

BÖLÜM 12

ERKEN DOĞUM RİSK FAKTÖRLERİ, ÖNGÖRÜSÜ VE ÖNLENMESİ

Cem DAĞDELEN ¹

GİRİŞ

Erken doğum (ED), 20 ila 36 6/7 hafta arasındaki doğum olarak tanımlanabilir ve neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Erken doğum insidansı küresel olarak artıyor dünya çapında %11.1 oranında prematüre doğum oluyor. Son birkaç on yılda neonatolojideki gelişmeler, özellikle aşırı prematüre bebeklerde hayatta kalma oranlarının artmasına neden oldu, ancak bu aynı zamanda morbiditede müteakip bir artışla ilişkilendirildi. Genel olarak, erken doğumların yaklaşık yarısı spontan erken doğum eylemini, yaklaşık dörtte biri erken doğum öncesi membran rüptürünü (PPROM) takip eder ve erken doğumların geri kalan dörtte biri kasıtlıdır, tıbbi olarak anne veya fetus komplikasyonları ile gösterilir. ED'un altta yatan nedenleri popülasyonlar arasında farklılık gösterse de etkili, geniş tabanlı bir önleme stratejisi belirlemek bir önceliktir. Bu nedenle doğum öncesi doğumun önlenmesi obstetrik bakımın ana hedeflerinden biridir. ED'un optimal bir şekilde önlenmesi için, risk sınıflandırması (maternal) risk faktörleri, obstetrik öykü ve tarama araçlarının bir kombinasyonuna dayanmalıdır (1, 2). Geçtiğimiz yıllarda ED önlenmesi için çeşitli müdahaleler incelenmiştir. Progesteron yanı sıra potansiyel ED önleyici müdahaleler vardır servikal peser ve serklaj gibi (3). Ayrıca, ED'daki mevcut zorluklar ve gelecekteki beklentiler tartışılmaktadır.

Risk faktörleri: ED için doğru risk değerlendirmesi ve risk faktörlerinin tanınması ED'un önlenmesindeki ilk adımdır.

Etnik köken: Irk, etnik köken kendi tek başına risk faktörü olarak değerlendirilmemelidir; bunun yerine, bireysel risk faktörleri ve ayrıntılı bir obstetrik öykü hakkında daha fazla araştırma için ek bir belirteç olarak görülebilir (4).

¹ Uzm. Dr., Isparta Özel Meddem Hastanesi, cmdagdelen@gmail.com

İn-vitro fertilization: İn-Vitro fertilizasyon (IVF) ile gebe kalan çocuklarda kalp kusurları, kas-iskelet ve merkezi sinir sistemi malformasyonları, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskleri artmaktadır (5). IVF gebelikleri spontan gebe kalan ikizlere göre daha yüksek erken doğum, sezaryen ve daha düşük yenidoğan ortalamaya doğum ağırlığı riski taşır (6).

Sosyoekonomik durum: Düşük sosyoekonomik durum, bekar anne, düşük anne eğitim seviyesi gibi risk faktörler erken doğum da dahil olmak üzere kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir (7) (8).

Obezite: Kadın Önleyici Hizmetler Girişimi (The Women's Preventive Services Initiative), obezite taramasının yaşam boyu sağlıklı kadın sağlığı bakımının rutin bir parçası olması gerektiğini belirtmektedir. Obezite, olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir ve uzun süreli kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom için bir risk faktörüdür. Maternal obezite intra uterin gelişimi yavaşlatabilir, bu da intrauterin büyüme kısıtlamasına ve ED gibi ilişkili komplikasyonlara neden olabilir. Bununla birlikte, düşük BMI da bir kadının ED riskini artırır. Uç değerlerdeki BMI olan kadınlara gebelik öncesi beslenme danışmanlığı verilmeli ve kadınlar bir egzersiz programını takip etmeye teşvik edilmelidir (9) (10).

