önlemede fayda sağlayıp sağlamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir.

2003'te seçilmemiş bir popülasyon üzerinde yapılan; 529 gebenin dahil edildiği ve 11-14. haftalar ile 22-24. haftalarda yapılan transvajinal servikal uzunluk ölçümleri ile term ve preterm doğumu karşılaştırılan prospektif bir çalışmada 11-14. haftalar ve 22-24. haftalardaki ortalama servikal uzunluklar sırasıyla 42.4 mm ve 38.6 mm olarak saptanmıştır. 11-14. haftalardaki endoservikal uzunluk term (42.7 mm) ve preterm (40.6 mm) doğum yapan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. (49)

22-24. gestasyonel haftada yapılan değerlendirmede, servikal uzunluk preterm doğum yapan grupta term doğum yapan gruba göre anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (sırasıyla 26.7 mm ve 39.3 mm;  $P = 0.0001$ ). Daha önce bir veya daha fazla preterm doğum öyküsü olan kadın grubunda, daha önce erken doğum öyküsü olmayan kadın grubuna göre birinci değerlendirmeden ikinci değerlendirmeye kadar servikal uzunlukta daha fazla kısalma vardı. Bu kısalma, termde doğum yapan gruba oranla (42,7 mm'den 39,3 mm'ye) göre erken doğum yapan grupta (40,6 mm'den 26,7 mm'ye) daha belirgindi. Gebeliğin birinci trimesterinden ikinci trimesterine kadar gebe serviksinde spontan bir kısalma vardır. Erken doğum yapan ve daha önce erken doğum öyküsü olan gebelerde kısalma daha hızlıdır (49).

Antsaklis ve arkadaşlarının 1113 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise 11-14 hafta endoservikal uzunluk ölçümünün 35 ve 32.

haftadan önce meydana gelen preterm doğumları predikte etme gücü değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, sensitivitesinin düşük olduğu ve predikte etmediği sonucuna ulaşmışlardır (50).

2836 gebenin dahil edildiği ve ilk trimester servikal uzunluk ölçümünün ikinci trimester düşüklüğü ile preterm doğumu predikte etme gücünün değerlendirildiği bir prospektif çalışmada ise, ikinci trimesterde abort eden gebelerde ilk trimester servikal uzunluğunun diğer hasta popülasyonuna oranla istatistiki olarak anlamlı şekilde kısa olduğu saptanmıştır (51).

Nicolaidis ve arkadaşlarının 2012'de yayınladıkları, maternal özellikler ver ilk trimester servikal uzunluğu kombinasyonunun 34 haftadan önce preterm doğumu öngörme gücünün değerlendirildiği çalışmaya 9974 gebe dahil edilmiştir. Preterm doğum oranı %1 olan çalışmada ilk trimester servikal uzunluk ölçümü preterm doğum için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Maternal özellikler ve servikal uzunluğun bir kombinasyonu ile yapılan taramada, erken doğumun predikte etme oranı %54,8 (%95 CI 44,7–64,6) olarak saptanmış ve yanlış pozitiflik oranı %10 olarak bulunmuştur (52).

2018'de Danimarka'da yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada servikal uzunluk 11-14 haftalarda, 19-21 haftalarda ve 23-24 haftalarda tek düzlemde ölçülmüştür. 19 ve 24 haftalar arasında kısa serviks olasılığı, daha kısa birinci trimester servikal uzunluğu saptanan hastalar için daha yüksek bulunmuştur. İlk trimester servikal uzunluğu  $\leq 25$  mm olan kadınlar,  $SU \geq 35$  mm olan kadınlara kıyasla yaklaşık dokuz kat daha yüksekti (%17'ye karşı %2). Kısa ikinci trimester SU tahmini için ilk trimester SU performansı %10, yanlış pozitif oranında %50 idi. Bu çalışmadaki gibi bir popülasyonda 34 haftadan önce bir spontan preterm doğumu önlemek için 1500'den fazla kadının 19-21 haftalarda kısa SU için taranması gerekeceği bulunmuştur. Yine ilk trimester servikal uzunluk ölçümünün, ikinci

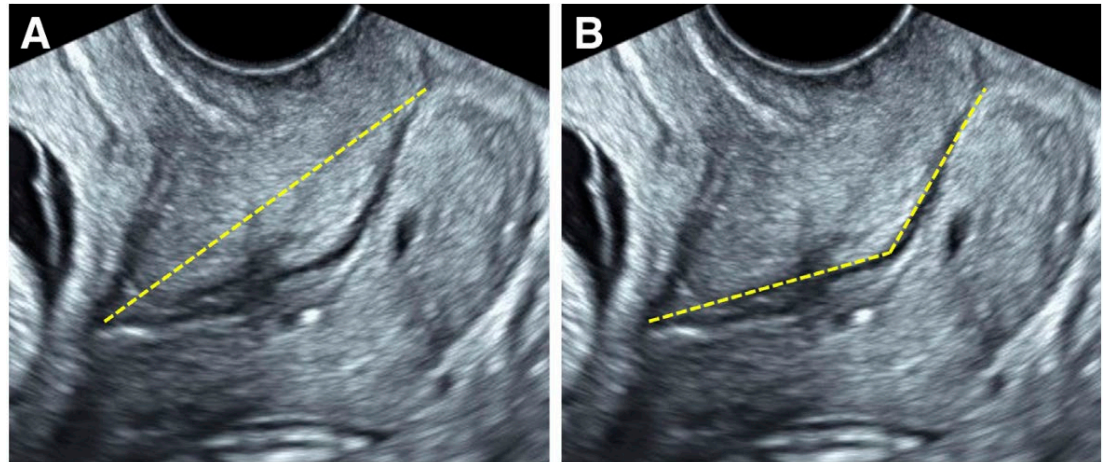
trimesterde kısa serviks için en iyi prediktör olduğu sonucuna varılmıştır (53).

14-16 hafta ve 21-24 hafta servikal uzunluğun preterm doğumu öngörme gücünün değerlendirildiği ve 216 hastanın dahil edildiği bir diğer retrospektif çalışmada, ilk trimester servikal uzunluğun iyi bir prediktör olmadığı ancak 2. trimester servikal uzunluk değerlendirmesinin preterm doğumu öngörmeye başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (54).

Souka ve arkadaşları, maternal anamnez ve 11-14. haftalarda endoservikal uzunluğun transvajinal ultrasonografik ölçümünü birleştirerek 20-24 haftalarda kısa serviksi ( $\leq 15$  mm) öngörmek amacıyla bir model tasarlamıştır. Bu longitudinal prospektif çalışmaya, ilk trimester taraması için başvuran 800 gebe rastgele dahil edilmiştir. 11-14. hafta, 16-19. hafta ve 20-24 haftalarda servikal uzunluklar ölçülmüş ve kaydedilmiştir. 11-14. haftadaki endoservikal uzunluk ve önceki preterm doğum öyküsü, 20-24. haftalardaki kısa serviks tanısı için önemli bir bağımsız risk faktörü olarak (AUC 0.808,  $p < 0.001$ ) saptanmıştır. Ayrıca, 11-14. hafta ile 16-19. haftalardaki serviks uzunluklarının oranı, 20-24 haftalarda kısa bir serviksin anlamlı bir bağımsız göstergesi (olasılık oranı = 58,325  $p = 0,012$ ) olarak ortaya çıkmıştır. 20-24. haftalardaki kısa serviksin, 11-14. hafta taramasında öngörülebileceği sonucuna ulaşmışlardır. 17. gestasyonel haftada yapılacak ek bir servikal uzunluk ölçümünün kısa serviksi predikte etme modelini iyileştirebileceğini ortaya koymuşlardır (55).

İlk trimester transvajinal endoservikal uzunluk ölçümünün, preterm doğumu predikte etmede başarılı olduğunu ortaya koyan çalışmaların aksine, Parra-Cordero ve arkadaşları 3480 hastanın dahil edildiği ve preterm doğum oranının %0.9 olarak saptandığı prospektif çalışmalarında ilk trimester transvajinal servikal uzunluk ölçümünün ya da uterin arter doppler ölçümünün preterm doğumu predikte etmek için iyi bir tarama stratejisi olmadığı sonucuna varmışlardır (56).

Feng ve arkadaşları, ilk trimesterde endoservikal uzunluk ve shear-wave elastografinin, spontan preterm doğumu öngörme gücünü değerlendirdikleri çalışmada, 11-13+6. gestasyonel haftalarda ilk trimester taraması için daha başvurmuş, asemptomatik ve rastgele seçilmiş hastaların dahil edildiği prospektif çalışmaya ait verileri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada transvajinal servikal uzunluk ölçümü 2 farklı şekilde gerçekleştirilmiştir; internal ostan eksternal osa kadar tek bir lineer çizgi ile serviks ölçümü (single-line metodu) ve internal ostan en büyük servikal eğriliğe kadar olan lineer mesafe ile ve bu noktadan eksternal osa kadar olan lineer mesafenin toplamı (2-line metodu) şekil-6 da görüldüğü şekildedir.(6)

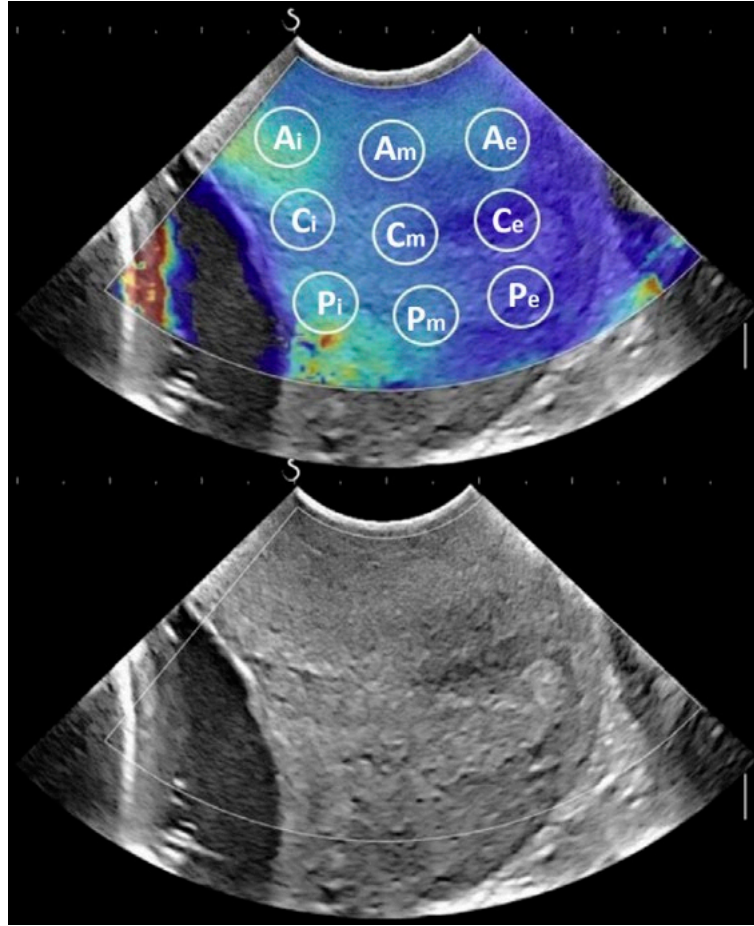


**Şekil-6:** A: Tek Düzlem Ölçüm Metodu B: Çift Düzlem Ölçüm Metodu ile Serviks Ölçümü

34. ve 37. gestasyonel haftalar öncesinde gerçekleşen preterm doğumun primer sonuç olduğu bu çalışmada, çift düzlem servikal uzunluk ölçüm metodu, gerçek birinci trimester servikal uzunluğunun daha iyi tahmin edilmesini sağlamıştır. Çift düzlem servikal uzunluk ölçüm metodunun, 34 haftadan önce spontan preterm doğumun öngörülmesi için bir tarama aracı olarak konvansiyonel (tek çizgi) ölçüme göre daha iyi performans sağladığını sonucuna ulaşmıştır. Çift düzlem servikal uzunluk

ölçüm metodu 34 haftadan önceki preterm doğumları öngörme açısından, 37 haftaya göre daha öngördürücüdür (6).

