



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

---

**DÜŞÜK RİSKLİ GEBE POPÜLASYONUNDA  
UTEROSERVİKAL AÇININ SPONTAN ERKEN DOĞUM  
ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

---

Dr. Meryem Dilara YETİMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ekim, 2018

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

---

**DÜŞÜK RİSKLİ GEBE POPÜLASYONUNDA**  
**UTEROSERVİKAL AÇININ SPONTAN ERKEN DOĞUM**  
**ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

---

Dr. Meryem Dilara YETİMOĞLU  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Özkan ÖZDAMAR

İSTANBUL  
Ekim, 2018

# ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Meryem Dilara YETİMOĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "DÜŞÜK RİSKLİ GEBE POPÜLASYONUNDA UTEROSERVİKAL AÇININ SPONTAN ERKEN DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD VE SOYAD

KURUMU

**JÜRİ ÜYELERİ**

**İMZA**

**Tez Danışmanı:** Doç. Dr. Özkan ÖZDAMAR

**Üyeler:**

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi:

## Yazar Bildirimi

“DÜŞÜK RİSKLİ GEBE POPÜLASYONUNDA UTEROSERVİKAL AÇININ SPONTAN ERKEN DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Meryem Dilara YETİMOĞLU,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Ekim, 2018

İmza:

---

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Meryem Dilara YETİMOĞLU



Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. uzmanlık öğrenciliğim döneminde, eğitim ve öğretimimde büyük emeği olan, kitabi bilgilerin ötesinde bizimle hem cerrahi hem hayat tecrübelerini paylaşan hocamız sayın Prof. Dr. Ateş Karateke'ye şükran ve saygılarımı sunarım.

Tezimin yazımında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Özkan Özdamar'a, perinatolojiyi bana sevdiren, ufkumu genişleten, hedeflerimi oluşturmama yardımcı olan, sosyal hayatımda da desteğini hissettiğim sayın Prof. Dr. Gökhan Göynümer'e, klinik bilgilerini, ve hayat tecrübelerini bizimle hocadan öte bir abi gibi paylaşan Doç. Dr. Abdulkadir Turgut'a teşekkürü borç bilirim.

Cerrahiyi bize sevdiren, yorulmadan çalışmak nedir öğreten Doç. Dr. Mesut Polat'a, klinik öğretilerinin yanında evladımı sağlıklı kucağıma almama yardım eden Doç. Dr. Mehmet Küçükbaş'a, sadece uzmanımız olmaktan ziyade bizlere gerçek birer abla ve abi oldukları, dertlerimizle dertlendikleri sevincimizle mutlu oldukları için başta Op. Dr. Işın Karaaslan Başbuğu, Op. Dr. Cemallettin Özarpacı, Op. Dr. Nilgün Tandoğan, Op. Dr. Gamze Yetim Erdem olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarımaya ayrı ayrı teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitimim süresince bütün zorlukları paylaştığım, gece gündüz beraber emek harcadığım, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı personel çalışma arkadaşlarıma zorlu asistanlık eğitimini keyifli bir çalışma ortamı haline getirdikleri için teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu günlere getiren, sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, her türlü kararımda yanımda olan ve destekleyen biricik anne ve babama, doğduğu andan beri en yakın arkadaşım, ablası olmaktan gurur duyduğum, bugüne kadar bütün zor anlarımda yanımda olan canım kardeşime, iyi ve kötü günlerimde kayıtsız şartsız yanımda olan, bu kliniğin bana kattığı en değerli varlığım, kıdemlim, abim, hayat arkadaşım sevgili eşim Op. Dr. İdris Yetimoğlu'na ve bana hayatın anlamını öğrettiği canım oğlum Ömer Veli Yetimoğlu'na çok teşekkür ederim.

Dr. Meryem Dilara YETİMOĞLU  
saylardilara@windowslive.com

## Özet

### **DÜŞÜK RİSKLİ GEBE POPÜLASYONUNDA UTEROSERVİKAL AÇININ SPONTAN ERKEN DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**AMAÇ.** Preterm doğum (PTD) yenidoğan sağlığı açısından olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir. Bu çalışmada; PTD için risk faktörü olmayan gebelerde uteroservikal açığı (UCA) ölçümü yapılarak PTD öngörülme çalışılmış ve prematürite sorunları için önlem alınması gereken popülasyonun belirlenmesi amaçlanmıştır.

**METOD.** Çalışmamız prospektif olarak planlanmış olup, Sağlık Bakanlığı Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Haziran - Aralık 2017 tarihleri arasında kontrol amaçlı başvuran, 16-24 hafta arası tekil gebeliği bulunan kadınlar dahil edildi. PTD için bilinen risk faktörü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veriler (SPSS) 15 programı ile değerlendirildi.

**BULGULAR.** Bizim çalışmamıza dahil edilen düşük risk grubundaki 39 hastanın 4'ünde (%10) PTD gerçekleşti. UCA için cut off değerinin 86° olduğunu ve UCA ölçümünün PTD öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk (p:0.627, %95 CI 0,30-0,85, NPV %88). UCA'daki 1 birimlik artış ise PTD ihtimalini 0,991 kat arttırıyordu. UCA ve CL karşılaştırılmasında ise CL'nin daha güvenilir bir test olduğunu bulduk (EAA 0,545 vs 0,779). UCA ile CL arasında ise ters (Pearson katsayısı: -0,123) ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan (p:0,457) bir ilişki vardı.

**SONUÇ.** Çalışmamızda UCA ölçümünün PTD öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. PTD öngörüsünde kullanılan parametreler olan UCA ve CL'nin karşılaştırılmasında ise CL daha güvenilir bir test olarak görünmektedir.

# *Abstract*

## **AN INVESTIGATION OF THE UTEROCERVICAL ANGLE MEASUREMENT IN PREDICTING PRETERM BIRTH IN A LOW-RISK POPULATION**

**OBJECTIVE.** Preterm delivery (PTD) is associated with negative outcomes in neonatal health. The aim of this study was to determine the population that had to be prevented for prematurity problems by using uterocervical angle (UCA) measurement in pregnant women without risk factors for PTD.

**METHODS.** This study was planned prospectively and women who had a singleton pregnancy between 16-24 weeks were included in the Gynecology and Obstetrics Clinic of Göztepe Training and Research Hospital of the Ministry of Health Istanbul Medeniyet University between June and December 2017. Patients with known risk factors for PTD were excluded. The data were evaluated using the Statistical Package for the Social Science (SPSS) 15 program.

**RESULTS.** PTD occurred in 4 (10%) of 39 patients in the low-risk group included in our study. We found that the cut-off value for the UCA was 86 ° and that the UCA measurement was not statistically significant in the prediction of PTD (p: 0.627, 95% CI 0.30-0.85, NPV %88). A 1-unit increase in the UCA increased the probability of PTD by 0.991 times. In the comparison of UCA and CL, we found that CL was a more reliable test (AUC 0,545 vs 0,779). There was an inverse (Pearson coefficient: -0,123) and no statistically significant (p: 0,457) relationship between UCA and CL.

**CONCLUSIONS.** In our study, UCA measurement was not statistically significant in the prediction of PTD. In the comparison of UCA and CL used in the prediction of PTD, CL appears to be a more reliable test.



---

# İçindekiler

---

<b>Şekil Listesi</b>	<b>ix</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>x</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. UTERUS VE SERVİKSİN ANATOMİSİ.....	3
2.2. DOĞUM EYLEMİNİN FİZYOLOJİSİ VE ENDOKRİNOLOJİSİ .....	5
2.2.1. Moleküler ve Hücrel Regülasyon .....	6
2.2.2. Hormonal Faktörler .....	7
2.2.2.1. Prostaglandinler (PG) .....	7
2.2.2.2. Progesteron .....	7
2.2.2.3. Östrojenler .....	8
2.2.2.4. Oksitosin.....	8
2.2.2.5. Relaksin .....	9
2.2.2.6. Endotelin-1 .....	9
2.3. PTD'nin TANIMI .....	9
2.4. PTD'nin EPİDEMİYOLOJİSİ .....	11
2.5. PATOGENEZ.....	12
2.5.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aksın Erken Aktivasyonu .....	13
2.5.2. Abartılı Enflamatuar Yanıt / Enfeksiyon .....	14
2.5.3. Desidual Hemoraji.....	15
2.5.4. Patolojik Uterin Distansiyon.....	16
2.5.5. Patolojik Servikal Değişiklik .....	16
2.6. PTD'NİN KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ .....	17
2.6.1. Enfeksiyonlar .....	17
2.6.2. Servikal Uzunluk .....	18
2.6.3. Servikal Prosedürler .....	18
2.6.4. Uterusun Konjenital Anomalileri .....	18
2.6.5. Sigara ve Madde Kullanımı.....	19
2.6.6. Beslenme Faktörleri .....	19
2.6.7. Afrikan Amerikalı Olmak.....	19
2.6.8. Genetiğin PTD'ye Etkisi .....	19
2.6.9. Gebelik Geçmişi .....	20
2.6.10. Güncel Gebelik Riskleri.....	20
2.6.11. Kanama ve Kaybolan İkiz .....	20
2.6.12. Çoğul Gebelik ve Uterin Distansiyon .....	21
2.7. SERVİKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	21
2.8. PTD'nin TANISI.....	24
2.8.1. Biyokimyasal Parametreler .....	25

2.8.2. Klinik ve Ultrasonografik Parametreler .....	26
2.8.2.1. Serviksin Digital Muayenesi .....	26
2.8.2.2. Serviksin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi ....	26
2.8.2.3. Fetal Baş Angajmanı .....	28
2.8.2.4. Tokodinamometre (Elektronik Fetal Monitör).....	28
2.8.2.5. UCA Ölçümü .....	29
2.9. PTD TEDAVİSİ .....	29
2.9.1. Yatak İstirahati .....	30
2.9.2. Hidrasyon ve Sedasyon .....	30
2.9.3. Serklaj .....	30
2.9.3.1. Serklaj Teknikleri .....	30
2.9.3.2. Serklajda Maternal Morbidite ve Komplikasyonlar .....	31
2.9.3.3. Acil veya Kurtarma Serklajı.....	32
2.9.4. Servikal Pesser .....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>34</b>
3.1. HASTA SEÇİMİ .....	34
3.2. UTEROSERVİKAL AÇI VE SERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜ .....	35
3.3. İSTATİKSEL ANALİZLER.....	37
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	<b>45</b>
5.1. TARTIŞMA .....	45
5.2. SONUÇ .....	48
<b>Kaynaklar</b> .....	<b>50</b>
<b>Etik Kurul Onay Formu</b> .....	<b>64</b>

---

## Şekil Listesi

---

2.1:	Kadın Genital Sistem Anatomisi .....	3
2.2:	Normal serviks: TA yaklaşımda normal uzunluktaki serviks kanalı izlenmektedir. ....	23
2.3:	Servikste hunileşme: Servikal kanalın belirgin olarak genişleyip 'U' harfi şeklini aldığı izlenmektedir. ....	23
2.4:	Servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü.....	28
3.1:	Uterin serviks uzunluğunun ölçümü .....	36
3.2:	UCA ölçümü .....	37
4.1:	Çalışmaya katılan hastaların doğumdaki gebelik haftaları.....	40
4.2:	UCA ROC analizi .....	42
4.3:	CL ROC analizi .....	43

---

## Tablo Listesi

---

2.1:	Prematüre Bebeklerde Gelişebilen Yaygın Komplikasyonlar .....	11
2.2:	SPTD Yapan Kadınların Demografik Profilleri .....	12
2.3:	Konjenital Uterin Anomalilerde PTD Oranları.....	19
2.4:	Bishop Puanlaması.....	26
4.1:	Akış Diyagramı .....	39
4.2:	Demografik Veriler.....	40
4.3:	Klinik Özellikler .....	41
4.4:	Hastaların doğum haftalarına göre UCA ölçümleri .....	44

AFP.....	Alfafetoprotein
AJOG.....	American Journal Of Obstetrics And Gynecology
ALP.....	Alkalen Fosfataz
ARK.....	Arkadaşları
BPD.....	Biparietal Çap
BV.....	Bakteriyel Vajinozis
C/S.....	Sezaryen
Ca <sup>2+</sup> .....	Kalsiyum
CIN.....	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
COX.....	Siklooksijenaz
CRF.....	Kortikotropin Releasing Faktör
CRL.....	Baş Popo Mesfasi
CRP.....	C-Reaktif Protein
E1.....	Östron
E2.....	Östradiol
E3.....	Östriol
EAA.....	Eğri Altında Kalan
EMR.....	Erken Membran Rüptürü
G-CSF.....	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
HC.....	Baş Çevresi
HPA.....	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
ICAM-1.....	İntraselluler Adezyon Molekülü-1
IL.....	Interlökin
KG/M <sup>2</sup> .....	Kilogram / metre <sup>2</sup>
LDL.....	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LEEP.....	Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü
MHZF.....	Myozin Hafif Zincir Fosfataz
MHZK.....	Myozin Hafif Zincir Kinaz
MM.....	Milimetre
MMP.....	Matriks Metalloproteinaz
PAI-1.....	Tip-1 Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PG.....	Prostaglandin
PPMR.....	Preterm Prematür Membranların Rüptürü
PTD.....	Preterm Doğum

## *Kısaltmalar*

---

PTE.....	Preterm Eylem
ROC.....	Receiver Operator Characteristic
SPSS.....	Statistical Package for the Social Science
SPTD .....	Spontan Preterm doğumun
TA.....	Transabdominal
TLR.....	Tool Like Reseptör
TNF.....	Tumor Nekroz Faktörü
TVU .....	Transvajinal Ultrason
TVUS .....	Transvajinal Ultrason
VKİ .....	Vücut Kitle İndeksi
VS.....	Versus
Y.....	Yaş

### GİRİŞ ve AMAÇ

Bir yenidoğanın yaşamın ilk anlarında en çok ihtiyacı olan solunum ve dolaşım gibi hayati fonksiyonları başta olmak üzere yaşamsal diğer faaliyetleri yapabilmeleri için organların matürasyonunun tamamlanması gereklidir. Matürite ise gebelik haftası ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle 37 gebelik haftası ve sonrası doğumlar zamanında doğum olarak tariflenirken, 37 hafta öncesi doğumlar preterm doğum (PTD) olarak tanımlanmaktadır (1). Preterm doğan bebekler matüritelerini tamamlamadıkları için yenidoğan döneminde hastalık ve hatta ölüm açısından ciddi riskler altındadırlar. Gebeliğin 37. haftasından önce doğum olarak tanımlanan PTD, yaşam kalitesi açısından olumsuz bebek sonuçlarının en önemli belirleyicisidir (2). Preterm bebekler özellikle solunum sıkıntısı, beslenme zorluğu, kötü vücut ısısı regülasyonu ve yüksek enfeksiyon riski nedeniyle komplikasyonlara karşı hassastır (3-5). Tüm neonatal ölümler birlikte değerlendirildiğinde prematüriteye ait komplikasyonlar, neonatal ölümün en büyük nedenidir ve 5 yaşın altındaki çocuklarda ikinci en sık ölüm nedeni olarak görülmektedir. PTD'den doğan bebek mortalitesi ve morbiditesi; gebelik öncesi ve sırasında anneye, doğumdan sonra ise preterm bebeğe yapılan müdahalelerle azaltılabilir (6). Bu nedenle çocuk ölümlerini azaltmak için küresel çabalar prematüriteyi azaltmak üzerine yoğunlaşmıştır. Primer önleme ve PTD riskinin azaltılması için tüm kadınlara yönelik girişimler (örn. Sigara bırakma programı) veya bilinen risk faktörleri olan kadınlarda uygulanacak özel yöntemlerle (örneğin progestasyonel ajanlar, servikal serklaj) riski en aza indirmek amaçlanmaktadır (7).

Meydana gelen PTD'lerin büyük çoğunluğu spontan preterm eyleme (PTE) sekonder olarak gerçekleşen spontan preterm doğumlardır (SPTD). SPTD patogenezinde altta yatan mekanizmalar halen anlaşılacakla birlikte

maternal veya fetal hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın erken aktivasyonu, abartılı inflamatuvar cevap, desidual hemoraji, patolojik uterin distansiyon şimdilik üzerinde durulan teorilerdir.

Yıllarca PTD'nin klinik tanısı servikal dilatasyon ve/veya efasmanın eşlik ettiği düzenli, ağırlı kontraksiyonların varlığına dayanmaktaydı. Bu kriterin PTD ve PTE arasında kesin bir sınır çizdiği varsayılmaktaydı. Artan bir şekilde önceden düşünüldüğüne göre daha kademeli bir geçiş olduğu anlaşılmaktadır. PTD'nin klinik tanısı için biyofiziksel (klinik ve ultrasonografik parametreler) ve biyokimyasal parametrelere dikkat edilmelidir.

