

ACOG diyor ki

ERKEN DOĞUMUN ÖNGÖRÜLMESİ VE ENGELLENMESİ

Özeti Yapan: Dr. Çağrı Gülümser

Erken doğum neonatal mortalitenin en önde gelen nedenidir. Yenidoğan yoğun bakım üniteleri, bebeklerin hayatta kalma oranlarını arttırmıştır. Fakat aynı zamanda engelli bir şekilde yaşayan bebeklerin de oranını artırmıştır. Çoğul gebeliklerin sıklığının artması da erken doğum riskini artırmıştır. Bu belgenin amacı çeşitli metotlar ile erken doğum açısından risk altında olan kadınların tanınması ve tedavi edilmesi, bu amaçla yapılan uygulamaların klinik uygulamada rolleri hususunda kanıtlar sunmaktır.

Giriş

Spontan erken doğum; erken doğum eylemini, preterm spontan membran rüptürünü ve servikal yetmezliği takibeden doğumları içerir. Ancak annede veya fetüsteki bazı tıbbi durumlardan dolayı endikasyonlu erken doğumları içermez. Erken doğum oranı (her 100 toplam doğumda ki 37. gebelik haftasından önce olan doğumlar) 1990'dan 2006 yılına kadar %20 oranında artmıştır. Fakat hem erken preterm doğum oranlarında (34. gebelik haftasından önce) hem de geç preterm doğum (34 0/7 - 36 6/7 gebelik haftası) oranlarında azalma, 2008 (%12.3) ile 2009 (%12.18) yılları arasındaki toplam erken doğum oranlarında azalmaya sebep olmuştur. Kötü doğum sonuçlarının oluşma riskleri, genellikle ileri gestasyonel yaş ile birlikte azalır. Bu riskler 34. gebelik haftasından önce doğan yenidoğanlarda yüksek olmasına rağmen, daha geç doğanlara kıyasla 34. gebelik haftası ile 37. gebelik haftaları arasında doğan infantlarda da hala, doğum komplikasyonların, uzun dönemde ortaya çıkabilecek olumsuzlukların ve erken ölümlerin meydana gelmesi olasıdır.

Prematür olarak doğan bebeklerde özellikle yaşamın ilk yılında olmak üzere çocukluk çağı boyunca mortalite ve morbidite riski artmıştır.

Fetal ve neonatal sağlık durumunun belirlenmesinde daha kapsamlı testlerin yokluğunda, **gestasyonel yaş** varsayılan fonksiyonel gelişimi belirlemek için en sık kullanılan bir veridir. Yaş, gelişim ile doğrudan ilgili olmasına rağmen, prematüre bir yenidoğan ile matür bir yenidoğan arasında kolayca tespit edilebilecek bir gestasyonel yaş sınırı yoktur. Perinatal, neonatal ve infant mortalite ve morbidite riski gebeliğin 39 0/7 haftası ile gebeliğin 40 6/7 haftası arasında doğan bebekler için en düşüktür. Doğumda ki gebelik haftası düştükçe bu riskler artmaktadır. Literatürde bazı serilerde 37. gebelik haftasında hatta 38. gebelik haftasında morbidite artışı rapor edilmiştir.

Risk faktörleri

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

Transvaginal ultrasonografi ile ölçülen kısa servikal uzunluk da artmış preterm doğum riski ile ilişkilidir. **Kısa servikal uzunluk genellikle gebeliğin 24. haftasından önce;** fakat bazı kaynaklarda bu süre 28. haftaya kadar uzatılmaktadır, **servikal uzunluğun 25 mm'den daha kısa ölçülmesi olarak tanımlanmıştır.** Bu preterm doğum açısından taranan popülasyonlarda artmış preterm gebelik riski ile ilişkili olan eşik değerdir. Klinik olarak ne kadar kısa servikal uzunluk, o kadar artmış preterm gebelik riski demektir.

Ek olarak preterm gebelik için önerilen risk faktörleri; obstetrik ve jinekolojik geçmiş, demografik özellikler, mevcut gebelik komplikasyonları ve davranışsal faktörlerdir. Fakat bu faktörlerin gerçekten de preterm gebeliğe neden olup olmadığı konusundaki veriler birbirleri ile çelişmektedir. Gebelik öncesi bakım bize risk faktörlerini değerlendirme fırsatı vermektedir. Sigara ve altta yatan kronik hastalığın optimum kontrolü gibi düzeltilebilir risk faktörleri konusunda da gebelerin bilgilendirilmesini sağlamaktadır.