İlk trimesterde servikal kısalma ve servikal yumuşamanın preterm doğum için öngördürücü olduğu önceki çalışmalardan da bilinmektedir. Feng ve arkadaşları bu çalışma servikal yumuşamayı da değerlendirmek için serviksi midsagittal düzlemde 9 servikal bölgeye ayırmış (6) (ön dudağın iç, orta ve dış kısımları, endoservikal kanal ve arka dudak) ve servikal shear-wave elastografi (SWE) skorlarını kaydetmiştir.



**Şekil-7:** Serviksin İlgili Alanları (6) (Ae, ön dudağın dış kısmı; Ai, ön dudağın iç kısmı; Am, ön dudağın orta kısmı; Ce, endoservikal kanalın dış kısmı; Ci, endoservikal kanalın iç kısmı; Cm, endoservikal kanalın orta kısmı; Pe, arka dudağın dış kısmı; Pi, arka dudağın iç kısmı; Pm, arka dudağın orta kısmı; ROI, ilgilenilen bölge.)



Serviksin iç kısmındaki SWE skorları orta kısımdan elde edilen ölçümlerden anlamlı olarak yüksekti ve orta kısım skorları da dış kısımdan ölçülen SWE skorlarından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (tümü  $P < 0.001$ ). Anterior servikal dudak, endoservikal kanal ve posterior servikal dudakta benzer eğilimler gözlenmiştir. Bu bulgu serviksin internalden eksternalere yumuşadığını göstermektedir. Araştırmacılar, ilk trimesterde shear-wave elastografi ile belirlenen yumuşak bir serviksin, sonraki spontan preterm doğum için artmış risk ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Gebeliğin erken döneminde SWE ile belirlendiği üzere daha yumuşak bir serviksin, özellikle ortalama servikal SWE MoM <10. persentil (RR 2.4 ve RR 7.8 - Sırasıyla <37 ve <34 haftalık spontan doğum için) ise preterm doğum için prediktif olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları, spontan preterm doğuma bağlı servikal değişikliklerin gebeliğin ilk trimesterinden itibaren başlayabileceğini ve sonraki izleme ve müdahale için yüksek riskli gebelikleri belirleme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir.(6)

## AMAÇ

Çalışmamızın amacı; düşük riskli tekil gebeliklerde, 11-14. haftalardaki endoservikal uzunluğun ultrasonografik değerlendirmesinin 20-24. haftadaki servikal uzunluğu ön görme gücünü değerlendirmektir.

11-14 hafta arasında yapılacak endoservikal uzunluk ölçümünde çift düzlem ve tek düzlem uzunluğu ile servikal ön ve arka dudak ölçümlerini saptamak ve bu ölçümlerin 11-14. haftalar ile 20-24. haftalar arasındaki değişimlerini belirlemek ve medikasyon gereksinimini saptamaktır.

Prospektif olarak dizayn ettiğimiz çalışmamız, daha erken saptanan servikal değişimlerin, kısa serviks öngörü ve yönetiminde fayda sağlayabileceği yönünde devam eden çalışmalara ve literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **I. Araştırmanın Özellikleri ve Kronolojisi**

Prospektif olarak tasarlanan çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji ve Gebe İzlem polikliniklerine 11/05/2022-01/03/2023 tarihleri arasında; 11.-14. gestasyonel haftalar arası rutin ilk trimester fetal anöploidi taraması için başvuran gebeler dahil edildi. Tüm hastalar çalışmanın amacı, yapılacak muayene ve işlemler, kaydedilecek veriler, elde edilecek verilerin bilime ve klinik pratiğe sağlayacağı katkı açısından ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Tüm hastalar, yazılı aydınlatılmış onam alınarak prospektif çalışmamıza dahil edildi.

### **II. Etik Kurul Onayı**

Etik kurul onayı, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11/05/2022 tarihli ve 2022-10/41 nolu toplantısında alınan kararı ile alındı. Çalışmamızın verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanıldı ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler araştırma raporu da dahil olmak üzere kesinlikle üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmadı. Çalışmanın tasarım, uygulama ve analiz aşamalarında herhangi bir kurum ya da kuruluş ile çıkar ilişkisi kurulmadı.

### **III. Araştırma Protokolü ve Dahil Edilen Veriler**

Çalışmamız prospektif longitudinal bir çalışma olarak dizayn edildi. 01/05/2022 ile 01/03/2023 tarihleri arasında polikliniklerimize başvuran, aydınlatılmış onam vererek çalışmaya katılmayı kabul eden gebeler 11-14. gestasyonel hafta itibari ile çalışma listesine alındı. Gebelerin maternal özellikleri ve obstetrik öyküleri kaydedildi. Çalışma periyodu içerisinde 11-14 hafta, 16-20 hafta ve 20-24 hafta rutin olarak ultrasonografik ölçümler esnasında transvajinal servikal uzunluk ölçümleri kaydedildi.Çalışmanın amacı 11-14 hafta ve 20-24 hafta arası değişikliği kaydetmek olmasına rağmen prospektif olarak başvuran hastaların poliklinik başvurularında 16-20 haftasında da rutin yapılan usg değerlendirilmenin bir parçası olarak Tv-Usg ölçümleri de kaydedildi. 2.trimesterin başı olan 16 hafta itibari ile serviksteki değişikliklerin yakanabilmesi ve detaylı Usg zamanına kadar bu değişiklik nedeni ile gereken bir tedaviden hastanın geri kalmaması hedeflendi.

#### **III.A. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri**

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe İzlem ve Perinatoloji Poliklinikleri'ne başvuran; 11-14. gestasyonel haftalardaki çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gebeler dahil edildi.

- Çoğul gebelikler
- Öyküye dayalı servikal yetmezlik tanısı olan,
- Abdominal serklajı mevcut olan,
- Uterin anomali tanısı olan,
- Hali hazırda progesteron tedavisi almakta olan
- Konizasyon öyküsü olan gebeler ve
- Çalışmaya dahil olup sonradan onamını çeken gebeler çalışma dışı bırakıldı.

### **III.B. Verilerin Toplanması**

Hasta takip listesine kaydedilen tüm hastaların demografik verileri çalışma başlangıcında kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk, sistemik hastalık ve kullanılan ilaç verileri kaydedildi.

11-14. haftalar, 16-20. haftalar ve 20-24. haftalar arasında olmak üzere toplamda 3 kez, transvajinal ultrasonografi ile endoservikal uzunluk ölçümü yapıldı. Veriler ve ultrasonografik görüntüler kayıt altına alındı.

### **III.C. TV-USG ile Serviks Uzunluk Ölçüm Protokolü**

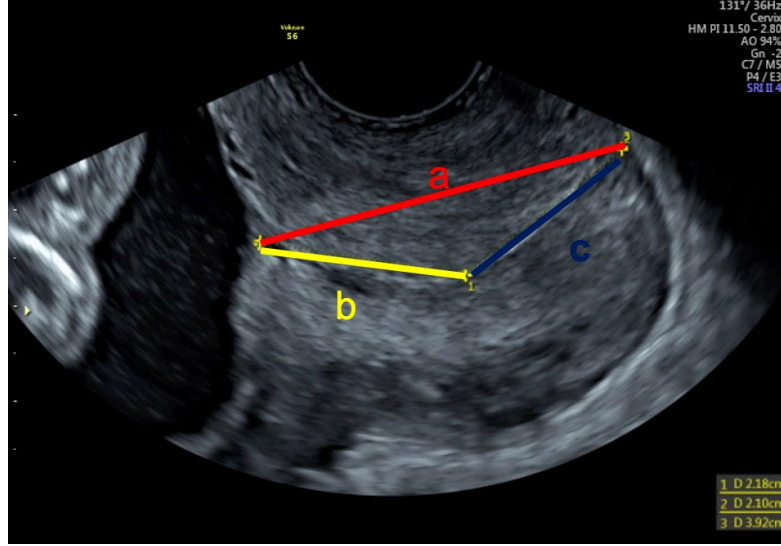
Tüm TV-USG ölçümleri operatör bağımlı farklılığı minimize; görüntüleme ve ölçümü optimize etme amacı ile yalnızca tek klinisyen tarafından gerçekleştirildi (57). Aynı ultrason sistemi (Voluson S6, GE Healthcare, Milwaukee, WI) ve aynı serviks uzunluk ölçüm protokolü kullanıldı.

ISUOG servikal ölçüm kriterlerine uyularak transvajinal servikal uzunluk ölçümleri gerçekleştirildi (58). Tüm serviks ölçümleri mesane boşken dorsolitotomi pozisyonunda yapıldı. Görüntüleme internal ve eksternal servikal osun net olarak görüldüğü midsagittal planda gerçekleştirildi. Görüntü ekranın %50-75'ini kaplayacak biçimde ölçüm yapıldı. Serviksin dinamik uzama-kısalma paterni göz önünde bulundurularak 5 dakika boyunca izlem ve ölçüm yapıldı. Bu süre zarfında en az 3 ölçüm gerçekleştirildi ve en kısa ölçümler kaydedildi.

11-14. haftalarda endoservikal uzunluğa dahil edilme ihtimali olan alt uterin segment ve isthmus ölçüme dahil edilmeksizin, internal os net biçimde değerlendirilerek ölçüm gerçekleştirildi ve bu ölçüme endoservikal uzunluk (ESU) isimlendirilmesi verildi.