Halen, SPTD riski taşıyan kadınları tespit etme kabiliyeti sınırlıdır. Ayrıntılı bir anamnez, servikal fonksiyonları tespit etmek için transvajinal ultrason (TVUS) veya preterm kontraksiyonları tespit etme yöntemleri ile PTD riski taşıyan kadınlar tespit edilmeye çalışılmaktadır (8-9). Birçok pratikte erken doğum için riskli olan hastaları saptamak amacıyla transvajinal ultrason kullanılarak uterin servikal uzunluk ölçümü önerilmektedir (8-9). Serviksin fonksiyonu, yapısının bütünlüğü ile korelasyon gösterir ve bu yapı ultrasonografik servikal uzunluk ve UCA ile değerlendirilebilir. Bir kolajen lif matrisinden oluşan servikal doku, kardinal ve uterosakral ligamentler tarafından desteklenir (10-12). Serviks pelvisteki organlar tarafından baskı görür ve gebelik sırasında büyüyen uterusu karşı direnç gösterir. Daha geniş servikal açı uterus içeriğinin serviks üzerine doğrudan basıncını arttırırken, dar açı internal os üzerine daha az doğrudan basınç oluşturacak bir geometriyi sağlar (11-12). Güncel literatürde UCA'nın PTD öngörüsünde kullanılabileceğini belirten yayınlar (13,125,127) ile birlikte aksini söyleyen çalışmalar (126) da vardır. Gebelikte yapılan TVUS ile UCA ölçümü yapılabilir. Sochacki-Wojcicka ve ark. uterus ve serviks arasındaki açılarının doğumdaki gebelik haftası ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (13).

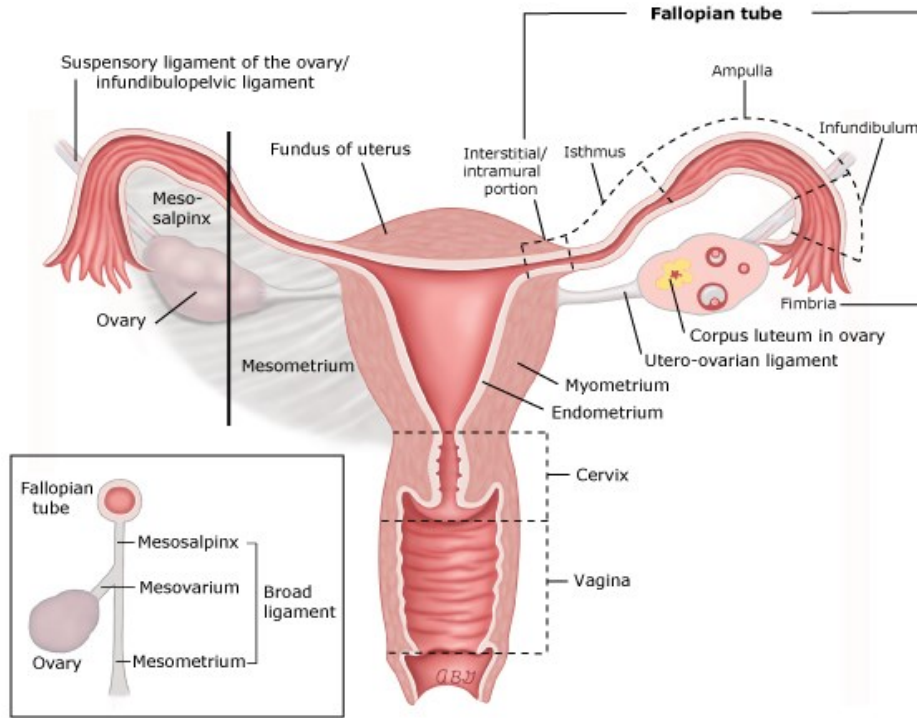
Bu çalışmada amacımız, PTD için risk faktörü olmayan düşük riskli gebe popülasyonunda, UCA ölçümünün PTD öngörüsündeki rolünü değerlendirmek ve bu ölçümün öngörü gücünün, günümüzde bu amaçla sıklıkla kullanılan CL ölçümü ile kıyaslamaktır.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1. UTERUS VE SERVİKSİN ANATOMİSİ

Uterus korpus ve uterus serviks içerir (Şekil 2.1). Üreme çağındaki kadınlarda, korpus serviksten daha büyüktür, prepubertal ve postmenopozal dönemlerde ise benzer boyutlardadır. Bununla birlikte, uterus büyüklüğü, hormonal düzeylere, önceki doğum veya rahim patolojisinin varlığına (örneğin, fibroidler, adenomyoz) bağlı olarak değişebilir.



**Şekil 2.1:** Kadın Genital Sistem Anatomisi  
(2018 UpToDate, Graphic 55921 Version 5.0)

Uterin korpus- Uterusun korpusu veya gövdesi ters üçgen şekle sahiptir. En üstün kısmı fundus olarak adlandırılır ve serviks ile devam eden en alt kısım, isthmus veya alt uterin segment olarak adlandırılır. Bu kısımları uterus korpusunun diğer bölgelerinden ayıran bir anatomik nokta yoktur. uterus üç katmandan oluşur:

- Endometrium - endometriyum bez epitelyumu ve stroma oluşan bir üst tabakası ile uterus kavitesini sarar. Endometriyumun kalınlığı, adet döngüsü veya diğer hormonal stimülasyon ile değişir.
- Myometrium - Myometrium uterusun en kalın tabakasıdır. Çapraz olarak yerleşmiş düz kas liflerinden oluşur.
- Serosa - Uterusun ince dış tabakasıdır.

Serviks- Serviks, endometriyal kavite ve vajina arasında kanal görevi gören boru şeklindeki bir yapıdır. Üst kısım uterus ile devamlılık gösterir.

Serviks alt kısmı vajinaya uzanır. Bazı kadınlarda (örneğin, postmenopozal, pelvik radyasyon takiben), serviks çıkıntı yapmak yerine muayenede vajina ile aynı görünebilir.

Servikal kanal internal os ile endoservikal kanala, eksternal os ile vajinaya açılır. Ektoserviks, vajinaya çıkıntı yapan serviksin yüzeyidir.

Serviks, periferde bulunan ve vajinal duvardaki miyometriyum ile kas arasında sürekli bir tabaka oluşturan, minimal düzeyde düz kas içeren yoğun lifli bağ dokudan oluşur.

Endoservikal kanal glandüler epitel ile kaplıdır. Menarştan sonra vajinada mevcut olan asidik ortama maruz kalmadan dolayı ektoserviks üzerindeki tabaka skuamöz epitele dönüşür. Epitelin glandülerden skuamöze değiştiği alan, transformasyon bölgesi olarak bilinir ve displaziye ve malign transformasyona en duyarlı olan serviks alanıdır (14).

Anterior serviks mesane ile komşuyken, serviksin lateral yönleri geniş ligament ile kaplıdır. Serviksin arka tarafı Douglas boşluğunun ön sınırının bir kısmını oluşturur.

Uterin destek yapıları- Uterosakral ve kardinal ligament kompleksi- Uterosakral / kardinal bağ kompleksi uterus ve üst vajinayı normal aksında

tutmaya yardımcı olur (15). Vajinal uzunluğun korunmasını sağlar ve ayakta duran bir kadına vajinal eksenini neredeyse yatay konumda tutar, böylece levator kası tarafından desteklenebilir. Bu desteğin kaybı uterusun ve vajinal apeksin prolapsusuna katkıda bulunur.

Kardinal bağlar, birkaç santimetre genişliğinde ve serviks ve üst vajinadan pelvik yan duvarlara kadar uzanan bağ dokusu kondansasyonlarıdır. Uterin damarlar çoğunlukla kardinal bağlarla birlikte ilerler.

Uterosakral bağlar, serviks içerisine yerleştirilmeleri sırasında kardinal bağlarla birleştirilen bağ dokusu bantlarıdır. Uterosakral ligamentler posterior ve inferior olarak iskiyal çıkıntı ve sakruma tutunur (16).

Round ligament- Uterus fundusunda fallop tüplerinin anterior ve inferiorundandan başlar, geniş ligamanın katmanları boyunca retroperitoneal olarak ilerler, daha sonra inguinal kanala girerler ve labia majorada sonlanırlar.

Ligament latum- Lateral uterin korpus ve üst serviks içerir. Ligamentum latumun sınırları şunlardır; üstte round ligament; posteriorda infundibulopelvik bağlar; ve aşağıda, kardinal ve uterosakral bağlar. Arter ve venlerin içinde seyrettiği anterior ve posterior yaprakları bulunur. Ligamentin içindeki yapılar retroperitoneal kabul edilir (17).

Ligamentum latum, düz kas ve bağ dokusu içeren viseral ve parietal peritondan oluşur.

Endopelvik fasya- Pelvik iç organlar, pelvik organlara destek sağlayan bir bağ dokusu tabakası olan endopelvik fasya ile kaplıdır, bunların hareketliliği, idrar ve gayta kontrolü, koitus ve doğuma izin verir (18).

Histolojik olarak, endopelvik fasya kolajen, elastin, adipoz doku, sinirler, damarlar, lenf kanalları ve düz kastan oluşur.

## **2.2. DOĞUM EYLEMİNİN FİZYOLOJİSİ VE ENDOKRİNOLOJİSİ**

Doğumun başlamasını kontrol eden faktörler net bilinmemektedir (19). Eyleminin başlamasında hücresel, moleküler ve hormonal olaylar rol almakta olup, bu faktörlerin kombinasyonu myometrial kontraktileiteyi

düzenleyerek doğumda efektif kontraksiyonların oluşmasında rol oynamaktadır.

### **2.2.1. Moleküler ve Hücresel Regülasyon**

Düz ve çizgili kasta hücre içi kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) kontraktiletiyi düzenler. Kalsiyumun hücre içine voltaj veya reseptöre bağlı kanallar yolu ile girdiği ve ayrıca hücre içinde sarkoplazmik retikulumdan salındığı düşünülmektedir. Plazma membranında bulunan aktif transport pompaları ile kalsiyum hücre içine girer ve potasyum dışarı pompalanır. Hücre içinde  $Ca^{+2}$ 'un artması ile kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşur ve bu kompleks, Myozin Hafif Zincir Kinaz (MHZK) enzimine bağlanarak enzimi aktive eder. Myozinin hafif zincirleri bu enzim ile fosforile edilir, myozin zincirinin başında değişiklikler olur ve myozin aktin ile aktomyozin kompleksini oluşturur. Aktin, myozinin ATP'az aktivitesini açığa çıkararak kasta kontraksiyon meydana getirir. Düz kasta relaksasyon ise Myozin Hafif Zincir Fosfataz (MHZF) enziminin yardımı ile myozin molekülünden fosfat grubunun çıkarılması sonucu gerçekleşir. Aktin, defosforile olmuş myozini tanımayacağından aktin-myozin bağı kopar, kas gevşer.  $Ca^{+2}$ 'un birikimi cAMP'nin regülasyonuna bağlıdır. cAMP'ye bağlı fosforilasyon ile MHZK inhibe edilir. Gebelik öncesinde saptanamayan veya az miktarda bulunan gap junction bağlantılarının, gebelik ilerledikçe sayı ve boyutlarında artış olur. Term ve preterm eylem (PTE) esnasında GJ'ların myometriumda bol miktarda olduğu saptanmıştır (20). Gap junction, elektrik aktivite iletimini hızlandıran ve hücreler arası küçük moleküllerin geçişinin sağlandığı özel protein kanallarıdır (21). Bu kanal konneksin adı verilen altı özel proteinden oluşur. Konneksin 43 myometrial gap junctionlarındaki ana yapısal proteinlerdendir. Ekspresyonu östrojenlerle uyarılırken progesteron ile inhibe olur (22). İn vitro yapılan çalışmalarda, uterin örneklerde östrojen/progesteron oranındaki artışla ve ortama prostaglandinlerin eklenmesiyle GJ 5 oluşumunun arttığı, bunun yanında prostaglandin sentez inhibitorlerinin dokuya eklenmesiyle de GJ oluşumunun durduğu gösterilmiştir (23). Myozin, kas kasılmasının ana protein yapısıdır; baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımdan oluşur. Düz kasta myozin ve aktin flamanları çizgili kasta olduğu gibi fibriller halinde organize olmayıp, gelişmiş güzel demetler halinde bulunurlar. Düz kas hücrelerinin bu kesintisiz ve

homojen dağılımı sayesinde aktin proteini, myozin ile kalın flamanların tüm uzunluğu boyunca ilişkidir. Böylece uterus oldukça fleksibl bir yapı kazanmakta, çizgili kastan on kat daha fazla kısalabilmekte ve fetusun her türlü pozisyonunda yeterli kontraktiletiyi sağlayabilmektedir.

## **2.2.2. Hormonal Faktörler**

### **2.2.2.1. Prostaglandinler (PG)**

Servikal yumuşama, membranların yapısında değişiklik ve myometrium kasılmasında etkilidir. Myometrial kontraksiyonlar öncesinde prostaglandinler amnion sıvısında artar ve doğumda korion ve amnionda prostaglandin sentaz aktivitesi arttığı görülür (24). Prostaglandinlerin eylem esnasında artışı, fetal zarlar ve desidua parietalisin vajinal sıvılarla karşılaşması sonucu bakterilerin toksin ve sitokinleri tarafından oluşturulmaktadır (24). Eylemde maternal kanda PG'ler ve arasidonik asit artmaktadır. PG sentez inhibitorleri olan aspirin ve indometazin eylemi geciktirir. Servikal muayene, membranların alt segmentten sıyrılması veya rüptürü prostaglandin salınımına neden olur. Araşidonik asit yolu siklooksijenaz yoluna kayar ve bol miktarda PGE2 sentez edilir. Eylemde, dolaşımında ve lokal olarak östrojenin artması lipazları aktive eder ve arasidonik asit serbestleşir. Desidua ve/veya koryondan salınan relaksin, amnion zarından prostaglandin salınımını düzenlemektedir. Relaksin, PGI2 artışına neden olarak progesteron benzeri etki yapar. Östrojen ve relaksinden başka platelet agreve edici faktör, koryon prorenin, bradikinin, progesteron, aktivin ve inhibin gibi hormonlar da desidua, koryon ve amniondan PG salınımını sağlamaktadırlar (25).

### **2.2.2.2. Progesteron**

Plasenta, progesteron için steroid sentezindeki gerekli maddeleri anne ve fetustan sağlar. Plasental progesteronun çoğunluğu maternal kolesterolden sentezlendiğinden, uteroplental perfüzyon derecesi ve fetusun sağlık durumu progesteron üretimini etkilemez. P 6 (26). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin proteini hidrolize edilerek aminoasitler fetusa geçerken, kolesterol esterlerinin hidrolizi ile de esansiyel yağ asitleri elde edilir. Progesteron plasentanın yanı sıra desidua ve fetal membranlarda da

sentez edilebilir (27). Progesteron oksitosin ve prostaglandin reseptör inhibisyonu, gap junction inhibisyonu ve oksitosin, prostaglandin sekresyonunun supresyonu gibi mekanizmalarla gebeliğin devamında rol oynar (28).

### **2.2.2.3. Östrojenler**

Gebelikte giderek artan östrojen değerlerinin kaynağı primer olarak fetustur. Fetal surrenalden ve maternal kandan alınan dihidroepiandrostenodionsulfat (DHEAS) plasentada dihidroepiandrostenodion'a (DHEA) dönüşür ve DHEA, plasentada önce androstenodion ile testosterona, daha sonra da östron (E1) ve östradiole (E2) çevrilir. Plasentada 16-hidroksilaz enzimi olmadığından östron ve östradiolden ostriol (E3) yapılamaz. Fetal karaciğerde DHEAS, hidroksi DHEAS'a çevrilir ve plasental sulfatazlarca plasentada ostriol sentezlenir (29). Plasentada östrojen üreten p-450 aromataz enzim sistemi progesteronda olduğu gibi prekürsörlerini plasenta dışından sağlamak zorundadır. Gebelik boyunca diurnal ritm gösteren irregüler kontraksiyonlar gece 23-01 saatleri arasında pik yapmakta ve bu saatlerde bazı maternal hormonlarında (DHEA-S, kortizol, ostriol, oksitosin, adrenokortikotropik hormon, progesteron ve melatonin) pik yaptığı bilinmektedir. Fetusun ölü olduğu gebeliklerde plazma östradiolu düşmekte ve kontraksiyonların diurnal ritmi bozulmaktadır (30). Östrojenler eylemin başlatılmasında direkt etkili olmamakla beraber gap junction proteinlerinin oluşumu, oksitosin reseptörlerinin artması, uterusun oksitosine duyarlanması ve serviksin olgunlaşmasında rol oynamaktadır.

### **2.2.2.4. Oksitosin**

Oksitosin, östrojenlerin etkisi ile desidua ve koryonda sentez edilir. Oksitosin reseptörlerinin konsantrasyonu östradiol-17 $\beta$  ve progesteron düzeylerine bağlıdır. Östradiol, oksitosin reseptör konsantrasyonunu artırırken, progesteron azaltmaktadır. Gebe kadında oksitosin reseptör konsantrasyonu, 12-13. gebelik haftalarından itibaren artmakta, term ve preterm eylemde normalin 50-100 katına çıkmaktadır (23,30). Oksitosin reseptörleri, myometriumdaki başka meme, beyin, pankreas, karaciğer veya yağ hücrelerinde de bulunur. Son yıllarda preterm eylemin

durdurulmasında oksitosin reseptörlerine afinite gösteren oksitosin 7 antagonistleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu antagonist madde (Atosiban) uterus kasılmalarını kompetitif inhibisyon ile durdurmaktadır. Oksitosin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak ve MHZK fosforilasyonunu artırarak kontraktiletiyi artırır. Ayrıca hücre içi depolardan kalsiyum salınımını artırır ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyum depolamasını inhibe eder. Böylece aktin-myozin ilişkisini uzatarak kas kasılmasının artırır. Hücre membranındaki CaMg ATPaz enzimi hücre membranı boyunca kalsiyumun geriye transportunu sağlayabilir. Oksitosin bu enzimi inhibe eder ve kontraktiletiyi arttırır. Doğum eyleminin ilk evresinde oksitosin düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve ikinci evresinde de bu yükselişin daha arttığı saptanmıştır. Doğum eyleminden hemen önceki günlerde, uterus oksitosine duyarlı hale gelmektedir.