Gebelikler arası süre: Gebelikler arasındaki kısa veya uzun aralığın, erken doğum da dahil olmak üzere olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ağız sağlığı: Meta-analiz sonuçları göstermektedirki, preterm doğum ile maternal periodontal hastalık arasında pozitif bir ilişki vardır. Oral mikrobiyal patojenlerin hematojen bulaşması ve inflamatuvar mediatörlerin ve prostaglandinlerin maternal dolaşıma salınması nedeniyle gebelik sırasında periodontal hastalık ilerlediğinde risk artmaktadır (11).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN): Serviksin bir kısmının çıkarılması veya human papilloma virüsü ile enfekte olmak, konağın savunma mekanizmalarını bozabilir ve kimyasal mikroçevreyi değiştirebilir ve sonuç olarak vajinal mikrobiyomu veya serviks tarafından doğal antimikrobiyallerin üretimini etkileyebilir (12).

Sigara içmek: Sigara içmek, erken doğumla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu risk, günde içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir . Sigara içmek farklı mekanizmalarla erken doğuma neden olabilir örneğin nikotin kaynaklı vazokonstriksiyon, CO ile indüklenen fetal hipoksi, kadmiyum kalsiyum sinyalinin bozulması, değişmiş steroid hormon üretimi, prostaglandin sentezinin bozulması ve oksitosine değişen yanıtlar gibi. Sigara içmek, erken doğumun bilinen birkaç önlenilebilir nedeninden biridir (13).

Bakteriyel vajinozis: Gardnerella vaginalis, Prevotella türleri, Bacteroides türleri, Mobiluncus türleri, Gram-pozitif koklar ve genital mikoplazma dahil olmak üzere vajinada atipik mikroorganizmaların aşırı büyümesinden kaynaklanan anormal bir vajinal durumdur. Gebelik sırasında bakteriyel vajinozun düşük ve erken doğum riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (14).

Aseptomatik bakteriyüri: Antibiyotik tedavisi, plasebo veya tedavi uygulanmamasına kıyasla daha düşük preterm doğum oranı ile ilişkilidir (15).

Servikal kısalık: Servikal yetersizlik ve erken doğum önlenmesi amaçlı uygun tedavileri sağlamak için bu koşulları zamanında belirlemek zorunludur. Gereksiz tedavilerden kaçınmak için düşük risk altındakileri belirlemek için de kullanılabilir. Ultrason ölçümü mükemmel bir test olmaktan uzak olsa da değerli bir testtir (16).

Erken doğum öyküsü: Önceden ED olan kadınlarda tekrar ED olma ihtimali daha fazladır. Önceden ED olan kadınlarda, prenatal bakıma özel dikkat gösterildiğinde, tekrarlayan ED oranları düşürülebilir.

ERKEN DOĞUM ÖNGÜRÜSÜ

Servikal uzunluk: Erken doğum öngörüsünde en erken değişikliklerden biri, aktif eylemin başlamasından birkaç hafta önce bile saptanabilen servikal kısalımadır. Şu anda, TVUS tarafından yapılan orta trimester servikal uzunluk değerlendirmesi, ED tahmini için en sık kullanılan araçlardan biridir. Hem ED öyküsü hem de kısa serviksi olan kadınlar sadece kısa serviksi olanlara göre daha yüksek ED riski altındadır (17). Özelleştirilmiş servikal uzunluk taraması, spontan preterm doğum riski taşıyan ve tedaviden fayda görebilecek daha fazla hamile kadını tanımlar ve böylece prematürenin etkisini azaltır. Servikal uzunluk ölçümlerinde belirli sonografik kriterlere göre ölçülmelidir. Endoservikal kanalı ve iç ve dış servikal os'u net bir şekilde gören bir orta sagittal düzlem olmalıdır, ön ve arka servikal dudakların eşit boyutta ve yoğunlukta olmalıdır. Ardışık üç ölçüm yapılır, elde edilen en kısa servikal uzunluk kaydedilir (18). ED öngörüsü için servikal uzunluğun 25 mm'den kısa olması literatürde öne çıkan bir belirteçtir ve klinik kullanıma girmiştir .