Konizasyon ve loop elektrocerrahi eksizyonu uygulaması (LEEP) gibi servikal cerrahi özgeçmiş varlığının, teorik olarak servikal hasar neticesinde preterm doğum riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Fakat bu durum aslında servikal displazi yapabilecek çevresel ve davranışsal faktörler veya her iki faktörle de (sigara gibi) ilişkili olabilir. Uterin girişimlerin de (dilatasyon ve küretaj) bazı çalışmalarda artmış preterm doğum riski ile ilişkili olabileceği gösterilse de, tam olarak mekanizma bilinmemektedir. Fakat intrauterin mikrobiyal kolonizasyon, endometriumda bir bozulma veya her ikisinin kişisel ve çevresel faktörler ile birlikteliği ileri sürülmektedir.

Mevcut gebelikte artmış preterm doğum riski ile ilişkilendirilen diğer faktörler; vajinal kanamalar, üriner sistem enfeksiyonları, genital sistem enfeksiyonları ve periyodontal hastalıklardır. Buna rağmen bu hastalıklara yönelik tedavilerin preterm doğum riskini belirgin biçimde azalttığı gösterilememiştir. Üriner sistem enfeksiyonlarının preterm

doğumdaki rolü ile ilgili önceki çalışmalar, erken gebelikteki tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriüri ile artmış preterm doğum riskinin birlikteliğini göstermiştir. Fakat sonraki meta-analizlerde, çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Önceden yapılmış bir çalışmada tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriürinin anlamlı şekilde düşük doğum ağırlığını ve preterm doğumu artırdığını gösterilmiştir. Fakat sonraki analizlerde; 25.000 den fazla doğumu kapsayan bir çalışmada ve bir Cochrane derlemesinde bu bulgular doğrulanamamıştır. Bu nedenle gebelikteki üriner sistem enfeksiyonu tedavisi ve preterm gebelikten korunma arasındaki birliktelik, subklinik enfeksiyonların piyelonefrite kadar ilerlemesinin önlenmesi ile de ilişkili olabilir. Bunlara ek olarak periyodontal hastalıkları olan kadınlardaki artmış preterm doğum riskinde, peridontal bakım yapıldığında bir iyileşme olmamaktadır. Dolayısı ile artmış preterm doğum riski, nedensel sebeplerden daha çok ilişkili özelliklerden kaynaklanmaktadır. Bununla beraber bir çalışmada ise periodontitis etkin tedavisinin, spontan preterm doğum riskini artırdığı gösterilmiştir.

Preterm doğum için risk oluşturan davranışsal faktörler; gebelik öncesi düşük anne ağırlığı, sigara, madde bağımlılığı ve iki gebelik arasında ki zamanın kısa olmasını kapsamaktadır. Düşük anne vücut kitle indeksi (VKİ) (VKİ<19.8 olması; ağırlığın kilogram cinsinden değerinin boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle bulunur) artmış preterm gebelik riski ile ilişkili bulundu. Sigara içmek artmış preterm doğum riski ile ilişkilidir ve diğer risklerden farklı olarak gebelik sırasında müdahale edilerek değiştirilebilir özelliği taşımaktadır. Üç çalışmanın derlendiği Amerika'da yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada, preterm gebeliği de içeren olumsuz gebelik risklerinin, iki doğum arası zaman aralığının 18-23 ay arası olduğunda en düşük olduğu ve bu değerlerin dışına çıktığında arttığı gösterilmiştir.

Tarama Yöntemleri

Transvajinal servikal ultrasonografi, serviks uzunluğunu değerlendirmesinde tekrarlanabilir ve güvenilir bir yol olarak gösterilmiştir. Bu serviks'in transabdominal ultrasonografi ile değerlendirilmesine karşı bir yöntemdir. Transabdominal yaklaşımın aksine transvajinal servikal ultrasonografi, maternal obesite, serviks pozisyonu ve fetal görüntünün gölgelemesinden etkilenmez. Ek olarak, digital muayeneden farklı olarak, transvajinal ultrasonografi, preterm doğum için risk faktörü belirteci olan intraamniotik döküntü (intrauterin mikrobiyal kolonizasyonun muhtemel bir işareti) ve koryodesidual ayrılma gibi belirteçleri tanımlamada da yardımcı olabilir.