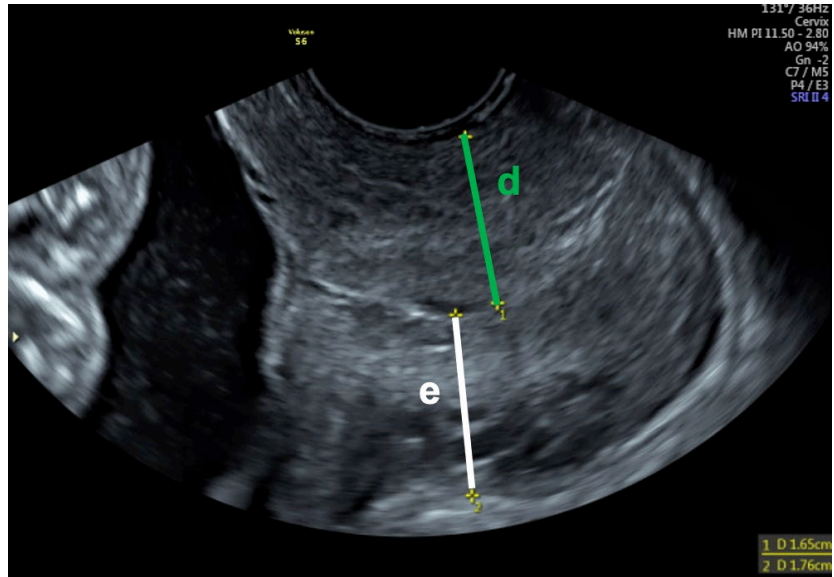
İkinci trimesterde yapılan rutin ultrasonografik değerlendirilmesi esnasında serviks uzunluğu (SU), internal os ve eksternal osun net biçimde görüldüğü düzlemde 2 şekilde ölçüldü. Hem ESU hem de SU ölçümlerinde:

İnternal ostan eksternal osa uzanan tek düzlem serviks ölçümü (A) ve internal ostan servikal açılanmaya (B)- servikal açılanmadan eksternal osa (C) olan ölçümlerin toplamı olan iki düzlem serviks ölçümü (B+C) şeklinde tanımlandı. Şekil 8’de gösterildiği biçimde yapıldı ve kaydedildi.

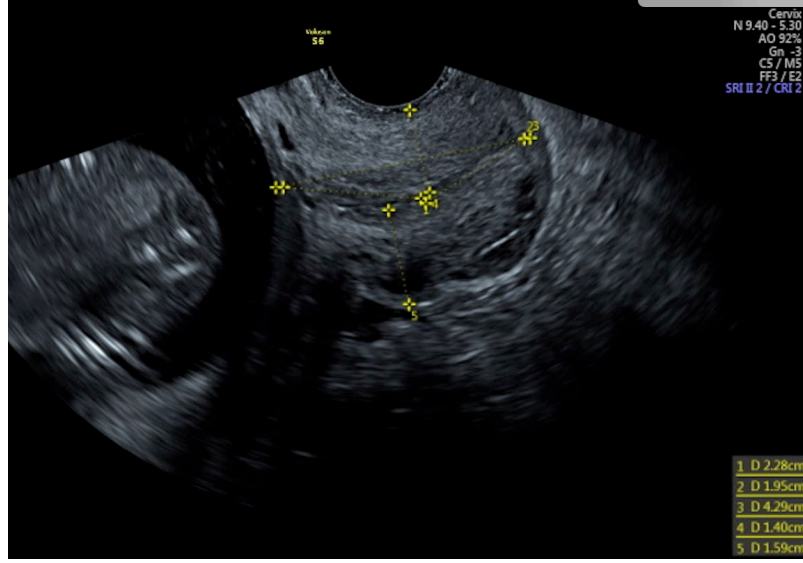


**Şekil-8:** Tek Düzlem Serviks Ölçümü (A) ve İki Düzlem Serviks Ölçümü (Çalışmamıza aittir.)

Servikal üst dudak (D) ve alt dudak ölçümleri (E) Şekil 9’da gösterildiği biçimde yapıldı ve kaydedildi.



**Şekil-9:** Servikal Alt Dudak (D) ve Üst Dudak Ölçümü(E) (Çalışmamıza aittir.)



**Şekil-10:** Servikal Ölçüm Prosedürü (Çalışmamıza aittir.)

### III.D. Verilerin Toplanması ve Analizi

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan, minimum ve maksimum değerleri tanımlayıcı istatistik olarak raporlanmıştır. 11-14, 16-20 ve 20-24 hafta transvajinal servikal uzunluk ölçümlerinin karşılaştırılması amacıyla ilgili ölçümlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda eşleştirilmiş örneklem için T-Testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır. Ölçümler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş ve Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Mayıs 2022 ile Mart 2023 tarihleri arasında Perinatoloji ve Gebe İzlem polikliniklerimize başvuran 11-14. haftalar arası gebeler dahil edilme ve dışlanma kriterleri açısından değerlendirildi. Çalışmamıza ilk trimesterde fetal anöploidi taraması için tarafımıza başvuran; toplam 292 gebe çalışmaya davet edildi. Başvuran gebelerin; 2'sinin öyküye dayalı servikal yetmezlik tanısı, 3'ünün ise uterin anomali tanısı mevcuttu. 11'i hali hazırda progesteron tedavisi almakta ve 2'sinin ise konizasyon öyküsü mevcuttu. Dışlanma kriterlerini karşılayan bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Ayrıca başvuran 78 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmezken, çalışmaya dahil edilen 196 hastadan takiplerin aksaması nedeniyle 80 hasta çalışmadan çıkarıldı. 2 hasta takip sırasında abort etti, 1 hasta ise meme kanseri nedeni ile eksitus oldu. Çalışmaya toplamda 113 gebe dahil edildi.

11.-14. haftalar, 16-20. haftalar ve 20-24. haftalar arasında, 113 gebeye toplamda 310 transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Toplamda servikal ölçüme ait 1550 ultrasonografik veri kaydedildi. Bu verilere dayanılarak gebelerin servikal değişiklik oranları, kısa serviks (<25 mm) saptanan gebeler ve bu gebelere başlanan rutin medikasyonlar kaydedildi.



Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş ve komorbid hastalıklara göre dağılımı Tablo-9'da verilmiştir.

**Tablo-9:** Gebelerin Demografik Verileri

Demografik Veri	Değer
Yaş (yıl)	28,70±5,82 (18-42) <sup>a</sup>
Sistemik Hastalık	31(%27,40) <sup>b</sup>
Hipotroidi	12(%10,60) <sup>b</sup>
Trombofili	7(%6,20) <sup>b</sup>
Sistemik Lupus Eritematozus	2(%1,80) <sup>b</sup>
Hipertansiyon	2(%1,80) <sup>b</sup>
FMF	1(%0,90) <sup>b</sup>
Venöz Yetmezlik	1(%0,90) <sup>b</sup>
Epilepsi	3(%2,7) <sup>b</sup>
Astım	3(%2,7) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> ortalama± st. Sapma

<sup>b</sup> n%

Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşı 28,70 yıl (18 – 42 yıl) idi. Gebelerin %27,40'ında (n=31) sistemik hastalık mevcuttu. En sık hipotiroidi %10,60'ında (n=12) , %6,20'sinde (n=7) trombofili, 3 hastada astım 3 hastada epilepsi, 2 hastada sistemik lupus eritematozus, 2 hastada hipertansiyon, 1 hastada FMF ve 1 hastada venöz yetmezlik saptandı.

Gebelerin tamamının folik asit ve demir preparatı kullandığı, %28,30'unun (n=32) asetilsalisilik asit, %16,80'inin (n=19) enoksaparin, %8,80'inin (n=10) levotiron, %3,50'sinin (n=4) levetirasetam, 2 gebenin deltacortil & imuran & plaquanil kombinasyonu, 1 gebenin kolşisin, 1 gebenin antihipertransif ve 1 hastanın insülin-oral antidiyabetik kullandığı belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin obstetrik öyküleri Tablo-10'da, servikal uzunluk ölçümlerine ait değişimler Tablo-11'de ve tokolitik ajan kullanımına ait belirtici istatistikler Tablo-12'de verilmiştir.

**Tablo-10:** Hastaların Gebelik Öyküleri

<b>Gebelik Öyküsü</b>	<b>Hasta Sayısı(N:)</b>
Abortus (1. Trimester)	24 (%21,20)
Abortus (2. Trimester)	5 (%4,40)
Multipar	66 (%60)
Nullipar	47 (%40)
Preterm Eylem Öyküsü	12 (10.6)

**Tablo-11:** Hastaların Servikal Uzunluk Ölçümü Değişimleri

<b>Serviks Ölçümünde Değişim</b>	
Uzama Var	78(%69)
Kısalma Var	35(%31)
<b>Son Ölçümde Kısa Serviks</b>	2 (%1,80)

**Tablo-12:** Servikal Değişiklik Nedenli Medikasyon İhtiyacı

<b>Medikasyon</b>	<b>Hasta sayısı(N:)</b>
Indometazin	5(%4,40)
Progesteran	1(%0,90)
Nifedipin	1(%0,90)

Takip edilen gebeler arasında ilk trimesterde abortus öyküsü olan hasta oranı %21,20 (n=24) ve İkinci trimesterde abortus öyküsü olan hasta oranı ise %4,40 (n=5) idi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin %60'ı (n=66) multipar %40'ı ise (n=47) nullipar idi. Preterm doğum öyküsü mevcut olan hasta oranı ise %10,60 (n=12) idi.

11-14 hafta arası yapılan tek düzlem ESU (A) ölçümüne kıyasla (37.7 mm), 20-24 hafta arasında yapılan A ölçüm A (41.8 mm) değerlendirildiğinde serviks ölçümünde uzama gözlenen hasta oranı %69 (n=78) ve serviks ölçümünde kısalma saptanan hasta oranı ise %31 (n=35) idi.

Son ölçümünde kısa serviks uzunluğu saptanan (<25 mm) yalnızca 2 gebe mevcuttu. Serviks uzunluğunun kısalması nedeniyle medikasyon başlanan gebe oranı %4,40 (n=5) olup, medikasyon gereksinimi olan gebe oranı ise yine %4,40 (n=5) düzeyinde idi. Progesteron başlanan 1 gebe, nifedipin başlanan 1 gebe ve indometazin başlanan 5 gebe mevcuttu.

Serviks uzunluğunun tek düzlemde ölçümü (A), serviksin internal osundan açılanma yaptığı yere kadar olan mesafenin ölçümü (B), açılanma yaptığı yerden eksternal osa olan mesafenin ölçümü (C), B ve C ölçümlerinin bileşkesi, servikal ön dudak (D) ve arka dudak (E) ölçümlerinin haftalara göre dağılımı ve bu ölçümlerin 11-14 hafta, 16-20 hafta ve 20-24 haftalardaki değişimlerinin incelenmesine ait yapılan karşılaştırmalar Tablo 13 – 16'da verilmiştir.

