



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PRETERM DOĞUMUN ÖNGÖRÜLMESİNDE
SERVİKOVAJİNAL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)
DÜZEYLERİNİN
SERVİKAL UZUNLUK İLE KORELASYONU

Dr. Embiye YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2013



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PRETERM DOĞUMUN ÖNGÖRÜLMESİNDE
SERVİKOVAJİNAL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
(VEGF) DÜZEYLERİNİN
SERVİKAL UZUNLUK İLE KORELASYONU

Dr. Embiye YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ

BURSA - 2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
1.Preterm Eylem ve Preterm Doğum	2
1.1.Tanım.....	2
1.2.Preterm Doğum Eyleminin İnsidansı.....	2
1.3.Perinatal Mortalite ve Morbidite.....	3
1.4.Etiyoloji.....	6
2.Preterm Doğum Eyleminin Mekanizması.....	16
3.Preterm Doğum Yönünden Riskli Gebelerin Belirlenmesi.....	22
4.Preterm Eylemin Tanısı.....	37
5.Preterm Eylemin Tedavisi.....	38
Gereç ve Yöntem.....	43
Bulgular.....	47
Tartışma ve Sonuç.....	58
Kaynaklar.....	65
Teşekkür.....	79
Özgeçmiş.....	80

ÖZET

Erken doğum, tüm dünyada önemini yitirmeden günümüze kadar devam eden sağlık sorunudur. Bebek ölüm oranı, sağlık sistemlerinin uluslararası karşılaştırılmasında önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Multifaktöriyel etyolojisinden dolayı erken doğum riski olan gebeleri belirlemek zordur ve mekanizması tam anlaşılamamış olması nedeniyle uluslararası kabul görmüş etkin bir tedavisi yoktur.

Bu çalışmada, 24–36 gestasyonel haftalar arasında, erken doğum tehdidi (EDT) tanısı alan hastalarda ve herhangi obstetrik sorunu olmayan benzer gestasyonel haftalardaki gebelerde, servikovajinal sekresyonda VEGF (vascular endotelial growth factor) düzeylerinin, servikal uzunluk ile korele ederek erken doğumu öngörü etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Aralık 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında sağlıklı 30 gebe ile EDT tanısı konulan 30 hasta dahil edildi. Tüm hastaların servikovajinal sekresyonlarından VEGF düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışılarak, gruplar karşılaştırıldı.

Grupların servikovajinal sekresyonlardaki ortalama VEGF düzeyleri benzer bulundu ($p=0.55$). EDT grubunda, preterm doğum yapan olguların ortalama servikovajinal VEGF düzeyleri 358.16 (24.9-966.9) pg/ml iken, term doğum yapan olguların ise 461.78 (81.9-1201.0) pg/ml saptandı. Bu değerler, preterm doğum yapan grupta düşükmüş gibi görünse de anlamlı değildi ($p=0.408$).

Sonuç olarak, EDT grubundaki olgular kontrol grubundaki olgulara göre daha erken gebelik haftalarında doğum yaptı ($p=0.035$) ve EDT grubundaki olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında preterm doğum yapma oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.004$). Servikovajinal sekresyonlarda ortalama VEGF düzeyleri, her iki grupta benzer sonuçlar vermesi nedeniyle sağlıklı kontrol grubunda bakılmasının anlamı yoktu. VEGF'ün, preterm doğumun öngörülmesinde faydalı bilgiler sağlayabilmesi

için, özellikle erken doğum açısından yüksek riskli olgularda bakılması ile ilgili yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Erken doğum, servikovajinal VEGF

SUMMARY

Cervicovaginal Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels With Correlated Cervical Length In Predicting Preterm Birth (PTB)

PTB, in whole world is a major continuing health problem without losing importance. Infant mortality rate is used as marker of international health care systems. Because of multifactorial etiology, it's difficult to determine preterm birth risk and because the mechanism isn't understood well, there isn't international effective treatment modality.

Thirty pregnancies between 24-36 weeks diagnosed as having preterm birth risk and 30 pregnant women without obstetric problems at same gestational weeks were included. VEGF levels in cervicovaginal fluid, correlated with cervical length were analysed and it was aimed to evaluate whether cervical secretion of VEGF can be one of the clinical value in predicting impending PTB.

Study was conducted between December 2012 and March 2013. VEGF levels in cervicovaginal fluid samples of two groups were compared by ELISA immunoassay.

Mean VEGF levels in samples of two groups was found similar ($p=0.55$). In PTB group mean VEGF level was 358 (24,9-966,9) pg/ml and VEGF levels in pregnant women that gave birth at term was 461 (81,9-1201,0) pg/ml. Although VEGF values in PTB risk group seems to be low, it was not statistically significant ($p=0,408$).

As a result, PTB risk cases gave birth at earlier gestational weeks and PTB rate was higher than controls ($p=0,035$, $p=0,004$). Because of VEGF levels in two groups were similar there was no mean to evaluate VEGF in controls. We conclude that, studies with large sample size are required to prove the importance of VEGF in predicting PTB.

Key Words: Preterm birth, cervicovaginal VEGF

GİRİŞ

Erken doğum, tüm dünyada obstetrisyenler tarafından kabul edilen ve önemini yitirmeden günümüze kadar devam eden sağlık sorunudur. Bebek ölüm oranı, sağlık sistemlerinin uluslararası karşılaştırılmasında önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Erken doğumlar, tüm doğumların %5-10'unu oluşturmaktadır ve erken bebek ölümlerinin üçte ikisinden sorumludur. Perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemelere rağmen, prematürite, erken bebek ölümlerinin yanı sıra önemli perinatal morbidite nedenidir (1). Dolayısı ile erken dönemde tanı ve tedavi büyük önem kazanmaktadır. Koruyucu önlemlerin alınabilmesi için, erken doğumun olabileceğini öngörmek gerekmektedir.

Erken Doğum Tehtidi (EDT) olgularının insidansı, gerçek preterm eylem insidansından fazladır (2). EDT tanısı konmasında %20-40 gibi yüksek yanlış pozitiflik oranları mevcuttur (3).

EDT insidansının, gerçek preterm eylem insidansından yüksek olması, birçok yan etkiye sahip tokolitik ilaçların gereksiz uygulanması, buna bağlı yüksek maliyet, gereksiz hastane yatışları ve üçüncü düzey merkeze transfere neden olmaktadır (2).

Birçok çalışmalarda kontraksiyonları olan gebelerin % 33'nün, 48 saatlik gözlem sonrasında herhangi bir tedaviye gerek kalmadan taburcu edilebileceği gösterilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada ise EDT olup, tedavi almayan gebelerin, ancak %18'inde erken doğum eyleminin gerçekleştiği saptanmıştır (5).

Bu nedenlerle, gerçekten erken doğum riski olanları, tedaviye ihtiyacı olmayanlardan ayırt etmek için son zamanlarda ilgi, ultrason ve biyokimyasal belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Preterm eylem tanısının daha doğru şekilde konabilmesi amacıyla kanda, tükürükte ve servikovajinal sekresyonda bazı biyokimyasal belirteçler incelenmiştir. Erken doğum eylemi öngörüsünde fetal fibronektin, Beta human koryonik gonadotropin (β -hCG), prolaktin (PRL), maternal serum Alkalen fosfataz (ALP) ve Alfa fetoprotein (AFP), Cortikotropin Releasing Factor (CRF), C-reaktif protein (CRP), östriol, ferritin,

interlökin-6 (IL-6), nitrit ve nitrat, İntrasellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) gibi çok sayıda biyokimyasal belirteçler kullanılmıştır (6).

Bu belirteçlere düşük riskli olgularda bakılması herhangi bir yarar sağlamamakta ve önerilmemektedir. Fakat, preterm doğum için risk taşıyan olgularda kullanımı ve yararlılığı konusunda literatürde çok çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda, her bir belirtecin faydalı yanları olduğu gibi, tanıda kısıtlamaları da bulunmaktadır.

1.Preterm Eylem ve Preterm Doğum

1.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre **preterm doğum**, tamamlanmış 37. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesidir. 20. gebelik haftasından öncesi abortus olarak tanımlandığından, preterm doğum 20-37. gebelik haftaları arası doğum olarak kabul edilmektedir (7, 8).

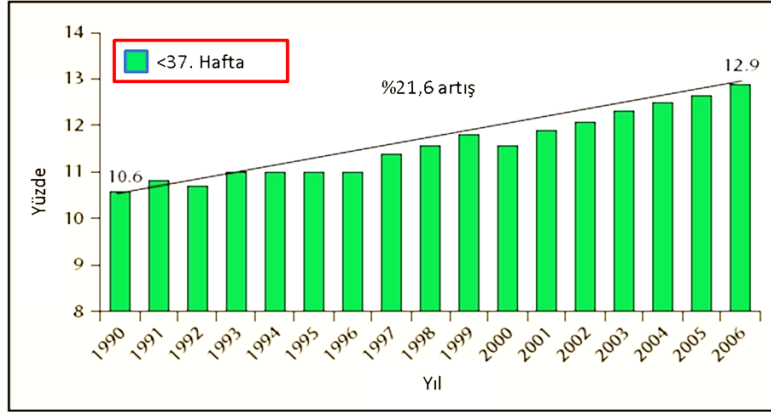
Preterm doğum eylemi ise doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın, 20-37 gebelik haftaları arasında 10 dakikada 2 veya 30 dakikada 3-4 kez olan ve en az 30 saniye süren uterin kontraksiyonlar ile birlikte servikal efasman (silinme) veya dilatasyonun (açılma) olmasıdır (9).

EDT de servikal açılma ve silinmenin eşlik etmediği uterin kontraksiyonların olması durumudur.

1.2. Preterm Doğum Eyleminin İnsidansı

Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında preterm doğum insidansının %7-12 olduğu söylenebilir (10, 11). Günümüzde ülkeler ve ırklar arasında risk faktörlerinde farklılıklar olması nedeniyle erken doğum insidansı da farklılık göstermektedir (12). Beyaz ırkta erken doğum oranı %8.8 iken, siyah ırkta bu oran %18.9'a çıkmaktadır (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erken doğum oranı %12-13, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-9 olarak rapor edilmektedir (10).

Erken doğum oranları ABD'de 1990'larda %10.6'dan, 2006 yılında %12.9'a yükselmiştir (Şekil-1), (13).



Şekil-1: Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllara göre erken doğumun artış oranları (13).

Türkiye'de 2010 yılında canlı doğum sayısı 1.298.300, bunun da prematüre doğum oranı % 11,97 olarak rapor edilmiştir (Tablo-1), (12, 14, 15).

Tablo-1: Türkiye ve Dünyada bazı ülkelerin 2010 yılı canlı doğum sayısı ve prematüre doğum oranları (DSÖ [Dünya Sağlık Örgütü]), Erken Doğum Hakkında Küresel Eylem Raporu, 2012), (12, 15).

Ülke	Canlı Doğum Sayısı	Prematüre Doğum Oranı (%)
ABD	4.300.600	12,03
Türkiye	1.298.300	11,97
Avusturya	74.200	10,86
Almanya	694.000	9,24
Brezilya	3.022.800	9,24
İngiltere	756.600	7,84
Portekiz	98.600	7,68
İsveç	112.400	5,93

1.3. Perinatal Mortalite ve Morbidite

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Ölümcül konjenital malformasyonlar hariç yenidoğan ölümlerinin %75-90'ından sorumludur. Yaşayan yenidoğanlarda ise prematüriteye bağlı sekel riski yüksektir (Tablo-2), (16, 17).

Preterm doğan yenidoğanlarda görülen sorunlar, organ immatüritesine bağlıdır.

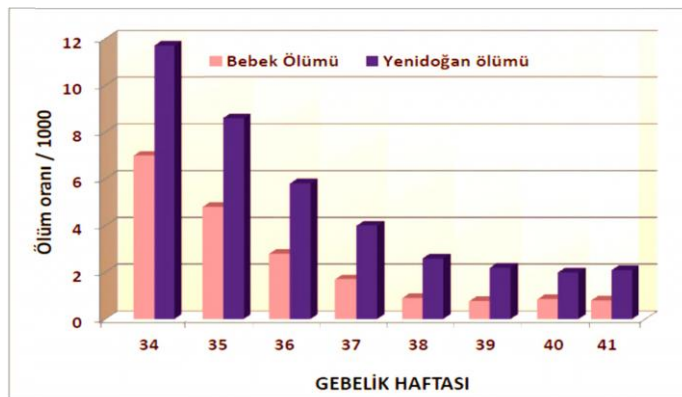
Tablo-2: Prematüriteye bağlı gelişen problemler (16, 17)

• Respiratuvar distres sendromu (RDS)
• İntraventriküler hemoraji (IVH)
• Bronkopulmoner displazi (BPD)
• Patent duktus arteriozus (PDA)
• Nekrotizan enterokolit (NEC)
• Hiperbilirübinemi
• Retinopati
• Neonatal sepsis

Neonatal mortalitenin %83'ü, 37. Gebelik haftasından önce doğan bebeklerde ve bu kayıpların yaklaşık % 66'ı 29. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde olmaktadır (18-20). Yirmidokuzuncu haftadan önceki doğumlarda gestasyonel yaş, sağ kalım için daha önemli iken, bu haftadan sonra doğum ağırlığı, sağkalım için daha büyük önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak, 29. haftaya kadar erkek bebeklerdeki mortalite oranları, kızlara göre iki kat daha fazladır. İkizlerde de mortalite oranı tekil gebeliklerin 3-4 katıdır (21, 22).

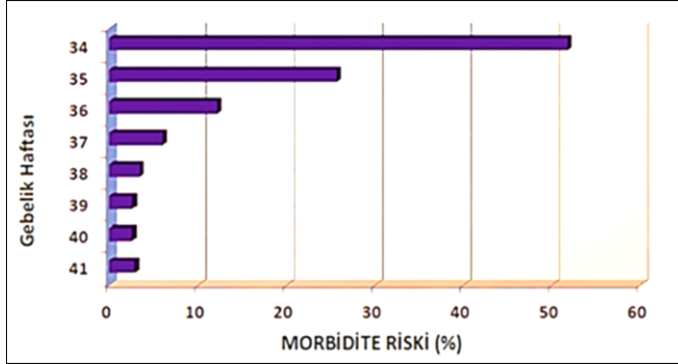
34-37. gebelik haftaları arasındaki doğumlarda göreceli olarak daha az morbidite ve mortalite oranı mevcuttur ve bunların %14'ü için yeni doğan yoğun bakım ünitesi gerekmektedir. Tamamlanmış 33. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin ise %90'ı yeni doğan yoğun bakım ünitesine gereksinim duymaktadır (23).

Azalan her prematürite haftası için yenidoğan ve bebek ölüm riski iki katına çıkmaktadır (Şekil-2), (24).



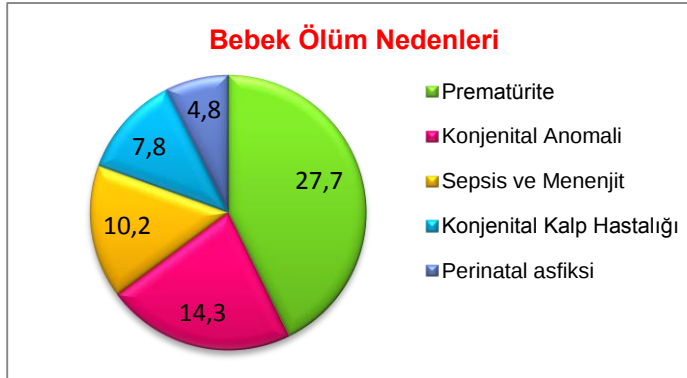
Şekil-2: Gebelik haftasına göre yenidoğan ve bebek ölüm oranı ilişkisi (24).

Prematüre bebeklerde morbidite riski, azalan her prematürite haftası için iki kat artış göstermektedir (Şekil-3), (25).



Şekil-3: Gebelik haftasına göre bebeklerde morbidite riski (25).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen “Bebek Ölümelerini İzlem Sistemi” kapsamında gerçekleşen ölü doğum ve bebek ölümleri 22. gebelik haftası ve üzeri veya 500 gr ve üzeri), 2005 yılından bu yana tespit edilmektedir ve nedenleri belirlenmektedir. 2007-2011 yıllarının ortalamasına göre bebek ölümlerinin %69.2’si yenidoğan döneminde olmaktadır ve bu ölümlerin ilk 5 nedeni arasında ilk sırada prematürite yer almaktadır (Şekil-4), (15).

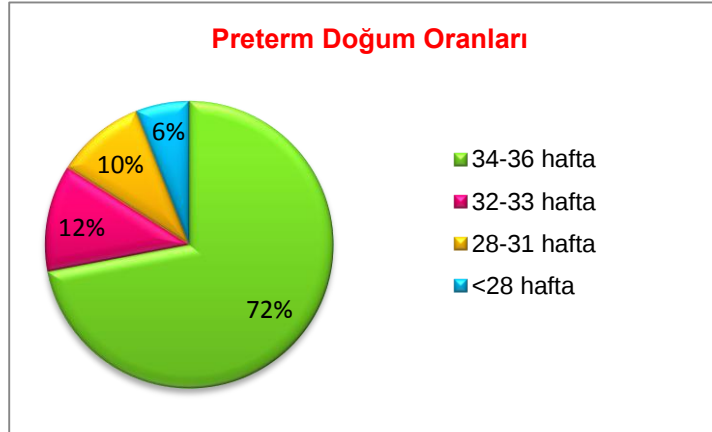


Şekil-4: Türkiye’de 2007-2011 yılları ortalamasında bebek ölümlerinin ilk 5 nedeni (15).

Prematürite, gebelik haftasına göre sınıflandırılabilir (Tablo-3), (26). Bu sınıflandırmaya göre, preterm doğum oranlarının çoğunu, 34-36 haftalık ve doğum ağırlığı 1500 gramdan fazla olan, sınırda vakalar oluşturmaktadır, (Şekil-5), (27, 28).

Tablo-3: Gebelik haftasına göre prematüritenin sınıflandırılması (26).

Prematüre tanımı	Gebelik haftaları
Aşırı prematüre	28 haftadan az
Ağır prematüre	28-31 hafta arası
Orta (ılımlı) prematüre	32-33 hafta arası
Geç (terme yakın) prematüre	34-36 hafta arası



Şekil-5: Preterm doğum oranlarının haftalara göre dağılımı (28).

Yenidoğanların hayatta kalmaları ile ilgili beklentiler, doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve matürite ile ilgilidir. Doğum ağırlığına bağlı hayatta kalma sınırı ülkeden ülkeye, hatta hastaneden hastaneye değişmektedir. Çünkü hayatta kalma oranı, yenidoğan yoğun bakım şartları ile doğrudan ilişkilidir (29). 32. haftadan sonra yaşamaansı % 96'dan fazla olmakta ve iyi bir bakımla ciddi sağlık problemleri de anlamlı oranda azalmaktadır (30, 31).

1.4. Etiyoloji

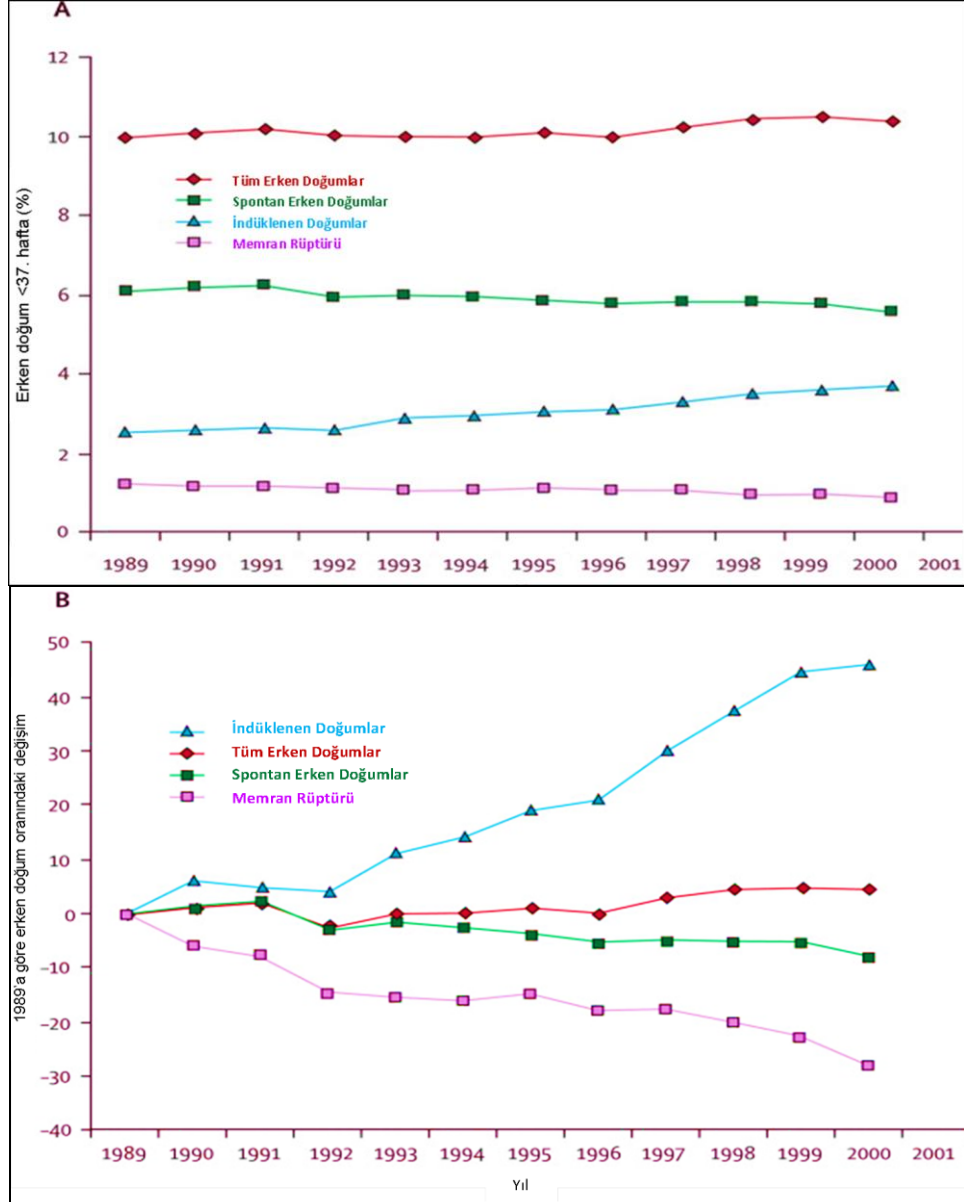
Preterm eylem, sebeplerine göre gruplandırılabilir (32):

- **Spontan erken doğumlar**
- **Medikal endikasyon nedeniyle olan erken doğumlar**

Medikal endikasyonlu preterm doğumlar, anne ve/veya fetüs hayatını riske atan obstetrik patolojilerin varlığında, zorunlu olarak gerçekleştirilen doğumlardır ve preterm doğumların % 25'ini oluşturmaktadır (33).

