

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
PERİNATOLOJİ BİLİM DALI

TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFI İLE BELİRLENEN UTEROSERVİKAL
AÇI VE POSTERIOR SERVİKAL AÇININ DÜŞÜK RİSKLİ POPULASYONDA
SPONTAN PRETERM EYLEM ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILMASI:
PROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Dr. Erdem FADİLOĞLU
PERİNATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
PERİNATOLOJİ BİLİM DALI

TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFI İLE BELİRLENEN UTEROSERVİKAL
AÇI VE POSTERIOR SERVİKAL AÇININ DÜŞÜK RİSKLİ POPULASYONDA
SPONTAN PRETERM EYLEM ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILMASI:
PROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Dr. Erdem FADİLOĞLU
PERİNATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özgür DEREN

ANKARA
2020

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimi sürecinde sürekli desteğini veren, kişisel ve klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak mesleğimi öğrenmemi sağlayan, perinatoloji alanında modern bir bakış açısı kazanmamı sağlamış olan ve bu tezin ortaya çıkması konusunda bana yardımcı olan sayın hocam Prof.Dr.Özgür Deren'e; tüm klinik tecrübelerini benimle paylaşan ve bir hoca olmanın ötesinde ağabeyim olan sayın hocam Prof.Dr.Özgür Özyüncü'ye; beraber çalışma şansı yakaladığım için kıvanç duyduğum ve mesleki anlamda tecrübelerini bizlere aktaran sayın hocam Prof.Dr.M.Sinan Beksaç'a;

Bu süreçte, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan ve pek çok şey öğrenme şansı bulduğum başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Serdar Günalp olmak üzere, tüm değerli hocalarıma,

Bu süreçte beraber çalışma şansı yakaladığım ve bana çok şey öğreten arkadaşlarım, Dr. Gökçen Örgül, Dr. Atakan Tanaçan, Dr. Canan Ünal ve Dr. Murat Çağan'a; beraber çalıştığım ve birçok konuda bana katkısı olan asistan arkadaşlarıma;

Bu süreçte desteğini her zaman hissetmiş olduğum eşim Şeyma Fadiloğlu'na ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Fadıloğlu E, TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFI İLE BELİRLENEN UTEROSERVİKAL AÇI VE POSTERIOR SERVİKAL AÇININ DÜŞÜK RİSKLİ POPULASYONDA SPONTAN PRETERM EYLEM ÖNGÖRÜSÜNDE KULLANILMASI: PROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.

Uteroservikal açının preterm eylem öngörüsünde kullanılması literatürde tartışmalı bir konu olup birçok çalışmanın konusu olmuştur. Yapılan çalışmalardaki sonuçların çelişkili olması ve diğer parametrelerle körele olmaması nedeniyle bir bu çalışmayı planladık. Amacımız, uteroservikal açı ve posterior servikal açının preterm eylem öngörüsünde kullanılmasını sorgulamaktır. Bu amaçla, prospektif olarak planladığımız çalışmamızda preterm eylem riski taşımayan düşük riskli popülasyondan 48 hastanın uteroservikal ve posterior servikal açıları servikal uzunlukla beraber değerlendirilmiştir. Ölçümler literatürde anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Sonrasında yapılan analizlerde ise 34, 37 ve 40 hafta öncesi spontan eyleme giren ve girmeyen hastalar karşılaştırılmıştır. İlgili haftalarda yapılan istatistiksel analizlere, bu haftalar öncesi iyatrojenik olarak doğum yapan hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedele analizlere sırasıyla 46,44 ve 23 hasta dahil edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucu spontan olarak eyleme giren hastalarla girmeyen hastalar açısından uteroservikal açı, posterior servikal açı ve servikal uzunluk açısından farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). Bu bulgular sonucunda, vaka sayısı sınırlı olmasına rağmen uteroservikal açı ve posterior servikal açının preterm doğum öngörmede yararlılığının gösterilmesi için daha fazla prospektif çalışmaya gerek duyulduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: spontan preterm doğum, uteroservikal açı, posterior servikal açı, servikal uzunluk.

ABSTRACT

Fadiloglu E Prediction of Spontaneous Preterm Delivery via uterocervical angle and posterior cervical angle measured by Transvaginal Ultrasonography in Low Risk Population: A Prospective Cohort Study., Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Fellowship Thesis, Ankara, 2020. Uterocervical angle has been studied in several studies in literature and for the prediction of spontaneous preterm birth and is still a debatable topic. We have planned this prospective study as the studies in the literature have conflicting results and have not used correlations with other parameters. Our aim was to evaluate the clinical utility of uterocervical angle and posterior cervical angle for the prediction of spontaneous preterm delivery. For these purposes, we have measured the uterocervical angle and posterior cervical angle of 48 patients selected from a low risk population and evaluated these measurements with the cervical length. Measurements have been performed according to the literature. Afterwards, statistical analyses were carried out for comparison of patients with and without spontaneous birth before 34th, 37th and 40th gestational weeks. Patients who gave birth iatrogenically before these weeks were not included in the statistical analyses performed in the relevant weeks. Due to this fact, 46, 44 and 23 were included in each analysis. According to performed statistical analyses, uterocervical angle, posterior cervical angle and cervical length did not differ between patients with or without spontaneous delivery ($p>0.05$). As a result of these findings, we have concluded that there is still need for more prospective studies for reliability of uterocervical angle and posterior cervical angle in prediction of spontaneous preterm delivery.

Key words: spontaneous preterm birth, uterocervical angle, posterior cervical angle, cervical length.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preterm Eylem: Tanım, İnsidans ve Risk Faktörleri	3
2.2. Preterm Eylem: Patofizyoloji	9
2.3. Preterm Eylemin Öngörülmesi	11
3. BİREYLER VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	27
7. KAYNAKLAR	28

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EMR	: Erken Membran Ruptürü
ICSI	: Intrazitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	: In-vitro Fertilizasyon
PR	: Progesteron Reseptör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Çalışma sırasında iki ayrı hastadan alınan ölçümlerin demonstratif gösterimi. Kırmızı çizgiler; Uteroservikal açı, Mavi çizgiler;Posterior Servikal Açı.	16

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
4.1.	Hastaların demografik bilgileri ve obstetrik özellikleri	20
4.2.	Belirlenen gebelik haftalarından önce spontan doğum eylemi başlaması ile servikal uzunluk, uteroservikal açı ve posterior servikal açı ilişkisi	22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Perinatal surveyansı sağlamak amacıyla hangi hastaların preterm eylem açısından risk altında olduğunu belirlemek ve gerekli müdahalelerin yapılması ise obstetri ile ilgilenen tüm hekimlerin amaçları arasında yer almaktadır. Birçok prelinik ve klinik yöntem ve tetkik preterm eylemin öngörülmesi için öne sürülmüş ve çalışılmış olsa da bu metotların hiçbiri çok yüksek bir sensitivite ya da spesifisiteye sahip olamamıştır, ancak riskli hastaların belirlenmesi ve gerekli antenatal takibin sağlanması için uyarı niteliği taşımıştır (1). Bu yöntemler arasında çok uzun süredir kullanılan servikal uzunluk gibi klasikleşmiş araçlar mevcut iken son dönemde yapılan birçok çalışmada farklı parametreler kullanılarak preterm eylem açısından risk altında olan hastaların belirlenmesi hedeflenmiştir (2). Tüm bu çalışmalarda en önemli amaçlardan biri, asemptomatik düşük riskli grupta preterm eylem açısından yüksek riskli olan grubun en doğru şekilde tespit edilmesini sağlamaktır. Böylece risk altında olan grup belirlenerek, antenatal takip boyunca gerekli müdahalelerin yapılması ve gerekli durumlarda doğumun uygun merkezlerde gerçekleştirilmesi sağlanarak, neonatal birçok morbiditenin önüne geçilmesi sağlanacaktır. Preterm eylem yol açabildiği morbidite ve mortalite dışında sağlık sistemi üzerine getirdiği yük açısından da büyük önem arz etmektedir. Preterm doğum sonucu dünyaya gelen çocukların yaklaşık olarak üçte birinin yoğun bakım servisinde hospitalizasyon ihtiyacı olduğu bilinmekte ve Amerika Birleşik Devletleri'nde daha önce yapılan çalışmalara göre preterm eylem ilişkili sağlık harcamaları yıllık 1 milyar dolara yaklaşmaktadır (3). Benzer şekilde prematür olarak doğan bebekler için yapılan sağlık harcamaları 15 ile 65 bin dolar arasında değişmektedir (4). Bu nedenle preterm eylemin öngörülmesi, önlenmesi ve hangi hastaların risk altında olduğunun bilinmesi sadece morbidite ve mortalitenin önüne geçmek açısından değil ekonomik açıdan da önem arz etmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında, biz bu çalışmamızda düşük riskli gebe grubunda 18-20.haftalar arasında yapılmakta olan transvajinal ultrasonografi (USG) ile saptanan

uteroservikal açı ve posterior servikal açığı kullanarak preterm eylemi öngörmeyi planlandık. Çalışmamızda, bu iki parametrenin beraber kullanılması ve servikal uzunluk ile kombine edilerek kullanılması çalışmamızı literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmalar arasına koymaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Preterm Eylem: Tanım, İnsidans ve Risk Faktörleri

Preterm doğum, 37.gebelik haftasından önce gerçekleşen tüm doğumlardır ve neonatal morbidite ile mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Preterm eylem ile abortus arasındaki sınır ise birçok merkezde ve kaynakta farklılık göstermekle beraber 20. gebelik haftasından sonra meydana gelen doğumlar preterm doğum olarak adlandırılmaktadır.referans Preterm doğum, insidansı bölgeler arasında büyük değişkenlik göstermekle beraber tüm dünyada bildirilen insidans yaklaşık olarak %11'dir (5). Amerika Birleşik Devleti verileri gözönüne alındığında gerçekleşen tüm canlı doğumların %9.57'sinin preterm olduğu görülmektedir ve her yıl yaklaşık olarak 550.000 preterm doğumun gerçekleştiği bildirilmektedir (6). Türkiye ile ilgili veriler incelendiğinde ise preterm doğumların tüm doğumların %11'ini oluşturduğu ve bu verilerin dünya çapında bildirilen insidansa benzer olduğu görülmektedir (7).

