



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

**PRETERM EYLEMİN PRETERM DOĞUMA
İLERLEMESİNDE D VİTAMİNİ ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

DR. SÜMEYRA ERTEMEL BAKŞIŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. LEBRİZ HALE AKTÜN TAMER

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve iyi şekilde yetişmem için çalışan, başta tez çalışmamı tamamlama konusunda büyük bir titizlikle beni yönlendiren Doç.Dr.Lebriz Hale Aktün Tamer'e olmak üzere, her konuda bana yardımcı olan bilgi ve becerilerini paylaşarak bana yol gösteren, manevi desteğini esirgemeyen, Bölüm Başkanımız Sayın Prof.Dr.Suna Özdemir'e, üzerimde büyük emeği olan hocalarım Prof.Dr.Banu Kumbak Aygün, Prof.Dr.M.Faruk Köse, Prof.Dr.Murat Naki, Prof.Dr.Oluş Api ve Prof.Dr. Murat Api , Doç .Dr.Ebru Öztürk, Prof. Dr.Gürkan Zorlu'ya, eğitimim boyunca bana her zaman yardımcı olan bana yol gösteren birlikte çalıştığım tüm uzman ablalarım sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Diğer taraftan, eğitim sürem boyunca emeklerini, yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına, doğumhane,poliklinik, servis ve ameliyathane ekibinin tümüne teşekkürlerimi sunarım.

Bunun yanında, hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve sabrından dolayı sevgili eşime, zorluklara rağmen varlıkları hayatıma güzellik katan çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Sümeyra ERTEMEL BAKŞIŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. PRETERM EYLEM ve PRETERM DOĞUM	7
4.1.1. Epidemiyoloji.....	8
4.1.2. Fiziopatoloji.....	9
4.1.2.1. İnfeksiyon ve İnflamasyon.....	10
4.1.2.2. Desidual Kanama	12
4.1.2.3. Uterin Aşırı Distansiyonu	12
4.1.2.4. Servikal Yetmezlik.....	12
4.1.2.5. Anatomik Nedenler	13
4.1.2.6. Hormonal Değişiklikler.....	14
4.1.3. Risk Faktörleri.....	14

4.1.4. Tanısı.....	17
4.1.4.1. Uterin aktivitenin monitorizasyonu.....	17
4.1.4.2. Servikal uzunluk ölçümü.....	18
4.1.4.3. Bakterial vajinosiz taraması	22
4.1.4.4. Diğer yöntemler	22
4.1.5. Tedavi.....	23
4.1.5.1. Tokolitik Ajanlar.....	23
4.1.6. Önleme Stratejileri	27
4.2. PRETERM DOĞUM VE D VİTAMİNİ	30
4.2.1. Vitamin D Metabolizması	33
4.2.2. D Vitamin Eksikliği	33
4.2.3. Gebelikte D Vitamini Metabolizması	36
4.2.4. Gebelikte Vitamin D Eksikliği Ve Preterm Doğum İlişkisi.....	39
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
5.1. İstatistiksel Yöntem.....	40
6. BULGULAR.....	41
7. TARTIŞMA.....	51
8. SONUÇ	57
9. KAYNAKLAR	58
10. EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK: ETİK KURUL ONAYI	66

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Preterm eylem risk faktörleri	16
Tablo 2. Gebeliğin 22-24 haftaları arasında spontan preterm doğumu öngörüsü.....	28
Tablo 3. D Vitamini düzeylerine göre tanımlamalar.....	34
Tablo 4. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri.....	34
Tablo 5. Gruplar arasında obstetrik sonuçların karşılaştırılması.....	34
Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması...	34
Tablo 7. Olgu gruplarında laboratuvar bulguları karşılaştırması.....	34
Tablo 8. Olgularda CRP ve lökosit değerlerine göre ortalama D vitamin düzeyleri..	34
Tablo 9. Olgularda servikal uzunluklara göre ortalama D vitamin düzeyleri.....	34
Tablo 10. Servikal uzunlukları < 25 mm olan olgularda D vitamin düzeyleri.	34

ŞEKİL VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1.	Gebelik yaşına göre infant mortalite oranları	9
Şekil 2.	Servikal hunileşme (funneling).....	19
Şekil 3.	Preterm eylemde transvajinal USG görüntüsü.....	20
Şekil 4.	Tokolitik ilaçların etki mekanizmaları.....	27
Şekil 5.	Gebelikte hormonların longitudinal değişimi.....	38
Şekil 6.	Gebelikte D vitamini metabolizması	39
Grafik 1.	Grupları arasında ortalama lökosit değerleri karşılaştırması... ..	27
Grafik 2.	Grupları arasında ortalama CRP değerleri karşılaştırması... ..	38
Grafik 3.	Grupları arasında ortalama D vitamini düzeylerinin karşılaştırması	39
Grafik 4.	Grup 1 ve grup 2 arasında ortalama lökosit değerleri karşılaştırması.... .	38
Grafik 5.	Grup 1 ve grup 2 arasında ortalama CRP değerleri karşılaştırması.....	38
Grafik 6.	Olgular arasında ortalama D vitamini düzeylerinin karşılaştırması.... ..	38
Grafik 7.	Çalışma grubu içerisinde ortalama serviks uzunluğu karşılaştırılması....	39
Grafik 8.	Çalışma grubunda serviks uzunlukları ile 25(OH)D korrelasyonu..... ..	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
PEMR	: Preterm Erken Membran Ruptürü
EMR	: Erken Membran Ruptürü
CRH	: Corticotropin-releasing Hormone
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone
DHEA-s	: Dehydroepiandrosterone Sulfate
ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynaecologists
COX	: Siklooksigenaz enzimini
1,25(OH)₂D	: 1 α , 25-dihidroksi Vitamin D
25(OH)D	: 25-hidroksi Vitamin D
CYP27B1	: 1 α -hidroksilaz
CYP24A1	: 24-hidroksilaz
CRP	: C-reaktif Protein
UVB	: Ultraviyole B
DBP	: D-vitamini Bağlayıcı Protein
PTH	: Parathormon
FGF-23	: Fibroblast Growth Factor-23
VDR	: Vitamin D Reseptörü
PTHrP	: PTH related peptid
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
DM	: Diabetes Mellitus
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. ÖZET

Amaç: Perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan preterm doğum 20. 0/7 ve 36. 6/7 gebelik haftası arasındaki doğumları kapsamaktadır. Preterm eylem patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen pek çok yolak mevcuttur. Enfeksiyon ve inflamasyon bu yolaklardan biridir. D vitamini ve benzeri kofaktörlerin bu yolakları etkilediği düşünülmektedir. D vitamininin bilhassa mikrobik invazyonu önleyen immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkisi plasental implantasyonu destekleyerek immun toleransı sürdürmeye önemli katkı sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda preterm eylem tanısı alan hastalarda preterm doğuma ilerleyişte serum 25-hidroksi Vitamin D, CRP ve lökosit değerlerinin etkilerini araştırmayı ve birbirleriyle olan ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2018-Ocak 2019 yılları arasında Medipol Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran 24+0 - 36+6 gebelik haftaları arasında, preterm eylem tanısı alan 18-40 yaş arasındaki 92 tekiz gebe (çalışma grubu) ve kliniğimizde antenatal izlemi yapılan herhangi bir medikal veya obstetrik problemi olmayan benzer gestasyonel doğum haftasında olup termde (37+0 – 41+6 hafta arası) doğum yapan 100 tekiz gebe (kontrol grubu) olmak üzere toplam 192 gebe dahil edildi. Ayrıca preterm eylem olgu grubu içerisinde preterm doğumla sonuçlanan gebelikler Grup-1 (n:48), terme ulaşan gebelikler Grup-2 (n:42) olarak tanımlandı. Preterm eylem tanısı; ACOG (American Collage of Obstetricians and Gynecologist) 2016 kriterlerine göre artmış uterus aktivitesi ile beraber servikal değişimlerin (açıklık ve/veya efasman) bulunması olarak tanımlandı. Trans vaginal ultrasonografi ile tokolitik tedavi öncesi servikal uzunluk değerlendirildi. Olgulardan tokolitik tedavi öncesi alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, C-reaktif proteini ve 25-hidroksivitamin D3 seviyeleri ölçülüp sonuçları dosyalandı. Hastaların demografik verileri yanında vücut kitle indeksi, preterm doğum öyküsü, gebelik haftası, obstetrik hikâyesi (gebelik gravida, parite, abortus), obstetrik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilip, gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol gruplarımızın demografik özellikleri ve obstetrik geçmişleri benzerdir. Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde; çalışma grubunda,

kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek ortalama lökosit ve C-Reaktif Protein (CRP) değerleri saptanmıştır (p=0,000). Ayrıca çalışma grubunda, kontrol grubuna göre ortalama D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur (p=0,045). Bununla beraber laboratuvar sonuçları preterm doğum yapan ve terme ulaşan çalışma grupları arasında değerlendirildiğinde; preterm doğum yapan olgu grubunda ölçülen ortalama D vitamini düzeyi (23,02±8,98 ng/ml), terme ulaşan olgu grubundan (31,84±7,87 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p=0,000). Ayrıca yüksek CRP (> 5 mg/dl) ve yüksek lökosit (>10 x10⁹/L) değerleri saptanan gruplarda ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinin, düşük CRP ve lökosit değerleri gözlenen gruplarda ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (p=0,000). Bunlara ek olarak normal servikal uzunluk değerleri saptanan (>25 mm) grupta ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinin (31,53±6,17), düşük servikal uzunluk değerleri gözlenen (<25 mm) grupta ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinden (26,40±9,85) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu gözlemlendi (p=0,024).

Sonuç: Çalışmamızda maternal vitamin D eksikliği veya yetersizliği ile preterm eylem ve preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Ek olarak preterm doğum yapan olgu grubunda azalan serum vitamin D konsantrasyonu ile anlamlı şekilde korale kısa servikal uzunluk ölçümü ortaya konmuştur. Dolayısıyla düşük vitamin D ölçümünün preterm doğuma yönelik prediktif değeri olabilir. Bu konu ile ilgili daha geniş hasta grubu ile çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Preterm Eylem; Preterm Doğum; D vitamini; D vitamini yetersizliği.

2. ABSTRACT

Objective: Preterm delivery, which is an important cause of perinatal mortality and morbidity, includes births between 20th 0/7 and 36th 6/7 weeks of gestation. Various pathways documented to be responsible for the pathogenesis of preterm labor. Infection and inflammation are one of these pathways. Vitamin D and similar cofactors are seems to be affect these pathways. The immunomodulatory and anti-inflammatory effect of vitamin D, which particularly prevents microbial invasion, contributes prominently to the maintenance of immune tolerance by supporting placental implantation. In this study, we aimed to evaluate the possible effects of serum 25-hydroxy vitamin D, CRP and leukocyte levels which may lead to preterm labor in patients diagnosed with preterm labor.

Material and method: This study was performed in Universty of Medipol, Department of Obstetrics and Gynecology between January 2018 - January 2019. The study included a total of number 192 pregnant women consisted of; 92 singleton pregnant women who were diagnosed with preterm labor between the gestation weeks of 24 + 0 - 36 + 6 (Age ranged=18-40 years), and 100 singleton pregnant women who were at the same gestational weeks (between 37+0 – 41+6 weeks) without any medical or obstetric problems. In addition the group of pregnancies which resulted in preterm delivery were defined as Group-1 (n:48) and pregnancies reached to term were defined as Group-2 (n:42). Diagnosis of preterm labor defined according to the 2016-criteria of ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist), as increased uterine activity with presence of cervical changes (dilatation and / or effacement). The cervical length was evaluated by transvaginal ultrasonography before tocolytic treatment. Complete blood count, C-reactive protein (CRP) and 25-hydroxyvitamin D3 levels of cases were measured from blood samples taken before tocolytic treatment. Patients' demographic characteristics, anthropometric measurements, preterm delivery history, gestational week, obstetric history (gravida, parity, abortus), laboratory findings and obstetric examination findings were evaluated and compared between groups.

Results: The demographic characteristics and obstetric histories of our sample and control groups were found similar. According to the laboratory results; the mean leukocyte and CRP values were found significantly higher in the study group than control group ($p = 0,000$). In addition, the mean levels of vitamin D measured in the study group was statistically lower than the control group ($p=0,045$). Moreover, when the laboratory outcomes were evaluated among the both study groups who had preterm delivery and reached to the term; the mean levels of vitamin D measured in the preterm delivery group ($23,02\pm 8,98$ ng/ml) was statistically lower than the term group ($31,84\pm 7,87$ ng/ml) ($p=0,000$). Furthermore, mean levels of vitamin D measured in groups with higher values of CRP (> 5 mg / dl) and leukocyte ($> 10 \times 10^9/L$) were found to be significantly lower than the mean D vitamin levels measured in the groups with lower CRP and leukocyte counts ($p=0,000$). In addition, mean vitamin D levels ($31,53 \pm 6,17$) measured in the group with normal cervical length (> 25 mm) were found to be statistically higher than the group ($26,40\pm 9,85$) with low cervical length (<25 mm) ($p=0,024$).

Conclusion: In our study, a statistically significant relationship was demonstrated between maternal deficiency or insufficiency of vitamin D and preterm labor or preterm delivery. In addition, in the case group with preterm delivery, shorter cervical length measurement was significantly correlated with decreasing serum concentration of vitamin D. Thus low vitamin D levels may have a predictive value for preterm labor. Consequently further researches should be perform with larger study groups.

Key words: Preterm Labor; Preterm Delivery; Vitamin D; Vitamin D deficiency.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm eylem; Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji'nin (American College of Obstetricians and Gynaecologists-ACOG) 2016 yılında yayınlanan tanımına göre 20. 0/7 ve 36. 6/7 gebelik haftası arasındaki doğumları kapsamaktadır. [1,2,3]. Perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olan, tüm doğumların yaklaşık %12'sini oluşturan ve gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğumlar ise preterm doğum olarak tanımlanır [1]. Özellikle respiratuar distres hastalığı, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve uzun dönem yan etkiler görülen preterm bebeklerde serebral palsi, görme ve isitme problemleri term bebeklere göre daha sıktır [3]. Preterm doğum genellikle 2 grup olarak sınıflandırılmaktadır. Spontan ve indüklemiş. Spontan preterm doğumların %40-50'sini membranları intakt preterm doğum, %25-40'ını membranların 37. haftadan önce yırtılması ve amniyon sıvı gelişinin olduğu preterm prematüre membran yırtılması (erken membran rüptürü EMR) oluşturmaktadır. Tüm preterm doğumların %20-30 unu ise planlanmış, çeşitli obstetrik ya da maternal komplikasyona bağlı doğumlar oluşturmaktadır [4]. Preterm eylem için risk faktörleri; sosyo-ekonomik faktörler (sigara içme, kötü beslenme, alkol vb.), enfeksiyonlar (bakteriyel vajinozis, üriner sistem enfeksiyonu), obstetrik faktörler (serviks kısılalığı ve servikal yetmezlik), gebelik sırasında kanama, çoğul gebelik, fetal malformasyonlar, preterm eylem öyküsünün varlığı ve maternal kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, anemi vb.) olarak sayılabilir. Ayrıca erken ve iler gebelik yaşı, depresyon varlığı da preterm eylem riskini artırmaktadır [6]. Spontan preterm doğum fizyolojik olarak heterojen bir sendromdur ve altta yatan bir dizi yolağın aktivasyonu ile gerçekleşir. Desidual hemoraji, uterin aşırı distansiyonu, erken fetal endokrin aktivasyon ve intrauterin enfeksiyon/inflamasyon preterm eylemin klinik indikatörlerinden haftalar önce başlayabilen bu yolaklardan en önemlileridir [7]. ACOG'un 2016 yılında yayınlanan verilerine göre preterm eylemin tanısı; servikal dilatasyon ve/veya effasmanın eşlik ettiği düzenli uterus kasılmalarının olması kriterlerine dayanır [1]. Her ne kadar spontan preterm doğumu erken saptamada; uterin aktivitenin monitorizasyonu, servikovajinal fetal fibronektin, transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü, ayrıca bakteriyel vajinozis, intraservikal veya intraamniotik enfeksiyonlar yanında enfeksiyonların doğrudan veya dolaylı tanısı gibi testlerin yararlı olabileceği düşünülmüşse de, erken doğum tahmininde

kullandığımız testlerin çoğu henüz yüksek riskli gebeyi belirleyebilecek ölçüde yeterli sensitivite, spesivite ve pozitif prediktif değere sahip değildir [1,2]. Erken doğumda uterus kasılmasının durdurulması terapötik yaklaşımların odağı durumundadır. Myometrial kasılmaların inhibisyonuna tokoliz denir ve preterm eylemin durdurulmasında farklı tokoliz seçenekleri bulunmaktadır [3]. Preterm eylemin preterm doğuma ilerlemesinde rol oynayan birçok faktör ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Preterm eylem ve D vitamini eksikliği arasında ilişki bulan yayınlar mevcuttur [52]. D vitaminleri; yağda eriyen vitaminler arasında yer alan ve hormon öncüleri kabul edilen bir grup steroldür [44]. D vitamininin, güneş ışığı ile epidermiste endojen olarak sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve diyet ile alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif olmadığı için bir takım enzimatik reaksiyonlar sonrası karaciğerde 25-hidroksi vitamin D'ye [25(OH)D] ve böbreklerde 1 α , 25-dihidroksi vitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüşmesi gerekir. 1,25(OH)₂D biyolojik olarak aktif formdur, diğer adı kalsitrioldür [45]. D vitamin düzeyini değerlendirmek için rutin analizlerle kolaylıkla tanımlanabilen ve yarı ömrü 1,25(OH)₂D'dan daha uzun olan total 25(OH)D düzeyine bakılır [47]. Vücudumuzda kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonunda önemli rolü olan D vitamini aynı zamanda kalsiyum ve fosfor bakımından bütünüyle anneye bağımlı fetusun kemik gelişimi, dokularının büyümesi ve fonksiyon kazanabilmesi için de gereklidir [50]. Bununla beraber vitamin D mikrobik invazyonu önleyen sitokin ve nötrofil degranülasyon ürünlerinin üretimini ve fonksiyonunu düzenleyerek immünomodülatör ve antiinflamatuvar etki de gösterir. Böylece plasental implantasyonu destekleyerek immün toleransı sürdürmeye çok önemli katkı sağlamaktadır. Bütün bunların yanında maternal D vitamini düzeyi hem doğumdan hemen sonraki, hem de hayatın daha sonraki dönemlerinde nörolojik gelişim, immün fonksiyonlar ve kronik hastalık eğilimi gibi bir çok durumla ilişkili bulunmuştur [51]. Ayrıca gebelikte düşük 25-OH D seviyeleri maternal preeklampsi, diyabet, kolestaz, periodontal hastalık, intrauterin büyüme geriliği, preterm doğum ve sezaryan doğumda rol oynayabilir [52]. Bu nedenle çalışmamızda preterm eylem tanısı alan hastalarda preterm doğuma ilerleyişte serum 25-hidroksi Vitamin D, CRP ve lökosit değerlerinin etkilerini araştırmayı ve birbirleriyle olan ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. PRETERM EYLEM VE PRETERM DOĞUM