Spontan erken doğumlar ise anne veya fetüsle ilgili medikal ve/veya obstetrik bir sorun olmaksızın doğum eyleminin başlaması ile ortaya çıkar. Erken doğumların % 75'i spontan erken doğumdur (33). *Prematür Preterm*

Membran Ruptürü (PPMR) nedeniyle gerçekleşen preterm doğumlar da spontan preterm doğum grubuna dahil edilmektedir (32).



Şekil-6: Erken doğum sebeplerinin yıllara göre değişimi (%) (34).

Son 20-25 yılda spontan erken doğum sayılarında artış olmamıştır ancak indüklenmiş erken doğumlardaki artış, toplam erken doğum oranını arttırmıştır (33-35).

Erken doğumun etiyolojisi heterojendir. Preterm eyleme sebep olduğu düşünülen fetal ve maternal patolojilerin tanınması her zaman mümkün olmamaktadır. Erken doğum yapan bir gebede bu patolojilerden bir

veya birkaçı bulunsa dahi, erken doğumun tamamen bu nedenlerden meydana geldiğini söylemek pek doğru olmayacaktır. Çünkü olguların çoğu, ciddi düzeydeki maternal ve obstetrik risk faktörlerine rağmen gebeliğini terme kadar sürdürebilmektedir.

Spontan erken doğum eylemine yol açabilecek pek çok risk faktörü belirlenmiştir (Tablo-4).

Tablo-4: Preterm doğum eyleminin nedenleri.

Maternal Nedenler	Obstetrik Nedenler
Hipertansiyon	Sık doğum
Maternal kalp hastalığı	Önceki gebeliklerde preterm doğum
18 yaşından küçük ya da 35 yaşından büyük olma	Önceki gebeliklerde abortus anamnezi
Maternal genitoüriner ve diğer enfeksiyonlar	Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı
Maternal böbrek hastalığı	Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar
Şiddetli anemi	Membranların rüptüre olması
Hipertiroidi	Plasenta patolojileri
Hepatit	Konjenital fetal anomaliler
Yanık veya travma	Polihidramnios veya oligohidramnios
Cerrahi girişimler	Çoğul gebelik
Malnütrisyon veya obezite	Servikal patolojiler
Sigara-alkol içimi	
İlaç bağımlılığı (kokain)	
Dietilstilbesterole maruz kalma	
45 kg'dan küçük vücut ağırlığı	
Uterin anomaliler	
Yardımcı üreme tekniği	
Nedeni Bilinmeyenler	

Meiss ve ark.'nın (36, 37) yaptıkları çalışmalarda tekil gebeliklerde erken doğum nedenleri araştırılmış ve erken doğumların yaklaşık %28'nde herhangi bir neden tespit edilmiştir (Tablo-5). %72'si ise membran rüptürüne bağlı olarak veya olmayarak ortaya çıkan spontan erken doğumlar olduğu gözlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, burada %28 olarak belirtilen sebebi bilinen erken doğum oranlarının arttığı izlenmiştir. En yeni verilere göre erken doğumların %35'i *indüksiyon* ile olan doğumlar, %45'i *spontan* erken doğumlar ve %30'u *PPMR*'ne bağlı erken doğumlardır (33).

Erken doğumlardaki artışın önemli sebeplerinden biri de yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ve buna bağlı artmış çoğul gebeliklerdir. Asiste reproduktif teknoloji (ART) ile oluşan gebeliklerde, %27 erken doğum riski

mevcuttur (38). Bu durum kısmen, %20 oranında görülen çoğul gebeliklere bağlı olsa da, tekil ART gebeliklerinde de preterm doğum insidansı %15'tir (38, 39).

Tablo-5: Nedeni tespit edilen erken doğum oranları (36, 37, 40).

Plasenta previa veya abruptio plasenta	%50
Amnion sıvısı enfeksiyonu	%38
İmmünolojik (örneğin antifosfolipid antikoru sendromu)	%30
Servikal uyumsuzluk	%16
Uterus anomalisi, hidramnios, fibroidler	%14
Preeklampsi, ilaç intoksikasyonu	%10
Travma veya cerrahi	%8
Fetal anomaliler	%6

1.4.1. Hayat Tarzı ile İlgili Faktörler

Tablo-6: Hayat tarzı ile ilgili faktörler.

Düşük sosyo-ekonomik düzey
Gebelikte yetersiz kilo alımı
Kokain, sigara veya alkol kullanımı
Genç anne yaşı
Psikolojik stres
Vitamin ve mineral eksikliği
Yetersiz beslenme
Meslekle ilgili faktörler

Sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda preterm doğum riski %50 daha fazla olarak saptanmıştır (41, 42). Monaghan ve ark.'nın (43) çalışmasında, preterm doğum eylemi, gebelikte düşük kilo alımı ile orta derecede, düşük sosyoekonomik düzey ile ise zayıf derecede ilişki bulunmuştur.

Alkol kullanımı yalnızca preterm doğumla değil, prematüre bebeklerdeki artmış beyin hasarı riski ile de ilişkilendirilmiştir (44).

Son yıllarda yapılan araştırmalar (45-47), sigaranın in utero fetal gelişme geriliği, ölü doğum, preterm doğum, plasenta dekolmanı ve ani bebek ölüm sendromları ile ilişkili olduğunu, sigara içiminin bu komplikasyonları arttırdığını göstermektedir. Sigara kullanımı erken doğum riskini iki kat arttırmaktadır (44, 48).

Sigaranın erken doğumdaki etki mekanizması tam açık değildir. Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal madde bulunmaktadır ve bunların birçoğunun biyolojik etkileri bilinmemektedir. Ancak hem nikotin hem

de karbonmonoksit, vazokonstruktor etkileri ile uteroplasental kan akımını azaltmaktadır. Sigara kullanımı aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıtı sebep olmaktadır ve bu da spontan erken doğum için bir nedendir (49, 50). Egawa ve ark. (51), sigara kullanımının, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını arttırarak, myometriumun oksitosine kontraktıl yanıtını arttırdığını ve bu şekilde preterm doğum riskini arttırdığını saptamışlardır. Kyrklund-Blomberg ve ark. (52), preterm doğum riskinin günlük içilen sigara sayısı ile orantılı olduğunu açıklamışlardır. Özellikle günde 10'dan fazla sigara içenlerde riskin belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (53). Erken doğumun yanı sıra, fetüste konjenital anomalilerde de artış bildirilmiştir (54).

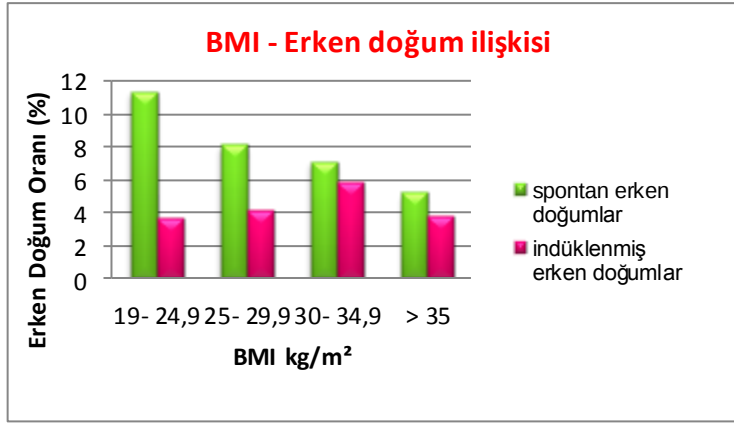
Ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışma, küçük maternal yaş ve kısa boy da etyolojide suçlanmaktadır. Diğer önemli faktör de psikolojik streştir (21). Hedegard ve ark.'nın (55) çalışmasında, gebeliğin 30. haftasındaki psikolojik stres ile 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar arasında doğrudan bağlantı kurulmuştur.

Ankisiyete, depresyon ve fiziksel veya ruhsal travma gibi faktörlerin ağırlık derecesine göre spontan preterm eylem için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarda (21, 56), bu faktörlerin sosyal programlarla önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Depresyonda erken doğum mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, depresif mizaç ile natüral killer (NK) hücrelerinin aktivitesi azalır ve bunun sonucunda proinflamatuvar sitokinler ve reseptörleri artar. Erken doğum ile depresyon arasındaki ilişkiyi, bu inflamasyon açıklayabilir (53).

1.4.2. Maternal Beslenme; Vitamin ve Mineral Eksiklikleri

Gebelik sırasında beslenme durumu *Vücut Kitle İndeksi* (body-mass index [BMI]) ile değerlendirilebilir. Gebelikte düşük BMI, artmış spontan erken doğum ile birliktelik göstermekte iken, obezite koruyucu gibi görünmektedir (Şekil-7), (57). Ancak maternal obezite, nöral tüp defektleri gibi konjenital anomalileri arttırabilir ve bu infantların erken doğmaları olasıdır. Preeklampsi ve diyabet, maternal obezite ile sık birliktelik gösterir ve bunlarda da erken doğum olasılığı yüksektir (58).



Şekil-7: BMI (body-mass index) arttıkça özellikle spontan erken doğumlar azalmaktadır (57).

Demir, folat ve çinko eksikliği de erken doğum sebepleri arasında gösterilmektedir (59, 60, 61).

Bonvedik ve ark.'nın (62) çalışmasında ise düşük BMI ve maternal aneminin preterm doğum eylemi için anlamlı risk faktörleri olduğu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azaltacağı bildirilmiştir. Vahratian ve ark. (63), gebeliğin başından itibaren multivitamin kullananlarda, kullanmayanlara göre preterm doğum riskinin azaldığını bildirmişlerdir.

Maternal beslenme durumu, farklı mekanizmalarla erken doğuma sebep olabilir. Maternal zayıflık arttıkça, kan akımı azalır ve uterin kan akımı da azalır (64). Ek olarak zayıflama ile birlikte, vitamin ve mineraller azalır, bunların düşük konsantrasyonları ile birlikte azalan kan akımı ise maternal enfeksiyonları artırır (64, 65).

Günde 2 gram kalsium desteğinin, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı insidansını azalttığı ve prematür uterin kontraktileti azalttığı gösterilmiştir (66). Erken doğum riski olan gebelerde, magnezyum ve kalsiyum değeri düşük olarak saptanmış ve bunun prematür kontraktileti ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (67).

1.4.3. Obstetrik Öykü ve Ek Maternal Problemler

İki hamilelik arası süre 6 aydan daha kısa ise ikinci gebelikte erken doğum riski belirgin olarak artmıştır (68). Bu artışın sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak uterusun eski durumuna geçmeden gebeliğin

oluşması ve kısa aralıklı gebeliklerde vitamin, mineral ve esansiyel aminoasitlerin yetersizliği bu artışa neden olarak gösterilmiştir (68).

Monaghan ve ark.'nın (43) çalışmasında, preterm doğum eylemi ile ilişkili en güçlü risk faktörünün maternal yaş olduğu belirtilmiştir. 40 yaşın üstünde ve 20 yaşın altındaki gebelerde erken doğum riskinin arttığı gözlenmiştir (69, 70). Yaşa ilişkin faktörler, yaşın kendisinden çok bu yaş dönemine ait sorunlardan kaynaklanabilir.

Adölesan gebelikte anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini arttırmaktadır. Stevens-Simon C. ve ark.'nın (71) yaptıkları bu çalışmada, genç adölesan grupta (<16 yaş) servikal uzunluk yaklaşık 25 mm, geç adölesan grupta (>16 yaş) ise >25 mm ölçülmüş ve erken doğum eylemi, genç adölesan grupta, geç adölesan gruba kıyasla belirgin olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

Jacobsson ve ark. (72), preterm doğum, gestasyonel diyabet ve preeklampsinin, 40 yaş üzeri kadınlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Erken doğuma neden olan diyabet, hipertansiyon veya obezite gibi durumlar, tekrarlayan preterm doğumlara da sebep olabilir (73).

Çoğul gebelikler erken doğum için kesin risk faktörlerindendir. Uterusun aşırı gerilmesi kontraksiyonlara ve PPMR'ne neden olmaktadır. Bu durum da spontan erken doğum oranını arttırmaktadır (74). Çoğul gebelikler tüm erken doğumların % 15-20'sini oluşturmaktadır. İkiz gebeliklerin % 60'ı, üçüz ve daha üstü çoğul gebeliklerin hemen hemen hepsi erken doğumla sonuçlanmaktadır (74).

Vajinal kanamaya sebep olan ablasyo plasenta ve plasenta previa, erken doğumla ilişkilidir. Ayrıca birinci ve ikinci trimesterdeki, ablasyo plasenta ve plasenta previa ile ilişkili olmayan vajinal kanamalar da erken doğum olasılığını arttırmaktadır (75).

Meis ve ark.'nın (76) çalışmasında, 37 hafta ve öncesinde doğan 1134 yenidoğanda preterm doğum sebepleri incelenmiş ve bu doğumlardan üçte birinin plasental kanama ve hipertansif hastalıklar nedeniyle olduğu görülmüştür.

Lumley ve ark.'nın (77) çalışmasında, annede mevcut olan diabetes mellitus, karaciğer hastalıkları, pyelonefrit, apendisit, hiperemesis, anemi, izoimmunizasyon, preeklampsi ve eklampsinin preterm doğum riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Sezer ve ark. (78) yaptıkları çalışmada, maternal hemoglobin düzeyleriyle fetal doğum haftaları arasında anlamlı bir ilişki olduğu, hemoglobin değerinin 8.6–9.5 gr/dl olan grupta erken doğum oranının en yüksek saptandığı gösterilmiştir.

İkinci ve üçüncü trimesterdeki maternal abdominal cerrahi, uterin kontraksiyonları uyarak erken doğuma sebep olabilir. Apendektomi ve adneksiyel operasyonlar gibi uterusu yakın cerrahi girişimler, uterus duyarlılığının ve kasılmalarının artmasına neden olabilir (79).

Daha önceden yapılan servikal Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) ve konizasyon da erken doğum riskini artırır (80).

1.4.4. Preterm Doğum Öyküsü

Preterm doğum öyküsü ile erken doğum riski artmaktadır. Her bir ek preterm doğum, sonraki preterm doğumların olasılığını arttırmaktadır (Tablo-7), (79). Aksine, her bir zamanında doğum ise ileride preterm doğum olasılığını azaltmaktadır.

Preterm doğum öyküsü olan gebelerde, 20. gebelik haftasından önce kısa servikal uzunluk ve internal servikal os'ta hunileşme saptanırsa spontan preterm doğum riski artmaktadır (81).

Tablo-7: Önceki doğumlara göre preterm doğum riskinin hesaplanması (79).

İLK DOĞUM	İKİNCİ DOĞUM	PRETERM DOĞUM YAPMA RİSKİ(%)
TERM		4,4
PRETERM		17,2
TERM	TERM	2,6
PRETERM	TERM	5,7
TERM	PRETERM	11,1
PRETERM	PRETERM	28,4

1.4.5. Uterin Anomaliler

Uterin anomaliler, preterm doğum olasılığını arttırmaktadır (Tablo-8), (80). Müllerian füzyon anomalisi, servikte olursa servikal disfonksiyon, uterusu olursa plasenta yerleşim bozukluğu ortaya çıkabilir (82).

Tablo-8: Uterin anomalilerde preterm doğum oranları (82).

UTERİN ANOMALİ		PRETERM DOĞUM ORANLARI (%)
UNİKORNİS		37
DİDELFİS		37
BİKORNİS	BILOLLİS	80
	UNIKOLLİS	27
ARKUAT		18
SEPTUM	KOMPLET	4
	İNKOMPLET	17

1.4.6. Genetik Faktörler

Yapılan bazı çalışmalarda erken doğumun bazı ailelerde süregelen bir durum olduğu gözlenmiştir. Erken doğumun tekrarlayıcı olması, ırklar arasında değişik prevalansın gözlenmesi, erken doğum için genetik sebebi akla getirmektedir (67, 83).

1.4.7. Enfeksiyöz Nedenler

a. Koryoamnionik Enfeksiyonlar

Yapılan mikrobiyolojik çalışmalar ile, erken doğumların %25-40'ının intrauterin enfeksiyonlardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (84). Konvansiyonel kültür teknikleriyle intrauterin enfeksiyonları tam olarak tespit etmek zor olduğundan enfeksiyona atfedilen % 25-40'lık değerler daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir (85).

Erken gebelik haftalarında gerçekleşen erken doğumların, intrauterin enfeksiyonlarla ilişkisi daha fazla bulunmuştur. 21-24. gebelik haftalarında gelişen çoğu spontan erken doğumlarda histolojik olarak koryoamnionit tespit edilirken, 35-36. gebelik haftalarında yaklaşık % 10 oranında koryoamnionit tespit edilmiştir (86, 87).

İntrauterin enfeksiyonlar koryon ve amnion ile desidua arasında sınırlı kalabildiği gibi bu bölgeden amniyotik kavite içine ve fetüse ulaşabilir (74, 88). Aşık klinik enfeksiyon bulgusu olmayan ve membranları intakt olan, preterm travaydaki gebelerin yaklaşık % 20'sinin transabdominal amniyosentez materyallerinde patojen bakteriler görülmüştür (84). Diğer yandan sancıları olmayan, membranları sağlam olan sezeryan doğumların koryoamnion kültürlerinin % 15'inde pozitif bakteri kültürleri tespit edilmiştir

(88). Bu bulgular, koryoamniyonda bakteri varlığının tek başına inflamatuvar yanıt ve erken doğum için yeterli olmadığını göstermektedir (89).

b. Ürogenital Sistem Enfeksiyonları

Yapılan çalışmalarda, vajinal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi, bakteriyel enfeksiyonun, PPMR patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, genital yolun *Grup B Streptokoklar* (90), *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Genital mycoplasma* ile kolonizasyonunun PPMR riskini arttırdığı, antibiyotik tedavisinin ise riski düşürdüğü bulunmuştur (91).

-Bakteriyel Vajinozis

Bakteriyel vajinozis, vajinanın normal, hidrojen-peroksit üreten laktobasillerden oluşan florasının, anaeorob bakteriler, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus türleri* ve *Mycoplasma hominis* ile yer değiştirmesini anlatan bir durumdur (21). Vajinal sekresyonlarda Gram boyanmasında normal laktobasil dominansının yerine, az sayıda lökositin eşlik ettiği karışık bir flora görülür (92).

Klinik tanı unsurları şunlardır:

- 1) 4.5'ten yüksek vajinal pH
- 2) Vajinal sekresyonlar potasyum hidroksit ile karıştığında amin kokusu
- 3) Basil ile tamamen kaplanmış vajinal epitelyum hücreleri (ipucu hücreleri, clue cell)
- 4) Homojen gri renkli vajinal akıntı

Bakteriyel vajinozis; erken doğum, PPMR, koryon ve amniyon enfeksiyonu ve amniyon sıvısı enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (93).

Bakteriyel vajinozisin preterm eylemi başlatan mekanizmanın, amniotik mayide bulunan mikroorganizmaların oluşturduğu sitokin ağı ile benzer olduğu düşünülmektedir (94).

-Trichomonas ve Candida Vajiniti

Yapılan araştırmalarda asemptomatik trikomonas enfeksiyonu olan hastaların preterm doğum oranları düşük bulunmuştur. Bu nedenle rutin tarama ve tedavi önerilmemektedir (95).

-Klamidya Enfeksiyonu

Clamidia trachomatis ile oluşan servikal enfeksiyonun, preterm doğuma etkisi henüz belirsizdir. Bir çalışmada, 24. gebelik haftasında genitoüriner *Chlamydia* enfeksiyonu olan gebelerin, enfekte olmayanlara göre preterm doğum riskinin arttığı gösterilmiştir (86).

İkinci trimesterdeki klamidya enfeksiyonlarını taramak ve tedavisini yapmak erken doğumu önleyebilir. Ancak üçüncü trimesterdeki tarama ve tedavi erken doğum insidansını azaltmayı değil, yeni doğan oftalmia neonatorumu veya pnömonisini azaltmaya yöneliktir (21).

1.4.8. Prematür Preterm Membran Rüptürü

37. gebelik haftasından önce membranların yırtılmasıdır. Membranların yırtılmasını takip eden 24 saat içinde doğum olmamışsa bu durum uzamış erken membran rüptürü olarak tanımlanır.

EMR, tüm gebeliklerin %5-15'inde görülmekle birlikte olguların % 60-80'i term gebelerde ,%20-40'ı 37. haftadan küçük gebelerde meydana gelmektedir (96, 97). PPMR tüm doğumların %2-3'ünde görülmekte olup, preterm doğumun en sık nedenidir (97, 98).