Preterm doğum, spontan olarak meydana gelebilir ya da iyatrojenik (indüklenmiş) olarak herhangi bir maternal ya da fetal endikasyon nedeniyle gerçekleşebilir. İyatrojenik preterm doğumlar, tüm preterm doğumların yaklaşık olarak %25-30'unu oluştururken en sık endikasyonlar preeklampsi, güven vermeyen fetal iyilik hali, fetal gelişme geriliği ve plasental dekolmandır. İyatrojenik preterm doğum ile ilgili diğer bir nokta ise son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin daha sık kullanılması ve buna bağlı ilerleyen anne yaşı ve artan komplike gebelikler nedeniyle iyatrojenik preterm doğumların insidansının artmasıdır (8).

Spontan preterm doğum ise erken membran rüptürünü (EMR) takiben meydana gelebilir ya da preterm eylem sonucunda preterm doğum gerçekleşebilir. EMR takiben meydana gelen preterm doğumlar, tüm spontan preterm doğumların yaklaşık olarak 1/3'ünü oluştururken, kalan hastalarda eylem takiben preterm doğum meydana gelmektedir. Spontan preterm eylem gerçekleşen tüm bu hastalar için ise literatürde belli risk faktörleri tanımlanmıştır;

a. Genetik faktörler:

Preterm eylem ilişkili risk faktörleri arasında çeşitli genetik polimorfizmler yer almaktadır. Bu genetik polimorfizmler neticesinde meydana gelen inflamasyonun preterm eylem etiolojisinde yer aldığı gösterilmiştir (9). IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler ilişkili genlerin polimorfizmlerinin de benzer şekilde preterm eylemde rol aldığı düşünülmektedir ve bu polimorfizmleri taşıyan hastaların yüksek riskli grupta olduğu düşünülmektedir (10). Polimorfizmler ve mutasyonlar dışında, aile öyküsünün de preterm eyleme yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Danimarka'da yapılan toplum bazlı bir tarama çalışmasında bir milyonun üzerinde doğum verisi incelenmiş ve kız kardeş ve annenin preterm doğum yapmış olmasının preterm doğum yapma riskini sırasıyla 1.4 ve 1.6 kat arttırdığı gösterilmiştir (11).

Ek olarak, aile öyküsü ve sahip olunan genetik predispozisyonlar dışında ırksal faktörlerin de preterm eylem riskini arttırdığı gösterilmiştir. Irksal faktörlerin incelendiği en büyük çalışmalar, siyah ve beyaz ırkı incelemiş ve her iki partnerin siyah olmasının preterm doğum riskini 1.78 kata kadar arttırdığını göstermiştir (12). Irksal faktörlerle ilgili diğer bir bulgu da ülkeler arasında preterm doğum insidansının belirgin değişkenlik göstermesidir. İsveç'te bildirilen oran %2.5 iken Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen oran yaklaşık olarak %9.5'tur (13).

b. Sosyoekonomik faktörler:

Eğitim düzeyi, ekonomik durum ya da evlilik durumu gibi birçok faktör preterm doğum insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Eğitim düzeyin iyileşmesiyle beraber preterm doğum insidansının azaldığını gösteren çalışmalar vardır (13). Benzer şekilde ekonomik durumda meydana gelen iyileşmenin de preterm insidansında azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Preterm eylem insidansını arttıran bir diğer risk faktörü ise gebe kadının evlilik durumu olduğu gösterilmiştir. Evli olmayan anne adaylarında preterm doğum yapma olasılığının yaklaşık olarak 1.3 kat olduğu bildirilmiştir (15). Ek olarak akut ya kronik bir stres faktörünün gebe hastanın hayatında olması ya da depresyonun preterm eylem insidansını arttırdığı da bilinmektedir (16).

Tüm bu sosyoekonomik faktörler incelendiğinde, preterm eylem insidansında meydana gelen artışın multifaktöriyel bir etiyojisi olduğu düşünülmektedir. Düşük ekonomik durum ve eğitim durumunun sağlık hizmetlerine ulaşmayı güçleştirmesi ya da antenatal bakım talebini azaltması istenmeyen obstetrik sonuçlarla karşılaşılma olasılığını arttırmaktadır. Benzer şekilde, bu popülasyonlarda gebelik süresince sigara kullanımı, alkol kullanımı ya da malnütrisyon gibi olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabilecek faktörlerin varlığı da etiyojide öne sürülmektedir (17).

c. Maternal Yaş

Maternal yaş da preterm eylem riskini arttıran en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Çok genç ya da ileri yaş annelerde preterm eylem riskinin arttığı bildirilmektedir. Etkileyici faktörler için de gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra yapılan analizlerde 20-24 yaş grubunda ve 40 yaş üzeri grupta sırasıyla 1.08 ve 1.2 kat risk artışı tespit edilmiştir (18). Adolesan gebelikler göz önünde bulundurulduğunda ise riskin daha da arttığı ve genel popülasyona göre 2.14 kat risk olduğu bildirilmiştir (19). Tüm bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda her iki uçtaki yaş grubuna dahil olan gebe hastaların preterm eylem açısından riskli olduğu ve bu açıdan yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

d. Servikal İşlem Öyküsü ve Uterin Anomaliler

Uterin serviks üzerine yapılan ve kısa serviksle sonuçlanan konizasyon, LEEP ya da herhangi bir diğer işlem preterm eylem riskini arttırabilmektedir. Soğuk konizasyon ve LEEP işlemleri ile preterm eylem ilişkisi üzerine yapılan derlemelerde sırasıyla 2.5 ve 2 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (20). Bu nedenle, bu hastaların preterm eylem için risk altında olduğu ve yakın takip edilmesi gerektiği önerilmektedir. Bu hasta grubunda yapılan alt grup analizlerde ise işlem ile gebelik arasındaki sürenin kısa olmasının da riski arttırdığı gösterilmiştir (21).

Uterin anomaliler de yine reproduktif sonuçlar üzerinde ciddi etkiye sahiptir. Subfertiliteyle olan ilişkileri dışında birçok obstetrik komplikasyonla da ilişkilendirilmişlerdir. Septal ya da subseptal uterusu sahip olan kadınlarda preterm eylemin görece riskinin 2.14 kat arttığı, unikorn ya da didelfis uterusu sahip olan kadınlarda ise preterm eylem görece riskinin 2.97 kat arttığı bildirilmiştir (22). Ancak,

bu anomalilere yönelik cerrahi işlem uygulamalarının preterm eylem riskini azalttığına dair bir fikir birliği de söz konusu değildir (23).

e. Yardımcı Üreme Teknikleri

Spontan konsepsiyonla gebe kalan kadınlarla karşılaştırıldığında yardımcı üreme tekniği ile gebe kalan kadınların daha yüksek preterm eylem riskine sahip olduğu gösterilmiştir. IVF/ICSI yöntemleriyle gebe kalan ve tekiz gebeliğe sahip olan hastalarda bu risk artışının 1.54 kat olduğu bildirilmiştir (24). Sadece spontan preterm eylem olguları değerlendirildiğinde de benzer bir risk olduğu gösterilmiştir (25).

f. Kısa ve/veya Açılmış Serviks

Servikal uzunluk, preterm eylemin öngörülmesinde de en çok kullanılan faktörlerden biridir ve preterm eylem için yüksek riskli hastaların belirlenmesinde en sık kullanılan parametreler arasında yer almaktadır. Kısa serviks ve servikal açıklık tespit edilmiş olan hastalar ile daha yüksek Bishop skoruna sahip olan hastaların preterm eylem açısından daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir (26). Ancak, bu bilgilere rağmen ultrasonografi aracılığıyla midtrimesterde rutin olarak servikal uzunluk taramasının yönetime katkısı konusunda ciddi bir tartışma söz konusudur. Rutin taramanın yararsız olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra rutin taramanın preterm eylem açısından yüksek riskli grubu belirleyebileceği ve eylem oranını azaltabileceği de gösterilmiştir (27).

g. Enfeksiyon

Genital enfeksiyonlar ve diğer bazı sistemik enfeksiyonlar da yapılan çalışmalarla preterm eylemle ilişkilendirilmiştir. Preterm eylemlerin etiyopatogenezi incelendiğinde de enfeksiyonlara sekonder meydana gelen inflamasyonun, preterm eylem etiolojisinde yer aldığı görülmektedir. Meydana gelen inflamasyona sekonder olarak gelişen sitokin artışı ve prostoglandin artışının ise EMR tablosunun ve takip eden preterm eylem oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir (28). Enfeksiyonlarla preterm eylem ilişkisinin indirekt bulgularından biri de spontan preterm eylemle sonuçlanan gebeliklerde koriyoamnionit ve pozitif amniyon mayi kültür sıklığının termde sonuçlanan gebeliklere göre daha yüksek oranda olmasıdır (29).

Genital enfeksiyonlar ve preterm eylem arasındaki ilişkiye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Grup B Streptokok, sifiliz, Neisseira gonorrhoea, trikomonas vaginalis gibi birçok spesifik etkenin neden olduğu genetik kolonizasyon ve enfeksiyon preterm eylemle ilişkilendirilmiştir (30). Diğer bir spesifik genital yol enfeksiyonu olan bakteriyel vajinozis ise vajinal florada olan değişikliklerin sonucu olmakla beraber preterm eylemle ilişkilendirilmiştir, ancak bu klinik tablonun tedavisinin preterm eylemi önlemediği de düşünülmektedir (31).