Deneyimli operatörler tarafından yapıldığında transvajinal ultrasonografi, servikal uzunluk taramasında güvenli, tekrarlanabilir ve transabdominal ultrasonografiye ile yapılan taramaya göre daha iyi bir yöntemdir. Annenin mesanesi boşaltılıp transvajinal

probun anterior fornikse yerleştirildiği metotta ölçümler, gözlemciler arası %5-10 farkla sonuçlanır. Bu yolla ölçülen servikal uzunluk, internal ve eksternal os arasında ekodansitesi zayıf bir çizgi olarak gözlemlenir. Bu ölçümlerde serviksin görünen uzunluğunu arttırabilecek olan, servikse aşırı bası yapılmasından kaçınmak gerekir. Servikal uzunluk internal ve external os arasına yerleştirilmiş ölçüm işaretleri arasındaki üç ölçümden en kısa olanıdır. Bağımsız bir bulgu olarak, servikal hunileşme, kısalmış servikal uzunluğa bağlı preterm gebelik riskini kayda değer bir şekilde etkilemez.

Fetal fibronektin taraması, bakteriyel vajinozis testi ve evde uterin aktivite monitörizasyonu gibi diğer spesifik testler ve monitörizasyon yöntemlerinin preterm doğum riskini değerlendirmede kullanılması öne sürülmüştür. Fakat asemptomatik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda bu testlerin perinatal sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir. Dolayısı ile bu metotlar tarama stratejileri olarak önerilmemektedir.

Ek olarak, indometazin veya antibiyotikler ile yapılan farmakoterapi, aktivite kısıtlaması veya omega-3 yağ asitleriyle yapılan destek tedavileri gibi müdahaleler, kısa servikal uzunluğu bulunan hastalar üzerinde randomize çalışmalar ile değerlendirilmemiştir. Dolayısı ile rastlantı eseri kısa servikal uzunluk tanısı alanlarda bu yöntemler klinik müdahale için önerilmemektedirler. Gebelerde balık tüketiminin, preterm doğum riskini azalttığına dair bir ilişki saptanmış olsa da, büyük bir randomize çalışmada omega-3 destek tedavisinin 17a-hidroksiprogesterone kaproat alan ve spontan preterm doğum öyküsü olan kadınlarda preterm doğumu azaltmadığı bulundu. Randomize plasebo kontrollü çalışmada destek tedavisi olarak vitamin C, vitamin E, kalsiyum ve protein almış kadınlarda, azalmış preterm doğum riski ile ilişkili bir sonuç bulunamamıştır.

Klinik Değerlendirmeler ve Öneriler

► *Önceden preterm doğum yapmış olan kadınlar için sonraki preterm doğum riski nasıl değerlendirilmeli?*

Öncesinde preterm doğum yapmış kadınların değerlendirmesi, detaylı alınmış tıbbi öyküleri, önceki gebeliklerinin detayları, mevcut tüm risk faktörleri, progesteron desteği, servikal serklaj veya her ikisi gibi proflaktik müdahalelere uygunluk değerlendirmelerini içermelidir.

Önceki gebeliklerin ayrıntılı değerlendirmesi, preterm doğum riskinin değerlendirilmesinde önemli bir adımdır. Çünkü tekrarlayan preterm doğum için en önemli geçmişe dayalı risk faktörü, ikinci üçayın orta ve son bölümündeki doğumlar da

dahil olmak üzere, önceki spontan preterm doğumlardır. Spontan preterm doğum ile endikasyonlu preterm doğumu ayırmak zor olabilir; fakat bu ayrımı belirlemede en önemli adım dikkatli bir öykü alınması olmalıdır. Medikal kayıtlar ve plasental patolojilerin değerlendirilmesi de bu süreçte yardımcı olabilir. Spontan preterm doğumlar, daha sonra sürecin hızlanıp hızlanmadığına bakılmaksızın doğum eyleminin kendiliğinden başladığı doğumlardır. Dolayısı ile ilk olarak önceki preterm doğumun spontan olup olmadığını değerlendirmek yerine, önceki gebeliğinde açıkça ortaya konulan endikasyonlu preterm doğumun olmadığını dışlamak daha kolay olabilir (anne, fetüs veya her ikisinin sağlığını tehdit eden tıbbi bir durum varlığında obstetrisyen tarafından başlatılan doğumların varlığını dışlamak gibi...).

► *Spontan preterm doğum geçmişi olan kadınlarda mevcut gebelik nasıl yönetilmelidir?*

Öncesinden tekil gebeliği olup, spontan preterm doğum öyküsü olan kadınlarda gebeliğin 16-24. haftaları arasında başlanarak preterm doğumun tekrarlama riskini azaltmak için progesteron desteği verilmesi önerilmelidir (Tablo 1). Bu gibi gebelerde servikal serklaj uygulanmasının ek yarar sağlayıp sağlayamayacağı konusunda da çalışmalar da yapılmıştır.