Servikal hunileşme: Servikal hunileme, amniyon zarının endoservikal kanala 5 mm veya daha fazla protrüzyonu ile serviksin iç os'unun dilatasyonu olarak tanımlanır. İnternal os ve servikal kanalın bir kısmının eksternal os'a doğru progresif bir açılma erken bir servikal olgunlaşma sürecinin sonografik kanıtını sağlar. İlk olarak, herhangi bir genişleme meydana gelmeden önce bir "T" şekli; daha sonra bir miktar kapalı serviks kalırken bir 'Y' şekli; silinme devam ettikçe kanal

neredeys e dış osa açılır ve serviks bir ‘V’ olarak görünür; sonunda genişleme ilerledikçe bir ‘U’ olarak görünür (19).

Fetal fibronektin: Fetal fibronektin (FF), amniyotik zarlarda, desiduada ve sitotroblastlarda bulunan hücre dışı bir matris glikoproteindir. FFN, tüm gebeliklerde servikal ve vajinal sekresyonlarda saptanabilir, ancak yüksek düzeyler (22. gebelik haftasında ≥ 50 ng/mL) artmış ED riski ile ilişkilendirilmiştir (20). Ana potansiyel faydası, müdahale gerektirmeyen kadınları belirleyerek sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımını azaltmak olması muhtemeldir (21). Fetal fibronektin testi asemptomatik kadınlarda tarama testi olarak kullanılmamalıdır (22).

Erken Doğum Önlenmesi: ED’un önlenmesi zor bir hedef gibi görünmektedir fakat progesteron, serklaj ve vajinal peser gibi uygulamalar ümit vericidir.

Progesteron: Progesteron miyometriyumda, korioamniyotik membranlarda ve ayrıca uterus serviksinde biyolojik etkiler gösterir. Progesteron çekilmesi veya progesteron etkisindeki düşüş, servikal olgunlaşma için kontrol mekanizmasında bir anahtar gibi görünmektedir. Progesteron etkisindeki bir düşüş muhtemelen enflamasyon mediatörlerini indükleyerek servikal değişikliklere neden olur (23). Genel olarak, progesteronun, özellikle vajinal formunun, iyi tanımlanmış yüksek risk kategorilerinde ED’u önlemede giderek artan önemi vardır (24). ED’un önlenmesi için profilaktik progesteron uygulaması, önceden spontan ED öyküsü olan kadınlara ve mid-trimester taramasında 25 mm veya daha kısa serviksi olan gebe kadınlara önerilmelidir (23).

Pesser: Mevcut kanıtlar, kısa serviksli tekil veya ikiz gebeliklerde ve seçilmemiş ikiz gebeliklerde erken doğumu önlemek veya perinatal sonuçları iyileştirmek için servikal peser kullanımını desteklememektedir. Ek olarak, vajinal progesteron alan tekil gebelik ve kısa serviksli hastalar arasında, erken doğum ve olumsuz perinatal sonuçları azaltmada tek başına vajinal progesteron uygulamasına göre herhangi bir ek fayda sağlamadığından, servikal peser yerleştirilmemelidir (25).

Serklaj: Servikal serklaj, erken doğum ve ikinci trimester fetal kayıp riski taşıyan gebeliklerde yaygın olarak uygulanan bir müdahaledir. Serklaj uygulaması erken doğum öyküsüne dayalı, erken doğum riskine bağlı ve serviksin zaten açık olduğu bu üç durumda uygulanabilir. Vajinal serklajın tekniklerinden Shirodkar ve McDonald teknikleri arasında randomize karşılaştırmalar benzer başarı oranları elde edildiğini göstermiştir. Pratik olarak mümkün olduğu kadar yükseğe yerleştirilmelidirler. Abdominal serklaj, belirli bir tekniği veya zamanlamayı destekleyen hiçbir kanıt olmamasına rağmen, prekonsepsiyonel ve laparoskopik ile yapılabilir. Abdominal serklaj infertiliteye neden olmaz (26).