**Tablo-13:** A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Servikal Uzunluk Ölçümlerinin Değişimi

Gestasyonel Hafta	A Ölçümü (mm)	B Ölçümü (mm)	C Ölçümü(mm)	(BC) Ölçümü(mm)
11-14	37,70(29-58)	20,20(11,40-39,60)	20,70(1-34)	40,90(27,30-69,90)
16-20	39,65(21,20-59,20)	21,90(11,10-38)	21,10(1-33,60)	42,40(22,60-59,80)
20-24	41,80(28-66)	23,50(7,90-49,30)	19,90(1-40,70)	43,60(25,60-72)

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

**Tablo-14:** A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Servikal Uzunluk Ölçümlerinin Değişim Oranları

Değişim (%Δ)	A Ölçümü	B Ölçümü	C Ölçümü	(BC) Ölçümü
11-14 ← 16-20	+%1,70 (-%34,37 : +%64,60) <sup>a</sup>	+%4,80 (-%66,36 : +%141,67) <sup>d</sup>	-%1,71 (-%86,70 : +%88,24) <sup>g</sup>	%0 (-%40,13 : +%67,74) <sup>j</sup>
11-14 ← 20-24	<b>+%9,29</b> (-%38,31 : +%51,03) <sup>b</sup>	<b>+%13,04</b> (-%76,06 : +%163,16) <sup>e</sup>	-%3,96 (-%47,19 : +%115,38) <sup>h</sup>	<b>+%5,12</b> (-%48,80 : +%63,74) <sup>k</sup>
16-20 ← 20-24	<b>+%4,28</b> (-%41,89 : +%92,42) <sup>c</sup>	+%5,70 (-%64,78 : +%150,25) <sup>f</sup>	%0 (-%51,88 : +%737,40) <sup>i</sup>	+%3,05 (-%40,55 : +%88,48) <sup>l</sup>

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

$\% \Delta_{11-14 \leftarrow 16-20}$ : 16-20 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,  $\% \Delta_{11-14 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,  $\% \Delta_{16-20 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 16-20 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

+: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) artış göstermektedir

-: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) azalma göstermektedir

a: p=0,241, b: p<0,001, c: p=0,011, d: p=0,103, e: p<0,001, f: p=0,094, g: p=0,394, h: p=0,257, i: p=0,606, j: p=0,792, k: p=0,005, l: p=0,114

Tablo-13 incelendiğinde takip edilen gebelerden 11-14 hafta arası ölçülen ESU (A) ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 37,70 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 39,65 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 41,80 mm olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin 11-14 hafta tek düzlem endoservikal uzunluk ölçümleri (A) ile kıyaslandığında 16-20 hafta SU ölçümlerinde %1,70 oranında uzama saptanmıştır. 11-14 hafta ölçümleri ile kıyaslandığında, 20-24 hafta ölçümlerinde yine %9,29 düzeyinde uzama saptanmıştır. 16-20 hafta SU ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta SU ölçümlerinde de %4,28 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta arası ölçümü ile 16-20 hafta arası ölçümleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmazken (p=0,241), 11-14 hafta arası ölçümüne kıyasla 20-24 hafta arası ölçümünün istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu (p<0,001) saptandı. Yine 16-20 hafta arası elde edilen ölçümüne kıyasla 20-24 hafta arası saptanan ölçümün daha uzun olduğu saptandı (p=0,011).

Çalışmaya dahil edilen gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen B ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 20,20 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan

ölçüm değeri 21,90 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 23,50 mm olarak hesaplanmıştır.

Gebelerin 11-14 hafta arası B ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümünde %4,80 düzeyinde uzama saptanmıştır. 11-14 hafta B ölçümlerine kıyasla, 20-24 hafta ölçümlerinde ise %13,04 düzeyinde uzama saptanmış olup, yine 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %5,70 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta arası B ölçümü ile 16-20 hafta arası B ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p=0,103$ ), 11-14 hafta arası ölçümüne kıyasla 20-24 hafta arası B mesafesi ölçümünün istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p<0,001$ ) saptanmış ancak, 16-20 hafta ölçümü ile 20-24 hafta ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,094$ ).

Gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen C ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 20,70 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait ölçüm değeri 21,10 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 19,90 mm olarak hesaplanmıştır.

Gebelerin 11-14 hafta arası C ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümünde %1,71 düzeyinde kısalma saptanmıştır. Yine 11-14 hafta C ölçümüne kıyasla, 20-24 hafta ölçümlerinde %3,96 düzeyinde kısalma saptanmış olup, 16-20 hafta ölçümlerinin 20-24 haftada değişim göstermediği belirlenmiştir. Tablo incelendiğinde 11-14, 16-20 ve 20-24 hafta arası C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görülmektedir (sırasıyla  $p=0,394$ ,  $p=0,257$  ve  $p=0,606$ ).

Çalışmaya dahil edilen gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen BC ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 40,90 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 42,40 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 43,60 mm olarak hesaplanmıştır.

Gebelerin 11-14 hafta arası BC ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümünde değişkenlik saptanmamıştır. 11-14 hafta BC ölçümüne kıyasla, 20-24 hafta ölçümlerinde ise %5,12 düzeyinde uzama saptanmış olup, yine 16-

20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümünde %3,05 düzeyinde uzama gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta arası BC ölçümü ile 16-20 hafta arası ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p=0,792$ ), 11-14 hafta arası ölçümüne kıyasla 20-24 hafta arası ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p=0,005$ ) saptanmıştır. Ancak 16-20 hafta arası elde edilen BC ölçümü ile 20-24 hafta arası saptanan BC ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,114$ ).

**Tablo-15:** Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişimi

Gestasyonel Hafta	Ön Dudak (mm)	Arka Dudak(mm)
11-14	12(7,20-19,60)	12,56±2,75(7,30-21,90)
16-20	12,40(6,40-19)	13,75±3,10(7,40-20,80)
20-24	12,60(6,10-19,90)	15,12±2,95(8,20-24)

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

**Tablo-16:** Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları

Değişim (%Δ)	Ön Dudak	Arka Dudak
11-14 ← 16-20	-%1,33(-%58,97 : +%140,79) <sup>a</sup>	%6,26(-%50,83 : +%116,67) <sup>d</sup>
11-14 ← 20-24	+%5,68(-%61,54 : +%91,95) <sup>b</sup>	%27,27(-%54,70 : +%112,50) <sup>e</sup>
16-20 ← 20-24	+%4,35(-%48,31 : +%93,68) <sup>c</sup>	%12,80(-%44,13 : +%102,70) <sup>f</sup>

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

% $\Delta_{11-14 \leftarrow 16-20}$ : 16-20 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir, % $\Delta_{11-14 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir, % $\Delta_{16-20 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 16-20 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

+: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı ( $\Delta$ ) artış göstermektedir

-: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı ( $\Delta$ ) azalma göstermektedir

a:  $p=0,831$ , b:  $p:0,116$ , c:  $p=0,848$ , d:  $p=0,004$ , e:  $p<0,001$ , f:  $p<0,001$

Çalışmaya dahil edilen gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen ön dudak ölçümüne (D) ait medyan ölçüm değeri 12 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 12,40 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 12,60 mm olarak hesaplanmıştır.

Gebelerin 11-14 hafta arası ön dudak ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümünde %1,33 düzeyinde kısalma saptanmıştır. 11-14 haftaya kıyasla, 20-24 hafta ölçümlerinde ise %5,68 düzeyinde uzama saptanmış olup, 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümünde ise yine %4,35 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. Tablo-16 incelendiğinde 11-14, 16-20 ve 20-24 hafta arası ön dudak ölçümleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görülmektedir (sırasıyla  $p=0,831$ ,  $p=0,116$  ve  $p=0,848$ ).

Çalışmaya dahil edilen gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen arka dudak ölçümüne (E) ait medyan ölçüm değeri 12,56 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 13,75 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 15,12 mm olarak hesaplanmıştır.

Gebelerin 11-14 hafta arka dudak ölçümüne kıyasla 16-20 hafta ölçümlerinde %6,26 düzeyinde uzama ve yine 11-14 hafta ölçümüne kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde ise %27,27 düzeyinde uzama saptanmış olup; 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümünde de %12,80 düzeyinde uzama gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta arası elde edilen ortalama arka dudak ölçümüne kıyasla 16-20 hafta arası ortalama arka dudak uzunluğunun daha uzun olduğu belirlendi ( $p=0,004$ ). 11-14 hafta arası ölçüme kıyasla 20-24 hafta arası ölçümün istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p<0,001$ ) ve yine 16-20 hafta arası elde edilen ölçüme kıyasla 20-24 hafta arası saptanan ölçümün istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

Takip edilen gebelerin 20-24 hafta arası ölçülen A, B, C, BC, ön dudak ve arka dudak uzunluklarının 11-14 hafta, 16-20 hafta ve 20-24 haftalar elde edilen ölçümleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı olarak tekrar hesaplanmıştır. Spearman korelasyon katsayısı non-parametrik bir

istatistiki değerdendirmedir ve iki değışken arasındaki bağımlılık, yani korelasyon ölçüsü olarak bulunup kullanılır.

20-24 haftalar arası ölçülen tek düzlem serviks uzunluğunun (A ölçümü), 11-14 hafta ( $r_s=0,28$ ;  $p=0,002$ ) ve 16-20 hafta ( $r_s=0,24$ ;  $p=0,029$ ) serviks uzunluğu ölçümleri ile aynı yönde ilişkili olduğu görülmektedir. Takip edilen gebelerin 20-24 haftalar arası ölçülen B ölçümünün 11-14 hafta ( $r_s=0,19$ ;  $p=0,048$ ), 16-20 hafta ( $r_s=0,23$ ;  $p=0,040$ ) ve 20-24 hafta ( $r_s=0,55$ ;  $p<0,001$ ) ölçümleri ile de aynı yönde ilişkili olduğu saptandı. B ölçümlerinin artmasıyla birlikte 20-24 hafta serviks uzunluğunda uzama gözleendiği belirlendi. C ölçümü açısından incelendiğinde ise 20-24 hafta arası ölçülen tek düzlem serviks uzunluğunun (A) yine 20-24 hafta ( $r_s=0,59$ ;  $p<0,001$ ) ölçülen C ölçümü ile ilişkili olduğu, buna karşın 11-14 ( $r_s=0,12$ ;  $p=0,174$ ) hafta ve 16-20 ( $r_s=0,12$ ;  $p=0,193$ ) hafta C ölçümleri ile arasında ilişki olmadığı saptandı. Takip edilen gebelerin 20-24 haftalar arası ölçülen serviks uzunluklarının (A ölçümü), BC ölçümünün 11-14 hafta ( $r_s=0,28$ ;  $p=0,003$ ), 16-20 hafta ( $r_s=0,34$ ;  $p=0,002$ ) ve 20-24 hafta ( $r_s=0,88$ ;  $p<0,001$ ) ölçümleri ile de aynı yönde ilişkili olduğu saptandı. BC ölçümlerinin artmasıyla birlikte 20-24 hafta serviks uzunluğunda uzama gözleendiği belirlendi. Ön dudak ölçümüne göre incelendiğinde ise 20-24 hafta arası ölçülen serviks uzunluğunun (A), 20-24 haftada ( $r_s=0,19$ ;  $p=0,040$ ) ölçülen ön dudak ölçümü ile ilişkili olduğu, buna karşın 11-14 ( $r_s=0,04$ ;  $p=0,684$ ) hafta ve 16-20 ( $r_s=0,14$   $p=0,211$ ) hafta ölçümleri ile arasında ilişki olmadığı saptandı. Benzer şekilde arka dudak ölçümüne göre de 20-24 hafta arası ölçülen serviks uzunluğunun (A) 20-24 haftada ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,002$ ) ölçülen arka dudak ölçümü ile ilişkili olduğu, buna karşın 11-14 ( $r_s=-0,01$ ;  $p=0,881$ ) hafta ve 16-20 ( $r_s=0,14$ ;  $p=0,211$ ) hafta ölçümleri ile arasında ilişki olmadığı saptandı.