Preterm eylem; Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji'nin (American College of Obstetricians and Gynaecologists-ACOG) 2016 yılında yayınlanan tanımına göre 20. 0/7 ve 36. 6/7 gebelik haftası arasındaki doğumları kapsamaktadır [1]. Bu dönemde doğum sancıları ve kardiyotoğrafide kontraksiyonun saptanması (4/20 dak. veya 6/60 dak.) ile birlikte membran rüptürü, 20 mm'den fazla servikal açıklık olması, %80'den fazla servikal efasman, intakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişiklik olması durumları preterm eylem tanı kriterlerindedir. 'Preterm eylem tehdidi' tanımı ise servikal değişikliğin eşlik etmediği kontraksiyonların olmasıdır [2]. Ancak daha seyrek kontraksiyonlar ve daha az servikal açıklık varlığında bile preterm doğumun gerçekleşebileceği, diğer taraftan preterm eylem tehdidi tanısı ile takip edilen hastaların %63,5'inin 37. gebelik haftasından sonra doğum yaptığı bilinmektedir. Bu nedenle tanı konması zordur ve yakın takip önemlidir. Preterm doğum ise, yenidoğanın kilosu ne olursa olsun, doğumun 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmesidir. Preterm doğum neonatal mortalitenin yaklaşık üçte ikisinden (%75-90) sorumlu olduğu gibi; intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, uzun süreli sakatlık (serebral palsi, körlük, sağırılık, kronik akciğer hastalığı) ve artan sağlık hizmetleri giderleri açısından gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde önemli bir morbidite ve halk sağlığı sorunudur [3,4]. Gebelik haftası 22-37 haftalar arasında arttıkça; fetal/neonatal kısa ve uzun dönem komplikasyonlar da azalmaktadır. Preterm doğum genellikle 2 grup olarak sınıflandırılmaktadır. Spontan ve indüklemiş. Spontan preterm doğumların %40-50'sini membranları intakt preterm doğum, %25-40'ını membranların 37 haftadan önce yırtılması ve amniyon sıvı gelişinin olduğu preterm prematüre membran yırtılması (erken membran rüptürü EMR) oluşturmaktadır. Tüm preterm doğumların %20-30'unu ise planlanmış, çeşitli obstetrik ya da maternal komplikasyona bağlı doğumlar oluşturmaktadır [4]. Doğum eylemi başlamadan, 37. gebelik haftasından önce fetal zarların açılarak amniyotik sıvının gelmesi preterm erken membran rüptürü

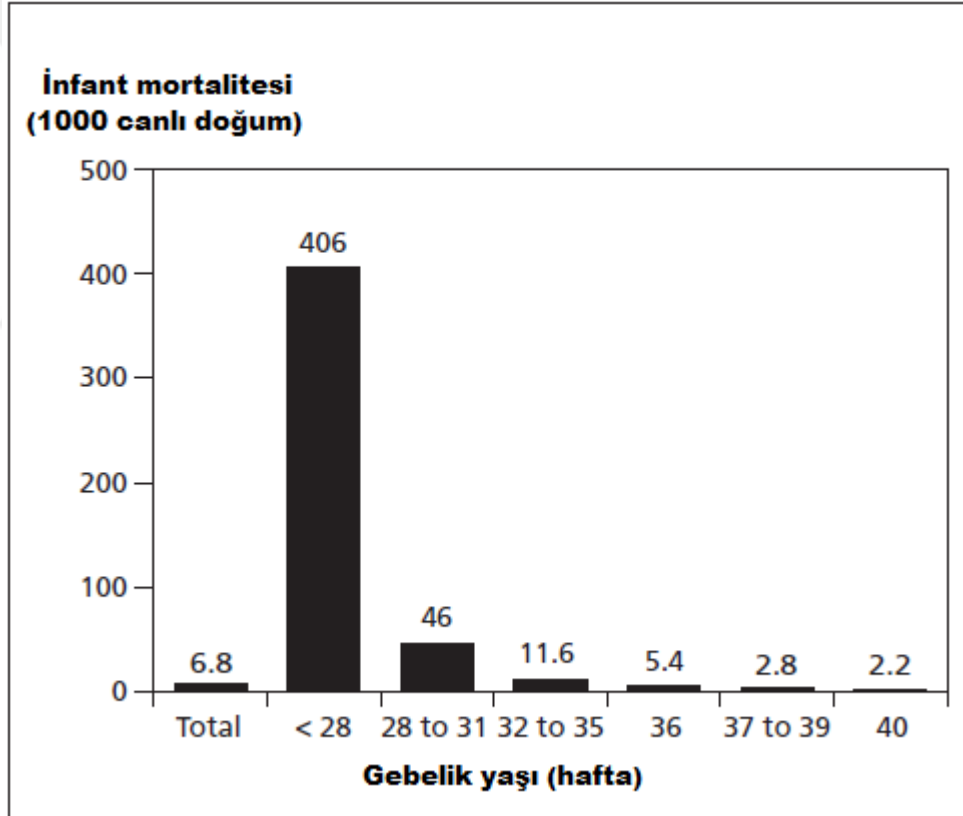
(PEMR), 37. gebelik haftasından sonra gerçekleşir ise term erken membran rüptürü (TEMR) olarak adlandırılır. Membran rüptürünün etyolojisi henüz aydınlatılmamış olmakla birlikte, multifaktöriyel temellere dayandığı düşünülmektedir [3,5]. Bütün bu nedenlerle, preterm eyleminin doğru ve hızlı tanısı yanında erken doğumun engellenmesi yönünde stratejilerin uygulanması obstetrimin önde gelen hedeflerindedir [2].

4.1.1. Epidemiyoloji

Preterm eylem antenatal hospitalizasyonun en sık nedenidir. Görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte ortalama %8,5 civarındadır. Genel preterm eylem insidansı % 6-15 olarak bildirilmiştir ve bunların % 40-50'si spontan meydana gelirken, % 25'i PEMR sonrası meydana gelir. Preterm eylem olgularının yaklaşık yarısı erken doğumla sonuçlanmaktadır. Kaçınılması gereken obstetrik müdahale nedeniyle iyatrojenik preterm eylem yaklaşık % 25 oranında gerçekleşir [6] Dünya genelinde her yıl yaklaşık 15 milyon gebe, 37. gebelik haftasından önce doğumunu gerçekleştirmekte ve bu sayı giderek artmaktadır. Ülkemizde ise 2010 yılı preterm eylem oranı 100 canlı doğumda 12'dir [3,7]. Düşük riskli gruplarda dahi spontan preterm eylem oranı artmaktadır. Preterm eylem oranı 1990'lardan bugüne %20'nin üstünde artmıştır. Son yıllarda fetal viabilite sınırının değişmesi, eskiye göre düşük olarak değerlendirilen olguların artık preterm doğum olarak kabul edilmesine rağmen tanımın değişmemesi preterm doğum görülme sıklığını etkilemektedir. Dolayısıyla son 40 yıl içerisinde preterm doğum insidansından anlamlı bir değişiklik görülmemiştir [3]. Preterm eylem oranları ırklar arası da değişiklik gösterir; örneğin 2005 yılında USA'de yapılan bir çalışmada siyah kadın %18,4 oranında preterm doğum gerçekleştirirken bu oran beyaz kadında %11,7 olarak rapor edilmiştir [8].

Preterm eylem, beş yaş altı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya üzerinde, preterm eylemin getirdiği komplikasyonlar nedeni ile her yıl yaklaşık 1 milyon çocuk hayatını kaybetmektedir. Preterm eylemlerin % 60'dan fazlası Afrika ve Kuzey Asya'da görülmekle birlikte, gelir düzeyi düşük olan ülkelerdeki bebeklerin %12'si, gelir düzeyi yüksek olan ülkelerdeki bebeklerin ise % 9'u erken doğmaktadır. Ancak, gelir düzeyi yüksek olan ülkelerde doğan preterm bebeklerin

neredeysi tamamı hayatta kalırken; gelir düzeyi düşük olan ülkelerde doğan preterm bebeklerin yarısı sağlık hizmetlerindeki yetersizlik nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Hayatta kalan bebeklerin ise bir kısmı, öğrenme güçlüğü, görme ve işitme ile ilgili problemlerle karşı karşıya kalmaktadır [7]. Yapılan çalışmalar sonucu, preterm doğumlardaki gebelik yaşına göre gerçekleşen infant mortalite oranları şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışma bulgularında da anlaşılacağı üzere 32. gebelik haftası öncesi gerçekleşen erken doğumlarda mortalite, anlamlı şekilde artmıştır. Ancak her ne kadar gebeliğin erken döneminde neonatal morbidite ve mortalite artsa da, 34-36. gebelik haftalarında preterm doğumların yüksek oranı, başta solunumsal komplikasyonlardan olmak üzere, neonatal yoğun bakım ünitelerine yapılan başvuruların büyük çoğunluğuna neden olmaktadır [9].



Şekil 1. Gebelik yaşına göre infant mortalite oranları.

4.1.2. Fiziopatoloji

Preterm doğum; 37. gebelik haftasından önce doğumun başlamasında etkili olan bir veya bir kaç farklı yolağın bir araya gelmesiyle tetiklenen nihai bir sonuçtur. Aslında term doğum ile fizyolojik ve anatomik açıdan oldukça benzer süreçler söz konusu

olsada farklı olan bir veya birkaç patolojik uyarının aktivasyonu preterm doğuma neden olabilmektedir. Uyarının etkin olduğu bölgeye göre patoloji erken uterin kontraksiyonları, PEMR veya servikal yetersizlik olarak ortaya çıkabilmektedir. Preterm doğumu klinik presentasyonları benzerlik gösterip örtüşebileceğinden; obstetrik ve spontan olarak iki ayrı katagoride değerlendirilebilir. Spontan vakaların çoğu enfeksiyonla ilgilidir ancak bazı vakalarda termde olması gereken fizyolojik doğum olayının erken matürasyonu gözlenmektedir. Bununla beraber yapılan patofizyolojik çalışmalarda gebeyi preterm eylem veya doğuma sürüklediği bilinen en önemli yollar şunlardır;

- İntrauterin inflamasyon (ateşle birlikte üriner enfeksiyon)
- Desidual hemoraji (ablasyo plasenta, çoğul gebelik ve polihidramniöz nedeniyle uterusun aşırı gerilmesi sonucu)
- Servikal yetmezlik (travma, cone biopsi, LEEP)
- Uterusun yapısal bozuklukları (Mülleryan kanal anomalileri, myoma uteri)
- Uterin aşırı distansiyon
- Servikal enfeksiyon (bakteriyal vajinozis, trichomonas),
- Hormonal değişiklikler (maternal veya fetal strese bağlı oluşur)
- Uteroplasental yetmezlik (hipertansiyon, insüline bağımlı diyabet, sigara ve alkol kullanımı).
- Erken fetal endokrin aktivasyon [10].

4.1.2.1. İnfeksiyon ve İnflamasyon

Preterm eylemde temel olarak, genital yolda prostoglandin ve proteaz yapımında artma, serviks, desidua ve miyometriyumdaki progesteron reseptör sayısında azalma, fonksiyonel progesteron düzeyinde düşüş görülmektedir. Enfeksiyonlar prostoglandinlerin salınımında artışa neden olan faktörlerden biridir. Mikroorganizmalar, prostoglandin ve/veya matriks yıkım enzimlerinin üretimini uyaran sitokinlerin (interlökin vb.) salınımına neden olmaktadır. İntrauterin enfeksiyonlar doğal bağışıklık sisteminin aktive olmasına da neden olmaktadır. Enfeksiyon bölgesinde yerleşen makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler, sitokin ve prostoglandin salgılamaktadır. Prostoglandinler, uterus kontraksiyonlarının

uyarılmasına; matriks yıkım enzimleri ise fetal membranlardaki ekstrasellüler membranı yıkarak EMR'ye yol açmaktadır [7].

Erken preterm eylemlerde etyolojide enfeksiyon ağırlık kazanmaktadır. Mikroorganizmalar en sık asendan yolla vajinadan, ayrıca kan yoluyla, invazif işlemler sırasında ve tubalardan retrograd yolla uterusu ulaşmakta kolonize olmaktadır. 20. hafta civarında zarlar desidüaya sıkı yapışıkken kolonizasyonun abse oluşumuna yol açarak erken erken doğumu başlattığı ileri sürülmektedir. İntrauterin enfeksiyonun daha ileri fazında fetal enfeksiyon gelişmektedir. Amniyon sıvısı kültürü pozitif olguların yaklaşık 1/3'ünde fetal enfeksiyon tespit edilmiştir, fetal inflamatuvar cevabın hem preterm eylemin başlamasından hem de fetal hasar ve geç sekellerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Uterusa ve amniyotik sıvıya yayılan bakteriyel enfeksiyonların inflamasyonu başlattığı, takiben preterm doğum veya EMR geliştiği ileri sürülmüştür. Sadece kültür yöntemi ile tüm uterus içi enfeksiyonları göstermek mümkün değildir. Bunun yanında moleküler yöntemlerle (PCR) enfeksiyon bulgularını değerlendiren araştırmalarda kültür yönteminden daha fazla oranda uterus içi enfeksiyon saptanmıştır [7,11].

Bakteriyel vajinozisin prematur eylem ile ilgisi olduğu bilinmektedir. Normal vajinal laktobasillerin yerini miks flora veya Gardnerella vaginalis ve Mycoplasma hominis gibi anaerobik bakterilerin alması ile seyreden bir durumdur. Tanısı homojen gri-beyaz akıntı, direkt yaymada %20'den fazla Clue hücresi görülmesi, Whiff testinin pozitif olması ve vajen ph'sının >4,50 olması ile konur. Bakteriyel vajinozis varlığında prematur eylem riski 2 kat artar. Asemptomatik bakteriüri ve klamidy gibi enfeksiyonlar da prematur eylem riskini artırır. Apandisit, pnömoni ve periodontit gibi uzak enfeksiyonlarda bakteriler dolaşıma geçip diğer organlara yayılabilmektedir. Uzak enfeksiyonlar da uterusda inflamatuvar yolu aktive edip erken doğumu başlatabilir. Viral enfeksiyonlar da prematur eylem ile ilgili olabilir. Yeni bir çalışma HPV enfeksiyonunun extravillöz trofoblastlarda hücre ölümünü artırdığını ve uterus duvarına plasental invazyonu azalttığını göstermiştir. Buna göre HPV enfeksiyonu plasental disfonksiyon ve bununla ilgili kötü gebelik sonuçlarına yol açabilir. Sitomegalovirüs enfeksiyonunun da prematur eylem nedeni olabileceği bildirilmiştir [7,11].

Mikrobiyal enfeksiyon olmadan gelişen steril inflamatuvar cevap da erken doğumu başlatabilir. Steril inflamasyona neden olan birçok uyarandan birisi relaksindir. Relaksin matris metalloproteinaz yapımını artırarak kollajenolitik etki yapar, ayrıca membranlardan IL-6 ve IL-8 sekresyonunu artırır. Relaksinin bu inflamatuvar etkileri, enfeksiyonun inflamatuvar etkisi kadar güçlü değildir [11].

4.1.2.2. Desidual kanama

Desidual hemoraji her an meydana gelebilirken, inflamasyon 32. gebelik haftası öncesi preterm eylem ile daha çok ilişkilendirilmiştir. Desidual kanama, fetal membranlar ve plasental plakla temas halindeki desidual dokuda kanama olmasıdır. Vakaların çok azında vajinal kanama görülür. Erken doğumların %20'sinden sorumludur. Annenin sigara içmesi, kokain kullanması, kronik hipertansiyon, preeklampsi, travma, herediter koagülopatiler desidual kanamaya neden olabilmektedir. Bu durumların herbiri uterin spiral arterlerde hasar yapabilmektedir. Kanama sonucunda trombin açığa çıkar, trombin koagülasyon ve pıhtı oluşumu yanında proteaz yapımını da uyarır, servikal silinme ve membranlarda hasara yol açabilir. Trombinin indirekt uterotonik etkisi de vardır [3,11].

4.1.2.3. Uterin aşırı distansiyonu

Uterus over-distansiyonu; multifetal gebelik, polihidramniyoz ve uterus anomalilerine eşlik edebilir. Myometriumda gerilme yapar, bu durum hücrelerde sitokin ve prostaglandinlerin yapımını uyarır ve kasılmaları başlatır. Çoğul gebelikler tüm gebeliklerin %2-3'ünü oluştururken, preterm doğumların %15-20'sinden sorumludurlar. İkiz gebeliklerin %40'ı 37. haftadan önce spontanerken doğumla sonlanır, %20'si de fetal maternal nedenlerle iyatrojenik preterm doğum olarak sonuçlanır [3,11].

4.1.2.4. Servikal yetmezlik

Serviks, normalde düz kastan daha çok fibröz konnektif dokudan oluştuğu için kontraktıl stimülasyonlara karşı duyarsızdır. Servikal yetmezliğin en önemli nedeni travmatik serviks yaralanmalarıdır. Ayrıca konjenital, hormonal ve multiple gebelik de servikal yetmezlik nedenleri arasındadır. Servikal yetmezlik, 2. trimesterde tekrarlayan ve ağrısız servikal dilatasyonu takiben oluşmuş geç 2.trimester yada erken

3. trimester gebelik kayıpları olarak tarif edilebilir. Servikal travma öyküsü, kollajen bozuklukları ya da uterus/serviksin doğumsal anomalileri önemli risk faktörleridir. Kollajen serviks gerilme fonksiyonunun ana bileşenidir. Serviks silinme; kollajen miktarında azalma ve kollojenaz etkisinin artmasıyla olur [12]. Gebelikte serviksin ultrason görüntüleri servikal silinme doğumdan haftalar önce başladığını, term doğumlar için yaklaşık 32 hafta ve erken doğumlar için 16-24 hafta kadar erken olduğunu göstermiştir [10].

Servikal yetmezlik spontan abortusların %0.2'sinden, 2. ve 3. trimester gebelik kayıplarının %16–20'sinden ve tekrarlayan erken gebelik kayıplarının %8–15'inden sorumludur [13]. Serviksin prematür dilatasyonu fetal kayıp veya doğumların majör sebebidir. Transvajinal ultrasonografi ile servikal dilatasyon ve kısalma değerlendirilmelidir. Servikal yetmezlik genellikle ikinci trimester kanamalarına yol açmakla birlikte preterm doğumlara da neden olabilmektedir. 12 ile 15. gestasyonel haftalarda fetal viabilite gösterilmesini takiben profilaktik servikal sütürler konabilir (serklaj). Serklajın preterm doğumu engellediği veya fetal kaybı önlediği yönünde yeterli kanıt yoktur [14].

4.1.2.5. Anatomik nedenler

Abortuslara yol açan anatomik nedenler; müllerian kanal defektleri gibi konjenital nedenler, uterin leiomyomlar, küretaj ya da enfeksiyonlar sonrası gelişen intrauterin adezyonlar, endometrial polipler gibi edinsel nedenlerdir. Erken gebelik kayıplarından ziyade 2.–3. trimester gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkilidir. Kayıplar genelde ya implantasyon bölgesinin yetersiz kanlanması yüzünden erken dönemde, ya da yapısal defektlere bağlı ikinci trimesterde görülür. Uterin septum en sık görülen konjenital uterin gelişim anomalisi olup genel popülasyonda tüm majör malformasyonların %80–90'ını oluşturmaktadır. Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomali olup ve en kolay düzeltilebilen bozukluktur. Bikornuat veya unikornuat uterusu olan çoğu kadında obstetrik prognoz iyi olduğundan ve bu anomalilerin onarımı daha invaziv, komplikasyon riski yüksek olduğundan bu anomalilerin onarılması önerilmemektedir [15].

4.1.2.6. Hormonal değişiklikler; Fetal ve maternal stres

Progesteron, hamileliği sürdürmenin anahtarıdır ve progesteronda düşüş, preterm eylem öncüsüdür, öyle ki progesteronun serum seviyelerindeki azalma, metabolizmada lokal değişiklikler ve/veya reseptör izoformları / koaktivatörlerindeki değişikliklere aracılık edebilir. Gebelik boyunca progesteron, kontraksiyonla ilişkili proteinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin / kemokinlerin ekspresyonunu azaltarak (örn., IL-1, IL-8, CCL2), myometriyal kasılmayı teşvik eder [16].