2. Preterm Doğum Eyleminin Mekanizması

Gebelik boyunca uterus aktivitesinin fonksiyonları 4 faza ayrılmıştır; erken doğum eylemini başlatan mekanizmaların anlaşılmasında bu fazların bilinmesi önemlidir (99):

- **Faz 0:** Uterus relatif olarak sakin evrede olup progesteron, prostasiklin, relaksin, paratiroid hormon-related peptid (PTHrP), adrenomedullin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), nitrik oksid (NO), CRH (hem inhibitör hem de stimülatör etkili) gibi inhibitörlerin etkisi altındadır.
- **Faz 1:** Bu evrede uterus aktive olmaya başlar. Connexin 43 [gap junctions (GJ)], prostaglandinler (PG), oksitosin ve CAP (contraction-associated proteinleri) gibi iyon kanal proteinleri önem taşır.
- **Faz 2:** Prostaglandinler, oksitosin ve CRH ile uterus stimüle edilir.
- **Faz 3:** Fetus ve plasentanın doğumundan sonraki uterin involüsyonu içerir

Spontan erken doğumun oluşmasında rol alan faktörler (Şekil-8), (100, 101):

- *Fetal hipotalamik-pitüiter aksın erken aktivasyonu*
- *İnfeksiyon / inflamasyon*
- *Desidual hemoraji veya iskemi*
- *Uterusun aşırı gerilmesi (polihidroamnios veya çoğul gebelik)*

Bu faktörlerin, hormonal, parakrin ve otokrin mekanizmalarının erken dönemde aktivasyonuna neden oldukları düşünülmektedir (102, 103). Bu mekanizmaların etkileşimleri sonucunda, koryoamnionik zar ve desidüadan sitokinler, prostaglandinler, endotelin ve lökotrienler gibi oksitotik maddeler salgılanarak *uterin kontraksiyonlar*; serviksten ise elastaz ve kollajenaz gibi proteazlar salgılanarak *servikal değişiklikler* meydana gelir (Şekil-8), (104).

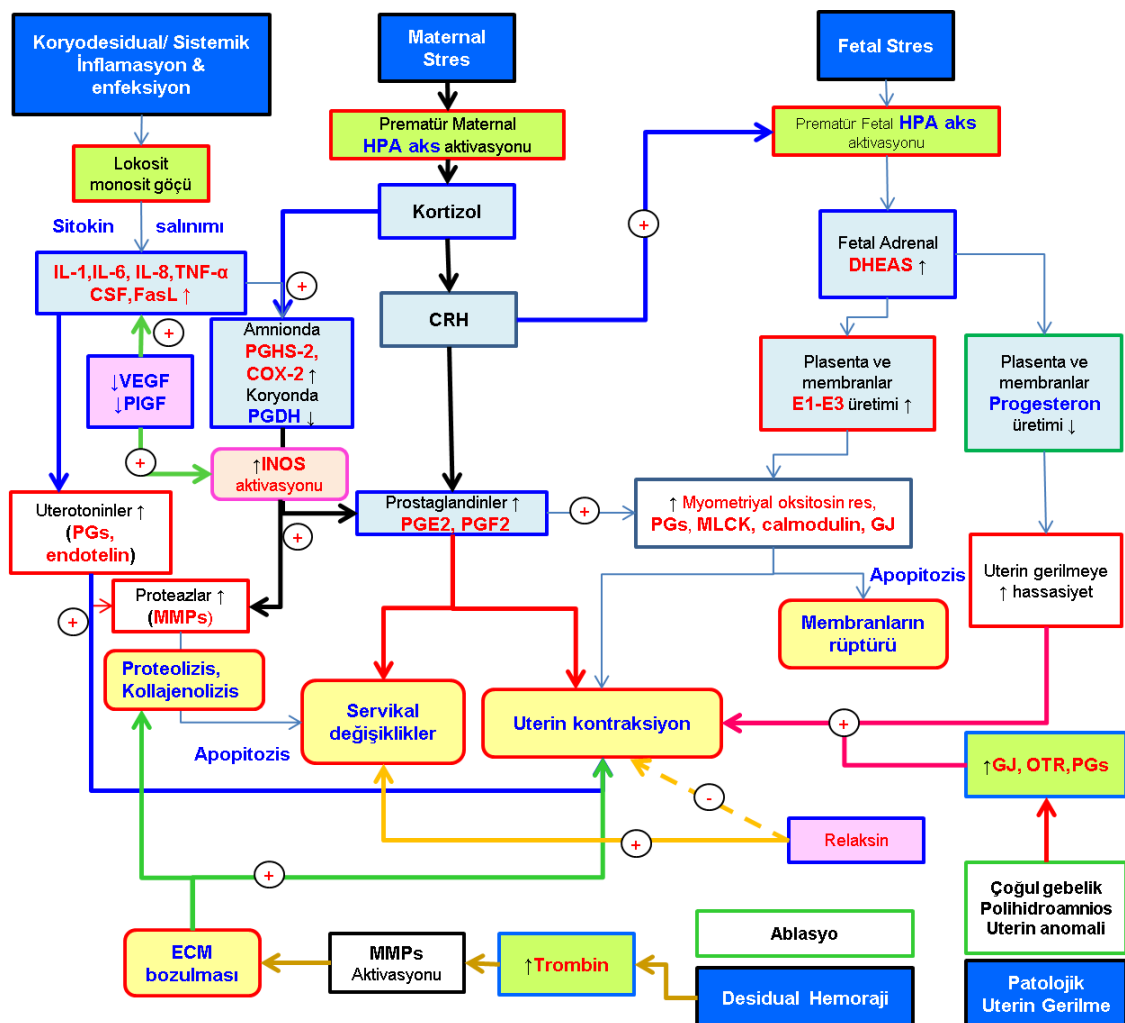
Kollajenaz ve elastaz gibi proteazlar, servikal değişikliklerin yanı sıra, koryonun desidüadan ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlar (Şekil-8). Bu inflamatuvar süreç sırasında gelişen desidual vaskülopatiyeye bağlı uterus kan akımının azalmasıyla uteroplazental iskemi gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipid peroksidazlar ve serbest radikaller etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım ve kanamayla birlikte, uteroplazental vasküler yetersizlik oluşur. Bu olay bazen fetal hipoksemiye neden olacak kadar yoğun olabilir (Şekil-8).

Gebeliğin farklı aylarında erken doğuma etki eden mekanizmalar farklıdır. Erken gebelik haftalarında koryoamnionit, geç haftalarda ise fetusun distrese cevabı, prostaglandinler üzerinden etki ederek eylemi başlatırlar.

Maternal enfeksiyon veya fetüste hipoksi nedenli stres durumunda, adrenal ve hipotalamik kökenli stres hormonlarının salınmasına bağlı plasenta, desidua ve amniyo-koriyonda CRH miktarı artar ve bu hormonun parakrin etkisi ile lokal prostaglandin üretimi daha da artarak kontraksiyonların şiddeti ve sıklığının artmasına neden olur, (Şekil-8), (21, 79).

Artan prostaglandinler ise şu mekanizmalarla erken doğumun gerçekleşmesine neden olur (Şekil-8):

- Ekstrasellüler matriks (ECM) metabolizmasını etkileyerek servikal dilatasyon
- Myometriyum kontraktilitesi
- Fetusun doğuma adaptasyonu (solunum ve hareketlerini kısıtlayarak enerji tasarrufu)
- Fetal hipotalamik pitüiter adrenal (HPA) aksın aktivasyonu
- Membran rüptürü
- Uterin ve plasental kan akımının sürdürülmesi (36)



Şekil-8: Preterm doğum eyleminin mekanizması (21, 74, 79, 88, 100, 101, 104). (**PGHS:** Prostaglandin G/H synthase, **CRH:** Corticotropin-releasing hormone, **PGDH:** 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, **PAF:** Platelet activating factor, **MMPs:** Matrix metalloproteinases, **MLCK:** Myosin light

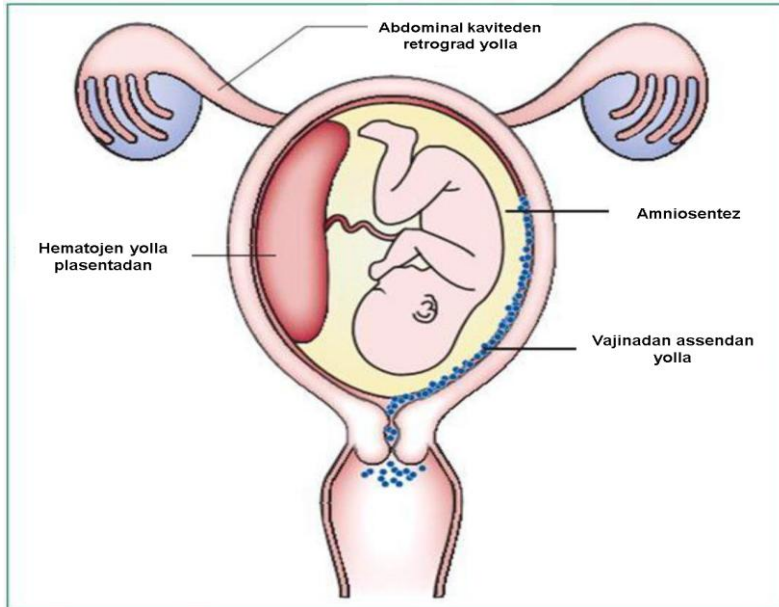
chain kinase, **INOS**: inducible Nitric Oxide synthase, **COX-2**: Cyclooxygenase-2, **OTR**: Oxytocin receptor, **PGs**: Prostaglandins, **HPA**: Hipotalamo-pitutier axis, **VEGF**: Vascular endothelial growth factor, **PIGF**: Plasental growth factor, **GJ**: Gap junction, **DHEAS**: Dehydroepiandrosterone-sulfate, **CSF**: Colony-stimulating factor, **IL**: interleukin **TNF**: tumor necrosis factor, **FasL**: Fas ligand, **ECM**: Extracellular matrix)

2.1. Mikroorganizmaların Uterin Kaviteye Ulaşma Yolları

Mikroorganizmaların, membran rüptürü sonrasında amniyotik sıvıya giriş için kullandıkları yol aşikar olmakla birlikte, intakt membranlardan uterusu nasıl ve ne zaman ulaştıkları net olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla, intakt fetal membranlar, amniyon sıvısına bakterilerin bulaşmasını kesin olarak engelleyen bir bariyer değildir (105).

Mikroorganizmaların amniyotik kaviteye geçiş yolları (Şekil-9):

- Vajina ve serviksten asendan yol (en yaygın yol)
- Hematojenik yoldan plasenta ve oradan kaviteye geçiş
- İnvaziv işlemler yoluyla (amniyosentez, CVS [koryon villus örnekleme], kordosentez)

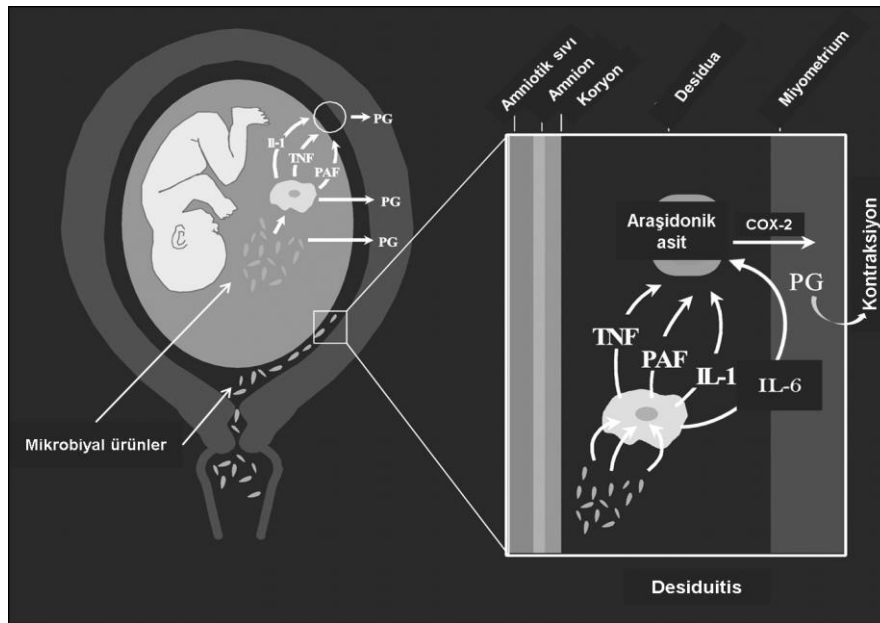


Şekil-9: Mikroorganizmaların uterin kaviteye ulaşma yolları (88, 106).

Abdominal kavitedeki mikroorganizmaların, fallop tüplerden uterin kaviteye retrograd yolla ulaştıkları düşünülmektedir (88, 106).

Mikrobiyal endotoksinler ile proinflatuar sitokinler, prostoglandinleri ve diğer inflamatuvar mediatörleri sitimule etmektedir. Prostaglandinler de preterm eylemi başlatan uterin kontraksiyonları uyarmakta ve ekstrasellüler matrix degradasyonuna neden olarak PPMR'ne yol açmaktadır (Şekil-8, Şekil-10), (74, 88).

Mikroorganizmalar fosfolipaz A2 sentezleyebilmektedir. Sentezlenen fosfolipaz A2, fetal membran ve desidual hücrelerin membranlarından araşidonik asit salınımına neden olmaktadır (Şekil-10), (101).



Şekil-10: Enfeksiyonun uterin kontraksiyonlarla ilişkisi (74, 88).

2.2. Doğum Eyleminde Servikal Değişiklikler

2.2.1. Servikal Olgunlaşmanın Mekanizması

Uterin serviks, gebelik esnasında fetusu korumak için sıkı bir şekilde kapalıdır ve pozisyonu ile de yukarıdan gelecek basınca karşı direnç oluşturacak şekildedir.

Doğumdan birkaç hafta önce servikste birtakım biyokimyasal olaylar kompleksi ve biyomekanik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu olaylar sonucunda servikal olgunlaşma süreci başlamaktadır. *Olgunlaşma*, servikste yumuşama, dilatasyon ve efasman aşamalarını içermektedir. Bu sürecin

zamanında gerçekleşmesi sağlıklı doğum için esastır. Zamanından önce ortaya çıkan olgunlaşma preterm doğumla sonuçlanırken, termde olgunlaşmamış bir serviks disfonksiyonel travaya neden olmaktadır. Olgunlaşma sürecinde biyokimyasal ve biyomekanik değişiklikleri başlatan, tetikleyici etkenlerin moleküler biyolojisi hakkındaki bilgilerimiz eksiktir (107).

a. Histoloji

Myometriumun 2/3'si veya daha fazlası düz kas hücrelerinden oluşurken, müsküler komponent servikte aşağıya doğru azalmaktadır. Serviksin üst kısmında %25, orta kısmında %16 ve alt kısmında %6 oranında düz kas bulunmaktadır (108). Serviksteki müsküler lifler korpustaki spiral demetlerin devamıdır; serviksin periferinde bulunur ve düzensiz dizilim göstermektedir. Serviksteki düz kasların fizyolojik önemi hala belli değildir.

Serviksin stroması yoğun olarak ekstraselüler bağ doku matriksinden oluşmuştur (109). Serviksin ana komponenti olan kollajen, ECM'de üretilmektedir. Kollajen, glikozaminoglikanlardan ve bir miktar elastin liflerinden oluşur. Su, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, özellikle dermatan sülfat, hyaluronik asit ve heparan sülfat, servikal matriksin önemli komponentleridir (110). Dermatan kollajen liflerini sıkıca bağlamaktadır ve gebelikte serviksin sertliğini sağlamaktadır.

Elastik liflerin fonksiyonel proteini olan elastin de serviksin ECM komponentidir ve serviks dokusunun %1'ini oluşturmaktadır. Elastik lifler, kollajen lif demetleri arasında internal os'tan eksternal os'a uzanan hatta paralel seyretmektedir. İnternal os seviyesinde elastin/kollajen oranı en yüksektir; doğumda serviksin hızla dilate olmasını ve doğumdan sonra serviksin normal şekline hızla dönmesini sağlamaktadır (108).

b. Fizyoloji

Uterus serviksinde, doğumun başlangıcından önce biyokimyasal değişiklikler oluşmaktadır. Serviksin olgunlaşma sürecinde düz kasların hiçbir rolü yoktur. Daha çok kollajen ve konnektif dokudaki değişiklikler görülür. Olgunlaşma ile birlikte kollajen ve protein konsantrasyonları azalırken, su içeriği artmakta ve bunlara bağlı servikal esneklik artmaktadır. Kollajen kaybı

kollajenazın proteolitik etkisi ve kollajenin parçalanması ile oluşan ürünlerin eliminasyonu ile olmaktadır (111, 112).

Servikal olgunlaşmada iki temel olay mevcuttur:

- Kollajenin parçalanması (total servikal proteinin kollajen fraksiyonunda progresif azalma) (113).
- Çeşitli glikozaminoglikanların miktarında değişikliklerin oluşması

Gebeliğin geç dönemlerinde kollajen konsantrasyonu gebe olmayan servikse göre %30 - 50 oranında azalmaktadır (111, 112). Doğum esnasında ise proteoglikanlarda 2,5 kat artış gözlenmektedir. Glikozaminoglikanların artışı uterus kontraksiyonlarını etkilemeden servikal yumuşamaya neden olmaktadır. Hyaluronik asit, bir dokunun su tutma kapasitesi olan bir maddedir. Terme yakın servikal dermatan sülfattaki azalma ile birlikte hyaluronik asit miktarında önemli bir artış olmaktadır (112).

Prostaglandin E₂ ve F_{2α} servikal olgunlaşmada, kollajenazların aktivasyonunu ve glikozaminoglikanların konsantrasyonlarındaki değişikliği sağlamaktadır. Mikroskopik gözlemler özellikle Prostaglandin E₂ 'nin kollajenazları stimüle ettiğini göstermiştir. Relaksin ise myometriumda prostasiklin oluşumunu hızlandırarak uterusu sükunette tutarken servikal olgunlaşmayı kolaylaştırmaktadır (Şekil-8), (114-116).

3. Preterm Doğum Yönünden Risk Altındaki Gebelerin Belirlenmesi

Geçmişte ve günümüzde erken doğum eyleminin önlenmesine yönelik çalışmalar erken doğum eyleminin erken tanısına yönelik olmuştur. Preterm doğumu önleme çabalarının ilk adımı, preterm doğum için risk altındaki kadınların belirlenmesidir.

3.1. Risk Skorlama Sistemleri

Erken doğum eylemi, bazı demografik ve obstetrik risk faktörlerinin saptanması ile önceden belirlenebilir (117). Erken doğum öyküsü (%12.5 artmış risk), anne boyunun kısa olması (152 cm'nin altında %7.4 artmış risk), anne yaşının 21'den küçük veya 36'dan büyük olması (%6.5 artmış risk), düşük sosyoekonomik düzey (%13.3 artmış risk) en önemli risk

faktörlerindendir. Diğer risk faktörleri arasında nulliparite, çoğul gebelik, vajinal kanama varlığı, servikal değişikliklerin olması ve uterus kontraksiyonlarının 29. gebelik haftası öncesinde artması sayılabilir (21).

Papiernik (117) tarafından geliştirilen, Creasy ve ark. (118) tarafından modifiye edilen bu risk skrolama sistemi, Birleşik Devletler'in pek çok bölgesinde denenmiştir. Bu skrolama sistemi preterm doğumlar için riskli hasta popülasyonunu işaret etmek ve alınabilecek tedbirleri belirlemek için oluşturulmuştur.

Bu sistemde, sosyoekonomik durum, reproduktif anamnez, günlük alışkanlıklar ve güncel gebelik komplikasyonları gibi çeşitli faktörler 1 ile 10 arasında skorlandırılmaktadır. Her özellik için verilen puanlar toplanır; 10 ve daha yüksek puan, erken doğum için riskli kabul edilmektedir (118, 119).

Tablo-9: Creasy risk skrolama sistemi (117, 118).

Puan	Özellik	Parametre
1	Demografik Geçmiş hikaye Günlük alışkanlıklar Bu gebelik	- Düşük sosyoekonomik seviye - Bir düşük - Son doğumdan beri <1 yıldan zaman - Evin dışında çalışma - Aşırı yorgunluk
2	Demografik Geçmiş hikaye Günlük alışkanlıklar Bu gebelik	- Tek ebeveyn - Anne yaşının <20 veya >40 olması 2 düşük - Günde ondan fazla sigara 32 hafta civarında kilo alımı 13 kg'dan az - Albuminüri - Bakteriüri - Hipertansiyon
3	Demografik Geçmiş Hikaye Günlük Alışkanlıklar Bu Gebelik	- Çok düşük sosyoekonomik seviye - Boy<150 cm - Ağırlık<45kg 3 düşük - Ağır çalışma - Uzun yolculuk - Makat prezantasyonu(32.hafta) 2 kg'dan fazla kilo kaybı - Ateşli hastalık
4	Demografik Geçmiş Hikaye Bu Gebelik	18'den küçük anne yaşı - Piyelonefrit 12 haftadan sonra vajinal kanama - Servikal silinme veya dilatasyon - Uterin irritabilite ve
5	Geçmiş Hikaye Bu Gebelik	- Uterin anomali 2.trimester gebelik kaybı - Plasenta previa - Polihidramnios
10	Geçmiş Hikaye	- Preterm Doğum 2.trimester gebelik kaybı

Bu risk skortlama sisteminin preterm eylemin tahmininde faydalı olduğunu belirten çalışmalar (118, 120) bulunmasına rağmen çoğu araştırmacı (98, 121, 122) bu sistemin yetersiz kaldığını savunmaktadır.

Holbrock (123) tarafından geliştirilen diğer bir skortlamada majör ve minör risk faktörleri belirlenmiştir (Tablo-10).

Tablo-10: Erken doğum eyleminin belirlenmesinde epidemiyolojik risk faktörleri (123).

Major Risk Faktörleri	Minör Risk faktörleri
Çoğul Gebelik	Ateşli Hastalık
DES Kullanımı	12.GH'dan sonra kanama
Polihidramnios	Pyelonefrit Öyküsü
Uterus Anomalisi	10 adet/gün'den fazla sigara kullanımı
32.GH'da 1cm< servikal dilatasyon	1 kez 2.trimester erken doğum öyküsü
2 kez 2.trimester erken doğum öyküsü	2'den fazla ilk trimester düşük öyküsü
Önceki gebelikte erken doğum	
Önceki gebelikte erken doğum eylemi ve term doğum	
Gebelikte Abdominal Cerrahi	
Konizasyon Öyküsü	
32.GH'da 1 cm'den fazla servikal kısalma	
Uterus Hassasiyeti	
Kokain Kullanımı	

Günümüzde bu sistemlerin ancak yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde yararlı oldukları kabul edilmektedir.

3.2. Preterm Eylemin Biyofiziksel Skortlaması

3.2.1. Servikal Değişiklikler

a. Serviksin Jinekolojik Muayene ile Değerlendirilmesi

Servikal açıklığı belirlemek için yapılan jinekolojik muayene enfeksiyon riski taşımaktadır. Aynı zamanda prematür membran rüptürüne neden olabilir.