Sonuç: Son yıllarda anne ve bebek ölümlerini önlemede büyük tıbbi gelişmelere rağmen, bir konu önemli bir konu olmaya devam ediyor. Bu doğrultuda er-

ken doğum oranını azaltmak ve yenidoğan sonuçlarını iyileştirmek ana hedefdir. Risk faktörleri ortaya koyulması ve erken öngüsünün sağlanması erken doğumu önlemede kullanılabilen progesteron, serklaj ve peser gibi üç önemli yöntemin gelişmesine neden olmuştur. Bu yöntemler ile ilgi daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKALAR

1. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019;24(1):27–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.006>
2. Matthew Hoffman. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;945–946.
3. Van Zijl MD, Koullali B, Mol BWJ, Pajkrt E, Oudijk MA. Prevention of preterm delivery: Current challenges and future prospects. *Int J Womens Health* [Internet]. 2016;8:633–45. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S89317>
4. Sørbye IK, Wanigaratne S, Urquia ML. Variations in gestational length and preterm delivery by race, ethnicity and migration. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016;32:60–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.08.017>
5. Von Wolff M, Haaf T. In vitro fertilization technology and child health: Risks, mechanisms and possible consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(1–2):23–30.
6. Barda G, Gluck O, Mizrachi Y, Bar J. A comparison of maternal and perinatal outcome between in vitro fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017;30(24):2974–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1270934>
7. Joseph KS, Fahey J, Shankardass K, Allen VM, O'Campo P, Dodds L, et al. Effects of socioeconomic position and clinical risk factors on spontaneous and iatrogenic preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(1).
8. Oftedal AM, Busterud K, Irgens LM, Haug K, Rasmussen S. Socio-economic risk factors for preterm birth in Norway 1999–2009. *Scand J Public Health*. 2016;44(6):587–92.
9. Hoover EA, Louis JM. Optimizing Health: Weight, Exercise, and Nutrition in Pregnancy and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2019;46(3):431–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.003>
10. Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, Fisher BM, West NA, Gibbs RS. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;210(5):428.e1–428.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.011>
11. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019;47(3):243–51.
12. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014;349(October):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g6192>
13. Ion R, Bernal AL. Smoking and preterm birth. *Reprod Sci*. 2015;22(8):918–26.
14. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TAJ, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016;21(2):80–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.005>
15. Cai T, Koves B, Johansen TEB. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen - And when to treat? *Curr Opin Urol*. 2017;27(2):107–11.
16. Taylor BK. Sonographic Assessment of Cervical Length and the Risk of Preterm Birth. *JOGNN*

- J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2011;40(5):617–31.
17. Reicher L, Fouks Y, Yogev Y. Cervical assessment for predicting preterm birth—cervical length and beyond. *J Clin Med*. 2021;10(4):1–14.
 18. Gudicha DW, Romero R, Kabiri D, Hernandez-Andrade E, Pacora P, Erez O, et al. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator [Internet]. Vol. 224, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2021. 288.e1-288.e17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.002>
 19. Hughes K, Kane SC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Cervical length as a predictor for spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancy: current knowledge. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):7–15.
 20. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):445–51.
 21. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2013;17(40):1–138.
 22. Faron G, Balepa L, Parra J, Fils JF, Gucciardo L. The fetal fibronectin test: 25 years after its development, what is the evidence regarding its clinical utility? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(3):493–523.
 23. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69(xxxx):40–9.
 24. Di Renzo GC, Tosto V, Tsibizova V, Fonseca E. Prevention of preterm birth with progesterone. *J Clin Med*. 2021;10(19):1–11.
 25. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;223(1):42-65.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266>
 26. Shennan A, Story L, Jacobsson B, Grobman WA, Simpson JL, Norman J, et al. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(1):19–22.