İdrar yolu enfeksiyonları ve asemptomatik bakteriüri de yine preterm eylem etiolojisinde yer alan önemli enfeksiyöz tablolardır. Asemptomatik bakteriürinin preterm eylemle ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir ve yaklaşık olarak 1.6 kat risk artışı olduğu öne sürülmektedir (32). Ancak, bakteriyel vajinozis tablosuna benzer şekilde tedavinin preterm eylemi önlemedeki yeri tartışmalı olarak kabul edilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları da benzer şekilde preterm doğum için risk artışıyla ilişkilidir ve bu risk klinik tablonun piyelonefrite ilerlemesiyle daha da artmaktadır (33).

Preterm doğum ile ilişkili bir diğer spesifik enfeksiyon ise periodontal enfeksiyonlardır. Bu noktadaki patofizyoloji her ne kadar tam olarak netleştirilememiş olsa da oral ve genital yolda verilen inflamatuvar yanıtın ortak basamaklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (34). Yapılan derlemelerde, gebelik sırasında periodontit geçirmenin preterm doğum riskini 2.35 kata kadar arttırabileceği de gösterilmiştir (35).

h. Çoğul Gebelik

Artan fetüs sayısı ile beraber uterin distansiyonda meydana gelen artışa bağlı olarak preterm eylem riskinin arttığı düşünülmektedir. İkiz gebelikler, tüm gebeliklerin sadece %2-3'ünü oluşturmakta iken tüm preterm doğumların %17'sini oluşturmaktadır. Ayrıca ikiz gebeliklerin %54'ü 37 haftadan önce sonlanırken, %32'si 35 haftadan, %9'u ise 32 haftada sonlanmaktadır (36). Bu riskin artan fetüs sayısı ile beraber giderek arttığı da ayrıca bildirilmiştir (37).

i. Maternal Faktörler ve Reprodüktif Öykü

Maternal sağlık durumu ve daha önceki gebeliklerle mevcut gebelikte yaşanan obstetrik komplikasyonlar da preterm doğum riski ile ilişkilidir.

Maternal sigara ya da madde kullanımının preterm doğum ile ilişkisi net olarak gösterilmiştir. Diğer birçok obstetrik komplikasyonla da ilişkili olan bu durumlar, hem spontan preterm doğum hem de indüklenmiş preterm doğum riskini arttırmaktadır (38). Sigaranın preterm eylemle olan patofizyolojik ilişkisi çok net olmamakla beraber, sitokinler üzerinden inflamatuvar bir yanıt sorumlu tutulmaktadır. Alkol ve kafein kullanımıyla ilgili çalışmaların sonuçları ise halen tartışmalı olup direkt olarak artmış riskle ilişkilendirmek mevcut literatürle mümkün görünmemektedir (39, 40). Ek olarak fiziksel aktivite ile preterm doğum ilişkisini inceleyen çalışmalarda da standartizasyon mümkün olmadığı için mevcut kanıtlar düşük dereceli olarak değerlendirilmiş olsa da artmış fiziksel aktivite gerektiren mesleklerde çalışan kadınların preterm doğum için belirgin olarak yüksek riske sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (41).

Maternal faktörler dışında daha önceki gebelikler, bu gebeliklerin nasıl sonuçlandığı ve bu gebelikler sırasında yaşanan komplikasyonlar da preterm doğum riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu faktörler arasında en büyük klinik öneme sahip olan ise daha önceki gebeliğin preterm eylemle sonuçlanmasıdır. Daha önceki gebeliği spontan preterm eylemle sonuçlanan gebe hastaların yaklaşık %30'unda takip eden gebelik yine spontan preterm eylemle sonuçlanmıştır (42). Spontan preterm doğum öyküsü dışında, hastaların daha önceki gebeliklerinin indüklenmiş preterm eylemle sonuçlanmasının da bir sonraki gebelik için preterm doğum riskini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır. Bu hasta grubunda, ilk gebeliğin indüklenmesi için geçerli olan endikasyonun tekrarlanması söz konusu olabilmekte iken ayrıca ikinci gebelikteki spontan preterm doğum riski de artmış olarak tespit edilmiştir (43). Ayrıca, ilk gebelik ne kadar erken sonlanmışsa takip eden gebelikteki preterm doğum riski de o kadar yüksek olarak bildirilmiştir (44). Bu faktörler dışında, daha önceki gebeliğin tıbbi terminasyon (indüklenmiş abort) ile sonlanmış olmasının da sonraki gebelikte artmış preterm doğum riski ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu işlemin birden fazla defa

uygulanmasının da daha yüksek preterm doğum riski ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (45).

Önceki gebeliklere ilişkin faktörler dışında, mevcut gebelikte ilgili çeşitli komplikasyonlar da spontan preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında en sık karşılaşılan ve literatürde en sık tartışılan komplikasyon gebelik sırasında meydana gelen vajinal kanamadır. Bu hasta grubunda preterm doğum riskinin 1.4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiş ve kanama paterninin de preterm doğum riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fazla miktarda, persistan ve aktif kırmızı renkli kanama epizodları olan hastaların preterm doğum riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (46).

2.2. Preterm Eylem: Patofizyoloji

Spontan preterm eylemin patofizyolojinde birçok farklı yolak yer almakta iken hangi mekanizmanın temelde yer aldığı ya da hastalarda bu yolakların hangi sırayla aktive olduğunu bilmek mümkün görünmektedir. Genel olarak, patofizyolojide yer alan bu farklı mekanizmaların içiçe geçtiği düşünülmektedir ve çeşitli uyarılarla bu yolakların spontan preterm eyleme neden olduğu düşünülmektedir.

Normal insan gebeliğinde uterusun relaksasyon halinde durmasını ve serviksin rijid bir şekilde kapalı kalmasını sağlayan hormonal denge gebeliğin genellikle 37-42 hafta boyunca sürmesini sağlar. Bu sessizlik halinin korunmasını sağlayan en önemli hormon ise progesterondur. Progesteron, servikal rijiditeyi ve serviksin kapalı kalmasını matriks metalloproteinazları inhibe ederek sağlarken, myometrial hücrelerde de bağlantı hücrelerinin oluşumunu engelleyerek senkron kasılmaların önüne geçer ve uterin kontraktileti engeller (47, 48). Progesteron etkisinin sona ermesiyle beraber ise doğum eylemi başlar. Ancak, insan gebeliklerinde progesteronun çekilmesi miktar ile ilişkili değil izoformlar arasındaki değişikliklere bağlı olarak meydana gelen fonksiyonel bir geri çekilmedir (49). Bu fonksiyonel geri çekilme ise PR-A/PR-B oranının 1'in üzerine çıkmasıyla ve progesteron reseptör yanıtının transkripsiyonel düzeyde de baskılanmasıyla gerçekleşir. Bu değişikliklerle

beraber de servikal düzeyde matriks metalloproteinazların aktivasyonu ve prostoglandin salgısının artması ile eylem başlangıcı gerçekleşir.

Bu değişikliklerin meydana gelmesi ise yine birden fazla mekanizmayla kontrol edilmektedir. Bu mekanizmalar arasında;

a. Fetal Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aksın Aktivasyonu

Çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak bu yolda meydana gelen aktivasyonun hem termdeki doğumlarda, hem de spontan preterm doğumda etkisi olduğu düşünülmektedir. Bahsedilen stres faktörleri arasında en önemlisi maternal psikososyal faktörlerden ziyade uteroplasental iskemidir (50). Uteroplasental iskeminin preterm eylemde rol oynadığına diğer önemli bir kanıt preeklampsi olan hastalarda spontan preterm eylem riskinin anlamlı derecede yüksek bulunmuş olmasıdır (51). Bu mekanizmanın, spontan preterm eylemde rol oynadığına dair diğer bir kanıt da intrauterin enfeksiyon bulgusu olan hastalarda bu yolağın son ürünlerinin miktar olarak artmış olması ve plasental östrojen sentezinin arttığının gösterilmiş olmasıdır (52).

Fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın doğum eylemini nasıl başlattığına ilişkin hipotezler arasında ise artan kortikotropin salıcı hormon (CRH) aracılığıyla "plasental saat" in indüklenmesi (53), desidual hücredeki PR ve glukokortikoid reseptörlerinin ligand aracılı engellenmesi ve progesterona ait sessizlik halinin sonlanması (54) ve fetal hipofizer ACTH salgısı ile prostoglandin ve östrojen salgısının artması yer almaktadır (55).

b. İnflamasyon

Intrauterin enfeksiyon gibi etiyolojik faktörler gözönünde bulundurularak spontan preterm eylem ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki kurulmuştur. Sistemik ya da amniokoryonik bir inflamasyonun olmasının çeşitli sitokinler üzerinden prostoglandin salınımına yol açarak spontan preterm eylemi tetiklediği düşünülmektedir. Prostoglandin salgısı dışında meydana gelen inflamasyonun proteaz fonksiyonlarını ve apoptozu arttırarak membran rüptürüne de neden olduğu da gösterilmiştir. İlgili sitokinler incelendiğinde ise başta Interlökin-6 olmak üzere çeşitli sitokinlerin preterm eylemde rol aldığı gösterilmiştir (56).

c. Desidual Kanama

Erken gebelikte yaşanan kanamalar risk faktörleri arasında yer almakla beraber, meydana gelen subklinik kanamaların da histolojik sonuçları arasında spontan preterm eylem yer alabilmektedir. Trombin oluşumunun, uterin kontraktileyle ilişkisi in-vivo çalışmalarda gösterilmiş ve benzer şekilde trombin tarafından aktive edilen metalloproteinazların da membran rüptürüne neden olarak spontan preterm eylemde etkisi olduğu öne sürülmüştür (57, 58).

d. Artmış Uterin Gerilim

Risk faktörleri arasında yer alan çoğul gebelik ya da polihidramniyozun spontan preterm eyleme yol açmasında öngörülen mekanizma artmış uterin gerilimle ilişkilidir. Artan gerilimle beraber myometrial hücreler arasındaki “gap junction”ların artmasıyla beraber senkron kasılmaların oluşmaya başladığı ve bunun sonucunda spontan preterm eylemin başlayabildiği gösterilmiştir. Artan uterin gerilimin aynı zamanda sitokin salınımını da uyardığı ve preterm eyleme sebep olduğu da düşünülmektedir (59).