Preterm eylemin tanısı, tedavisi ve prognozunda servikal skortlama için Bishop Skoru kullanılabilir (Tablo-11).

Tablo-11: Bishop skoru

Skor	Dilatasyon	Silinme	Kıvam	Pozisyon	Prezente olan kısım seviyesi
0	<1 cm	%0	Sert	Retrovert	Sl'dan 3 cm yukarıda
1	1-2 cm	%0-50	Orta	Santralize	Sl'dan 1 cm yukarıda
2	2-4 cm	>%50	Yumuşak	Antevert	Sl'dan 1 cm aşağıda
3	>4 cm				Sl'dan 2 cm aşağıda

(SI Spina Ischiadica)

Servikal kriterler içinde en önemli faktör, internal os'un açık olmasıdır (124).

Bishop skoru 4-8 olan, preterm eylemdeki gebelerin gebelik süresi, skorun 0-3 olduğu gebelerin gebelik süresinden daha fazla devam ettiği gösterilmiştir (124).

Bir çalışmada (125) düzenli jinekolojik muayene yapılan hastalar ile hiç muayene edilmeyen hastaların erken doğum oranları benzer bulunmuş ve düzenli jinekolojik muayenenin erken doğum eylemi oranlarını değiştirmedeği vurgulanmıştır.

b. Serviksin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi, servikal uzunluk ve erken doğum eyleminin değerlendirilmesinde objektif ve non-invaziv bir metottur. Yöntem servikal biometri hakkında bilgi verirken aynı zamanda internal os'un durumu, membranların herniasyonu ile birlikte servikal dilatasyon, uterin kontraksiyonlar ve fundal bası varlığında serviksin verdiği cevaplar hakkında da önemli bilgiler verir.

Servikal uzunluk ölçümü yapılırken; önce mesane boşaltılmalı, aynı planda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın $\frac{3}{4}$ 'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapılmalıdır (Resim-1). Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçülmeli ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulunmalıdır. Her gebede ölçüm en az üç kez yapılmalı ve görüntü kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk dikkate alınmalıdır (126, 127).



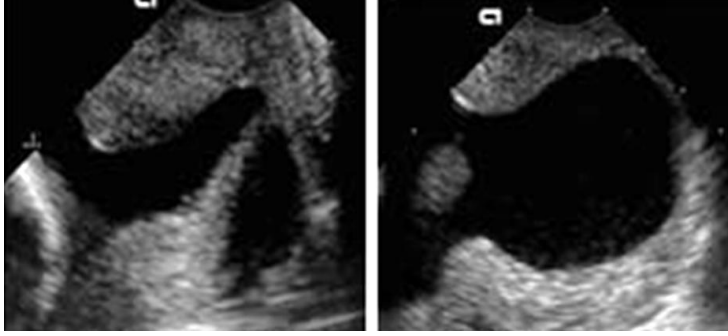
Resim-1: Transvaginal ultrasonografide (TVUSG) servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü.

Preterm doğumu öngörmede, servikal kısalığı belirlemek için, ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün, serviksin manuel muayene ile değerlendirilmesinden daha üstün ve belirleyici olduğu gösterilmiştir (128-131).

Funneling (hunileşme), ultrasonografik olarak servikal dilatasyon sırasında endoservikal kanalın üst kısmında oluşan morfolojik değişiklikleri tanımlar. Araştırmacılar bu değişiklikleri ‘V’ ve ‘U’ şeklinde hunileşme olarak iki farklı kategoride tanımlamıştır (Şekil-11, Resim-2). ‘V’ şeklindeki hunileşmede membranlar endoservikal kanalın proksimaline protrude olmuşlardır ve açıkça gösterilebilen bir üçgen oluşturmaktadır. Üçgenin tepesi endoservikal kanala doğru ve dar açı şeklindedir. ‘U’ şeklindeki hunileşmede ise membranlar serviksin üst kısmına doğru yarım daire oluşturacak şekilde balonlaşmaktadır. Bu değişik morfolojik şekillerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ekstraselüler matriks metabolizması ve kompliancestaki bölgesel değişikliklerin bu farklılıklardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.



Şekil-11:“V” ve “U” şeklindeki funneling görüntülerinin illüstrasyonu.



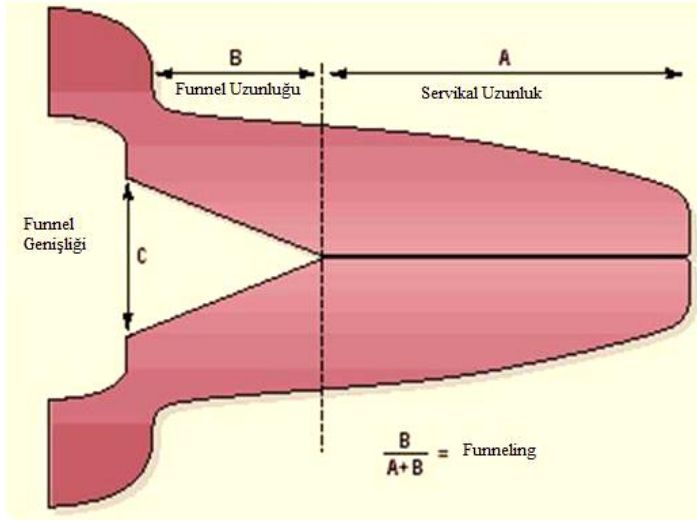
Resim-2: “V” ve “U” şeklindeki funneling'in ultrasonografik görüntüsü.

Yapılan bir çalışmada, erken doğum eylemi tanısı ile hastaneye yatırılan ve membran rüptürü olmayan hastalar, transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilerek, serviks boyu, hunileşme varlığı, hunileşme genişliği ve boyu not edilmiş ve hunileşme boyunun artışı ile erken doğum eylemi riskinin arttığı saptanmıştır (132). Bu bilgiden yola çıkılarak servikal indeks tanımlanmıştır:

$$\text{Servikal İndeks} : (\text{Hunileşme uzunluğu} + 1) / \text{Servikal uzunluk}$$

$$\frac{\text{Hunileşme uzunluğu} + 1}{\text{Servikal uzunluk}}$$

Şekil-12’de funneling yüzdesinin hesaplanması gösterilmiştir. Funneling oranının % 25’ in üstünde olması, artmış erken doğum riskini göstermektedir (133).



Şekil-12 : Servikal funneling yüzdesinin hesaplanması.

Hunileşme varlığında preterm doğum hızının 10 kat arttığı gösterilmiştir (134).

c. MR ile Görüntüleme

Servikal uzunluk, servikal stromanın sinyal yoğunluğu, serviksin relaksasyon indeksi, açıları ve çapları MR ile değerlendirilebilir ve bu ölçümler objektiftir ve kişiye bağlı değildir (135, 136). Gebeliğin son haftalarında servikal dokuda hidrasyon oranı artar ve bu artış MR’ de servikal stromada sinyal yoğunluğu artışı olarak izlenir (137). Diğer yöntemlerin yetersiz olduğu durumlarda MR tercih edilebilir. Günümüzde erken doğumu tespit etmek için MR’ in kullanımı ile ilgili yeterli ve kesin delil olmamakla birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (138).

3.2.2. Uterin Aktivite Monitörizasyonu

a. Tokodinamometre

Gebelik ilerledikçe *Braxton Hicks kontraksiyonları* (yalancı doğum ağrıları) artmaktadır. Maksimum uterin aktivite gece ve uyku esnasında, saat 23-01 sıralarında (saatte 5-8) ve en az aktivite 08-14 saatlerinde (saate 2-3) olmaktadır (139). Sadece uterin aktivite artışı, tedavi endikasyonu değildir, ancak yüksek riskli grubun seçimini sağlamaktadır.

Uterin aktivitenin değerlendirilmesinde ya eksternal tokodinamometre ya da intrauterin basınç kateteri kullanılmaktadır. Eksternal tokodinamometre gebeliğin herhangi bir zamanında uygulanabilir. Uterus fundus hizasında abdomene dıştan mekanik bir transducer yerleştirilir. Bu transducer abdominal duvardaki değişiklikleri hissederek monitöre bir elektrik sinyal yollar ve uterus kontraksiyonları grafiğe çizdirilir.

İntrauterin basınç kateterinin uygulanabilmesi için membranların rüptüre olması ve serviksin 1-2 cm dilate olması gerektiğinden preterm doğum eyleminin tanısında yeri yoktur.

b. Ambulatuvar Tokodinamometre

Tokodinamometre ile saptanabilen kontraksiyonların %15'i hastalar tarafından algılanabilmektedir. Bu nedenle, evde günlük yaşamda uygulanabilecek mobil bir monitorizasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde, preterm eylem riski yüksek olan gebelere mobil bir tokodinamometri cihazı bağlanarak 24 saat süre ile uterin kontraksiyonlar kaydedilmekte ve cihazdaki bilgiler aralıklı olarak bir modem vasıtasıyla merkeze aktarılarak değerlendirilmektedir.

Yapılmış olan ilk çalışmalar bu yöntemin faydalı olduğunu belirtmiş olsa da, sonraki kontrollü çalışmalar ambulatuvar monitörizasyonun preterm eylemin tanısında çok az katkısı olduğunu göstermiştir (124).

3.2.3. Fetal Davranış Durumundaki Değişiklikler

Term ve preterm eylem başlamadan 72 saat önce fetal solunum hareketlerinin (FSH) azaldığı gösterilmiştir (140). Eylem başlamadan önce FSH ile birlikte, vücut hareketlerinin de azaldığı gösterilmiştir (141).

FSH, gebelik prognozunu belirlemede önemli olduğu ileri sürülmüştür. FSH mevcut olan gebelerin %92'sinde, gebelik 7 günden fazla sürmüştür, FSH saptanmayan gebelerin %76.8'inde gebelik 48 saat içinde sonlanmış (142).

Artmış uterin kontraksiyonları ve servikal değişikliği olan gebelerde sonografik olarak FSH'leri gözlemlenmiş ve preterm doğum öncesinde, 48

saat içinde FSH yokluğunun preterm doğumu öngörmeye sensitivitesinin % 96, spesifitesinin %80 olduğu gösterilmiştir (143).

3.3. Biyokimyasal Parametreler

Preterm doğumun önceden belirlenmesinde, plazma ve serumda ALP, AFP, CRF, CRP, ferritin, IL-6, ICAM-1 gibi birçok molekül üzerinde çalışmalar yapılmıştır (6, 144).

- **Östrojen ve Progesteron:** Haftalık bakılan serum östrojen ve progesteron düzeylerinde, preterm eylem için riskli olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (145).

- **Östriol:** %90'ı fetal kaynaklı olan östriol düzeyi, doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Pek çok araştırmacı, annenin salgılarındaki artmış östriol düzeyi ile, preterm doğumlar arasında bir ilişki saptanmıştır (146, 147). Yapılan çalışmalar yüksek tükürük östriol düzeylerinin (2.1 ng/ml) asemptomatik ve semptomatik gebelerde preterm doğum riskini arttırdığını göstermiştir (147).

- **Ferritin:** EMR ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin düzeyleri, komplikasyonsuz gebelerin serum ferritin düzeylerine göre yüksek saptanmıştır (148). Buna göre, EMR ve preterm doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiği ve ferritinin EDT ve EMR takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir (148-150).

Ramsey ve ark. (149), akut faz reaktanı olan ferritin, genital kanalda saptanmasının, spontan erken doğumun öngörülmesinde potansiyel bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir.

- **Maternal CRP:** Preterm eylem etyolojisinde enfeksiyonun yeri giderek ağırlık kazanmaktadır. Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP hızlı artan ve yarılanma süresi kısa olan bir proteindir. Preterm eylem nedeni ile takip edilen gebelerde, yüksek bulunan CRP'nin, ilk hafta içinde preterm doğumda artış gözlemlenmiştir (151).

- **Serum CRH:** Serumda artan CRH değerlerinin, erken doğumu gösterdiğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada 15-20. gebelik haftalarındaki gebelerde CRH değerlerine bakılmış ve 34 haftadan önceki

erken doğumları öngörmeye anlamlı bulunmuştur (152). CRH yüksekliği erken doğumun mekanizmasında önemli rol almaktadır (99). Maternal stres veya fetal-maternal inflamasyon durumunda CRH miktarı artmaktadır (21, 79). CRH'nin rutin kullanıma girmesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

- **Serum Plasental İsoferritin Düzeyinin Saptanması:** Preterm eylem vakalarında, maternal kanda plasental isoferritin düzeyi düşük bulunmuştur (153).

- **PAPP-A (gebelikle ilişkili plazma protein-A):** Maternal serum PAPP-A, β -hCG ve ense kalınlığı ölçümüyle birlikte birinci trimester tarama testinde trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 gibi kromozomal anomalilerin görülme risklerinin hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Son yıllarda PAPP-A düzeyindeki azalmanın, gebelik komplikasyonlarının (erken doğum, abortus, intrauterin gelişme geriliği, ölü doğum ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi) önceden tesbitinde yararı olup olmayacağı üzerinde durulmaktadır. PAPP-A'nın IGFBP-4 ve IGFBP-5 için proteaz görevi gördüğü gösterilmiştir. Bu proteaz etkisi IGF'ün (İnsülin-like growth factor) bağlayıcı proteinden ayrışmasını ve hücre reseptörüne bağlanabilmesini sağlamaktadır. IGF trofoblast invazyonunda ve plasental vaskülarizasyonda rol alan moleküldür. IGF'ün düşük olması ile erken doğum, preeklampsi, intrauterin fetal ölüm, prematür erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği gibi sonuçlar ortaya çıktığı görülmüştür (154-157).

- **Vajinal Floranın İncelenmesi**

Preterm doğum ve prematür membran rüptürü riski olan gebelerin vajinal florasının incelenmesinde, birden fazla bakteriyel ajanın florada saptanması, preterm eylem riskini 3 kat arttırmaktadır. Preterm eylem veya EMR ile komplike vakalarda vajinal pH, vajen florasındaki bozulmaya bağlı olarak yüksek bulunmuştur. Bakteriyel kolonizasyon, vajinal proteazların artmasına neden olmaktadır. Preterm eylem veya EMR saptanan hastaların % 52'sinde *Enterokok*, β -Hemolitik streptokok, *E. Coli*, *Stafilokok*, *Streptokok*, *N. Gonore*, *C. Trachomatis* gibi ajanlar bulunmuştur (158-162).

- **IL-6 Düzeyleri:** Preterm eylem saptanan hastaların amnion mayilerinde IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (163-166).

Subklinik intraamniyotik enfeksiyonlar erken doğumu başlatabilir. Enfeksiyonlar sitokin üretimini, prostoglandin sentez ve salınımını tetikler, servikal olgunlaşmayı sağlar ve uterin kontraksiyonları başlatır (Şekil-8 ve Şekil-9).

- **Amniotik Sıvıda Glikoz Düzeyi:** İntraamniotik enfeksiyonu olan gebelerde amniotik sıvıdaki glikoz düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır (163, 167, 168).

- **Fetal Fibronektin:** Serviko-vajinal sekresyonlarda bakılan birçok madde içinde en önemli ve en çok üzerinde durulan biyokimyasal belirteçtir. İlk kez Lockwood ve ark. (169) preterm doğum eylemi riski olan gebelerin servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin araştırmışlardır.

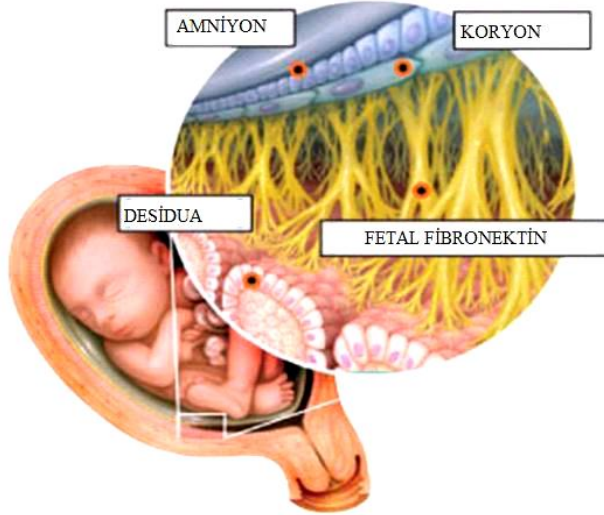
Hepatositler, habis hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve fetal amniyonun da aralarında bulunduğu çeşitli hücreler tarafından üretilebilen, 440.000 dalton molekül ağırlığı olan bir ECM glikoproteindir (170). Fibronektin hücre adezyonu, büyüme, migrasyon, diferansiyasyon, yara iyileşmesi ve embriyolojik gelişimde rol oynamaktadır (171).

Mekanik veya inflamatuvar travma sonrası fetal fibronektin amnios sıvısı ve plasentada tespit edilebilir. Fetal fibronektinin serviks ve vajendeki düzeyleri komplikasyonsuz gebelerde 50 ng/ml'nin altındadır. Preterm eylemi veya EMR olan gebelerin % 50-93.8'inde servikovajinal örneklerde fetal fibronektin 60 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur (172, 173).

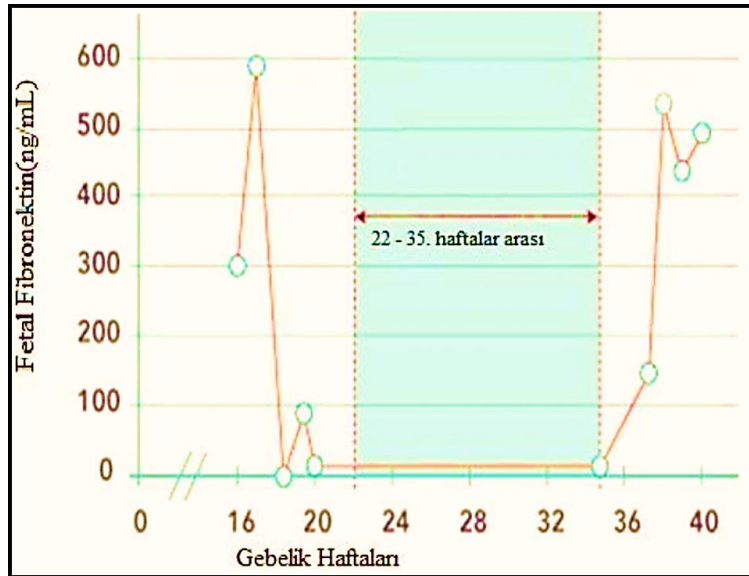
Gebeliğin 20. haftasından önce servikovajinal sıvıda bulunabilir (Şekil-13). Normal gebelikte, 22-35. haftalarda servikovajinal sıvıda fibronektin bulunmamalıdır. Gebeliğin 24. haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması fetal membranların mekanik ya da inflamasyonuna bağlı hasarını ve desiduadan ayrıldığını göstermektedir. 35. gebelik haftasının altında, servikal veya vaginal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir (Şekil-14), (21, 174-177).

Fetal fibronektin iki mekanizmayla servikovajinal sekresyonlarda bulunabilir (178):

- Uterus alt segmentinde koryonun desiduadan ayrılması sırasında salınabilir.
- Koryonun kronik inflamasyonuna cevap olarak servikal kanala salınabilir.



Şekil-13: Fibronektin desidua ile amniyon arasında bulunur ve amniyonun desiduaya yapışmasını sağlar (178).



Şekil-14: Normal gebelikte haftalara göre fibronektinin seviyesi (178).

Servikal manipulasyon ve peripartum infeksiyon gibi faktörlerin, fetal fibronektin salınımını stimüle edebileceği de dikkate alınmalıdır (179, 180).

- **Servikovajinal Sıvıda PRL:** Normalde maternal kanda, fetal kanda ve amniotik sıvıda prolaktin mevcuttur. Maternal prolaktin, maternal hipofiz tarafından, fetal prolaktin ise fetal hipofiz bezi tarafından üretilmektedir. Buna karşın amniotik sıvıdaki prolaktin, desidua ve myometriyum tarafından üretilmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde amniotik sıvı ve maternal prolaktin seviyeleri paralel seyrederken, 10. gebelik haftasından itibaren amniotik sıvı konsantrasyonu artmaya başlamakta ve 20. gebelik haftasında pik seviyeye ulaşmaktadır. 20. haftadan gebeliğin sonuna kadar konsantrasyonu giderek düşmektedir (181).

- **Servikovajinal Sıvıda Phosphorylated Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1 (phIGFBP-1):** Yapılan çalışmalarda servikal sekresyonlarda phIGFBP-1 saptanmasının preterm doğumu belirlemede faydalı olabileceği gösterilmiştir (182, 183). Özellikle preterm doğum için yüksek riskli gebelerde servikal uzunluk ile kombine edilerek phIGFBP-1'in bakılmasının, preterm doğumu öngörmede daha önemli olduğu gösterilmiştir (184).

- **Servikovajinal Sıvıda ICAM-1:** Yapılan çalışmalarda, servikovajinal sıvıda ICAM-1'in >3ng/ml olması, 3 gün içinde doğumu belirlemesi açısından etkili bulunmuştur (77, 185).