Takip edilen multipar gebelerde ( $n=66$ ) serviks uzunluğunun tek düzlemde (A), serviksin internal osundan açılanma yaptığı yere kadar olan mesafenin (B), açılanma yaptığı yerden eksternal osa olan mesafenin (C), B ve C ölçümlerinin bileşkesinin, ön dudak (D) ve arka dudak (E) ölçümlerinin 11-14 hafta, 16-20 hafta ve 20-24 hafta değışimlerinin incelenmesine ait yapılan karşılaştırmalar Tablo-17'de verilmiştir.



**Tablo-17:** Multipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişimi

Gestasyonel Hafta	A Ölçümü (mm)	B Ölçümü (mm)	C Ölçümü (mm)	BC Ölçümü (mm)
11-14	37,35(29-58)	21,65(12-39,60)	20,90(1-30,30)	41,20(30-69,90)
16-20	40,60(28-59,20)	23(15,20-30,70)	22,10(1-33,60)	43,75(29-59,80)
20-24	42,25(28-54)	24,30(15-37,40)	19,95(1-29)	43,90(29-55)

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

**Tablo-18:** Multipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları

Değişim (%Δ)	A Ölçümü	B Ölçümü	C Ölçümü	(BC) Ölçümü
11-14 ← 16-20	<b>+%7,08</b> (-%22,12 : +%64,60) <sup>a</sup>	+%6,66 (-%47,04 : +%141,67) <sup>d</sup>	+%3,49 (-%86,70 : +%88,24) <sup>g</sup>	+%0,60 (-%31,73 : +%67,74) <sup>i</sup>
11-14 ← 20-24	<b>+%10,01</b> (-%33,45 : +%49,68) <sup>b</sup>	<b>+%12,74</b> (-%37,37 : +%104,37) <sup>e</sup>	-%2,01 (-%37,97 : +%103,33) <sup>h</sup>	<b>+%7,15</b> (-%37,34 : +%42,86) <sup>k</sup>
16-20 ← 20-24	+%2,42 (-%41,89 : +%41,21) <sup>c</sup>	+%2,80 (-%41,38 : +%55,37) <sup>f</sup>	-%8,55 (-%51,88 : +%737,40) <sup>j</sup>	+%0,68 (-%40,55 : +%34,05) <sup>l</sup>

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

$\% \Delta_{11-14 \leftarrow 16-20}$ : 16-20 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,  $\% \Delta_{11-14 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,  $\% \Delta_{16-20 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 16-20 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

+: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı ( $\Delta$ ) artış göstermektedir

-: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı ( $\Delta$ ) azalma göstermektedir

a: p=0,013, b: p<0,001, c: p=0,337, d: p=0,105, e: p<0,001, f: p=0,336, g: p=0,268, h: p=0,666, i: p=0,063, j: p=0,107, k: p=0,002, l: p=0,871

Takip edilen multipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen A ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 37,35 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 40,60 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 42,25 mm olarak hesaplanmıştır.

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası A ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümlerinde %7,08 düzeyinde uzama saptanmıştır. 11-14 hafta ölçümlerine

kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde ise yine %10,01 düzeyinde uzama saptanmış olup, 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde de %2,42 düzeyinde uzama gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta arası serviks ölçümüne kıyasla, 16-20 hafta arası A ölçümünün istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0,013$ ). 11-14 hafta arası ölçüme kıyasla 20-24 hafta arası A ölçümünün yine istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p<0,001$ ) belirlenmiş olup, 16-20 hafta arası elde edilen serviks ölçümü ile 20-24 hafta arası yapılan serviks ölçümü (A) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,337$ ).

Takip edilen multipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen B ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 21,65 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 23 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 24,30 mm olarak hesaplanmıştır.

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası B ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümlerinde %6,66 düzeyinde, 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %12,74 düzeyinde ve 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %2,80 düzeyinde uzama gösterdiği belirlenmiştir.

Bununla birlikte 11-14 hafta arası B ölçümü ile 16-20 hafta arası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p=0,105$ ), 11-14 hafta arası ölçümüne kıyasla 20-24 hafta arası ölçümün istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p<0,001$ ) saptandı. Ancak 16-20 hafta ölçümü ile 20-24 hafta arası B ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,336$ ).

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen C ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 20,90 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait ölçüm değeri 22,10 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 19,95 mm olarak hesaplanmıştır.

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası C ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümlerinde %3,49 düzeyinde uzama ve 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde ise %2,01 düzeyinde kısalma saptanmış olup, 16-20

hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümünde ise %8,55 düzeyinde kısalma olduğu belirlenmiştir. Tablo incelendiğinde 11-14, 16-20 ve 20-24 hafta arası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görülmektedir (sırasıyla p=0,268, p=0,666 ve p=0,063).

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen BC ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 41,20 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 43,75 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 43,90 mm olarak hesaplanmıştır.

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası BC ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümlerinde %0,60 düzeyinde uzama saptanmış olup, yine 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde ise %7,15 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. 16-20 hafta BC ölçümlerine kıyasla, 20-24 hafta ölçümünde ise %0,68 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir.

Bununla birlikte, 11-14 hafta arası BC ölçümü ile 16-20 hafta arası ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (p=0,107), 11-14 hafta arası ölçümüne kıyasla 20-24 hafta arası ölçümün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu (p=0,002) saptandı. Ancak 16-20 hafta arası elde edilen BC ölçümü ile 20-24 hafta arası ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (p=0,871).

**Tablo-19:** Multipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak ölçümlerinin 11-14 hafta ,16-20 hafta ve 20-24 hafta ölçümlerinin değişimi

Gestasyonel Hafta	Ön Dudak (mm)	Arka Dudak(mm)
11-14 hafta	12,60±2,75(7,20-19,10)	12,90±2,41(8-18,70)
16-20 hafta	12,66±2,50(9-19)	14,25±3,25(8-19,70)
20-24 hafta	12,98±2,57(8-19,90)	15,40±2,87(9,90-24)

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

**Tablo-20:** Multipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları

Değişim (%Δ)	Ön Dudak	Arka Dudak
11-14 ← 16-20	-%0,48(-%41,51 : +%140,79) <sup>a</sup>	<b>+%9,35(-%41,98 : +%80,19)<sup>d</sup></b>
11-14 ← 20-24	+%7,76(-%57,89 : +%91,95) <sup>b</sup>	<b>+%27,74(-%31,97 : +%92,22)<sup>e</sup></b>
16-20 ← 20-24	+%4,40(-%46,67 : +%93,68) <sup>c</sup>	<b>+%11,95(-%44,13 : +%98,85)<sup>f</sup></b>

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

$\% \Delta_{11-14 \leftarrow 16-20}$ : 16-20 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,  $\% \Delta_{11-14 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,  $\% \Delta_{16-20 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 16-20 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

+: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) artış göstermektedir

-: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) azalma göstermektedir

a: p=0,980, b: p=0,466 c: p=0,702, d: p=0,013, e: p<0,001, f: p<0,029

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen ön dudak ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 12,60 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 12,66 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 12,98 mm olarak hesaplanmıştır.

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası ön dudak ölçümüne kıyasla, 16-20 hafta ölçümünde %0,48 düzeyinde kısalma; 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde ise %7,76 düzeyinde uzama saptanmış olup, 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla ise 20-24 hafta ölçümünde %4,40 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. Tablo-20 incelendiğinde 11-14, 16-20 ve 20-24 hafta arası ölçümleri arasında farklılık bulunmadığı görülmektedir (sırasıyla p=0,980, p=0,466 ve p=0,702).

Takip edilen multipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen arka dudak ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 12,90 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 14,25 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 15,40 mm olarak hesaplanmıştır.

Multipar gebelerin 11-14 hafta arası arka dudak ölçümüne kıyasla 16-20 hafta ölçümünde %9,35 düzeyinde uzama; 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %27,74 düzeyinde uzama ve 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümünde ise %11,95 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir.

Bununla birlikte, 11-14 hafta arası arka dudak ölçümüne kıyasla 16-20 hafta ölçümünde arka dudak ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu belirlendi ( $p=0,013$ ); 11-14 hafta arası ölçümüne kıyasla ise 20-24 hafta arası ölçümün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p<0,001$ ) ve yine 16-20 hafta arası elde edilen ölçüme kıyasla 20-24 hafta arası ölçümün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptandı ( $p=0,029$ ).

Takip edilen nullipar gebelerde ( $n=47$ ) serviks uzunluğunun tek düzlemde (A), serviksin internal osundan açılanma yaptığı yere kadar olan mesafenin (B), açılanma yaptığı yerden eksternal osa olan mesafenin (C), B ve C ölçümlerinin bileşkesinin, ön dudak (D) ve arka dudak (E) ölçümlerinin 11-14 hafta, 16-20 hafta ve 20-24 hafta değişimlerinin incelenmesine ait yapılan karşılaştırmalar Tablo-21’de verilmiştir.