Risk faktörleri ve etiopatogenez incelendiğinde çok heterojen bir hasta grubunun risk altında olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bireysel olarak preterm doğum riskini öngörmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır ve preterm eylem öngörüsünde birçok farklı parametre çalışılmış ve öne sürülmüştür.

2.3. Preterm Eylemin Öngörülmesi

Devam eden gebeliklerde preterm doğumun ve eylemin öngörülmesi için birçok biyokimyasal marker ve ultrasonografi bulgusu öne sürülmüştür ve çok fazla sayıda çalışmanın konusu olmuştur.

a. Biyokimyasal Belirteçler

Biyokimyasal belirteçler servikal sekresyonlar, amniotik mayi ya da maternal serum gibi farklı kaynaklarda çalışılabilir. Servikal sekresyonlar ve maternal serum görece olarak daha kolay elde edilen örnekler iken amniotik mayi elde edilmesi invaziv bir girişim gerektirir ve bu işlemin kendisi zaten çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Servikal sekresyon içerisinde en sık çalışılan ve tüm biyokimyasal belirteçler içerisinde en sık çalışılmış olan fetal fibronektindir (60). Fibronektin, amniositler ve sitotrofoblastlar tarafından sentezlenen glikoproteinlerdir. Normal servikal sekresyonda da gebeliğin ilk yarısında tespit edilebilen fetal fibronektin, 24-34. hafta arasında tespit edildiğinde ise preterm eylem ile ilişkilendirilmektedir. Genel olarak klinik uygulamalarda kullanılan eşik değer ise 50 ng/ml'dir. Yapılan sistematik derlemelerde özellikle semptomatik hastalarda 7-10 gün içerisinde preterm doğumu öngörmeye ya da 34. gebelik haftası öncesi preterm doğumu öngörebildiği bildirilmiştir (61). Ancak, fetal fibronektin sonucunun bilinerek hareket edilmesinin ve gerekli müdahalelerin yapılmasının perinatal sonuçları düzelttiğine ya da preterm eylemi engellediğine dair kanıtlar yetersiz olarak bildirilmiştir (62, 63). Fetal fibronektin sonuçlarının yorumlanmasına ilişkin önemli noktalardan biri ise fetal fibronektin testinin 7 gün içinde doğumu ön görmek için sensitivitesi %13 kadar düşükken, spesifisitesi %99 düzeyindedir. Bu nedenle, negatif olan hastaların spontan preterm eyleme girmeyeceğini öngörmek önemli ve yararlı bir klinik yorum olarak gösterilmektedir (64). Ek olarak, fetal fibronektinin kısa serviks olan hastalarda kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır ancak sonuçlar yine çelişkilidir. Bazı çalışmalarda özellikle 15-30 mm arası ara değerlerde servikal uzunluğu olan hastalarda kısa dönemde preterm doğumu öngörmeye fetal fibronektin kullanılabileceği bildirilmiştir (65).

Servikovajinal sıvıdan elde edilebilir kullanılan diğer bir belirteç grubu inflamatuvar belirteçler ya da sitokinlerdir. Bu amaçla, en sık olarak çalışılmış inflamatuvar belirteçler interlökin 6 ve interlökin 1B'dir (66). Ancak, bu belirteçlerin klinik kullanımı ve validasyonu için ileri çalışmalar gerektiği de düşünülmektedir (67). Bu belirteçler dışında, kısa serviks izlenmiş olan hastalarda interlökin 8'in diğer belirteçlere göre daha güçlü bir şekilde preterm doğumu öngörebileceği gösterilmiştir (68).

Bu amaçla kullanılması tartışılmış olan bir diğer belirteç ise plasental alfa makroglobulin-1'dir. Bu belirtecin, vaka sayısı kısıtlı olan serilerde değerlendirilmiş olsa da semptomatik hastalarda preterm eylemi öngörmeye fetal fibronektinden

daha güçlü bir marker olabileceği gösterilmiştir (69). Spekulum muayenesi dahi gerektirmemesi de bu testin en önemli artlarından biri olarak gösterilmiş. Ancak kısıtlı vaka serilerinde incelenmiş olması bu belirteç için ileri test gerektiğini de düşündürmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 de yine bu amaçla kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalarda ise belirteçlerin kombinasyonu kullanılmış ve oluşturulan kitler aracılığıyla preterm eylemin yüksek sensitivite ve spesifisiteyle belirlenmesi planlanmıştır. Örneğin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve interlökin-6'yı bir arada değerlendiren kitlerde %84 pozitif prediktif ve %100 negatif prediktif değere ulaşıldığı da bildirilmiştir (70). Ancak, yine bu çalışmaların görece olarak kısıtlı vaka sayılarıyla yürütüldüğü belirtilmektedir ve birçok belirteç için bildirilen sonuçların konfirmasyona ihtiyacı olduğu düşünülmektedir.

Servikovajinal örnekler dışında amniyon mayisinde de çeşitli belirteçlerin çalışılarak preterm eylemin öngörülebileceği düşünülmüş ve çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Amniyon mayiden çalışılan belirteçler ile ilgili en önemli handikap, bu örneğin invaziv bir işlemle elde ediliyor olması ve her hastada bu yaklaşımın çok uygun olmayacağı düşünülmektedir. Ancak, farklı bir endikasyonla amniyosentez yapılan hastalarda belirteçler çalışılarak preterm eylem öngörülmesini hedefleyen çalışmalar da vardır. Bu belirteçlerin ilk örneği 18-22. Hafta arasında yapılan amniyosentez mayisinde çalışılan glukoz düzeyidir. Bunun amniyon mayisinde bulunan mikroorganizmaların ve inflamasyonun indirekt bir bulgusu olduğu düşünülmüştür ve hem membran rüptürü hem de spontan preterm doğumla ilişkilendirilmiştir (71). Benzer şekilde yine farklı endikasyonlarla yapılmış olan amniyon mayinde çalışılan interlökin-6 ve matriks metallo proteinaz düzeylerinin de preterm eylem öngörüsünde kullanılabileceği bildirilmiştir. Her iki belirtecin de spontan preterm eylemle doğum yapan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir ve yine preterm doğuma neden olan inflamasyonun indirekt bulgusu olarak yorumlanmıştır (72).

Bu örnekler dışında, maternal serum içerisinde çeşitli belirteçler de preterm eylem öngörüsünde çalışılmıştır. Burada da yine inflamasyon ilişkili belirteçler

çalışılmış ve serum endokan düzeyi ya da C-reaktif protein düzeyi gibi belirteçlerin bu amaçla kullanılabileceği kısıtlı sayıda vaka içeren çalışmalar da bildirilmiştir (73, 74).

b. Ultrasonografik Belirteçler

Ultrasonografik belirteçler, biyokimyasal belirteçlere göre çeşitli üstünlüklere sahiptir. Bunlardan ilki invaziv işlemler olmaması ve yapılan muayeneye ek maliyet getirmiyor olmamalarıdır. Ayrıca, ultrasonografi muayenesi günümüzde artık hemen hemen tüm gebelere uygulanmaktadır ve bahsedilen belirteçlerin tüm hastalarda değerlendirilmesi ek bir işlem yapmaksızın mümkündür.

Ultrasonografik belirteçler arasında en yaygın olarak kullanılanı servikal uzunluktur. Kısa bir servikal uzunluğun, preterm eylem öngörmede ciddi bir belirteç olduğu bildirilmektedir. 18-22. Haftalar arasında tespit edilen 25 mm'den kısa serviksler preterm eylem açısından riskli grup olarak görülmektedir ve bu ölçümler ilgili haftaların 3 persentiline denk gelmektedir (75). Düşük riskli grupta yapılan geniş toplum bazlı çalışmalarda, 18-22. Hafta arasında tespit edilen kısa serviksin 35.hafta öncesi preterm doğumu öngörmedeki sensitivitesi %37 iken spesifisitesi %92 olarak bildirilmiştir (76). Ancak farklı dernekler ve kılavuzlar tarafından özellikle düşük riskli grupta farklı eşik değerler kullanılabileceğine dair yaklaşımlar da vardır. Örneğin, Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği düşük riskli grupta 20 mm ve altını preterm eylem açısından riskli grup olarak değerlendirilmektedir (77). Literatürde bu konuyla ilgili diğer çalışmalar incelendiğinde ise tespit edilen serviks boyu ne kadar kısaysa preterm doğum riskinin de o kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. 25 mm altındaki serviks uzunluklarında her 1 mm kısalmayla beraber preterm doğum riskinin %3 arttığı gösterilmiştir (78).

Servikal uzunluğun, bazı dernekler tarafından preterm eylem açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla rutin olarak midtrimesterde değerlendirilmesi önerilirken International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology ise 2.trimester taramasında rutin olarak servikal uzunluk bakılmasını önermemektedir (79). Yapılan bu muayenenin maliyet etkinliğinin yeterli olmadığı ve perinatal morbiditenin önüne geçemediği öne sürülmüştür. Özellikle düşük riskli grupta servikal

serklaj uygulaması gibi müdahalelerin preterm doğumu azaltmada etkili olmadığını gösteren çalışmalar da bu bulguyu destekler niteliktedir (80).