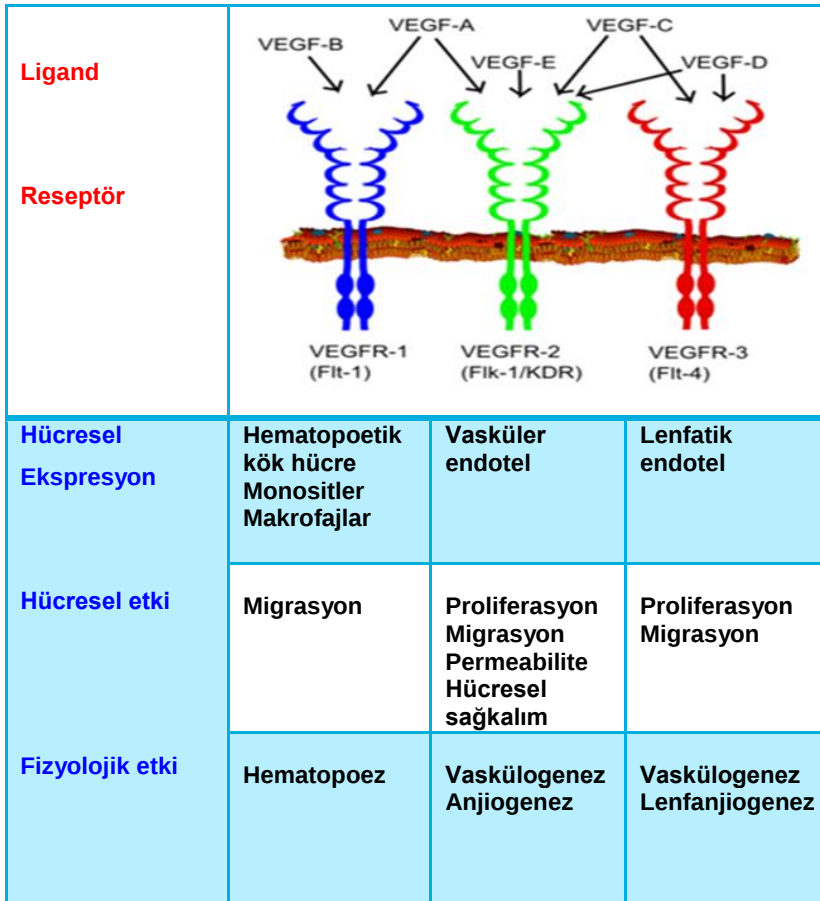
- **Servikovajinal Sıvıda VEGF:** Preterm doğumun öngörülmesinde servikovajinal sekresyonlarda VEGF bakılması ile ilgili yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır. İlgili çalışmalar servikal stromada üretilen VEGF'ün servikal remodelingteki rolü üzerine odaklanmaktadır (186).

VEGF anjiyogeneziste anahtar rolü olan sitokindir. Birçok hücrelerden eksprese edilir. VEGF geni 6. Kromozomun p12 kolunda bulunmaktadır. Molekül ağırlığı 33-44 kDa arasında değişen 6 izoformu vardır; *VEGF-A*, *-B*, *-C*, *-D* ve *-E* ile *palsental growth factor (PIGF)* (Şekil-15), (187).

Doku hipoksisinde, vazospastik durumlarda, bazı sitokinlerin uyarısı ile ve hormonal regülasyon ile yapımı artan, osteogeneziste, embriyogenezde, trofoblastların endovasküler invazyonunda, implantasyonda ve anjiyogeneziste temel rol alan glikoproteindir (188) . Hücre oksijensiz kaldığında, bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenebilen faktör

(HIF) yapımı artar. HIF, gördüğü diğer işlevlerin (eritropoezin düzenlenmesi dahil) yanı sıra, VEGF salıverilmesini de uyarır. VEGF biyolojik etkilerini iki reseptör üzerinden gerçekleştirmektedir; Flt-1 ve KDR reseptörleri ile etkileşime girerek *Tirozin Kinaz* aktivasyonuna neden olmaktadır (189). Anjiogenezisin oluşumunda temel rolü VEGF-2 reseptörü (Flk-1/KDR) üstlenmektedir (Şekil-15), (190).

Arterioskleroz, iskemik stroke, iskemik kalp hastalıkları, romatoid artrit, diabetes mellitus, diyabetik retinopati, amfizem gibi birçok hastalığın fizyopatolojisinde VEGF'ün incelendiği çalışmalar yapılmıştır (191).



Şekil-15: VEGF tipleri, reseptör ligantları ve fonksiyonları (**VEGFR:VEGF** reseptör; VEGFR-1=Flt-1, VEGFR-2= KDR/Flk-1)

Birçok çalışmada kanser ve VEGF ilişkisi incelenmiş ve malign vakalarda VEGF düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Neoplazide vaskülogenezde ve anjiogenezisin hem fizyolojik hem de patolojik

gelişiminde kritik rol oynadığı kabul edilmektedir. Malignitede prognostik marker olarak kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. VEGF'nin kötü sağkalım ile ilişkisi gösterilmesine rağmen, bunun tümör gelişimindeki kesin etki mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Tedavide VEGF'nin etkinliğini azaltacak yöntemler üzerinde çalışmalar yürütülmektedir (192, 193).

Jinekolojik alandaki çalışmalar ise en çok servikal malignite, endometriozis, OHSS (*ovaryan hiperstimulasyon sendromu*) ve ektopik gebelik ile ilgilidir (194). VEGF'nin, over ve endometriumun lokal mikrovasküleritesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Endometriumun rejenerasyonundaki önemi halen çalışma konusu olarak gündemdedir. Obstetrik alanındaki çalışmalar kısıtlı olmakla beraber, preeklampsi ve son zamanlarda servikal remodelingteki önemi üzerine odaklanmaktadır.

Gebelik süresince, servikste gebeliğin başından sonuna kadar devam eden enzimatik ve anjiogenik değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklere yol açan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir (195). Yapılan araştırmalarda, servikal stromada VEGF'nin eksprese edildiği ve bunun da gebelik süresince serviksin anjiogenetik transformasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Serviksin endotel ve epitel hücrelerinde ve servikal stromal hücrelerde, iki temel VEGF reseptörü olan Flt-1 ve KDR reseptörleri yer almaktadır (186). Bu reseptörler özellikle gebelik sürecindeki servikal remodelingte (yeniden yapılanma) kritik öneme sahiptir. **Servikal remodeling**; serviksin *yumuşama, olgunlaşma, dilatasyon, silinme ve postpartum onarım* aşamalarından oluşmaktadır; ve bu süreçler gebeliğin başından sonuna kadar düzen içerisinde işlemektedir (195-197). Bu aşamalardan herhangi birinde aksama meydana gelirse preterm doğum veya uzamış doğum gibi obstetrik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (196).

4. Preterm Eylemin Tanısı

4.1. Erken Doğum Eyleminin Belirti ve Semptomları

Erken doğum tehdidi tanısı alan gebelerde yapılan bir çalışmada en sık görülen belirtiler incelenmiştir (Tablo-12), (198).

Tablo-12: Preterm doğum eyleminin belirtileri (198).

-Bel Ağrısı ve Pelvik Bası hissi
-Menstrüel Tarzda Kramp
-Suprapubik Bası Hissi
-Uyluğa Vuran Ağrı
-Vajinal Akıntıda Değişiklikler ve /veya gebelerin %30-50'sinde vajinal akıntıda ani artış
-Ağrılı ve ağrısız uterus kontraksiyonları
-Diare

Bu semptomlar preterm doğumla ilişkilendirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ise bu semptomlardan sadece kontraksiyonların, preterm travaydan sadece 24 saat önce ortaya çıktığını bulunmuştur (21, 199, 200).

Dolayısıyla bu bulgu ve semptomlar, preterm doğumun geç uyarı sistemi olarak kabul edilebilirler.

Buna karşılık, Copper ve arkadaşları (19), bu bulgu ve semptomların, preterm doğumun tahmininde önemli rol oynamadıklarını bildirmişlerdir.

4.2. Preterm Eylemde Tanı

Rahat fark edilen servikal efasman ve dilatasyon olmadan önce, gerçek ve yalancı travay arasında erken dönemde ayırım yapabilmek güçtür. Braxton-Hicks kontraksiyonları yüzünden, tek başına uterus kontraksiyonları yanlış değerlendirilebilir. Düzensiz, belirli bir ritme sahip olmayan, ağrılı veya ağrısız olabilen bu kontraksiyonlar, preterm travayın tanısında karmaşaya neden olmaktadır.

Uterus kontraksiyonları tek başına yanlış yönlendirebildiği için, gestasyonun 20 ile 37. haftaları arasında preterm travay tanısını koymak için tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo-13), (200).

Tablo-13: Preterm doğum eyleminin tanı kriterleri (200).

-20. gebelik haftasından sonra, 37 hafta dolmadan başlayan doğum sancıları	
-Dokumente kontraksiyonlar (4/20 dak. Veya 6/60 dak.)	
-Muayenede	• Membran rüptürü veya
	• 2 cm'den fazla servikal açıklık veya
	• %80'den fazla servikal efasman veya
	• intakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişiklik

5. Preterm Eylemin Tedavisi

5.1. Yatak istirahati: Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını artırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını azaltmaktır. Erken doğum tehdidi olan gebelere rutin olarak tavsiye edilmektedir. Ancak yatak istirahatinin gebelerde uterin aktiviteyi azalttığı gösterilememiştir (9). Sedasyon, korku ve anksiyeteyi azaltmada faydalıdır.

5.2. Sedasyon: Sedatiflerin, mevcut olan korku ve anksiyeteyi azaltmada faydalı olduğu düşünülmektedir. 6 saat ara ile 100 mg fenobarbital oral veya intramüsküler verilebilir (124).

5.3. Hidrasyon: Genel uygulamada hasta sol yanına yatırılarak, 500 ml Ringer Laktat veya %5 Dekstroz 60 dakika içinde verilmektedir. Takiben kontraksiyonlar duruncaya kadar saatte 150 ml devam edilmelidir. Servikal değişiklik yoksa ve uterin kontraksiyonlar kesilirse gebe takibe alınmalıdır. Bu tedavilere rağmen bir saatin sonunda uterus kontraksiyonları devam eder, dilatasyon ile silinme artarsa tokolitik tedaviye başlanmalıdır (9).

5.4. Tokoliz: Tokoliz, uterin kontraksiyonların durdurulması durumudur. Preterm doğum eylemi olgularının ancak %20'si tokoliz için uygundur. ≤34. gebelik haftasında preterm eylemdeki gebelerde uygulanan kısa süreli tokoliz, fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için kortikosteroid verilmesi ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevk için zaman kazandırmaktadır (201). Tokolize başlama kriterleri ve tokolizin kontrendikasyonları Tablo 14-16'da gösterilmiştir.

Tablo-14: Tokolize başlama kriterleri.

• Gebelik 24-37. Haftalar arası olmalı
• Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali olmamalı
• Servikal dilatasyon ≤ 4 cm olmalı
• <%80 servikal silinme
• Amniotik membranlar intakt olmalı

Tablo-15: Tokolizin kesin kontrendikasyonları.

Maternal Hastalıklar	Fetal hastalıklar	Diğer nedenler
Şiddetli hipertansif hastalık	Ölü fetüs	Membranların rüptüre olması
Pulmoner / Kardiyak Hastalık	Fetal distress	
Maternal hemoraji	Fetal intrauterin enfeksiyon	
Hipertiroidi	Korioamnionit	
	Hayatla bağdaşmayan fetal anomali	
	Eritroblastozis fetalis	
	Şiddetli intrauterin gelişme geriliği	
	Dekolman plasenta	
	Şiddetli polihidramnios veya oligohidramnios	

Tablo-16: Tokolizin rölatif kontrendikasyonları.

Tokolizin Kısmi Kontrendikasyonları	
Hafif kronik hipertansiyon	Hafif fetal gelişme geriliği
Hafif ablasyo plasenta	Servikal açıklığın 5 cm üzerinde olması
Stabil plasenta previa	Maternal kalp hastalığı*
Fetal distres	Hipertiroidizm*
Fetal anomali	Erken membran rüptürü
Kontrolsüz diabetes mellitus*	

(* Ritodrin ile tokoliz kontrendikedir)

5.4.1. Tokolizde Kullanılan İlaçlar

a. Beta-Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Beta-1 reseptörler daha çok kalp, ince barsak ve yağ dokusunda bulunurken, Beta-2 reseptörler çoğunlukla uterus, kan damarları, bronşiooller ve diafragmanın düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. Beta mimetik ilaçlar bu hücrelerdeki intramembranöz reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive etmektedir; buna bağlı hücre içi cAMP (cyclic adenosine monophosphate) konsantrasyonu yükselmektedir. Artmış hücre içi cAMP konsantrasyonları kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma bağlanmasına neden olmaktadır. Böylece intraselüler kalsiyum seviyesi düşmekte ve myometriyal hücrenin elektriksel potansiyeli azalarak kontraksiyonların durmasına neden olmaktadır (202).

Beta mimetikler, beta-1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırmaktadır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesini göstermektedir. Dolayısıyla nabız sayımı ilacın dozunun ayarlanmasında kullanılmaktadır.

Uterus kontraksiyonları devam etmesi halinde ilacın infüzyon hızı, nabız 120/dk oluncaya kadar artırılabilir.

Beta-mimetik ajanlar arasında en sık kullanılan Ritodrin hidroklorid ile ilgili ilk denemeler 1971 yılında başlamış olup, 1980 yılında tokoliz amacıyla kullanımına izin verilmiştir. İntravenöz uygulanımdan sonra hızla terapötik düzeye erişmektedir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanmaktadır.

Beta-mimetiklerin yan etkilerinin en yoğun görüldüğü sistem kardiyovasküler sistemdir. Vazodilatasyon sonucu kompensatuar mekanizma olarak kalp hızı, sistolik kan basıncı ve kardiyak output artmaktadır (203). Aritmilerden de sıklıkla supraventriküler taşikardi görülmektedir. Bu ajanların myokardial iskemi yapma riski de vardır (204). En tehlikeli ve ölümcül komplikasyon ise pulmoner ödemdir (204, 205).

Nefes darlığı, hiperventilasyon, göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma hissi, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ileus ve ishal, sinirlilik, saldırganlık, kaygı, sersemlik, güçsüzlük ve halüsinasyon, migren öyküsü olanlarda serebral vazospazm, Myastenia gravis hastalığı olanlarda ise kas güçsüzlüğü diğer yan etkilerdir (206).

Fetüs üzerinde de taşikardi, hiperinsülinemi, laktik asidoz, kardiyak aritmi gibi sorunlara neden olduğu bildirilmiş fakat uzun dönemde olumsuz etkileri görülmemiştir (206).

b. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Bu ilaçlar myometrial hücre membranındaki kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişini inhibe ederek etki etmektedir. İntrasellüler kalsiyum azalması myometrial kontraksiyonları bloke etmektedir. Bu grubun en iyi bilinen ilacı nifedipindir (124).

Nifedipin etkili ve ucuz bir tokolitik ajandır. Uterus düz kasında olduğu gibi diğer düz kaslarda da gevşemeye neden olmaktadır. Bunun sonucunda hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülmektedir ancak bu yan etkilerin sıklığı azdır.

c. Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat, uzun yıllardır preeklampsî tedavisinde eklampsî nöbetlerinin önlenmesinde başarıyla kullanılmış bir ilaçtır. Bu tedavi sırasında uterus kasılmalarının azaldığı fark edilerek tokolitik ajan olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, magnezyumun sarkoplazmik retikuluma girmek için kalsiyumla yarıştığı ve böylece intrasarkoplazmik kalsiyum depolarını düşük bir seviyeye indirgediği ve uterus kasılmasını azalttığı görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Günümüzde, preterm eylem tedavisinde magnezyum sülfat tokolitik etkisinden ziyade, fetüsteki nöroprotektif etkisi nedeniyle tercih edilmekte ve kullanılmaktadır (207).

e. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAID)

Prostaglandinler myometrial “gap junction”ları arttırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar. NSAID’lar siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek PG sentezini kontrol altına alırlar. PG’lerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterin kontraksiyonları başlatıcı etkisini bloke etmektedirler (124).

En sık kullanılan indometazindir. Oral ya da rektal uygulanabilir. Maternal yan etkileri gastrointestinal sistem üzerindedir. Peptik ülser ve kanama bozukluklarında kullanılmamalıdır. Fetal yan etkileri ise duktus arteriosusun erken kapanması (gebeliğin 34. haftasından sonra kullanımı), pulmoner hipertansiyon, oligohidroamnios (fetal dolaşımın bozulmasına bağlı) (9), intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolittir (208).

Potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımı 48 saatle ve 32 haftanın altındaki gebeliklerde sınırlandırılmıştır (202).

f. Progesteron

Preterm doğumun önlenmesinde profilaktik olarak kullanılan ajan 17-hidroksiprogesteron kaproattır. Son çalışmalar preterm doğum öyküsü olan grupta progesteron kullanımının preterm doğumu azaltabileceği hipotezini desteklemektedir (196). Uzun süreli kullanımda güvenilirliği konusunda kararsız yayınlar olduğundan kullanımı, preterm doğum öyküsü olan hastalarla sınırlıdır.

g. Oksitosin Antagonistleri

Atosiban, oksitosin reseptörlerini kompetitif olarak inhibe eden bir maddedir. Preterm doğumu geciktirmede etkili olup maternal açıdan güvenlidir. Ancak perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri tartışmalıdır. Etkili olmasına rağmen oldukça pahalı bir ilaçtır (124).

5.5. Kortikosteroid uygulaması

Preterm eylemde tokolizin amaçlarından biri akciğer matürasyonunun sağlanması için zaman kazanmaktır. *Respiratuvar Distres Sendromu* (RDS), 32. haftadan önce doğan bebeklerin %40-50'sini ilgilendiren önemli bir komplikasyondur (209). Preterm eylemdeki gebe kadınlarda fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için kortikosteroid ilk kez 1972 yılında kullanılmıştır. Fetal akciğerde etkisini tip 2 pnömositlerden sürfaktan sentez ve salınımını arttırarak yapmaktadır (210). Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri, prenatal kortikosteroid uygulamasının respiratuar distres sendromu insidansını önemli bir ölçüde azalttığını açık bir şekilde göstermiştir (211, 212).

Prenatal kortikosteroid uygulamasının neonatal ölüm, intraventriküler kanama riskini azalttığı ve neonatal yoğun bakımda kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (213). 24-34 gestasyonel haftalar arasında preterm eylemdeki kadınlara kortikosteroid tedavisi uygulandığında fetal sağkalımın arttığı görülmüştür (205, 206, 214). Bu tedavi betametazon ile her 24 saatte bir 12 mg intramüsküler 2 doz veya deksametazon ile her 12 saatte bir 6 mg im 4 doz şeklinde uygulanır. Faydası 28-34. haftalar arası maksimumdur.

Bu bilgiler doğrultusunda, 24–36 gestasyonel haftalar arasında, EDT tanısı alan gebeler ile normal gebelik takiplerinde herhangi bir sorunu olmayan benzer gestasyonel haftalardaki gebelerde, servikovajinal sekresyonda VEGF düzeylerinin, erken doğumu öngörmedeki etkinliğini araştırmayı ve sonuçları güncel literatür ışığında yorumlamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından 18.12.2012'de 2012-26/17 sayılı yerel etik kurulu kararı ile, Aralık 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniği ve Bursa Şevket Yılmaz Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak Bursa Şevket Yılmaz Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde yapıldı.

Herhangi obstetrik problemi olmayan, rutin antenatal takibe gelen 30 gebe kontrol grubunu, düzenli uterin kontraksiyonlar saptanan, erken doğum tehditi tanısı konulan 30 gebe ise çalışma grubunu oluşturdu.

20 dakikada en az 4 düzenli uterin kontraksiyonu olup servikal dilatasyonu 4 cm'nin altında olan hastalar erken doğum tehdidi olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerine dair UÜ - SK Araştırma Etik Kurulu bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı.

Tablo-17 ve Tablo-18'de çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri özetlenmiştir. Çalışmaya katılmak istemeyen ya da katılıp sonradan vazgeçenler ile ürogenital enfeksiyon saptanan ve sistemik hastalığı olan ve buna yönelik ilaç kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Tablo-17: Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri.

- 24 - 34. gebelik haftalarındaki hastalar
- Tekil gebelik
- Doğum ağrısı şikayeti ile başvurmuş olmak
- 10 dakikanın altında sıklıkta uterin kontraksiyon saptanması
- Serviks longitudinal uzunluğunun 30 mm'den kısa ölçülmesi
- Hastanın çalışmaya dahil olmayı kabul etmesi

Kontrol grubuna yine benzer gebelik haftalarındaki, antenatal takipleri yapılan, sorunu olmayan tekil gebelikler dahil edildi.

Tablo-18: Çalışma grubunun dışında tutulma kriterleri.

- Maternal Faktörler	Fetal Faktörler
- Fetal membranların rüptürü	- Fetal distres
- Başvuru öncesinde tokolitik tedavi başlanmış olması	- Ölü fetus
- 24 saat içinde cinsel ilişki öyküsü	- Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali
- Plasenta previa totalis hali	- IUGR varlığı
- Ablasyo plasenta durumu	- Polihidramnios / oligohidroamnios
- Çoğul gebelik	
- Aktif enfeksiyon varlığı	
- İntraamniotik enfeksiyon belirti ve bulguların varlığı	
- Vajinal kanama olması	
- Fetal veya maternal sebeplerle zorunlu olarak doğumu indüklenen hastalar	

Gizli kalmak koşuluyla tüm hastaların; kimlik bilgileri, başvuru tarihleri, adres ve telefon bilgileri, meslekleri, eğitim durumları, aylık gelirleri, yaş, boy, kilo, body mass indeksleri, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayıları, obsterik öyküleri (erken doğum tehditi, erken doğum, servikal yetmezlik ve serklaj öyküleri, yardımcı üreme teknikleri anamnezi), son adet tarihleri, ilk trimester ultrason bulguları, güncel ultrason bulguları, örnek alındıktan sonra vajinal muayeneleri yapılarak kaydedildi. Bebeklerin doğum ağırlıkları, doğum yaptıkları tarih, kullanılan tokolitik ajanlar kayıt edildi. Gestasyonel hafta, son adet tarihine göre belirlenip, birinci trimester ultrasonları ile teyit edildi.

Tüm hastalardan başvuru anında rutin tam kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkikleri yapıldı. Kan alma işlemi sırasında 3 cc venöz kan örneği biyokimya tüpüne alınıp ilk 30 dakika içinde 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri, uygun saklama tüplerinde – 80 °C derecede muhafaza edildi.

Hastalar jinekolojik muayene masasına alındıktan sonra, dijital muayene öncesi steril spekulum dikkatli bir şekilde uygulanarak vajina ve serviks inspeksiyonla değerlendirildi. Vajinanın posteriorunda spekulum çukuru içine sekresyon sıvısı, spekulum çıkarıldıktan sonra alındı. Vajinal USG probu, ucuna prezervatif takılarak hazırlandı. TVUSG ile serviks ekranın ¾'ünü kaplayacak şekilde büyütülerek değerlendirildi; servikal internal os, eksternal os ve servikal kanal aynı hat üzerinde görüntülenerek servikal

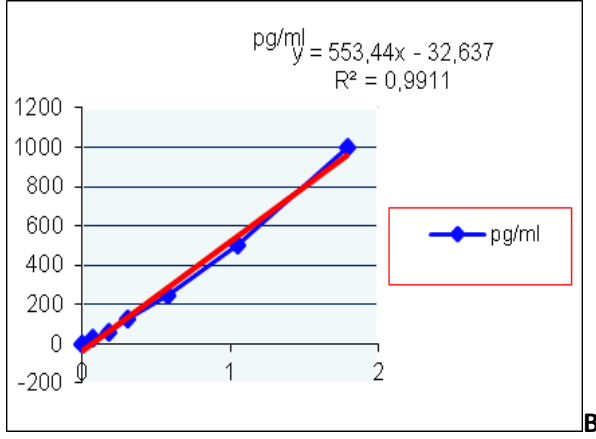
uzunluk ölçümü yapıldı. Muayene bulguları, servikal uzunluk ölçümü kaydedildi. Posterior fornixten toplanan sekresyon sıvısı, daha sonra 1000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek uygun tüplere alındı ve VEGF çalışılmak üzere, derin dondurucuda (- 80°C) muhafaza edildi. Erken doğum tehdidi ile yatan çalışma grubuna, örnek alındıktan sonra, gereken tokolitik tedavi ve steroid uygulaması yapıldı. Çalışmaya alınan gebelerden kliniğimizde doğum yapanların doğum haftaları, doğum ağırlıkları, doğum şekli not edildi. Kliniğimiz dışında doğum yapan gebelere telefonla ulaşarak aynı bilgiler not edildi. Toplam 60 gebe çalışmaya alındı ve istatistik incelemeleri yapıldı.

37 ve üstü gebelik haftasında doğum yapanlar term, 37. gebelik haftasından önce doğum yapanlar preterm olarak kabul edildi. 60 gebenin 3'ü kontrol grubunda, 13'ü EDT grubunda olmak üzere 16'sı preterm, 44'ü ise terminde doğum yaptı. Çalışmamızda bu iki grubun sonuçları karşılaştırıldı.

ELİSA Yöntemi ile VEGF Düzeylerinin Ölçümü

Servikovajinal sekresyonlar ve serum örnekleri, VEGF ölçümü için Human VEGF ELİSA (Boster Biological Technology. CA 94538, USA) kiti kullanıldı.

Servikovajinal süpernatantlar ve serum örnekleri dilüe edilmedi; standart solüsyonlar ise kitin prospektüsünde belirtildiği şekilde hazırlandı. Takiben tüm örnekler 450 nm dalga boyuna ayarlanan Enzyme - Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) okuyucusuna konularak optik dansite değerleri hesaplandı. Standartların optik dansite değerleri üzerinden hesaplama yapılarak Şekil-16'deki grafik ve denklem bulundu. Bu denklemde tek tek örneklerin optik dansite değerleri kullanılarak VEGF düzeyleri pikogram/mililitre (pg/ml) cinsinden hesaplandı. Ölçümler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı.



Şekil-16: Optik dansite değerine göre VEGF düzeyleri (pg/ml) hesaplama grafiği

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel hesaplamalar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümünde yapıldı.

Verinin istatistiksel analizi SPSS20.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmasında t-testi normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemeye Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Tablo-19: Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması ve istatistiksel anlamda farklılıkları.

	Kontrol (n =30)	EDT (n=30)	p
Yaş (yıl)	27 (20-39)	22,5 (17-37)	0.039
Boy (cm)	161,4 ± 5.55 (150-171)	162.4 ± 6.83 (150-175)	0.27
Kilo (kg)	74.4 (53-100)	70.68 (50-94)	0.75
BMI (kg/m ²)	28.47 ± 3.1	26.7 ± 4.1	0.079
Aylık gelir (TL)	1526 (800- 4000)	1200 (500-4000)	0.06
Muayene sırasındaki gebelik yaşı(gün)	226.3 (176-246)	218.2 (175-245)	0.14
Cx boyu (mm)	36.5 (32-46)	28.5 (7-39)	<0,001
Örnek haftasına kadar alınan kilo	9.89±6.64	9.93±5.91	0.982
G	2 (1-5)	2 (1-5)	0.881
P	0 (0-3)	1 (0-3)	0.346
A	0 (0-4)	0 (0-2)	0.438
Y	0 (0-3)	1 (0-3)	0.298

Cx boyu:Cervics boyu **G:**Gravida, **P:**Parite, **A:** Abortus, **Y:** Yaşayan, **EDT:** Erken Doğum Tehtidi **BMI:** Body Mass Index, **mm:** milimetre, **cm:**santimetre, **kg:**kilogram

Tablo-20: Grupların aylık ortalama gelir dağılımları.

Aylık gelir (TL)	Kontrol n=30(%)	EDT n=30 (%)	Toplam n=60 (%)
<740	1 (%3.3)	4 (%13.3)	5 (%8.3)
740-1250	20 (%66.7)	15 (%42.9)	35(%58.3)
1250-2500	5 (%16.7)	9 (%30.0)	14 (%23.3)
2500-3500	2(%6.7)	0	2 (%3.3)
>3500	2((%6.7)	2 (%6.7)	4 (%6.7)

TL: Türk Lirası

Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda 28 ± 4.99 , EDT grubunda 22.5 ± 5.53 olup, kontrol grubunun yaş ortalaması, EDT grubunun yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.039$).

Boy ve kilo ortalamasına göre, kontrol ve EDT grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

BMI, kontrol grubunda 28.47 ± 3.1 iken, EDT grubunda 26.7 ± 4.1 olup anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.079$).

Benzer şekilde EDT grubunun aylık geliri 1200 (500-4000) TL iken, kontrol grubunun aylık geliri 1526 (800-4000) TL olup anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.06$).

Gravida, parite, abortus ve yaşayan sayısına göre kontrol ve EDT grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki grubun ortalama aylık gelir dağılımları da benzerdi.

Beklendiği gibi EDT grubunda serviks boyu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede kısa bulundu ($p<0.001$).

Tablo-21: Eğitim durumlarının, ev tipi, evdeki kişi sayısı ve çalışırılık durumlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	Kontrol grubu	EDT grubu
Evdeki kişi sayısı	2-7	2-10
Ev tipi	n=14 (%46.7)	n=14 (%46.7)
• Kira		
• Kendi evi	n=16 (%53.3)	n=16 (53.3)
Çalışırılık durumu		
• Ev hanımı	n=25 (%83.3)	n=25 (%83.3)
• Çalışıyor	n=5 (%16.7)	n=5 (16.7)
Öğrenim		
• İlkokul	n=8 (%26.7)	n=8 (26.7)
• Ortaokul	n=12 (%40)	n=12 (%40)
• Lise	n=7 (23.3)	n=8 (%26.7)
• Üniversite	n=3 (%10.0)	n=0
• İlkokul terk	n=0	n=2 (%6.7)

Her iki grupta da hastaların eğitim durumları, yaşadıkları ev tipi, evde yaşayan kişi sayısı benzerdi. Ev hanımı olma veya çalışma durumları da benzerdi.

Tablo-22: Grupların BMI (body mass index) dağılımları.

BMI dağılımı Kg/m ²	Kontrol n=30	EDT n=30
<18,5	0	0
18.5-24.9	9	9
25.0-29.9	15	14
30.0-39.9	6	7
>40.0	0	0

Tablo-23: Preterm doğum yapan olguların BMI'nin karşılaştırması.

	Preterm doğum n=16		p
BMI (kg/m ²)	Kontrol grubu n=3	EDT grubu n=13	0.994
	27.6 ± 2.06	27.5 ± 5.14	

Her iki grupta BMI dağılımları benzerdi (Tablo-22). Preterm doğum yapan hastaların BMI ortalamaları da benzer bulundu (p=0.994), (Tablo-23).

Tablo-24: Gruplar arasında bebek doğum ağırlıkları, doğum haftaları ve gebelik süresince alınan kiloların karşılaştırılması

	Kontrol n=30	EDT n=30	p
Bebek doğum ağırlığı (gr)	3325 (2050-4330)	2850 (1400-4000)	0.087
Doğumdaki gebelik yaşı (gün)	273 (252-287)	270 (217-287)	0.035
Gebelik süresince alınan kilo	9.89 ± 1.234	9.93±1.079	0.982

Bebek doğum ağırlığı, EDT grubunda 2850 (1400-4000) gr, kontrol grubunda 3325 (2050-4330) gr olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.087).

İki grubun gebelikteki doğum yaşı, gün olarak hesaplandığında, beklendiği gibi EDT grubunun doğumdaki gebelik yaşı, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.035).

Her iki grubun gebelik süresince aldıkları kilolar benzer idi (p=0.982).

Tablo-25: Gruplar arası doğum haftalarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=30	EDT n=30	p
<37. GH doğum	n=3 (%10)	n=13(%43.3)	0.004
≥ 37. GH doğum	n=27 (%90)	n=17 (%56.7)	

(GH: Gebelik Haftası)

Preterm ve term doğum durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (p=0.004). Beklenildiği gibi, EDT grubunda preterm doğum oranı %43.3 olup, kontrol grubuna göre yüksekti.

Tablo-26: Gruplar arası doğum şeklinin karşılaştırılması

Doğum şekli	Kontrol grubu n=30	EDT n=30	p
VD n=33	n=15 (%50)	n=18 (%60)	0.436
C/S n=27	n=15 (%50)	n=12 (%40)	

(VD: Vajinal Doğum, C/S:Cesarian Sectio)

Doğum şekli açısından (VD veya C/S) gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.436).

Tablo-27: Gruplara göre ortalama servikal ve serum VEGF düzeyleri

	Kontrol grubu	EDT grubu	p
Servikal VEGF düzeyi (pg/ml) n=60	316.85 (66.4-1251.3) n=30	322.7 (24.9-1201) n=30	0.554
Serum VEGF düzeyi (pg/ml) n=20	n=10 21.9 (16.10-521.40)	n=10 20.75 (3.9-47.6)	0.280

EDT ve kontrol grubunda ortalama servikal VEGF düzeyleri benzer bulundu ($p=0.554$).

Kontrol grubunda 10, EDT grubunda 10 olmak üzere toplam 20 olguda serum VEGF çalışıldı; serum VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı ($p=0.280$).

Tablo-28: Gruplardaki, serviks boyunun doğum zamanı, servikal VEGF, ve serum VEGF düzeyleri ile olan regresyon ilişkisi.

	Serviks boyu			
	Kontrol grubu		EDT grubu	
	r	p	r	p
Doğumdaki gebelik yaşı (gün)	-0.074	0.697	-0.118	0.536
Servikal VEGF (pg/ml)	-0.152	0.422	0.159	0.400
Serum VEGF (pg/ml)	0.699	0.025	-0.260	0.467

Kontrol grubunda serviks boyu ile doğum zamanı ve servikal VEGF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu saptanmadı. Ancak serviks boyu ile serum VEGF düzeyi arasında pozitif yönde %69.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0.025$); serviks boyu kısa olanların, serum VEGF düzeyi de düşük bulundu.

EDT grubunda ise serviks boyunun doğum zamanı, servikal VEGF düzeyi ve serum VEGF düzeyi ile korelasyonu saptanmadı.

Tablo-29: Grupların servikal VEGF, serum VEGF düzeylerinin, örnek alınma haftası ile ilişkisi

	Örnek alınma haftası			
	Kontrol grubu		EDT grubu	
	r	p	r	p
Servikal VEGF (pg/ml) n=60	-0.129	0.495	0.393	0.032
Serum VEGF (pg/ml) n=20	-0.521	0.123	0.177	0.625

Kontrol grubunda örnek alınma haftası ile servikal VEGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

EDT grubunda ise örnek alınma haftası ile servikal VEGF düzeyleri arasında pozitif yönde, %39.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($p=0.032$). Ancak her iki grupta da örnek haftasının, serum VEGF düzeyleri ile ilişkisi saptanmadı ($p=0.625$).

Tablo-30: Grupların, serum VEGF düzeylerinin, servikal VEGF ve gebelikteki doğum yaşı ilişkisi.

	Serum VEGF (pg/ml) n=20			
	Kontrol grubu n=10		EDT grubu n=10	
	r	p	r	p
Servikal VEGF (pg/ml)	-0.198	0.582	-0.265	0.459
Doğumdaki gebelik yaşı (gün)	-0.139	0.701	0.082	0.882

Her iki grupta serum VEGF düzeyi ile servikal VEGF düzeyi ve doğumdaki gebelik yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo-31: Gruplarda servikal VEGF düzeyi ile doğum zamanı arasındaki ilişki.

	Servikal VEGF (pg/ml) n=60			
	Kontrol grubu n=30		EDT grubu n=30	
	r	p	r	p
Doğumdaki gebelik yaşı (gün)	0.168	0.374	0.257	0.171

Her iki grupta da servikal VEGF düzeyi ile doğum zamanı arasında herhangi korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-32: Gruplardaki yaşın, serviks boyu boyu ile olan ilişkisi.

	Yaş (yıl)			
	Kontrol grubu n=30		EDT grubu n=30	
	r	p	r	p
Cx boyu (mm)	0.324	0.080	-0.347	0.060

Cx boyu: serviks boyu

Her iki grupta da yaş ile serviks boyu arasında ilişki saptanmadı.

Tablo-33: Gruplarda, serviks boyu ile gravida ve parite ilişkisi.

	Cx boyu			
	Kontrol grubu n=30		EDT grubu n=30	
	r	p	r	p
Gravida	-0.01	0.995	-0.139	0.464
Parite	-0.249	0.184	-0.111	0.558

Her iki grupta da, Cx boyunun, gravida ve parite ile herhangi bir korelasyonu saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-34: EDT grubunda, doğum haftasının serviks boyu ile ilişkisi.

EDT grubu n=30	Doğum haftası		p
	<37. GH n=13(%43.3)	≥37. GH n=17(%56.7)	
Serviks boyu <30 mm n=20 (%66.7)	n=9 (%69.2) (%45)	n=11 (%64.7) (%55)	1.000
Serviks boyu ≥30 mm n=10 (%33.3)	n=4 (%30.8) (%40)	n=6 (%35.3) (%60)	

Serviks boyu ve doğum zamanı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p=1.000$). Serviks boyu <30 mm olup tokolitik tedavi verilmeyen 2 hasta mevcuttu. Serviks boyu 24 mm saptanan ve tokolitik tedavi verilmeyen hasta, 40. gebelik haftasında doğum yaptı. Diğer hastanın serviks boyu 22 mm idi ve 39. gebelik haftasında doğum yaptı.

EDT grubundaki 30 olgudan 13'ü (%43.3) preterm doğum (<37. gebelik haftası), 17'si (%56.7) termde doğum (≥37. gebelik haftası) yaptı.

EDT grubunda, serviks boyu <30 mm olan hasta sayısı 20 (%66.7) idi; bu hastalardan 9'u (%45) <37. gebelik haftasında, 11'i (%55) ≥37. Gebelik haftasında doğum yaptı.

EDT grubunda kontraksiyon saptanan ancak serviks boyu ≥30 mm olan hasta sayısı 10 (%33.3) idi; bu hastalardan 4'ü (%40), <37. gebelik haftasından önce, 6'sı (%60) ≥37. gebelik haftasında doğum yaptı.

EDT grubunda preterm doğum yapan hastalardan (n=13) 9'unda (%69.2) serviks boyu 30 mm altında idi; 4 olgunun (%30.8) serviks boyu ≥30 mm saptandı. Serviks boyu 30 mm altında saptanmasına rağmen, term doğum yapan hasta sayısı 11 (%64.7) idi.

Tablo-35: EDT grubunda preterm ve term doğum yapanların doğum şekli açısından karşılaştırılması.

EDT grubu n=30	Doğum şekli		p
	VD n=18	C/S n=12	
<37. GH doğum n=13	n=8 (%61.5) (%44.4)	n=5 (%38.5) (%41.7)	0.880
≥37. GH doğum n=17	n=10 (%58.8) (%55.6)	n=7 (%41.2) (%58.3)	

(GH: Gebelik Haftası, VD: Vajinal Doğum, C/S: Ceserian Sectio)

EDT grubundan preterm doğum yapan (<37. GH) 13 olgudan 8'i (%61.5) vajinal doğum yaptı, 5'i (%38.5) C/S ile doğum yaptı.

EDT grubundan miadında doğum yapan 17 olgudan 10'u (%58.8) vajinal doğum yaptı, 7'si (%41.2) C/S ile doğum yaptı.

Tablo-36: EDT grubunda tokoliz durumuna göre servikal VEGF düzeylerinin karşılaştırılması.

EDT grubu	Tokoliz		p
Servikal VEGF (pg/ml)	Yok n=5	Var n=25	0.481
	544 (104-802)	315.5 (24.9-1201)	

EDT grubunda, tokolitik tedavi uygulanan grupta ortalama servikovajinal VEGF düzeyleri 315 (24.9-1201.0) pg/ml iken, tokoliz

uygulanmayan grupta ortalama servikovajinal VEGF düzeyleri 544 (104-802) pg/ml saptandı. Bu değerlere bakıldığında tokolitik uygulanan gruptaki servikovajinal VEGF düzeyleri, tedavi uygulanmayan gruba göre daha düşük izlenim vermesine rağmen, istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.481).

Tablo-37: Tokoliz durumuna göre doğum zamanının karşılaştırılması.

EDT grubu	Tokoliz		p
Doğum zamanı (gün)	Yok n=5	Var n=25	0.096
	274 (269-282)	255 (217-287)	

EDT grubunda, tokoliz uygulanan hastaların ortalama doğum zamanı ile tokoliz uygulanmayan hastaların doğum zamanı benzer bulundu (p>0.05).

Tablo-38: Tokoliz ile 2 hafta içinde doğum ilişkisi.

EDT grubu n=30		Tokoliz		p
		Yok n=5	Var n=25	0.304
2 hafta içinde doğum	Yok n=23	5(%100) (%21.7)	18 (%72) (%78.3)	
	Var n=7	0	7 (% 28) (%100)	

Tokolitik tedavi uygulanan 25 hastadan 7 'si (%28) , 2 hafta içerisinde doğum yaptı. Tokolitik tedavi uygulanan olguların %72'sinde, 2 hafta içinde doğum gözlenmedi.

Tablo-39: 2 hafta içinde doğum durumuna göre, servikal VEGF düzeyi ve serviks boyu ilişkisi.

EDT grubu n=30	2 hafta içinde doğum		p
	Yok n=23	Var n=7	
Servikal VEGF düzeyi (pg/ml)	322.7 (24.9-1201)	322.7 (60.9-927)	0.774
Cx boyu (mm)	29 (7-39)	27 (21-39)	0.666

EDT grubunda iki hafta içinde doğum durumuna göre değerlendirildiğinde ortalama servikal VEGF düzeyleri ve serviks uzunluğu benzer bulundu (p>0.05).

Tablo-40: EDT grubunda tokoliz durumuna göre doğum zamanının karşılaştırılması.

EDT grubu n=30		Tokoliz		p
		Yok n=5	Var n=25	
Doğum zamanı	<37.GH doğum	0	13 (%52)	0.052
	≥37. GH doğum	5 (%100)	12 (%48)	

EDT grubunda, tokoliz uygulanmasına göre, doğum zamanı (preterm ve term doğum olarak) karşılaştırıldığında anlamlı olmamakla beraber (p=0.052), anlamlı değere yakın sonuç elde edildi. Tokolitik tedaviye rağmen olguların %52'si preterm doğum yaptı. Tokolitik tedavi verilmeyen 5 olgunun tümü miadında doğum yaptı.

Tablo-41: Servikal VEGF düzeylerinin dilatasyon durumuna göre karşılaştırılması.

EDT grubu n=30	Dilatasyon		p
	Yok n=8	Var n=22	
Servikal VEGF düzeyi (pg/ml)	334.85 (37.10-1201)	322.7 (24.9-997)	0.945

Kontrol grubuna dahil olan 30 hastadan sadece 1'inde dilatasyon olması nedeniyle bu grupta, servikal VEGF düzeyi ile dilatasyon ilişkisi değerlendirilmedi.

EDT grubunda dilatasyon saptanan 22 olgunun ortalama servikal VEGF düzeyleri, dilatasyonu olmayan 8 olguya göre daha düşükmüş gibi görünmesine rağmen anlamlı değildi (p=0.925).

Tablo-42: EDT grubunda dilatasyon durumuna göre doğum zamanı karşılaştırılması.

EDT grubu n=30	Dilatasyon		p
	Yok n=8	Var n=22	
Gebelikteki doğum Yaşı (gün)	273 (217-287)	257 (217-287)	0.420

EDT grubunda, doğum zamanının dilatasyon durumuna göre karşılaştırılmasında, dilatasyonu olmayan hastalar daha geç doğum yapmış gibi görünmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.420$).

Tablo-43: EDT grubunda doğum haftasının, doğum kilosu, serviks boyu, BMI (body mass index), servikovajinal VEGF, doğum şekli karşılaştırılması.

EDT grubu	Doğum haftası		p
	<37. GH doğum	≥ 37. GH doğum	
Doğum kilosu(gr)	2340 ± 453.1 n 13	3370 ± 418.65 n 17	<0.001
Cx boyu(mm)	29.15 ± 5.2 n 13	27.23 ± 9.06 n 17	0.506
BMI(kg/m ²)	27.5 ± 5.14 n 13	26.1 ± 3.28 n 17	0.367
Servikal VEGF (pg/ml)	358.16 (24.9-966.9) n=13	461.78 (81.9-1201) n=17	0.408
Doğum şekli			0.880
• VD n=18	n=8 (%44.4)	n=10 (%55.6)	
• C/S n=12	n=5 (41.7)	n=7 (%58.3)	

EDT grubunda preterm doğum yapan olguların (n=13) ortalama doğum ağırlığı 2340 ± 453 gr iken, miadında doğum yapan olguların doğum ağırlığı 3370 ± 418 gr idi. Bu değerlere göre, preterm doğum yapanların doğum ağırlıkları anlamlı derecede düşük saptandı ($p< 0.001$).

EDT grubunda, preterm doğum yapan olguların serviks boyları ile termde doğum yapan olguların serviks boyları benzerdi ($p=0.506$). Benzer şekilde, preterm ve term doğum yapan hastaların BMI (kg/m²) değerleri benzer bulundu ($p=0.367$).

Preterm doğum yapan olguların ortalama servikal VEGF düzeyleri (358 pg/ml), term doğum yapan olguların servikal VEGF düzeylerinden (461 pg/ml) düşük gibi görünmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.408$).

EDT grubunda, kanda VEGF bakılan 10 olgudan 1'i, <37. Gebelik haftasında doğum yaptı, 9'u miadında doğum yaptı; preterm doğum yapan hastanın kan VEGF düzeyi (18.3 pg/ml), term doğum yapan hastaların ortalama kan VEGF düzeyi (23.01 pg/ml) saptandı; ancak preterm doğum yapan olgu sayısının 1 olması nedeniyle istatistiksel hesaplama yapılamadı.

EDT grubunda 18 olgu vajinal doğurtuldu, 12 olguya C/S uygulandı. Vajinal doğurtulan olgulardan 8'i (%44.4) <37. Gebelik haftasında, 10'u (%55.6), ≥37. gebelik haftasında doğum yaptı.

C/S uygulanan 12 olgudan 5'i (%41.7), <37. gebelik haftasında, 7'si (%58.3) ≥37. gebelik haftasında doğum yaptı. Grupta preterm ve term doğum yapan hastaların doğum şekli istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.880$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre erken doğum, yenidoğanın kilosuna bakılmaksızın, doğumun 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmesidir. Erken doğum eylemi ise 20 - 37. gebelik haftaları arasında servikste silinme ve dilatasyona neden olacak etkinlikte sık ve güçlü uterus kontraksiyonlarının olmasıdır. Preterm doğum eylemi olgularının yaklaşık yarısı erken doğumla sonuçlanmaktadır.

Erken doğum, tüm dünyada önemini yitirmeden günümüze kadar devam eden sağlık sorunudur. Bebek ölüm oranı, sağlık sistemlerinin uluslararası karşılaştırılmasında önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Erken doğumlar, yeni verilere göre tüm doğumların %5-25'ini oluşturmakta ve perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemelere rağmen erken bebek ölümlerinin %75'inden sorumludur (215). Prematürite, erken bebek ölümlerinin yanı sıra önemli perinatal morbidite nedenidir (1, 21). Bu komplikasyonların önlenmesi popülasyonun genel sağlık durumunu iyileştirecektir.

Neonatal mortalite oranları incelendiğinde, %83'ünün 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde, bunların da en çok sekel ve ölüm oranı 34. haftadan önce doğan yenidoğanlarda görülmektedir (19, 216). Bu nedenle erken doğumlar gebelik haftasına göre de gruplandırıldığında 28 haftadan küçük olması aşırı prematürite, 28-31 haftalar arası ağır prematürite, 32 - 33 haftalarda olması orta prematürite, 34-36 haftalarda ise geç prematürite veya terme yakın olarak sınıflandırılabilir (26).

Normal doğumu başlatan mekanizmalar gibi, erken doğumun patogenezi de çok sayıda yayınlanmış çalışmaya rağmen tam bilinmemektedir. Genetik, patofizyolojik, çevresel etkenlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir olay olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon, inflamasyon, uterus gerginliği ve vasküler bozuklukların olduğu gebelikler, erken doğumla sonuçlanabilmesi nedeniyle '*Erken Doğum Sendromu*' olarak adlandırılması önerilmiştir (217).

Multifaktöriyel etyolojisinden dolayı, erken doğum riski olan kadınları belirlemek zordur. Çoğu vakada enfeksiyonla ilgili patolojik bir süreç söz konusu iken, normalde termde olması gereken fizyolojik sürecin erken aktivasyonu ile de olabilir. Önceden erken doğum yapmış olmak, sigara, periodontal hastalık, vücut kitle indeksinin düşük olması erken doğum için risk faktörleridir. İkinci trimesterde servikal uzunluğun kısalması ve servikovajinal sıvıda fetal fibronektin seviyesinin artması erken doğum tahmininde güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir.

Erken doğumun azımsanmayacak sıklıkta görülmesi ve ciddi problemler yaratan sonuçları nedeniyle ilgi tarama ve tedaviye odaklanmıştır. Tarama ile erken dönemde saptanıp tedavisi başlanırsa, tedavinin faydası artar ve erken doğumların ekonomik yükü azalır. Erken doğum bu özellikleri ile Dünya Sağlık Örgütü'nün tarama kriterlerini karşılamaktadır. Ancak erken doğumun mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olmasından dolayı uluslararası kabul görmüş etkin bir tedavisi yoktur. Tarama, önceki yıllarda hastanın obstetrik anamnezi, demografik verileri ve risk faktörleri ile yapılmıştır (118). Ancak bu yöntemle taramanın sensitivitesi ve spesivitesi düşüktür. Ayrıca erken doğumların yaklaşık yarısı ilk gebelikte ve bilinen risk faktörü olmayan gebelerde olmaktadır. Bu nedenle risk skortlama sistemi günümüzde tercih edilmemektedir.

Geçmişte uterin kasılmaların sıklığı ile erken doğum arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış, evde uterin aktivite ölçümü yapan sistemler kullanılmıştır. Erken doğum yapan hastalarda uterin kontraksiyonların sıklığı değişkenlik göstermektedir. Ayrıca erken doğum kontraksiyonları olan hastaların bir kısmı da termde doğum yapmaktadır (218). Bu nedenle uterin kontraksiyon takibi, günümüzde erken doğum tahmini amacıyla kullanılmamaktadır.

Transvajinal ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi objektif ve invazif olmayan bir yöntemdir. Bu yöntem serviksdeki hunileşme veya membran protrüzyonu gibi anatomik değişiklikleri gösterebilir. Ultrason eksternal os henüz kapalıyken, internal osdaki açılmayı ortaya koyarak serviksin dinamik fonksiyonu hakkında bilgi verir (217). Servikal uzunluk

ölçümleri özellikle düşük riskli grupta erken doğum öngörüsünde yetersiz bulunmuştur. Ultrasonografik ölçüm bu grupta, biyokimyasal belirteçlerle kombine edilirse pozitif prediktif değeri artırılabilir. Preterm Prediction Study'de erken doğum öyküsü olan gebelerde, servikal uzunluk <25 mm ve vajinal sıvıda fetal fibronektin pozitifse 32. haftadan önce doğum ihtimali % 50 olarak bildirilmiştir (219).

Öcal ve ark.'nın (220) yaptığı bir çalışmada, serviks boyu <15 mm olan hastalarda 32. haftadan önce doğum riski % 50 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda EDT grubunun serviks boyu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.001$). Ancak her iki grupta da serviks boyu ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı; benzer şekilde EDT grubunda, preterm doğum yapan olgular ve term doğum yapan olgular karşılaştırıldığında serviks boyu ölçümleri benzer bulundu ($p=0.506$). Serviks boyu kısa (<30 mm) saptanan 20 olgunun 11'i termde doğum yaptı; bu da uygulanan tedavinin etkinliğine bağlanabilir.

Serviksin ascendan enfeksiyonlara karşı mekanik ve immünolojik bir bariyer olduğu bilinmektedir. Servikal bariyerde defekt oluşması asendan enfeksiyonun intrauterin ortama ulaşmasına, inflamasyonun başlamasına, serviksin olgunlaşmasına ve uterin kasılmaların başlamasına, membran rüptürüne neden olabilmektedir. Bu durumda membranların rüptürü, servikal uzunluktan daha ciddi bir risk faktörü olabilmektedir. Servikal os kapalı olduğu sürece 10 mm'den kısa serviks uzunluğunun bile terme ulaşabilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (220). Nitekim bizim çalışmamızda da membran rüptürü olmaksızın serviks boyu kısa olan olguların %55'i, 37. hafta ve üzerinde doğum yaptı.

Erken doğum her gebelikte olabilir, ancak bazı kadınlar diğerlerinden daha yatkındırlar. Göksever ve ark.'nın (221), erken doğumlarda epidemiyolojik risk faktörlerini belirledikleri araştırmalarında, çoğul gebeliği en önemli risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Bunu maternal ve fetal kilo alımı, gebelik komplikasyonlarının eşlik etmesi, anormal fetal prezentasyon ve anne yaşı izlemektedir. Erken doğum öyküsü, anne boyunun kısa olması, anne yaşının 21'den küçük veya 36'dan büyük olması, düşük sosyoekonomik

düzyey önemli risk faktörlerindendir. Diğer risk faktörleri arasında nulliparite, çoğul gebelik, vajinal kanama varlığı, servikal değışikliklerin olması ve uterus kontraksiyonlarının 29. gebelik haftası öncesinde artması sayılabilir (21). Bu faktörler arasında en önemli risk faktörü annenin önceki gebeliğinde erken doğum yapmış olmasıdır. Bu da riski 2,5 kat arttırmaktadır (222). Güvenal ve ark.'nın (223) yaptığı çalışmada ise demografik ve obstetrik özellikler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza çoğul gebeliğı olan olgular dahil edilmedi. Demografik özellikler değerlendirildiğinde olguların yaşları 17 ile 39 arasında değışmekte idi. Yaş dağılımına göre iki grup karşılaştırıldığında, EDT grubundaki hastaların yaş ortalaması anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.039$). Yaş dağılımındaki bu anlamlı farklılığın sonuca etkisi konusunda ek çalışmalar yapılabilir. Olgular gravida ve paritelerine göre değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol grubu arasında fark yoktu.

Gebelik sırasında beslenme durumu BMI ile değerlendirilebilir. Gebelikte düşük BMI, artmış spontan erken doğum ile birliktelik göstermekte iken, obezite koruyucu gibi görünmektedir (57). Ancak maternal obezite, nöral tüp defektleri gibi konjenital anomalileri arttırabilir ve bu infantların erken doğmaları olasıdır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da ortalama BMI değeri düşük değildi, ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p= 0.079$). Kontrol grubunda 3 olgu, EDT grubunda 13 olgu preterm doğum yaptı; bu hastaların BMI dağılımları da benzer bulundu ($p=0.994$). EDT grubunda, preterm ve term doğum yapan hastalar karşılaştırıldığında da BMI ortalamaları benzerdi ($p=0.367$).

İlk gebelikleri erken doğum ile sonuçlanmış kadınlarda tekrarlayan erken doğum riski, ilk doğumlarını termde gerçekleştirmiş kadınlara oranla 3 kat artmıştır. Çarpıcı şekilde, ilk 2 gebeliğı erken doğumla sonuçlanan kadınların neredeyse üçte biri, üçüncü gebeliklerinde de erken doğum yapmışlardır (21). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda hiç EDT ve/veya preterm doğum anamnezi bulunmazken, EDT grubunda iki hastada, hem EDT hem de erken doğum anamnezi vardı ve iki olgu da yine preterm doğum yaptı. Ancak bu sayılar istatistiksel analiz yapmak için yetersizdi.

Lockwood ve ark.'nın (42) çalışmasına göre sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda erken doğum riski %50 daha fazla olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sosyoekonomik düzey, gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.06$). Aylık gelir ile doğum zamanı arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı.

Yatak istirahati gerek erken doğum eyleminden korunmada, gerek erken doğum tehdidi bulunan olgular için obstetrisyenlerin sıklıkla önerdiği yöntemlerden birisidir. Bu yönteminin etkinliği konusunda tekil gebeliklerde yapılmış prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda yararının olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle gebeliklerde fiziksel aktivitenin azaltılmasının erken doğum eylemi için riski azalttığı sanılsa da bunu destekleyen bilimsel veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla erken doğum eyleminde tedavinin bir komponenti olarak yatak istirahatinin yer alması tartışmalıdır (224, 225). Tokoliz uygulaması ise, halen tartışmalı bir konu olmakla beraber birçok çalışmada anlamlı bir etkinliği olmadığı ancak fetal akciğer matürasyonu ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazanma amaçlı başlanması önerilmektedir (225, 226). Bizim çalışmamızda, EDT grubunda tokolitik tedavi başlanan hasta sayısı 25, tokolitik tedavi verilmeyip yatak istirahati ve/veya IV (intravenöz) hidrasyon uygulanan hasta sayısı 5 idi. Doğum zamanı açısından karşılaştırıldığında, tokolitik tedavi uygulanan olgular daha erken doğum yapmış izlenimi vermesine rağmen istatistiksel anlamı yoktu ($p=0.096$).

VEGF, anjiyogeneziste anahtar rolü olan sitokindir. Doku hipoksisinde, vazospastik durumlarda, bazı sitokinlerin uyarısı ile ve hormonal regülasyon ile yapımı artan, osteogeneziste, embriyogenezde, trofoblastların endovasküler invazyonunda, implantasyonda ve anjiyogenezisinde temel rol alan glikoproteindir (188).

Birçok hastalığın fizyopatolojisinde VEGF'ün incelendiği çalışmalar yapılmıştır (191). Jinekolojik alandaki çalışmalar ise en çok servikal malignite ve endometriozis (194) ile ilgilidir. Obstetrik alanındaki çalışmalar kısıtlı

olmakla beraber, en sık preeklampsi üzerine yapılmıştır ve son zamanlarda doğumdaki önemi araştırılmaktadır.

Gebelik süresince, servikte gebeliğin başından sonuna kadar devam eden enzimatik ve anjiogenik değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklere yol açan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir (195). Yapılan araştırmalarda, servikal stromada VEGF'ün eksprese edildiği ve bunun da gebelik süresince serviksin anjiogenetik transformasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. VEGF gebelik sürecindeki servikal remodelingte kritik öneme sahiptir. Servikal *remodeling*; serviksin *yumuşama*, *olgunlaşma*, *dilatasyon*, *silinme* ve *postpartum onarım* aşamalarından oluşmaktadır; ve bu süreçler gebeliğin başından sonuna kadar düzen içerisinde oluşmaktadır (195-197). Bu aşamalardan herhangi birinde aksama meydana gelirse, preterm doğum veya uzamış doğum gibi obstetrik komplikasyonlar ortaya çıkar (197).

Bu bilgilerin ışığında VEGF'ün, servikal uzunluk ile birlikte preterm doğumun öngörülmesindeki önemini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda preterm doğum açısından risk faktörü olmayan sağlıklı kontrol grubu ile EDT saptanan grubun servikovajinal sekresyonlardaki VEGF düzeyleri benzer bulundu ($p=0.554$). Benzer şekilde iki grubun serum VEGF düzeylerinde de farklılık saptanmadı ($p=0.280$). EDT grubunda, preterm doğum yapan olgular, termde doğum yapan olgularla karşılaştırıldığında preterm doğum yapan olgularda düşükmüş gibi görünse de anlamlı değildi ($p=0.408$). Kontrol grubunda serviks boyu ile servikovajinal VEGF düzeyi ile korelasyon saptanmazken, serviks boyu ile serum VEGF düzeyi arasında pozitif yönde ilişki saptandı ($p=0.025$); serviks boyu kısaldıkça serum VEGF düzeyi de azalmakta idi. EDT grubunda ise serviks boyu ile serum ve servikovajinal VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda örnek alınma haftası ile serum ve servikovajinal VEGF düzeyleri arasında ilişki saptanmadı; ancak EDT grubunda örneğin alınma haftası ile servikovajinal VEGF düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0.032$); örneğin alınma haftası arttıkça servikovajinal VEGF düzeyi de artmakta idi. EDT grubunda dilatasyon olan olguların ve dilatasyonu

olmayan olguların ortalama servikovajinal VEGF düzeyleri benzer bulundu. EDT grubunda tokoliz uygulanan olgularla tokolitik tedavi verilmeyen olguların servikovajinal VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında, tokolitik tedavi uygulanan olguların düzeyleri daha düşük gibi görünmesine rağmen anlamlı değildi ($p=0.481$)

Biyokimyasal belirteçlere düşük riskli olgularda bakılması herhangi bir yarar sağlamamakta ve önerilmemektedir. Fakat, preterm doğum için risk taşıyan olgularda kullanımı ve yararlılığı konusunda literatürde çok çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda, her bir belirtecin faydalı yanları olduğu gibi, tanıda kısıtlamaları da bulunmaktadır.

Sonuç olarak, erken doğum eyleminin tanısı için dijital muayene ve TVUSG yaygın olarak ülkemizde kullanılmasına rağmen biyokimyasal belirteçler fazla kullanım alanı bulamamıştır. Son yıllarda fibronektin ile ilgili sayısız çalışmalar yapılmış ve meta analizler yayınlanmıştır. Serum ve servikovajinal VEGF düzeyleri her iki grupta da benzer bulundu. EDT grubunda ise preterm doğum yapan hastalarda, term doğum yapan olgulara göre servikovajinal VEGF düzeyleri düşük izlenimi vermesine rağmen anlamlı değildi. Dolayısı ile preterm doğumu öngörmeye faydalı bilgiler sağlanabilmesi için, VEGF'ün özellikle erken doğum açısından yüksek riskli gebelerde bakılması planlanabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, Du Bard MB, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:78-84.
- 2- James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. Yüksek riskli gebelikler. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008. 1304
- 3- King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta mimetics in preterm labour: an overview of the randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 211-22.
- 4- Kragt H, Keirse MJNC. How accurate is a woman's diagnosis of threatened preterm delivery. In Chalmers I, Enkin M; Keirse MJNC (eds): *Pre-term labour: Effective care in pregnancy and childbirth*. Vol. 1. Oxford: Oxford University Press; 1989. 694-745.
- 5- Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers CV. Controlled trial of hydration and bed rest vs. bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 775-9.
- 6- Sunagawa S, Takagi K, Ono K, Miyachi K, Kikuchi A, Comparison of biochemical markers and cervical length for predicting preterm delivery. *J Obstet Gynaecol* 2008; Res Vol. 34, No. 5:812-9.
- 7- Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489-97.
- 8- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *HealthStats*. Hyattsville, 2006.
- 9- Gelişen O. Erken doğum. Maternal-fetal tıp ve perinatoloji. In: Bektaş MS, Demir N, Koç A (eds). *OBSTETRİK: Maternal-fetal tıp ve perinatoloji*. Ankara: Medikal Network; 2001. 1149-55.
- 10- Creasy RK. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnick R (eds). *Maternal fetal medicine: Principles and practice*. Philadelphia: Saunders; 2004. 494.
- 11- Antonia M, Joussen, Thomas W. Gardner, Bernd Kirchhof, Stephen J. Ryan. Retinal vascular disease. In: Jandek C, Foerster MH (eds). *Clinical course and treatment*. 2007; 20: 403.
- 12- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012; 379: 2162-72.
- 13- Daniel GK, Anthony MV. The utility of fetal fibronectin in the prediction and prevention of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008;1:106-12
- 14- Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği: Neonatoloji Prematürite 2004. 119-24.
- 15- Born too soon. The global action report on preterm birth. WHO 2012.
- 16- Amon E. Preterm labor. In : Reece EA, Hobbins JC (eds). *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven;1999. 1529-79.
- 17- Rush RW, Davey DA, Segall ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 806-11.

- 18-** Maternal and Child Health Consortium. 6th Annual Report: Confidential Enquiries into Stillbirths and Deaths in Infancy (CESDI). London: HMSO;1999.
- 19-** Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, et al. A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:78-82.
- 20-** Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1203-7.
- 21-** Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Williams Obstetrics*. 21st edition. 2001. 689-727.
- 22-** Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, et al. Contribution of preterm delivery to prenatal mortality. *Br Med J* 1976;2:965-70.
- 23-** Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005; 112: 1–3
- 24-** Reddy UM, Ko CW, Raju TN, et al. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2009;124:234-40.
- 25-** Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008; 121: 223-32.
- 26-** Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352: 9-19.
- 27-** Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; İntrauterin büyüme bozuklukları. 2004. 132-43.
- 28-** Centers for disease control and prevention. National center for health statistics. VitalStats 2011. <http://www.cdc.gov/nchs/vitalstats.htm>.
- 29-** Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1997; 86: 503-11.
- 30-** Cartlidge PHT, Stewart JH. Survival of very low birthweight and very preterm infants in a geographically defined population. *Acta Paediatr* 1997;86:105-10.
- 31-** Hoffman EL, Bennett FC. Birth weight less than 800 grams: changing outcomes and influences of gender and gestation number. *Pediatrics* 1990;86:27-34.
- 32-** Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. Can a snapshot sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:990-5.
- 33-** Meis PJ, Errest JM, Moore ML, et al. Regional programme for prevention of premature birth in northwestern North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:550.
- 34-** Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005;105:1084–91.

- 35-** Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, et al. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991;77: 343-47.
- 36-** Meis PJ, Mercer BM, Iams JD, et al. The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births, Maternal-fetal medicine units network of the national institute of child health and human development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 562.
- 37-** Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* 2002;124:1-17.
- 38-** Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103: 551-63.
- 39-** Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception in Australia and New Zealand 1990. Sydney, ISSN 1992;1038-40.
- 40-** Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF, Ablini SM, Salafia CM. Does idiopathic preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1480.
- 41-** Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1504-8.
- 42-** Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:675.
- 43-** Monaghan SC, Little RE, Hulchiy O, et al. Risk factors for spontaneous preterm birth in two urban areas of Ukraine. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:123-30.
- 44-** Holzman C, Paneth N, Little R, Pinto-Martin J. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. *Pediatrics* 1995;95:66-8.
- 45-** Centers for disease control and prevention (CDC). Smoking during pregnancy- United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:911-5.
- 46-** Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;6:125-140.
- 47-** Kesim MD. Sigara ve gebelik. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2004;38:7-14.
- 48-** Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5:231-41.
- 49-** Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2167-76.
- 50-** Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2000; 89:1117-9.

- 51-** Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod* 2003;68:2274-80.
- 52-** Kyrklund-Blomber NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: Risk related to gestational age and on set of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 1051-5.
- 53-** Gennaro S, Fehder W, Nuamah IF, Campbell DE, Douglas SD. Caregiving to very low birthweight infants: a model of stress and immune response. *Brain Behav Immun* 1997;11:201-15.
- 54-** Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ. Preterm Birth. In: *Williams obstetrics* 1997. 797-826.
- 55-** Hedegard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 1993;307:234.
- 56-** Dayan J, Creveuil C, Helicovie ZM. Role of anxiety and depression in the on set of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 2002;155:293-301.
- 57-** Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:882-6.
- 58-** Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996;275:1127-8.
- 59-** Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, et al. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992;56: 365-70 .
- 60-** Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1218-22.
- 61-** Marti-Carvajal A, Pena-Marti G, Comunian-Carrasco G, et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group results in Valencia. Venezuela: *Arch Latinoam Nutr* 2004;54:45-9.
- 62-** Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvale G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:402-8.
- 63-** Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160:886-92.
- 64-** Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome *J Nutr* 2003;133:1737-40
- 65-** Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr* 2003;133:1645-8.
- 66-** Villar J, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1124-31.
- 67-** Hoffman JD, Ward K. Genetic factors in preterm delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:203.
- 68-** Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327:313
- 69-** Kesim M, Erdem H, Keklikoğlu M, Karlık G. Adolesan gebelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1993;7:111-3
- 70-** Strobino DM, Ensminger ME, Kim Yj, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol* 1995;142:504-14.

- 71-** Stevens-simon C, Barrett J, McGregor, et al. Short cervix: cause preterm delivery in young adolescent J Matern Fetal Med 2000;9:342-7.
- 72-** Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol 2004;104:727-33
- 73-** Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, et al. The Alabama preterm birth project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2006;195:792-6.
- 74-** Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. BJOG 2006;113:17-42.
- 75-** Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet 2006;94:5-11.
- 76-** Meis PJ, Michielutte R, Pters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. Univariable and multivariable analysis. Am J Obstet Gynecol 1995;173:590-7
- 77-** Lumley J. Epidemiology of preterm birth. İlailleres Clin Obstet Gynecol 1993;7: 477-98.
- 78-** Sezer H, Özden S, Bozdağ H, Dayıcıoğlu V. Gebeliğin üçüncü trimesterinde düşük hemoglobin düzeyinin preterm doğum oranı ve yenidoğan doğum ağırlığı üzerine etkisi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2002;33:7-10.
- 79-** Parsons MT, Spellacy WN. Erken doğum eylemi. İn: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds). Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Lippincott Company 7.th edition. İstanbul: Yüce reklam/yayım/dağıtım; 1997. 289-304.
- 80-** Jacobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2007;109:309–13
- 81-** Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al: The preterm prediction study: Association of mid-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2000;183:662-3.
- 82-** Foix-L'Helias L, Ancel PY, Blondel B. Risk factors for prematurity in France and comparsons between spontaneous prematurity and induced labor: results from The National Perinatal Survey 1995. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000;29 :55-65.
- 83-** Wang X, Zuckerman B, Coffman GA, Corwin MJ: Familial aggregation of low birt weight among whites and blacks in the United States. N Engl J Med 1995; 333:1744
- 84-** Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm birth. Prenat Neonat Med 1998; 3: 86.
- 85-** Relman DA, Loutit JS, Schmidt RM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identifi cation of uncultured pathogens. N Engl J Med 1990;323:1573-80.
- 86-** Russell P. Infl ammatory lesions of the human placenta. I. Clinical signifi cance of acute chorioamnionitis. Diagn Gynecol Obstet 1979;1:127–37.
- 87-** Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in diff erent patient populations. Obstet Gynecol 1990; 75: 622–26

- 88-** Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
- 89-** Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in membranes dont always cause preterm labor *Pediat Res* 2005;57:404–11
- 90-** Mc Donald HM, O’loghlin JA, Jolley P. Prenatal microbiological risk factors associated preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992;9:190-1
- 91-** Gelişen O, Çalışkan E. Erken Membran Rüptürü. Maternal-fetal tıp ve perinatoloji İn: Beksaç MS, Demir N, Koç A (eds). OBSTETRİK. Maternal-fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network; 2001. 1156-65.
- 92-** Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
- 93-** Nguyen DP, Gerber S, Hohlfeld P, et al. Mycoplasma hominis in mid-trimester amniotic fluid: relation pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2004;32:323-6.
- 94-** Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer I, Thomsen P, Wiqvist N. Endotoxin and interleukin-1 alpha in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 1161-3.
- 95-** Carey JC, Klebanoff MA. Metronidazole treatment increased risk of preterm birth in asymptomatic women with trochomonas. *Am J Obstet Gynecol* NICHD MFMU Network 2000;182:17.
- 96-** Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, et al. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi; 1996. 1481-9.
- 97-** Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N engl J Med* 1998;338:663-70.
- 98-** Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: A clinical risk asenssment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-93.
- 99-** Challis JRG, Sloboda DM, Alfaidy N, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* 2002;124:1-17.
- 100-** Altınok T, Aksu MF, Atası T. Doğumun başlamasında anne progesteron, 17 β östradiol ve kortizon düzeylerinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1983; 14: 339.
- 101-** Bejar R, Curbelo V, Davis C, et al: Premature labor. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981;57:479.
- 102-** Schoonmaker JN, Lawellin DW, Lunt B, McGregor JA. Bacteria and inflammatory cells reduce chorioamniotic membrane integrity and tensile strength. *Obstet Gynecol* 1989;74:590-7.
- 103-** Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Ernest JM, Moore ML. The prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1231-9.
- 104-** Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:122.
- 105-** Gyr TN, Malek A, Mathez–Loic F, et al. Permeation of human chorioamniotic membranes by E.Coli in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:223.

- 106-** Gomez R, Romero R, Mazor M, et al. The role of infection in preterm labor and delivery. In: Elder M, Romero R, Lamont R, eds. *Preterm Labor*. London: Churchill Livingstone 1997. 85-125.
- 107-** Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:267-79.
- 108-** Leppert PC, Cerrata CM, Mandl I. Orientation of elastic fibers in human cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:219-24.
- 109-** Miramoto T, Arai K, Hirkawa S, Nagai Y. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant state. *Am J Obstet Gynecol* 1982;156:138-44.
- 110-** Goliehowski AM, King SR, Mescaro K. Pregnancy-related changes in rat cervical glycosaminoglycans. *Biochem J* 1980;192:1-8.
- 111-** Zanini A, Ghidini A, Morchi S, et al. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 gel: intracervical versus intravaginal route. *Obstet Gynecol* 1990;76:681-3.
- 112-** Norman M, Efran G, Malmström A. Prostaglandin E2 induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. *Obstet Gynecol* 1993; 82:1013-20.
- 113-** Karaman AŞ, Uran B, Erler A, Vural AH. Gebeliğin sonlandırılmasında intraservikal prostaglandin E2 jeli ve intraamniotik hipertonic NaCl solüsyonu ile yapılan karşılaştırılmalı bir çalışma. *Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi* 1992;6:148-53.
- 114-** Rath W, Osmer R, Gril BCA, et al. Biochemical changes in human cervical connective tissue after intracervical application of prostaglandin E2 Prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1993;45:375-84.
- 115-** Magann EF, Perry KG, Dockery JR, Bass JD, Chauhan SP, Morrison JC. Cervical ripening before medical induction of labor: A comparison of prostaglandin E2 estradiol, and oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1702-8.
- 116-** Rayborn WF, Wagner RJ, Barrs VA, et al. An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor of term. *Obstet Gynecol* 1992;79:374-9.
- 117-** Papiernik E. Le coefficient de risque d'accouchement premature. *Presse Med* 1969; 77:793.
- 118-** Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692-5.
- 119-** Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides KH. Infection: amniorexis, preterm delivery, neonatal sepsis. In: Nicolaides KH (eds). *Preterm prelabour amniorrhexis*. Newyork-London: The Parthenon Publishing Group, 1996:51-74.
- 120-** Covington DL, Carl J, Daley JG, Cushing D, Churchill MP. Effects of the North Carolina prematurity program among public patients delivering at New Hanover Memorial Hospital. *Am J Public Health* 1988;78:1493-5.
- 121-** Main DM, Richardson DK, Hadley CB, Gabbe SG. Controlled trial of preterm labor detection program. Efficacy and costs. *Obstet Gynecol* 1989;74:873-7.

- 122-** Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:873-9.
- 123-** Holbrook RH Jr, Laros RK Jr, Creasy RK. Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinat* 1989;6:62.
- 124-** Şener T. Preterm eylem ve doğum In: Kişnişci HA, Gokşin E, Durukan T, Ustay K, Ayhan A, Gurgan T, Onderoğlu LS. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Ankara: Guneş Kitabevi; 1996. 1465-80.
- 125-** Buekens P, Alexander S, Boutsen M: Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy: *Lancet.* 1994;344:841.
- 126-** Ermiş H, Has R, Kalelioğlu İ, et al. Düşük riskli tekil gebeliklerde 20-24. gebelik haftaları arasında sonografik servikal uzunluk ölçümü ile preterm doğum eyleminin belirlenmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2002; 16: 73-83.
- 127-** Özdemir İ, Demirci F, Yücel O. Düşük riskli tekil gebelerde 20-24. haftalarda transvaginal servikal uzunluk ölçümü ve servikal hunileşme ile preterm doğumun öngörülmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji* 2003; 7:15-9.
- 128-** Iams JD. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. In: Piktin RM, Scott JR (eds). *Clinical Obstetrics and Gynecology.* J. B. Lippincott Co. Philadelphia: 1995;38:675-87.
- 129-** Zlatnik FJ, Yankowitz J, Whitham J, Burmeister LF. Vaginal ultrasound as an adjunct to cervical digital examination in women at risk of early delivery. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:12-6.
- 130-** Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, et al. Cervical ultrasonography compared with manuel examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:723-30.
- 131-** Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567.
- 132-** Gomez R, Galasso M, Romero R. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is beter than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:956.
- 133-** Berghella V, Roman A. Does funneling increase the incidence of preterm birth in women with normal cervical length? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:147.
- 134-** To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:200-3.
- 135-** Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical as detected by vaginal ultrasonography as markers for pre-term delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1465-72.
- 136-** Chan YL, Lam WWM, Lau TK, et al. Cervical assessment by magnetic resonance imaging - its relationship to gestational age and interval to delivery. *Br J Radiol* 1998;71:155-9.
- 137-** Olah KSJ. The use the magnetic resonance imaging in the assessment of the cervical hydration state. *BJOG* 1994;101:225–7.

- 138-** Levine D, Barnes PD, Edelman RR. Obstetric MR Imaging. *Radiology* 1999;211:609-17.
- 139-** Moore TR. Patterns of human uterine contractions: Implications for clinical practise. *Semin in Perinatol* 1995;19:64-72.
- 140-** Schreyer P, Caspi E, Natan NB, Tal E, Weinraub Z. The predictive value of fetal breathing movement and Bishop score in the diagnosis of the 'true' preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:886-9.
- 141-** Godstein I, Romero R, Merrill S, Wan M, O'Connor TZ, Mazor M, Hobbins C. Fetal body and breathing movements as predictors of intraamniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:363-8.
- 142-** Illsley R, Thompson R. Social characteristics identifying women at risk for premature delivery. In: Thurnbull AC, Woodward FP (eds). *Prevention of handicap through antenatal care*. Amsterdam: Associated Scientific Publishers. 1976.
- 143-** Besinger RE, Compton AA, Hayashi RH. The presence or absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:753-7.
- 144-** Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:516-25.
- 145-** Rath W. Die ubertragung der schwangerschaft-prostoglandine als ursache fur den geburtsbeginn. *Z Geburtsh u. Perinat* 1994;198:207-14.
- 146-** Goodwin TM, Jackson GM, McGregor JA, et al. Increased incidence of preterm labor and preterm delivery associated with increased salivary estriol level. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:326.
- 147-** Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000;96:490-7.
- 148-** Bozdağ H, Ertekin K, Sezer H, et al. Erken membran rüptürü ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2003;34:13-16.
- 149-** Ramsey PS, Tamura T, Goldenberg RL, et al. The preterm prediction study: elevated cervical ferritin levels at 22 to 24 weeks of gestation are associated with spontaneous preterm delivery in asymptomatic women. National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:458-63.
- 150-** Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, et al. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18:163-6.
- 151-** Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993;82:509-14.
- 152-** Leung TN, Chung TK, Madsen G, et al. Elevated mid-trimester maternal corticotrophin-releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:1041-6.
- 153-** Maymon R, Bahari C, Moroz C. Placental iso-ferritin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74: 597-9.

- 154-** Persinger NA, Zakher A, Huker U, Pescia G, Schneider A. A sensitive enzyme immunoassay for PAPP-A a possible first trimester method of screening for Down syndrome and other trisomies. *Arch Gynecol Obstet* 1995;256:185-92.
- 155-** Handschuh K, Guibourdenche J, Guesnon M, et al. Modulation of PAPP-A expression by PPARgamma in human first trimester trophoblast. *Placenta* 2006;27:127-34.
- 156-** Laursen LS, Kjaer-Sorensen K, Andersen MH, Oxvig C. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5. *Mol Endocrinol* 2007;21:1246-57.
- 157-** Grisaru-Granovsky S, Halevy T, Planer D, et al. PAPP-A levels as an early marker of idiopathic preterm birth: a pilot study. *J Perinatol*. 2007 ;27:681-6.
- 158-** Towers CV, Lewis DF, Asrat T, Gardner K, Perlow JH. The effect of colonization with group B streptococci on the latency phase of patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 1139-42.
- 159-** Christmas JT, Wendel GD, Bawdon RE, et al. Concomitant infection with *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:295-8.
- 160-** Bobitt JR, Hayslip CC, Damoto JD. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981;15:947-52.
- 161-** Riedewald S, Kreutzmann IM, Heinze T, Saling E. Vaginal and cervical pH in normal pregnancy and pregnancy complicated by preterm labor. *J Perinat Med* 1990;18:181-186.
- 162-** Ngassa PC, Egbe JA. Maternal genital *Chlamydia trachomatis* infection and the risk of preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 1994;47:241-6.
- 163-** Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6 and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839-50.
- 164-** Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6 and gram-stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 805-16.
- 165-** Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1035-44.
- 166-** Bastawissi AY, Willians MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;95:1056-64.
- 167-** Romero R, Jimenez C, Lohda AK, et al. Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:968-974.

- 168-** Fişicioğlu C, Eryılmaz N, Gürbüz A, et al. Preterm travayda intraamniotik enfeksiyon tanısında amniyotik sıvı glikoz konsantrasyonunun değeri. *Kadın Doğum Dergisi* 1994;10:12-6.
- 169-** Lockwood CJ, Senjei AF, Dirche MR. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669.
- 170-** Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 2002;115:3861-3.
- 171-** Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, et al. The preterm study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996;87:656-60.
- 172-** Lockwood CJ, Senjei AF, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-74.
- 173-** Lockwood CJ, Wein RW, Lapinski R, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798-804.
- 174-** Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43:746-58.
- 175-** Daskalis J, Papantoiou NE, Koutsodimas NB, Antsaklis G. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth. *J Obstet Gynecol*. 2000;20:347-53.
- 176-** Koenn ME. Fetal fibronectin. *Clin Lab Sci*. 2002;15:96-8.
- 177-** Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, et al. Vaginal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks' gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:469-75.
- 178-** Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15:78-89
- 179-** Thorp JM, Lukes AG. Predictors of positivity for cervico-fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:247.
- 180-** Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996;87:656.
- 181-** Speroff L. The Endocrinology of pregnancy. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility* 5.th edition. William and Wilkins: 1994. 277.
- 182-** Altinkaya O, Gungor T, Ozat M, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:279-83.
- 183-** Akercan F, Kazandi M, Şendağ F, et al. Value of cervical phosphprylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med* 2004;49:368-72.
- 184-** Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:562-7.
- 185-** Marvin KW, Keelan JA, Coleman MA, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cervicovaginal fluid of women presenting with

preterm labor: predictive value for preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:264-71.

186- Mowa C, Jesmin S, Sakuma I, Usip S, Togashi H. Characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the uterine cervix over pregnancy: effects of denervation and implications for cervical ripening. *J Histochem Cytochem* 2004;52:1665-74.

187- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Reviews*. 1997;18:4-25.

188- Ferrara N, Gerber H, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 2003;9:669-76.

189- Press MF, Lenz HJ. EGFR, HER2 and VEGF pathways: validated targets for cancer treatment. *Drugs* 2007;67:2045–75.

190- Schenone S, Bondavalli F, Botta M. Antiangiogenic agents: an update on small molecule VEGFR inhibitors. *Curr Med Chem* 2007;14:2495-516.

191- Liu E, Morimoto M, Kitajima S, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions. *Journal of the J Am Soc Nephrol* 2007;18:2094-104.

192- Ebos John, Christina R Lee, William Cruz-Munoz, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009;15:232-9.

193- Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009;15:220-31.

194- Shah DK, Menon KM, Cabrera LM, et al. Thiazolidinediones decrease vascular endothelial growth factor (VEGF) production by human luteinized granulosa cells in vitro. *Fertil Steril* 2010;93:2042–7.

195- Bauer M, Mazza E, Nava A, et al. In vivo characterization of the mechanics of human uterine cervixes. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1101:186-202.

196- Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:650-60.

197- Timmons B, Mahendroo M. Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. *Reprod Sci* 2007;14:53-62.

198- Katz M, Newman RB, Gill PJ. Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:44.

199- Iams JD, Paraskos J, Landon MB. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84:40-6.

200- Cunningham FG, Norman F Gant, Kenneth J Leveno, et al. Williams doğum bilgisi Cilt 1 2005. 689-725.

201- King JF. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:459-63.

202- Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol* 2001;25:223-35.

203- Bieniarz J, Ivankovich A, Scommegna A. Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor. *Am J obstet Gynecol* 1974;118:910.

204- Weismiller DV, Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999; 59: 593-602.

- 205-** Von Der Pool BA. Preterm labor: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1998;57:2457-64.
- 206-** Graber EA. Dilemmas in the pharmacological management of preterm labor *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:512-7.
- 207-** Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895.
- 208-** Graeme N Smith. What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG* 2003;110:103-6.
- 209-** Chiswick M. Antenatal TRH. *Lancet* 1995;345:872-3.
- 210-** Mastrobattista JM. Therapeutic agents in preterm labour: steroids. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:802-8.
- 211-** Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
- 212-** Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement 1994;12:1-24.
- 213-** Sinclair J. Discussion of Crowley's meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroids for prevention of respiratory distress syndrome. In: Report of the consensus development conference on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Bethesda: NIH 1994. 95-6.
- 214-** Anyaegbunam WI, Adetona AB. Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. *Am Fam Physician* 1997;56:1093-6.
- 215-** Mokuolu O, Suleiman B, Adesiyun O, Adeniyi A. Prevalence and determinants of pre-term deliveries in the university of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria. *Pediatr Rep* 2010;2:3.
- 216-** Kesim M, Karlık İ, Yalçın A, Çalışkan K. Kliniğimizdeki perinatal mortalite oranlarının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 88-93.
- 217-** Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- 218-** Iams JD, Newman RB, Thom EA, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002;346:250-5.
- 219-** Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998;88:233-8.
- 220-** Öcal P, Şal V, Çepni İ, et al. Evaluation of risk factors for preterm labour. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 2008;18:161-6.
- 221-** Göksever H, Kılıç B, Erata Y. Epidemiologic factors in preterm birth. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18:294-305.
- 222-** Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:643-50.
- 223-** Guvenal T, Kantas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A. Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:229-34.
- 224-** Mauricie K. Management of preterm labor and delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:230-7.

- 225-** Gyetvai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systemetic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869-77.
- 226-** Riddick DH, Luciano AA, Kusmik W, Maslar IA. Denovo synthesis of prolactin by human decidua. *Life Sci* 1978;23:1913-21.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm, beni yönlendiren, tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ'ye, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Mehpere TÜFEKÇİ, Prof.Dr.Candan CENGİZ, Prof.Dr.Gürkan UNCU, Prof.Dr.Hakan OZAN, Prof.Dr.Ahmet ESMER, Prof.Dr.Osman DEVELİOĞLU, Prof.Dr.Tufan BİLGİN, Prof.Dr.Yalçın KİMYA, Doç.Dr.Kemal Özerkan, Doç.Dr.Barış ATA'ya, Yard.Doç.Dr.Aral ATALAY ve Yard.Doç.Dr.Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, değerli uzmanımız Uzm.Dr. Neriman Çelik'e, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilimdalı'ndan sayın Prof.Dr.H.Barbaros ORAL ve Doç.Dr. Ferah BUDAK'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Uzm.Dr.Güven ÖZKAYA'ya, tez çalışmalarım süresince yardımcı olan Bursa Şevket Yılmaz Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı eğitim sorumlusu Uzm.Dr.Emin ÜSTÜNYURT ile tüm uzman hekimlerine ve sağlık çalışanlarına, rotasyonlarım sırasında çalışma fırsatı bulduğum Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Sema BAYKARA'ya, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan sayın Prof.Dr.Halil ÖZGÜÇ'e ve Doç .Dr. Ersin ÖZTÜRK'e, Üroloji Anabilim Dalı'nın değerli tüm öğretim üyeleri ve asistanlarına, fakültemizin diğer değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük keyif ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı hemşirelerine, çalışanlarına, hayatım boyunca onurlu emekleriyle eğitimime katkıda bulunan sevgili annem, babam, kardeşime ve asistanlığım süresince benden sabır ve desteğini esirgemeyen eşime ve kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Embiye Yılmaz

Bursa - 2013

ÖZGEÇMİŞ

13 Ocak 1978 tarihinde Smolyan, Bulgaristan'da doğdum. İlköğretimin 4 yılını 1986-1989 yılları arasında Zlatograd'da Vasil Levski İlköğretim Okulu'nda okudum. 1989 yılındaki zorunlu göç ile ailemle birlikte Bursa'ya yerleştim. İlköğretimin geri kalan 4 yılını Bursa Akıncıtürk İhsan Dikmen İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimini Bursa Yıldırım Beyazıt Lisesi'nde görerek 1996'da mezun oldum. Tıp eğitimine 1998'de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım, eğitimin geri kalan kısmını 2001'de yatay geçiş yaptığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2004'te tamamladım. 2005 Eylül döneminde Tıpta Uzmanlık Sınavı ile başladığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ihtisasımı 2006'da sonlandırdım. 2007 Eylül döneminde Tıpta Uzmanlık Sınavı ile başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını 2012'de doldurdum.