Çok merkezli randomize bir çalışmada tekil gebeliğe sahip ve daha önce 34. gebelik haftası öncesinde spontan preterm doğum öyküsü olan kadınlarda, kısa serviks dolayısı ile servikal serklaj yapılanlar ve bazıları 17-a hidrokspirogesterone kaproat almış olanları kapsayan seri transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk taramasının rolü incelendi. Bu çalışmadaki kadınlara gebeliğin 16. haftasından 23. haftasına kadar her iki haftada bir servikal uzunluk taraması yapıldı. Eğer serviks uzunluğu 25 ile 29 mm olarak ölçülmüşse, tarama sıklığı haftada bire yükseltildi. Eğer 25 mm'den az ise kadınlar, serklaja gidenler ve gitmeyenler olarak randomize edildi. Çalışmadan çıkan ana sonuç; 35 haftadan önce preterm doğum yapma oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanamadı (rölatif risk [RR],0.78 %95 güven aralığı [CI],0,58-1,04). Fakat serklaj konulanlarda; serklaj yapılmayanlar ile kıyaslandıklarında, 24. haftadan önceki doğumlarda (RR, 0.44; %95 CI, 0.21-0.92) ve 37 haftadan önceki doğumlarda (RR, 0.75; %95 CI, 0.60-0.93) anlamlı bir azalma saptandı. Aynı şekilde serklaj konulanlar da perinatal ölüm oranlarında (RR, 0.54; %95 CI, 0.29-0.99) anlamlı bir azalma bulundu. Planlanmış ikincil analizde, servikal uzunluğun 15 mm'den az olduğunda serklaj uygulaması durumu, 35 haftadan önceki preterm doğumlar için anlamlı bir azalma ile birlikteydi (RR, 0.23; %95 CI, 0.08-0.66). Beş klinik çalışmanın birleştirilmiş sonuçlarına dayanan bulgulara göre, önceden 34. haftadan önce spontan preterm doğum öyküsü olan ve 24. haftadan önce servikal uzunluk ölçümü 25mm'den kısa olan tekil gebeliğe



Tablo1:Seçilen çalışmalarda tekil gebeliklerde preterm doğumu önlemek için progesteron desteği

Çalışma	Dozaj	Popülasyon
Meis, 2003*	17a-hidroksiprogesterone caproate (250 mg haftalık enjeksiyon)	37 gebelik haftasından önceki spontan tekil preterm doğum yapma öyküsü olan kadınlarda servikal uzunluk ölçülmeden 16. ve 20. haftalar arasında tedavi başlandı ve 36. haftaya yada doğuma kadar devam edildi
da Fonseca, 2003†	Vaginal progesteron (100 mg günlük)	Önceden spontan tekil preterm doğum yapan yüksek riskli gebelerde; tedaviye 24 haftada başlayıp 34. haftaya kadar devam edildi
O'Brien, 2007‡	Vaginal progesteron (90 mg günlük)	Önceden spontan preterm doğum öyküsü olan kadınlar randomize edildi ve tedavi başlandı. Başlangıçta servikal uzunluk ölçüldü (ortalama uzunluk: 37mm). Tedavi gebeliğin 18. haftası ile 22 hafta 6/7 arasında başlandı ve erken membran rüptürü, preterm doğum oluşması veya 37. gebelik haftasına kadar devam edildi.
Fonseca, 2007§	Mikronize progesteron jel kapsüller (200 mg vajinal günlük)	Asemptomatik olup çok kısa servikal uzunluğa (15mm veya daha az) sahip gebelerde; kadınların %90'ı tekil gebelik olan; %85'inin preterm doğum geçmişi olmayan gebelerde, tedaviye 24. haftada başlandı ve 34. haftaya kadar devam edildi.
Hassan, 2011	Vaginal progesterone gel (90 mg günlük)	20. ile 35. gebelik haftaları arasında önceden preterm doğum öyküsü olan tekil gebeliğe sahip kadınlardan; 20. ile 23 6/7. gebelik haftaları arasında olan hastalar randomize edildi. Tedaviye erken membran rüptürü yada doğum gerçekleşene kadar yada gebeliğin 36 6/7. haftasına kadar devam edildi.
Hassan, 2011	Vaginal progesterone gel (90 mg günlük)	Sadece preterm doğum öyküsü olmayan kadınlar; 20. ile 23 6/7 gebelik haftaları arası randomize edildi. Tedaviye 36 6/7 gebelik haftasına kadar yada daha öncesinde erken membran rüptürü veya doğum gerçekleşene kadar devam edildi.

*Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network [published erratum appears in N Engl J Med 2003;349:1299]. N Engl J Med 2003;348:2379-85.

†da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zagaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2003;188:419-24.

‡O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Gynecol 2007;30:687-96.

§Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. N Engl J Med 2007;357:462-9.

||Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PREGNANT Trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:18-31

sahip kadınlarda, 35 haftadan önce preterm doğum riski serklaj uygulananlarda %30 oranında azalmıştır (%28'e karşı %41; RR,0.7; %95 CI, 0.55-0.89). Perinatal mortalite ve morbidite de aynı şekilde %36 oranında bir azalma olmuştur (%16'ya karşılık %25; RR: 0,64; 95%CI, 0,45-0,91).

Yüksek riskli kadınlarda preterm doğumun önlenmesi için yapılan tek randomize çalışma sonuçları serklajın büyük bir faydasını gösterememesine rağmen, mevcut veriler göstermektedir ki, tekil gebeliğe sahip, daha önceden 34. gebelik haftasından daha erken haftada spontan preterm doğum öyküsü olan ve kısa servikal uzunluğa sahip olanlarda (25mm den az), 24. gebelik haftasından önce serklaj yerleştirilmesi ile preterm doğum oranlarında anlamlı bir azalma ve mevcut gebelikte perinatal yararlar sağlanır ve belki de bu risk gebelik öyküsü ve ultrasonografi bulguları ile kombine şekilde değerlendirilebilir. Preterm doğum için yüksek riskli olan gebelerde, progesteron ve serklajın beraber kullanılması ile daha çok fayda sağlanabileceği ile ilgili kanıtlar yetersizdir.

Kısa serviks uzunluğu saptanan, preterm doğum öyküsü olan gebelerde preterm doğumu önlemek için progesteron tedavisi başlanmış gebelerde, progesteronun alternatif kullanım şeklinin, mevcut progesteron tedavisine (intramusküler tedaviye ek olarak vajinal formun eklenmesi) eklenmesine yönelik destekleyici bir kanıt yoktur. Ayrıca kısa serviks saptanmışsa, intramusküler formu vajinal forma değiştirmenin de yararlı olduğuna yönelik bir kanıt da yoktur.

► ***Preterm doğum öyküsü olmayan ve mevcut tekli gebeliği olan kadınlar preterm doğum riski açısından taramalı mı?***

Genel olarak, bu klinik senaryoya sahip olan kadınlar preterm doğum açısından düşük riske sahiptirler. Fakat **ikinci üçayda aşağı uterin segmentin transabdominal tarama ile değerlendirilmesinde, serviksin kısa veya başka bazı servikal anormalliklerin olabileceği düşünülüyorsa, serviksi daha iyi görüntülemek ve uzunluğunu daha iyi ölçebilmek için transvajinal ultrason muayenesi yapılması önerilir.** Son zamanlara kadar preterm doğum açısından düşük riske sahip olan kadınlarda rutin servikal uzunluk değerlendirmesinin yapılması savunulmuyordu. Çünkü yüksek preterm doğum riski ile ilişkili olan diğer faktörler gibi bu riski azaltmaya yönelik mevcut etkili bir tedavi yoktu. Son zamanlarda tarama ile kısa serviks tanısı konulmuş vajinal progesteron kullanan kadınların araştırıldığı randomize çalışmalar, serviksin mevcut değerlendirme standartlarının değişmesinin gerekli olup olmadığına yönelik düşünceleri başlatmıştır.

Avrupa'da yapılmış bir çalışmada, çok kısa servikal uzunluğa (15 mm altı) sahip gebelerde, plasebo alanlar ile kıyaslandığında 200 mg/gün vajinal progesteron ile tedavi edilen gebelerde daha düşük preterm doğum riski saptandı. Bu çalışmada 20-25. gebelik haftalarında (ortalama 22. gebelik haftası) taranan 24.640 kadından sadece %1,7'si 15mm veya daha kısa servikal uzunluğa sahipti ve çalışmaya dahil edilmişti.