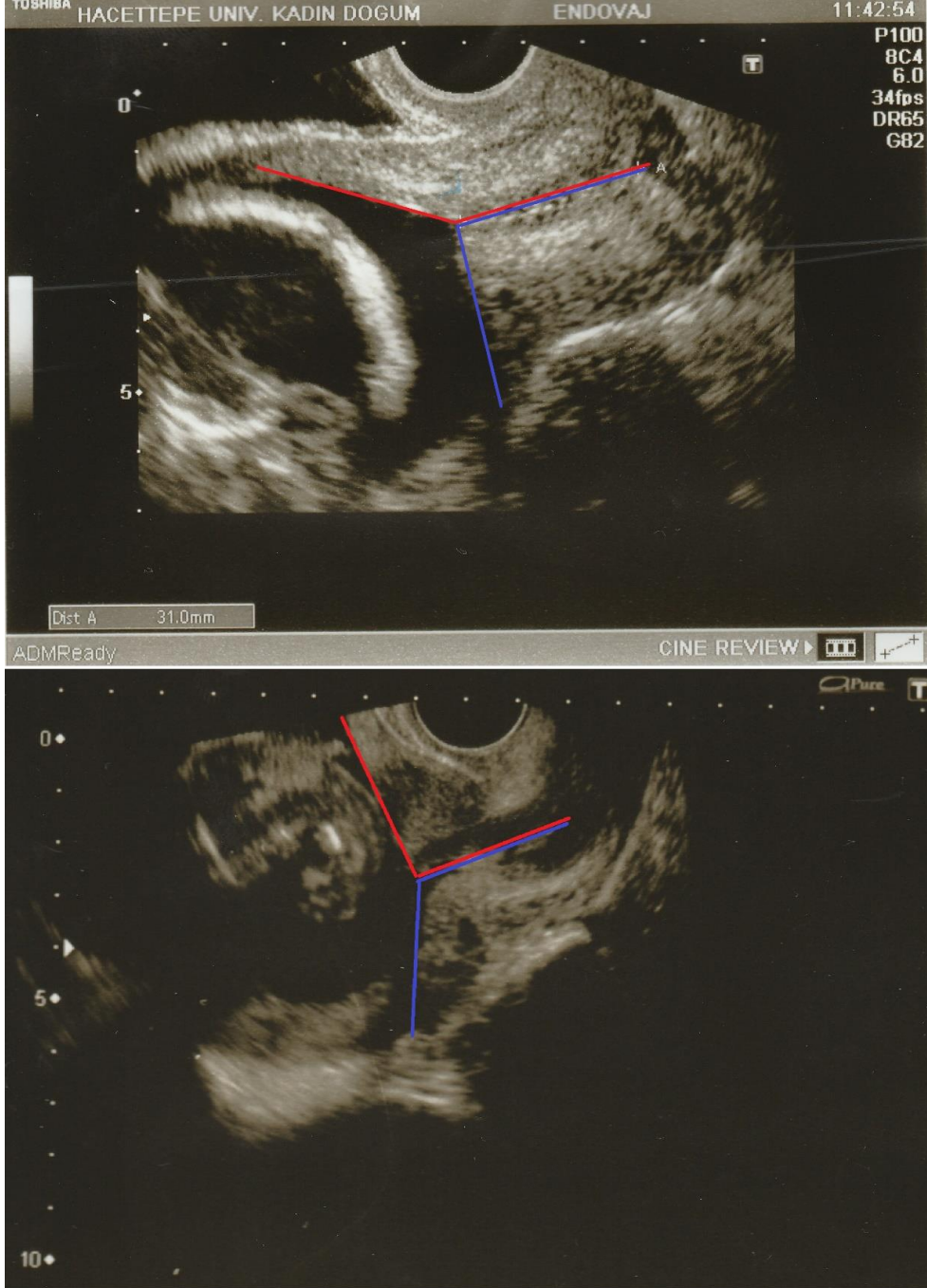
Ultrasonografi ile elde edilebilen ve preterm öngörüsünde yeri sorgulanan diğer bir parametre ise uteroservikal açıdır. Uteroservikal açı, ilk olarak embriyo transferi öncesi transfer başarısına olan etkinin incelenmesi amacıyla in-vitro fertilizasyon çalışmalarında kullanılmıştır (81). Takip eden yıllarda ise çeşitli vaka-kontrol çalışmalarında preterm eylem ile ilişkisi sorgulanmıştır. Bu açı, servikal internal ve eksternal osu bağlayan hayali bir doğru ile, uterin alt segment ön duvarı takip eden ikinci bir çizgi arasındaki açı olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.1). Bu açının, 2.trimester sırasında tespit edilerek preterm eylem öngörüsünde kullanılması ise birçok çalışmanın konusu olmuştur. Yapılan ilk çalışmalarda hem birinci trimesterde hem ikinci trimesterde preterm doğum yapan hastaların term doğum yapan hastalara göre daha geniş bir uteroservikal açiya sahip olduğu gösterilmiştir (82).

Alt segment myometrial kalınlıkta yine preterm doğum öngörüsünde kullanılan bir diğer parametredir. Özellikle servikal uzunlukla olan korelasyon nedeniyle bu parametre de preterm eylem öngörüsünde kullanılmıştır (83). Yine bu parametrenin, preterm eylem tehditi yaşayan hastalar arasında preterm doğumu öngörmede katkısı olabileceği de gösterilmiştir (84). Ancak, bu parametreyle ilişkili en büyük handikap standartize bir ölçüm tekniğinin olmaması ve gebelik sırasında zaten myometrial kalınlığın fizyolojik olarak azalmasıdır.

Bu parametreler dışında yine birçok ultrasonografik parametre preterm doğumun öngörmesinde kullanılmıştır. Endoservikal kanal açıklığı, ön ve arka servikal genişlik, servikal pozisyon ya da servikal kanlanma gibi parametreler çeşitli çalışmalara konu olsa da bu parametrelerin hiçbiri preterm öngörüsünde kullanılabilir olarak değerlendirilmemiştir (85).

Tüm bu risk faktörleri ve öngörü için kullanılan parametreler değerlendirildiğinde, preterm eylem öngörülmesi konusunda hala ileri çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Tanımlanan birçok parametrenin yeterince hassas olmadığı ya da ileri çalışmayla konfirme edilmeye ihtiyaç duyduğu bildirilmektedir.

Bu nedenle biz bu çalışmamızda, literatürde çalışılmış ve çelişkili sonuçlara sahip olan uteroservikal açı parametresinin, servikal uzunluk ve posterior servikal açı ile beraber kullanılarak preterm doğumu öngörmedeki rolünü sorgulamayı planladık.



Şekil 2.1. Çalışma sırasında iki ayrı hastadan alınan ölçümlerin demonstratif gösterimi. Kırmızı çizgiler; Uteroservikal açı, Mavi çizgiler; Posterior Servikal Açı.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız, Aralık 2019 – Mart 2020 tarihleri arasında yürütülmüş ve prospektif olarak ilgili veriler toplanmıştır. Çalışmaya 18-20. Gebelik haftaları arasında antenatal takip planıyla Gebe Polikliniğine ve Perinatoloji polikliniğine başvuran hastalar gönüllülük esasına göre dahil edilmiştir. Polikliniğe başvuran hastalara ilgili çalışma hakkında gerekli bilgilendirme yapılmış ve gerekli ölçümler hastalara tarama amacıyla önerilen transvajinal USG muayenesi sırasında yapılmıştır. Hastaların rutin muayenesi dışında herhangi bir girişim ya da işlem uygulanmamıştır.

Çalışma dönemi boyunca çalışmaya katılmaya karar veren hastalardan detaylı bir obstetrik anamnez alınmıştır. Aşağıda sıralanmış olan dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olan hastalar ise spontan preterm doğum riskinin artmış olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir:

- a. Spontan Preterm Eylem öyküsü
- b. Mevcut gebelikte ilk trimesterde vajinal kanama / abortus imminence nedeniyle hospitalizasyon
- c. Çoğul gebelikler
- d. Yardımcı üreme tekniği uygulanan gebelikler
- e. Çalışma sırasında yapılan ya da daha önce yapılan muayenede kısa serviks ya da servikal açıklık/funneling saptanmış olan hastalar
- f. Uterin anomali tanısı olan ya da muayene sırasında belirgin uterin anomali saptanan hastalar
- g. Leiomyoma
- h. Geçirilmiş servikal ya da uterin cerrahi/işlem öyküsü olan hastalar
- i. Gestasyonel Diyabet, Tip 1/2 Diabetes Mellitus, SLE gibi spontan ya da iyatrojenik preterm eylem riskiyle ilişkili olan maternal sistemik hastalığı olan hastalar
- j. Polihidramnioz
- k. Fetal konjenital anomali

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların demografik bilgileri ve obstetrik karakteristikleri kaydedilmiştir. Hastaların yaşı, gravida, parite, muayene sırasındaki vücut kitle indeksi (VKI) kaydedilmiştir.