**Tablo-21:** Nullipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Ölçümüne Göre Değişimi

Gestasyonel Hafta	A Ölçümü(mm)	B Ölçümü(mm)	C Ölçümü(mm)	(BC) Ölçümü(mm)
11-14 hafta	38(31,30-50,90)	19,90(11,80-33,60)	20,30(13-34)	40,80(27,30-60,30)
16-20 hafta	37,65(21,20-52,10)	20,70(11,10-38)	19,50(2,67-32,70)	40,10(22,60-49,30)
20-24 hafta	40,60(29,90-66)	22,10(7,90-49,30)	19,70(12,20-40,70)	41,80(25,60-72)

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

**Tablo-22:** Nullipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta Ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları

Değişim (%Δ)	A Ölçümü	B Ölçümü	C Ölçümü	(BC) Ölçümü
11-14 ← 16-20	-%3,70 (-%34,37 : +%49,28) <sup>a</sup>	+%1,97 (-%66,36 : +%103,39) <sup>d</sup>	-%8,02 (-%86,52 : +%65,33) <sup>g</sup>	-%1,46 (-%40,13 : +%54,21) <sup>j</sup>
11-14 ← 20-24	+%4,55 (-%38,31 : +%51,03) <sup>b</sup>	+%12,26 (-%76,06 : +%147,74) <sup>e</sup>	-%7,25 (-%47,19 : +%115,38) <sup>h</sup>	+%0,98 (-%48,80 : +%63,74) <sup>k</sup>
16-20 ← 20-24	+%9,17 (-%26,42 : +%92,42) <sup>c</sup>	+%7,50 (-%64,78 : +%150,25) <sup>f</sup>	+%2,05 (-%41,09 : +%731,46) <sup>i</sup>	+%4,26 (-%26,51 : +%88,48) <sup>l</sup>

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

% $\Delta_{11-14 \leftarrow 16-20}$ : 16-20 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir, % $\Delta_{11-14 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir, % $\Delta_{16-20 \leftarrow 20-24}$ : 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 16-20 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

+: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı ( $\Delta$ ) artış göstermektedir

-: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı ( $\Delta$ ) azalma göstermektedir

a: p=0,338, b: p=0,045, c: p=0,007, d: p=0,394, e: p=0,044, f: p=0,139, g: p=0,015, h: p=0,244, i: p=0,236, j: p=0,147, k: p=0,459, l: p=0,013

Takip edilen nullipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen A ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 38 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 37,65 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 40,60 mm olarak hesaplanmıştır.

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası A ölçümüne kıyasla 16-20 hafta ölçümünde %3,70 düzeyinde kısalma ve bunun aksine 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %4,51 düzeyinde uzama saptandı. 16-20 hafta arası A ölçümüne kıyasla 20-24 hafta ölçümünde, %9,17 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta serviks uzunluğu (A) ölçümü ile 16-20 hafta arası ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,338). 11-14 hafta ölçümüne kıyasla, 20-24 hafta A ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu (p=0,045) ve yine 16-20 hafta A ölçümüne kıyasla, 20-24 hafta arası ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu belirlendi (p=0,007).

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen B ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 19,90 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri

20,70 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 22,10 mm olarak hesaplanmıştır.

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası saptanan B ölçümlerine kıyasla, 16-20 hafta arası ölçümlerinde %1,97 oranında uzama saptanmıştır. 11-14 haftaya kıyasla, 20-24 hafta ölçümlerinde ise yine %12,26 düzeyinde uzama saptanmış olup, 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde ise %7,50 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta arası ölçümleri ile 16-20 hafta arası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p=0,394$ ), 11-14 hafta arası ölçüme kıyasla 20-24 hafta arası B ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p=0,044$ ) saptandı. Ancak, 16-20 hafta B ölçümü ile 20-24 hafta arası B ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,136$ ).

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası elde edilen C ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 20,30 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 19,50 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 19,70 mm olarak hesaplanmıştır.

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası saptanan C ölçümlerine kıyasla, 16-20 hafta ölçümlerinde %8,02 düzeyinde kısalma ve yine 11-14 hafta ölçümleri ile karşılaştırıldığında 20-24 hafta ölçümlerinde ise %7,25 düzeyinde kısalma saptanmıştır. 16-20 hafta C ölçümüne kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %2,05 düzeyinde uzama olduğu belirlenmiştir. 11-14 hafta arası C ölçümü ile kıyaslandığında 16-20 hafta ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu saptandı ( $p=0,015$ ), buna karşın 20-24 hafta arası ölçümlerinin 11-14 hafta ve 16-20 hafta ölçümleri ile arasında farklılık olmadığı saptandı (sırasıyla  $p=0,244$  ve  $p=0,236$ ).

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen BC ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 40,80 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 40,10 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 41,80 mm olarak hesaplanmıştır.

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası BC ölçümlerine kıyasla, 16-20 hafta ölçümlerinde %1,46 düzeyinde kısalma ve bunun aksine 11-14 hafta ölçümleri ile karşılaştırıldığında 20-24 hafta ölçümlerinde ise %0,98 düzeyinde uzama saptandı. BC ölçümünün, 16-20 hafta ölçümü ile karşılaştırıldığında 20-24 hafta ölçümlerinde %4,26 düzeyinde uzama gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte 11-14 hafta arası ölçümleri ile 16-20 hafta arası ve 20-24 hafta ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (sırasıyla p=0,147 ve p=0,459), 16-20 hafta arası ölçümüne kıyasla, 20-24 hafta arası ölçümün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu belirlendi (p=0,013). Tablo 23-24 de görülmektedir.

**Tablo-23:** Nullipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişimi

Gestasyonel Hafta	Ön Dudak(mm)	Arka Dudak(mm)
11-14 hafta	11,80(8,50-19,60)	12,10±3,13(7,30-21,90)
16-20 hafta	12,40(6,40-19)	13,14±2,82(7,40-20,80)
20-24 hafta	12,40(6,10-17,30)	14,73±3,04(8,20-23,10)

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

**Tablo-24:** Nullipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları

Değişim (%Δ)	Ön Dudak	Arka Dudak
11-14 ← 16-20	-%2,89(-%58,97 : +%59,41) <sup>a</sup>	+%3,88(-%50,83 : +%116,67) <sup>d</sup>
11-14 ← 20-24	+%5,50(-%61,54 : +%85,88) <sup>b</sup>	<b>+%28,14(-%54,70 : +%109,46)<sup>e</sup></b>
16-20 ← 20-24	+%3,46(-%48,31 : +%87,50) <sup>c</sup>	<b>+%16,59(-%36,71 : +%102,70)<sup>f</sup></b>

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

%Δ<sub>11-14←16-20</sub>: 16-20 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir, %Δ<sub>11-14←20-24</sub>: 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 11-14 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir, %Δ<sub>16-20←20-24</sub>: 20-24 hafta arası elde edilen ölçümün 16-20 hafta ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

+: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) artış göstermektedir

-: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) azalma göstermektedir

a: p=0,733, b: p:0,285 c: p=0,850, d: p=0,124 e: p<0,001, f: p=0.007

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen ön dudak ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 11,80 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan



ölçüm değeri 12,40 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 12,40 mm olarak hesaplanmıştır.

Nullipar gebelerin 11-14 hafta arası ön dudak ölçümlerine kıyasla, 16-20 hafta ölçümlerinde %2,89 düzeyinde kısalma ve aksine 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde ise %5,50 düzeyinde uzama saptanmış olup; 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla ise 20-24 hafta ölçümlerinde %3,46 düzeyinde uzama olduğu saptanmıştır. Tablo-24 incelendiğinde 11-14, 16-20 ve 20-24 hafta arası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görülmektedir (sırasıyla  $p=0,733$ ,  $p=0,285$  ve  $p=0,850$ ).

Takip edilen nullipar gebelerin 11-14 hafta arası ölçülen arka dudak ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 12,10 mm, 16-20 hafta arası ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 13,14 mm ve 20-24 hafta ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 14,73 mm olarak hesaplanmıştır.

Nullipar gebelerin, 11-14 hafta arası arka dudak ölçümlerine kıyasla 16-20 hafta ölçümlerinde %3,88 düzeyinde uzama ve yine 11-14 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %28,14 düzeyinde uzama saptandı. 16-20 hafta ölçümlerine kıyasla 20-24 hafta ölçümlerinde %16,59 düzeyinde uzama gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte 11-14 hafta arası arka dudak ölçümü ile 16-20 hafta arası ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmış ( $p=0,124$ ), 11-14 hafta arası ölçümüne kıyasla 20-24 hafta arası ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu ( $p<0,001$ ) ve yine 16-20 hafta arası elde edilen ölçümlere kıyasla 20-24 hafta arası ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0,007$ ).

## TARTIŞMA

Preterm doğumlar perinatal ve yaşamboyu sonuçları açısından bakıldığında ciddi bir obstetrik problemdir.

Çalışmamızın amacı 11-14 hafta endoservikal uzunluk ölçümünün, preterm doğum için önemli bir belirteç olan 2. trimester kısa serviksi öngörme gücünü değerlendirmektir. Prospektif longitudinal çalışmamıza, rutin ilk trimester taraması için başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan toplamda 113 hasta dahil edilmiştir. Preterm doğumun en güçlü risk faktörü olan preterm doğum öyküsüne sahip hasta oranı %10'dur.

11-14 hafta arası yapılan endoservikal uzunluk ölçümüne göre 20-24 hafta arasında yapılan servikal uzunluk ölçümü değerlendirildiğinde serviks ölçümünde uzama gözlenen hasta oranı %69 (n=78) ve serviks ölçümünde kısalma saptanan hasta oranı ise %31 (n=35) idi. Son ölçümünde kısa serviks uzunluğu belirlenen 2 hasta mevcuttu. Örneklem büyüklüğü nedeni ile kısalma açısından ilk trimester ultrasonografisinin prediksyonunun istatistiksel analizi gerçekleştirilemedi.

Literatürün aksine kohortun %69'unda 16. gestasyonel hafta itibari ile servikal kısalma değil uzama saptanmıştır (42). Gestasyonel yaşa göre servikal uzunluğun fizyolojik değişiminin anlaşılması açısından, prospektif çalışmamızdan elde edilen bu bilgi literatüre katkı sağlayabilir.

Kohortun %31'inde ise 11-14 hafta transvajinal endoservikal uzunluk ölçümüne kıyasla, 20-24. gestasyonel hafta ölçümünde kısalma saptanmıştır. Kısalmayı predikte eden 20-24 hafta transvajinal servikal uzunluk için, cut off değeri  $\leq 38,3$  olarak saptanmıştır. Servikal kısalma riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Feng ve arkadaşlarının çalışmasında 2 düzlem servikal uzunluk (A) ölçümünün, preterm doğumu öngörmeye tek düzlem ölçüme göre daha faydalı bulunmuştur (63). Ancak bizim çalışmamızda elde edilen veriler transvajinal servikal uzunluk ölçümünde kullanılan iki ölçüm metodunun(A-BC) 20-24

haftada servikal uzunluğu predikte etme performansı açısından farklılık saptanmadı. Tek düzlem servikal uzunluk ölçümü baz alındığında 11-14 hafta ESU ölçümüne göre 20-24 hafta servikal uzunluk ölçümünün anlamlı derecede uzun olduğu sonucuna varılmıştır. Bu literatürdeki 16. gestasyonel haftada servikal uzunluğun azalmaya başladığını öne süren çalışmalarla çelişmektedir. Çift düzlem ölçümde ise yine kohortumuzda 11-14 hafta ESU ölçümüne kıyasla 20-24 haftada istatistiki olarak anlamlı şekilde artış saptandı (6).