Daha sonra yayınlanan bir başka randomize çalışmada, gebeliğinin 19-23 6/7 haftasında olan asemptomatik kadınlar arasında, servikal uzunluğu 15-20mm olanlarda, günde 90 mg vajinal progesteron jel kullanımının, 33. gebelik haftasından önce spontan preterm doğum riskinin azalması (9% karşı 16%; RR, 0.55; 95% CI, 0.33-0.92) ve prenatal morbidite ve mortalitenin azalması (8%'e karşı 14%; RR, 0.57; 95% CI, 0.33-0.99) ile ilişkili olduğu bulundu. Bu çalışmadaki tüm gebeler tekil gebelik sahibiydi ve önceden spontan preterm doğum yapmış olanların insidansı %16 idi. Bu çalışmada sadece preterm doğum öyküsü olmayan kadınlar istatistiksel olarak incelendiğinde, progesteron tedavisi ile 33. gebelik haftasından önce meydana gelen spontan preterm doğumda anlamlı bir fayda sağladığı bulundu. Bu risklerin daha iyi tanımlanabilmesi için daha fazla sayıda gebe taramasına ihtiyaç olsa bile, güncel görüşler ve ekonomik analizler ile, tüm dünyada kısa servikal uzunluk ultrason taramasının ve vajinal progesteron tedavisinin kar-zarar analizi bakımından karlı olduğu sonucuna varıldı.

Preterm doğum öyküsü olmayan tüm kadınlara **servikal uzunluk taramasını savunanlar** bu uygulamayı desteklemek için şu noktaların altını çizmektedirler; **bu uygulamanın preterm doğum oranını düşürme potansiyeli vardır, tedavinin pozitif test sonuçları için yararlılığını destekleyen yüksek kaliteye sahip bilimsel kanıtlar vardır** (eğer servikal uzunluk 20mm veya daha az ise), **uygun maliyetlidir, güvenlidir, hastalarca kabul görür ve yaygın bir şekilde yapılabilir bir yöntemdir**. Karşıt görüşte olanlar ise şu endişeleri öne sürmektedirler; **tarama testinin kalitesinin güvenilirliği; taramanın yapılabilirliğinin azlığı, bazı bölgelerde hastaların kaliteli görüntüleme imkanlarına ulaşma durumunun zorluğu ve hastaların tam olarak kanıtlanmamış ve gerekli olmayan müdahalelere maruz kalmaları**.

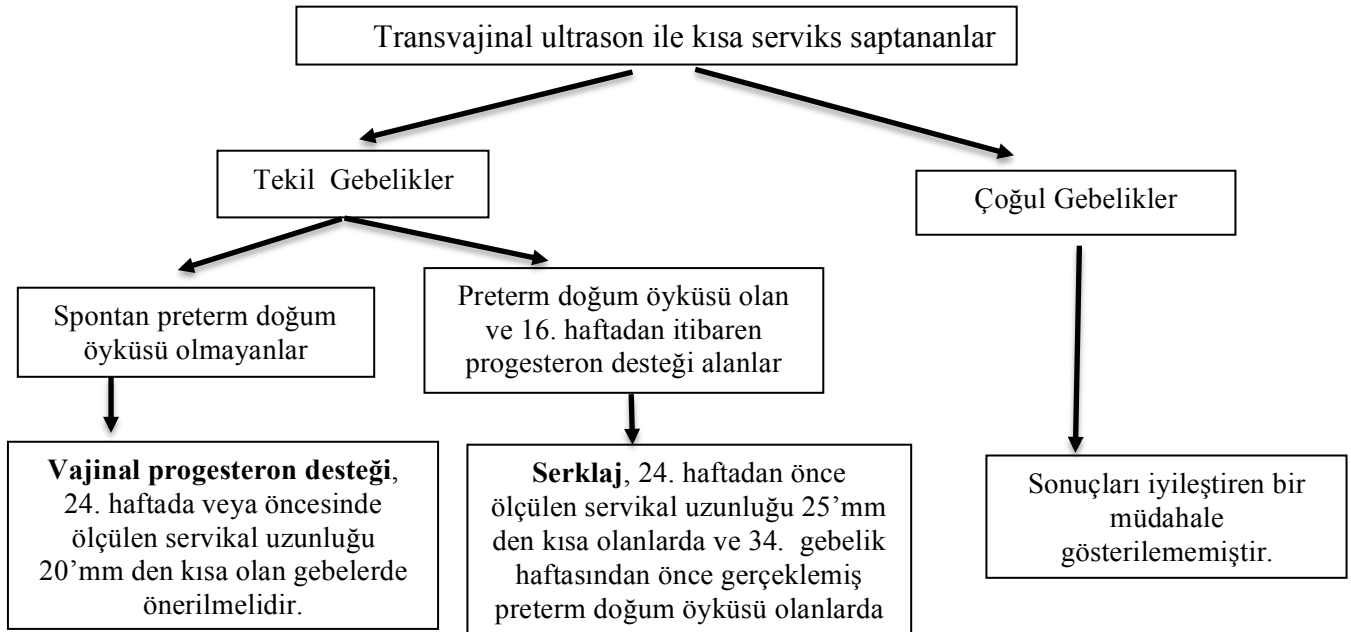
ACOG her iki tarafın da bu tartışmada geçerli nedenler sunduğunu kabul etmektedir. Bu doküman preterm doğum öyküsü olmayan kadınlarda tarama yapmayı zorlamamasına rağmen, tarama stratejisi değerlendirilebilir. Genel servikal uzunluk taramasını uygulamaya karar veren hekim, bu konuyla ilgili klinik çalışmalardaki transvajinal servikal ölçüm protokollerinden birini takip etmelidir. Protokol kaynakları Tablo 1 de listelenmiştir.