#### **2.2.2.5. Relaksin**

Primer olarak korpus luteumda yapılan ayrıca myometriyum, desidua ve plasenta tarafından da sentezlenebilen bir hormondur. Yapı olarak insulin ve insuline benzeyen büyüme faktörlerine benzemektedir. 1. trimesterde relaksin düzeyleri çok yüksektir. Relaksin özellikle ilk trimesterde uterin aktiviteyi bloke etmede ve gebelik boyunca myometriyumun sessiz kalmasını sağlamada muhtemelen progesteron ile sinerjistik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımını da baskılayabilir (31).

#### **2.2.2.6. Endotelin-1**

Muhtemelen gebeliğin uyardığı hipertansiyon etyolojisinde rol oynayan kuvvetli vazokonstruksiyon yapan maddedir. Kuvvetli bir uterotonin olan endotelin-1 gebe olmayan uterustan alınan miyometriyum bantlarında kuvvetli kasılma yapar. Bu etki hücre içi depolardan kalsiyum salınması ya da hücre içerisine kalsiyum girişini hızlandırarak olmaktadır (31).

### **2.3. PTD'nin TANIMI**

PTD, doğum ağırlığından bağımsız olarak 20. Gebelik haftasından sonra olan ve 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumları

ifade etmektedir. 37. gebelik haftasından önce doğanlar preterm veya prematür infant olarak adlandırılmaktadır. Düşük doğum ağırlığı; doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması, çok düşük doğum ağırlığı; 1500 gramın altında olması ve çok aşırı düşük doğum ağırlığı; 1000 gramın altında olması olarak tanımlanmaktadır. 20. ve 37. Gebelik haftaları arasındaki sınırlar bilimsel olmaktan ziyade tarihseldir (32). 36., 37.ve hatta 38. gebelik haftalarında doğan infantlar bir veya daha fazla organın immatüritesine bağlı olarak yenidoğan döneminde ve hatta hayat boyu mortaliteye maruz kalabilmektedirler. Doğumdaki gebelik haftası ölü doğum, yenidoğan ve infant ölümleri, uzun dönem fiziksel ve zihinsel morbidite de dahil olmak üzere kötü gebelik sonuçları ile güçlü şekilde ilişkilidir. Dünya sağlık örgütü 2005 yılında gerçekleşen doğumların yaklaşık % 9.6'sının preterm (yaklaşık 13 milyon) olduğunu tahmin etmektedir. Afrika ve Asya'daki doğumlar bu olguların yaklaşık 11 milyonunu oluşturmaktadır. Avrupa'daki oranlar (%6.2), Afrika (%11.9) ve Kuzey Amerika (%10.6) ile kıyaslandığında en düşüktür (33). Son adet tarihinin kesin olarak tespit edilemediği gebeliklerde, gestasyonel haftayı belirlemek için günümüzde ultrasonografik ölçümlere başvurulmaktadır. Bu amaçla ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerden gebeliğin ilk trimestrında baş popo mesafesi (CRL) ölçümü özellikle çok değerlidir ve %95 güven aralığında +/-3 gün tahmin yapılabilir (34). 13. haftadan itibaren biparietal çap (BPD) ve baş çevresi (HC) ölçümleri kullanılır ancak bunlar ilk 12 haftada ölçülen CRL kadar kesin sonuç vermeyebilir (35). Bu nedenle son adet tarihinin bilinmediği durumlarda PTD eyleminin tanısı için erken hafta gebelik ultrasonografisi çok değerlidir.

37nci gebelik haftasından önce meydana gelen canlı doğumların insidansı yaklaşık olarak %7-10 olarak bildirilmiştir. Ancak yenidoğanlarda tespit edilen morbidite ve mortalitenin %75'i prematüre grupta ortaya çıkmaktadır. Ölümcül konjenital anomaliler dışındaki bütün yenidoğan ölümlerinin %75-90'ından PTD direkt olarak sorumludur (36).

Önceki yıllarda, PTD'lerle ilgili morbidite ve mortalite araştırmalarında en yüksek doğum riski olan 32. gebelik haftasının altındaki gebeliklere odaklanılmıştı. PTD'lerin %70'den fazlası 32-36. gebelik haftaları arasında olmakta ve orta preterm (32 0/7 ve 33 6/7) ve geç preterm infantları (34



0/7 ve 36 6/7 haftalar) içermektedir (37). Geç preterm infantlar, ebeveynler ve sağlık çalışanları tarafından sıklıkla normal yenidoğan olarak kabul edilmekle beraber doğum sonrası term infantların hastanedeki kalışları esnasında mortalite oranı 3,5 kez daha sık olup, yenidoğan mortalite oranları da 4,6 kat daha fazladır (38). Prematüre bebeklerde görülen en önemli sorunlar organ immatüritesine bağlıdır (Tablo 1) (39). Günümüzdeki teknolojik gelişmeler sayesinde, sadece çok düşük ağırlıklı (1500 gramın altında) bebekler bu tehlikelere maruz kalabilmektedir.

**Tablo 2.1:** Prematüre Bebeklerde Gelişebilen Yaygın Komplikasyonlar

Respiratuar distress sendromu
Hipotermi, hipoglisemi
Hiperbilirubinemi
Bronkopulmoner displazi
Patent duktus arteriosus
Nekrotizan enterokolit
İntraventriküler hemoraji
Neonatal sepsis
Menenjit
Pnömoni
Prematürite retinopatisi

## 2.4. PTD'nin EPİDEMİYOLOJİSİ

Meydana gelen PTD'lerin yaklaşık olarak %70'i spontan olarak başlayan PTE (%45) veya preterm prematür membranların rüptürü (PPMR) (%25) sonucu olarak meydana gelmektedir. Maternal veya fetal problemlere bağlı olarak gelişen erken doğum oranları ise %30 civarında kalmaktadır. SPTD servikal yumuşama ve silinme, desidual aktivasyon ve/veya uterin kontraksiyonlar ile başlayabilmektedir. Servikal yumuşama, doğumun başladığının en yaygın başlangıç kanıtıdır. 28.-36.gebelik haftalarında doğum yapmış kadınların 22.-24. Gebelik haftalarında yapılmış servikal uzunluk ölçümlerinin önemli derecede kısa olması, servikal yumuşamanın 24. gebelik haftasından önce başladığını göstermektedir (40). SPTD yapan kadınların demografik profilleri Tablo 2'de gösterilmiştir fakat dikkat

edilmesi gereken bir nokta da PTD yapan kadınların yarıya yakınında açıkça bir risk faktörü bulunmamasıdır (40).

**Tablo 2.2:** SPTD Yapan Kadınların Demografik Profilleri

- Genital sistemde kolonizasyon, enfeksiyon veya müdahale hikayesi
- Üriner sistem enfeksiyonu ve bakteriüri
- Seksüel yolla bulaşan enfeksiyonlar, örneğin Klamidya, Gonore, HPV
- Bakteriyel vajinozis
- Servikal displazi ve tedavisi
- Spontan veya indüklenmiş düşük
- Afrikan Amerikalı olmak
- Gebelikte nedeni bilinmeyen kanama
- Önceden SPTD hikayesi olması
- Uterin anomali
- Yardımcı üreme teknikleri
- Çoğul gebelik
- Sigara ve madde kullanımı
- Kötü beslenme ve düşük kilo ile gebe kalma
- Periodontal hastalık
- Düşük eğitim düzeyi, gelir ve sosyal statü
- Prenatal bakıma geç başlama
- Bir veya birden fazla yaşam alanında yüksek düzeyde şahsi stres yaşama (boşanma, ayrılık, ölüm vb.)

## **2.5. PATOGENEZ**

Birçok klinik araştırmanın ortak sonucu olarak patogeneizde 4 ana süreçten bahsedilmektedir:

- Maternal veya fetal hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın erken aktivasyonu
- Abartılı inflamatuvar cevap / enfeksiyon
- Abrupsiyon (desidual hemoraji)
- Patolojik uterin distansiyon

Bu süreçler servikal kısılmaya yok açabilir ve doğum eylemi gerçekleşmeden çok önce ortaya çıkabilir (41).

### **2.5.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aksın Erken Aktivasyonu**

Stres, maternal ve fetal kompartmanlarda bir dizi fizyolojik adaptif yanıtı aktive eden ortak bir unsurdur. Bu açıdan HPA aksın erken aktivasyonu PTD'yi başlatabilir. Anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere major maternal fiziksel veya psikolojik stresler maternal HPA aksını aktive edebilir ve biraz daha yüksek oranda PTD ile ilişkilidir (41-42). Li D. ve ark.nın yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında, gebeliğin erken döneminde depresif belirtileri olan kadınların bu semptomları olmayan kadınlara göre neredeyse iki kat PTD riski olduğunu gösterilmiştir (43). PTD riski, depresyonun şiddeti arttıkça artmış ve “doz-yanıt” etkisi ortaya çıkmıştır. Ek olarak, büyük bir New York veritabanından elde edilen veriler, travma sonrası stres bozukluğu olan annelerde PTD olasılığının daha yüksek olduğunu kanıtladı (44).

Prematür fetal HPA aktivasyonu uteroplental vaskülopatinin stresinden kaynaklanabilir ve maternal strese göre takip eden PTD ile daha yüksek korelasyon gösterir (44). Kelly ve ark.nın yaptığı çalışmada; ≤35 ila 36 haftada gerçekleşen PTD'nin, uteroplental vasküler hasar, kanama, fetal vasküler bozulma veya maternal spiral arterlerin normal fizyolojik dönüşümünün olmaması nedeniyle dört ila yedi kat arttığı gösterilmiştir (45). Kramer ve ark.nın yaptığı başka çalışmada şiddetli preeklampsi SPTD riskinde üç kat artış ile ilişkili olduğu bulunmuş (46). PTD daha erken meydana geldiğinde, ikinci gebelikte bu komplikasyonlardan birinin riski daha yüksektir (47).

HPA aktivasyonunun SPTD'ne neden olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır:

- Plasenta salgılarında artış ve kortikotropin salgılatıcı hormonun salınması, “plasental saat” programlaması gibi görünmektedir (47).
- Fetal hipofiz adrenokortikotropik hormon salgılanmasının artması, miyometriumu aktive edebilen ve doğumu başlatabilen plasental östrojenik bileşiklerin ve prostaglandinlerin üretimini uyarır (48).

### 2.5.2. Abartılı Enflamatuvar Yanıt / Enfeksiyon

Laboratuvar ve klinik veriler SPTD ile hem sistemik hem de genitoüriner sistem patojenlerinin varlığı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Örneğin; Sheiner ve ark.nın yaptığı, retrospektif 199.093 doğumun dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %2.5'inde PTD ile diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olan asemptomatik bakteriüri vardı (49). Tersine asemptomatik bakteriüri tedavisi PTD riskini azaltmaktaydı (50). Donders ve ark.nın yaptığı, 759 kadının dahil edildiği başka bir çalışmada vajinal flora değerlendirilmiş, normal vajinal florası olan kadınların anormal vajinal florası olan kadınlara göre 35 gebelik haftası öncesi doğum riskinin %75 daha az olduğu gösterilmiş (51).

Hem klinik hem de subklinik koryoamniyonit PTD'lerde term doğumlara göre daha yaygındır ve 30. gebelik haftasından önce PTD'nin % 50'sini oluşturur (52). Bakteriyel ligandların desidual, amnion-korion ve servikal ve plasental hücrelerdeki ve yerleşik lökositlerdeki toll-like reseptörlere (TLR) bağlanması, transkripsiyon faktörü NF kappaB'yi indükler ve bu da duyarlı bireylerde maternal ve/veya fetal inflamatuvar yanıtı tetikler. TLR aktivasyonu sadece bakteriyel moleküllere bağlı değildir, aynı zamanda hücre içi sinyal adaptörleri (örneğin, MyD88), ko-reseptör molekülü (örneğin, CD14) ve diğer reseptör modülatörlerine (TLR2, IL-6 reseptörü, gp130 ve RAGE) de bağlıdır (53).

Bu TLR aracılı yanıt, sonuçta aktive edilmiş nötrofillerin ve daha az ölçüde aktive edilmiş makrofajların ve çeşitli proinflamatuvar medyatörlerin (örn., Interlökinler [IL] 1,6 ve 8; tumor nekroz faktör (TNF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), koloni uyarıcı faktör-2 salınımını uyarır. Bu uyarı sonucu salınan IL-1beta ve TNF; koryonda prostaglandin metabolize edici enzimi, 15-hidroksi-prostaglandin dehidrogenazı inhibe ederken, amnion ve desiduada siklooksijenaz (COX) 2 ekspresyonunu indükleyerek prostaglandin üretimini artırır. Ayrıca, IL-1beta ve / veya TNF, amnio-koryon, desidua ve serviks içindeki çeşitli matriks metalloproteinazların (MMP) ekspresyonunu, fetal membranların ve serviksin hücre dışı matrisini bozmak için de doğrudan etkilidir (54).

Korioamniyonit, ek PPMR'ye neden olan MMP'leri ve IL-1beta ve / veya TNF'yi serbest bırakabilen nötrofilleri uyaran IL-8 ve CSF-2 için yoğun desidual immün boyama ile ilişkilidir, IL-8 ve CSF-2'nin çıkışını büyük ölçüde artırır. TNF-alfa ek olarak kendi başına apoptozu indükleyebilir. Amniyon epitelyal hücrelerinde artmış TNF seviyeleri, artmış apoptoz preterm erken membran rüptürü ile ilişkili bulunmuştur. Chorioamnionitis ayrıca desidual ve fetal membran prostaglandin üretimini ve nötrofiller uyaran ve aktive eden G-CSF ekspresyonuna neden olan desidual ve membran IL-6 üretimini artırır. Bu nedenle, enfeksiyona hem maternal hem de fetal inflamatuvar yanıtlar PTD ve preterm erken membran rüptürüne yol açabilen süreçlerdir (55).

### **2.5.3. Desidual Hemoraji**

Desidual hemorajiden kaynaklanan vajinal kanama, artmış PTD ve PPMR ile ilişkilidir. Decidual hemoraji (plasental abruption) hasar görmüş desidual kan damarlarından kaynaklanır ve klinik olarak vajinal kanama veya retroplasental hematoma oluşumu olarak ortaya çıkar (56).

341 hastanın dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında birkaç kez vajinal kanama tarifleyen hastalarda PTD ve PPMR riski 7 kat artmış olarak bulundu. Başka bir çalışmada %38 PTD yapan hastanın %36'sında hemosiderin birikimi ve retrokoryonik hematoma gelişimi ile seyreden okkult desidual hemorajisi mevcuttu. Term doğum yapan hastaların ise sadece %0.8'inde bu bulgular mevcuttu ( $p < 0.01$ ) (57).

Desidual hemoraji, yoğun lokal trombin oluşumuna neden olur. Progesteron gibi hormonal faktörler önemli bir modülatör rol oynar (58). Trombin de desidual hücrelerde fibrinolitik sistemin elementlerinin sentezini indükler (59). Bununla birlikte, trombinin primer etkisi, abrupsiyon ayarında kanamanın önlenmesi için tip-1 plazminojen inhibitörünün (PAI-1) oluşturulması yoluyla fibrinolizi inhibe etmektir; bu da, abrupsiyonla ilişkili desidual proteolize ve PPMR'ye esas olarak trombinle güçlendirilmiş MMP'nin aracılık ettiği anlamına gelir.

Laboratuvar çalışmalarında koagülasyon sırasında artan az miktarda trombinin bile uterusun kontraksiyon sıklığını, amplitüdünü arttırdığı görülmüştür. Ablasyona bağlı trombin oluşumunun da desidual hücrelerde

progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe ederek desidua fonksiyonel progestin çekilmesini başlattığı görülmektedir. IL-1 beta ile olan desidual hücre progesteron reseptörünün ekspresyonunun inhibisyonunda olduğu gibi, ERK 1/2'de progesteron reseptörlerinin proteininin ve mRNA ekspresyonunun trombin inhibisyonuna aracılık eder. Bu, antepartum kanaması ile komplike olan gebeliklerde PTD'yi açıklayan mekanizma olabilir. Bununla birlikte, desidual kanama olan bölgede salınan trombinin esas amacı, uterus kasılmalarını uyarmaktan ziyade hemostazı sürdürmektir (60).

#### **2.5.4. Patolojik Uterin Distansiyon**

Çoğul gebelik, polihidramnios ve diğer aşırı uterus distansiyon nedenleri PTD için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Myometriumun artan distansiyonu, ara bağlantıların oluşumu, oksitosin reseptörlerinin up regülasyonu ve enflamatuar sitokinlerin ve prostaglandinlerin üretimini, uterus kasılmaları, servikal dilatasyondan önce kritik olaylar olan miyozin hafif zincir kinazın üretimini indükler (61). Myometrial distansiyon ayrıca kollajenoliz ve inflamasyondaki önemli rolleri olan genlerin ekspresyonunu da artırır (62).

Fetal membranların distansiyonu miyometriyal aktivasyona katkıda bulunur. Sitokinler, prostaglandinler ve kollajenaz üretimi membran gerilmesiyle birlikte artar (63).