Serviksin internal osundan en geniş açılanmaya kadar (B) olan ölçüm yine tek düzlem ölçüm gibi istatistiki olarak anlamlı şekilde 11-14 hafta ölçümüne göre 20-24 hafta ölçümlerinde uzun saptanmıştır. Literatürde yalnız bir çalışma servikal uzunluğu tek düzlem ve çift düzlem olarak ele almış ve erken doğum prediksyonun çift düzlem uzunluğun daha efektif bir tarama stratejisi olduğu sonucuna varmıştır (6). İnternal ostan en geniş açılanmaya (B), açılanmadan eksternal osa dek olan mesafenin (C) ayrı ayrı değerlendirildiği herhangi bir çalışma mevcut değildir.

İnternal servikal ostan en geniş açılanmaya kadar olan mesafe olarak tanımladığımız (B) mesafe, pariteden etkilenmeksizin gestasyonel yaş ile birlikte istatikselsel olarak anlamlı şekilde artış göstermiş; bu artış hem tek düzlem, hem de çift düzlem ölçümündeki artışın ana sebebi olmuştur. Bu veriler ışığında, gebelikte servikal değişim fizyolojisi açısından bakıldığında, çalışmamız gebelikte meydana gelen remodellingin endoservikal alandan başladığı hipotezine de katkı sağlamıştır. B mesafesi hastaların paritesinden de etkilenmemiştir.

En geniş açılanmadan eksternal osa kadar olan C mesafesi değerlendirildiğinde ise 11-14, 16-18 ve 20-24. haftalar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların 16-20 hafta arası ölçümlerinde 11-14 hafta ölçümüne göre %1,71 düzeyinde azalma ve 20-24 hafta ölçümlerinde ise %3,96 düzeyinde azalma saptanmış olup, 20-24 hafta ölçümlerinin ise 16-20 hafta ölçümüne göre değişim göstermediği belirlenmiştir. C mesafesinde değişiklik olmaması yine servikal remodellingin

endoservikal kanaldan başladığı hipotezini desteklemektedir. İlk ve ikinci trimesterde asemptomatik seçilmemiş popülasyonda açılanmadan eksternal osa dek olan mesafede değişim saptanmamıştır.

Ön ve arka dudak uzunluk ölçümü literatürde herhangi bir çalışmada araştırılmamış ve değerlendirilmemiştir. Sadece bir çalışmada shear-wave elastografi kullanılarak yumuşama oranı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 20-24 hafta arasında ölçülen ön dudak ölçümünün, servikal uzunlukla ilişkili olduğu saptandı. Ancak gestasyonel yaşa göre ön dudak ölçümü açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Öte yandan arka dudak ölçümünün, istatistiki olarak anlamlı şekilde servikal uzunluk ve gestasyonel yaş ile doğru orantılı olarak arttığı saptandı. Yine arka dudak uzunluğunun hastaların paritesinden etkilenmediği sonucuna vardık.

Gudicha ve Romero'nun çalışmasında multipar hastaların servikal uzunlukları primipar hastalara kıyasla daha uzun saptanmıştır.(48) Biz de çalışmamızda da multipar gebelerin 11-14 hafta, 16-20 hafta ve 20-24 hafta medyan servikal tek düzlem ve çift düzlem ölçümleri, primipar gebelere oranla daha uzun olduğunu saptadık (48). Ancak, servikal uzunluk ölçümüne ait 5 parametre baz alındığında hastaların multipar ya da primipar olmasının servikal değişim paternine etki etmediğini ortaya koyduk.

Çalışmamızda kısa serviks sınırı 25 mm olarak kabul edilmiş ve değerlendirmeler bu cutt offa göre yapılmıştır. Souka ve arkadaşlarının ilk trimester servikal uzunluk ölçümünün prediksyonunu değerlendirdiği ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptadığı çalışmada cut off olarak 15 mm alınmıştır (55). 25 mm altındaki midtrimester servikal uzunluk ölçümü zaten preterm doğum için oldukça güçlü bir risk faktörüdür. Öte yandan 25 mm cut off alındığında 113 hastayı içeren çalışmamızda yalnızca 2 hastada 20-24 haftada kısa serviks uzunluğu saptadık. Seçilmemiş ve yalnızca %10 preterm doğum öyküsü olan; konizasyon, servikal yetmezlik, progesteron kullanımının dışlandığı çalışmamızda genel olarak düşük riskli bir popülasyon üzerinde değerlendirme yaptık. Örneklem boyutumuz nedeni ile kısa serviks saptanan hasta popülasyonunun az olması, 11-14 hafta endoservikal uzunluğunun

midtrimestera olan etkisini değerlendirimemize olanak sağlamadı. Bu örneklem boyutu çalışmamızın en önemli limitasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise; tek operatör ve standardize edilmiş bir protokol ile transvajinal servikal uzunluğun değerlendirilmesi çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır. Bugüne dek literatürde tek düzlem ve çift düzlem ölçümü değerlendiren tek bir çalışma mevcuttur. Çalışmamız ölçüm metoduna dayalı servikal uzunluk incelemesi yapması bakımından literatüre katkı sağlamaktadır. Bir diğer önemli nokta ise servikal ön dudak ve arka dudak ölçümünün ve değişiminin değerlendirilmesidir. Çalışmamız bu perspektiften literatürde eşsizdir.

İlk trimesterde servikal uzunluk ölçümünün preterm doğumu öngörme gücü obstetri pratiğinde hala tartışmalı olmaya devam etmektedir. Çalışmamızın temel amacı klinik pratiğe etki edecek tarama stratejileri açısından, yeni bir servikal uzunluk değerlendirme kombinasyonu ile literatüre katkı sağlamaktadır. Perinatal ve yaşamboyu sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, mevcut midtrimester tarama stratejisinin yerini 11-14 hafta servikal uzunluk ölçümünün alması için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou et al. Joy Lawn Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. on behalf of the Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Reproductive Health, 2013.
2. CDC. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Nov 2022.
3. ACOG. Management of Preterm Labor, Practice Bulletin No. 171. Obstetrics & Gynecology, 2016.
4. ACOG Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. Obstet Gynecol, 2012 Oct. 120(4):e964-173.
5. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Am J Obstet Gynecol, 2012. 206(5): p. 376-86.
6. Feng Q, Chaemsaitong P, Duan H et al. Screening for spontaneous preterm birth by cervical length and shear-wave elastography in the first trimester of pregnancy.. Am J Obstet Gynecol , 2022;227:500.e1-14.
7. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL,. Williams Obstetrics, 25th Ed, McGraw-Hill Education, Preterm birth. 2018: p.803-834.
8. Epidemiology and causes of preterm birth. Robert L Goldenberg, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, Roberto Romero. Lancet, 2008. 371.
9. Metin Altay, Merih Bayram, Aydan Biri et all. Miğracı To PRETERM EYLEM VE DOĞUM KILAVUZU. PUDER,. 2020.
10. Amber A. Vos, Semiha Denктаş, Gerard JJM Borsboom, et all. Differences in perinatal morbidity and mortality on the neighbourhood level in Dutch municipalities: a population based cohort study.. BMC Pregnancy and Childbirth , 2015. 15:201.
11. Perin J, Mulick A, Yeung D, et all.Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(2):106-15.
12. Organization, World Health. Preterm birth, Overview. 2022.
13. Gabbe. Gabbe, Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Seventh edition. Philadelphia, PA : Elsevier.
14. H.A. Frey, M.A. Klebanoff. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2016.
15. Joyce A. Martin, M.P.H. et al. Births : final data for 2010. i. National Center for Health Statistics (U.S.). Division of Vital Statistics, 2012.

16. O'Campo. Am J Epidemiol et al. 2008 Jan. 167(2):155-63 Neighborhood deprivation and preterm birth among non-Hispanic Black and White women in eight geographic areas in the United States.
17. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius et al. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. S. 107:375-81, BJOG , 2000.
18. Digna R. Velez, PhD, et al. Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2009.
19. Tracy A. Manuck, M.D., Yinglei Lai, Ph et al .Admixture Mapping to Identify Spontaneous Preterm Birth Susceptibility Loci in African Americans. Obstet Gynecol, 2011 May. 117(5): 1078–1084.
20. Antonios Athanasiou, Areti Angeliki Veroniki, Orestis Efthimiou, Huseyin Naci et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis.. Lancet, 2022.
21. Roberto Romero, Sudhansu K. Dey, and Susan J. Fisher. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes. Science, 2014 August 15; 345(6198).
22. R. Ann Word, M.D., Xiang-Hong Li, M.S., Michael Hnat et al .Dynamics of Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition: Mechanisms and Current Concepts .. SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE, 2007.
23. F. Petraglia, A. Imperatore, J. R. Challis et al. 31, 783–816 , Endocr. Rev., 2010.
24. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey JC, Regan JA. 1997.
25. Maternal regulation of inflammatory cues is required for induction of preterm birth. Cappelletti, Monica. JCI Insight, 2020;5(22):e138812.
26. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Pappas, Schuster. IDSA, 2016.
27. Bayar, Bennett et al. The pregnancy microbiome and preterm birth. 42:487–499. Seminars in Immunopathology , 2020.
28. Robert L. Goldenberg, Jay D. Iams, Brian M. Mercer, Paul Meis, et al What We Have Learned About the Predictors of Preterm Birth , and Francee Johnson for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. 27, No 3 , Perinatology, 2003.
29. Raines DA, Cooper DB. Braxton Hicks Contractions. 2021.
30. Risk of Preterm Delivery. Creasy. 1980.
31. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preterm/cervix>. Fetal Medicine. 2023.

32. Wing DA, Haeri S, Silber AC et al. Placental alpha Microglobulin-1 compared with fetal fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol*, 2017;130:1183.
33. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Ann et al. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Acad Med Singapore*, 2007;36:399.
34. Vivian Wai Yan Ng, Mimi Tin Yan Seto, Holly Lewis, Ka Wang Cheung et al. A prospective, double-blinded cohort study using quantitative fetal fibronectin testing in symptomatic women for the prediction of spontaneous preterm delivery. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2023. 23:225 .
35. Chen, Gong et al. Diagnostic accuracy of quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: A meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* , 2021. 153(2):220-227.
36. Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth . Berghella. *BJOG*, 2008.
37. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. Berghella. *Obstet Gynecol*, 2007. 110(2 Pt 1): p. 311-7.
38. The risk of impending preterm delivery in asymptomatic patients with a nonmeasurable cervical length in the second trimester. Vaisbuch. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 203(5): p. 446 e1-9.
39. How to measure cervical length . Karl Oliver Kagan, Jiri Sonek. *ISUOG*.
40. Screening and Treatment of Mid-trimester Short Cervix in Asymptomatic Pregnancies; Short Cervix Protocol . Revised May 2022.
41. Domin CM, Smith EJ, Terplan M et al. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q*, 2010. 26: 241 – 248.
42. Francesca L. Facco, MD, and Hyagriv N. Simhan, et al. Short Ultrasonographic Cervical Length in Women With Low-Risk Obstetric History. Francesca L. Facco, MD, and Hyagriv N. Simhan, MD, MS. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2013.
43. Jay D. Iams, MD, Robert L. Goldenberg, MD, Brian et. al. The Preterm Prediction Study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth . *F. Bot. Am J Obstet Gynecol*, 1998.
44. Moeun Son, MD, MSCI, Emily S. Miller et al. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*, 2017.
45. William A. Grobman, MD, Elizabeth Thom, PhD, Catherine Y et al. 17-Alpha hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length. *M. Am J Obstet Gynecol*, 2012. 390.e1–390.e8.