Çalışma kriterlerine uyan hastalara poliklinik şartlarında transvajinal ultrasonografi uygulanmıştır. Muayene öncesinde hastaların mesanelerini boşaltmaları istenmiştir ve tüm incelemeler boş mesane ile yapılmıştır. Çalışma sırasında yapılan incelemeler Toshiba Istyle Aplio Xg model ultrasonografi cihazı ile gerçekleştirilmiştir ve 4.7-8.8 MHz'lik transvajinal prob kullanılmıştır. Yapılan inceleme sırasında servikal uzunluğun tam olarak izlendiği kesit elde edilmeye çalışılmıştır. Elde edilen kesitte uteroservikal açının ve posterior servikal açının da literatürde tarif edilen şekilde gözlemlenmesi hedeflenmiştir (82, 86). Her hasta muayenesi sırasında en az 3 farklı görüntü alınmıştır ve tüm ölçümleri ideal sağlayan görüntü üzerinde gerekli incelemeler yapılmıştır. Servikal uzunluk, uteroservikal açı ve posterior servikal açı literatürde tarif edildiği şekilde ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

Bu değerlendirmelerin tamamlanıp kaydedilmesini takip eden süreçte hastaların gebelik takibi ilgili polikliniklerde yapılmıştır. Sonrasında ise hastaların doğumuna ilişkin veriler kaydedilmiştir. Doğumun gerçekleştiği gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli kaydedilmiştir. Sezaryen ile doğum gerçekleştiren hastaların doğum endikasyonları da kaydedilmiştir.

Çalışmanın ana sonuç bulgusu olarak spontan eylem başlaması gözönünde bulundurulmuştur. Bu nedenle hastaların doğum aşamasında spontan olarak eyleme girip girmediği değerlendirilmiştir. Bu amaçla, doğum sırasında doğum şeklinden bağımsız olarak herhangi bir indüksiyon ya da augmentasyon olmadan 4 cm açıklığa ve %60 silinmeye ulaşan hastalar aktif eyleme spontan olarak girmiş olarak değerlendirilmiştir. Sonrasında ise bu veri analizler aşamasında kullanılmıştır.

Hastaların 32, 34 ve 37. ve 40. gebelik haftalarından önce spontan eyleme girip girmemesi çalışmanın ana değerlendirme konusu olmuştur. Bu amaçla 3 farklı aşamada analiz yapılması planlanmıştır. İlgili haftalardan önce hastanın indüklenmiş bir şekilde doğum gerçekleştirmesi durumunda ise bu hastalar istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Bunun amacı, söz konusu hastanın bu haftadan önce spontan

eyleme girip girmeyeceğini bilmenin mümkün olmayacak olmasıdır. Bu nedenle yapılan her analiz aşamasında farklı hasta sayılarıyla değerlendirme yapılmak durumunda kalınmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS v23 (IBM Corp. Yayınlanma 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Mevcut çalışmadaki hasta sayısı gözönünde bulundurularak devamlı değişkenler için non-parametrik testler kullanılmıştır. Bu amaçla iki gruplu değişkenler için Mann-Whitney U testi, çok gruplu değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Devamlı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenler için ise grupların dağılımı göz önünde bulundurularak Ki-kare testi ya da Fisher's exact testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise vaka sayısı (yüzde) olarak sunulmuştur. Yapılan bu istatistiksel analizlerin tümünde p değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

İlgili çalışmanın etik izni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dışlama kriterlerinin uygulanması sonrası toplam 51 hasta katılmayı kabul etmiştir. Bu hastalardan iki tanesinde preterm eylem riskiyle ilişkilendirilebilecek belirgin uterin myomlar olması üzerine hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Ayrıca bir hastada muayene sırasında servikal açıklık ve kısa serviks saptanması üzerine hastaya transvajinal servikal serklaj uygulanmıştır ve bu hasta da çalışma protokolüne dahil edilememiştir. Sonrasında yapılan değerlendirmelere 48 hasta dahil edilmiş ve çalışma bu hastalar üzerinden yürütülmüştür.

Hastaların demografik bilgileri ve obstetrik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik bilgileri ve obstetrik özellikleri

Yaş ^a	28.5 (18 - 38)
Gravida ^a	2 (1 - 6)
Parite ^a	1 (0 - 3)
VKI (kg/m ²) ^a	26.5 (15.4 – 38.6)
TVUSG uygulanan hafta ^a	19.3 (18 - 20)
Doğum haftası ^a	38.5 (29 - 41)
Preterm Doğum ^b	6 (% 12.5)
Doğum ağırlığı (g) ^a	3125 (770 - 4490)
Doğum Şekli ^b Vajinal Doğum Sezaryen	12 (% 25) 36 (% 75)
Servikal Uzunluk (mm) ^a	39.5 (26 – 56)
Uteroservikal Açığı ^a	94 (65 - 142)
Posterior Servikal Açığı ^a	122.5 (81 – 170)

^aDevamlı değişkenlere ait değerler ortanca (minimum-maksimum); ^bKategorik değişkenlere ait değerler ise sayı (yüzde) şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın ortanca doğum haftası 38.5 olarak belirlenmiş iken çalışmaya dahil edilmiş olan hastalardan yalnızca 6 tanesini preterm doğum yaptığı görülmüştür. Ek olarak çalışmaya katılan hastaların 36 tanesi sezaryen ile doğum yapmıştır. Sezaryen endikasyonları incelendiğinde ise; 1 fetal distress, 1 intrauterin gelişme kısıtlılığı, 2 sefalo-pelvik uyumsuzluk, 2 gebeliğin hipertansif hastalıkları, 3 malprezentasyon, 3 maternal endikasyon, 4 makrozomi, 5 ilerlemeyen eylem ve 15 mükerrer sezaryen olduğu görülmüştür.

Çalışma hipotezine uygun olarak, istatistiksel analizlerin ikinci basamağında belirlenmiş olan gebelik haftalarından önce spontan eylem başlamış olup olmamasıyla servikal parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Tüm bu analizler yapılırken ilgili gebelik haftasından önce iyatrojenik (indüklenmiş) olarak sonlanmış gebelikler çalışma metodolojisinde de anlatıldığı gibi ilgili analizlere dahil edilmemiştir. Çalışma verileri incelendiğinde 32 haftadan önce spontan preterm eyleme giren hasta olmadığı için ilk analizler 34. Gebelik haftası için yapılmıştır. Sonrasında ise 37 ve 40. gebelik haftalarında aynı hipotez kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapılmıştır. İlgili analizlerin sonuçları Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Belirlenen gebelik haftalarından önce spontan doğum eylemi başlaması ile servikal uzunluk, uteroservikal açı ve posterior servikal açı ilişkisi

	34.hafta öncesi spontan eylem		
	Var (n = 1)	Yok (n = 45)	p
Servikal Uzunluk (mm)	51	40 (26 – 56)	0.785
Uteroservikal Açı	102	93 (65 – 142)	0.965
Posterior Servikal Açı	132	122 (81 – 170)	1.00
	37.hafta öncesi spontan eylem		
	Var (n = 2)	Yok (n = 42)	p
Servikal Uzunluk (mm)	43 (35 – 51)	40 (26 – 56)	0.685
Uteroservikal Açı	97 (92 – 102)	93 (65 – 142)	0.552
Posterior Servikal Açı	127 (122 – 132)	121 (81 – 170)	0.510
	40.hafta öncesi spontan eylem		
	Var (n = 11)	Yok (n = 12)	p
Servikal Uzunluk (mm)	40 (31 – 51)	39.5 (35 – 50)	0.317
Uteroservikal Açı	93 (65 – 142)	100 (68 – 132)	0.214
Posterior Servikal Açı	121 (91 – 156)	116 (81 – 170)	1.00

Bu aşamada yapılan analizlerde hiçbir parametre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. 34, 37 ve 40. Gebelik haftasından önce spontan olarak eylemin gerçekleşmesine ilişkin analizler yapılırken sırasıyla 46, 44 ve 23 hasta değerlendirmelere alınabilmıştır. Ancak yapılan ilk iki değerlendirmede hasta sayılarının son derece dengesiz olarak dağılım gösterdiği dikkat çekmektedir. 40.hafta için yapılan analizlerde ise öncesinde yapılan mükerrer sezaryen vakalarının bu analizlere dahil edilememesi nedeniyle toplam vaka sayısı 23'e kadar düşmüştür.

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda literatürde daha önce preterm doğum öngörüsünde kullanılmış olan uteroservikal açı parametresini değerlendirmeyi hedefledik. Ayrıca, doğum indüksiyon başarısında kullanılmış olan ve uteroservikal açıyla benzer teknik ve benzer kesitlerle elde edilen posterior servikal açı parametresini de değerlendirmelerimiz içerisine aldık. Bu parametrenin indüksiyon başarısını öngörmedeki gücünü gösteren çalışmaların varlığı ve uteroservikal açıyla benzer şekilde ölçülüyor olması nedeniyle bu çalışma metodunu benimsedik (86). Ayrıca her iki parametrenin bir arada kullanılmasının preterm eylem öngörüsünde yararı olup olmayacağını da sorgulamak istedik. Çalışmanın prospektif dizaynı ve her iki parametreyi beraber değerlendirerek planlanan regresyon analizi ise çalışmayı literatürdeki ilkler arasına sokmaktadır. Çalışmanın dışlama kriterleri sayesinde de preterm eylem riskiyle ilişkili olan tüm hastaların dışlanması hedeflenmiştir ve düşük riskli grupta bu çalışma yürütülmüştür.

Uteroservikal açının preterm eylem öngörmedeki yeri tamamen basit fizik ve geometri kurallarıyla açıklanmaktadır. Klinik anlamda değerlendirildiğinde ise bu açının değişiminin en sık gözlemlendiği yer Arabin pesser uygulamalarıdır (87). Pesser uygulamaları ile, uteroservikal açı daha dik bir hale getirilmekte ve fetusun ağırlığı serviksten ziyade uterin ön duvara yönlendirilmektedir ve preterm doğumun önlenmesi hedeflenmektedir (88). Daha geniş bir açının söz konusu olduğu durumlarda ise preterm eylem riskinin mekanik etkiyle daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Tüm bu nedenlerle, bu parametrenin preterm eylem öngörmede kullanılabilirliği sorgulanmıştır.