- **Preterm doğum geçmişi olmayan fakat kısa servikal uzunluk saptanmış kadınlarda preterm doğum riskini azaltmak için hangi müdahalelerin faydalı olduğu gösterildi?**

Serklaj ve progesteron tedavileri; randomize çalışmalarda preterm doğum geçmişi olmayan tekil gebeliklerde, preterm doğumu önlemek için ortaya konulmuş iki yöntemdir (Şekil.1).

Vajinal progesteron, tekil gebeliği olup, preterm doğum geçmişi olmayan ve gebeliğin 24. haftasında 20 mm veya daha kısa servikal uzunluğu olan asemptomatik kadınlarda preterm doğum riskini düşürmek için tedavi seçeneği olarak araştırılmıştır. Randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada, gebeliğin 20-25. haftaları arasında servikal uzunluğu 15mm veya daha kısa olan asemptomatik kadınlarda, günlük 200mg mikronize progesteron tedavisi ile 34. haftadan daha önce meydana gelen spontan preterm doğum oranlarını, %44 oranında düşürdüğü gösterildi (19% vs 34%; RR, 0.56; 95% CI, 0.36–0.86). Bu çalışmada kadınların %90'ı tekil gebeliğe sahipti ve %85'inin preterm doğum öyküsü yoktu.

Şekil.1: İkinci trimesterde kısa servikal uzunluk yönetiminin algoritması



Yakın zamanda yapılan bir başka randomize plasebo-kontrollü çalışmada, gebeliğin 19 ila 23 6/7. haftaları arasında, servikal uzunluğu 10-20.9mm arasında olan asemptomatik kadınlarda, 90mg günlük vajinal progesteron jel tedavisinin, 33. gebelik haftasından

önce meydana gelecek spontan preterm doğumu %45 oranında azalttığı (9%'a karşı 16%; RR, 0.55; 95% CI, 0.33–0.92) ve neonatal morbidite ve mortaliteyi %43 azalttığı bulundu. Bu çalışmadaki bütün kadınlar tekil gebeliğe sahiplerdi ve %16'sında preterm doğum öyküsü vardı. Bu çalışmada sadece preterm doğum öyküsü olmayan kadınların analizi ile, 33. gebelik haftasından önce progesteron tedavisi ile preterm doğumun engellenmesinde anlamlı faydanın mevcut olabileceği desteklendi. Bu nedenle, preterm doğum öyküsü olmayan, tekil gebeliğe sahip asemptomatik kadınlarda, 24. gebelik haftasından önce tesadüfen servikal uzunluğu 20mm veya daha az ölçülen çok kısa servikse sahip gebelerde, vajinal progesteron bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

Bunun aksine düşük riskli popülasyondaki kadınlarda, servikal uzunluğunun 16. ve 24. gebelik haftaları arasında 25 mm'den daha kısa tespit edilerek, serklaj uygulanması, 35. gebelik haftasından daha önce gerçekleşen preterm doğum oranlarında anlamlı olarak bir azalma sağlamamaktadır [RR, 0.76; 95% CI, 0.52–1.15]. Üstelik serklaj uygulamasının, 22-24. gebelik haftaları arasında servikal uzunluğun 15mm veya daha kısa olduğu saptanmış kadınlarda da, 33. gebelik haftasından önceki preterm doğumu anlamlı bir şekilde azaltmadığı gösterildi (RR, 0.84; 95% CI, 0.54–1.31).

Rastlantı eseri kısa serviks tanısı almış (18-22. haftalar arasında, 25mm veya daha az) kadınların olduğu açık uçlu bir randomize çalışmada, servikal pessar yerleştirilen ve yerleştirilmeyenler araştırıldı. Bu çalışmadaki 385 kadından pessar takılanlarda, 34. gebelik haftasından önce spontan preterm doğum oranları anlamlı şekilde daha az bulundu (6%'ya karşı 27%; OR, 0.18; 95% CI, 0.08–0.37). Bu küçük randomize çalışmanın sonuçları geçerliyse, servikal pessar uygulamak, kısa serviksi olan düşük riske sahip kadınlarda, preterm doğumun önleminde ek fayda oluşturabilir.

► ***Serklaj yerleştirme veya progesteron tedavisi çoğul gebelerde preterm doğum riskini azaltıyor mu?***

Kısa servikal uzunluğu olan, preterm doğum öyküsü bulunmayan çoğul gebelerde, serklaj uygulamanın, progesteron tedavisinin veya her ikisinin kullanılmasıyla ilgili olan mevcut bilgiler, bu kullanımı desteklememektedir. Serklaj, ikiz gebeliklerde ultrason ile servikal uzunluğu 25mm'den daha az ölçülmüş kadınlarda, preterm doğum riskini artırabilir. Dolaysı ile önerilmemektedir. **Randomize çalışmalardan oluşan bir meta-analizde, servikal uzunluğu 25mm'den daha az ölçülen ikiz gebelerde serklaj uygulamasının, preterm doğum riskini iki kat arttırdığı bulundu** (RR, 2.2; 95% CI, 1.2-4). Progesteron tedavisi ikiz veya üçüz gebelerde preterm doğum sıklığını azaltmamaktadır ve bu yüzden çoğul gebelerde preterm doğumu önlemek için yapılacak bir müdahale olarak önerilmemektedir. Şuanda, kısa serviksi olan çoğul gebelerde preterm doğum riskini azaltmaya yönelik

diğer müdahalelerin etkililiğine ilişkin bir bilgi yoktur. Diğer alternatif önlemler de formal klinik çalışmalar dışında, önerilememektedir.

Önerilerin ve Sonuçların Özeti

İyi ve tutarlı bilimsel kanıtlara dayanan öneriler (Düzey A)

- ▶ **Tekil gebeliğe sahip olan ve spontan preterm doğum öyküsü olan kadınlara, transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluğun ne kadar ölçüldüğüne bakılmaksızın, tekrarlayan spontan preterm doğum riskini azaltmak için 16-24. gebelik haftaları arasında progesteron desteğine başlanması önerilmektedir.**
- ▶ **Asemptomatik olan, tekil gebeliği bulunan ve spontan preterm doğum öyküsü olmayan kadınlarda tesadüfen 20mm veya daha kısa ölçülmüş çok kısa serviks uzunluğunun saptanması durumunda, preterm doğum riskini azaltmak için 24. hafta ve öncesinde bir tedavi seçeneği olarak vajinal progesteron önerilmektedir.**
- ▶ Fetal fibronektin taraması, bakteriyel vajinozis testi ve evde uterus aktivite monitörizasyonu gibi testler tarama stratejileri olarak önerilmemektedir.
- ▶ **Progesteron tedavisi ikiz veya üçüz gebelerde preterm doğum insidansını azaltmaz ve bundan dolayı, çoğul gebeliklerde preterm doğumu önlemek için bir yöntem olarak önerilmemektedir.**

Sınırlı ve uyumsuz bilimsel kanıtlara dayalı öneriler (Düzey B)

- ▶ Bu doküman preterm doğum öyküsü olmayan kadınlarda genel servikal uzunluk taramasını zorunlu kılmasa da, bu tarama stratejisi düşünülebilir.
- ▶ Preterm doğum açısından yüksek riskli kadınlara preterm doğum riskini azaltmak için progesteron ve serklaj birlikte uygulandığı takdirde, ilave bir yararlı etki sağlanacağına yönelik değerlendirmeler yetersizdir.
- ▶ Serklaj ikiz gebeliği olan ve ultrasonografik olarak serviks uzunluğu 25mm'den kısa ölçülmüş olan kadınlarda, preterm doğum riskini artırabilir. Bu yüzden önerilmemektedir.

Daha çok fikir birliği ve uzman görüşlerine dayalı öneriler (Düzey C)

- Genel servikal uzunluk taraması yapmaya karar veren hekimler, bu konudaki klinik çalışmalarda transvajinal servikal uzunluk protokollerinden birini izlemelidirler. Protokoller kaynakları Tablo-1 de listelenmiştir.

Kaynak

1. ACOG Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth Obstet Gynecol.2012 Oct;120(4):e964-173.