Bunun yanında maternal veya fetal strese cevaben hipotalamik hipofizer adrenal aksın aktivasyonu preterm doğumların %30'undan sorumludur. Annenin stresi fiziksel veya psikolojik (evlilik dışı gebelik, düşük gelir, şiddete maruz kalma, eş veya çevre desteği olmaması, kötü fiziksel şartlar) olabilir. Plasental fonksiyon bozuklukları da uteroplental CRH seviyesini artırır, CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) hipofizden ACTH sekresyonunu artırır. Sonuçta fetal ve maternal adrenallerde kortizol salgılanması artar. CRH prostaglandin yapımına da neden olur. Prostaglandinler direk uterotonik etki, myometriumda oksitosin reseptörlerini ve gap junction oluşumunu artırarak myometriyumu harekete geçirir. CRH ayrıca fetal adrenal bezden DHEA-s (dehydroepiandrosterone sulfate) yapımını uyarır. DHEA-s plasental estrogen yapımında substrattır, artan estrogen de myometriumda oksitosin reseptörleri ve gap junction oluşumunu artırarak kasılmalara ve servikal değişikliklere yol açabilir [11].

4.1.3. Risk Faktörleri

Preterm doğum her gebelikte olabilir, ancak bazı kadınlar diğerlerinden daha yatkındırlar. Spontan demografik preterm eylem risk faktörleri arasında öncelikle preterm doğum öyküsü gelmektedir. Öyle ki bir preterm doğumdan sonraki gebeliklerde preterm eylem insidansının % 14.3'e, iki preterm doğumdan sonra % 28'e yükseldiği tahmin edilmektedir. Hem spontan erken doğum, hem de iyatrojenik erken doğum yapan grupta risk daha fazla artar. Doğumla takip eden gebelik arasındaki süre 6 aydan kısa olduğunda risk diğer faktörlerden bağımsız olarak 2 kat artmaktadır. Bunun gebelik ve doğum nedeniyle uterusu oluşturmuş inflamatuvar ortamın tamamen normale dönememiş olması ve/veya annenin vitamin, mineral, aminoasit depolarının yetersizliği sonucu olabileceği ileri sürülmektedir [3,11].

Diğer risk faktörleri arasında; EMR, servikal yetmezlik, intrauterin enfeksiyonlar, genital sistem enfeksiyonları, çoğul gebelik, uterus aşırı distansiyonu

(polihidramino, makrozomi, fibroidler), geçmiş servikal cerrahi, siyah ırk, adeloan gebelik, maternal kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, anemi vb.), maternal ve fetal kilo alımı, maternal stres, sigara içme, plasental vasküler lezyonlar, gebelik öncesi düşük kilo, antenatal bakım yokluğu, düşük sosyo-ekonomik statü, erken ve ileri maternal yaş sayılmaktadır. Dahası son zamanlarda, aile içi şiddet, özellikle fiziksel istismara bağlı yaralanma, depresyon hem erken doğum hem de düşük doğum ağırlığı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur [17,18]. Preterm eyleme neden olan faktörlerden sosyo-ekonomik faktörler, gebelik aralığının kısa olması ve genital yol enfeksiyonlarından biri olan bakteriyel vajinozis değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır (Tablo 1) [7].

Kilonun aşırı azlığı ve fazlalığı da risk yaratmaktadır. Zayıf annede vücut depolarının yetersizliği ve kan akımındaki azalma sorumlu tutulmaktadır. Kilo fazlalığı tek başına preterm doğum riskini artırmamaktadır ancak bu grupta nöral tüp defekti gibi konjenital anomalilerin artması ve preeklampsi, diyabet gibi nedenlerle iatrojenik erken doğum olması riski artırmaktadır. Sigara preterm doğum riskini 2 kata yakın artırmaktadır. Sigara içilmesi vazokonstrüktör etkisi ile uteroplasental kan akımını azaltıp plasenta hasarına neden olabilmektedir. Ayrıca sistemik inflamatuvar cevabı artırarak da erken doğumu başlatabilir. Depresyon gebelerde %16 civarında bildirilmiştir ve riski 2 kattan az olacak şekilde artırmaktadır. Depresif kişilerde sigara, alkol, vs. kullanımı artmaktadır ancak bu faktörlerden bağımsız olarak da depresyonda preterm doğum riski artmıştır. Depresyonda vücudun savunma sisteminin zayıfladığı ve plazmada inflamatuvar sitokinler ve reseptörlerinin arttığı gösterilmiştir. Uzun süredir erken doğuma fetal ve maternal genetik yatkınlık olduğu fikri öne sürülmektedir. Bazı ırklarda (zenci) preterm doğum sıklığının fazla olması, önceki gebeliğinde erken doğuranlarda sonraki gebelikte benzer haftada doğum olması, kız kardeşi erken doğum yapan veya kendisi prematüre doğmuş kadınlarda preterm doğum riskinin yüksek olması bu görüşü destekleyen bulgulardır [3,11].

İatrojenik preterm doğum risk faktörleri; preeklampsi-eklampsi, plasenta kaynaklı kanamalar (plasenta dekolmanı, plasenta previa) intrauterin gelişme geriliği ve fetal distresdir. Ancak malesef bu risk belirteçlerinin çoğu, değişken duyarlılıkları (% 35-60) ve zayıf pozitif prediktif değerleri (% 15-30) nedeniyle erken doğum eyleminin öngörmede ve engellemede yeterli değildir [3,19].

Bununla beraber PEMR’nde mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli unsur gebelik yaşıdır. Perinatal mortalite, 25-28 gebelik haftaları arasındaki gebeliklerde %50’ye ulaşırken, gebelik yaşı ilerledikçe terme doğru mortalite hızı %2,5’e düşmektedir. Gebelik yaşı 34 haftanın altındaki olgularda prematüriteye bağlı komplikasyonlara da sık rastlanır [5]. Öyle ki 20-27+6 haftalar arası preterm doğumlarında fetal/neonatal dönemde ciddi komplikasyon görülme oranı yüksektir, 28-33+6 haftalar arasında erken dönem neonatal komplikasyon oranları tıbbi ve teknolojik gelişmelere paralel olarak azalmıştır. Diğer taraftan “Term Gebelik” çalışma grubu, respiratuar distress sendromu, ventilatör kullanımı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulü içeren perinatal komplikasyon oranlarının 39+0-40+6 hafta arasında gerçekleşen doğumlarda en düşük düzeyde olduğunu bildirmiştir [3].

Tablo 1. Preterm eylem risk faktörleri.

Obstetrik Riskler	Tıbbi Riskler	Cerrahi Riskler	Genital traktus anomalileri
*Önceki veya şimdiki gebelikte; ➤ Gebeliğe bağlı hipertansif durum ➤ Plasentanın anatomik bozuklukları (Ablasyo, plasenta previa, sirkumvallat plasenta) ➤ Plasental yetmezlik ➤ PMR ➤ Poli-oligo hidramnios *Önceki prematür öyküsü *Düşük sosyoekonomik durum * Anne yaşı <18 veya >45 * Gebelik öncesi BMI <19.8kg/m ² * Zenci ırk *Gebelikler arası < 6 ay *Multiple gebelik *Gebelikte yetersiz kilo *Gebelikte aşırı kilo * Önceki abortus * Serviks veya uterusu önceki laserasyon	* Hipertansiyon * Diabetes mellitus * Böbrek hastalığı *Kalp hastalığı * Enfeksiyon *Tiroid hastalıkları *Peridontal hastalıklar *Sigara *Alkolizm *İlaç/madde bağımlılığı *Anemi * Malnutrisyon *Obezite * Kistik teratom * Gastrik/duodenal ülser * Adneksal torsiyon * Maternal travma/yanık * Stresli yaşam öyküsü	*Maternal abdominal cerrahi * Servikal konizasyon * Uterus veya servikte önceki insizyon varlığı (örn. sezaryen)	* Bikornuat, subseptat veya unikornuat uterus * Konjenital servikal yetmezlik * Kısa serviks (< 3 cm)

4.1.4. Tanı

Preterm eylem; ACOG’un 2016 yılında yayınlanan tanımına göre 20. 0/7 ve 36. 6/7 gebelik haftası arasındaki doğumları kapsamaktadır. Yine ACOG tanımlamasına göre preterm eylemin tanısı; servikal dilatasyonun eşlik ettiği düzenli uterus

kasılmaları, effasman veya her ikisi veya regular kasılmalar ve ≤ 2 cm servikal açıklık klinik kriterlerine dayanır [1].

Preterm eylem tehdidi; düzenli uterin kontraksiyonların servikal değişiklik olmaksızın varlığıdır [2,3]. Tokometre ile 10 dakika ara ile gelen düzenli kontraksiyonlar saptanır. Gerçek preterm eylem ise düzenli uterin kontraksiyonlara servikal açıklık ve silinmenin eşlik etmesidir. Serviks 2 cm açıklığa ve %80 silinmeye ulaşmıştır [2,3]. Spontan preterm doğumu erken saptamada yararlı olabilecek uterin aktivitenin monitorizasyonu, servikovajinal fetal fibronektin, transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü, ayrıca bakteriyel vajinozis, intraservikal veya intraamniotik enfeksiyonlar yanında enfeksiyonların doğrudan veya dolaylı tanısı gibi özellikli testler yapılabilir. Amniyosentez ile elde edilen amniyon sıvısından mikrobiyolojik kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısının altın standardıdır. Ancak, invaziv bir tetkik olması nedeniyle çok az tercih edilir [2].

Erken doğum tahmininde kullandığımız testlerin çoğu henüz yüksek riskli gebeyi belirleyebilecek ölçüde yeterli sensitivite, spesivite ve pozitif prediktif değere sahip değildir. Klasik tarama yöntemleri temel olarak gebenin önceki obstetrik öyküsüne dayanmaktaydı. Gebenin demografik özelliklerindeki risk faktörleri üzerinden erken doğum tahmin edilmeye çalışılırdı. 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 skorlama sistemi günümüzde tercih edilmemektedir [11].

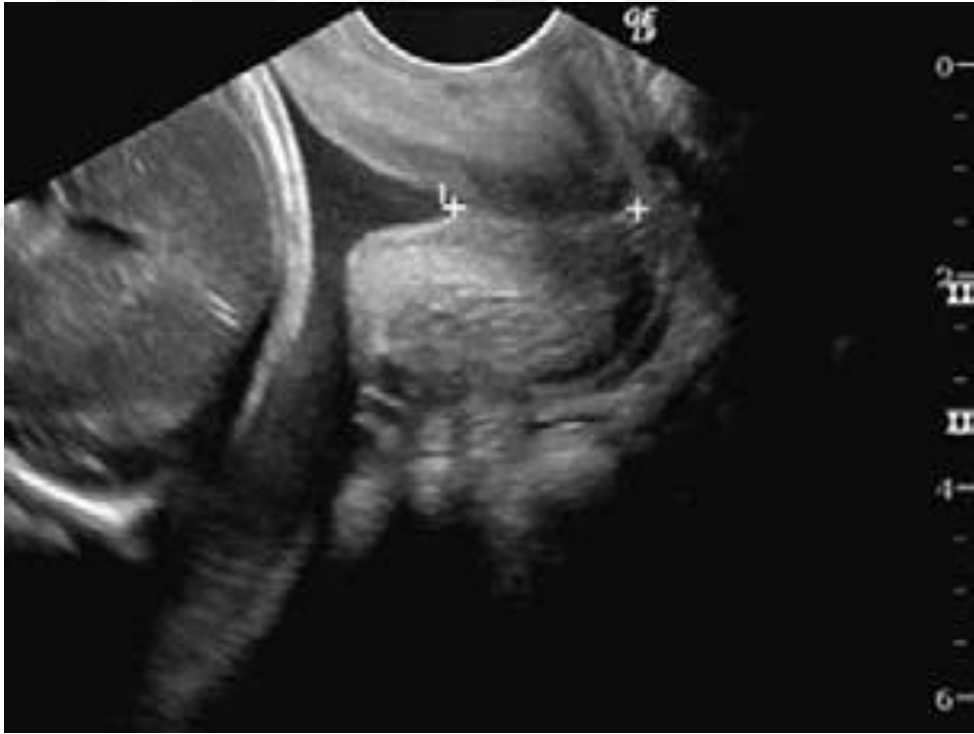
4.1.4.1. Uterin aktivitenin monitorizasyonu

Preterm eylem riski yüksek grupta gebenin palpasyonla uterin kasılmalarını takip etmesi veya tokometre ile kontraksiyonların saptanması şeklinde yapılabilir. Gebelerin gūnaşırı 1 saat yaptığı kontraksiyon takibinde, %89'unun kontraksiyonların %50'sini saptayabildiği anlaşılmıştır. Bu nedenle palpasyonla uterin kontraksiyon takibi güvenilir değildir. Ayrıca bu izlem gebe ve ailesinde strese neden olmaktadır. Tokometre ile uterin monitorizasyonunun düşük riskli grupta uygulanamayacak kadar pahalı bir yöntem olması, kayıt kalitesinin transduser kemerinin uygulanma sıklığı, gebenin karın duvarı kalınlığı ve uygulama pozisyonuna bağılı olarak değişmesi ve elde edilen verilerin değerlendirilmesinin

eğitimli sağlık çalışanları tarafından yapılma gerekliliği gibi dezavantajları mevcuttur. Uterin monitorizasyon yapılan gebelerde preterm doğum oranının azalmadığı gösterilmiştir. Bu yöntemle ilgili birçok küçük denek sayılı çalışma 2000 yılından sonra başka tarama yöntemlerinin uygulanmaya başlaması ile güncelliğini kaybetmiştir [3,21].

4.1.4.2. Servikal uzunluk lm

Servikal yetersizliğin veya preterm eylemin erken belirtilerinden biri de serviks kısılmasıdır. Normal gebeliklerde servikal silinme 32. hafta civarında başlarken, preterm eylem riski olan grupta bu süre 16-23. gebelik haftalarıdır. Silinme internal servikal os hizasında başlar ultrasonografi ile silinme huni şeklinde kısa servikal kanal olarak görülür. Servikal hunileşme (funneling) varlığı saptanan olgularda preterm doğum 10 kata kadar hızlanabilir (şekil 2) [22].



şekil 2. Servikal hunileşme (funneling) varlığının transvaginal sonografik görüntüsü (internal os dilatasyonu ≥ 5 mm).

Serviks transabdominal, transvajinal ve transperineal ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Transvajinal ultrasonografi ile diğer 2 yönteme göre servikal kanal daha kolay görüntülenebilir. Transvajinal yöntem uygulanacak ise mesane boşaltıldıktan sonra gebe litotomi pozisyonunda hazırlanır, transvajinal probe (5-7

MHz) ön fornikse servikse bası yapmayacak şekilde uygulanır. Tüm endoservikal mukoza eksternal ve internal ostiumu içine alacak şekilde sagittal planda görüntülenir ve ölçülür. Görüntü monitorun %75'ini kaplayacak şekilde büyütülerek ölçüm yapılmalıdır. Servikal uzunluk 23. gebelik haftasında ortalama 35-38 mm uzunluğundadır, 25 mm 10-45 mm 90. persentillerdir. Yüksek riskli gebelerde 15-24. gebelik haftalarında servikal uzunluğun 25 mm ve altında olması halinde doğumun 34. gebelik haftasından önce gerçekleşme riski artmaktadır [3]. Preterm doğum açısından yüksek riskli gebelerde 2. trimester anomali taraması sırasında servikal uzunluk ölçümü yapılmalıdır. Huni veya U şeklinde serviks varlığı serviksin kısa olduğunun göstergesidir. Spontan preterm doğumun sık görüldüğü düşük riskli gebelerde takip sıklığını ve kortikosteroid yapımını planlamak amacı ile anomali taraması sırasında serviks ölçümü önerilebilir. Kısa serviks düşük risk grubunda preterm eylemi öngören bağımsız bir risk faktörüdür. Çoğul gebeliklerde 23. haftada servikal uzunluk ölçümü tekil gebeliklere benzer şekilde preterm doğum riskini saptamada yardımcıdır. Serviksin 20 mm ve daha kısa olması 32. haftadan önce doğum riskinin arttığını gösterir (Şekil 3) [23,24].



Şekil 3. Preterm eylem semptomları gösteren bir kadından elde edilen transvajinal

USG. Serviksin uzunluğu (23 mm) ve Y-şekli nedeniyle preterm eylem tanısı USG ile desteklenmiştir.

Servikal uzunluk ölçümü ve fetal fibronektin birlikte kullanımı

Ultrason taraması ve fetal fibronektin kullanılarak servikal uzunluk değeri değerlendirilmesi, yüksek riskli kadınlarda preterm doğum nüksünü öngörmede faydalı olabilir. Şöyle ki; her 2 testin servikal uzunluğu 21-31 mm arasında ölçülen semptomatik gebelerde kullanımı doğumun 35. gebelik haftasından önce %81 ve 7 gün içinde gerçekleşmesini %79 duyarlılıkla öngörür. Bu iki testin klinik kullanımındaki önemi negatif öngörü değerleridir. Önceden preterm doğum yapmış kadınlarda spontan preterm doğumun tekrarlanma riskini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışma, servikal uzunluk 25 mm'den az ise ve fetal fibronektinin pozitif olması durumunda % 65'lik bir risk olduğunu bildirmiştir. Ancak, fetal fibronektin negatif ise, risk erken doğum oranı % 25 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla servikal uzunluk ≥ 25 mm ve servikovajinal fetal fibronektin negatif ise tokolitik tedavi ve kortikosteroid uygulaması önerilmez [25,26].

4.1.4.3. Bakterial vajinosiz taraması

Cinsel aktif kadınlarda yaygın olarak görülen bakterial vajinosiz, vajinanın normal florasında bulunan Lactobacillus bakterilerinde azalma ve her ortamda yaşayabilen fakültatif bakterilerde artma ile ortaya çıkan bir durumdur [7]. Enfeksiyonlar PEMR ile yakın ilişkilidir. Öyle ki preterm eylemlerin üçte birinden sorumlu tutulur. Bakterial vajinozis; Gardnerella vajinalis, Mobiluncus, Bacteriodes spp., ve Mycoplasma hominis'in vajende kolonizasyonu ile meydana gelir. Asemptomatik seyirlidir, spontan düzelir. Preterm doğum öyküsü olan gebelerde 20. gebelik haftası öncesinde bakterial vajinosiz saptanıp tedavi edilmesi 37. gebelik haftası öncesinde doğumun gerçekleşme riskini azaltmaktadır. Böyle bir tedavi yaklaşımı PEMR'nü engellediği için potansiyel olarak preterm doğumların insidansını yaklaşık % 25 oranında azaltır. Düşük riskli grupta bakterial vajinosiz tarama ve tedavisinin preterm doğum riskine etkisi gösterilememiştir [3,27].

4.1.4.4. Diğer yöntemler

Bununla beraber koyunlarda doğumun fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda, doğumun başlangıcında plasentadan estriol üretiminde artış olduğunu gösterilmiştir. İnsanlarda da preterm eylem sırasında serum ve salgısal östriol artışının prediktif olabileceği üzerine yapılan çalışmalarda aslında geleneksel risk analiziden daha efektif olduğu rapor edilsede, yöntemin duyarlılık ve özgünlüğü düşük kalmıştır [28].

Bütün bunların dışında enfeksiyon, doku hasarı, immünolojik tepkimeler ve inflamatuvar süreç ile birlikte organizmada serum veya plazma düzeyinde artışı ya da azalışı saptanan bazı akut faz reaktanlarının preterm doğumu öngörmedeki yerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu akut faz reaktanları arasında pre-albümin, albümin, α 1-asit glikoprotein, α 1-antitripsin, haptoglobulin, α 2-makroglobulin, seruloplazmin, fibrinojen, serum amiloid A protein, C-reaktif protein (CRP), faktör 13, ferritin, çinko, bakır, beta-lipoprotein, kompleman proteinleri ve immünoglobulinleri sayılabilir. Bu çalışmalarda artmış ferritin ve azalmış albümin düzeylerinin preterm doğumla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu parametreler interlökin-6 ve fibronektine ek bir marker olarak kullanılabilir. Ancak akut faz reaktanlarının, preterm doğumu öngörüsünde kullanılması için bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir [2].

Ayrıca maternal kanda PIGF, PP13, ADAM12, CRH, IL-6, IL-8, AFP (2.5MOM), HCG (2.0MOM) düzeyleri preterm eylemin öngörüsünde kullanılan diğer biyokimyasal testlerdir, ancak güvenilirlikleri kanıtlanmış değildir [3].

4.1.5. Tedavi Yöntemleri

Tanı konduktan sonra fetal ve maternal durum değerlendirmesi yapılmalıdır. Ultrasonografi ile fetal yaş, morfoloji, presentasyon, plasentanın yerleşim yeri, amniyon sıvı miktarı ve belirlenir. Vajinal-servikal ve üriner enfeksiyon varlığını saptamak için kültürler alınır. Tam kan sayımı, C-reaktif protein maternal enfeksiyonu araştırmak amacı ile değerlendirilir. Kardiyotokografi ile fetal kalp atımı ve uterusun kontraksiyonları monitorize edilir. İntraamniyotik enfeksiyon şüphesi varsa amniyosentez yapılarak amniyon sıvısında glikoz ($14 \text{ mg/dl} \geq$ ve $\text{IL-6 } 2,6 \text{ ng/ml} \leq$) düzeylerine bakılır, yayma yapılarak Gram boyama ile enfeksiyon ajanı belirlenmeye çalışılır [3]. Erken doğumda uterus kasılması preterm doğumun en sık görülen öncüsü

olduğundan, kasılma durdurmaya yönelik tedavi terapötik yaklaşımların odağı olmuştur. Myometrial kasılmaların inhibisyonuna ise tokoliz denir. [29]. Tanı 20-24. haftalık gebelikte konmuş ise aile-neonatolog ve obstetrisyen fetal prognoz konusunda şartları değerlendirip birlikte tokolitik tedaviye karar verir. Tokolitik ajan preterm doğumu 48 saate kadar erteleyebilmektedir. Dolayısıyla özellikle 24-37. haftalar arasında antenatal kortikosteroid uygulaması için zaman kazanmak amacı ile tokolitik tedavi başlanır ve 48 saat süre ile yapılır. Tedaviye cevap alınamıyorsa kullanılan ajan değiştirilir veya 2. ajan tedaviye eklenir. Preterm eylem tanısı alan kadınlara 24 ve 37. haftalar arasında kortikosteroid uygulaması [betametazon (24 saat arayla iki 12 mg intramüsküler doz) veya deksametazon (dört doz için her 12 saatte bir intramüsküler yolla 6 mg)] neonatal mortalite, respiratuar distres sendromu ve intraventriküler hemoraji insidansında azalma ile sonuçlanır. Üstelik antenatal kortikosteroid uygulaması PEMR riskinde azaltır [30].

4.1.5.1. Tokolitik ajanlar

β-sempatomimetikler/β-Adrenergik–Reseptor Agonistleri

β-sempatomimetik ajanlar yapısal olarak katekolaminler ile ilişkilidir ve in vivo olarak uygulandığında, tüm vücutta tüm β -reseptörleri uyarır. β₂-reseptörlerinin stimülasyonu uterus düz kas gevşemesi ile sonuçlanır. β-adrenergik-reseptör agonistleri β₂-adrenergik reseptörlere (uterusda bulunur) bağlanıp hücre içi siklik AMP seviyelerini arttırarak miyometriyal relaksasyona neden olurlar. Mevcut metaanalizler, β-adrenergik-reseptör agonistlerinin plaseboyla karşılaştırıldığında, doğumu geciktirdiğini ve erken doğum sıklığını ve düşük doğum ağırlığını azalttığını göstermektedir. Bu grup ilaçlarda yapılan araştırmalar sonucu gebeliğin uzamasına ve erken doğum riskinde belirgin bir azalma olmasına rağmen, perinatal morbidite ve mortalitede benzer bulgular elde edilememiştir [31].

FDA tarafından tokoliz için onaylanan ilk ajan ritodrinedir. Preterm eylem tedavisinde ülkemizde sıklıkla kullanılan ajandır. FDA bu grup ilaçlarda gebelik varlığında kısıtlı farmakolojik bilgiye sahip olduğu için uzun süre diğer ajanlara onay vermemiştir. Bu nedenle çoğu çalışmada ritodrine ‘altın standart’ kabul edilmiştir. Terbutaline, sarbutamole, orciprenalin ve fenoterol bu grup ilaçlardır.

Her ne kadar yapılan klinik araştırmalarda tokolitik ajanlarla tedavi edilen preterm eylemi olan kadımların % 80'inden fazlası gebeliklerini 24 ila 48 saat sürdürebildiğini ve az sayıda veride tokolizinin daha uzun bir süre boyunca gebeliği devam ettirebildiği gsterilsede bu tedavinin daha başka faydaları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Kontraksiyonları engelleyen tedavi preterm doğumları nlemese de, bazı hedeflere hala ulaşılabilir. Kritik amaç, yenidoğan respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit ve genel perinatal ölüm riskini azaltan kortikosteroidlerin uygulanmasına izin vermek için yeterince zaman kazanmaktır. Tedaviyi maternal çarpıntı, tremor, kusma, baş ağrısı, göğüs ağrısı hiperglisemi, pulmoner ödem gibi sık ortaya çıkan yan etkiler nedeni ile kesmek gerekebilir. Tedaviye İ.V infüzyon şeklinde 0,05-0,10 mg/dk ile başlanır, doz kontraksiyonlar azalınca kadar 30-60 dk aralıklarla 0,05 mg/dl arttırılır. Maksimum doz 0,350 mg/dl'dir [3,32].

Kalsiyum kanal blokerleri

Hücre içi Ca düzeyini azaltarak etkili olurlar. Kalsiyum kanalını bloke eden maddeler, hücre zarından kalsiyum iyonlarının akışını ve sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salımını doğrudan engeller. İntraselüler serbest kalsiyumda devam eden azalma, kalsiyuma bağlı olan ve miyometriyal gevşeme ile sonuçlanan miyozin hafif zincir kinaz aracılı fosforilasyonun inhibisyonuna yol açar. Nifedipin en sık kullanılan ajandır. MgSO₄ ve β-sempatomimetiklerle benzer tokolitik etkiye sahiptir. Baş ağrısı, bulantı, ateş basması ve hiperglisemi gibi yan etkileri vardır. Tedavi oral 10 mg nifedipin ile başlanır, 20 dakika ara ile 10 mg verilir. Tedaviye 4-6 defa 10-20 mg dozlarda devam edilir [3,33].

Non-steroidal anti-inflamatuarlar

Siklooksijenaz enzimini (COX) (prostaglandin sentetaz) bloke ederek etkili olurlar. Doğum eyleminde COX-2 up-regulasyonu artar, bu nedenle selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanımı yan etkileri azaltmak amacı ile denenmiştir. Peptik ülserasyon, gastrointestinal kanama, trombositopeni, postpartum kanama ve renal fonksiyonların bozulması gibi maternal yan etki görülme sıklığı ve preterm doğumu nleme başarısı açısından COX-2 (nimesulid 0,3 mg/kg) ve nonselektif inhibitörler

arasında fark bulunmamıştır. İndometasin en sık kullanılan ajandır. Rektal ve oral yolla kullanılır. 100-50 mg rektal veya 50 mg oral yükleme dozunu takiben 6 saat ara ile 25-50 mg idame dozu ile devam edilir. 32. haftadan sonra ve 48 saatten fazla kullanımı fetal duktus arteriosisin erken kapanmasına neden olduğu için önerilmez [3].

Oksitosin reseptör antagonistleri

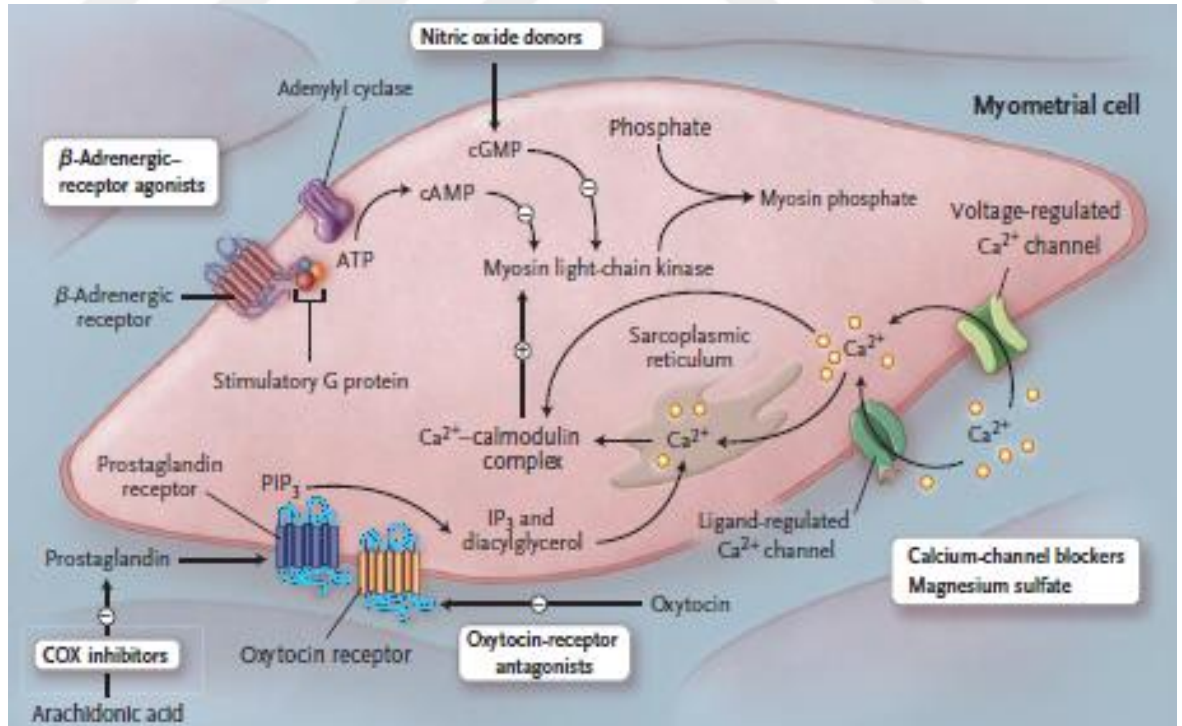
Normal doğumda oksitosin, fosfatidilinositol trifosfatın sarkoplazmik retikulumda bir proteine bağlanan ve kalsiyumun sitoplazmaya salınmasına neden olan inositol trifosfata dönüşmesini indükleyerek kasılmaları uyarır. Oksitosin-reseptör antagonistleri, myometriyum ve desiduadağı reseptörlere bağlanmak için oksitosin ile rekabet eder ve böylece reseptör bağlanmasıyla oluşan hücre içi serbest kalsiyumdaki artışı önler. Atosiban bu gruptaki tek ajandır. Yan etkileri β -sempatomimetiklerden daha azdır ancak yapılan çalışmalar preterm doğum riskini azaltmadığını göstermiştir. Uygulama dozu 300 $\mu\text{g}/\text{dk}$ 'dır [34].

Nitric oxide donorleri

Normal düz kas tonusunun korunması için gerekli olan bir vazodilatör olan nitrik oksit, aslında çeşitli hücrelerde üretilir. Nitrik oksit, l-argininin (bir esansiyel amino asit) l-sitrüline oksidasyonu sırasında sentezlenir. Bu reaksiyon, çeşitli izoformlarda bulunan nitrik oksit sentaz tarafından katalize edilir. Hem indüklenebilir (tip 2) hem de beyin (tip 1) nitrik oksit sentazları miyometriyal hücrelerde ve kan-damar endotel hücrelerinde eksprese edilirken, endotel hücrelerinde (tip 3) nitrik oksit sentaz sadece kan damarı endotel hücrelerinde eksprese edilir. Komşu efektör hücrelerde bulunan nitrik oksit ve çözünebilir guanilil siklaz arasındaki etkileşim, hedef hücrelerde, siklik guanosin monofosfat (cGMP) sentezine çeşitli ekstrasellüler uyarıcı nitrik oksit oluşumunu birleştiren yaygın bir sinyal iletim mekanizmasını temsil eder. Düz kas hücrelerindeki cGMP içeriğindeki artış, yumuşak kas gevşemesine yol açan miyozin hafif zincir kinazlarını inaktive eder. Ancak yapılan çalışmalarda preterm doğum riskini azaltmadıkları ve baş ağrısı gibi yan etkilerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir [35].

Magnesium Sulfate

Myometriyal kasılmayı önleyerek etkili olur. Bu ajan plazma membranını hiperpolarize eder ve intraselüler kalsiyum ile rekabet ederek miyozin hafif zincir kinaz aktivitesini inhibe eder ve bu da miyometriyal kontraktiliteyi azaltır. Farmakolojik konsantrasyonda (litrede 5 mmol), magnezyum sülfat kontraktıl cevabını inhibe eder ve hem ekstraselüler hem de hücre içi mekanizmalarla uyumlu bir modelde gebe kadınlardan elde edilen myometrial şeritlerdeki hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltır. Tokolitik ajan olarak etkinliği son yıllarda tartışılmaktadır. Daha çok 32 hafta öncesi sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkisi sebebiyle kullanılması önerilmektedir. Sıcak basması, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, çarpıntı sık görülen yan etkilerdir. Myometriyal kasılma kan düzeyi 4-8 mg/dl olunca durur. Kan düzeyinin 14 mg/dl'yi geçmesi solunum depresyonuna, 20 mg/dl'yi geçmesi ise kardiyak arreste neden olur. İdrarla atılır. Tedavi intravenöz yolla yapılır. Yükleme dozu 4-6 g 20' sürede 100 ml Ringer Lactat içinde İ.V. yolla verilir. İdame dozu 1-4 g/saattir. Uterin kontraksiyonlar azaldıktan sonra 12 saat tedaviye devam edilir. Toksik doza çıkılırsa komplikasyonları önlemek için kalsiyum glukonat İ.V. uygulanır [3,36].



Şekil 4. Sıklıkla kullanılan tokolitik ilaçların etki mekanizmaları.

4.1.6. Önleme Stratejileri

Preterm eylem ve doğum küçümsenemeyecek bir sıklıkta görülmesi ve ciddi problemler yaratan sonuçları nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Tarama ile erken aşamada saptanıp tedavisi başlatılırsa, tedavinin faydası artar ve erken doğumların ekonomik yükü azalır. Erken doğum bu özellikleri ile DSÖ'nün tarama kriterlerini karşılamaktadır ancak henüz erken doğumun mekanizması tam anlaşılamamıştır. Klasik tarama yöntemleri temel olarak gebenin önceki obstetrik öyküsüne dayanmaktaydı [11].

Preterm eylemin % 75'ten yüksek oranı spontan veya PEMR takiben meydana gelmektedir. Preterm eylemin önlenmesi adına birçok yöntemler geliştirilmiştir. Bunların başında detaylı bir risk analizi yaparak risk markırlarını belirlemek gelmektedir. Örneğin önceki bir erken doğum en önemli risk markırıdır. Ancak preterm eylemi öngörmek adına bir çok yöntem geliştirilse bile yüksek riskli kadınlarda bile başarı oranı kısıtlıdır (Tablo 2) [37,38]

Tablo 2. Gebeliğin 22-24 haftaları arasında spontan preterm doğumu öngörüsü.

Test	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
Multiple Semptomlar	50.0	63.5	21.4	86.4
Uterin kontraksiyon > 4 h	6.7	92.3	25.0	84.7
Servikal uzunluk < 25 mm	40.8	89.5	42.6	88.8
Fibronektin > 50 ng/ml	18.0	95.3	42.9	85

Bununla beraber son zamanlarda yapılan çalışmalarda 24 saat ile 7 gün arasında preterm eylem semptomları gözlenen kadında preterm doğumu tahmin edebilmeyi kolaylaştıran 5 klinik prediktör şöyle sıralanmıştır;

1. Servikal dilatasyon başlangıcı 3 cm veya > 3 cm
2. Servikal silinme % 80 veya fazlası
3. Vajinal kanama
4. Membran rüptürü [10].

Preterm eylem oluşumunda etkili mekanizmalar arasında kortizol üretiminde artış ve desidua-korion bileşiminde kanama ve enfeksiyona bağlı ortaya çıkan hasarın tetiklediği sitokin/prostaglandin salgısı ve uterin kontraksiyonların başlaması

bulunmaktadır. Bu oluşum çemberini önlemek veya geriye döndürmek için kullanılan farklı ajanlarla istenen başarı sağlanamamaktadır. Aslında daha basit olarak risk faktörlerini ortadan kaldırmaya yönelik değişiklikler anlamlı Şekilde işe yarayacaktır. Örneğin sigara kullanımını durdurmak hem preterm doğum hemde düşük ağırlıklı doğum riskini ciddi Şekilde azaltmaktadır [3,39]. Bununla beraber asemptomatik bakteriyal kolonizasyonu veya bakterial vajinozisi tedavi etmenin her ne kadar preterm doğum oranlarını etkileyip etkilemediği tartışmalı olsada, PEMR ve düşük ağırlıklı doğumların oranlarını düşürdüğü rapor edilmiştir [40]. Bununla beraber yatak istirahati, tehdit altındaki preterm eylemin önlenmesi için yaygın olarak kullanılmış bir yöntemdir. Her ne kadar tartışmalı olsada erken doğumu bir hafta kadar ertelediğini bildiren çalışmalar mevcuttur [41]. Yine preterm doğumu engellemeye yönelik oral veya intravenöz hidrasyon uygulaması bir süre denenmiş olasada fayda sağlanamadığı bir dizi çalışmada rapor edilmiştir [42].

Servikal serklaj uygulaması

2. trimesterde (24. haftadan önce) servikal kısıalık (25 \geq mm) saptanan tekil, asemptomatik, intraamniotik ve maternal enfeksiyon bulgusu bulunmayan ve preterm eylem öyküsü olan gebelere servikal serklaj uygulaması 32. gebelik haftasından önce doğum riskini %34 ve perinatal morbidite-mortalite oranını %36 azaltmıştır. Servikal yetmezlik tanısı olan gebeler servikal serklaj uygulamasının en başarılı olduğu gruptur. Serklaj uygulamasına bağlı cerrahi komplikasyonlar ve maternal enfeksiyon riski mevcuttur. İnflamasyon ve enfeksiyon en sık rastlanan işleme bağlı komplikasyonlardır çoğul gebeliklerde serklaj uygulaması preterm doğumu önlemede etkili bulunmamıştır [3,11].

Servikal Peser uygulaması

Servikal kısıalık saptanan 22-24. haftalardaki tekil, asemptomatik gebelerde preterm eylem riskini azalttığına dair yayınlar mevcuttur, ancak rutin klinik uygulama için yeterli veri yoktur [3].

Progesteron uygulaması

Progesteron hücrel gap junctionların formasyonunu engeller ve uterin sukunetini sürdürür. Yapılan çalışmalarda progesteron, fetal konjenital anomalilerde artış olmadan 37. gebelik haftasından önceki preterm doğum riskini düşürdüğü bildirilmiştir [43]. 2. trimesterde (24. haftadan önce) servikal kısalık ($25 \geq \text{mm}$) saptanan tekil, asemptomatik, preterm eylem öyküsü olan gebelerde progesteron tedavisi progesteronun myometrium üzerine gevşetici ve maternal immunosupresif etkileri nedeni ile preterm doğumu önlemek amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır. Progesteron; vaginal yolla jel formunda (90 mg/gün), kapsül olarak (200 mg/gün), suppozituar şeklinde (100 mg/gün) veya 17α -hidrokprogesteron caproate İ.M. haftalık enjeksiyonlar halinde uygulanabilir. Tedaviye servikal kısalık saptandıktan sonra 15-24. haftalar arasında başlanır ve genellikle 34-36. haftaya kadar devam edilir. Vajinal progesteron tedavisi ile 32. gebelik haftası öncesinde preterm doğum riskinin %53, perinatal morbidite ve mortalite riskinin ise %57 oranında azaldığı ortaya konmuştur. Çoğul gebeliklerde progesteron tedavisinin preterm doğumu önleme anlamlı etkisi gösterilememiştir [3,43].

4.2. PRETERM DOĞUM VE D VİTAMİNİ

4.2.1. Vitamin D Metabolizması

D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncülleri olan bir grup steroldür [44]. D vitaminin, güneş ışığı ile epidermiste prekürsör 7-dehidrokolesterolden (Provitamin D) endojen olarak sentez edilen kolekalsiferol (vitamin D3) ve diyet ve gıda takviyelerine eklenen ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Vitamin D'nin diyetle alımı sınırlıdır. Diyetle aldığımız D2 ve D3 şilomikronlar ile yardımıyla lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınır, sonrasında yağ hücrelerinde depo edilir ve gerektiğinde dolaşıma salınır [45].

Herne kadar D vitamini etkisi gösteren on kadar farklı bileşik bilinsede, bunlar arasında biyolojik ve kimyasal yönden en önemlileri kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini)'dür. Kolekalsiferol ve ergokalsiferol benzer yolla metabolize edildikleri için D vitamini olarak ortak isimle anılırlar. Kolekalsiferol 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınların etkisiyle deride, 7- dehidrokolesterol'den

yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Ergokalsiferol bitkisel kaynaklı olup en çok deniz yosunlarında, maya ve mantarlarda bulunan ergosterolün morötesi ışınlarla maruz kalmasıyla oluşur [46].

Deride sentezlenen veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif olmadığı için, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır ve karaciğerdeki 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi vitamin D'ye [25(OH)D] çevrilir. Ancak vitamin D'nin aktif hale gelebilmesi için böbreklerde 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1 α , 25-dihidroksi vitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüşmesi gerekir. 1,25(OH)₂D biyolojik olarak aktif formdur, diğer adı kalsitrioldür. 1 α -hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde kilit rol oynar. 25(OH)D, D vitamininin dolaşımdaki asıl formudur. İnaktif olan bu formun konsantrasyonu 1,25(OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katıdır. 1,25(OH)₂D biyolojik fonksiyonlarını vitamin D reseptörü (VDR) ile gerçekleştirir [45,47].

1,25(OH)₂D'nin majör fonksiyonu plazma kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor emilimini artırır. Böbreklerden kalsiyum kaybını azaltır bu sayede kan kalsiyum düzeyini korur, ince barsaklardan P emilimini uyarır. Kemiklerde bir yandan osteoklast sayı ve aktivitesini artırarak kemik rezorbsiyonuna neden olurken diğer yandan osteoblastları uyarır osteokalsin ve alkalin fosfataz sentezi sağlar. Böbreklerde kalsiyum ve fosfor rezorbsiyonunu artırır. Tüm bu etkilerle kemik mineralizasyonunu sağlar. 1,25(OH)₂D'nin diğer görevleri arasında PTH sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını arttırmak, miyokardiyal kontraktileti arttırmak bulunur. Aynı zamanda 1,25(OH)₂D, T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını, B lenfositleri aktive ederek immunglobulin sentezini arttıran katalisidin deneni bir maddenin yapımını sağlayarak immunmodülatör olarak fonksiyon görür [45,47].

4.2.2. Vitamin D Eksikliği

D vitamin düzeyini değerlendirmek için rutin analizlerle kolaylıkla tanımlanabilen total 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü yarı ömrü 2-3 haftadır, hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösterirken biyolojik aktif form olan 1,25(OH)₂D nin yarı ömrü 4-6 saat kadar kısadır ve dolaşımdaki düzeyi 25 hidroksivitamin D den 1000 kat daha düşüktür [47]. Ancak serum 25(OH)D'nin

optimal düzeyi hala tartışmalı olsa da, çoğunlukla 20 ng/ml (50nmol/l)'nin altındaki değerleri eksiklik olarak tanımlamaktadır. Serum 25(OH)D seviyesi ≤ 10 ng/ml ise; ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise; eksiklik, 20-30 ng/ml ise; orta derecede eksiklik veya yetersizlik, ≥ 30 ng/ml ise; yeterli, 40-50 ng/ml ise; ideal, > 150 ng/ml ise; toksik olarak kabul edilir (Tablo 3) [45]. Ülkemizde ise sık gözlenen D vitamini eksikliğinin oranı, yetersizliğinden daha fazladır. American Ulusal Tıp Enstitüsü kemik sağlığı için 20 ng/mL üzerindeki düzeyleri önermektedir [48].

Tablo 3. D Vitamini düzeylerine göre tanımlamalar.

Tanımlar	D vitamin düzeyi (ng/ml)
Ciddi Eksiklik	< 10
Eksiklik	10-20
Yetersizlik	20-30
Yeterli	≥ 30
İdeal	40-50
Toksik	≥ 150

Diyette alım azlığı, güneş ışığından yeterince yararlanılamaması, deri sentezinin azalması, maternal düşük D vitamini seviyeleri, koyu tenli olunması (yüksek melanin, UVB ışınlarının emilimini bloke eder), güneş koruyucu krem kullanımı, obezite, malabsorbsiyon durumları, antikonvülsan ve glikokortikoid ilaç kullanımı nedeniyle D vitamini eksikliği sık görülür. En sık etkenler ise güneş ışığına yetersiz maruziyet, beslenme yetersizliğidir Ayrıca vitamin D'nin deri yoluyla emilimi kış boyunca güneş ışınlarının açısının değişmesi ve güneş ışığına maruziyetin azalması nedeniyle kış aylarında azalır [47].

Vitamin D eksikliğinin risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik faktörler, geleneksel olarak kapalı giyinen toplumda yaşama, kapalı ortamda bulunma, koruyucu güneş kremi kullanımı, fiziksel inaktivite, sigara, hava kirliliği, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, kısa aralıklarla sık hamile olanlar, emziren kadınlar, malabsorbsiyon durumları, antikonvülzanlar ve glukokortikoidler gibi D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı da yer alır [44,45].

Düşük 25(OH)D vitamin düzeyleri sekonder hiperparatiroidizme yol açarak osteoklastlar üzerinden kemik rezorbsiyonuna neden olduğundan yetişkinlerdeki osteopeni ve osteoporozu hızlandırıp kötüleştirebilirler. D vitaminin bahsi geçen PTH ve paratiroid bezi üzerine etkisi sonucu, eksikliğinde renal fosfor reabsorbsiyonunu düşer ve idrarla fosfor kaybı artar. Kalsiyum ve fosfor seviyeleri azalınca kemik mineralizasyonu da azalır, yıllar içinde kemik dansite kaybı ve osteomalazi oluşur. D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi klinik tablosuna neden olmaktadır. Düşük anne D vitamini seviyeleri; postpartum dönemde hipokalsemiye, takip eden birkaç ayda da riketse neden olabilir. Konjenital riketsli vakaların annelerinde ciddi D vitamini eksikliği bildirilmiştir. [49,50].

4.2.3. Gebelikte Vitamin D Metabolizması

Devam eden bir gebeliğin teleolojik amacı, gelişmekte olan fetus için optimal bir intrauterin ortam ile bağlantılı olarak, başarılı, komplike olmayan bir doğum ana rolünü yerine getirmektir. Gebelikte vitamin D homeostazi öncelikle bu amaca hizmet eder [51]. Gebelik boyunca, fetal kemik mineralizasyonunun gelişmesi için gereken kalsiyumun sağlanması amacıyla maternal D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında belirgin değişiklikler meydana gelir. Fetus, kemik gelişimi ve dokuların büyümesi, fonksiyon kazanabilmesi için gerekli olan kalsiyum ve fosfor bakımından bütünüyle anneye bağımlıdır. Gebeliğin sonunda fetusa yaklaşık 30 gr kalsiyum geçmiş olur, bu kalsiyumun yaklaşık %80'i kemik mineralizasyonunun hızla gerçekleştiği 3. trimesterde gerçekleşir. Fetusa üçüncü trimester boyunca günde yaklaşık olarak 250 mg kalsiyum geçtiği tahmin edilmektedir. Annenin, fetal büyüme için gerekli olan bu kalsiyum desteğini üç yolla sağladığı tahmin edilmektedir;

- Gebelikte 1,25(OH)₂D artışına bağlı, diyetle alınan kalsiyumun barsaktan emilimini arttırarak (transselüler ve paraselüler),
- Böbrekte kalsiyum tutulumunu arttırarak,
- Kemikten kalsiyum mobilizasyonunu arttırarak.

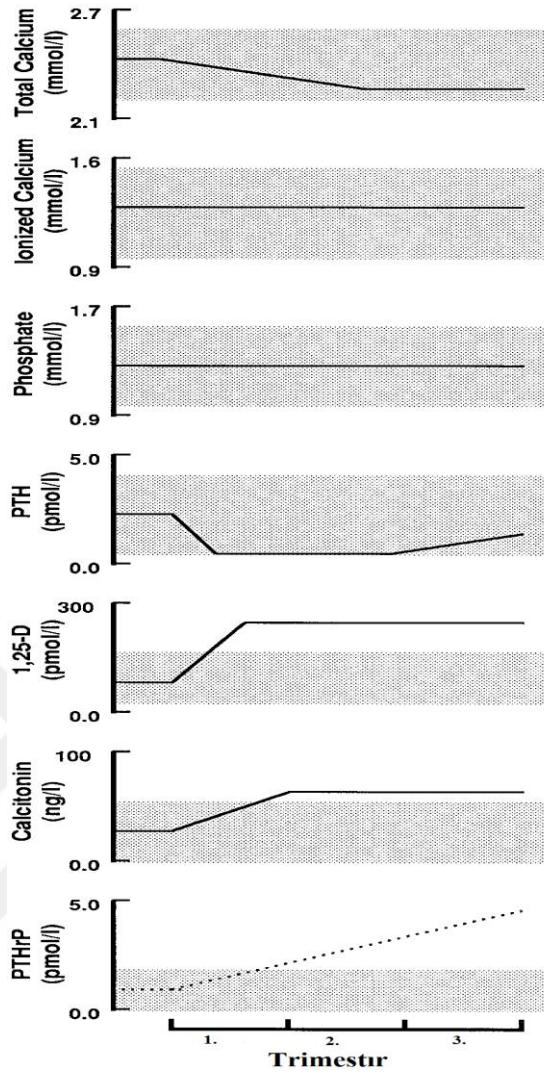
Bunlardan en etkin olanı intestinal kalsiyum emilimindeki artıştır. Özellikle üçüncü trimesterde fraksiyone kalsiyum emilimi gebelik öncesine göre %35-60 oranında artmıştır [50]. Bununla beraber gebelikte D vitamini homeostazi ise üç ana

adaptasyon ile karakterize olup, bahsi geçen kalsiyum desteği bu adaptasyonlar yolu ile gerçekleşir;

- Maternal kalsitrioldaki artış,
- Optimal neonatal 25(OH)D durumu için maternal 25(OH)D mevcudiyeti,
- Maternal DBP konsantrasyonundaki artış.

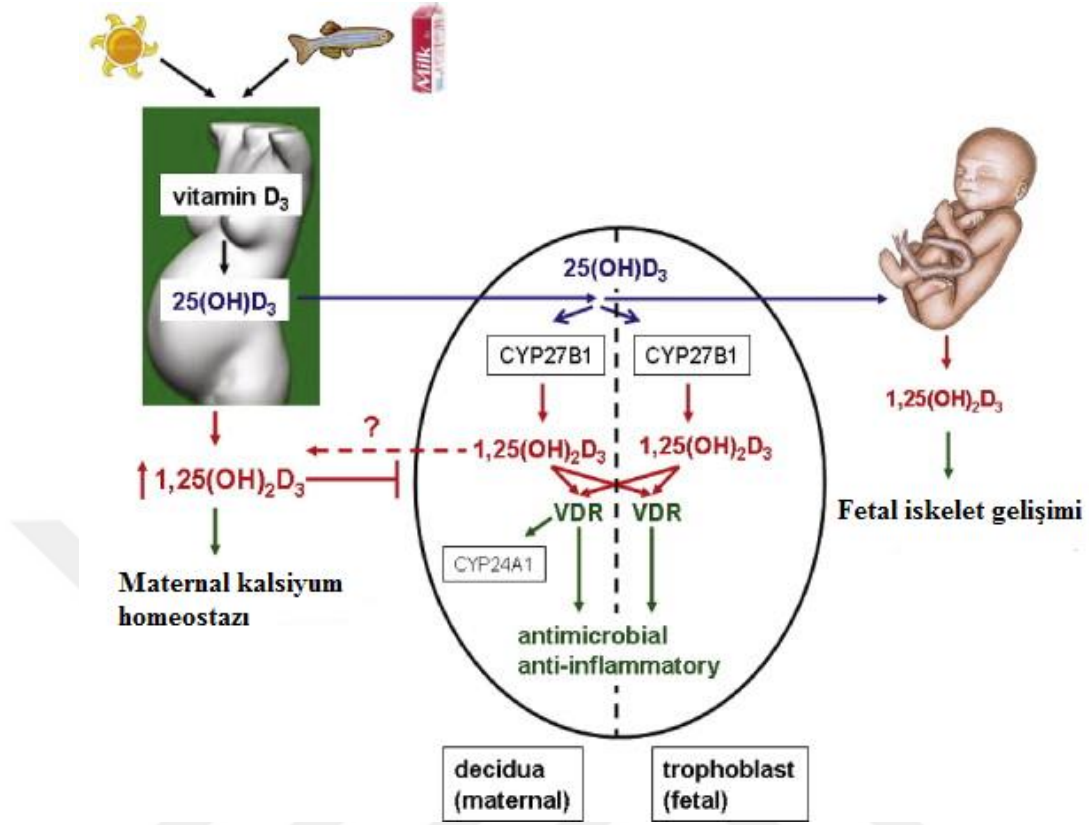
Gebeliğin ilk trimesterinde serum kalsitriolün yükseldiğini, ilk trimesterin sonunda gravid olmayan kadınlara göre konsantrasyonunu iki katına çıkardığını ve doğumdan sonra normal değerlere döndüğünü bildirmiştir. Kalsitriolün artan sentezi maternal böbrek, plasental trofoblastlar ve desidualdaki yüksek CYP27B1 aktivitesine bağlıdır [51]. Bu arada maternal 1,25(OH)₂D ilk trimesterde iki hatta üç katına çıkabilir (şekil 7). Bu artış, erken gebelikte plasental ve desidual hücrelerde 1-alfa hidroksilaz ve VDR'nin artmış ekspresyonuna bağlanabilir. Tabi bunun yanında CYP24A1 geninin promoter bölgesinde plasenta spesifik metilasyonu katabolik enzim CYP24A1 ekspresyonunda azalma ile sonuçlanması bu duruma katkı sağlamaktadır. Ancak 1,25(OH)₂D'deki bu artış, gebelik boyunca normal erişkin aralığında kalan PTH'den bağımsız gibi görünmektedir [52].

Gebeliğin ilk üç ayında maternal serum kalsiyum düzeyi düşer; serum albümin düzeyindeki düşüş ve ekstrasellüler sıvı kompartmanının genişlemesi nedeniyle bu durum gebelik boyunca devam eder. Ancak iyonize kalsiyum ve fosfor düzeyleri görece olarak sabit kalır. İlk trimesterde PTH düzeyi gebelik ncesi PTH düzeyinin % 10-30'una kadar düşer; gebeliğin ikinci yarısında yine gebelik öncesi düzeye döner (şekil 5) [50].



Şekil 5. Gebelikte hormonların longitudinal değişimi. Normal erişkin dağılım aralığı renklendirilmiştir.

CYP27B1 mRNA'nın plasental ekspresyonu gestasyonun erken dönemlerinde başlar ve ilk trimesterde en yüksek seviyeye çıkar. Plasentada 1-alfa hidroksilaz hem fetal trofoblastlarda hem de maternal desidua eksprese edilir. Bununla beraber PTH-rP, estradiol, prolaktin ve plasental laktojen gibi diğer hormonlar 1a-hidroksilazın bioregülasyonuna da katkıda bulunabilir. Özellikle plasenta tarafından sentezlenmiş 24,25(OH)₂D kemikte birikir ve fetal iskeletin osifikasyonunda rol oynar [53]. DBP konsantrasyonunun artmasına rağmen serbest 1,25(OH)₂D konsantrasyonu da gebelik boyunca yüksek kalır. Kalsitriol, annenin renal dokusunun yanısıra plasenta, desidua ve fetal böbrekten de salgılanması annenin ince bağırsaklarından kalsiyum Emilimini artırır [50].



Şekil 6. Gebelikte D vitamini metabolizması.

4.2.4. Gebelikte Vitamin D Eksikliği Ve Preterm Doğum İlişkisi

Normal gebelik sırasında, kadın bağışıklık sistemi yarı allojenik fetusun varlığına uyum sağlamalıdır. Vitamin D mikrobik invazyonu önleyen sitokin ve nötrofil degranülasyon ürünlerinin üretimini ve fonksiyonunu düzenleyerek immünomodülatör ve antiinflamatuvar etki gösterir. Böylece spontan preterm doğumu engelleyici bir rol üstlenmiş olur. Böbrek; makrofajları, dendritik hücreleri ve T-lenfositleri barındırır. Renal makrofajlar patojenlere karşı doğal ve adaptif immün yanıtlarda önemli bir rol oynar ve gebelikte inflamatuvar süreçlerin önemli araçlarıdır. Gebelikte artan makrofajlarda mitokondrial membran aracılığı ile doğal immü sistem aktivasyonu sonucu 1-alfa hidroksilazın sentezinde artış olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur. Bu bağlamda, aktif böbrek yerleşik immün hücreleri, PTH bağımsız olarak maternal böbreklerdeki CYP27B1mRNA sentezinin potansiyel bir kaynağını sağlamaktadır [51]. 1,25(OH)₂D, T-regulator hücreleri uyarmak üzere

maternal-fetal arayüzde etkileşecek olan, desidual dendritik hücreleri ve makrofajları indükler. Aynı zamanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Th1 sitokinlerinin salınımını inhibe eder ve Th2 sitokinlerinin salınımını artırır. Bağışıklık sisteminin bu modülasyonu, implante edilen embriyonun reddedilmesini önlediği düşünülmektedir. Bununla beraber $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, endometrial hücrelerin desidual hücrelere transformasyonuna yardımcı olur ve embriyo implantasyonu ve erken gebelikte miyeloid farklılaşması için önemli bir gen ekspresyonunu artırır [52,53].

Bütün bunların yanında ilk trimesterin sonunda korioallantoik plasenta olarak kurulan villöz dokular, hamileliğin devamını sağlayan ve plasental fizyolojiyi düzenleyen çoklu hormon salgılar. İnsan sinsiyotrofoblastlarında VDR, CYP27B1, CYP24A1 ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; insan koryonik gonadotropin, insan plasental laktojen, estradiol ve progesteron ekspresyonunu düzenlemek için birleşir. Sonuç olarak, bütün bu veriler $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin implantasyona yardımcı olduğunu ve normal gebeliği sürdürdüğünü, kalsiyumun sağlanması yoluyla fetal büyümeyi desteklediğini, çoklu plasental hormonların salgılanmasını kontrol ettiğini ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sınırladığını göstermektedir [41].

T regülatör hücreleri gebe kadınlarda gebe olmayan kadına göre çok daha fazla sayıdadır. T regülatör hücrelerin gebelikte immun toleransı sürdürmede rolü olduğu bilinmekte ve D vitamini eşliğinde sayısı artmaktadır [54,55]. Bununla beraber gebelikte düşük $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyeleri bakteriyel enfeksiyon, dolayısıyla preterm eylem ve preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir [56].

D vitamini yetersizliği olan gebelerin oranı bazı popülasyonlarda mevsime bağlı olarak % 50'yi geçebilmektedir. Gebe popülasyonlarda coğrafik bölge, mevsim (daha çok kış aylarında) ten rengi ve sosyal alışkanlıklarının gebelik sırasında yüksek oranda hipovitaminoz D prevalansına önemli katkı sağladığı bildirilmiştir [51]. Ülkemizde ise maternal D vitamini eksikliği sık görülmekte olup ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Bu nedenle D vitamini alımı anne sağlığı ve olumsuz sonuçların önlenmesi için muhakkaktır. Gebelik döneminde beslenme ile günlük 10 µg D vitamini alımı önerilmektedir. Maternal D vitamini düzeyinin hem doğumdan hemen sonraki, hem de hayatın daha sonraki dönemlerinde nörolojik gelişim, immün fonksiyonlar ve kronik hastalık eğilimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Örneğin gebelikte yeterli D vitamini hayatın geç dönemlerinde

osteoporoz riskini azaltır. Yapılan çalışmalar erken süt çocukluğunda görülen D vitamini yetersizliğinin intrauterin dönemde başladığını göstermektedir. D vitamini eksikliğinin pre-eklampsi, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, sezeryan ile doğum, düşük ve enfeksiyon hastalıkları riskinin artması ile ilgili olabileceği belirlenmiştir. Gebelerde ve bebeklerde D vitamini eksikliğinin önlenmesi için gebelik ve süt verme döneminde yeteri kadar güneş görülmesi, gebe ve emzikli kadınlara D vitamini suplementasyonu yapılması ve beslenme biçimine bakılmaksızın bütün yenidoğanlara ilk günlerden itibaren günde en az 400 IU D vitamininin ek olarak verilmesi önerilmektedir [50].



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2018- Ocak 2019 yıllarında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, Tıp Fakültesi etik kurulunun onayı alınarak prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Medipol Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğimize 2018-2019 yılları arasında başvuran ve 24+0/7 - 36+6/7 gebelik haftaları arasında, preterm eylem tanısı alarak hastaneye yatırılmak üzere takip edilen 18-40 yaş arasındaki 92 tekiz gebe (çalışma grubu) ve kliniğimizde antenatal izlemi yapılan herhangi bir medikal veya obstetrik problemi olmayan benzer gebelik haftasında olup termde (37+0 – 41+6 hafta arası) doğum yapan 100 tekiz gebe (kontrol grubu) olmak üzere toplam 192 gebe dahil edildi. Ayrıca preterm eylem olgu grubu içerisinde preterm doğumla sonuçlanan gebelikler Grup-1 (n:48), terme ulaşan gebelikler Grup-2 (n: 44) olarak tanımlandı.

Preterm eylem tanısı; ACOG 2016 kriterlerine göre artmış uterus aktivitesi ile beraber servikal değişimlerin (açıklık ve/veya efasman) bulunması olarak tanımlandı [20]. Artmış uterin aktivite ise kardiotokografi cihazı ile tespit edilen, düzenli olarak oluşan, 20 dakikada en az 2 ve daha fazla (60 dakikada 6 adet) en az 30 saniye devam eden, kuvvetli (45-50mmHg) kontraksiyonların varlığı şeklinde tanımlandı [2].

Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-40 yaş, tekiz gebelik ve olgu grubu için preterm eylem tanı kriterleri (24+0/7 -36+6/7 gebelik yaşı, uterin aktivite ve servikal açıklık ve/veya efasman) olarak belirlenirken çalışmadan dışlama kriterleri; multiple gebelik, servikal konizasyon ve PEMR öyküsü, servikal yetmezlik veya servikal serklaj öyküsü, postterm gebelik, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü, EMR, fetal-maternal hemoraji, uterin anomali, diabetes mellitus, kalp hastalığı, hipertiroidizm, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, kemik hastalıkları, böbrek hastalıkları, ablasyo plasenta, plasenta previa, koryoamnionitis, polihidroamnioz, ciddi anemi, sistemik - üriner veya servikovajinal enfeksiyonlar, nedeni bilinmeyen ateşli hastalıklar ve mevcut gebelikte cerrahi girişim olarak belirlenmiştir. Bunlara ek olarak ikinci trimester anomali taraması raporlarında anomali tespit edilmiş olgularla beraber kalsiyum, D vitamini ve paratiroid hormon

metabolizması ilişkili bozuklukları olan ve gönüllü olarak çalışmaya katılmak istemeyen olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Gebelik haftası, son adet tarihi ve/veyaya ultrasonografi yardımıyla ilk trimesterde baş-popo mesafesi (CRL) ölçümü kullanılarak hesaplandı. Bütün gebelerde steril spekulum ile muayene yapıldı. Olgularda servikal açıklık ve efasman değerlendirilerek kaydedildi ve Bishop skorları belirlendi. Transvajinal ultrasonografi (Siemens Sonoline Sienna, Siemens Medical System, Erlangen, Germany) ile tokolitik tedavi öncesi servikal uzunluk değerlendirildi. Serviks ölçümü gebe litotomi pozisyonunda iken boş mesane ile yapıldı. Transvajinal probe (5-7 MHz) ön fornikse servikse bası yapmayacak şekilde uygulandı. Öncelikle tüm endoservikal mukoza servikal kanal boyunca sagittal planda görüntülendi, sonrasında internal ve eksternal os arası servikal kanal uzunluğu ölçüldü. Yapılan üç ölçüm sonrası en kısa olan rapor edildi. Uterin aktivite kardiyotokografi (General Electric 170, GE Medical Systems Corometrics, USA) cihazı ile en az 20 dakika kayıtlarla değerlendirildi ve düzenli kontraksiyon varlığı denetlendi. Artmış uterus aktivitesi görüldüğünde servikal muayene ile servikal açıklık ve efasman değerlendirildi. Tüm olgularda ultrasonografi (Siemens Sonoline Sienna, Siemens Medical System, Erlangen, Germany) ile fetal biyometrik ölçüm ve amniyos sıvı miktarı ölçümü yapıldı.

Katılımcılardan çalışma grubunda olanlardan preterm eylem sebebiyle hastaneye yatışlarında tokolitik tedavi öncesinde, kontrol grubundan ise doğum için doğumhaneye yatışlarında bir kez ve tek seferde 2 ml K3 EDTA'lı tüp ve 5 ml jelli vakumlu biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinden tam kan sayımı (CBC), C-reaktif proteini ve 25-hidroksivitamin D3 seviyeleri ölçülüp sonuçlar dosyalandı. Bunun için kontrol ve hasta grubundaki her bir katılımcıdan hemogram parametrelerinin analizi için EDTA'lı vakumlu tüpe alınan venöz kan numuneleri tam kan analizatörü (XT2000i model, Symex marka, Osaka, Japan) vasıtasıyla çalışıldı. Ayrıca serum 25-hidroksivitamin D3 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla 5 ml kan örneği alınıp, serumu ayrıldıktan (3000 rpm, 10 dakika) sonra daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Serum 25-hidroksivitamin D3 seviyeleri tespiti için reaksiyonlar polisteren kuyucuklarda kemilüminesan yöntemine uygun üretilmiş test kitleri ile Roche marka, Cobas 6000 model (Tokyo, Japan) immünolojik otoanalizör sisteminde elektro-kemilüminisans yöntemi ile ölçülüp raporlandı. Serum 25-hidroksivitamin D3'ün 25

ng/mL altındaki değerleri eksiklik olarak değerlendirildi. CRP düzeyleri ise türbidimetrik yöntem ile Abbott Architect c8000 otoanalizöründe (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) lld. CRP konsantrasyonu için 5 mg/dL üst sınır olarak kabul edildi. Sonuçlar toplu halde dosyalanıp değerlendirilmiştir.

Olguların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi) yapıldı. VKİ; vücut ağırlığının boyun metre cinsinde karesine oranlanması ile (ağırlık / boy², kg / m²) formülünden elde edildi. Sonuç olarak çalışmaya alınan olguların yaş, boy, kilo gibi demografik özellikleri yanında vücut kitle indeksi, obstetrik hikâyesi (gravida, parite, abortus), sistemik fizik ve obstetrik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, başvuru esnasında gebelik haftası, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası gibi çalışma boyunca elde edilen tüm veriler kaydedildi, dosyalandı ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

5.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurulacak ölçümler arası korelasyon Spearman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

6. BULGULAR

Çalışmamıza 92'si çalışma grubu, 100'ü kontrol grubu olmak üzere toplam 192 hasta dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları $27,18 \pm 3,22$ (Dağılım aralığı=21-37 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; çalışma grubunun yaş ortalaması $27,25 \pm 3,20$, kontrol grubunun ise yaş ortalaması $27,11 \pm 3,25$ olarak hesaplanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p=0.811$) saptanmamıştır (Tablo 4).

Çalışma ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 4'de sunulmuştur. Buna göre çalışma ve kontrol grupları arasında gravida , parite ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Sırasıyla p-değerler= 0.547, 0.379 ve 0.149).

Tablo 4. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

	Çalışma Grubu n: 92	Kontrol Grubu n:100	p
Yaş (Ort±SS)	27,25±3,20	27,11±3,25	0,811
Gravida			
1	42 (%45,7)	50 (%50,0)	0,547
2-3	50 (%54,3)	50 (%50,0)	
Parite			
0	42 (%45,7)	52 (%52,0)	0,379
1-2	50 (%54,3)	48 (%48,0)	
Abortus			
0	74 (%80,4)	62 (%62,0)	0,005
1	18 (%19,6)	38 (%38,0)	
VKİ (Ort±SS)	24,85±0,92	24,75±0,71	0,149

SS=Standart Sapma, Ort= Ortalama.

Çalışmamızda tanı anında tüm örneklem grubumuz için ortalama gestasyonel yaş $31,53 \pm 0,95$ hafta olarak belirlenmiştir. Bununla beraber çalışma grubunun ($31,52 \pm 0,92$) ve kontrol grubunun ($31,53 \pm 0,98$) tanı sırasında benzer gestasyonel yaşa sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,963$).

Grupların obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında tüm hastalarımızın %57,3'ü normal vaginal yoldan, %42,7'si sezaryen (abdominal(C/S)) ile doğum yapmıştır. Ayrıca preterm doğum yapan grupta istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı sezaryen doğum oranı (%95,8) izlenmiştir (p=0,000). Bunlara ek olarak doğum sonrasında tüm örneklem grubumuzda ortalama doğum ağırlığı 2891,09±505,29 (Dağılım aralığı=1680-3800) gr olarak hesaplanmıştır. Ortalama doğum ağırlığı preterm doğum yapan çalışma grubunda (grup 1) 2142,50±229,27 gr, terme ulaşan çalışma grubunda (grup 2) 3102,72±265,21 gr ve kontrol grubunda 3157,30±271,84 gr olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla tüm gruplar arasında ortalama doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,000). Bunlara ek olarak preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama doğum ağırlığı hem kontrol grubundan hem de terme ulaşan çalışma grubundan ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (Sırasıyla p-değerleri=0,000 ve 0,000) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar arasında obstetrik sonuçların karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol Grubu	p
Doğum Şekli				
NVD n (%)	2 (%4,2)	37 (%84,1)	71 (%71,0)	0,000*
C/S n (%)	46 (%95,8)	7 (%15,9)	29 (%29,0)	
Doğum Ağırlıkları (Ort±SS)				
	2142,50±229,27	3102,72±265,21	3157,30±271,84	0,000*

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

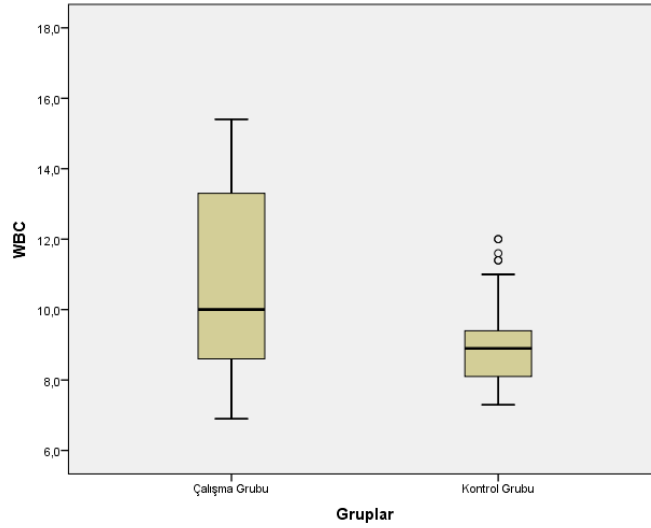
Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen laboratuvar bulgularının çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırması tablo 6'da sunulmuştur. Bununla beraber ortalama lökosit değeri çalışma grubunda 10,93±2,82 x10⁹/L ve kontrol grubunda 8,94±1,06 x10⁹/L olarak hesaplanmıştır.

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar Bulguları	Çalışma Grubu (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ort±SS)	p-değeri
Lökosit (x10 ⁹ /L)	10,93±2,82	8,94±1,06	0,000*
CRP (mg/dl)	4,18±2,15	2,51±1,36	0,000*
D-vit (ng/ml)	25,93±8,88	28,29±8,60	0,045*

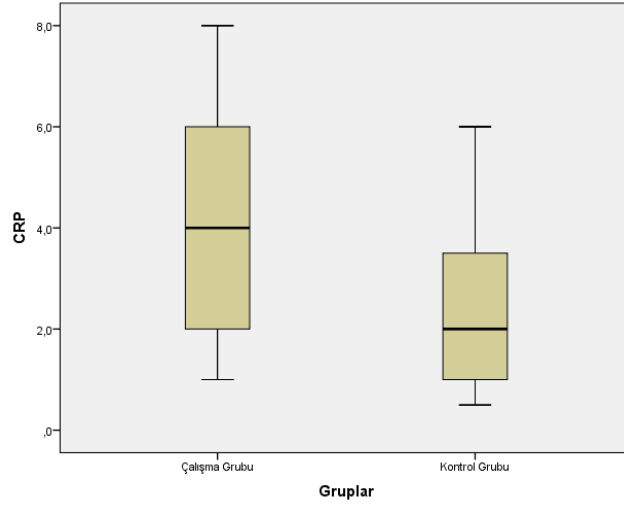
*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Dolayısıyla çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek ortalama lökosit değerleri saptanmıştır (p=0,000) (Grafik 1).



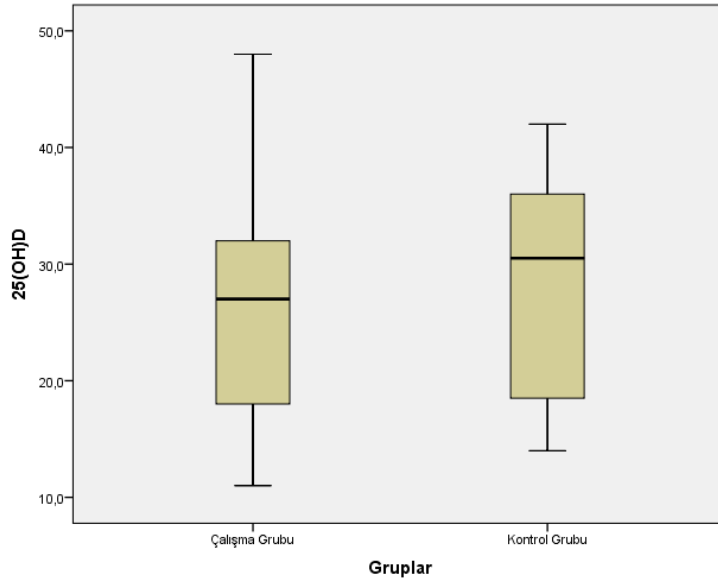
Grafik 1. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama lökosit değerleri karşılaştırması.

Benzer şekilde ortalama crp değeri çalışma grubunda 4,18±2,15 mg/dL ve kontrol grubunda 2,51±1,36 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ortalama crp değeri saptanmıştır (p=0,000) (Grafik 2).



Grafik 2. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama CRP değerleri karşılaştırması.

Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen ortalama D vitamini düzeyleri incelendiğinde ise; çalışma grubunda ortalama vitamin D değeri $25,93 \pm 8,88$ ng/ml olarak belirlenirken, kontrol grubunda ortalama vitamin D değeri $28,29 \pm 8,60$ ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışma grubunda ortalama D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,045$) (Grafik 3).



Grafik 3. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama D vitamini düzeylerinin karşılaştırması.

Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen laboratuvar bulgularının çalışma grubu içerisinde preterm doğum yapan (grup 1) ve terme ulaşan olgu grubu (grup 2) arasında

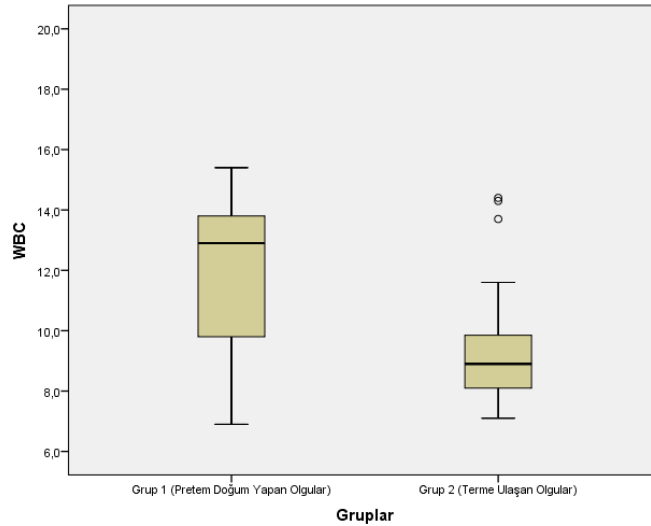
karşılaştırması tablo 7’de sunulmuştur. Buna göre ortalama lökosit değeri preterm doğum yapan olgu grubunda (grup 1) $12,11 \pm 2,55 \times 10^9/L$ hesaplanırken, terme ulaşan grupta (grup 2) $9,64 \pm 2,54 \times 10^9/L$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7. Olgu gruplarında laboratuvar bulguları karşılaştırması.

Laboratuvar Bulguları	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	p-değeri
Lökosit ($\times 10^9/L$)	12,11±2,55	9,64±2,54	0,000*
CRP (mg/dl)	5,27±2,20	2,99±1,30	0,000*
D-vit (ng/ml)	23,02±8,98	31,84±7,87	0,000*

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

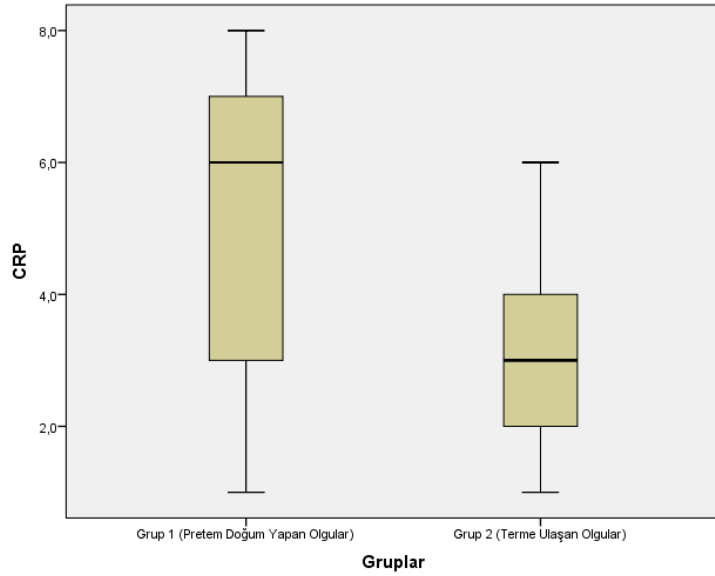
Dolayısıyla preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama lökosit değeri, terme ulaşan olgu grubunda ölçülen değerden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (p= 0,000) (Grafik 4).



Grafik 4. Grup 1 ve grup 2 arasında ortalama lökosit değerleri karşılaştırması.

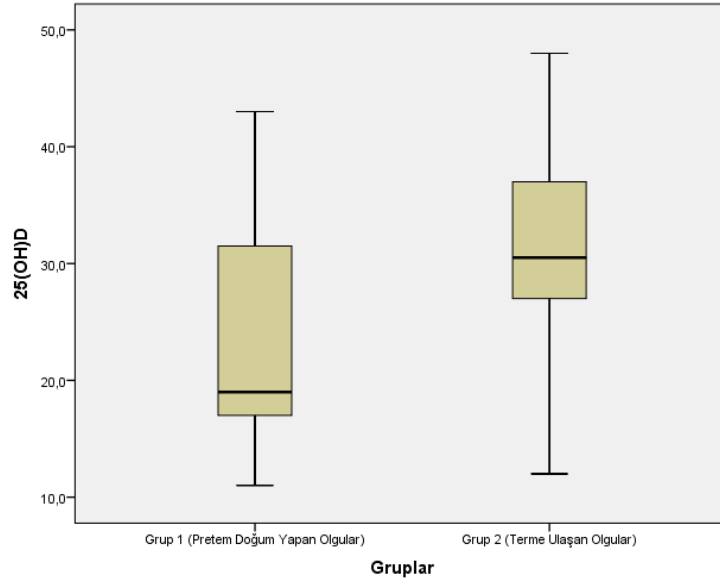
Bununla beraber preterm doğum yapan olgu grubunda (grup 1) ortalama crp değeri $5,27 \pm 2,20$ mg/dL olarak saptanırken, terme ulaşan olgu grubunda (grup 2) $2,99 \pm 1,30$ mg/dL olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla preterm doğum yapan grupta

ölçülen ortalama crp değeri, terme ulaşan olgu grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,000$) (Grafik 5).



Grafik 5. Grup 1 ve grup 2 arasında ortalama CRP değerleri karşılaştırması.

Bununla beraber preterm doğum yapan olgu grubunda (grup 1) ortalama D vitamini düzeyi $23,02 \pm 8,98$ ng/ml, terme ulaşan olgu grubunda (grup 2) ise $31,84 \pm 7,87$ ng/ml olarak bulunmuştur. Dolayısıyla preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama D vitamini düzeyi, terme ulaşan olgu grubunda ölçülen değerden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,000$) (Grafik 6). Ayrıca preterm grubun %29,2'si ($n=14$) normal D vitamin seviyesine (> 30 ng/ml) sahip iken bu oran grup 2'de %61,4 ($n=27$) olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde grup 1'in %14,6'sı ($n=7$) yetersiz D vitamin seviyesine (20-30 ng/ml) sahip iken bu oran grup 2'de %29,5 ($n=13$) ve grup 1'in %56,3'ü ($n=27$) eksik D vitamin seviyesine (< 20 ng/ml) sahip iken bu oran grup 2'de %9,1 ($n=4$) olarak saptanmıştır. Dolayısıyla preterm doğum yapan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük normal ve yetersiz D vitamin oranları yanında yüksek eksik D vitamin oranları saptanmıştır ($p=0,000$).



Grafik 6. Grup 1 ve grup 2 arasında ortalama D vitamini düzeylerinin karşılaştırması.

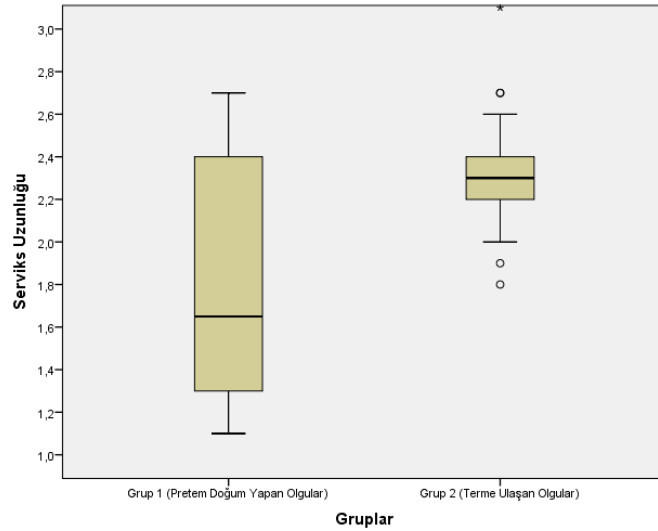
Çalışmamızda sadece çalışma grubu içerisinde inflamatuvar markırların preterm doğum ve D vitamini ile olan ilişkisini değerlendirmek adına laboratuvar bulgularını incelediğimizde ise; çalışma grubunun %42,4'ünde (n=39) yüksek CRP (> 5 mg/dl) ve % 57,6'sında (n=53) düşük CRP (< 5 mg/dl) değerleri saptanmıştır. Yüksek CRP değerleri gözlenen grupta ortalama D vitamini düzeyi 19,43±7,01 ng/ml, düşük CRP değerleri gözlenen grupta ise ortalama D vitamini düzeyi 32,98±6,58 ng/ml olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla yüksek CRP değerleri saptanan grupta ölçülen ortalama D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p=0,000). Benzer şekilde lökosit değerleri incelendiğinde; çalışma grubunun %50'sinde (n=46) yüksek lökosit (>10 x10⁹/L) ve %50'sinde (n=46) ise düşük lökosit (<10 x10⁹/L) değerleri saptanmıştır. Yüksek lökosit değerleri gözlenen grupta ortalama D vitamini düzeyi 21,58±8,61 ng/ml, düşük lökosit değerleri gözlenen grupta ise ortalama D vitamini düzeyi 32,89±6,60 ng/ml olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla yüksek lökosit değerleri saptanan grupta ölçülen ortalama D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p=0,000) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunda CRP ve lökosit değerlerine göre ortalama D vitamini düzeylerinin karşılaştırması.

	Klinik Değişken	n (%)	D-vit (ng/ml) (Ort±SD)	P-value
CRP (mg/dl)	<5 mg/dl	53 (%57,6)	32,98±6,58	0,000*
	≥ 5 mg/dl	39 (%42,4)	19,43±7,01	
Lökosit (x10 ⁹ /L)	<10 x10 ⁹ /L	46 (%50,0)	32,89±6,60	0,000*
	≥ 10 x10 ⁹ /L	46 (%50,0)	21,58±8,61	

*= p<0.05 statistically significant.

Çalışmamızda ortalama serviks uzunlukları değerlendirildiğinde; çalışma grubunda ortalama serviks uzunluğu 2,03±0,47 cm ve kontrol grubunda ortalama 3,04±0,29 cm olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla ortalama serviks uzunluğu çalışma grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p=0,000). Üstelik ortalama serviks uzunluğu preterm doğum yapan olgu grubunda (grup 1) 1,80±0,52 cm hesaplanırken, terme ulaşan olgu grubunda (grup 2) 2,29±0,21 cm olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama serviks uzunluğu, terme ulaşan olgu grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p= 0,000) (Grafik 7).



Grafik 7. Çalışma grubu içerisinde ortalama serviks uzunluğu karşılaştırılması.

Bununla beraber çalışmamızda sadece çalışma grubu içerisinde servikal uzunluğun ve D vitamini ile olan ilişkisini değerlendirildiğinde; çalışma grubunun %16,3'ünde (n=15) 25 mm'den yüksek servikal uzunluk ve % 83,7'sinde (n=77) 25

mm'den düşük servikal uzunluk izlenmiştir. Yüksek servikal uzunluk değerleri gözlenen grupta ortalama D vitamini düzeyi $31,53 \pm 6,17$ ng/ml, düşük servikal uzunluk değerleri gözlenen grupta ise ortalama D vitamini düzeyi $26,40 \pm 9,85$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla yüksek servikal uzunluk değerleri saptanan grupta ölçülen ortalama D vitamin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,024$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma grubunda servikal uzunluklara göre ortalama D vitamin düzeylerinin karşılaştırması.

	Klinik Değişken	n (%)	D-vit (ng/ml) (Ort±SD)	P-value
Servikal Uzunluk	< 25 mm	77 (%83,7)	26,40±9,85	0,024*
	≥ 25 mm	15 (%16,3)	31,53±6,17	

*= $p < 0.05$ statistically significant.

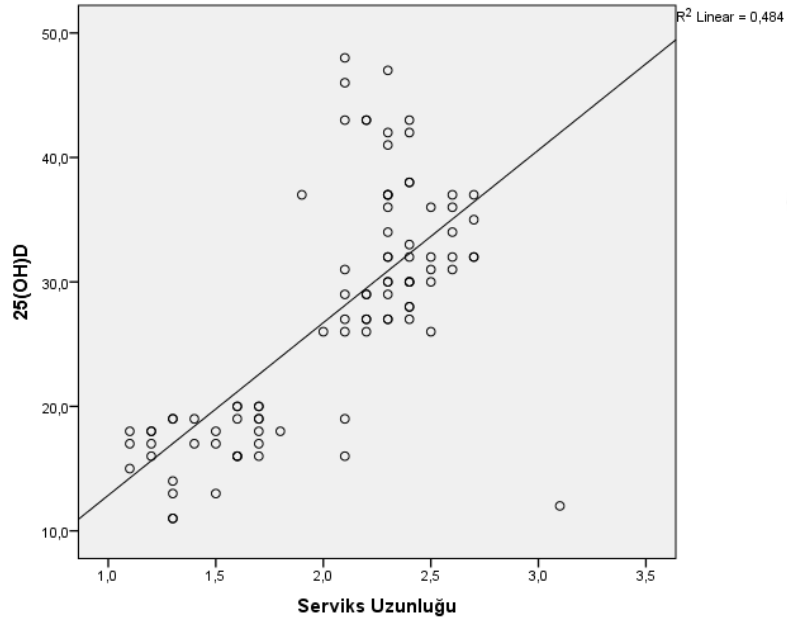
Çalışmamızda sadece servikal uzunluğu 25 mm'den kısa olan çalışma grubu seçilerek preterm doğum yapan ve terme ulaşan olgu grupları arasında D vitamini seviyeleri incelendiğinde ise; grup 1'de ortalama D vitamini düzeyi $20,95 \pm 8,33$ ng/ml, grup 2'de ise ortalama D vitamini düzeyi $32,29 \pm 7,81$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla terme ulaşan grupta (grup 2) ölçülen ortalama D vitamin düzeyleri, preterm doğum yapan gruptan (grup 1) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$) (Tablo 10).

Tablo 10. Servikal uzunlukları < 25 mm olan grupta grup 1 ve 2 arasında ortalama D vitamin düzeylerinin karşılaştırması.

	Çalışma grubu	n (%)	D-vit (ng/ml) (Ort±SD)	P-value
Servikal Uzunluk < 25 mm	Grup 1	40 (%51,9)	20,95±8,33	0,000*
	Grup 2	37 (%48,1)	32,29±7,81	

*= p<0.05 statistically significant

Bütün bunların yanında çalışmamızda olgu grubunda serviks uzunlukları ile D vitamini düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korrelasyon ilişkisi saptanmıştır ($r= 0.681$, $p=0.000$) (Grafik 8).



Grafik 8. Çalışma grubunda serviks uzunlukları ile 25(OH)D korrelasyonu.

7. TARTIŞMA

Preterm doğum neonatal mortaliteye ek olarak doğum ilişkili kısa ve uzun dönem morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Preterm eylemin, henüz normal doğumun erken idiyopatik aktivasyonu mu yoksa bir patolojik mekanizma sonucu mu ortaya çıktığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bununla beraber bugüne kadar preterm eylem için birçok risk faktörü belirlense de, preterm doğumu öngörmeye yeterli olamamışlardır. Son zamanlarda, 2422 hastayı kapsayan bir randomize çalışmada, preterm eylemi öngörmeye kullanılan yöntemlerin hiçbirinden fayda sağlanamamıştır [3,21]. Öyle ki yapılan bir çalışmada preterm doğum öyküsü olan kadınlarda 35. ve 37. haftalardan önce preterm doğum tahmini yapabilmek adına kullanılan testlerden hiçbirinin duyarlılığının % 40'ı geçmediği, üstelik fibronektin ve uterin kontraksiyon değerlendirmelerinin en düşük duyarlılığa sahip olduğu rapor edilmiştir. En yüksek duyarlılık ise semptom varlığına dayalı muayene değerlendirmesi olmuştur [38]. Diğer yandan morbidite riski direkt olarak gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir [57]. Düşük ağırlıklı doğumların yarısından fazlası preterm doğum nedeniyle oluşur [58]. Altuncu ve arkadaşlarının 5000 canlı doğumu kapsayan çalışmalarında %9,14 düşük doğum ağırlığı oranı saptamış ve bunların %62,8'inin preterm doğum kaynaklı olduğunu rapor etmişlerdir [59]. Bu veriler ile uyumlu olacak şekilde çalışmamızda olgu ve kontrol grupları arasında gravida oranları, parite oranları ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama doğum ağırlığı hem kontrol grubunda hem de terme ulaşan çalışma grubunda ölçülen ortalama doğum ağırlığından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur.

Etiolojik ve patofizyolojik olarak preterm eylem ve preterm doğuma giden süreç, her ne kadar soru işaretleri ile dolu olsada inflamasyon ve infeksiyon üzerinde konsensus sağlanmış, sorumlu tutulabilen nadir mekanizmalardandır [60]. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-8'in preterm eylem semptomları gösteren hastalarda yüksek konsantrasyonlarda izlenmesi ve benzer şekilde bu sitokinlerin plazmadaki yüksek konsantrasyonları preterm doğum ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmesi inflamasyonun etiyolojik rolünü kanıtlar niteliktedir [61]. C-reaktif protein; sentezi proinflamatuvar sitokinlerle indüklenen sistemik, akut veya kronik inflamasyonun etkin bir markıdır. Geçmişte preterm eylem veya EMR öyküsü olan

hastalarda subklinik enfeksiyon tanısı için CRP'nin maternal konsantrasyonu araştırılmış ve gebelikte preeklampsi gibi durumlarda artmış CRP, istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir [62]. Bunlara ek olarak Hvilsom ve arkadaşları 37. haftadan önce gerçekleşen preterm doğum riskinin yüksek CRP konsantrasyonu ile 2 kat arttığına dikkat çekmiştir [63]. Destekler şeklinde Pitiphat ve arkadaşları 117 preterm doğum gerçekleştiren hasta ve 117 kontrol (> 37 hafta) grubunu kapsayan çalışmalarında aşırı yükselmiş CRP seviyelerinin preterm doğum ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [64]. Öte yandan Ghezzi ve arkadaşları preterm doğum ve CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamıştır [65]. Çalışmamızda yüksek CRP ile preterm doğum ilişkisi kuran veriler ile uyumlu olacak şekilde; çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ortalama CRP konsantrasyonu saptanmıştır. Üstelik çalışma grubunda preterm doğum yapan ve terme ulaşan olgu grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde; preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama CRP değeri, terme ulaşan olgu grubunda ölçülen değerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Bununla beraber CRP'ye benzer şekilde trombosit ve lökosit düzeylerinin de bir çok inflamatuvar hastalığı kapsayan çalışmada inflamatuvar markırı olarak tanısal değeri araştırılmıştır [66,67]. Üstelik preterm doğumlarda maternal enfeksiyonların bilinen etiolojik rolü, araştırmacıları lökosit gibi inflamasyon ve enfeksiyon markırlarının preterm doğum için prediktif değerini saptayamaya yöneltmiştir. Tam kan sayımında lökosit düzeylerinin değerlendirilmesi gibi hızlı, kolay ulaşılabilen ve ucuz olan bu testlerin semptomatik kadınlarda preterm eylem için gestasyonel yaşa göre farklılık gösterebilen prediktif öneme sahip oldukları gösterilmiştir. Campbell ve arkadaşları 218 preterm eylem tanısı almış kadında yaptıkları çalışmada lökosit sayısındaki artışın, preterm eylem için özellikle 22-27. haftalarda potansiyel olarak tanısal öneme sahip olduğunu rapor etmişlerdir [68]. Destekler şeklinde Yoon ve arkadaşları 102 preterm eylem tanısı almış kadında artmış maternal CRP ve lökosit değerlerinin intrauterin enfeksiyon ve istenmeyen perinatal bulgular ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir [69]. Bununla beraber Tamer ve arkadaşları 2014 ile 2017 yılları arasında 61'i preeklampsi, 74'ü preterm doğum tanısı almış ve 45'i kontrol grubundan oluşan toplam 180 gebeyi kapsayan çalışmalarında, yüksek nötrofil/lenfosit

oranı ve düşük 25(OH)D konsantrasyonunun spontan preterm doğum ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [52]. Çalışmamızda bu veriler ile uyumlu olacak şekilde; çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ortalama lökosit değeri saptanmıştır. Ayrıca çalışma grubunda preterm doğum yapan ve terme ulaşan olgu grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde; preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama lökosit değeri, terme ulaşan olgu grubunda ölçülen değerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

D vitamininin immunmodulatör, anti-inflamatuar, hormon sekresyonunun regülasyonu, anti-neoplastik özelliği ve hücrel proliferasyon-diferansiasyon gibi bir çok etkileri olduğu bilinmektedir [47]. Gebelikte ise D vitamininin mikrobial invazyonu engelleyici ve spontan preterm doğumdan koruyucu, immunmodulatör ve anti-inflamatuar rolleri ön plana çıkmaktadır [70]. Yapılan çalışmalarda gebelerde yüksek D vitamini düzeyleri, daha düşük enfeksiyon riski yanında düşük preterm eylem ve erken doğum riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bir çok çalışmada preterm doğum tehditi olan gebelerde anlamlı şekilde düşük 25(OH)D rapor edilmiştir. Bununla beraber vitamin D'nin miyometrial sükuneti korumaya yönelik etkisi bilinmektedir [71]. Vitamin D metabolizmasının normal gebeliği sürdürmeye yönelik katkısı bunlar ile de sınırlı değildir; 1,25(OH)₂D hali hazırda plasental implantasyonu destekleyen T düzenleyici hücrelerin aktivitesini uyardığı bilinmektedir [54]. Dahası son çalışmalar, plasentada 1,25(OH)₂D sentezinin, enfeksiyonda plasental yanıtları kontrol etmede önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir [52]. Öyle ki 1,25(OH)₂D, plasenta maternal ve fetal hücreleri de dahil olmak üzere birçok dokuda antibakteriyel bir peptid olan katelisinindükleyerek bakteriyel enfeksiyonları azalttığı bildirilmiştir [56]. Wagner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vitamin D serum konsantrasyonu 20 ng/mL seviyesinin altındaki kadınlarda, 40 ng/mL ve üstündeki kadınlara kıyasla preterm doğum riskinin 3.81 kat arttığını bildirmişlerdir [72]. Bodnar ve arkadaşları 36 ng/mL seviyesi ve üzerine çıkan serum vitamin D konsantrasyonu ile preterm doğum riskinin anlamlı şekilde düştüğünün altını çizmişlerdir [73]. Qin ve arkadaşları 10 ayrı çalışmayı inceledikleri meta-analizlerinde toplam 10.098 gebe katılımcının değerlendirmesi sonucu; serum vitamin D konsantrasyonu < 20 ng/mL altındaki kadınlarda istatistiksel olarak artmış preterm doğum riski rapor etmişlerdir [74]. Bunların aksine Rodriguez ve arkadaşlarının 2382 gebe kadında serum vitamin D

konsantrasyonları ile preterm doğum ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada; gebelerin %31.8'inde vitamin D yetersizliği (25(OH)D3 20–29.99 ng/ml) ve %19.7'sinde vitamin D eksikliği (25(OH)D3 < 20 ng/mL) tespit etmişler ancak her iki grupta vitamin D düzeyleri ile preterm doğum arasında herhangi bir anlamlı ilişki kuramamışlardır [75]. Benzer şekilde Flood-Nichols ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 235 kadında vitamin D konsantrasyonu değerlendirilmiş ve gebelerin %60.0'ında vitamin D yetersizliği (25(OH)D3 20–29.99 ng/ml) ve %10.0'unda vitamin D eksikliği (25(OH)D3 < 20 ng/mL) saptanmıştır (ortalama serum vitamin D konsantrasyonu=27.6 ng/mL). Bununla beraber araştırmacılar vitamin D düzeyleri ile preterm doğum arasında herhangi bir anlamlı ilişki kuramamışlardır [76]. Bütün bu veriler ile uyumlu olacak şekilde bizim çalışmamızda preterm grubun %29,2'si normal D vitamin seviyesine (> 30 ng/ml) sahip iken, %14,6'sı yetersiz D vitamin (20-30 ng/ml) ve %56,3'ü eksik D vitamin seviyesine (< 20 ng/ml) sahip olduğu belirlendi. Terme ulaşan grupta ise bu oranlar sırasıyla %61.4, %29.5 ve %9.1 olarak belirlendi. Dolayısıyla preterm doğum yapan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük; normal ve yetersiz D vitamin oranları yanında yüksek eksik D vitamin oranları saptanmıştır (p=0,000). Bunun yanında bulgularımızda; çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanması ile birlikte, çalışma grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde preterm doğum yapan grupta ölçülen ortalama D vitamini düzeyi (23,02±8,98 ng/ml), terme ulaşan olgu grubunda ölçülen ortalama D vitamini düzeyinden (31,84±7,87 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar 1,25(OH)₂D ve 1-alfa hidroksilazın otokrin ve parakrin immunmodulatör ağlarda gebelik boyunca önemli rol oynadıkları belirlenmiştir [52]. İnsan plasentası VDR, 1-alfa hidroksilaz ve 24-hidroksilaz dahil olmak üzere D vitamini sinyalizasyonu için gerekli tüm bileşenleri ekspresse eder. Bütün bu mekanizmalar ile vitamin D'nin spontan preterm eylem ve doğumu engellemeye yönelik kanıtlanan anti-inflamatuar ve immunmodulator rolleri yanında; yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği ile komplike olan ve preterm doğum ilişkili gebeliklerde IL-1, 6 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi bildirilmiştir [54]. Öyle ki inflamasyonun preeklampsi ve preterm

doğum ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Dolayısıyla daha öncede bahsi geçtiği gibi lökosit ve akut faz proteini olan CRP bir çok çalışmada inflamasyon markırı olarak değerlendirilerek ölçülmüştür [77]. Ancak preterm eylem semptomaları gösteren gebelerde inflamasyon markırları olan CRP ve lökositin, vitamin D düzeyleri ile ilişkili analizlerine ait veriler literatürde oldukça kısıtlı sayıda bulunmaktadır. Çalışmamızda sadece olgu grupları içerisinde inflamatuvar markırlarının, preterm doğum ve D vitamini ile olan ilişkisini değerlendirmek adına laboratuvar bulgularını incelediğimizde; yüksek CRP (> 5 mg/dl) ve yüksek lökosit (>10 x10⁹/L) değerleri saptanan gruplarda ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinin, düşük CRP ve lökosit değerleri gözlenen gruplarda ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (p=0,000). Dolayısıyla çalışmamızın bu bulguları D vitamininin anti-inflamatuvar ve immunmodulator etkilerine ait yayınlanmış verilerini destekler nitelikte olup literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Klinik uygulamalarda transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü tek başına veya servikal hunileşme (funneling) tespiti ile kombine, spontan preterm doğum riski için prediktif olarak kullanılmaktadır [78]. Ancak servikal uzunluk ölçümü her zaman güvenilir bir yöntem olarak görülmemiştir. Servikal uzunluk değerlendirmesini içeren 35 çalışmanın sistemik bir derlemesi, duyarlılık (%68-100) ve özgüllük (%44-79) açısından yöntemin çok geniş bir aralıkta olduğunu ortaya çıkarmıştır [24]. Bununla beraber son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitamin D ve metabolitleri için taşıyıcı bir protein olan ve pro-inflamatuvar yanıtlarda artış gösteren ‘Vitamin D Bağlayıcı Protein’ amniyotik sıvı ve servikovajinal sıvıda identifiye edilmiştir. Liong ve arkadaşları bu proteinin artan konsantrasyonunu preterm eylem ile anlamlı şekilde ilişkilendirmiş ve araştırmacılar bu durumun inflamasyon veya servikal remodeling için tamamlayıcı doku hasarı kaynaklı olabileceğini bu nedenle servikal ölçüm sonuçlarının faydalı olabileceğini bildirmişlerdir [79]. Biz de çalışmamızda vitamin D’nin anti-inflamatuvar rolünü destekler nitelikteki bulgularımıza ek olarak olgu grubu içerisinde servikal uzunluğun, D vitamini ile olan ilişkisini literatürde ilk kez değerlendirdik. Buna göre normal servikal uzunluk değerleri saptanan (>25 mm) grupta ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinin, düşük servikal uzunluk değerleri gözlenen (<25 mm) grupta ölçülen ortalama D vitamin

düzeylelerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu belirledik. Üstelik çalışmamızda sadece servikal uzunluğu 25 mm'den kısa olan çalışma grubu seçilerek preterm doğum yapan ve terme ulaşan olgu grupları arasında D vitamini seviyeleri incelendiğinde ise; terme ulaşan grupta ölçülen ortalama D vitamin düzeylerinin, preterm doğum yapan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. Dahası çalışmamızda olgu grubunda ortalama serviks uzunlukları ile ortalama D vitamini düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korrelasyon ilişkisi saptanmıştır. Dolayısıyla çalışmamızda servikal uzunluk ölçümünün, preterm eylem semptomları gösteren gebelerde yüksek konsantrasyonda inflamatuvar markıları ve düşük D vitamini seviyeleri ile birlikte değerlendirmesinin preterm doğum riski adına prediktif ve tanısall öneme sahip olduğu gösterilmiştir.

8. SONUÇ

Preterm doğumun doğru ve güvenilir erken tanısı ile perinatal morbidite ve mortalitenin azaltacağı aşikardır. Vitamin D yetersizliği preterm eylem için bildirilmiş risk faktörlerinden sadece bir tanesi olmasına rağmen, son zamanlarda dünya genelinde ilgi çeken ve literatürde ilişkili raporların gün geçtikçe arttığı bir başlıktır. Çalışmamızda maternal vitamin D yetersizliği ile preterm eylem ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Üstelik D vitamininin normal gebeliği sürdürmeye yönelik immunmodulator ve anti-inflamatuvar etkisini kanıtlar nitelikte yüksek vitamin D konsantrasyonunun, düşük inflamatuvar markırları ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Bunlara ek olarak semptomatik gebelerde preterm doğumu öngörebilmek adına artmış inflamatuvar yanıt ve düşük serum vitamin D konsantrasyonunun sağladığı tanısal değere, bu laboratuvar bulguları ile kombine şekilde değerlendirilebilecek servikal uzunluk ölçümünün eklenmesi ile prediktif değer artırılabilirliği görülmüştür. Preterm doğumun erken ön tanısı anne ve bebeğe ait ciddi sağlık risklerini minimuma indirecektir. Bununla beraber dünya genelinde preterm eylem riski olan gebelerde vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin taranarak tedavi edildiği bir rutin uygulama söz konusu değildir. Vitamin D desteği güvenli, pratik ve ucuz bir tedavidir. Ancak preterm doğum riski taşıyan, düşük maternal vitamin D profili gösteren semptomatik veya asemptomatik kadınlarda bile vitamin D desteği ile daha iyi obstetrik sonuçların elde edildiğine ilişkin veriler kısıtlı sayıda ve tartışmalıdır. Bu nedenle ileride daha geniş örneklem grupları ile yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar ile çalışmamızın bulgularının karşılaştırılması sonucu, preterm eylemin tanısı ve tedavisine yeni yaklaşımlar sağlamasına yönelik verilerimizin katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

9. KAYNAKLAR

1. The American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG Practice bulletin no. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynaecol* 2016; 128(4): e155–164.
2. Seçkin, K.D., Çetinkaya, S., Karşlı, M.F., Başer, E., Tetik, K., Öz, M. and Özakşit, M.G. *Preterm Eylem Tehdidi Olgularında Akut Faz Reaktanlarının Preterm Doğumu Öngörmedeki Yeri*. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2015. 12(1):p. 6-9.
3. Kafkaslı, A. *Preterm Eylem*. *Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*, 2014. 5(5): p.106-111.
4. Beckmann C.R.B. *Obstetrik ve Jinekoloji: Preterm Doğum (Current)*. S. Cansun Demir, Ümran Küçüköz Güleç (Çeviri editörleri); Akademisyen Tıp Kitabevleri. 7. baskı 2015. p: 150-201
5. Öcal, P., Şal, V., Çepni, İ., Raşidova, M., Erkan, S., Guralp, Ş.O. *Preterm Doğum Eylemi İçin Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2008. 18(3): p.161-166.
6. Slattery, M.M., Morrison, J.J. *Preterm Delivery*. *Lancet* 2002. 360: p.1489-97
7. World Health Organisation. *World health statistics*, Geneva; 2013. p. 114.
8. Martin, J.A., Hamilton, B.E., Sutton, P.D. *Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2005*. *Natl Vital Stat Rep*. 2007. 56(6): p. 1-103.
9. Sayres, Jr WG. *Preterm labor*. *Am Fam Physician*. 2010. 81(4): p.477-84.
10. Iams, J.D. *Prediction and early detection of preterm labor*. *Obstetrics & Gynecology*. 2003. 101(2): p. 402-12.
11. Derbent, A., Turhan, A. and Öztürk, N. *Erken doğum riski ve tahmini*. *Yeni Tıp Dergisi*. 2009. 26: p.139-144.
12. Gün, İ., *Servikal Yetmezlik ve Servikal Serklaj*. *Van Tıp Dergisi*, 2009. 16(2): p. 67-72.
13. Deniz, R., Baykuş, Y., Kavak, E.Ç. *Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım*. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 2016: p.130-137.

14. Gezginç, K., Dalkiliç, E.U. *Obstetrik Acillere Yaklaşım/Management of Obstetric Emergencies*. Journal of Academic Emergency Medicine 2011; 10(3). p.128.
15. Deniz, R., Baykuş, Y. and Kavak, E.Ç. *Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım*. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 2016. (2): p.130-137.
16. Romero, R., Dey, S.K. and Fisher, S.J. *Preterm labor: one syndrome, many causes*. Science, 2014. 345(6198): p.760-765.
17. Krymko, H., Bashiri, A., Smolin, A., Sheiner, E., Bar-David, J., Shoham-Vardi, I., Vardi, H., Mazor, M. *Risk factors for recurrent preterm delivery*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2004. 113(2): p.160-163.
18. Neggers, Y., Goldenberg, R., Cliver, S. and Hauth, J. *Effects of domestic violence on preterm birth and low birth weight*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2004. 83(5): p.455-460.
19. Shiono, P., H., Klebanoff, M., A. *A review of risk scoring system for prediction of preterm births*. Clin Perinatol 1983.10: p. 107
- 20.
21. Dyson, D.C., Danbe, K.H., Bamber, J.A., Crites, Y.M., Field, D.R., Maier, J.A., Newman, et al. *Monitoring women at risk for preterm labor*. New England Journal of Medicine, 1998. 338(1). p.15-19.
22. Iams, J.D., Goldenberg, R.L., Meis, P.J., Mercer, B.M., Moawad, A., Das, A., Thom, E., et al. *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery*. New England Journal of Medicine, 1996. 334(9): p.567-573.
23. Fuchs, I., Tsoi, E., Henrich, W., Dudenhausen, J.W., Nicolaidis, K.H. *Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor*. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2004. 23(1): p.42-45.
24. Leitich, H., Brunbauer, M., Kaider, A., Egarter, C., Husslein, P. *Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. 181(6): p.1465-1472.

25. Leitich, H., Kaider, A. *Fetal fibronectin—how useful is it in the prediction of preterm birth?. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2003. 110: p.66-70.
26. Iams, J.D., Goldenberg, R.L., Mercer, B.M., Moawad, A., Thom, E., Meis, P.J., McNellis, et al. *The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. American journal of obstetrics and gynecology* 1998. 178(5): p.1035-1040.
27. Lamont, R.F. *Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2003. 110: p.71-75.
28. Heine, R.P., McGregor, J.A., Dullien, V.K. *Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. American journal of obstetrics and gynecology*, 1999. 180(1): p.S214-S218.
29. Gyetvai, K., Hannah, M.E., Hodnett, E.D. and Ohlsson, A.. *Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstetrics & Gynecology*, 1999. 94(5): p.869-877.
30. Lyon C. *Corticosteroid doses for threatened preterm labor. Evidence-Based Practice*. 2018. 21(1):p. 4.
31. Anotayanonth, S., Subhedar, N.V., Neilson, J.P., Harigopal, S. *Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004: (4).
32. Simhan, H.N., Caritis, S.N. *Prevention of preterm delivery. New England Journal of Medicine*. 2007. 357(5): p.477-87
33. Wrayzx, S., Jones, K., Kupittayanant, S., Li, Y., Matthew, A., Monir-Bishty, E., Noble, K., Pierce, et al. *Calcium signaling and uterine contractility. Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2003. 10(5): p.252-264.
34. Goodwin, T.M., Valenzuela, G., Silver, H., Hayashi, R., Creasy, G.W., Lane, R. *Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. American journal of perinatology*, 1996. 13(03): p.143-146.

35. Ledingham, M.A., Thomson, A.J., Greer, I.A. and Norman, J.E. *Nitric oxide in parturition. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2000. 107(5): p.581-593.
36. Fomin, V.P., Gibbs, S.G., Vanam, R., Morimiya, A. and Hurd, W.W. *Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium. American journal of obstetrics and gynecology*, 2006. 194(5): p.1384-1390.
37. Sadler, L., Saftlas, A., Wang, W., Exeter, M., Whittaker, J., McCowan, L. *Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. Jama*, 2004. 291(17): p.2100-2106.
38. Iams, J.D., Newman, R.B., Thom, E.A., Goldenberg, R.L., Mueller-Heubach, E., Moawad, A., Sibai, B.M., et al.. *Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. New England Journal of Medicine*, 2002. 346(4): p.250-255.
39. Lumley, J., Oliver, S.S., Chamberlain, C., Oakley, L. *Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD001055.
40. Ugwumadu, A., Manyonda, I., Reid, F. and Hay, P. *Effect of oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery. The Lancet*, 2003. 361(9375): p.2162.
41. Goldenberg, R.L., Cliver, S.P., Bronstein, J., Cutter, G.R., Andrews, W.W. and Mennemeyer, S.T. *Bed rest in pregnancy. Obstetrics and Gynecology*, 1994. 84(1): p.131-136
42. Pircon, R.A., Strassner, H.T., Kirz, D.S., Towers, C.V. *Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1989. 161(3): p.775-779.
43. Mackenzie, R., Walker, M., Armson, A. and Hannah, M.E. *Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American journal of obstetrics and gynecology*, 2006. 194(5): p.1234-1242.

44. Fidan, F., Alkan, B.M., Tosun, A. *Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği*. Türk Osteoporoz Dergisi. 2014. 20: p. 71-4.
45. Özçekik D.Ç., Koçer H., Kasım İ. *D Vitamini*. Turkish Medical Journal 2012. 6(2): p. 61-67.
46. Akkoyun H.T, Bayramoğlu M., Ekin S., Çelebi F. *D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi*. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2014. 9(3): p. 213-219.
47. Kara, İ.S., Peker, N.A. *Çocukluk Çağında D Vitamini*. Erzincan Tıp Dergisi, 2018. 1: p. 15-19.
48. Erdem, B.K., Akbas, H. *D Vitamini Ve Metabolomik*. Türk Klinik Biyokimya Derg 2018. 16(2): p. 127-94.
49. Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Orav, E.J., Lips, P., Meunier, P.J., Lyons, R.A., et al. *A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention*. N Engl J M 2012. 367: p. 40-9.
50. Yeşiltepe-Mutlu, G., Hatun, Ş. *Perinatal D vitamini yetersizliği*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011. 54: p. 87-98.
51. Karras, S.N., Wagner, C.L., Castracane, V.D. *Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes*. Metabolism. 2018. 86: p. 112-23.
52. Tamer LH., Aykanat Y., Sağır FG et al.. *Preeklampsi ve preterm doğumda nötrofil-lenfosit oranı ve 25 hidroksi D vitamini durumu*. Perinatoloji Dergisi 2017;25(3).p. 91–96
53. Shin, J.S., Choi, M.Y., Longtine, M.S., Nelson, D.M. *Vitamin D effects on pregnancy and the placenta*. Placenta. 2010. 31(12): p. 1027-34.
54. Baker, A.M., Haeri, S., Camargo, Jr C.A., Stuebe, A.M., Boggess, K.A. *A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth*. American journal of perinatology. 2011. 28(9): p. 667.
55. Zahran, A.M., Zharan, K.M., Hetta, H.F. *Significant correlation between regulatory T cells and vitamin D status in term and preterm labor*. Journal of reproductive immunology. 2018.129: p. 15-22.

56. Bodnar, L.M., Platt, R.W., Simhan, H.N. *Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes*. *Obstetrics and gynecology*. 2015. 125(2): p. 439.
57. Goldenberg RL. *The management of preterm labor*. *Obstetrics & Gynecology*. 2002. 100(5): p. 1020-37.
58. Raine T, Powell S, Krohn MA. *The risk of repeating low birth weight and the role of prenatal care*. *Obstet Gynecol* 1994. 84. p. 485–9.
59. Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Özdemir Gökmirza P, Albayrak Z, Arduç A. *The incidence of low birth weight in 5000 liveborn infants and the etiology of fetal risk factors*. *Marmara Medical Journal* 2006.19(2).p. 46-51
60. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. *The role of inflammation and infection in preterm birth*. In *Seminars in reproductive medicine* 2007 Jan (Vol. 25, No. 01, pp. 021-039). Copyright© 2007 by Thieme Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
61. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. *Intrauterine infection and preterm delivery*. *N Engl J Med* 2000. 342.p.1500–7.
62. Dodds WG, Iams JD. *Maternal C-reactive protein and preterm labor*. *J Reprod Med* 1987.32: p. 527–30.
63. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, et al. *C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery?* *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:424–9. 11.
64. Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. *Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery*. *American journal of epidemiology*. 2005 Oct 19;162(11):1108-13.
65. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, et al. *Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery*. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 268–73.
66. Lee WS, Kim TY. *Mean platelet volume and platelet distribution width are useful in the differential diagnosis of aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2010;48(11). p. 1675-1676.

67. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, et al. *Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children.* BMC Surg 2006; 6.p 15.
68. Campbell MK, Challis JR, DaSilva O, Bocking AD. *A cohort study found that white blood cell count and endocrine markers predicted preterm birth in symptomatic women.* Journal of clinical Epidemiology. 2005. 58(3).p. 304-10.
69. Yoon BH, Yang SH, Jun JK, Park KH, Kim CJ, Romero R. *Maternal blood C-reactive protein, white blood cell count, and temperature in preterm labor: a comparison with amniotic fluid white blood cell count.* Obstetrics & Gynecology. 1996;87(2).p. 231-7.
70. Chesney RW. *Vitamin-D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin.* J Pediatr. 2010.156(5).p. 698-703.
71. Witwit, S.J. *The Use of Vitamin D Supplement in Prevention of Preterm Labor.* Journal of University of Babylon. 2017. 25(2): p. 651-61.
72. Wagner, C.L.; Baggerly, C.; McDonnell, S.L.; Baggerly, L.; Hamilton, S.A.; Winkler, J.; et al. *Post-hoc comparison of vitamin D status at three time points during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015. 148.p. 256–260
73. Bodnar, L.M.; Platt, R.W.; Simhan, H.N. *Early pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes.* Obstet. Gynecol. 2015. 125. p. 439–447
74. Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. *Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies.* Nutrients. 2016. 8(5).p. 301.
75. Rodriguez, A.; García-Esteban, R.; Basterretxea, M.; Lertxundi, A.; Rodríguez-Bernal, C.; Iñiguez. et al. *Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2015;122(12).p. 1695-704.
76. Flood-Nichols, S.K.; Tinnemore, D.; Huang, R.R.; Napolitano, P.G.; Ippolito, D.L. *Vitamin D deficiency in early pregnancy.* PLoS ONE 2015. 10. e0123763.






77. Gernand AD, Simhan HN, Baca KM, Caritis S, Bodnar LM. *Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2017;124(12).p. 1874-82.
78. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. *Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review.* Ultrasound in obstetrics & gynecology. 2003;22(3).p. 305-22.
79. Liong S, Di Quinzio MK, Fleming G, Permezel M, Georgiou HM. *Is vitamin D binding protein a novel predictor of labour?.* PloS one. 2013 Oct 4;8(10):e76490.

EK: ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 612		Tarih: 24/10/2018			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma