ERKEN DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE ULTRASON

“ Kısa serviks ölçümünde ne yapalım ? ”

Dr. F. Tuncay Özgünen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

2013

SUNUM PLANI

- Erken doğum tanımı, insidansı, riskleri,
- Erken doğum öngörüsünde “altın standart” ?
- TV USG ile serviks ölçülmesi,
- Kısa serviksin tedavisi:
  - Progesteron tedavisi,
  - Serklaj ile tedavi,
  - Peserle tedavi,
- Sonuçlar.

«Viabilite»

Preterm doğum: 24-37 Hafta

- *Akut respiratuvar distres sendromu,*
- *Santral sinir sistem bozuklukları,*
- *Görme bozuklukları,*
- *Gastrointestinal problemler,*
- *Uzun vadeli motor ve bilişsel bozukluklar.*

PRETERM DOĞUM SINIFLANDIRMASI

	Doğumda gebelik yaşı (Hafta)	Sıklık
Aşırı erken doğum	< 28 H	% 5
Çok erken doğum	28-30	% 15
Erken doğum	31-33	% 20
Geç	34-36	% 60-70

ERKEN DOĞUMUN KLİNİĞİ

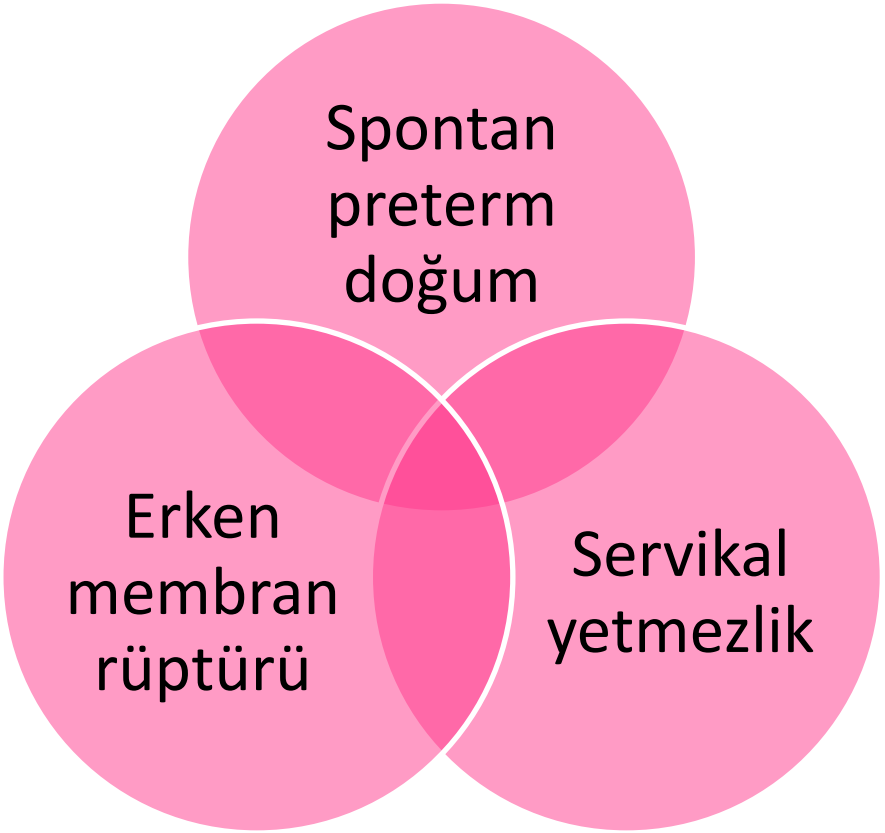
- **Spontan eylemin başlaması**
  - İntakt % 40-45 veya
  - EMR % 25-30 (PPROM) veya
- **"Endike erken doğum"** (% 30-35)

- Amerika'da 1990'dan beri % 40 ↑
- 2005'de % 9.6 (DSÖ),
- 2007: % 12.7
- 2008 % 13,
- 2009'da % 12.1,

RİSK FAKTÖRLERİ

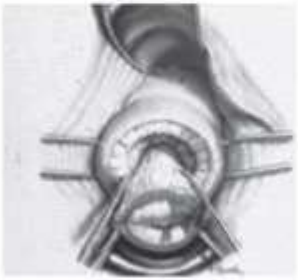
- Erken doğum öyküsü,
- Gebelikte vajinal kanama,
- Etnisite,
- Sigara kullanımı,
- Ailesel yatkınlık (Kızkardeşte varsa x1.8),
- Çoğul gebelik (6 misli)
- Düşük VKI (< 19.8 kg/m^2) ve yüksek VKI (35-40 kg/m^2)

SPONTAN PRETERM DOĞUM SENDROMU



Short cervix

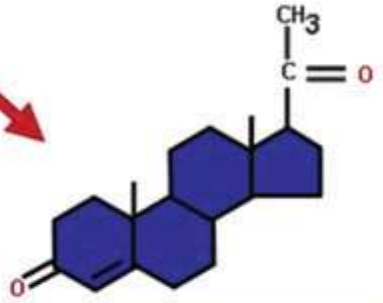
Congenital



Surgical (conization)

Cervical disease

Infection



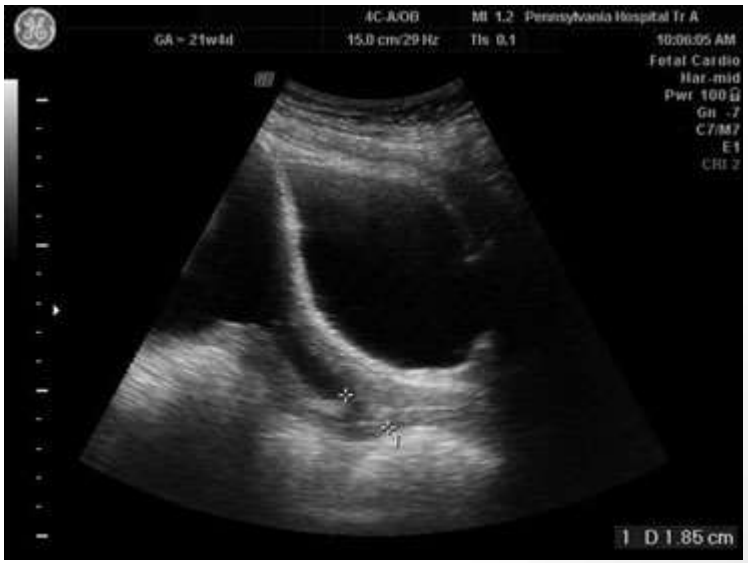
Progesterone deficiency

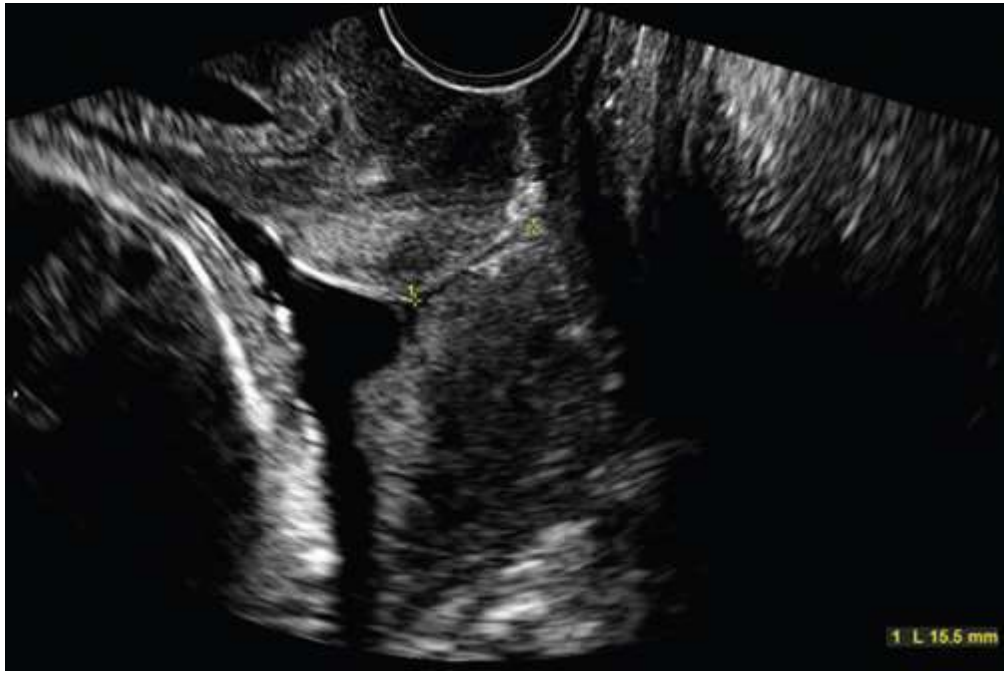
SERVİKSİN TRANSABDOMİNAL SONOGRAFİSİ

- Sadece % 45 görülür,
- < 20 mm. ise % 13'ü görülebilir,
- Çok dolu mesane serviksi daha uzun gösterir,
- İmaj kalitesi daha düşüktür,

TRANSPERİNEAL

- Labia majoralar arasına sagittal düzlemde yerleştirilir,
- Barsak gazları eksternal osun görüntüsünü bozabilir.

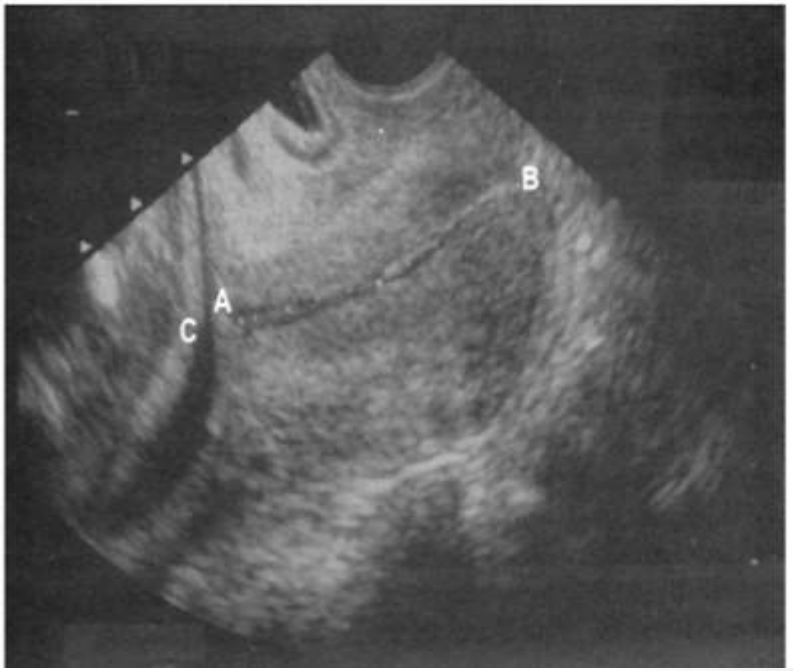


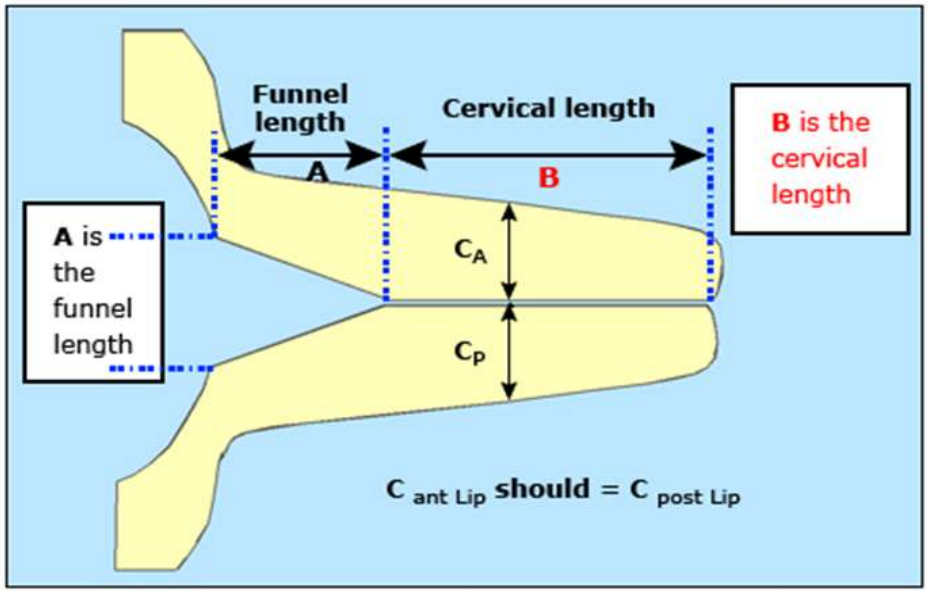


Aynı hastada TV ölçümle 15.5 mm.bulunuyor

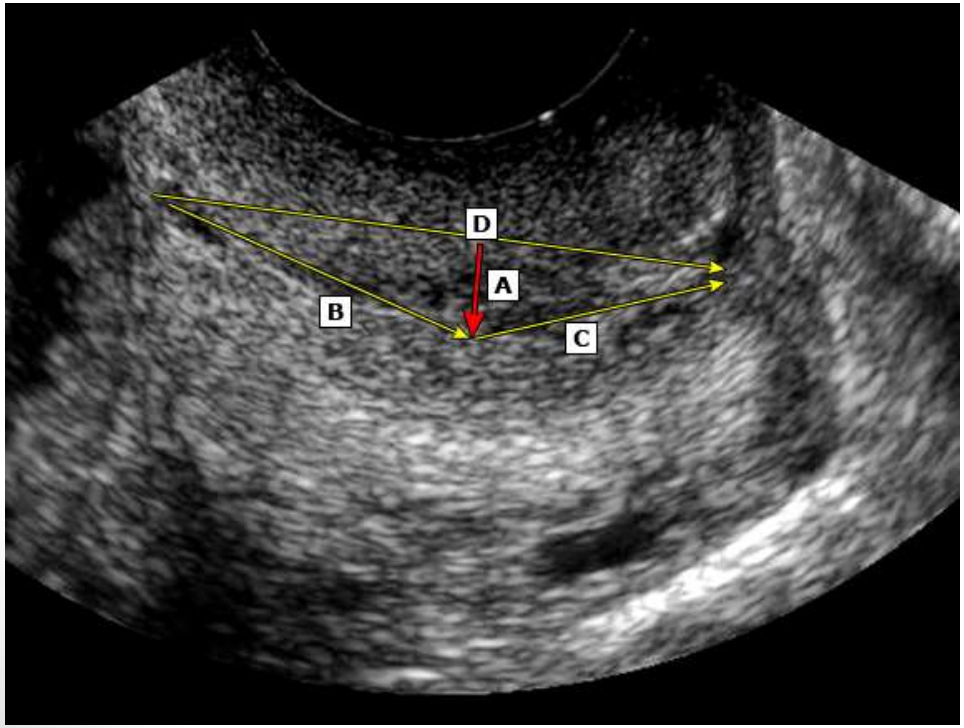
TRANSVAGİNAL SONOGRAFİ

- “Altın standart”dır,
- Dorsal litotomi pozisyonunda,
- Boş mesane,
- Prob servikal kanalı bütün uzunluğu ile sagittal kesitini elde etmek amacıyla ön fornikse yönlendirilir,
- Serviksin ön ve arka dudakları benzer genişlik ve dansitede olmalı,
- Serviks ekranın % 75’ini,
- En az 15 saniye için transfundal basınç uyguladıktan önce ve sonra internal ostan eksternal osa 3 ölçüm alınarak en kısası seçilmelidir.





Huni uzunluğu ölçülmemeli veya PTD'un prediktörü olarak kabul edilmemelidir.



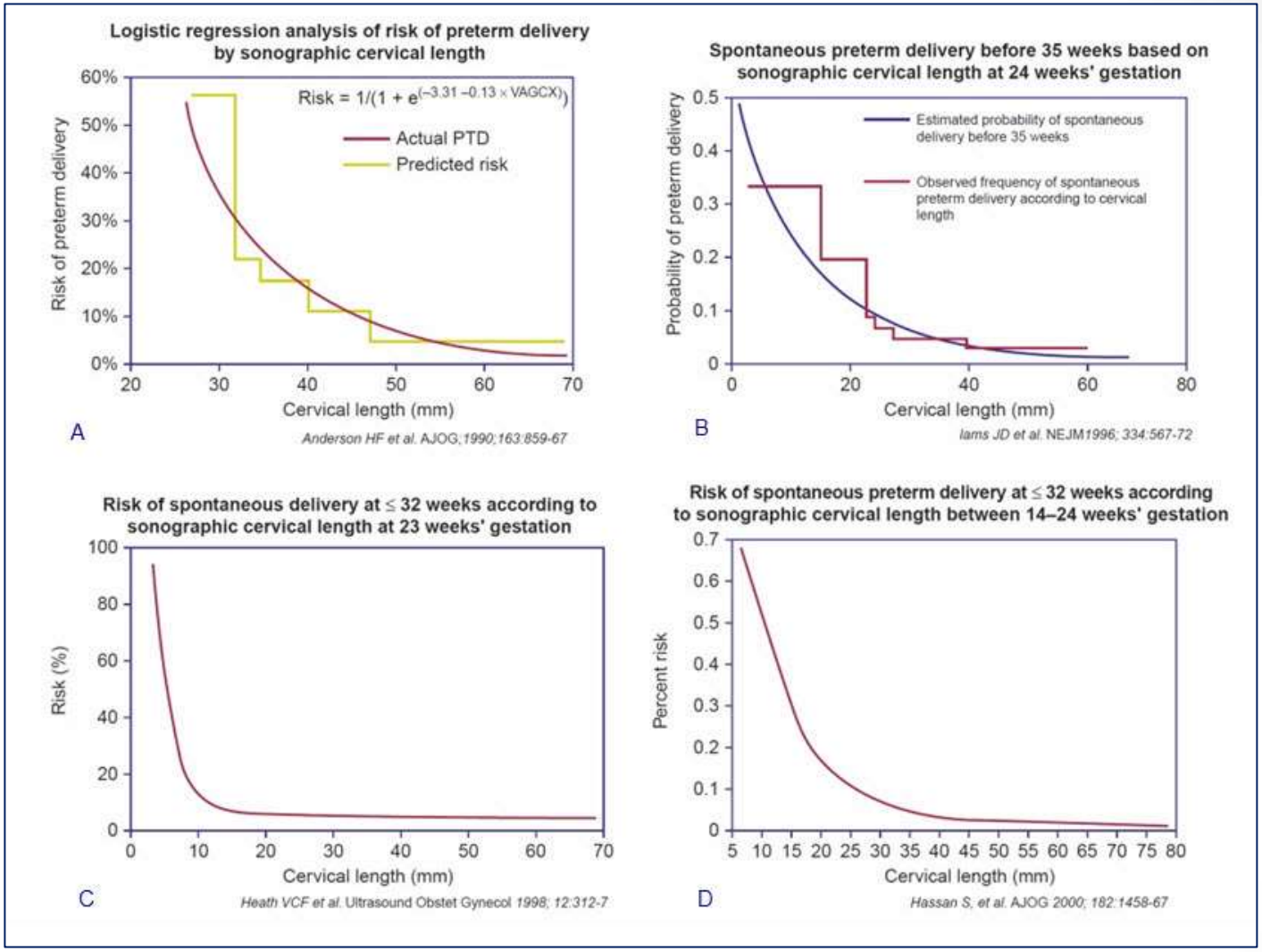
Eğri görünümlü bir servikal kanalın ölçümü.

Serviksin < 24 H. < 25 mm. olması (% 10) kısa kabul edilir.

Group (GW)	Percentiles						
	5	10	25	50	75	90	95
17–20 GW	33,00	34,00	37,00	38,50	41,00	44,00	45,00
21–24 GW	29,00	30,00	34,50	37,00	39,00	41,00	43,00
25–28 GW	27,00	28,00	33,00	35,00	37,00	40,00	41,40
29–32 GW	26,50	28,00	31,00	33,00	36,50	39,00	40,00

SERVİKSİN TV SONOGRAFİSİ VE ERKEN DOĞUM RİSKİ

- 1990 (Andersen): 113 hasta, dijital - TA - TV USG,
- **TV USG** ile tayin edilen **servikal uzunluk** erken doğumu öngörmede etkili bulundu.



Servikal uzunluk ve erken doğum arasındaki ilişki

- Bu bulgular diğer araştırıcılar tarafından hem **düşük** hem **yüksek riskli hastada** onaylandı,
- Iams ve ark. 2915 **düşük riskli asemptomatik hastada** servikal uzunluk ve PTD riski arasındaki ilişkiyi araştırdılar, 24 ve 28 H.'da muayene edildi. 25 mm serviks uzunluğu (10. persentildir) eşik değer olarak kullanıldı.

Variable	Cervix at 24 wk						Cervix at 28 wk					
	≤20 mm	≤25 mm	≤30 mm	Presence of Funnel	Bishop Score ≥6	Bishop Score ≥4	≤20 mm	≤25 mm	≤30 mm	Presence of Funnel	Bishop Score ≥6	Bishop Score ≥4
% Sensitivity	23.0	37.3	54.0	25.4	7.9	27.6	31.3	49.4	69.9	32.5	15.8	42.5
% Specificity	97.0	92.2	83.3	94.5	99.4	90.9	94.7	86.6	68.5	91.6	97.9	82.5
% Positive predictive value	25.7	17.8	9.3	17.3	38.5	12.1	16.7	11.3	7.0	11.6	25.6	9.9
% Negative predictive value	96.5	97.0	97.4	96.6	96.0	96.5	97.6	98.0	98.5	97.6	96.3	96.9

Source: The New England Journal of Medicine, Jay D. Iams, Robert L. Goldenberg, Paul J. Meis, et al., The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery,334, 567-572. Copyright© 1996 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

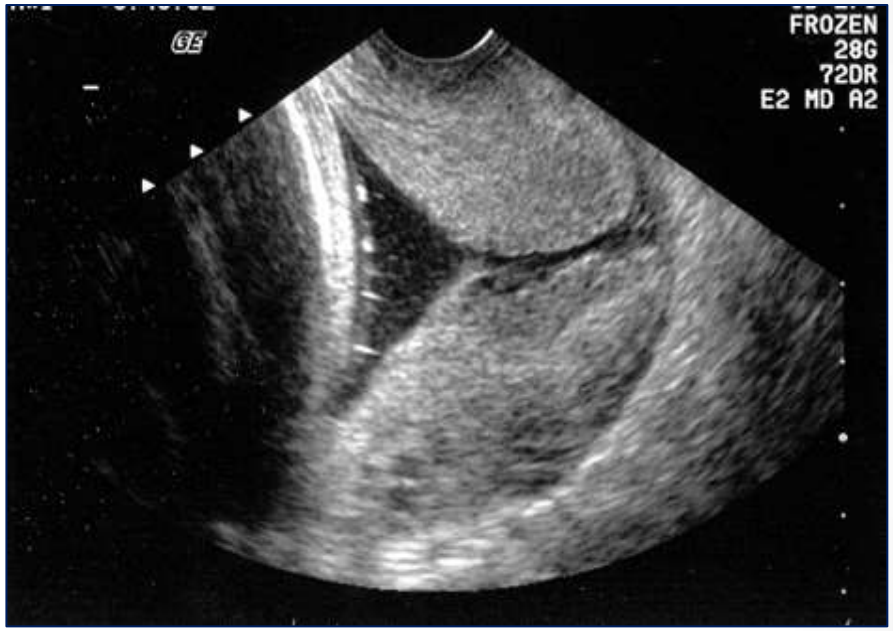
Author	Year	N	Gestation (wk)	Cutoff (mm)	Definition of PTD (wk)	Prevalence of PTD (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Andersen et al.[59]	1990	113	<30	<39	<37	15	76	59	25	93
Tongsong et al.[183]	1995	730	28-30	≤35	<37	12	66	62	20	93
Iams et al.[61]	1996	2915	24	<20	<35	4	23	97	26	97
Taipale and Hiilesmaa[67]	1998	3694	18-22	≤25	<37	2	6	100	39	99
Heath et al.[82]	1998	2702	23	≤15	≤32	1.5	58	99	52	99
Hassan et al.[69]	2000	8877	14-24	≤15	≤32	3.6	8	99	47	97

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Source: Reproduced with permission from Gervasi M-T, Romero R, Maymon E, Pacora P, Jeanty P. Ultrasound examination of the uterine cervix during pregnancy. In: Fleisher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, eds. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:821-41.

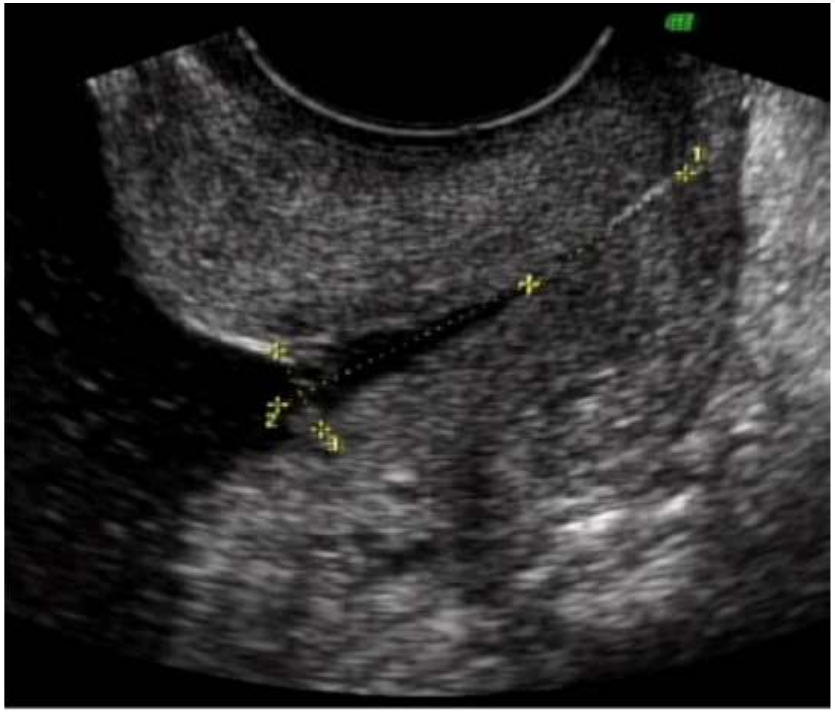
- **Düşük riskli asemptomatik gebe kadınlarda farklı eşik değerlere göre servikal uzunluğun erken doğum için tanısal indisleri ve öngörü değeri.**

- **Kısa serviks** erken doğumu artırıyor,
- ≤ **15 mm** serviks varlığı % 50 PTD riskine sahiptir,
- 24 H. ya yakın ölçümle PTD daha fazla öngörülebilir,
- **Hunileşme** erken doğum öngörüsünde servikal uzunluğa ilave bir bilgi sağlamadı.

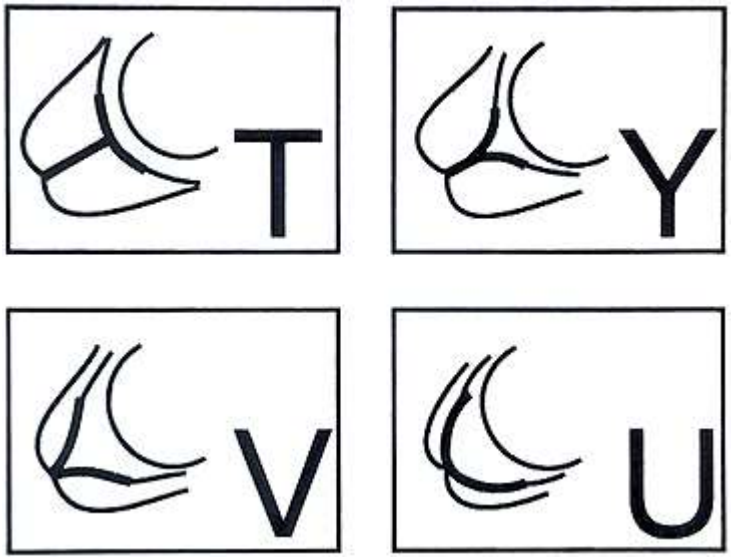


Erken travaylı bir kadında TV sonografi

sebiha, ugurlu hunilesme
IC 5-9H/OB
MI 1.2
Cukurova Univ. Obs & Gyn
J95
39299-12-07-16-6 GA=19w4d
7.7cm / 11Hz
TIs 0.4
16.07.2012 11:52:59 AM
1.Trim.Rout.
Har-high
Pwr 100 %
Gn 3
C8 / M5
P3 / E1
SRI II 3
1 D 1.08cm



Servikal silinme diyagramı



İnternal osda servikal efasmanın ilerlemesi (Kapalıdan tam silinmeye kadar)

SERVİKAL UZUNLUK

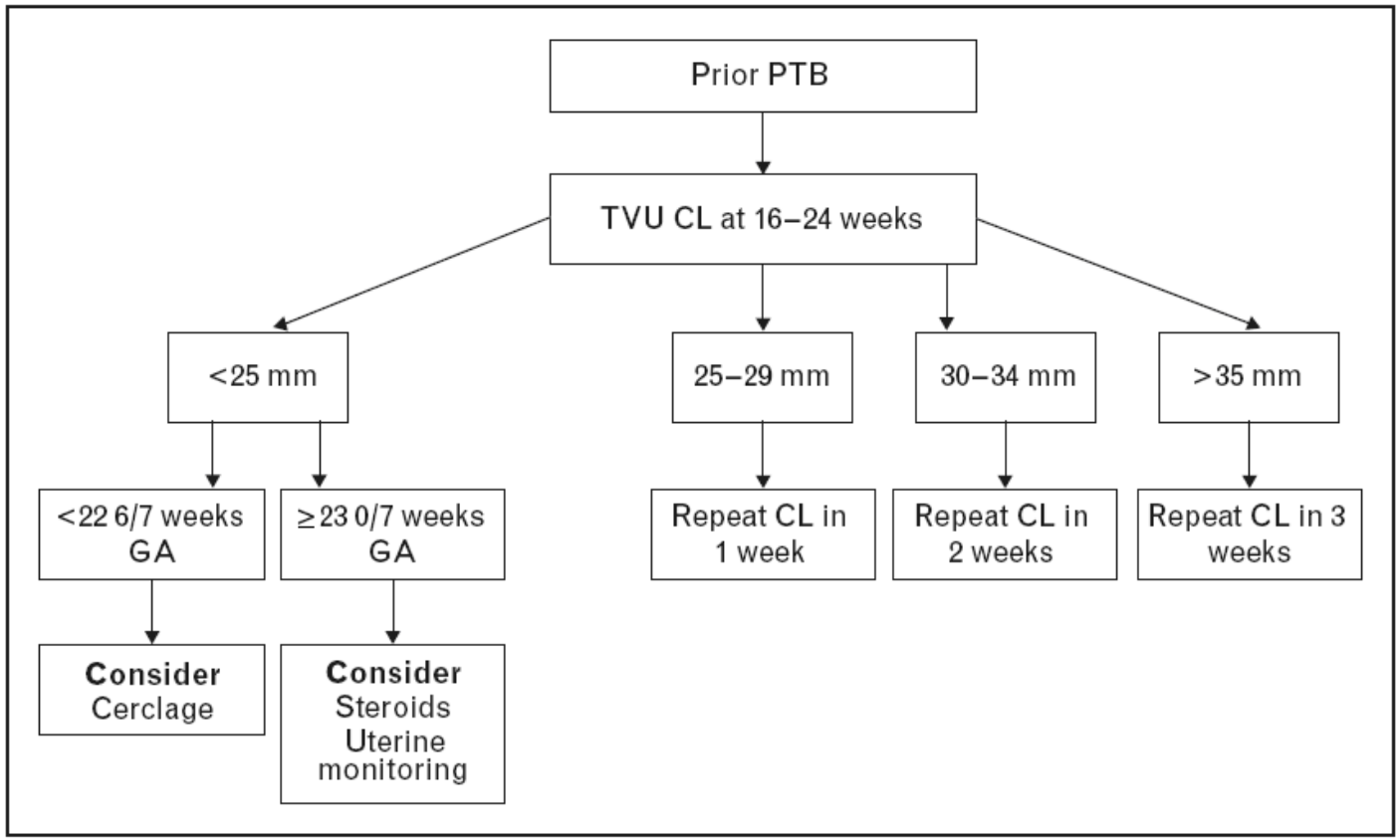
- Tekrarlayan erken doğum öyküsü olanlarda servikal uzunluk ölçümü önemlidir. Kısa serviks ve erken servikal kısalık ED için daha büyük risk faktörüdür. Optimal ölçüm 18 – 24 haftalarda yapılmalıdır.

- Bir/daha fazla midtrimestr kaybı veya preterm doğum öyküsü olan kadınlarda serviks ≤ 25 mm. bulunursa 24 haftadan önce serklaj yapılmalıdır (A).

- Primigravida veya multiparda asemptomatik düşük riskli grupta erken doğumu önlemek için USG ile servikal uzunluk ölçümü tavsiye edilmemektedir.

ACOG 2003

Figure 1 Algorithm for the assessment of cervical length (CL) by transvaginal ultrasound (TVU) in women with a prior preterm birth (PTB)



Grimens, J. Berghalk, V. Current Opionins. In Obs. Gynecol 2007

PROGESTERON PREPARATLARI

★Sentetik Progesteron: “Progestagenler”.

- **17-α-OH P kaproat (17OHPC):** Androjenik aktivitesi çok az olan sentetik bir progesterondur. 16 H.dan başlayarak, im, genellikle 250 mg/haftalık, 36 H.ya kadar. 2011’de FDA onayladı.

★Doğal Progesteron:

- **Vajinal progesteron preparatları:**
  - Vajinal uygulanır. Avantajı yüksek uterin biyouygunluğudur. 18 haftadan başlayarak 90-400 mg. dozlar etkili olabilir. 100-200 mg uygulanır.
  - Diğer seçenekler 100 mg mikronize progesteron vaj. tablet veya 90 mg mikronize progesteron içeren % 8 vajinal jeldir. Onay almamıştır.
- **Oral progesteron:** Doğal progesterondur. 900-1600 mg günlük dozlar verilmiş. Uykusuzluk, halsizlik, başağrısı şeklinde yan etkiler bildirilmiştir.

ERKEN DOĞUM ÖYKÜLÜ GEBELERDE 17-α OH PROGESTERON KAPROAT

- 2003'de, PTD öykülü hastalarda, randomize klinik çalışma; (16-36 H.), 17α OH P Cap. (250 mg/haftada) im.
- Progesteron: % 36.3, Plasebo: % 54.9
- PTD daha düşük oranda bulundu (<37 H).
- Bazı eleştiriler var, benzer çalışmalarda PTD oranı % 37,
- İkiz ve üçüzlerde 17α OH P Kap.:
  - PTD'u önlemede etkili olduğu gösterilemedi,
  - Bir çalışmada 17α OH P Kap. alan grupta perinatal mortalite daha yüksek bulundu.

(Meis PJ et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med. 2003;348:2379-2385)

- İlaç verilirse hastaya bilgi vermek gerek (FDA):
  - ***Makena****'nın çalışmasında düşük ve ölü doğum, erken travay için yatış, PE veya gestasyonel HT, gestasyonel diyabet ve oligohidramniyos artmış bulundu.*
- FDA tarafından 2011'de geçici onay almış.
- Benzer bir çalışma sürüyor, 2016'da bitecek.
- İlacın plasebodan daha etkili ve emniyetli olduğuna dair bir belirsizlik olduğuna inananlar var.

ASEMPTOMATİK, KISA SERVİKSLİ GEBELERDE 17 α OH P KAPROAT

- Nullipar, 16-22H. **Asemptomatik**, serviks uzunluğu < 30 mm.
- 17 OH P Kaproat - Plasebo, < 37H. Doğum ?
- 327-330 gebe.
- PTD hızları ve yenidoğan sonuçları **farksız** bulundu. (% 25.1, % 24.2; *P* = .80).
- **Önceki erken doğum öyküsü olmayan hastalarda PTD'u önlediğine dair bir kanıt yoktur.**
- **Sonuç**: **Kısa serviksli kadınlara 17 α OH P kaproat tavsiye edilemez.**
- (İlacın kullanılması halinde hastalar belli bir yararı yokken ilacın potansiyel risklerine maruz kalacaktır).

(Grobman WA ve ark. 17 α-OH progesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. Am J Obstet Gynecol 2012;207:390)

VAJİNAL PROGESTERON

- İlk klinik çalışma (Da Fonseca ve ark): Pros., randomize, çift kör,
- **≤ 15 mm serviks**, 20-25 H. Progesteron (200 mg)- plasebo,
- 24- 34 H.
- **Primer amaç < 34 H. spontan PTD sıklığının frekansı ?**
- Progesteron alanlarda **erken doğum daha az** (% 19.2-% 34.4)
- Yan etkiler iki grupta da benzerdi.