#### **2.5.5. Patolojik Servikal Değişiklik**

Servikal yetmezlik, doğum öncesi gebelik kaybına ve PTD'ye yol açan uterus serviksin patolojik dilatasyonu ve / veya effasmanını ifade eder. Korpusun eşlik eden distansiyonu ile birlikte veya tek başına ortaya çıkabilir ve serklaj seçili durumlarda yardımcı olabilir (64).

İntrensek servikal faktörlere bağlı servikal yetmezlik muhtemelen nadir bir olaydır. Hem, hem de miyotik ritm amniyotik sıvı, fetal membran ve desidual antiproteaz aktivitesinin maksimal olduğu durumlarda viabilite öncesi servikal dilatasyon görülme ihtimali artar. Genetik faktörler de PTD fenotipinde rol oynayabilir. Örneğin, anti-enflamatuar IL-10 G mikrosatelidindeki G13 alelinin artması, kontrollerle karşılaştırıldığında

servikal yetmezliği olan kadınlarda daha sık görülür, bu da, anti-inflamatuar modülatörlerin yapısal olarak arttırılmasının, PTE veya PPMR fenotipinden ziyade, servikal yetmezlik oluşturabileceğini düşündürmektedir (65).

Servikal yetmezliğin varsayılan mekanik nedenleri bile başka etiyolojilere sahip olabilir. Bir loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) sonrasında doğum yapan 624 kadının retrospektif bir kohort çalışmasında, PTD riski iki kat artmıştır ve tekrarlanan prosedürler veya daha büyük biyopsilerden sonra risk daha da artmıştır (66). Bununla birlikte, bu belirgin etki, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 3 olan kadınlardan başka bir retrospektif kohort analizi ile karşılaştırıldığında, CIN bulunmayan kadınlardan başka bir retrospektif kohort analizi ile karşılaştırıldığında, SPTD'ye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu saptamıştır (67). Bu, tek başına servikal cerrahi yerine CIN gelişimiyle ilişkili immünolojik, klinik veya sosyal risk faktörlerinin PTD oranlarını arttırabileceğini düşündürmektedir.

## **2.6. PTD'NİN KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ**

### **2.6.1. Enfeksiyonlar**

Sistemik ve genital yol enfeksiyonları PTD ile ilişkilidir. Spontan PTE ve intakt membranları olan hastalarda alt genital sistem florası amniyotik sıvı, plasenta ve membranlarda yaygın Şekilde bulunmaktadır. Bu flora reaplasma realitikum, Mycoplasma hominis, Fusobakterium türleri, Gardnerella vaginalis, Peptostreptokoklar ve Bakteroides türlerini içermektedir. Enfeksiyonun klinik ve histolojik kanıtı doğumdaki gebelik haftası düştükçe, özellikle de 30-32. gebelik haftasından önce artmaktadır. Pozitif kültür frekansı 30. haftada %20- 30 iken, 23-24. gebelik haftalarında %60'a yükselmektedir. 34. gebelik haftasından sonra enfeksiyon kanıtları çok azalmaktadır (68).

Bakteriyel vajinoziste (BV), vajinanın ekosistemi bozulmakta, böylece normalde dominant olarak bulunan laktobasillerin yerini büyük çoğunlukla gram negatif anaerobik bakteriler (r. Gardnerella vaginalis, Bacteroides, Prevotella, Mobilincus ve Mycoplasma türleri) almaktadır. Bakteriyel vajinozis SPTD riskinde 2 kat artışla ilişkilidir. BV gebeliğin erken

dönemlerinde tespit edilirse risk artmaktadır. Bu ilişkiye rağmen BV'in antibiyotik ile eradikasyonu PTD riskini tamamen ortadan kaldırmaz (69). Ayrıca, bakteriyel vajinozisin koryoamnionit oluşturan assendan enfeksiyona predispozisyon oluşturduğu belirtilmiştir (70). Genital sistem dışındaki enfeksiyonlar, çoğunlukla üriner sistem ve intrabdominal enfeksiyonlarda (örneğin piyelonefrit ve apandisit gibi) PTD ile ilişkilidir.

### **2.6.2. Servikal Uzunluk**

Transvajinal servikal uzunluk ölçümü ile PTD riski ters ilişkilidir. 22. ile 24. gebelik haftalarında servikal uzunluğu 10. persentil ve altında (transvajinal ultrason (TVUS) ile 26 mm) olan kadınların, servikal uzunluk ölçümü 75.persentilden fazla olan kadınlarla kıyaslandığında 35. gebelik haftasından önce PTD yapma riski 6,19 kat ve 32. gebelik haftasından önce PTD yapma riski 7,7 kat artmaktadır (71). Bununla birlikte kontraksiyonların PTD'nin başlangıcını haber vermediğini gösteren azımsanmayacak kanıtlar mevcuttur (72) ve progesteron desteği servikal kısalmadaki ilerlemeyi yavaşlatmakta ve önceden PTD öyküsü olsun veya olmasın 24. gebelik haftasından önce tedaviye başlanması PTD riskini azaltmaktadır (73).

### **2.6.3. Servikal Prosedürler**

Tarihsel olarak servikal cerrahiler konizasyon ve PTD için risk faktörleridir.

### **2.6.4. Uterusun Konjenital Anomalileri**

Mülleryen füzyon defektleri (unikornuat, bikornuat, didelfis, septat, arkuat ve T-şekil) olarak bilinen uterusun konjenital yapısal anomalileri serviks, uterin corpus veya her ikisini de etkileyebilmektedir. Uterin malformasyonlu kadınlardaki PTD riski spesifik malformasyon ve obstetrik öyküye bağlı olarak %25-50 arasındadır. Plasentanın uterin septuma implantasyonu, plasental separasyon ve hemoraji yoluyla PTD'ye neden olabilmektedir (74). Tablo 3'te uterin anomalilerde oranları verilmiştir (75).



**Tablo 2.3:** Konjenital Uterin Anomalilerde PTD Oranları

Uterin Anomali	Erken Doğum Oranları (%)
Unikornuat	% 33.3
Bikornuat	% 30.6
Didelfis	% 33.3
Arkuat	% 10.0
Septat	% 12.8
T-şekil	% 11.1

### 2.6.5. Sigara ve Madde Kullanımı

Sigara artmış PTD riski ile ilişkilidir ve diğer risk faktörlerinden farklı olarak gebelik sırasındaki müdahalelerle kaçınılabilmektedir (76). Sigara kullanımının, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını upregülasyon yoluyla artırarak, myometriyumun oksitosine duyarlılığında artışa neden olup PTD riskini arttırdığı bildirilmiştir (77).

### 2.6.6. Beslenme Faktörleri

Gebelik öncesi düşük maternal ağırlık (vücut kitle indeksi (VKİ) < 19.8 kg/m<sup>2</sup>), artmış PTD riski ile ilişkili bulunmuştur (78). Ayda bir kez veya daha fazla balık tüketen kadınlar, az veya hiç balık yemeyenlere göre daha düşük PTD oranlarına sahiptir (79). Beslenme yetersizliği sonucu gelişen maternal folat eksikliğinin, özellikle üçüncü trimesterde geliştiğinde PTE ve doğum riskini arttırdığı bildirilmiştir (80).

### 2.6.7. Afrikan Amerikalı Olmak

Afrikan Amerikalı olmak tek başına PTD riskini herhangi bir etnik grup veya ırkla kıyaslandığında arttırmaktadır (81). Afrikan Amerikalılarda sosyal ve tıbbi risk faktörleri hesaba katıldığında dahi PTD oranlarındaki farklılık belli şekilde sürmektedir (82). Etyolojiden bağımsız olarak bütün Afrikan Amerikalı kadınların PTD riski açısından diğer risk faktörlerinin yokluğuna rağmen artmış risk altında olduğu düşünülmektedir.

### 2.6.8. Genetiğin PTD'ye Etkisi

Genetiğin PTD'ye etkisi çok sayıda gözleme dayanmaktadır. Öncelikle kadının PTD aile hikayesi kendi riskini etkilemektedir. Kendisi preterm

doğmuş kişinin preterm çocuk doğurma riski artmıştır. 36. haftada preterm doğanların rölatif risk oranı 1.18 (%95 GA, 1.02-1.37) iken 30. haftada preterm doğanlarda rölatif risk 2.38 (%95 GA, 1.37-4.16)'dir.

### **2.6.9. Gebelik Geçmişi**

En güçlü geçmiş risk faktörü 16. ve 36. gebelik haftaları arasında doğum yapmış olmaktır. Genellikle 1,5 – 2 kat riski arttırmaktadır ama önceki PTD'lerin sayısı, sırası ve gebelik haftası gibi değişkenlere bağlı değişebilmektedir.

Eğer önceki PTD ikiz gebelikte olmuşsa, sonraki tekiz gebelikte PTD riski ikiz gebeliğin doğum zamanı 34. gebelik haftasının altında ise artmaktadır. Eğer önceki ikiz gebeliğin doğumu 34. gebelik haftasından sonra olmuşsa risk minimal olurken, 30. gebelik haftasından önce olmuşsa PTD riski % 40'lara kadar yükselmektedir. Önceki ölü doğum ve 16-20. gebelik haftalarında gebeliğin sonlandırılması, sonraki gebeliklerde ayrıca artmış PTD riskiyle ilişkilidir (83-84).

İlk ve 2. trimesterde gebelik sonlandırılması, özellikle mekanik dilatasyon veya küretaj tekrarlayan şekilde yapıldığında sonraki gebelikte artmış PTD riski ile ilişkili bulunmuştur (85). Artmış PTD riski ayrıca spontan ve indüklenmiş düşüklerle de ilişkili bulunmuştur (86).

### **2.6.10. Güncel Gebelik Riskleri**

Konsepsiyon şekli de ayrıca PTD riskini etkilemektedir. Yardımcı üreme teknikleri sadece çoğul gebeliklerde değil tekiz gebeliklerde de PTD riskini arttırmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşmuş tekiz gebeliklerde yaklaşık 2 kat artmış PTD oranı gözlenmiştir (87).

### **2.6.11. Kanama ve Kaybolan İkiz**

İlk trimesterden sonra nedeni açıklanamayan kanama hikâyesi olan kadınlarda artmış PTD oranları olup, kanama epizodları arttıkça oran da yükselmektedir. Belki de benzer nedenlerden dolayı gebeliği kaybolan ikiz ile komplike olan veya açıklanamayan maternal serum alfafetoprotein yüksekliği bulunanlarda da PTD riski artmıştır (88).

### **2.6.12. Çoğul Gebelik ve Uterin Distansiyon**

Çoğul gebelik PTD için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yaklaşık ikiz gebeliklerin %50'sinden fazlasının doğumu 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmektedir. Erken doğum riskinin fetüs sayısının artmasıyla beraber artması, uterusun aşırı distansiyonu ve fetal sinyallerin doğum eyleminin başlamasında potansiyel yolaklar olduğunu düşündürmektedir. Zayıf fetal gelişim, fetal anomaliler, hipertansiyon, abrupsiyo plasenta ve fetal tolerans çoğul gebeliklerde daha fazladır ve fetüs sayısı arttıkça artmaktadır (89).

## **2.7. SERVİKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

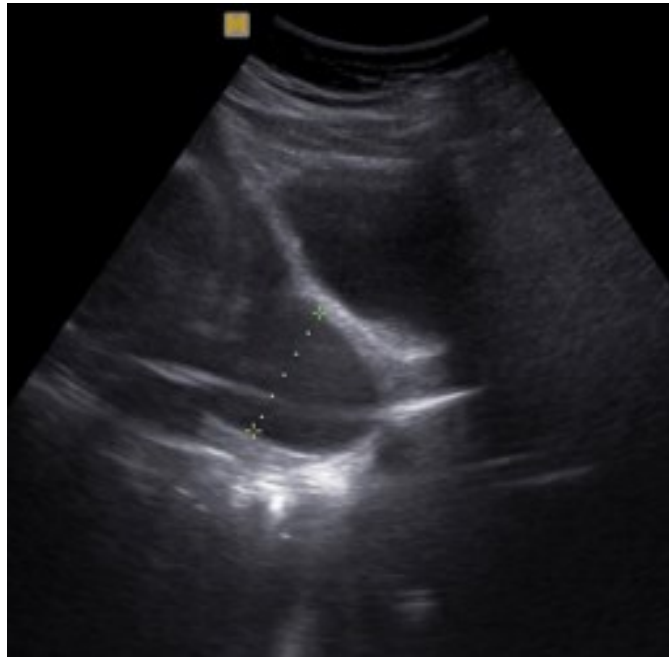
SPTD öngörülmesinde serviksin sonografik incelemesi esastır. Ancak normal popülasyonda serviks değerlendirmesinin öngörü değeri düşük olup, birçok yayında rutin tarama önerilmemektedir (90). Serviks transabdominal (TA), transperineal (translabial) ve transvajinal olmak üzere 3 farklı sonografik yaklaşımla değerlendirilebilir. Normal popülasyonda obstetrik ultrason incelemelerinde serviksin TA olarak değerlendirilmesi ve 28.gestasyon haftasından önce 25 mm'nin altında ölçülen ya da servikal kanalında dilatasyon bulunan veya kanal içerisinde kord veya fetal kısım görülen gebelerde TVUS'ye geçilmesi doğru olacaktır (91). Erken doğum riski yüksek olanlarda ise tarama TVUS ile yapılmalıdır. Erken doğum öyküsü (riski 2 kat artırır), çoğul gebelik, uterin anomali (özellikle unikornuat uterus), geçirilmiş servikal cerrahi, erken membran rüptürü, geçirilmiş fetal terapötik girişim, polihidramniyoz artmış PTD riski taşıyan durumlardır. Crane ve Hutchens TVUS ile ölçülen servikal uzunluğun asemptomatik yüksek riskli grupta 35 haftadan önceki spontan pretrem doğumu belirleyebildiğini bildirmişlerdir. Serviks ne kadar kısaysa SPTD riski de o kadar fazladır denmiştir (92). Ayrıca erken doğum tehdidi bulguları (ağrılı uterin kontraksiyonlar, vajinal kanama gibi) gösteren gebelikler de risk grubunda değerlendirilmelidir. Berghella ve ark., erken doğum tehdidi olan semptomatik gebelerde servikal uzunluğun bilinmesinin, uygun yönetimle, erken doğum insidansını %36 oranında azalttığını bildirmişlerdir (93). Transabdominal yaklaşımda mesanenin yaklaşık 45-60 mm çapında ölçülecek dolulukta olması önerilebilir. Çok

dolu mesane serviksin olduğundan daha uzun ölçülmesine veya servikal dilatasyonun maskelenmesine neden olabilir. Mesane boş olduğunda da yeterli akustik pencere oluşmayabileceğinden değerlendirme zorlaşabilir. Probumuzu simfisis pubisin hemen üzerinde, orta hata vertikal olarak yerleştirdiğimizde, uzun ekseninde internal os ve internal-eksternal os'lar arasında kalan servikal kanalı görüntüleyebiliriz. Bazen annenin vücut yapısı ve özellikle son trimesterde fetal kranyumun angajmanı TA yolla incelemeyi zorlaştırabilir. Özellikle serviks kısa olduğunda TA yolla serviks ölçümünün güvenilirliği azalmaktadır (94). Transperineal (translabial) incelemede mesane boş olmalıdır. Hasta supin pozisyonda ve kalçalar abduksiyondayken, enfeksiyon riskini azaltmak için prezervatif veya eldivenle kaplanmış olan konveks prob, labialar arasına vertikal olarak yerleştirilir. Bu yaklaşımla servikal kanal gebelerin %86-96'sında bütünüyle gösterilebilir (95). Barsak gazları veya vajina içerisindeki hava incelemeyi zorlaştırabilir. Transvajinal US daha yüksek frekanslı proba, inceleme alanına daha yakın görüntüleme yapılabilmesi nedeniyle diğer yaklaşımlardan üstündür. Ancak plasenta previalı gebelerde kanama riski, kısa servikste stimülasyonla uterus aktivitesini indüklemesi ve erken membran rüptüründe koryoamniyonit riskleri söz konusudur (96). TVUS'de mesane boş olmalıdır. Prob vajinada uygun servikal görüntü alınana kadar ilerletilir, sagittal planda internal ve eksternal os arasında uzanan ekojen (bazen de hipoekoik) servikal kanalın görülmesi ve anterior ve posterior servikal duvar kalınlıklarının aynı olması görüntünün değerlendirme için uygun olduğunu gösteren kriterlerdir. Aşırı prob basısı, serviksin olduğundan uzun görüntülenmesine neden olacağından, inceleme sırasında bundan kaçınılmalıdır. Servikal kanal uzunluğu, internal os ve eksternal os arası mesafedir. Serviks kıvrıntılı bir hat şeklinde görünüyorsa, bölüm bölüm ölçülen mesafeler toplanır. Alt uterin segmentteki kontraksiyonlar bazen servikal kanalın olduğundan uzun olarak değerlendirilmesine, bazen de yalancı-dilatasyon (kum saati) görünümüne neden olabilirler. Emin olunamazsa bir süre beklenip, kontraksiyon geçtikten sonra tekrar değerlendirmek uygun olacaktır (97). Bazen plasenta previalı gebelerde internal osu belirlemek zor olabilir ve bu nedenle serviks olduğundan uzun değerlendirilebilir (98). Servikal uzunluk için 20-28.haftalar arasında 25mm sınır değeri, 34. haftadan önceki SPTD için en iyi öngörü değerine sahiptir.