Ancak, yapmış olduğumuz istatistiksel analizlerde, değerlendirmiş olduğumuz parametrelerin hiçbirinde istatistiksel anlamlılık yakalayamadık. 34, 37 ve 40 hafta öncesi spontan doğum öngörmeye yönelik olarak yapılan 3 basamaklı analizlerin hiçbiri elimizdeki parametrelerde anlamlı bir farklılıkla sonuçlanmadı. Bu nedenle de herhangi bir regresyon analizi yapmadık.

Verilerimiz daha detaylı incelendiğinde ise özellikle 34 ve 37 hafta için yapılan analizlerde spontan olarak doğum gerçekleşmiş hasta sayısının çok az olduğu göze çarpmaktadır. Tüm çalışma kohortunda yer alan toplam vaka sayısı da gözönünde bulundurulduğunda olası bir anlamlılığı göstermenin de çok güç olduğu düşünülmektedir. 40 hafta için yapılan analizlerde ise her ne kadar vaka sayıları gruplar arasında dengeli dağılıyor olsa da iyatrojenik olarak sonlandırılan gebeliklerin analizlerden çıkarılması nedeniyle toplam vaka sayısı 23'e kadar düşmüştür. Bu nedenle de yine olası bir anlamlılığı göstermenin güç olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, parametreler haftalar arasında değerlendirildiğinde de lineer bir ilişkinin söz konusu olmaması elde edilen istatistiksel anlamsızlığı destekler niteliktedir.

Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları incelendiğinde sonuçların çelişkili olduğu gözlemlenmektedir. Bu konuyla ilgili literatürdeki ilk büyük çalışma 2015 yılında Polonya'da yürütülmüştür. Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan bu çalışmada görüntüler geriye dönük olarak incelenmiş ve preterm doğum yapmış olan hastaların daha geniş uteroservikal açığa sahip olduğu gösterilmiştir (115.5 vs 85) (82). Takip eden yıllarda ise bu retrospektif çalışmanın verileri konfirme etmek amacıyla birçok farklı çalışma yapılmıştır.

Bu alanda yapılan önemli çalışmalardan biri 2016 yılında Dziadosz ve arkadaşları tarafından yürütülmüş ve 972 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda 16-23. Hafta arasında değerlendirilen uteroservikal açı üzerinden analizler yapılmış ve 34 ve 37 hafta öncesi spontan eylem öngörülmesinde uteroservikal açının rolü sorgulanmıştır. Yapılan analizler sonrası 37 hafta öncesi spontan doğumu öngörmede uteroservikal açının 95° ve üzerinde olması %80 hassasiyete sahip iken, 34 hafta öncesi spontan doğumu öngörmede uteroservikal açının 105° ve üzerinde olmasının %81 hassasiyete sahip olduğu gösterilmiştir (89). Özellikle bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ve elde edilen sonuçlar preterm doğum öngörmede uteroservikal açının güçlü bir araç olabileceğini düşündürmüştür.

519 hastayla yürütülen bir vaka-kontrol çalışmasında ise spontan erken preterm olarak doğum yapan hastaların termde spontan eylem sonucu doğan yapan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede geniş uteroservikal açığa sahip

olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada uteroservikal açının ikinci trimesterde daha geniş olduğu ve gözlemciler arası değişkenliğin az miktarda olduğu bildirilmiştir (90). Özellikle, araştırmacılar arasındaki değişkenliğin az miktarda olduğunun gösterilmesi, bu parametrenin uygulanabilir olduğunu düşündürmüştür ve klinik kullanıma uygun olduğunu düşündürmüştür. Aynı dönemde yapılan farklı bir çalışmada ise sadece kısa serviks olan hastalarda uteroservikal açının preterm eylem öngörmedeki yetisi sorgulanmış ve diğer çalışmalardan farklı olarak istatistiksel bir fark izlenmemiştir (91). Bu çalışmanın sonucunda da uteroservikal açının özellikle yüksek riskli gebelerde kullanım alanının kısıtlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Uteroservikal açığa yönelik olarak yapılan diğer çalışmalarda ise spontan ikiz preterm doğum öngörüsü çalışılmıştır. Yapılan çalışmada ise sonuçlar umutverici olarak değerlendirilmiş ve ikiz preterm doğumun öngörülmesinde geniş uteroservikal açının önemli bir bulgu olabileceği sonucuna varılmıştır (92). Aynı grup tarafından yürütülen farklı bir çalışmada ise geniş uteroservikal açının serklaj uygulamalarında başarısızlıkla ve erken doğumla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (93).

Yapılan farklı bir çalışmada ise birinci ve ikinci trimester arasında yapılan ölçümlerde meydana gelen değişimin preterm eylem öngörüp göremeyeceği değerlendirilmiştir. Benzer şekilde mekanik etkiyle, açıda genişleme olan hastalarda preterm eylem riskinin daha yüksek olabileceği hipotezi kurulmuş ancak, 176 hasta içeren bu retrospektif çalışmada uteroservikal açının artmasının ya da azalmasının preterm doğum öngörmede yeri olmadığı gösterilmiştir (91).

Literatürde mevcut çalışmalar Daskalakis ve arkadaşları tarafından değerlendirilip bir derleme olarak da sunulmuştur. Sonuç olarak ise, literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber mevcut haliyle uteroservikal açının karar verme süreçlerine katkıda bulunmadığı ve preterm doğum öngörmede yetersiz bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (94). Ayrıca, uteroservikal açının, servikal uzunlukla ya da diğer parametrelerle beraber değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada da, uteroservikal açığı posterior servikal açı ve servikal uzunlukla beraber değerlendirmeyi planladık, ancak yetersiz hasta sayısı ve istatistiksel analizlerde anlamlılığa ulaşamaması nedeniyle ileri analizler yapılmadı.

Çalışmanın en büyük limitasyonu hasta sayısıdır. Çalışmanın daha uzun süreli ve daha yüksek hasta sayılarıyla yapılması planlamakta iken meydana COVID-19 pandemisi nedeniyle hastalara ek bir ölçüm yapılmasından ve poliklinik şartlarında ilgili çalışma prosedürünün anlatılarak hastaların poliklinikte daha fazla vakit geçirmesinin önüne geçilmek istenmiştir. Bu nedenle çalışma hem belirlenen zamandan daha önce sonlandırılmak zorunda kalmış hem de çalışma periyodu süresince dahil edilen hasta sayısı hedeflere yaklaşmamıştır. Bu nedenle mevcut çalışma sonuçları bakımından öncül bir çalışma olarak kabul edilmelidir ve mevcut hipotez daha yüksek hasta sayılarıyla tekrar sorgulanmalıdır. Hasta sayısındaki bu kısıtlılık sonuçların sağlıklı yorumlanmasının dahi önüne geçebilmektedir. Çalışmanın güçlü yanı ise, kurulan hipotez kapsamında ilgili parametrelerin tek bir gebelik haftasından önceki eylemi öngörmede değil farklı gebelik haftalarında sorgulanmasının planlanmasıdır. Böylece parametrelerin farklı gebelik haftalarından önce nasıl değerlendirilmesi gerektiğine yönelik yorum yapılabilecektir. Ayrıca erken ya da geç preterm ayrımında bu parametrenin rolü sorgulanmaktadır. Çalışmanın diğer bir güçlü yanı ise literatürdeki çalışmaların aksine bu çalışmanın prospektif olarak planlanması ve ultrasonografilerin tek bir obstetrisyen tarafından gerçekleştirilmesidir. Bu çalışma modelinin, daha yüksek hasta sayılarıyla ilgili hipotezlere güçlü yanıtlar verebileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uteroservikal açı ve posterior servikal açı güncel literatürde sınırlı sayıda çalışmada da olsa spontan eylemin başlangıcını öngörmede kullanılması gündemde olan parametrelerdir. Literatürdeki çalışmalar ve sonuçları incelendiğinde ise bu parametrelerin preterm doğum öngörüsünde yeri hakkında fikir birliği olmadığı görülmektedir. Her ne kadar mevcut çalışmanın hasta sayısı kesin yorumlar yapmak için uygun olmasa da parametreler arasındaki ilişkilerin yönünün doğrusal olmaması ve hiçbir parametrede belirgin kantitatif fark dahi izlenmemiş olması, bu parametreler hakkında soru işareti yaratmaktadır. Ancak, bu çalışmanın hasta sayısındaki kısıtlılık ve daha önce de bahsedilmiş olan limitasyonları gözönünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan, bu parametrelerin ultrasonografi aracılığıyla elde edilmesi ve rutin muayene sırasında dahi ölçülebiliyor olması en büyük avantajlarıdır.

Sonuç olarak, uteroservikal açı ve posterior servikal açı basit bir ultrasonografi muayenesi sırasında tespit edilip yorumlanabilecek parametreler olsa da bu parametrelerin klinik yararlılığı ve doğruluğu, benzer şekilde planlanmış daha büyük serili prospektif çalışmalar tarafından teyit edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Suff N, Story L, Shennan A, editors. The prediction of preterm delivery: What is new? Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2019: Elsevier.
2. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview. Journal of pregnancy. 2018;2018.
3. Nicholson WK, Frick KD, Powe NR. Economic burden of hospitalizations for preterm labor in the United States. Obstetrics & Gynecology. 2000;96(1):95-101.
4. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. Pediatrics. 2007;120(1):e1-e9.
5. 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(9832):2162-72.
6. Murphy SL, Mathews TJ, Martin JA, Minkovitz CS, Strobino DM. Annual Summary of Vital Statistics: 2013-2014. Pediatrics. 2017;139(6).
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, 2009, Ankara, Türkiye.
8. Wong AE, Grobman WA. Medically indicated—iatrogenic prematurity. Clinics in perinatology. 2011;38(3):423-39.
9. Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation—the role of genetic polymorphisms. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2008;141(1):3-9.
10. Speer EM, Gentile DA, Zeevi A, Pillage G, Huo D, Skoner DP. Role of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes in spontaneous preterm delivery. Human immunology. 2006;67(11):915-23.

11. Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Murray JC, Feenstra B, Melbye M. Maternal Contributions to Preterm Delivery. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170(11):1358-64.
12. Srinivasjois RM, Shah S, Shah PS. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(10):1134-46.
13. Bronstein JM, Wingate MS, Brisendine AE. Why is the US preterm birth rate so much higher than the rates in Canada, Great Britain, and Western Europe? *International Journal of Health Services*. 2018;48(4):622-40.
14. Kim MK, Lee SM, Bae S-H, Kim HJ, Lim NG, Yoon S-J, et al. Socioeconomic status can affect pregnancy outcomes and complications, even with a universal healthcare system. *International Journal for Equity in Health*. 2018;17(1):2.
15. Margerison-Zilko CE, Strutz KL, Li Y, Holzman C. Stressors across the life-course and preterm delivery: evidence from a pregnancy cohort. *Maternal and child health journal*. 2017;21(3):648-58.
16. Gavin AR, Holzman C, Siefert K, Tian Y. Maternal depressive symptoms, depression, and psychiatric medication use in relation to risk of preterm delivery. *Women's Health Issues*. 2009;19(5):325-34.
17. Dolatian M, Sharifi N, Mahmoodi Z. Relationship of socioeconomic status, psychosocial factors, and food insecurity with preterm labor: A longitudinal study. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(9):563-70.
18. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002.
19. Kirbas A, Gulerman HC, Daglar K. Pregnancy in Adolescence: Is It an Obstetrical Risk? *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2016;29(4):367-71.
20. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(1):19-27.
21. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(2):314-9.

22. Chan Y, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(4):371-82.
23. Doridot V, Gervaise A, Taylor S, Frydman R, Fernandez H. Obstetric outcome after endoscopic transection of the uterine septum. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2003;10(2):271-5.
24. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2012;18(5):485-503.
25. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba M, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;51(1):43-53.
26. Boelig RC, Dugoff L, Roman A, Berghella V, Ludmir J. Predicting asymptomatic cervical dilation in pregnant patients with short mid-trimester cervical length: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(6):761-8.
27. Navathe R, Saccone G, Villani M, Knapp J, Cruz Y, Boelig R, et al. Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(11):1853-8.
28. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-7.
29. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(5):1094-9.
30. Nadeau HC, Subramaniam A, Andrews WW, editors. *Infection and preterm birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2016: Elsevier.

31. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(4):857-68.
32. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009;22(5):423-7.
33. Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *American Journal of Public Health*. 1994;84(3):405-10.
34. Klebanoff M, Searle K. The role of inflammation in preterm birth—focus on periodontitis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:43-5.
35. Konopka T, Paradowska-Stolarz A. Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight—a meta-analysis. *Ginekologia polska*. 2012;83(6).
36. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(4):1047-53.
37. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(11):1189-99.
38. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):465-72.
39. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Tozzi L, Salerio B, Bettoni G, et al. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003;57(10):1345-9.
40. Maslova E, Bhattacharya S, Lin S-W, Michels KB. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92(5):1120-32.
41. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):623-35.

42. Laughon SK, Albert PS, Leishear K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):131.e1-8.
43. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006;195(3):643-50.
44. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *Jama.* 2000;283(12):1591-6.
45. Ancel PY, Lelong N, Papiernik E, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Human reproduction.* 2004;19(3):734-40.
46. Velez Edwards DR, Baird DD, Hasan R, Savitz DA, Hartmann KE. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort. *Human Reproduction.* 2011;27(1):54-60.
47. Imada K, Ito A, Sato T, Namiki M, Nagase H, Mori Y. Hormonal Regulation of Matrix Metalloproteinase 9/Gelatinase B Gene Expression in Rabbit Uterine Cervical Fibroblasts. *Biology of Reproduction.* 1997;56(3):575-80.
48. Nadeem L, Shynlova O, Matysiak-Zablocki E, Mesiano S, Dong X, Lye S. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nature communications.* 2016;7(1):1-9.
49. Talati AN, Hackney DN, Mesiano S. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. *Seminars in Perinatology.* 2017;41(7):420-6.
50. 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(2):585-91.
51. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. *Hypertension in pregnancy.* 2016;35(4):510-9.

52. Gravett MG, Hitti J, Hess DL, Eschenbach DA. Intrauterine infection and preterm delivery: Evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(6):1404-13.
53. Smith R. Alterations in the hypothalamic pituitary adrenal axis during pregnancy and the placental clock that determines the length of parturition. *Journal of reproductive immunology*. 1998;39(1-2):215-20.
54. Challis J, Sloboda D, Matthews S, Holloway A, Alfaidy N, Howe D, et al. Fetal hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) development and activation as a determinant of the timing of birth, and of postnatal disease. *Endocrine research*. 2000;26(4):489-504.
55. Wood CE. Estrogen/hypothalamus-pituitary-adrenal axis interactions in the fetus: the interplay between placenta and fetal brain. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2005;12(2):67-76.
56. Wei S-Q, Fraser W, Luo Z-C. Inflammatory Cytokines and Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(2):393-401.
57. O'Sullivan CJ, Allen NM, O'Loughlin AJ, Friel AM, Morrison JJ. Thrombin and PAR1-activating peptide: effects on human uterine contractility in vitro. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(4):1098-105.
58. Norwitz ER, Snegovskikh V, Schatz F, Foyouzi N, Rahman M, Buchwalder L, et al. Progesterone inhibits and thrombin stimulates the plasminogen activator/inhibitor system in term decidual stromal cells: implications for parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):382.e1-8.
59. Waldorf KMA, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(6):830. e1-. e19.
60. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *Journal of Pregnancy*. 2018;2018:8367571.

61. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*. 2002;325(7359):301.
62. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7).
63. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(4):431-8.
64. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;177(1):13-8.
65. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2006;27(4):368-72.
66. Amabebe E, Chapman DR, Stern VL, Stafford G, Anumba DOC. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018;126:1-10.
67. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;24(1):27-32.
68. Jung EY, Park JW, Ryu A, Lee SY, Cho S-h, Park KH. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(2):158-65.
69. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(6):1183-91.

70. Eleje GU, Ezugwu EC, Eke AC, Eleje LI, Ikechebelu JI, Ezebialu IU, et al. Accuracy of a combined insulin-like growth factor-binding protein-1/interleukin-6 test (Premaquick) in predicting delivery in women with threatened preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(8):915-24.
71. Kacerovsky M, Holeckova M, Stepan M, Gregor M, Vescicik P, Lesko D, et al. Amniotic fluid glucose level in PPRM pregnancies: a glance at the old friend. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020:1-13.
72. Liu Y, Liu Y, Zhang R, Zhu L, Feng Z. Early-or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Annals of medicine*. 2017;49(1):1-10.
73. Alici Davutoglu E, Akkaya Firat A, Ozel A, Uzun I, Özer N, Madazli R. The utility of maternal serum endocan level to predict preterm delivery within seven days in patients with threatened preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019:1-6.
74. Nikbakht R, Moghadam EK, Nasirkhani Z. Maternal serum levels of C-reactive protein at early pregnancy to predict fetal growth restriction and preterm delivery: A prospective cohort study. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(3):157-64.
75. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18–22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;92(6):902-7.
76. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(9):567-73.
77. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):964-73.
78. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(3):234.e1-.e5.

79. Salomon L, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen S, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;37(1):116-26.
80. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):569-77.
81. Sallam H, Agameya A, Rahman A, Ezzeldin F, Sallam A. Ultrasound measurement of the uterocervical angle before embryo transfer: a prospective controlled study. *Human Reproduction*. 2002;17(7):1767-72.
82. Sochacki-Wójcicka 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 & Gynecology*. 2015;46(3):377-8.
83. Woraboot W, Wanitpongpan P, Phaophan A. Correlation between lower uterine wall thickness measured by transabdominal ultrasonography and cervical length measured by transvaginal ultrasonography in Thai pregnant women. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019;82(1).
84. Erzincan SG, Sayin NC, Korkmaz S, Sutcu H, Inan C, Cilingir IU, et al. Can myometrial thickness/cervical length ratio predict preterm delivery in singleton pregnancies with threatened preterm labor? A prospective study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(5):1275-82.
85. Mella MT, Berghella V. Prediction of Preterm Birth: Cervical Sonography. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(5):317-24.
86. Gibreil MM, Elboghdady AA, Al-Bohy AMS. Transvaginal ultrasound measurement of cervical length and posterior cervical angle versus bishop scoring in assessment of induction of labour. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;73(6):6870-7.

87. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2013;42(4):390-9.
88. Cannie M, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2013;42(4):426-33.
89. Dziadosz M, Bennett T-A, Dolin C, Honart AW, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(3):376. e1-. e7.
90. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(14):1881-4.
91. 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. *American journal of perinatology*. 2017;34(11):1058-64.
92. Knight JC, TenBrink E, Onslow M, Patil AS. Uterocervical angle measurement improves prediction of preterm birth in twin gestation. 2017.
93. Knight J, TenBrink E, Sheng J, Patil AS. Anterior uterocervical angle measurement improves prediction of cerclage failure. *Journal of Perinatology*. 2017;37(4):375-9.
94. Daskalakis G, Theodora M, Antsaklis P, Sindos M, Grigoriadis T, Antsaklis A, et al. Assessment of uterocervical angle width as a predictive factor of preterm birth: A systematic review of the literature. *BioMed Research International*. 2018;2018.