46. William A. Grobman, M.D., Yinglei Lai, Ph.D., Jay D. Iams, M.D. et al Prediction of spontaneous preterm birth among nulliparous women with a short cervix. : 1293–1297. *J Ultrasound Med*, 2016.
47. The Clinical Significance of Early (<20 Weeks) Versus Late (20– 24 Weeks) Detection of a Sonographic Short Cervix in Asymptomatic Women in the Mid-Trimester. Vaisbuch. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 36(4): 471–481.
48. Gudicha DW, Romero R, Kabiri D. et al. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator . *Am J Obstet Gynecol* , 2021;224:288.e1-17.
49. M. H. B. Carvalho, R. E. Bittar, M. L. Brizot, P. P. S. Maganha, E. S. et. al. Cervical length at 11–14 weeks' and 22–24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. and M. Zugaib. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 21: 135–139.
50. The role of cervical length measurement at 11–14 weeks for the prediction of preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2011.
51. Papastefanou. J et al First trimester cervical length is associated with mid-trimester loss. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2016;29(1):51-4.
52. Argyro Syngelaki, Leona C.Y. Poon, Kypros H. Nicolaides et al. First-Trimester Screening for Spontaneous Preterm Delivery with Maternal Characteristics and Cervical Length . *Fetal Diagn Ther* , 2012. 31:154–161.
53. CB Wulff et al. Transvaginal sonographic cervical length in first and second trimesters in a low-risk population: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018.
54. Can sonographic measurements and changes in cervical length during pregnancy predict preterm labour in an asymptomatic low-risk population? Weitzner. 32. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* , 2019 . 13.
55. A predictive model of short cervix at 20–24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. Souka. *Prenat Diagn*, 2011. 31: 202–206..
56. M. Parra-Cordero, A. Sepulveda-Martinez, G. Rencoret, E. et al .Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery?. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014. 43: 291 – 296.
57. Intraobserver and interobserver variability in first-trimester transvaginal ultrasound cervical length. Gascon. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2020.
58. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Guidelines. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022;60: 435 – 456.
59. National Academies Press (US): Washington (DC). Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm birth: causes, consequences, and prevention, Behrman RE, Butler AS (eds). 2007.

60. The economicburden of prematurity in Canada. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, Levy A. BMC Pediatr, 2014;14: 93.

61. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. W. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017.

62. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E. et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol , 2018;218:161–80.

63. Feng et al. Prediction of spontaneous preterm birth by cervical length in the first trimester of pregnancy: Comparison of two measurement methods. AOGS, 2021.

## EKLER

### I. Tablolar Dizini

**Tablo-1:** Gebelik Haftasına Göre Preterm Doğumların Sınıflandırılması.....3

<b>Tablo-2 :</b> Preterm Yenidoğanların Erken Dönem Problemleri.....	7
<b>Tablo-3:</b> Preterm Doğumların Uzun Dönem Sonuçları.....	8
<b>Tablo-4:</b> Preterm Doğum Risk Faktörleri.....	9
<b>Tablo-5:</b> Maternal Belirteçler.....	12
<b>Tablo-6:</b> Fetal Belirteçler.....	13
<b>Tablo-7:</b> Spontan PTD İle İlişkili Olabilecek Potansiyel Aday Genler .....	14
<b>Tablo 8:</b> Creasy Risk Skorlama Sistemi.....	31
<b>Tablo-9:</b> Gebelerin Demografik Verileri.....	57
<b>Tablo-10:</b> Hastaların Gebelik Öyküleri.....	58
<b>Tablo-11:</b> Hastaların Servikal Uzunluk Ölçümü Değişimleri.....	58
<b>Tablo-12:</b> Servikal Değişiklik Nedenli Medikasyon İhtiyacı.....	58
<b>Tablo-13:</b> A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Servikal Uzunluk Ölçümlerinin Değişimi .....	59
<b>Tablo-14:</b> A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Servikal Uzunluk Ölçümlerinin Değişim Oranları.....	60
<b>Tablo-15:</b> Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişimi .....	62
<b>Tablo-16:</b> Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları.....	62
<b>Tablo-17:</b> Multipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişimi .....	65
<b>Tablo-18:</b> Multipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları.....	65
<b>Tablo-19:</b> Multipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak ölçümlerinin 11-14 hafta ,16-20 hafta ve 20-24 hafta ölçümlerinin değişimi.....	67
<b>Tablo-20:</b> Multipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları.....	68

<b>Tablo-21:</b> Nullipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Ölçümüne Göre Değişimi.....	69
<b>Tablo-22:</b> Nullipar Gebelerde A, B, C, BC Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta Ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları.....	70
<b>Tablo-23:</b> Nullipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişimi.....	72
<b>Tablo-24:</b> Nullipar Gebelerde Ön Dudak ve Arka Dudak Ölçümlerinin 11-14 Hafta ,16-20 Hafta ve 20-24 Hafta Ölçümlerinin Değişim Oranları.....	72

## II. Grafikler Dizini

<b>Grafik-1:</b> Preterm Doğumun Obstetrik Prekürsörleri.....	4
<b>Grafik-2:</b> Endike Preterm Doğumların Dağılımı.....	5
<b>Grafik-3:</b> Irklara ve Yıllara Göre Preterm Doğum Oranları.....	11
<b>Grafik-4:</b> Gestasyonel Haftaya Göre Servikal Değişim.....	19
<b>Grafik-5:</b> Preterm Doğum ve PPROM'daki Servikal Değişikliğin Kıyaslanması.....	21
<b>Grafik-6:</b> 22-24. Gebelik Haftalarında Servikal Uzunluğa Göre 37. Haftadan ve 34. Haftadan Önce Preterm Doğum Olasılığı.....	40
<b>Grafik-7:</b> Gestasyonel Yaşa Göre Bireyselleştirilmiş Servikal Uzunluk Değişimi.....	43

## III. Şekiller Dizini

<b>Şekil-1:</b> Desidual/Membran Aktivasyonu.....	17
<b>Şekil-2:</b> Spontan Preterm Doğum Patogenezinde Yer Alan Mekanizmaları...	18
<b>Şekil-3:</b> Preterm Doğumda Plasental Vasküler Değişiklikler.....	24

<b>Şekil-4:</b> Dolu Mesane ve Boş Mesane ile Servikal Uzunluk Ölçümü.....	35
<b>Şekil-5:</b> İsthmus- Serviks Ayrımı.....	36
<b>Şekil-6:</b> A: Tek Düzlem Ölçüm Metodu B: Çift Düzlem Ölçüm Metodu ile Serviks Ölçümü.....	47
<b>Şekil-7:</b> Serviksin İlgili Alanları.....	48
<b>Şekil-8:</b> Tek Düzlem Serviks Ölçümü ve İki Düzlem Serviks Ölçümü.....	54
<b>Şekil-9:</b> Servikal Alt Dudak ve Üst Dudak Ölçümü.....	54
<b>Şekil-10:</b> Servikal Ölçüm Prosedürü.....	55

#### **IV. Şemalar Dizini**

<b>Şema-1:</b> Asemptomatik Gebeliklerde Midtrimester Kısa Serviks Taraması ve Tedavisi.....	38
--	----

## TEŞEKKÜR

Bana mesleği öğreten, her zaman yeni perspektifler ve sorgulama yeteneği kazandıran, mesleki bakış açısı ve nosyonu ile hayranlık duyduğum ve her daim örnek aldığım, her zaman desteğini arkamdan hissettiğim , idolüm, saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Gürkan UNCU**'ya,

Mentorluğunun yanısıra yeri geldiğinde hocam, yeri geldiğinde ağabeyim hatta nikah şahidim olan; jinekolojik onkolojiyi sevdiren ve cerrahiye bakış açımı değiştiren saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN**'a,

Bana sadece obstetriyi öğretmek ve sevdirmekle kalmayıp, büyük bir özveri ile jinekolojik cerrahiye de öğreten, varlığını ve vaka karşısındaki cevabını ensemde hissettiğim; hiçbir zaman desteğini, bilgisini, büyüklüğünü ve hocalığını esirgemeyen; saygıdeğer hocam ve aynı zamanda tez hocam **Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR**'e,

Kısa zamanda cerrahi ve klinik nosyonunun yanı sıra, eğitimci kimliği ile çok şey öğrendiğim, jinekolojik onkolojik cerrahide ilerlemeyi kendime hedef edinmemeye sebep olan saygıdeğer hocam **Doç. Dr. Yakup YALÇIN**'a;

Bilgisi, donanımı ve klinik nosyonu ile örnek aldığım saygıdeğer hocam **Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU**'na

Mentorluğu, hocalığı, eğitimci kişiliğinin yanısıra her koşulda hayranlık duyduğum çözüm ve insan odaklı yaklaşımı ile her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam **Doç. Dr. Adnan ORHAN**'a,

Engin bilgi birikimi, cerrahi tecrübesi ve öğretme hevesi ile bana her zaman destek ve yol gösterici olan çok saygıdeğer uzmanım **Op. Dr. Levent Özgen**'e, birlikte keyifle çalıştığımız tüm **asistan, ebe, hemşire** ve **personel** arkadaşlarıma, asistan sürecimde büyük destekçim ve sevgili dostum **Dr. Gözde GÖKTÜRK**'e

En önemlisi de **CANIM AİLEM**' e, bana Uludağ Üniversitesi'nin kazandırdığı en değerli varlık olan, ruh eşim ve en büyük destekçim, hayat arkadaşım sevgili eşim **Op. Dr. Özge ALBAYRAK ÇELENK** 'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Murat Deniz ÇELENK – 2023**

## ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk öğretimimi Vali Rahmi Bey İlköğretim Okulu'nda, Orta öğretimimi ise burslu olarak Işık Kolejinde tamamladım. Lise öğrenimimi Aydın Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2011 yılında liseden mezun oldum ve üniversite giriş sınavında Türkiye Derecesi yaparak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2018 yılında mezun olduktan sonra, Temmuz 2019 itibari ile Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda ilk tercihim olarak yerleştiğim Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevimi ifa ettim.