Kapalı olan internal os ve servikal kanal, uterin kaviteyle birleştiği yerde “T” harfi şeklinde tanımlanan bir görünümdeir. Hunileşmede ise kanal sırasıyla “Y”, “V” ve “U” harflerine benzer görünümler alır. “U” şekline gelmiş bir kanalda PTD olasılığı en yüksektir.



**Şekil 2.2:** Normal serviks: TA yaklaşımında normal uzunluktaki serviks kanalı izlenmektedir.



**Şekil 2.3:** Servikte hunileşme: Servikal kanalın belirgin olarak genişleyip ‘U’ harfi şeklini aldığı izlenmektedir.

## 2.8. PTD'nin TANISI

PTD'nin klinik tanısı için biyofiziksel (klinik ve ultrasonografik parametreler) ve biyokimyasal parametrelere dikkat edilmelidir. Patolojik uterin kontraksiyonlar nadiren izole olurlar. Servikal silinme ve desidual membran aktivasyonu, çoğunlukla klinik olarak uterin kontraksiyonlar belli olmadan önce gelişim göstermektedir. Bundan dolayı, gebeliğin ikinci yarısında bir saatten fazla tekrarlayan abdominal ve pelvik semptomların devam ettiğini tarifleyen gebelerde PTD her zaman akla gelmelidir. PTD'nin pelvik baskı, artmış vajinal akıntı, sırt ağrısı ve menstrüasyona benzer kramplar gibi semptomları sıklıkla normal gebelikte de olmakta ve şiddetinden ziyade devamlılığı ile PTD'yi göstermektedir. Kontraksiyonlar, serviksin oluşturduğu dirence bağlı olarak ağrılı veya ağrısız olabilmektedir. Kapalı, efafe olmamış servikse karşı oluşan kontraksiyonlar kuvvetle muhtemel ağrılıdır ama kontraksiyonların başlamasından önce servikal efasmanın olduğu zamanki semptomlar tekrarlayan baskı ve sertleşmenin devamlılığı olabilir.

Yıllarca PTD'nin klinik tanısı servikal dilatasyon ve/veya efasmanın eşlik ettiği düzenli, ağrılı kontraksiyonların varlığına dayanmaktaydı. Bu kriterin PTD ve PTE arasında kesin bir sınır çizdiği varsayılmaktaydı. Artan bir şekilde önceden düşünüldüğüne göre daha kademeli bir geçiş olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan sistematik bir çalışmada PTE vakalarının yaklaşık %30'u kendiliğinden gerilemektedir. Gerçek preterm eylemdeki kadınları yalancı eylemdekilerden kesin olarak ayırt etmedeki imkânsızlık; tedavi edilmeyenlerin (veya plasebo tedavi alanların) %50'den fazlasının gerçekten PTD yapmamasından dolayı törapötik müdahalelerin değerlendirilmesinde büyük ölçüde zorluk çıkarmaktadır. Tedavinin başlaması için optimal kriter açık değildir. Kontraksiyonların bir saatte altı veya daha fazla olması, 3 cm'lik servikal dilatasyon varlığı, %80 efasman, membranların rüptürü ve kanama sıklıkla PTD ile sonuçlanan preterm eylemin semptomlarıdır. Erken preterm eylemin, semptom ve bulgularının normal gebelikte de yüksek prevalanstaki varlığı, preterm eylemin kademeli başlaması, servikal dilatasyonun 3 cm ve efasmanın %80'den az olduğu olgularda digital

muayenedeki yaklaşımın net olmaması kesin tanının zorluğun oluşturmaktadır (99).

### **2.8.1. Biyokimyasal Parametreler**

PTD'yi önceden belirleyebilmek amacıyla kanda veya diğer vücut sıvılarında birtakım biyokimyasal maddeler araştırılmıştır. Bu amaçla alkalen fosfataz (ALP), alfafetoprotein (AFP), kortikotropin releasing faktör (CRF), c-reaktif protein (CRP), ferritin, IL-6, intraselluler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Servikovajinal sekresyonlarda bakılan birçok madde içinde en önemlisi fetal fibronektindir. Fetal fibronektin; 440.000 dalton molekül ağırlığı olan bir glikoproteindir. Koryonik dokular tarafından üretilir. Fetal fibronektin amniotik sıvı, plasental doku ve desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta bulunur. İmmunohistokimyasal çalışmalar fetal fibronektinin, intervillöz boşluğa komşu desidua bazalisin ekstrasellüler matriksinde bulunduğunu göstermektedir. Gebelik ürünleri ile uterusun iç yüzeyi arasındaki bağlayıcı moleküldür. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovajinal sıvıda normal olarak bulunur. Gebeliğin 24. haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması, fetal membranların mekanik ya da inflamasyonuna bağlı hasarını ve desidüadan ayrıldığını gösterir. 35.gebelik haftasının altında, servikal veya vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir (100-101).

Fetal fibronektin ve servikal uzunluğa göre SPTD'nin tekrarlama riski çeşitlilik göstermektedir. Servikal uzunluk ve fetal fibronektin sonuçları PTD'nin tekrarlama riski üzerine önemli etkileri mevcuttur. Fetal fibronektinin pozitif olanları ile negatif olanların karşılaştırıldığı kadınlarda tahmin edilen tekrarlama riski iki ile dört kat artmaktadır ve servikal uzunluğun kısalması, fetal fibronektin pozitif ve fetal fibronektin negatif grupların herikisinde de riski arttırmaktadır (102-103).

## 2.8.2. Klinik ve Ultrasonografik Parametreler

### 2.8.2.1. Serviksin Digital Muayenesi

Vajinal muayene ile sadece servikal değişiklikleri tespit etmek mümkündür. PTE tanı ve tedavi prognozunda servikal skorlama yani Bishop skoru kullanılabilir (104). 34'ncü gebelik haftasında servikal dilatasyon, silinme ve aşığı yerleşimli fetüsün olduğu gebeliklerde PTD riski artmıştır. Bishop skoru 4-8 olan 32.-36. gebelik haftasındaki preterm eylemdeki gebelerin %13'ünde gebelik 7 gün sürmezken; skorun 0-3 olduğu gebelerin %89'unda gebelik 7 günden fazla devam etmiştir. Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal

os'un açık olmasıdır (105). Ancak vajinal muayene ile eksternal os kapalı ise internal os'taki değişiklikler fark edilemez. Eksternal os'ta önemli değişiklikler olmadan internal os'un dilatasyonunu ancak ultrasonografik olarak gösterebilmek mümkündür (103,106).

**Tablo 2.4:** Bishop Puanlaması

Puan	0	1	2	3
Açılma	< 1 cm	1-2 cm	2-4 cm	> 4 cm
Silinme	% 0-30	% 40-50	% 60-70	% 80
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	
Pozisyon	Arkada	Ortada	Önde	
Baş düzeyi	-3	-2	-1-0	+1-+2

### 2.8.2.2. Serviksin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Vajinal digital muayenedeki kişisel farklılıkları ortadan kaldırmak, internal os'taki erken servikal değişiklikleri belirleyip kesin ve doğru sonuçlara ulaşabilmek amacıyla non-invaziv bir yöntem olan serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi düşünölmüştür (107). Özellikle PTD öyküsü olmayan kadınlarda risk değerlendirilmesi zor olmayı sürdürmektedir. Yapılan çalışmalarda, rastgele seçilen 113 gebede 30. haftadan önce servikal uzunluğun 39 mm'nin altında olmasının, PTD için önemli oranda artmış bir risk olduğu belirtilmiştir (%25'a karşın %6.7) ve PTD'lerin %76'sını tespit edebildiği belirlenmiştir (108).



Endovajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümüyle, obstetrik hikaye ve pariteden bağımsız olarak PTD artmış oranda tespit edilebilmektedir. Endovajinal ultrasonografi ile serviksin daha objektif şekilde değerlendirilmesi, PTD riski değerlendirilmesinde gelecek vaat eden bir yöntemdir (109). Servikal internal os-amnion zarı arasındaki mesafe de servikal uzunluğun değerlendirilmesi sırasında non-invaziv şekilde incelenerek koryon-serviks arasındaki ayrışma da değerlendirilebilmektedir.

Gramellini ve ark. yaptıkları çalışmada, nullipar ve multipar normal gebelerde servikal uzunluk ve gebelik haftası arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Servikal uzunluğungebelik haftası arttıkça lineer şekilde azaldığını ancak nullipar ve multiparlar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (110). Serviksin transvajinal ultrasonografi (TVUS) kullanarak incelenmesi 1980'li yıllara dayanmaktadır. Transvajinal ultrasonografide servikal uzunluk ölçümünde en iyi sonucu elde etmek için, aşağıda belirtilen ölçütlerin takip edilmesi gerekir: internal os ya düz yada uterusu göre eşkenar açıda olmalı, serviksin tüm uzunluğu ve endoservikal mukoza görüntülenmeli, eksternal osun simetrik görüntüsü alınmalı, serviks kanalına giden arka dudanın hizasından uzaklık, serviks kanalına giden ön dudanın hizasında olan uzaklığa eşit olmalı ve servikste artan bir ekojenite olmamalı, görüntülenebildiği kesitte ve ekranın 3/4'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapılmalıdır (111). Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçülmeli ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulunmalıdır. Her gebede ölçüm üç kez yapılmalı ve görüntü kalitesi en iyi olan, en kısa uzunluk dikkate alınmalıdır (112).



**Şekil 2.4:** Servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü

PTE açısından anlamlı olabilecek diğer bir kriter servikal hunileşmedir. Düşük riskli kadınları %10'u yüksek riskli kadınların ise %25-33'ünde internal servikal os açıktır (113). Bu durumdatakipte kullanılan fonksiyonel servikal uzunluk sadece endoservikal kanalın kapalı kısmıdır.

#### **2.8.2.3. Fetal Baş Angajmanı**

Fetal baş angajmanının, fetal başın en geniş çapı olan BPD'nin pelvik girişe ulaştığında olduğu değerlendirilmektedir (114). Fetal baş angajmanı nulliplarlarda genellikle 36.hafta ve sonrasında olurken, multiparlarda genellikle daha geç haftalarda hatta doğum sırasında olabilmektedir (115). Fetal baş pozisyonunun değerlendirilmesinde son çalışmalarda ultrason da kullanılmaya başlanmıştır (116).

#### **2.8.2.4. Tokodinamometre (Elektronik Fetal Monitör)**

Uterin kontraksiyonların ve fetal kalp atımlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir cihazdır. Ölçüm için eksternal tokodinamometre ya da intrauterin basınç kateteri kullanılır. Eksternal tokodinamometre gebeliğin herhangi bir zamanında uygulanabilir. Uterus fundus hizasında, maternal abdomene dıştan yüzük şeklinde mekanik bir basınç transduseri

yerleştirilir ve kayış yardımıyla sıkı şekilde kalacak şekilde sabitlenir. Uterus kontrakte olduğu zaman şekli ve sıklığı ile sensörün içindeki mekanizmanın uyarılmasını sağlar, elektrik akımında voltaj değişikliği oluşur ve voltaj değişikliği ile orantılı olarak uterus kontraksiyonlarının gücü grafiksel olarak monitöre çizdirilir. Ancak bu alet konuma duyarlıdır; maternal obezite, maternal ve/veya fetal duruş ve hareketle büyük değişiklikler gösterebilir. Sadece dış değişiklikleri hissettiği için kontraksiyonların sadece frekansını doğru şekilde gösterebilir ama gücünü nispeten gösterebilmektedir çünkü direk olarak intrauterin basıncı ölçemez. Tokodinamometri uterin kontraksiyonun şiddetlerine ait kesin bilgi vermese de gerçek sürelerini ve sıklığını göstererek PTD eyleminin tanısında kullanılabilir. İntrauterin basınç kateterinin uygulanabilmesi için membranların rüptüre olması ve serviksin 1-2 cm dilate olması gerektiğinden PTD eyleminin tanısında yeri yoktur (117).

#### **2.8.2.5. UCA Ölçümü**

Serviks, çevredeki pelvik organlardan baskı görür ve büyüyen uterustan gelen kuvvetlere karşı koyar. Fizyolojik basınç ve bireysel anatominin kombinasyonu, internal os ve servikal fonksiyonu etkiler. Klinik servikal fonksiyon ultrasonografik servikal uzunluk ve uterokervikal açı ile görüntülenebilir.

Daha geniş bir UCA uterus içeriğinin serviksten daha kolay çıkmasını sağlarken dar bir UCA geometrik olarak internal os üzerinde daha az bir doğrudan kuvvete neden olur (13).

Sochacki-Wojcicka ve ark.nın yaptığı bir çalışmada uterus ve serviks arasındaki açının doğum haftasının öngörmede anlamlı olabileceği görülmüştür (13).

## **2.9. PTD TEDAVİSİ**

Tokolitik ilaçlar kortikosteroidlerin etkisini gösterecek kadar PTD'yi geciktirse de, PTD riskini azaltmaz (118).

### **2.9.1. Yatak İstirahati**

Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını artırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durduraktır. Preterm eylemdeki gebelere rutin olarak tavsiye edilmektedir. Ancak yatak istirahatinin gebelerde uterin aktiviteyi azalttığı gösterilememiştir (118).

### **2.9.2. Hidrasyon ve Sedasyon**

Uterin kontraksiyonların baskılanmasında etkili olduğu iddia edilmektedir. Genel uygulamada hasta sol yanına yatırılarak, 500 ml Ringer Laktat veya %5 Dekstroz 60 dakika içinde verilir. Takiben kontraksiyonlar duruncaya kadar saatte 150 ml devam edilir. Servikal değişiklik yoksa ve uterin kontraksiyonlar kesilirse gebe takibe alınır. Bu tedavilere rağmen bir saatin sonunda uterus kontraksiyonları devam ediyorsa tokolize geçilir (119). Sedatifler, hastalarda mevcut olan korku ve anksiyeteyi azaltmada faydalı olabilir. 6 saat ara ile 100mg fenobarbital oral veya intramuskuler verilebilir (117).

### **2.9.3. Serklaj**

#### **2.9.3.1. Serklaj Teknikleri**

Günümüze kadar uygulanan serklaj yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Lash ve Lash
- 2) Page
- 3) Mann (servikoistmik serklaj)

Gebelik sırasında;

- 1) Shirodkar (1951)-Stromme-Shirodkar-barter
- 2) McDonald (1957)-McDonald-Hofmeister (1968)
- 3) Wurm -Davut yıldızı modifikasyonu
- 4) Transabdominal servikoistmik serklaj (1965)

Shirodkar Os intern düzeyinde saat 6-12 hizalarında, ufak birer mukoza insizyonu yaptıktan sonra, orijinal teknikte, maternal fascia lata şeridi, mukoza altından geçirilerek uçları birbirleri ile bağlanır (120). Shirodkar

sonraları mersilene-dakron şeritler kullanılmıştır. Kontrol grubundaki %10-30 başarı oranına karşılık, %75-85 başarı bildirmiştir. Modifikasyonlarından, Stromme fasyası, Shirodkar-Barter'de ise dakron şeridin uçları birbirine ipek ile dikilmiştir.

McDonald

No 1 ipek, nylon veya günümüzde olduğu gibi, mersilene sütün, saat 3-6-9-12 hizalarına, os intern düzeyinde, mukoza altından girip çıkılarak konur ve bağlanır; pratiktir (121). Kontrol grubundaki %7-50 oranına kıyasla, %73-89 başarı oranı bildirilmiştir. McDonald-Hofmeister modifikasyonunda, bu ilk sütünün 1 cm distaline bir sütün daha konur.

### **2.9.3.2. Serklajda Maternal Morbidite ve Komplikasyonlar**

1) İşleme ait;

- Anestezi riski
- Kanama
- Yumuşak doku yaralanması
- Sütünün doku kesmesi (%6-19)
- Erken membran rütürü (EMR)
  - Acil Serklajda: %17-30
  - Elektif Serklajda: %1.1-9
- Enfeksiyon (Koryoamniyonit) (%1-8)
- Üriner fistül, Trigon nekrozu

2) Gebelik süresince;

- Servikte yırtılma (%1-3)
- Sezaryen (C/S) doğum insidansında artış (fibröz doku artışı-ilerlemeyen travay)

1981-1988 yılları arasında serklaj konusunda 'Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists' tarafından birçok randomize çalışma yapılmıştır (122). On iki ülkeden 1292 kadına, nedeni şüpheli bir şekilde profilaktik serklaj uygulanmıştır. Bu olgular heterojen bir gruptan meydana

gelmektedir. Fizik muayene bulguları ve hastaların öykülerine göre en az 6 tane alt gruba ayrılmışlardır. Serklaj uygulanan olgularda, 33 haftadan erken olan doğum oranlarının istatistiksel olarak daha azaldığı görülmüştür (%17 %13 p:0,03). Araştırmacılar, herbir PTD'nin önlenmesi için 25 tane serklaj sütürü konulması gerektiğini hesaplamışlardır. Ayrıca, serklaj uygulanan olgularda, tokolitik ilaçların daha fazla kullanıldığı ve hastanede kalış süresinin uzadığı görülmüştür. Serklaj uygulanan olgularda, puerperal ateşin daha fazla olduğu saptanmıştır. İlginç olan bir diğer analiz bulgusu da, sadece çoğul gebeliklerin olduğu alt grupta ve en az 3 tane ikinci üç ay kaybı olan SPTD yapan olgularda, serklajdan fayda görüldüğü saptanmıştır (%15 %32 p:0,02). Burada görülen ikinci analiz sonuçları, servikal yetmezliğin tanı ve tedavisinde klinik öykünün değerini göstermektedir.