(Da Fonseca EB, Fetal Medicine Foundation, Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med. 2007;357:462-469)

PREGNANT ÇALIŞMASI

- Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollu, (236'sı progesteron/ 229 plasebo):
- TV USG: 19-23 H., asemptomatik, **kısa serviksli (10-20 mm)**
- Vajinal progesteron: Jel 90 mg, 100 mg, 200 mg. - Plasebo,
- 20 H'dan 36 H.'ya veya EMR veya doğuma kadar,
- Primer amaç < 33H. Doğum ?
- Progesteron alanlarda **% 8.9, plasebo grubunda % 16.1,**
- <35H ve <28 H erken doğum hızında anlamlı azalma bulundu,
- Progesteron alan annelerin yenidoğanlarında daha düşük RDS,

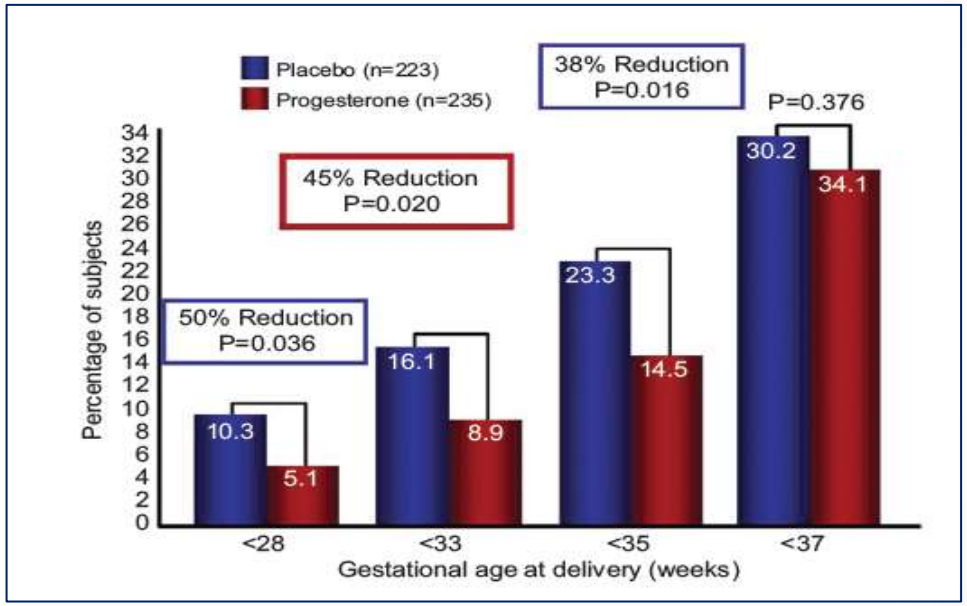
(Hassan SS. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38:18-31)

- Subgrup analizinde: biyoadesiv jel, supp. veya tablet formlarında kullanıldığında bir yöntemin diğerine üstünlüğü bulunmadı, **farklı dozların etkileri farksız bulundu,**
- **En düşük etkili doz** önerilir,
- İkizlere 400 mg. uygulandı ama tekillere değil,
- 400 mg.lık doz KC fonk.testlerinde orta derecede artışla beraber bulundu (Tekil veya ikizlerde **400 mg.** kullanmayı destekleyecek bir kanıt yok).

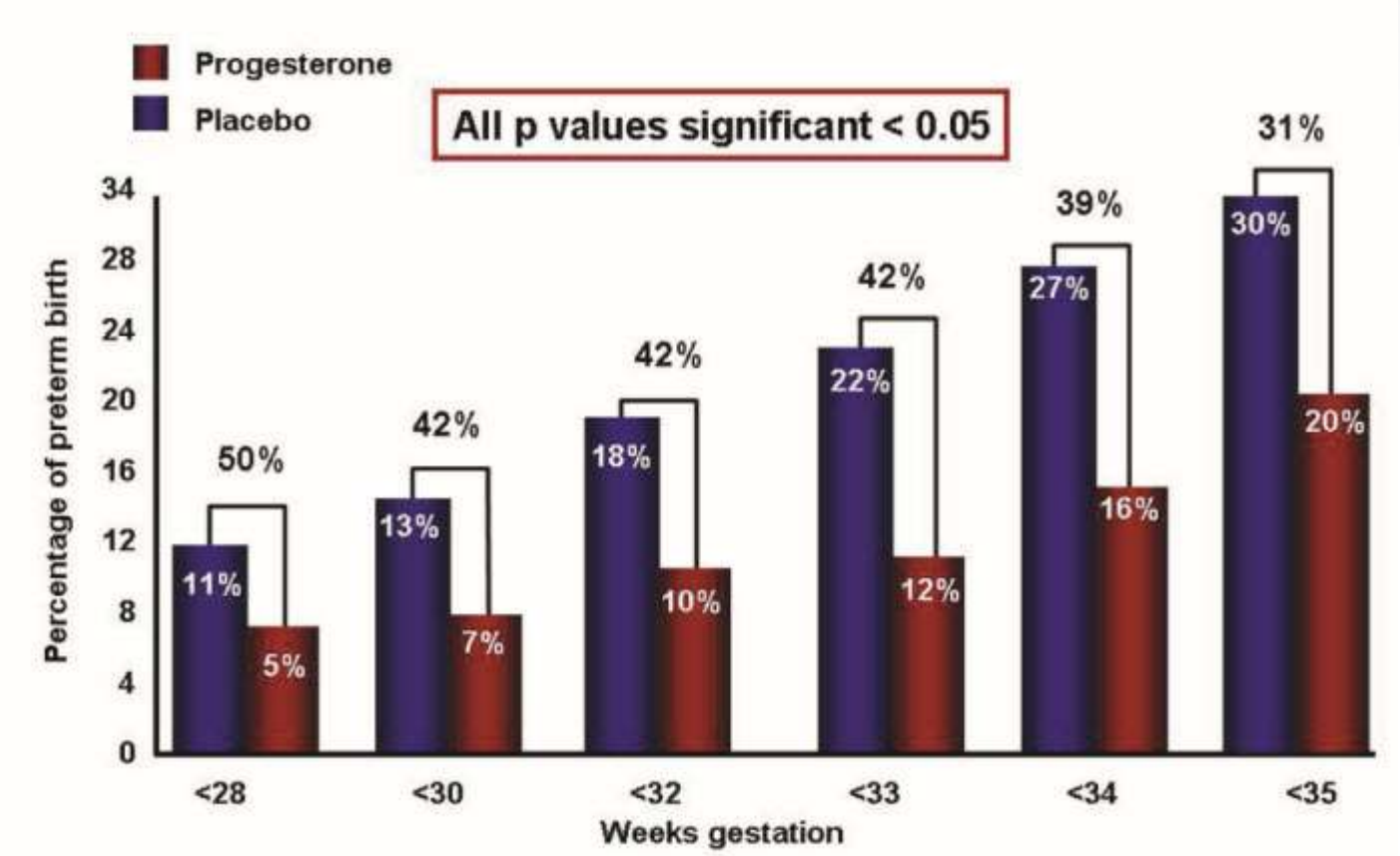
Kısa serviksli kadınlarda vajinal progesteron metaanaliz

(Romero R, A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. J Perinat Med. 2013;41:27-44)

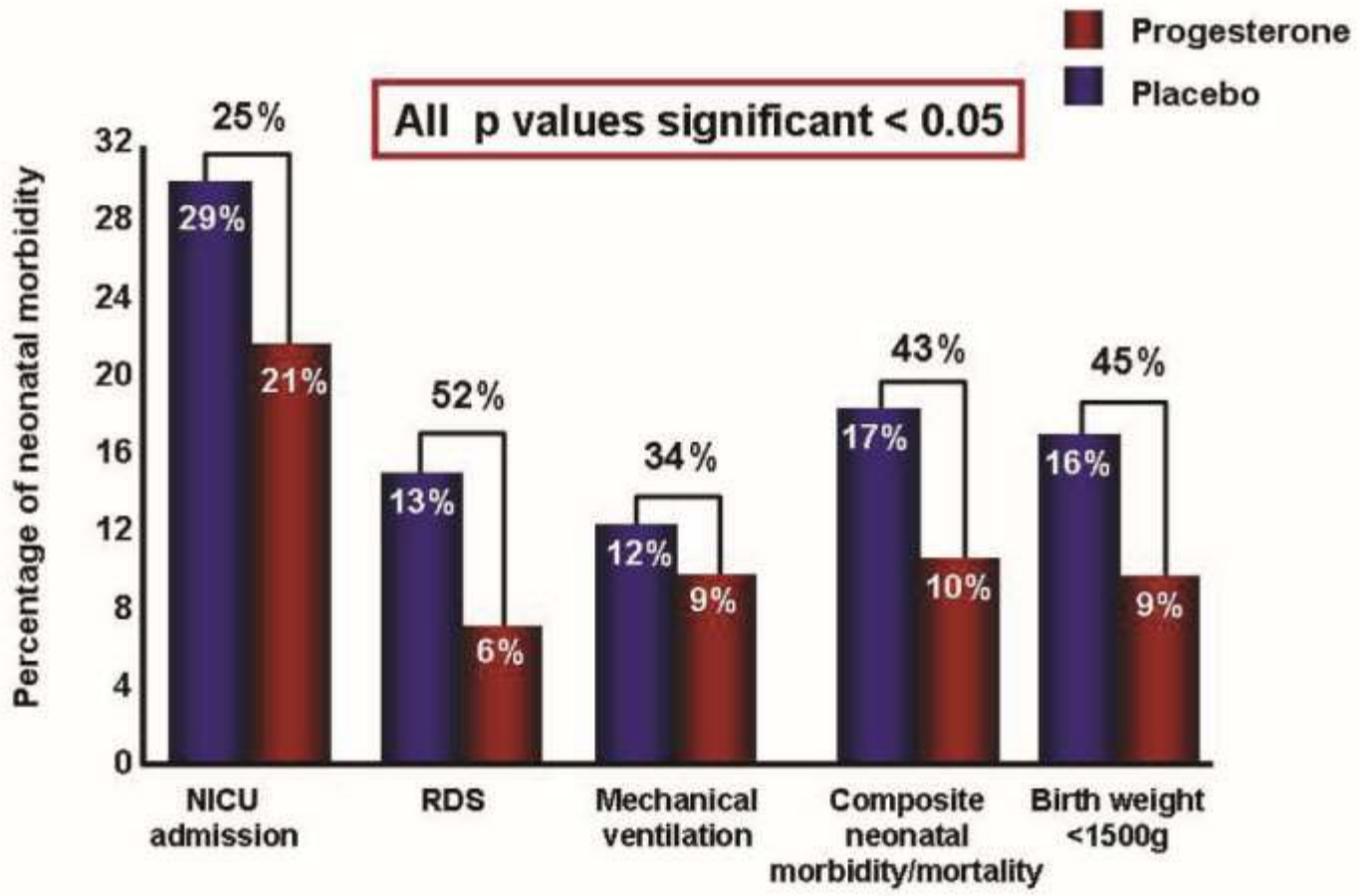
- Yakın zamanda yayınlanan bir metaanaliz;
- 2. trimestrde kısa serviksli (<25mm) **asemptomatik** kadınlarda vajinal progesteronun erken doğumu (<33H) azaltarak yenidoğan mortalite ve morbiditesini azaltıp azaltmadığı,



Vaginal P alan kısa serviksli kadınlarda PTD hızında anlamlı azalma görülüyor.



Romero R, Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2012;206:124 e1 – 19



Vajinal progesteron alan annelerin bebeklerinde RDS, birleşik yenidoğan mortalite ve morbiditesi, < 1500 g doğum, NICU'ya kabul ve mekanik ventilasyon ihtiyacı azalmıştır.

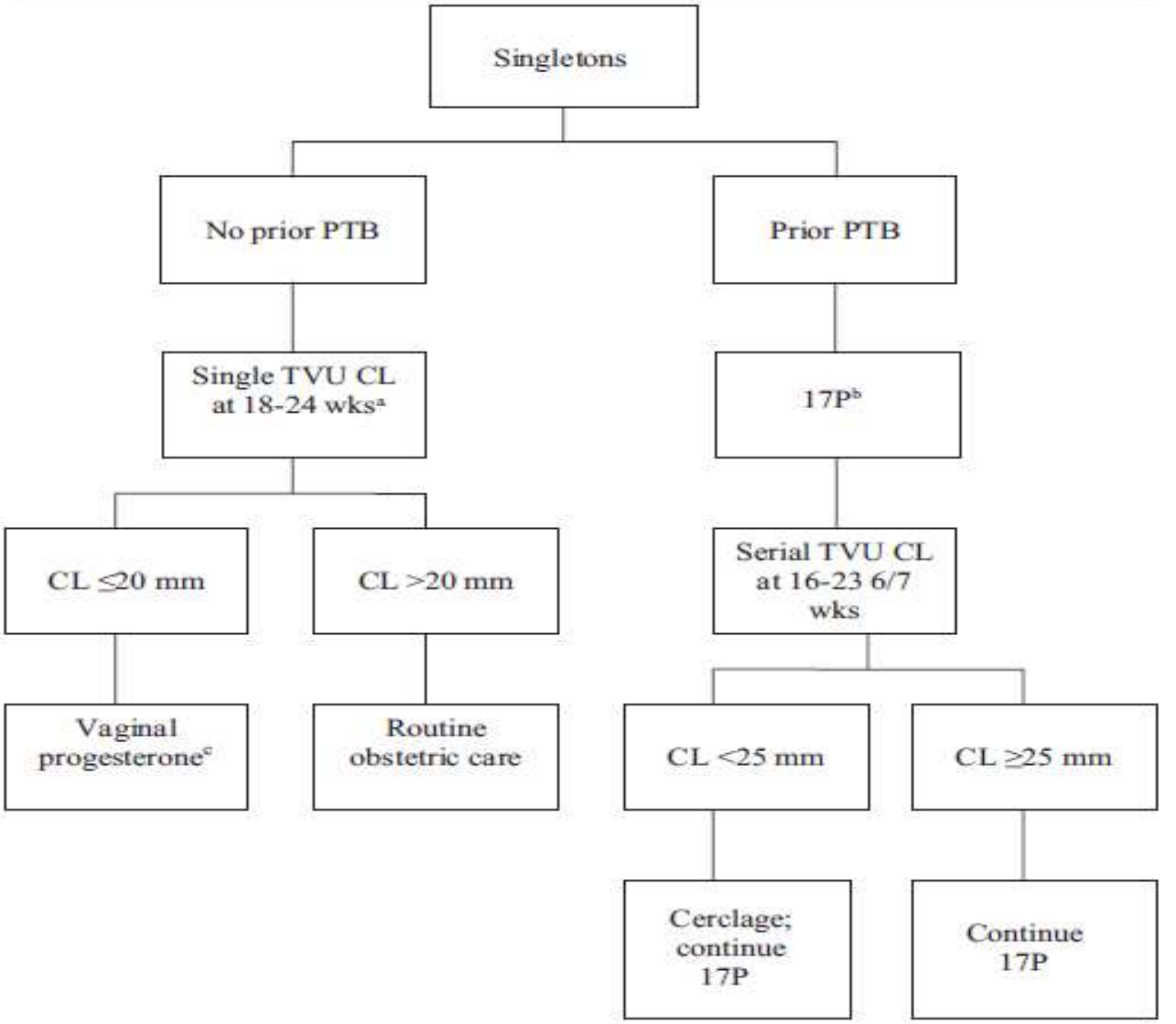
Subgrup analizleri:

- Günlük 90-100 mg/gün progesteron hem PTD, hem mortalite/morbidite azalmasında 200 mg.lık günlük doza eşittir,
- Vajinal progesteron kısa serviksli olup hem PTD öyküsü olan, hem olmayanda aynı derecede etkilidir.

*(Romero R, A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. **J Perinat Med. 2013**;41:27-44)*

FIGURE

Algorithm for use of progestogens in prevention of PTB in clinical care



SMFM Klinik klavuz

(Berghella V. American J of Obstetrics & Gynecology, May 2012)

KANADA
JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİK DERNEĞİ -2008-

1. Hastalar ilacın dozu ve tatbik yolu hakkında karşılaştırmalı verilerin yokluğu konusunda bilgilendirilmelidir,
2. Önceki Preterm travay ve/veya kısa serviks (22-26 H.da < 15 mm) varlığı Progesteron tedavisi için endikasyondur. Tedavi 20 H.dan sonra başlamalı ve prematürite riski azaldığı zaman durdurulmalıdır (I-A).
3. Progesteron dozları:
   a. Önceki PTD'u olanlarda 17 α-OH P, 250 mg IM haftalık (IB) veya progesterone 100 mg vajinal, günlük (I-A)
   b. 15 mm kısa serviksli kadınlarda (22-26 H.da TV USG ile) progesteron 200 mg vajinal, günlük, kullanılmalıdır (I-A).

KISA SERVİKS – ACOG

- Önceden erken doğumu olan tekil olgulara, progesteron kullanımı önerilir,
- Servikal uzunluğu ≤ 20 mm. olan olgularda 24. haftadan önce başlayarak, günlük (100 mg'dan fazla olmak üzere) **200 mg** vaginal progesteron kullanımı < 34 hafta erken doğumları % 45-50 azaltmıştır.
- İkiz gebeliklerde progesteron rutin olarak endike değildir ama önceden erken doğum öyküsü ya da kısa serviks durumlarında uygulanabilir.

SERVİKAL SERKLAJ

- İlk defa 1955'de Shirodkar,
- **" Akut servikal yetmezlik "** klinik durumunu tedavi için uygulandı.
- Akut servikal yetmezlik olgularında; Acil serklaj+İndometasin ve Bekleme yönetimi karşılaştırılmış,
- Acil serklajdan yarar görmüşler (% 54-% 100).
- 50 yıldan fazladır kullanılmasına rağmen standart endikasyonlar (profilaktik kullanım) veya sonografik olarak kısa serviksli hastalar için etkisi hakkında deliller çelişkilidir.

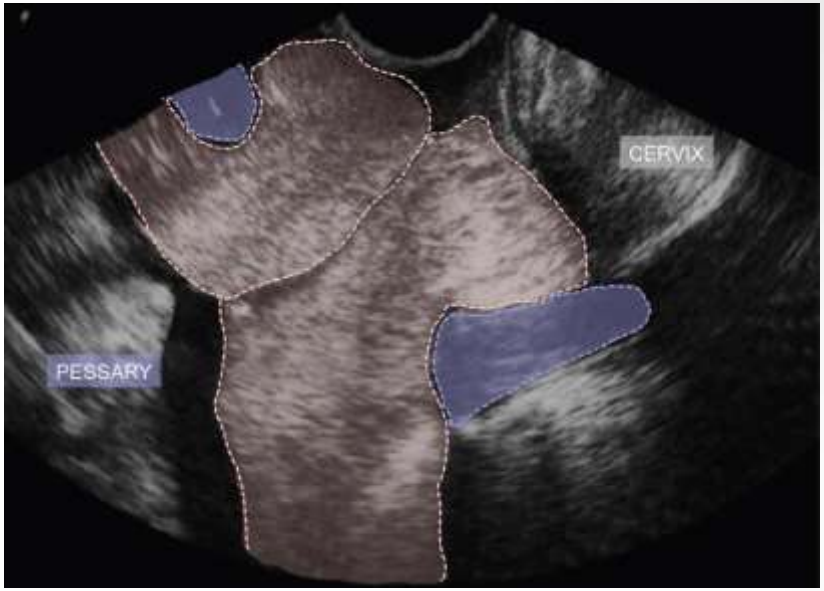
- Erken doğum öyküsü olup serviksi normal olan hastada profilaktik serklaj erken doğumu engellemiyor,
- Erken doğum öyküsü olmayıp kısa serviksli kadında serklajın yararı gösterilememiştir,
- ★ Serklaj sadece erken doğum öyküsü ve kısa serviksi olanlarda (<25 mm) **erken doğum hızını (<35H) azaltır,**
- **Vajinal progesteron** bu hastalarda erken doğumun önlenmesinde **servikal serklaj kadar etkilidir.**

ÖNCEKİ ERKEN DOĞUMLU, KISA SERVİKSLİ GEBEDE VAJİNAL PROGESTERON VE SERKLAJ

- *Randomize kontrollu çalışma,*
- *Önceki erken doğumlu, mid trimestrde serviksi kısa ölçülen kadınlarda vaj.progesteron ve serklaj karşılaştırıldı.*
- *Progesteron/Plasebo - Serklaj/Hiçbirşey. İndirekt metaanaliz.*
- *Her iki müdahale de **< 32H. Erken doğumu aynı oranda önledi,***
- *Eklenmiş indirekt metaanalizler vaj.progesteron ve serklaj arasında aynı farkı göstermedi.*
- ***Vaj.progesteron veya serklaj erken doğumu önlemede aynı derecede etkilidir.** Optimal tedavinin seçilmesi olumsuz olaylar, fiyatı ve hasta/klinisyen tercihine göre yapılmalıdır.*

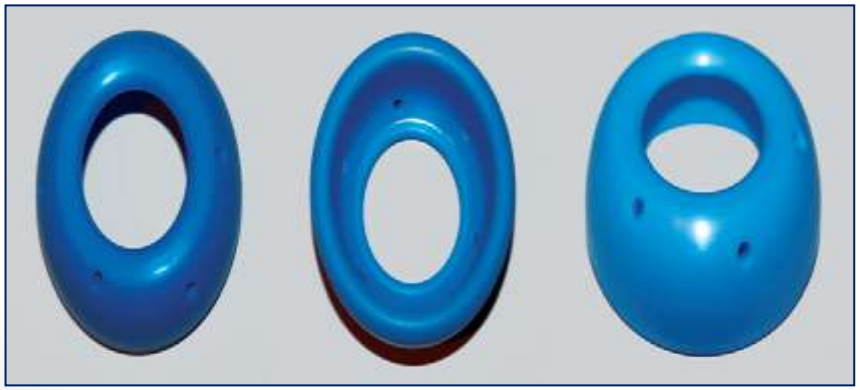
*(Romero ve ark. Amer J Obstet Gynecol **2013**, 208-1)*

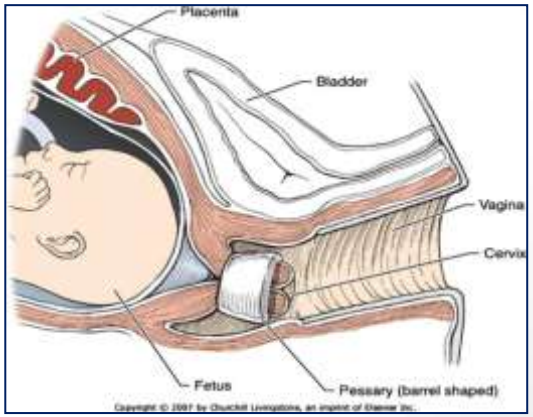
SERVİKAL PESER



- 385 gebe, prospektif, randomize, kontrollu çalışma,
- Asemptomatik,
- Kısa serviksli (<25 mm)
- Peser-Bekleme yönetimi,
- Erken doğum: % 6, % 27.

*(Goya M ve ark. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial **Lancet 2012**; 379: 1800–06)*





SONSÖZ

- Preterm doğum öykülü olan gebede serviks normalse 17 alfa OH P verilmelidir,
- Preterm doğum öyküsü olanlarda 16 H.dan sonra TV USG ile serviks uzunluğu ölçülmelidir,
- Eğer serviks kısa (< 20 mm) ise 24 H. dan önce serklaj veya Progesteron başlamak aynı derecede etkilidir,
- Preterm doğum öyküsü yoksa serviksin ölçüm zorunluğu yok,
- Ancak tesadüfen kısa bulunursa Progesteron kullanılmalı,
- Progesteron kullanımında vajinal yolla doz 90-100 mg. olabilir.