#### **2.9.3.3. Acil veya Kurtarma Serklajı**

Servikal yetmezlik ile preterm eylemin, PTDa yol açan bir spektrumun parçası olduğu görüşünü destekleyen kanıtlar vardır. Sonuç olarak, araştırmacılar preterm eylemin klinik olarak belirgin bir şekilde başlamasından sonra yapılan serklajın rolünü değerlendirmişlerdir. Hager (1983), servikal yetmezliğin PTE tehdidi sırasında tanımlanması durumunda acil serklaj uygulanabileceği, ancak enfeksiyon ve gebelik kaybı riskinde göz önüne alınması gerektiği sonucuna varmıştır. Terkildsen ve ark. (2003) ikinci trimesterde acil serklaj uygulanan 116 gebeyi değerlendirmişlerdir. Nulliparite, membranların servikal ostian dışarı çıkması ve 22. gebelik haftasından önce serklaj uygulanması, gebeliğin 28. veya daha ileri gebelik haftalarına ilerleme şansında anlamlı bir azalmayla ilişkiliydi (123).

#### **2.9.4. Servikal Pesser**

Kısa serviks ve serviks yetersizliği olan hastalar için, cerrahi olmayan yöntemler de savunulmaktadır. Serklaj sonrasında veya serklaj uygulanmadan sadece yatak istirahatinin, teorik olarak serviks üzerine daha basınç sağlayacağına inanılmaktadır. Bu yaklaşımın doğruluğu bilimsel olarak kanıtlanamamıştır. Farmakolojik ajanlardan örneğin indometazin, progesteron ve antibiyotiklerin etkinliği açıklığa kavuşturulamamıştır. PTD'yi önlemek için pesser kullanımına artan bir ilgi

bulunmaktadır. Arabin pesser olarak bilinen silikon halkalar sonografik olarak kısa serviks saptanmış kadınlarda serviksi desteklemek için kullanılmaktadır (124).



### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif olarak planlanmış olup, Sağlık Bakanlığı Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurul'undan 2017/0343 karar numarası ile izin alınmıştır. Çalışma aynı zamanda NCT03623685 kayıt numarası ile clinicaltrials.org adresine kaydedilmiştir (<https://clinicaltrials.gov/>).

Çalışmaya, Haziran 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı, Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne rutin kontrol amaçlı başvuran, 16-24 hafta arası tekil gebeliği bulunan kadınlar dahil edildi.. Bu popülasyondan, PTD için bilinen risk faktörü (Genital sistemde kolonizasyon, enfeksiyon veya müdahale hikayesi, üriner sistem enfeksiyonu ve bakteriüri, seksüel yolla bulaşan enfeksiyonlar, bakteriyel vajinozis, servikal displazi ve tedavisi, spontan veya indüklenmiş düşük, gebelikte nedeni bilinmeyen kanama, önceden SPTD hikayesi olması, uterin anomali, yardımcı üreme teknikleri, çoğul gebelik, kötü beslenme ve düşük kilo ile gebe kalma (VKİ< 19.6), periodontal hastalık, bir veya birden fazla yaşam alanında yüksek düzeyde şahsi stres yaşama gibi) olan hastalar çalışmadan çıkarıldı (Tablo 5). Her katılımcıya sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgi verilip, aydınlatılmış onam alındı.

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Hastaların; isim ve soyisim, hastane protokolü, yaş, konsepsiyonel methodları, önceki gebeliklerinin sonlanım şekli ve haftası, beden ağırlığı, boy, vucüt kitle endeksi, sigara kullanımı, ek hastalık (diabet, hipertansif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları,



kronik böbrek hastalıkları vb kronik hastalıklar) ve cerrahi (geçirilmiş batin cerrahisi ve geçirilmiş uterin servikal cerrahi) özgeçmiş bilgilerini içeren demografik verileri ve iletişim için telefon numaraları muayene öncesinde hastadan alınan anamnez ile kayıt edildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

Haziran 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında ek şikayeti olmayan, rutin kontrol nedeniyle polikliniğe başvuran hastalar

18 yaş üst, 45 yaş altı

16-24 hafta arası gebeliği mevcut olan hastalar

Tekil gebeliği olan hastalar

Servikal uzunluğun 25 mm ve üzeri olduğu hastalar

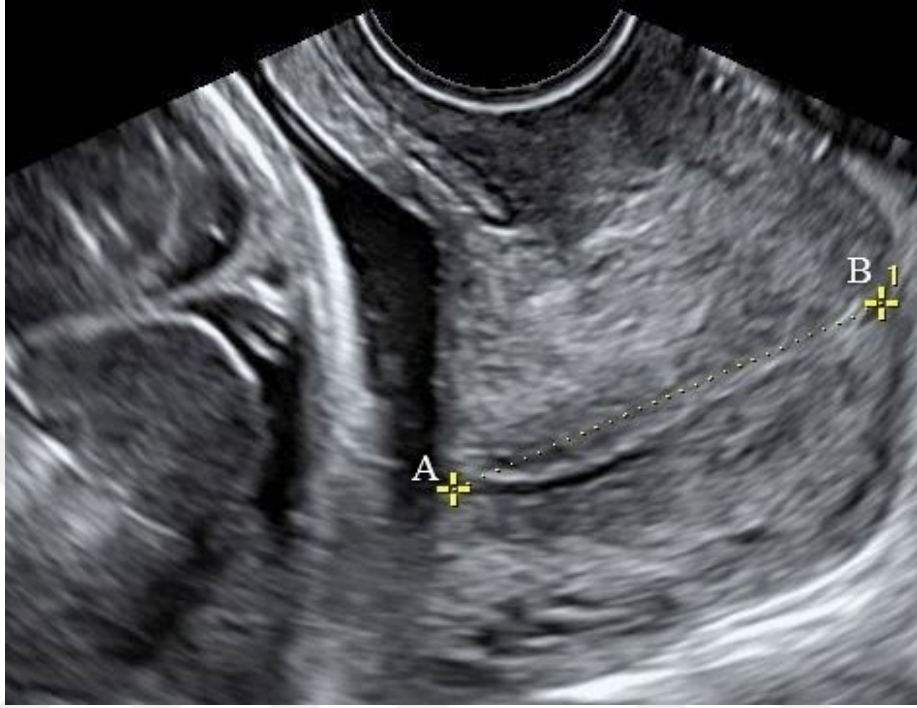
Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Önceki gebeliğinde PTD öyküsü (37 hafta altı) mevcut olan hastalar
- 2) Mevcut gebeliğinde erken membran rüptürü gelişen hastalar
- 3) Erken doğum sebebi olarak gösterilen geçirilmiş uterin servikal cerrahisi (konizasyon, LEEP) olan hastalar
- 4) Medikal nedenlerle iyatrojenik olarak PTD yaptırılan hastalar
- 5) Plasenta yerleşim anomalisi mevcut gebelikler
- 6) Retrovert uterusu bulunan, uterin anomalisi olan, alt segment yerleşimli uterin fibroidi bulunan hastalar

### **3.2. UTEROSERVİKAL AÇI VE SERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜ**

Vajinal muayene öncesinde hastaların gebelik haftaları Voluson E8 GE Healthcare 1.5-4.6 MHz konveks transabdominal ultrason probuyla teyit edildi. Muayene dorsolitotomi pozisyonunda, mesane boşaltılmasının ardından Voluson E8 GE Healthcare 4-9 MHz IC5-9D ultrasonun transvajinal probu kullanılarak yapıldı. Muayene öncesinde proplar Cleanisept Wipes prob temizleme mendili ile temizlendi, transvajinal prob üzerine tek kullanımlık prezervatifler yerleştirildi. İnternal servikal os ve eksternal servikal os arasındaki mesafenin, anterior uterin duvarla birlikte

görülebileceği servikal istmusun da dahil edildiği görüntü alındı. Servikal uzunluk ölçümü internal servikal os ve eksternal servikal os arasındaki mesafe ölçülerek bulundu ve mm cinsinden kaydedildi (Şekil 3.1).

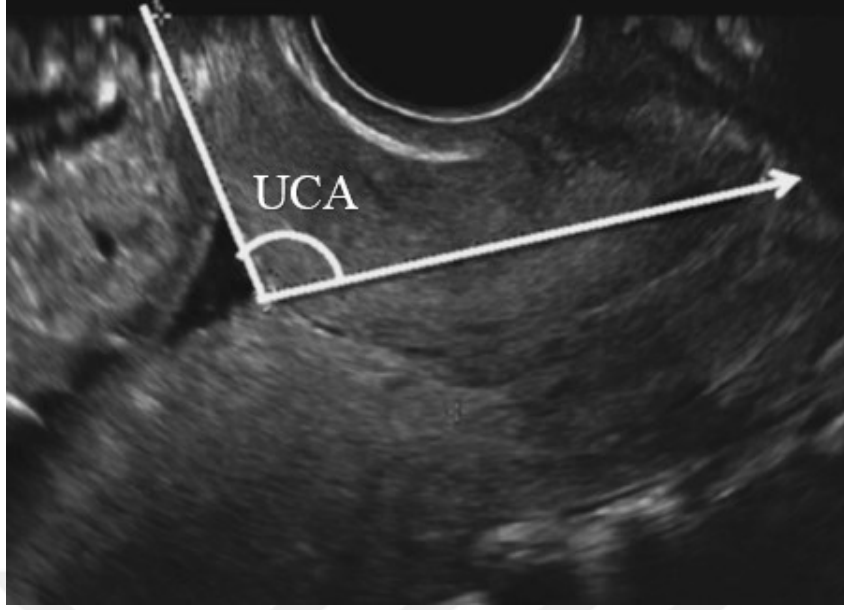


**Şekil 3.1:** Uterin serviks uzunluğunun ölçümü

A: İnternal servikal os

B: Eksternal servikal os

Anterior UCA ölçümü için; ilk çizgi internal ve eksternal osun arasında çekildikten sonra, ikinci çizgi internal servikal ostan geçerek uterusun duvarına paralel olacak şekilde çizildi. İki çizgi arasında internal servikal osun anteriorunda kalan açı ölçüldü, kaydedildi (Şekil6).



**Şekil 3.2:** UCA ölçümü

Hastalar ilk verilerin kaydedilmesinden 18-20 hafta sonra tekrar değerlendirildi. Hastanemizde doğum yapan hastaların verileri hastane bilgi sistemi Nucleus üzerinden, dış merkezlerde doğum yapan hastaların verileri ise kayıtlı telefon numaralarından aranarak tamamlandı. Hastaların doğum yaptıkları hafta, doğum şekilleri, gebelik süresince PTD önlemek için ilaç kullanıp kullanmadıkları, medikal nedenle iyatrojenikerken doğum yapıp yapılmadığı, mevcut gebelikte erken membran rüptürü varlığı sorgulanarak kaydedildi.

### 3.3. İSTATİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Science (SPSS) 15.0 for Windows kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, yüzde ve frekans olarak verildi. UCA ve CL arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normallik varsayımını sağlaması nedeniyle Pearson korelasyon katsayısı uygulandı. Parametrik karşılaştırmalar Fisher's exact test ve student t test yapılarak değerlendirildi. Değişkenlerin birbiri ile ilişkisinin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Receiver Operator Characteristic (ROC) eğrileri optimal UCA ve CL değerlerini belirlemek için kullanıldı.

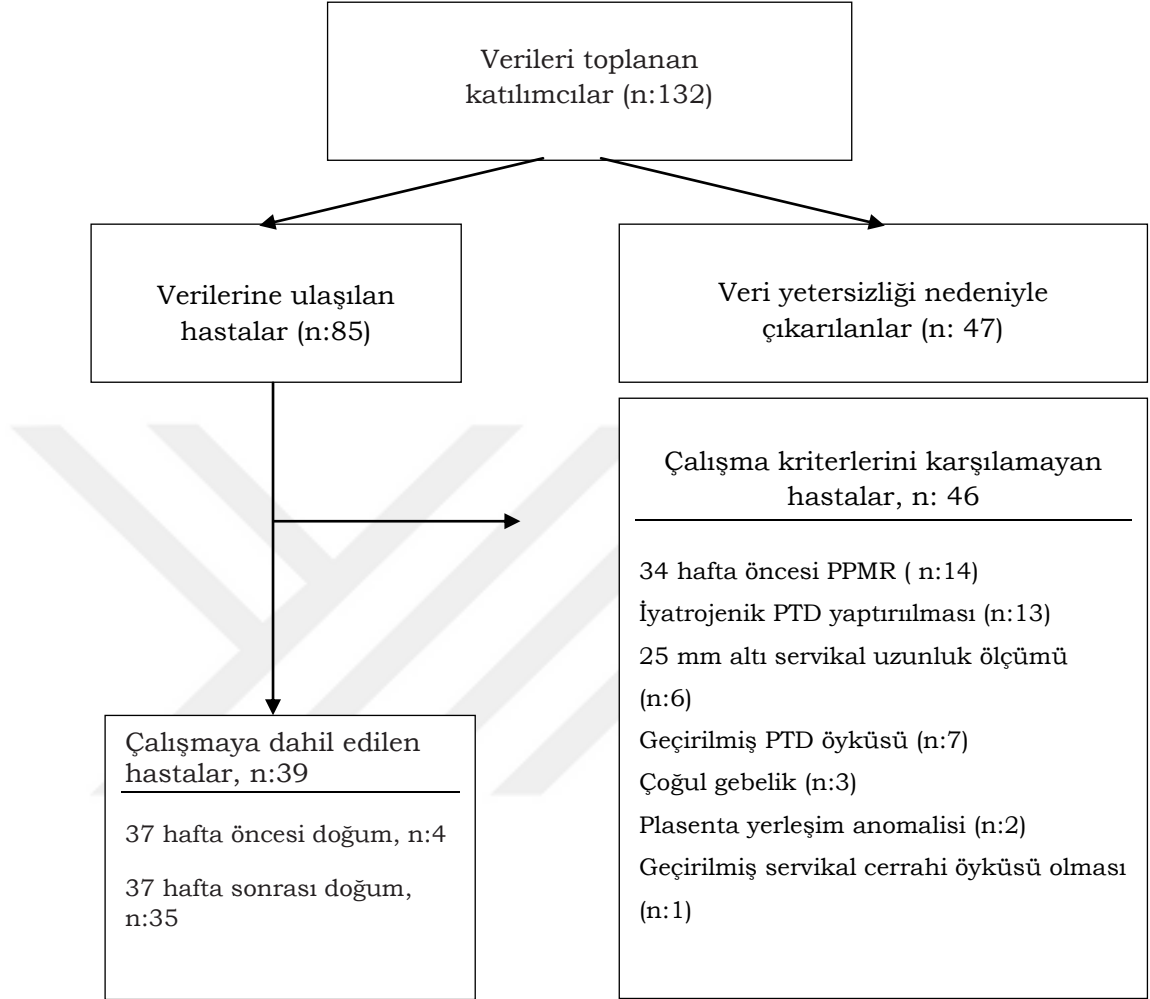
---

### **BULGULAR**

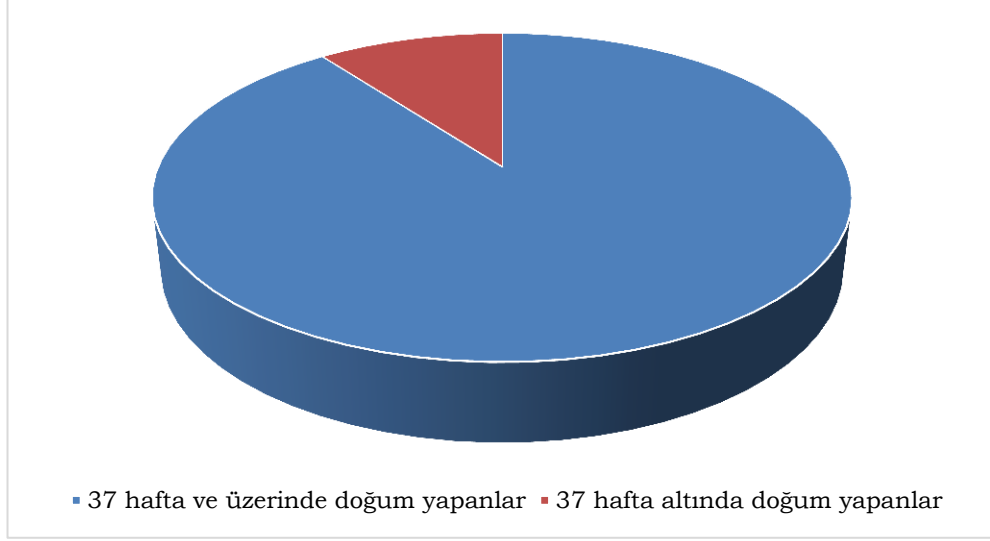
---

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı, Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Haziran 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında rutin kontrol amaçlı başvuran 132 hasta dahil edildi. 47 hasta telefon ile ulaşılamaması ve ulaşılan bilgilerin güvenilirliği-yetersizliği, 14 hasta 34 hafta öncesinde erken membran rüptürü gelişmesi, 13 hasta iyatrojenik olarak PTD yaptırılması (1 fetal anomali, 1 ablasyo plasenta, 11 hastada gebeliğin hipertansif hastalıkları), 6 hasta servikal uzunluğun 25 mm ve altı ölçülmesi, 7 hasta önceki gebeliğinde PTD öyküsü bulunması, 3 hasta çoğul gebelik tespit edilmesi, 2 hasta plasenta yerleşim anomalisi mevcudiyeti (1 plasenta previa totalis, 1 alt segment yerleşimli plasenta), 1 hasta özgeçmişinde geçirilmiş servikal cerrahi öyküsü olması (1 LEEP) nedeniyle çalışmadan çıkarıldı (Tablo 4.1). Çalışmamız geriye kalan 39 ile sürdürülmüştür.

**Tablo 4.1:** Akış Diyagramı



Çalışmaya katılan hastaların %10,2 sinde (n:4) 37 hafta öncesinde SPTD gerçekleşti (Şekil 4.1). Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde; SPTD yapanlar ile 37 hafta üstünde doğum yapanlar arasında yaş, ırk, parite, konsepsiyonel yöntem, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, ölçüm sırasındaki ortalama gebelik haftası benzerdi (Tablo 4.2).



**Şekil 4.1:** Çalışmaya katılan hastaların doğumdaki gebelik haftaları

**Tablo 4.2:** Demografik Veriler

	≥ 37 hafta doğum yapanlar (n:35)	< 37 hafta doğum yapanlar (n:4)	P değeri
Ortalama maternal yaş, y	26.6	27	0,136
Nullipar hasta sayısı, n (%)	12 (34)	1 (%25)	0,443
Sigara kullanan hastalar, n (%)	8 (22)	1 (%25)	0,219
Ölçüm sırasındaki ortalama gebelik haftası	20.6 (±3)	19.5 (±3)	0,761
VKİ, kg/ m <sup>2</sup>	23.5	24	0,444
Önceki doğumu sezaryen ile olan hastalar, n (%)	10 (28)	1 (25)	0,394

**Tablo 4.3:** Klinik Özellikler

	≥ 37 hafta doğum yapanlar (n:35)	< 37 hafta doğum yapanlar (n:4)	P değeri
Ortalama doğum haftası	39.4	35.3	0,750
Ölçüm sırasında ortalama servikal uzunluk, mm	36.8	38.7	0,066
Ölçüm sırasında ortalama servikal açı, derece	92.3°	98.7°	0,620

Çalışmaya dahil edilen ve ≥37 hafta doğum yapan hastaların ortalama maternal yaşı 26.6 iken <37 hafta doğum yapan hastaların ortalama maternal yaşı 27 idi ve iki grup arasındaki maternal yaş istatistiksel olarak benzerdi.

Çalışmaya dahil edilen ve ≥37 hafta doğum yapan hastaların 12'si (%34) nullipar, <37 hafta doğum yapan hastaların 1 (%25) tanesi nullipar idi ve iki grup arasındaki parite istatistiksel olarak benzerdi.

Çalışmaya dahil edilen ve ≥37 hafta doğum yapan hastaların 8'i (%22), <37 hafta doğum yapan hastaların 1 (%25) tanesi sigara kullanıyordu ve iki grup arasındaki sigara kullanımı istatistiksel olarak benzerdi.

Hastaların ölçüm sırasındaki ortalama gebelik haftaları son adet tarihlerine göre 20.4 hafta, ≥37 hafta doğum yapan hastaların 20.6 hafta, <37 hafta doğum yapan hastaların 19.5 hafta olarak bulundu. İki grup arasındaki ölçüm sırasında ortalama gebelik haftası istatistiksel olarak benzerdi.

≥37 hafta doğum yapan hastaların VKİ ortalaması 23.5 kg/m<sup>2</sup> iken, <37 hafta doğum yapan hastaların VKİ ortalaması 24 kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu ve iki grup arasındaki VKİ istatistiksel olarak benzerdi.

Çalışmaya dahil edilen ve ≥37 hafta doğum yapan hastaların 10 (%28) tanesi önceki gebeliğini sezaryen ile doğurmuş iken, <37 hafta doğum yapan hastaların 1 (%25) tanesi önceki gebeliğini sezaryen ile doğurmuştu. İki grup arasında önceki gebeliğin sonlanım şekli istatistiksel olarak benzerdi.

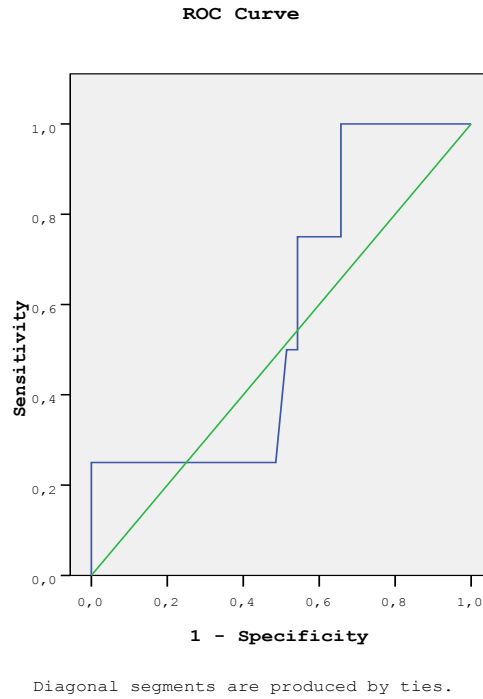
Çalışmaya dahil edilen ve ≥37 hafta doğum yapan hastaların servikal uzunluk ortalaması 36.8 mm, <37 hafta doğum yapan hastaların servikal

uzunluk ortalaması 38.7 mm olarak ölçüldü. İki grup arasındaki servikal uzunluk istatistiksel olarak benzerdi.

≥37 hafta doğum yapan hastaların uteroservikal açı ortalaması 92.3°, <37 hafta doğum yapan hastaların uteroservikal açı ortalaması 98.7° olarak bulundu. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

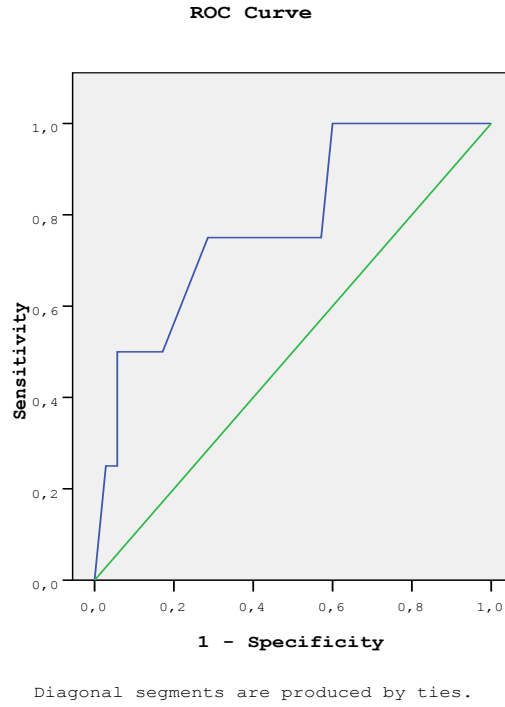
UCA ölçümü için; ROC eğrisinde, eğri altındaki alan (EAA) değerinin yaklaşık olarak 0,575 olduğu saptandı. UCA ölçümü için cut off değerinin ise 86° (sensitivite %75, spesifite %46) olduğu tespit edilmiştir (Tablo). UCA ölçümü PTD öngörüsünde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p:0.627, %95 CI 0,30-0,85). (Şekil 4.2)

CL ölçümü için ise; ROC eğrisinde, EAA değeri 0,779 olarak bulundu (%95 CI 0,541-0,978). (Şekil 4.3)



**Şekil 4.2:** UCA ROC analizi





**Şekil 4.3:** CL ROC analizi

Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; diğer değişkenler sabitken, CL'deki 1 birimlik azalış prematüre doğum ihtimalini 0,791 kat arttırır. Diğer değişkenler sabitken, UCA'daki 1 birimlik artış prematüre doğum ihtimalini 0,991 kat arttırmaktadır.

UCA ve CL değerleri arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için yapılan Pearson korelasyon testinde, korelasyon katsayısının -0,123 olduğu ve istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte (p:0.457), UCA ve CL arasında ters bir ilişkinin olduğu görüldü. Yani UCA değeri artarken CL değeri azalmaktadır.

**Tablo 4.4: Hastaların doğum haftalarına göre UCA ölçümleri**

	<37 HAFTA DOĞUM	≥37 HAFTA DOĞUM	TOPLAM
UCA <86°	2	19	21
UCA ≥86°	2	16	18
UCA<95°	3	19	22
UCA ≥95°	1	16	17

Dziadosz ve ark.ve Lynch ve ark. yaptıkları çalışmada cut off değeri olarak belirlenen 95°nin ise çalışmamızda %25 sensitivite ve %54 spesifite ile sonuç verdiği görüldü.

---

### TARTIŞMA ve SONUÇ

---

#### 5.1. TARTIŞMA

UCA ölçümü, PTD öngörüsünde umut vadeden güncel bir parametredir. Bu çalışmada, PTD için risk faktörü olmayan düşük riskli gebe popülasyonunda, UCA ölçümünün PTD öngörüsündeki rolünü değerlendirmeyi ve UCA'nın PTD öngörüsündeki geçerliliğini, CL ölçümü ile kıyaslamayı amaçladık. Çalışmaya dahil edilen düşük risk grubundaki 39 hastanın ise 4'ünde (%10) PTD gerçekleşti. UCA değişkeni için çizilen ROC eğrisinde cut off değeri 86° olarak tespit edilmiş ve UCA ölçümünün PTD öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p:0.627, %95 CI 0,30-0,85). Çalışmamızın sonuçları, UCA'daki 1 birimlik artışa PTD ihtimalindeki 0,991 katlık artışın eşlik ettiğine işaret etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, PTD öngörüsünde kullanılan parametreler olan UCA ve CL'nin karşılaştırılmasında ise CL daha güvenilir bir test olarak görünmektedir (EAA 0,545 vs 0,779). Sonuçlarımız, UCA ile CL arasındaki ters ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkiye işaret etmektedir; dolayısıyla UCA değeri artarken CL değerinde azalma olmaktadır.

PTD, sanayileşmiş dünyada bebek morbiditesi ve mortalitesinin önde gelen nedenidir. Preterm bebekler özellikle solunum sıkıntısı başta olmak üzere ciddi yaşamsal komplikasyonlara karşı hassastır. PTD'den doğan bebek mortalitesi ve morbiditesi; anneye gebelik öncesi ve sırasında, doğumdan sonra ise preterm bebeğe yapılan müdahalelerle azaltılabilir. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım konusundaki teknik gelişmelere rağmen halen PTD mortalite ve morbiditesinde istenen düzeylerden azalma elde edilememiştir.

Bu nedenle PTD'ye yol açan patojenik süreçler ve koruyucu girişimlerin geliştirilmesi obstetrik araştırmaların temel hedefleridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her 10 bebekten 1'i preterm olarak dünyaya gelmekte ve preterm doğum sonrası yaşayan yenidoğanlarda ise artmış sekel riski bulunmaktadır. 37 gebelik haftasından önce olan PTD'lerin %40-50'si PTE, %20-30'u preterm membran rüptürü nedeniyle olmak üzere toplamda %70-80'i spontan olarak gerçekleşir. Geri kalan %20-30'luk kısım ise annenin ve bebeğin sağlığını tehdit eden durumlar nedeniyle iatrojenik olarak gerçekleştirilir (90). Mevcut gebelikte PPMR gelişmesi, servikal uzunluğun kısa olması ( $\leq 25$  mm), VKİ çok düşük ( $< 18$  kg/m<sup>2</sup>) olması, çoğul gebelik, uterin anomali, vajinal kanama, plasenta yerleşim ve invazyon anomalileri, geçirilmiş servikal cerrahi, 18 yaş altı olmak gibi PTD için bilinen risk faktörü bulunan hastaların çalışmadan dışlanmasıyla risk faktörü olmayan gebelerin dahil edilmesinin yeni bir ölçüm olduğu düşünülen UCA ölçümünün PTD öngörüsünde bağımsız bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirdik.

Fiziksel olarak; daha geniş bir UCA uterus içeriğinin serviksten daha kolay çıkmasını sağlarken dar bir UCA'nın geometrik olarak internal os üzerinde daha az bir doğrudan kuvvete neden olabileceği düşünülmekte (13) ve bu nedenle 2015'ten bu yana yapılan çalışmalarda geniş UCA'sı olan hastaların erken doğum açısından riskli olup olmadığı saptanmaya çalışılmaktadır. UCA ölçümünün noninvaziv ve ucuz bir yöntem olan TVUS ile yapılabilir olması, basit bir ölçümle PTD gibi önemli bir mortalite ve morbidite sebebinin öngörülebilecek olması düşüncesi araştırmacılar arasında merak uyandırmaktadır.

Güncel literatürde UCA ile PTD ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı yetersizdir. Dziadosz ve ark.nın 2016'da yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında, 972 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve PTD öngörüsü için UCA normogramları çıkarılmıştır. Bu çalışmaya göre UCA  $\geq 95^\circ$  olması 37 hafta altında doğum için ( $p < 0.001$ , CI 0.70-0.81, NPV 95%), UCA  $\geq 105^\circ$  olması 34 hafta altında doğum için ( $p < 0.001$ , CI 0.72-0.86, NPV 99%) anlamlı bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda ise PTD öngörüsünde UCA için cut off değerimiz ise  $86^\circ$  idi ( $p: 0.627$ , %95 CI 0,30-0,85) (sensitivite %75, spesifite %54,3). Dziadosz ve ark. tarafından belirlenen cut off değeri olan  $95^\circ$ 'nin ise çalışmamızda %25 sensitivite ve %54 spesifite gösterdiği görüldü. Hasta

sayımızın az olması sebebiyle çalışmamızda UCA için normogram çıkartılamadı. Çalışmamızın prospektif olarak yapılması daha doğru UCA ölçümleri yapıldığını düşündürmekle birlikte, Dziadosz ve ark. çalışmasındaki hasta sayısının fazlalığı daha doğru bir cut off değerinin tespiti açısından önemlidir.

UCA'nın PTD'yi öngörme başarısı ile ilgili, Lynch ve ark. tarafından 2017'de yapılan, retrospektif ve 176 hastanın dahil edildiği çalışmada tek muayenede UCA'nın sırasıyla  $>105^\circ$  ve  $>95^\circ$  olmasının hem 34 hafta (23.3 vs. 16.7%,  $p = 0.27$ ) ve hem de 37 hafta (34.9 vs. 37.8%,  $p = 0.69$ ) öncesi PTD'yi öngörmede anlamsız olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada serviksi  $\leq 25$  mm olan kadınlarda ise UCA'nın  $\geq 105^\circ$  olmasının 34 hafta altında doğumu öngörmede anlamlı olabileceği, ayrıca kısa serviksi olan kadınlarda yapılan aralıklı ölçümlerde ilk muayeneye göre UCA'daki artmış değişimin 34 hafta öncesinde erken doğum öngörüsünde anlamlı olabileceği bulunmuştur (126). Lynch ve ark.nın yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da UCA'nın PTD öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p:0.627, \%95$  CI 0,30-0,85). Serviks uzunluğu ölçümünün  $\leq 25$  mm olması, PTD için bilinen risk faktörü olduğundan çalışmamızın başında bu hastaları dışladık. Lynch TA ve ark.nın çalışmalarına kısa serviksli hastaları dahil etmelerinin, UCA'nın PTD öngörüsündeki görünürdeki başarısının sebebi olduğunu düşünüyoruz.

Bafalı ve ark.nın yaptığı, 2018'de yayınlanan çalışmada acil servise sancılı şikayeti ile başvuran, 24-34 hafta arasında gebe 82 hasta prospektif olarak incelenmiştir (127). Bu çalışmada UCA için cut off değerini  $>80.5^\circ$  olarak bulunmuş ve UCA'nın 37 hafta öncesi PTD öngörmede yüksek tanısal performans ortaya koyduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise UCA ölçümünün PTD öngörüsünde istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulunmakla birlikte ( $p:0.627, \%95$  CI 0,30-0,85) bu çalışmada tespit edilen cut-off değerine yakın olarak, 86 bulunmuştur. Sancılı ve 24 hafta üzeri gebeliği olan hastaların, hali hazırda preterm eylem içinde olabileceği düşünülürse, UCA ölçümünün bu çalışmada tek başına bir parametre olarak değerlendirilmesinin doğru olmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca SPTD için bilinen risk faktörlerinin dışlanmamış olması da bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

UCA'nın PTD'yi öngörmedeki başarısını araştıran literatürdeki ilk çalışma olan, Sochacki-Wójcicka ve ark.nın 2015'te yayınladığı, 30'u PTD olmak üzere 220 hastanın dahil edildiği retrospektif vaka kontrol çalışmasında UCA ölçümünün, özellikle ilk trimesterde yapıldığında, CL'ye göre PTD'yi öngörmede daha başarılı olabileceğini düşünülmektedir. Biz ise PTD öngörüsünde UCA ölçümünün CL'ye göre daha başarısız olduğunu bulduk (EAA 0,575 vs 0,779). Yine aynı çalışmada daha geniş bir UCA uterus içeriğinin serviksten daha kolay çıkmasını sağlarken dar bir UCA'nın geometrik olarak internal os üzerinde daha az doğrudan bir kuvvete neden olabileceği düşünülmektedir.. Bu çalışmaya benzer olarak biz de çalışmamızda UCA ile CL arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, ters bir ilişki olduğunu ve UCA değeri artarken CL değerinde azalma olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte aynı yazarlar grubu tarafından benzer bir çalışmanın prospektif tarzda dizayn edildiği ve bu çalışma için halen hasta toplanmasına devam edildiği bilinmektedir (13).

Mesanenin boş ve vajinal probun serviks üzerine uyguladığı basıncın optimal olduğu şartlarda UCA ölçümü için doğru bir değerlendirmeden söz edilebileceği ve bu şartlar sağlanmadığında ölçülen UCA değerinde bazı sapmaların olabileceği ve ölçüm yapan kişinin tecrübesi ile yakın ilişkisi olması nedeniyle operatöre bağlı değişimlerin olabileceğini ve ölçüm yapan kişilerin değerlendirme ile ilgili eğitim almış olmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

Hasta sayımızın az olması ve çalışmamızın tek merkezli olmasının çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri olduğunu düşünüyoruz.

## **5.2. SONUÇ**

Çalışmamızda PTD oranı WHO verilerine benzer bulundu (1). UCA için cut off değeri 86° olarak tespit edilmiş ve UCA ölçümünün PTD öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak; UCA'daki 1 birimlik artışa PTD ihtimalindeki 0,991 katlık artışın eşlik ettiği bulunmuştur. PTD öngörüsünde kullanılan parametreler olan UCA ve CL'nin karşılaştırılmasında ise CL daha güvenilir bir test olarak görünmektedir. Sonuçlarımız, UCA ile CL arasındaki ters ve istatistiksel olarak anlamlı

olmayan bir ilişkiyi göstermektedir; dolayısıyla UCA değeri artarken CL değerinde azalma olmaktadır.

Halen önemli bir yenidoğan sağlık sorunu olan PTD ngrsnde UCA'nın değerlendirilmesi için randomize-kontrollü geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın ilk sonuçlarını bu Şekilde göstermiş olmakla birlikte, geniş örneklem büyüklüğü ile daha güvenilir sonuçlar elde edeceğimizi düşündüğümüz için Clinical Trials'tan aldığımız NCT03623685 alışma numarası ile hasta kabulüne devam etmekteyiz. Yeterli hasta sayısına ulaşıldığında yeni sonuçlar tekrar değerlendirilecektir.



---

## Kaynaklar

---

- 1) World Health Organization (WHO): Recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes (2015)
- 2) McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med.* 1985;312 (2):82–90.  
2. Kinney MV, Lawn JE, Howson CP, Belizan J. 15 Million preterm births annually: what has changed this year? *Reprod Health.* 2012;9:28.
- 3) Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD, et al. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91 (4):F238–44.
- 4) Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol.* 2006;30 (2):81–8.
- 5) Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004;114 (2):372–6.
- 6) Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet.* 2008;371 (9607):164–75.
- 7) Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG.* 2004;111 (3):258–65.
- 8) Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrics and gynecology.* Oct 2012;120 (4):964–973.



- 9) Berghella V. Universal cervical length screening for prediction and prevention of preterm birth. *Obstet & gynecol survey*. Oct 2012;67 (10):653-658.
- 10) Myers KM, Feltovich H, Mazza E, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *Journal of biomechanics*. Jun 25 2015;48 (9):1511-1523.
- 11) Fernandez M, House M, Jambawalikar S, et al. Investigating the mechanical function of the cervix during pregnancy using finite element models derived from high-resolution 3D MRI. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. Mar 2016;19 (4):404-417.
- 12) House M, McCabe R, Socrate S. Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*. Jan 2013;26 (1):97-104.
- 13) Sochacki-Wojcicka N, Wojcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Sep 2015;46 (3):377-378.
- 14) Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and biologic pathways of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:555.e1.
- 15) Ding XX, Wu YL, Xu SJ, et al. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord* 2014; 159:103.
- 16) Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, et al. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:858.
- 17) Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, et al. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2003; 157:14.

- 18) Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24:146.
- 19) Lipkind HS, Curry AE, Huynh M, et al. Birth outcomes among offspring of women exposed to the September 11, 2001, terrorist attacks. *Obstet Gynecol* 2010; 116:917.
- 20) Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:585.
- 21) Salafia CM, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Pezzullo JC. Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity. *J Soc Gynecol Investig* 1998; 5:68.
- 22) Kelly R, Holzman C, Senagore P, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170:148.
- 23) Kramer MS, McLean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 1992; 136:574.
- 24) Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1217.
- 25) McLean M, Bisits A, Davies J, et al. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995; 1:460.
- 26) Korebrits C, Ramirez MM, Watson L, et al. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1585.
- 27) Challis JR, Hooper S. Birth: outcome of a positive cascade. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989; 3:781.
- 28) Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:423.
- 29) Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD000490.

- 30) Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116:1315.
- 31) Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA* 2004; 292:462.
- 32) Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol* 2007; 19:3.
- 33) Menon R, Velez DR, Morgan N, et al. Genetic regulation of amniotic fluid TNF-alpha and soluble TNF receptor concentrations affected by race and preterm birth. *Hum Genet* 2008; 124:243.
- 34) Van Meir CA, Sangha RK, Walton JC, et al. Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta* 1996; 17:291.
- 35) Challis JR, Lye SJ, Gibb W, et al. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943:225.
- 36) So T, Ito A, Sato T, et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells. *Biol Reprod* 1992; 46:772.
- 37) Lockwood CJ, Arcuri F, Toti P, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulate interleukin-8 expression in third trimester decidual cells: implications for the genesis of chorioamnionitis. *Am J Pathol* 2006; 169:1294.
- 38) Arcuri F, Toti P, Buchwalder L, et al. Mechanisms of leukocyte accumulation and activation in chorioamnionitis: interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha enhance colony stimulating factor 2 expression in term decidua. *Reprod Sci* 2009; 16:453.
- 39) Lei H, Furth EE, Kalluri R, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest* 1996; 98:1971.

- 40) Lockwood CJ, Murk WK, Kayisli UA, et al. Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis. *Am J Pathol* 2010; 177:1755.
- 41) Lee SY, Buhimschi IA, Dulay AT, et al. IL-6 trans-signaling system in intra-amniotic inflammation, preterm birth, and preterm premature rupture of the membranes. *J Immunol* 2011; 186:3226.
- 42) Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G, et al. Novel insights into molecular mechanisms of abruption-induced preterm birth. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12:e35.
- 43) Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:130.
- 44) Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991; 78:14.
- 45) Salafia CM, López-Zeno JA, Sherer DM, et al. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1065.
- 46) Lockwood CJ, Murk W, Kayisli UA, et al. Progestin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2164.
- 47) Norwitz ER, Snegovskikh V, Schatz F, et al. Progestin inhibits and thrombin stimulates the plasminogen activator/inhibitor system in term decidual stromal cells: implications for parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:382.e1.
- 48) Lockwood CJ, Kayisli UA, Stocco C, et al. Abruption-induced preterm delivery is associated with thrombin-mediated functional progesterone withdrawal in decidual cells. *Am J Pathol* 2012; 181:2138.
- 49) Word RA, Stull JT, Casey ML, Kamm KE. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women. *J Clin Invest* 1993; 92:29.

- 50) Sooranna SR, Engineer N, Loudon JA, et al. The mitogen-activated protein kinase dependent expression of prostaglandin H synthase-2 and interleukin-8 messenger ribonucleic acid by myometrial cells: the differential effect of stretch and interleukin-1 $\beta$ . *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3517.
- 51) Maradny EE, Kanayama N, Halim A, et al. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:843.
- 52) Kanayama N, Fukamizu H. Mechanical stretching increases prostaglandin E2 in cultured human amnion cells. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28:123.
- 53) Owen J, Hankins G, Iams JD, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:375.e1.
- 54) Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, et al. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:372.e1.
- 55) Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2009; 114:727.
- 56) Sheikh IA, Ahmad E, Jamal MS, et al. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics* 2016; 17:759.
- 57) Errol R. Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in perinatology*, Vol 25, No 4, 2001: 223-235
- 58) Bieniarz J, Ivankovich A and Scommegna A: Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor. *Am J obstet gynecol*.118:910,1974
- 59) Von der Pool B.A. Preterm labor: Diagnosis and treatment. *American Family Physician* May 15, 1998; 57 (10): 2457 – 64

- 60) Greber EA: Dilemmas in the pharmacological management of preterm labor *obstetgynecol survey* 7:44,1989
- 61) Anotayanonth S, Suhedar N, Garner P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, 18; (4):CD004352.
- 62) Roberts JM: Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. *Clin obstet gynecol.* 27:3,1984
- 63) Graeme N. Smith. What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG* April 2003, Vol. 110 (Suppl 20): 103-106
- 64) Covington DL, Hage M, Hall T, Mathis M. Preterm delivery and severity of violence during pregnancy. *J Reprod Med.* 2001; 46: 1031-1039.
- 65) Chiswick M. Antenatal TRH. *Lancet* 1995;345:872-3.
- 66) Mastrobattista JM. Therapeutic Agents in preterm labour steroids: clinical obstetrics and gynecology, Volume 43. number 4, pp.802-8
- 67) Anyaegbunam WI, Adetona AB. Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. *Am fam Physician* 1997;56 (4):1093-6
- 68) Weismiller DV. Preterm labor. *American Family Physician* Feb 1, 1999/ volume 59, Number 3:593-602
- 69) Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42 (4):390–399.
- 70) Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, Fisher BM, West NA, Gibbs RS. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210 (5):428.e1–428.e9.
- 71) Salihu HM, Mbah AK, Alio AP, Clayton HB, Lynch O. Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144 (2):119–123.

- 72) Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.*2010;203 (2):89–100.
- 73) Goya M, Pratcorona L, Merced C et al; Pesario Cervical para evitar prematuridad(PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP):an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1800–1806.
- 74) Goya M, de la Calle M, Pratcorona L et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:145–152.
- 75) Arabin B, Halbesma JR, Hubener M, van Eyck. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinatal Med.*2003;31:122–133.
- 76) Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TW. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013;30:283–288.
- 77) Nicolaides K, Syngelaki A, Poon LC et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *New Engl J Med.* 2016 (in press).
- 78) Gimovsky AC, Suhag A, Roman A, et al. Pessary versus cerclage versus expectant management for cervical dilation with visible membranes in the second trimester. *JMFNM.* 2016;29 (9):1363–1366.
- 79) Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41 (2):146–151.
- 80) Jarde A, Lutsiv O, Park CK et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis *BJOG.* 2017 Mar 9. doi: 10.1111/1471-0528.14624.

- 81) Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175 (4, pt 1):1047–1053.
- 82) Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervix length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203 (2):128.e1–128.e12.
- 83) Dalili M, Karimzadeh Meybodi MA, Ghaforzadeh M, Farajkhoda T, Molavi-EVardanjani H. Screening of preterm labor in Yazd city: transvaginal ultrasound assessment of the length of cervix in the second trimester. *Iran J Reprod Med.* 2013Apr;11 (4):279-84. 48
- 84) Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206 (2):124.e1–124.e19.
- 85) Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD004947.
- 86) Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016;387 (10033):2106–2116.
- 87) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348 (24):2379–2385.
- 88) Zimmerman AL, Neeman O, Wiener Y, Maymon R, Arie H. [First year experience using garabin cervical pessary with intravaginal micronized progesterone for the prevention of preterm birth in patients with mid-trimester short cervix]. *Harefuah.* 2014;153 (2):79–82, 127.



- 89) Stricker N, Timmesfeld N, Kyvernitakis I, Goerges J, Arabin B. Vaginal progesterone combined with cervical pessary: a chance for pregnancies at risk for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214 (6): 739.e1–739.e10
- 90) Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162–72. [PubMed] [CrossRef]
- 91) Amon E. Preterm labor. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Medicine of the fetus and mothers.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1999. p. 1529–79.
- 92) Simhan HN, Berghella V, Iams JD. Preterm labour and birth. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. *Creasy and Resnik’s maternal-fetal medicine: principles and practice.* 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2014. p. 624–53.
- 93) Foix-L’Helias L, Ancel PY, Blondel B. Risk factors for prematurity in France and comparisons between spontaneous prematurity and induced labor: results from The National Perinatal Survey 1995. [Article in French] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29:55–65. [PubMed]
- 94) El-Bastawissi AY, Sorensen TK, Akafomo CK, Frederick IO, Xiao R, Williams MA. History of fetal loss and other adverse pregnancy outcomes in relation to subsequent risk of preterm delivery. *Matern Child Health J* 2003;7:53–8. [PubMed] [CrossRef]
- 95) Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, et al.; EPIPAGE Study Group. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epigage study. *BJOG* 2004; 111:258–65.
- 96) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy – United States, 1990–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:911–5. [PubMed]

- 97) Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, Okada H, Yoshimura T, Yuri T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod* 2003;68:2274–80. [PubMed] [CrossRef]
- 98) Kyrklund-Blomber NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risk related to gestational age and on set of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1051–5. [PubMed] [CrossRef]
- 99) Anders RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5:231–41. [PubMed] [CrossRef]
- 100) Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order and fetal gender. *Human Reprod* 1999;14:2891–4. [PubMed]
- 101) Eqqlestone MK. Management of preterm labor and delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:230–9. [PubMed]
- 102) Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692–5. [PubMed]
- 103) Seidman DS, Armon Y, Roll D, Stevenson DK, Gale R. Grand multiparity: an obstetric or neonatal risk factor? *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1034–9. [PubMed] [CrossRef]
- 104) Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84. [PubMed] [CrossRef]
- 105) Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides H. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:552–5. [PubMed] [CrossRef]
- 106) Tongsong T, Kamprapanth P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86:184–7. [PubMed]
- 107) Cho SH, Park KH, Jung EY, Joo JK, Jang JA, Yoo HN. Maternal characteristics, short mid-trimester cervical length, and preterm delivery. *J Korean Med Sci* 2017;32:488–94. [PubMed] [CrossRef]

- 108) Farràs Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, Calero Fernández IZ, Gascón Portalés A, Goya Canino MM, et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1881–4. [PubMed] [CrossRef]
- 109) Sepúlveda-Martínez A, Díaz F, Muñoz H, Valdés E, Parra-Cordero M. Second-trimester anterior cervical angle in a low-risk population as a marker for spontaneous preterm delivery. *Fetal Diagn Ther* 2017;41:220–5. [PubMed] [CrossRef]
- 110) Myers KM, Feltovich H, Mazza E, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *Journal of biomechanics*. Jun 25 2015;48 (9):1511-1523.
- 111) Fernandez M, House M, Jambawalikar S, et al. Investigating the mechanical function of the cervix during pregnancy using finite element models derived from high-resolution 3D MRI. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. Mar 2016;19 (4):404-417.
- 112) House M, McCabe R, Socrate S. Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*. Jan 2013;26 (1):97-104.
- 113) Orzechowski KM, Boelig R, Nicholas SS, Baxter J, Berghella V. Is universal cervical length screening indicated in women with prior term birth? *AJOG*. Feb 2015;212 (2):234.e231-235.
- 114) Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, Arslan AA. Qualified and trained sonographers in the US can perform early fetal anatomy scans between 11 and 14 weeks. *AJOG*. Oct 2004;191 (4):1247-1252.
- 115) Iams JD, Grobman WA, Lozitska A, et al. Adherence to criteria for transvaginal ultrasound imaging and measurement of cervical length. *AJOG*. Oct 2013;209 (4):365.e361-365.

- 116) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *NEJM*. Feb 29 1996;334 (9):567-572.
- 116) Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*. Sep 19 2001;286 (11):1340-1348.
- 117) Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet and gynecol*. Jul 2005;106 (1):181-189.
- 117) Schaaf JM, Hof MH, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Recurrence risk of preterm birth in subsequent singleton pregnancy after preterm twin delivery. *AJOG*. Oct 2012;207 (4):279.e271-277.
- 118) Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Oct 2013;42 (4):426-433.
- 119) Goyal A, Fishwick J, Hurrell R, Cervellione RM, Dickson AP. Antenatal diagnosis of bladder/cloacal exstrophy: challenges and possible solutions. *Journal of pediatric urology*. Apr 2012;8 (2):140-144.
- 120) Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Oct 2013;42 (4):390-399.
- 121) Sieroszewski P, Jasinski A, Perenc M, Banach R, Oszukowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened mid-trimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* Jun 2009;22 (6):469-472.
- 122) Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;5: Cd007873.

- 123) Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. May 12 2012;379 (9828):1800-1806.
- 124) Kyvernitakis I, Khatib R, Stricker N, Arabin B. Is Early Treatment with a Cervical Pessary an Option in Patients with a History of Surgical Conisation and a Short Cervix? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. Nov 2014;74 (11):1003-1008.
- 125) Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:376.e1-7.
- 126) Lynch TA, Szlachetka K, Seligman NS. Ultrasonographic change in uterocervical angle is not a risk factor for preterm birth in women with a short cervix. *Am J Perinatol* 2017;34:1058-64.
- 127) Uteroservikal açının erken doğum tehdidinde öngörüsü. Olgu Bafalı, Hüseyin Kıyak, Osman İnce, Yusuf Başkıran, Ali Gedikbasi. *Perinatoloji Dergisi* 2018;26 (0):11-17 DOI: 10.2399/prn.18.0261005

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 05.12.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Spontan Erken Doğum Öngörüsünde Uteroservikal Açık Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Özkan Özdamar	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		
	DESTEKLEYİCİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>
FAZ 4		<input type="checkbox"/>	
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>	
	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	
	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
Diğer:	<input type="checkbox"/>						

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/0343	Tarih: 05.12.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza:



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 05.12.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Spontan Erken Doğum Öngörüsünde Uteroservikal Açık Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Karar:  Onaylandı  Reddedildi

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza: